

REVISTA

NEUROCIÊNCIAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
DISCIPLINA DE NEUROLOGIA
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA



JUNTA EDITORIAL

EDITOR EXECUTIVO

JOSÉ OSMAR CARDEAL

EDITORES ASSOCIADOS

ALBERTO ALAIN GABBAI
ESPER ABRÃO CAVALHEIRO
FERNANDO MENEZES BRAGA

CONSELHO EDITORIAL

ACARY DE SOUZA BULLE DE OLIVEIRA
CARLOS JOSÉ REIS DE CAMPOS
DELRIO FAÇANHA DA SILVA
GILBERTO MASTROCOLA MANZANO
HENRIQUE BALLALAI FERRAZ
JOÃO ANTONIO MACIEL NÓBREGA
JOÃO BAPTISTA DOS REIS FILHO
LUIZ CELSO PEREIRA VILANOVA
MARCIA MAIUMI FUKUJIMA
PAULO HENRIQUE FERREIRA BERTOLUCCI
SUSANMEIRE NEGRO MINATTI-HANUCH

REVISTA NEUROCIÊNCIAS

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

VOLUME VI – NÚMERO 2 – MAI/AGO 1998

Produção Editorial:

LEMOS EDITORIAL & GRÁFICOS LTDA.

Rua Rui Barbosa, 70 – Bela Vista
CEP 01326-010 – São Paulo/SP
Telefax: (011) 251-4300
e-mail: lemospl@netpoint.com.br

Diretor Executivo: Paulo Lemos

Diretor Comercial: Idelcio D. Patricio

Gerente Geral: Silvana De Angelo

Gerentes de Negócio: Exalta de Camargo Dias, Jefferson Motta Mendes e Jorge Rangel

Produção Editorial: Antonio Carlos De Angelo e Danielle Biancardini

Editoração Eletrônica: Fabiana Fernandes

Revisão: Ana Lúcia Sesso e Lúcia T.T. Iwassaki

Coordenadora Depto. Comercial: Elieuzza P. Campos

Atendimento às Agências de Publicidade: Valéria Silva

Representante no Rio de Janeiro: Roberto Amoêdo

Periodicidade: Quadrimestral

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

REVISTA NEUROCIÊNCIAS

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

ISSN 0104-3579

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

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

EDITORIAL 57

ARTIGOS

Morte Encefálica: Um Diagnóstico Agonizante 58
CÍCERO GALLI COIMBRA

Distúrbios do Sono, Epilepsia e Indicações para o Registro Polissonográfico – Revisão 69
MARLY DE ALBUQUERQUE, JOSÉ OSMAR CARDEAL & CARLOS JOSÉ REIS DE CAMPOS

Astrocitomas Difusos de Baixo Grau de Malignidade 75
SUZANA MARIA FLEURY MALHEIROS, JOÃO NORBERTO STÁVALE,
CLÉLIA MARIA RIBEIRO FRANCO, FERNANDO MENEZES BRAGA & ALBERTO ALAIN GABBAI

Protocolo de Tratamento Fisioterápico da Dinâmica Respiratória em Pacientes com Lesão Medular Completa em Diferentes Níveis Cervicais e Torácico Baixo 81
VALDINÉIA CÂNDIDA PEREIRA, SISSY VELOSO FONTES, JOSÉ AUGUSTO PEREZ
& MARCIA MAIUMI FUKUJIMA

Abordagem Terapêutica da Dor Neuropática na Clínica Neurológica 86
ACARY DE SOUZA BULLE OLIVEIRA & ALBERTO ALAIN GABBAI

RELATO DE CASO

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva: Relato de Caso e Correlação Anatomopatológica 96
ROBERTA ARB SABA RODRIGUES PINTO, JOÃO NORBERTO STÁVALE,
ROBERTO GOMES NOGUEIRA & ALBERTO ALAIN GABBAI

NORMAS PARA PUBLICAÇÕES

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

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

Autor(es): referir nome(es) e sobrenome(s) do modo como preferir para indexação, seu grau e posição. Referir a instituição na qual foi feita a pesquisa que deu origem ao artigo e referir o título maior de cada autor ou grupo de autores, ex.: * Professor Adjunto, ** Pós-graduando, *** Residente. Identificar o endereço para correspondência.

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

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

Texto: apresentar a matéria do artigo seqüencialmente introdução, material (casuística) e métodos, resultados, comentários (discussão e conclusões), referências bibliográficas, eventualmente agradecimentos, suporte financeiro. Não repetir no texto dados que constem de tabelas e ilustrações, bem como de suas legendas. O texto deverá ser redigido em espaço duplo; a cada início de parágrafo, dar 5 espaços. Numerar as páginas no alto e à direita.

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

Ilustrações: até duas figuras (gráficos ou fotos), com tamanho não superior a 6 x 9 cm cada. **Gráficos** devem ser encaminhados de preferência suas fotos. **Fotos** em preto e branco bem contrastadas; eventuais detalhes com setas, números ou letras. Identificar cada ilustração com seu número de ordem, nome do autor e do artigo,

com etiqueta colada no verso e nela marcada a parte superior. Não grampear, nem colar as ilustrações, embalar cada uma em separado. Encaminhar em separado as respectivas legendas. Ilustrações reproduzidas de textos já publicados devem ser acompanhadas de autorização de reprodução, tanto do autor como da publicadora. Ilustrações em cores podem ser publicadas; dado seu custo elevado, a despesa será de responsabilidade dos autores, assim como o custo por número de tabelas e ilustrações acima dos mencionados e desde que sua publicação seja autorizada pela editora. As fotos não serão devolvidas aos autores. Manter os negativos das mesmas.

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

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

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

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

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

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

Endereçar os trabalhos a:

Prof. Dr. José Osmar Cardeal
Rua Borges Lagoa, 873 - Cj 11
CEP 04038-031 - São Paulo
e-mail: cardeal@ibm.net

A partir do presente número, a Revista Neurociências manterá particular empenho para fazer constar, em cada número, um artigo sobre caso clínico com correlação anatomopatológica, visando fornecer informações necessárias para a prática diagnóstica, como o caso de encefalopatia multifocal progressiva desse periódico.

O artigo “Morte encefálica: um diagnóstico agonizante”, apresentado pelo professor Cícero Coimbra, constitui não apenas um acervo de informações técnicas, obtidas do desenvolvimento da neurociência moderna, mas também identifica a necessidade de encontrar-se as evidências científicas que possam proteger, com segurança, a vida de pacientes submetidos a procedimentos diagnósticos de morte encefálica.

Os resultados dos estudos sobre os gliomas de baixo grau de malignidade ainda são muito controvertidos. As dificuldades iniciam-se com o diagnóstico, pois nem sempre a tomografia computadorizada ou mesmo a ressonância nuclear magnética permite diferenciá-los de lesões benignas. De outro lado, não há consenso sobre o tratamento mais eficaz para esses casos. A revisão de Malheiros e colaboradores possibilita-nos melhor entender esse tema.

As manifestações clínicas decorrentes de lesões medulares, incluindo disfunções respiratórias, são bem conhecidas pelos neurologistas, neurocirurgiões e profissionais afins, dentre esses os fisioterapeutas. Pereira e colaboradores desenvolveram um protocolo de tratamento fisioterápico respiratório, fundamentado em conhecimento anatômico e funcional, cuja aplicação pode melhorar a expectativa e a qualidade de vida desses pacientes.

Muitos dilemas diagnósticos surgem em pacientes com manifestações clínicas de ocorrência durante o sono, quando as informações anamnéticas muitas vezes são insuficientes para firmar o diagnóstico correto. Nesse particular, destacam-se os efeitos recíprocos de crises epiléticas e sono. Albuquerque e colaboradores apresentam-nos uma revisão sobre esse tema e também sobre os subsídios de estudos polissonográficos nesses casos.

Finalmente, encontramos em “Abordagem terapêutica da dor neuropática na clínica neurológica”, dos autores Oliveira e Gabbai, um extenso conjunto de informações que nos auxilia na abordagem da dor, em particular da dor neuropática.

José Osmar Cardeal

Morte Encefálica: Um Diagnóstico Agonizante

Cícero Galli Coimbra*

RESUMO

A primeira parte deste texto oferece uma breve visão histórica da redefinição de morte como encefálica, com particular enfoque voltado para a crítica direcionada aos critérios correntemente utilizados para o seu diagnóstico, a qual tem sido freqüentemente desconsiderada em revisões pretensamente exaustivas do assunto. Na segunda parte, o autor discute a validade dos mesmos critérios, analisados à luz do fenômeno da penumbra isquêmica, propondo novos conceitos fisiopatológicos, designados como penumbra isquêmica regional e global. Segundo esses conceitos, os critérios em uso corrente não excluem do diagnóstico de morte encefálica os pacientes que se encontrem com o fluxo sanguíneo global ou regionalmente situado na faixa própria da penumbra isquêmica, em consequência dos níveis submáximos de hipertensão intracraniana ou de oclusão parcial da artéria basilar. Nesses pacientes, a aplicação do teste da apnéia, em razão da hipotensão arterial severa e do aumento da pressão intracraniana associados a ele, pode determinar colapso irreversível da circulação encefálica, induzindo a morte que deveria apenas diagnosticar. O valor terapêutico da hipotermia moderada e da trombólise intra-arterial, como alternativas éticas e eficientes ao teste da apnéia é discutido.

UNITERMOS

Morte encefálica, penumbra isquêmica, isquemia, hipertensão intracraniana, hipotermia, trombólise.

*“É livre a expressão da atividade intelectual, artística, científica e de comunicação, independentemente de censura ou licença.”
(Art.5º, inciso IX da Constituição Federal)*

DADOS HISTÓRICOS

Em dezembro de 1967 Christian Barnard e sua equipe realizaram o primeiro transplante cardíaco na Cidade do Cabo, África do Sul. Nos dias que se seguiram, a façanha dos cirurgiões sul-africanos literalmente explodiu na mídia internacional, apontada como marco tecnológico da medicina do século XX, a ensejar a sobrevida em tórax alheio do órgão literariamente encarado como repositório das emoções de um indivíduo. Até então, segundo os padrões internacionais, para o diagnóstico de morte requerer-se-ia a parada da função cardíaca. Ao ser indagado pela revista Newsweek quanto a haver-se esperado a parada espontânea do coração da doadora para o início do ato cirúrgico, Marius Barnard (irmão de Christian, e também ele membro da equipe) aponta a pergunta como “impertinente” e acrescenta: “Nossa obrigação encontrava-se estabelecida para com o receptor, não para com a garota (a doadora).” “Você está morto quando seu médico assim afirma...” conclui o repórter¹⁶.

Apenas um mês depois, em janeiro de 1968 reuniram-se dez médicos membros da Harvard University (EUA) (cirurgiões transplantadores, neurologistas, psiquiatras e anesthesiologistas), além de um teólogo, um jurista e um historiador, compondo o chamado Harvard Ad Hoc Committee (comissão constituída circunstancialmente, sem planejamento prévio, para atender a um propósito específico), para redefinir a morte. Em nenhum momento ao longo dos trabalhos do Committee cogita-se discutir se tal reformulação conceitual pode ou deve ser feita, mas apenas como fazê-la. Médicos transplantadores e neurologistas contrapõem-se, buscando priorizar, uns e outros respectivamente, a precocidade ou a segurança do diagnóstico. Recuam os neurologistas, aceitando 24 horas de observação clínica em lugar dos 3 dias inicialmente propostos¹⁶. Em menos de 6 meses o Committee concluiu seu trabalho, cujo resultado foi publicado quase imediatamente, no

* Professor Adjunto do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia. Chefe da Disciplina de Neurologia Experimental. Universidade Federal de São Paulo.

número de agosto daquele mesmo ano da revista da American Medical Association – JAMA, em caráter deliberativo-convencional, sem explicações fisiopatológicas e sem referências bibliográficas de cunho científico. Essencialmente as deliberações da Comissão incluíam a constatação do coma aperceptivo e da ausência dos reflexos cefálicos, o teste da apnéia (originalmente com 3 minutos de duração, sem pré-hiperoxigenação e sem “oxigenação passiva” durante o teste), e a confirmação eletrencefalográfica da ausência da atividade elétrica cerebral. Inicialmente os autores anunciaram suas motivações, apontando entre elas que “Critérios obsoletos para a definição de morte podem levar a controvérsias na obtenção de órgãos para transplante”³.

Em extensa análise das reuniões do Harvard Ad Hoc Committee e dos acontecimentos e motivações que precederam e acompanharam o seu trabalho, Mita Giacomini¹⁶ acusa a inadequação ética da presença de cirurgiões transplantadores no Committee, lembrando que a própria Harvard não os reconheceu como sendo profissionais indicados para atuarem no melhor interesse do paciente em coma. Saliencia que, na elaboração do artigo que veiculou o trabalho do Committee, foram omitidas as controvérsias ocorridas entre os membros, bem como relatos de casos de recuperação ocorridos em pacientes em coma aperceptivo e com eletrencefalograma isoeletrico, levantados pela American EEG Society. Em face desses relatos, o Committee decidiu-se apenas pela elaboração de critérios de exclusão, apontando a possibilidade de depressão da atividade do SNC por drogas ou por hipotermia como impedimentos para o diagnóstico, de forma a minimizar a possibilidade de diagnóstico falso-positivo. Concluindo, Giacomini declara, ao final de seu artigo: “A história da emergência da morte encefálica nos anos sessenta ilustra como ‘olhos’ interessados têm construído visões peculiares da morte. Redefinir a morte não foi simplesmente um exercício técnico, mas um ato estético destinado a acomodar no mesmo quadro clínico o paciente comatoso desenganado, o morto e o doador de órgãos”.

Preenchendo a lacuna provocada pela ausência de explicações fisiopatológicas que não acompanharam as resoluções do Harvard Ad Hoc Committee, médicos suecos e alemães propuseram, no início da década de setenta, a utilização da angiografia cerebral como teste diagnóstico confirmatório^{5,7}. Justificar-se-ia a sua realização pela proposição de que a ausência de circulação encefálica, provocada pela máxima elevação da pressão intracraniana, encontrar-se-ia subjacente ao coma aperceptivo associado à apnéia e à abolição dos reflexos cefálicos. Dessa forma, a persistência de tal

estado neurológico por muitas horas comprovaria o irreversível comprometimento da vitalidade do encéfalo.

Em contrapartida, o artigo publicado pelo Harvard Ad Hoc Committee desencadeou a realização de um estudo (American Collaborative Study on Coma and Apnea) prospectivo envolvendo nove instituições hospitalares norte-americanas, destinado a avaliar a correlação clínico-patológica de casos de coma e apnéia^{1,40}. O estudo chegou a envolver o acompanhamento de 503 casos de coma e apnéia, dentre os quais foram feitas 226 autópsias. Sua conclusão mais importante foi a de que nenhuma manifestação ou conjunto de manifestações neurológicas pode ser invariavelmente correlacionada com um encéfalo difusamente destruído – o chamado “encéfalo do respirador”. Verificou-se que nem mesmo entre pacientes que permanecem em coma associado à apnéia (sob ventilação mecânica) e a ausência de reflexos cefálicos por pelo menos 48 horas antes da parada cardíaca – tempo suficiente para a maturação histopatológica da necrose do tecido nervoso sob isquemia completa – a frequência de casos com alterações histopatológicas compatíveis com o “encéfalo do respirador” não ultrapassa 40%⁴⁰.

Demonstrando a larga margem de erro a que se encontram expostos os pacientes submetidos aos métodos diagnósticos de morte encefálica, Gaetano Molinari, um dos participantes do American Collaborative Study, acrescentou novos dados obtidos através daquele estudo²⁹. “Dentre os 503 pacientes em coma profundo e apnéia, apenas 36 foram inicialmente identificados através da história clínica como havendo voluntariamente ingerido drogas depressoras do sistema nervoso. Em 313 pacientes, amostras de sangue foram coletadas em tempo para detectar-se níveis mensuráveis de barbitúricos, que foram identificados em 61 casos. Um *screening* inicial revelou outros 25 casos envolvendo drogas entre portadores de lesões estruturais diagnosticadas, sob suspeita de “morte encefálica”. Uma avaliação mais cuidadosa, incluindo análise laboratorial elevou esse número para 87. Portanto, o número de casos envolvendo drogas aumentou dramaticamente com a sensibilidade e cuidado dos procedimentos utilizados na avaliação dos pacientes”.

Em 1981 uma comissão, nomeada pelo governo norte-americano para promover o estudo de problemas éticos em medicina e em pesquisa biomédica e comportamental, publicou o resultado da avaliação feita por 57 médicos por ela designados como consultores para a avaliação dos critérios mais apropriados para o diagnóstico de morte³². Sem trazer ainda qualquer referência bibliográfica sobre o assunto, a *President's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research* essencialmente

reafirmou o posicionamento da Harvard Ad Hoc Committee. Em lugar de apoiar-se em citações, justificou-se apenas através da vivência médica em claro exemplo de orientação clínica não fundamentada em evidências científicas: "...centros médicos com experiência substancial no diagnóstico neurológico de morte não relatam casos de retorno das funções neurológicas após uma parada de 6 horas, documentada pelos exames clínico e eletrencefalográfico"³². Ao assumir tal posicionamento, a *President's commission...* decidiu-se por ignorar os dados do American Collaborative Study⁴⁰ demonstrando que, em 7% dos casos, o quadro de coma aperceptivo associado à apnéia e à ausência dos reflexos cefálicos por 6 horas não correlaciona-se com parada cardíaca iminente, o que implica em recuperação ao menos parcial da função neurológica.

Na década de oitenta diversos autores acusaram a evidente confusão entre diagnóstico e prognóstico presente na elaboração dos critérios "diagnósticos". Denunciam que ao inferir-se, antecipar-se, ou prever-se, com base na persistência do coma associado à ausência de reflexos cefálicos e apnéia ao longo de algumas horas, que a recuperação não irá ocorrer jamais, está-se recorrendo à mecânica própria de um prognóstico – não de um diagnóstico. Acrescentaram que mesmo a demonstração de parada cardíaca iminente em 100% dos casos de uma amostra (como ocorre, segundo o American Collaborative Study⁴⁰, quando a ausência dessas funções neurológicas sustenta-se por pelo menos 48 horas) demonstra apenas que tais pacientes estão morrendo, nada indicando em relação a estarem mortos.

Destaca-se entre as publicações que veiculam tal crítica, a de Shewmon³⁵, pelo claro estudo estatístico que a ilustra. Conforme este autor, após acompanhar-se a evolução natural de N pacientes em coma preenchendo os critérios "diagnósticos" de morte encefálica e demonstrar-se que nenhum deles se recupera, ainda assim a probabilidade de que o próximo paciente a ser acompanhado viesse a recuperar-se é calculada como igual a $1/(N + 2)$. Ou seja, em um estudo envolvendo um número hipotético de 98 pacientes que não se recuperaram, o 99º caso a ser agregado ao estudo teria uma probabilidade de recuperação igual a 1% – percentual longe de ser desprezível em face da matéria em questão. A gravidade do que se está a decidir (vida ou morte de um indivíduo) leva, segundo Shewmon, a uma absoluta intolerância para com diagnósticos falso-positivos, invalidando a utilização de estudos clínicos, independentemente de quantos casos envolvam, para o suporte do prognóstico de morte, tal como é identificada de fato a morte encefálica.

Já na atual década, Jeret e Benjamin²⁰, motivados pela ocorrência de um caso de parada cardíaca fatal durante a execução do teste da apnéia em sua instituição hospitalar, passaram a acompanhar prospectivamente o estado hemodinâmico dos casos seguintes submetidos ao teste, acumulando dados relativos a 70 testes executados conforme os padrões preconizados internacionalmente. Além de confirmarem a eventual ocorrência de parada cardíaca, verificaram o desenvolvimento de hipotensão severa em cerca de 40% dos casos durante o teste. Em resposta a dúvidas relativas à relevância de seus resultados contrapostas por Wijdicks⁴³, conclamaram o concurso de juristas, religiosos e estudiosos da ética para a avaliação das implicações de seus resultados²¹.

Em 1995, Wijdicks⁴² publicou sua revisão sobre o assunto, da forma como é visto em reuniões promovidas pela Academia Americana de Neurologia. Seu texto propõe-se primeiramente a enquadrar as orientações para o diagnóstico de morte encefálica segundo os padrões preconizados para o exercício da medicina com base em evidências científicas. No entanto, entre as 95 citações apresentadas, não há nem ao menos uma única referência a um trabalho caracterizado como "classe I" (estudos prospectivos controlados).

No entanto, em reedição à atitude da Harvard Ad Hoc Committee³ e da *President's commission...*³², a Academia Americana de Neurologia, identificada na figura de seu porta-voz (Wijdicks), abandona a ciência, arvorando-se em legisladora do assunto. Em franca contradição à sua intenção preambular de adequar o diagnóstico de morte encefálica às evidências científicas, omite todas as publicações com conteúdo questionador à validade dos critérios adotados, ao mesmo tempo em que sentencia, sem apoiar-se em qualquer citação: "A morte encefálica é um diagnóstico clínico". Em outras palavras, pretendem Wijdicks e seus representados que o diagnóstico de irreversibilidade da lesão encefálica deva ser caracterizado tão-somente através da identificação clínica do coma aperceptivo associado à ausência dos reflexos cefálicos, utilizando-se unicamente o chamado "teste da apnéia" para confirmação; apontam como desnecessários tanto o período de observação como a execução de exames laboratoriais confirmatórios. Demonstrando peculiar liberdade legislatória, avaliam a sensibilidade de tais exames através da frequência com que mostram resultados concordantes com a avaliação clínica: o eletrencefalograma (EEG) mostrar-se-ia inútil em 20% dos casos, segundo tal visão, porque esse é o percentual em que não concorda com a avaliação clínica.

Demonstrando a indissociabilidade do diagnóstico de morte encefálica e da causa do transplante, o autor⁴² dedica um trecho de seu texto à aplicabilidade prática de seu trabalho, aconselhando o leitor a como abordar a família do paciente para a obtenção dos órgãos transplantáveis: “Sugere-se a seguinte abordagem. À família deve-se dizer em termos inequívocos que o paciente está morto. A ventilação mecânica, bem como fluidos e medicamentos para estabilização da pressão sanguínea são administrados apenas para a obtenção de órgãos e mediante a permissão para a doação. A recusa pelos familiares em permitirem a retirada dos órgãos remove a razão para a continuidade da terapia de suporte, e a ventilação mecânica deve ser suspensa depois de ter-se permitido à família tempo suficiente para consideração do assunto e para visita. Quando a família permite a retirada dos órgãos, o coordenador local de transplantes deve ser notificado”.

Em 1997, Robert Truog, chefe do Serviço de Anestesiologia Pediátrica da Harvard Medical School apresenta uma versão claramente oposta ao pretensão embasamento científico do diagnóstico³⁸. Em termos claros anuncia, logo à abertura de seu artigo de revisão que “Apesar de sua familiaridade e larga aceitação, o conceito de ‘morte encefálica’ permanece incoerente em teoria e confuso na prática. Além disso, o único propósito atendido pelo conceito é o de facilitar a obtenção de órgãos para transplante”. Aponta para a incoerência em adotar-se a hipotermia como um critério de exclusão: em sendo o cérebro o responsável pelo controle da temperatura, a ausência de hipotermia indica a preservação de sua vitalidade; no entanto, os critérios correntes somente permitem que o diagnóstico da morte do encéfalo em pacientes que não estejam hipotérmicos. Menciona que, ao serem confrontados com tal contradição, os próprios autores dos critérios de morte encefálica adaptaram seu posicionamento. Passaram a afirmar que nem todas as células encefálicas devem estar mortas para a caracterização do diagnóstico, dessa forma adensando a neblina sobre a fronteira entre vida e morte.

Truog aponta também para a elevação da pressão sanguínea e da frequência cardíaca que cirurgias têm observado por ocasião da incisão para retirada de órgãos para transplante^{17,30,41} – reação à dor classicamente mediada pelo tronco encefálico, cuja lesão deveria ser caracterizada como irreversível segundo os critérios vigentes. Reclama atenção para a deficiente correlação clínico-patológica previamente relatada em 226 autópsias de casos de coma e apnéia pelo American Collaborative Study^{1,40}. Reitera a inerente confusão conceitual entre as expressões morto e morrendo inerente aos critérios propostos para o diagnóstico (em

realidade prognóstico) de morte encefálica: “Esta confusão conceitual pode ser claramente apreciada ao considerar-se a situação de indivíduos que estão morrendo em razão de condições não associadas a déficits neurológicos severos. Se uma constelação de testes pudesse identificar um subgrupo de pacientes com câncer metastático que invariavelmente sofressem parada cardíaca em um determinado prazo, por exemplo, com certeza confortavelmente concluiríamos que tais pacientes estariam morrendo, mas não poderíamos dizer claramente que já se encontrariam mortos”.

Este texto agrega às críticas vigentes na literatura médica quatro questões fundamentais: (1) como a descoberta da chamada zona de penumbra isquêmica invalida completamente a fundamentação teórica da mecânica diagnóstica empregada na identificação da morte encefálica; (2) como a aplicação do teste da apnéia pode de fato induzir a lesão irreversível do encéfalo, mas não diagnosticá-la; (3) como a indução de hipotermia moderada ou a administração intra-arterial de agentes trombolíticos pode promover a recuperação neurológica desses pacientes, desde que não tenham sido submetidos ao teste da apnéia; (4) como os testes “confirmatórios” em nada contribuem para a confirmação da morte encefálica.

O conteúdo apresentado aqui encontra-se mais extensamente discutido no web site da Universidade Federal de São Paulo (<http://www.epm.br>), na parte indicada como “Serviços ao Público”, em três textos lá disponíveis, um dos quais redigido em inglês.

Da incoerência subjacente aos critérios “diagnósticos” de morte encefálica

A fundamentação do diagnóstico clínico da morte encefálica encontra-se agora invalidada pela larga aceitação dos conceitos relativos à “zona de penumbra” da isquemia focal, propostos ao início da década de oitenta, e que foram posteriormente confirmados em laboratório. Reconhece-se largamente agora que, quando o tecido nervoso é alimentado por um fluxo sanguíneo encefálico (FSE) residual muito baixo (menor que 10 a 15 ml.100g-1.min-1), a evolução para a lesão irreversível é relativamente rápida, talvez uma hora ou menos¹⁴. Submetido a uma redução menos profunda do FSE (da ordem de 15 a 35 ml.100g-1.min-1), no entanto, o tecido nervoso tem sua atividade sináptica suspensa (e portanto mantém-se funcionalmente inativo), mas consegue manter-se viável por muitas horas, provavelmente mais que um dia, sem que os neurônios atinjam o estágio de despolarização terminal que dá início ao processo de desintegração celular¹⁴.

Devido à lenta progressão do edema, é não somente possível, mas até mesmo provável, que pacientes que preenchem os critérios clínicos preliminares para o diagnóstico de morte encefálica mantenham-se ao longo de muitas horas com um FSE globalmente situado entre 15 e 35 ml.100g-1.min-1. Portanto, apesar de não apresentarem respostas dependentes da atividade sináptica (consciência, reflexos cefálicos e atividade respiratória espontânea), manter-se-iam ainda com a integridade do encéfalo preservada até antes de o FSE atingir valores inferiores a 20% do normal, quando então se desencadearia a despolarização terminal das células neuronais, a qual ao persistir por cerca de 1 hora caracterizaria, somente então, o estado de irreversibilidade. Por apresentarem-se de fato nessa condição – aqui chamada de **Penumbra Isquêmica Global (G.I.P.)**, alguns casos de “morte encefálica” poderiam mesmo vir a recuperar-se espontaneamente, desde que o processo expansivo determinante do coma não seja tão extenso ou intenso que venha deteriorar o FSE para níveis inferiores ao limiar desencadeador do processo de lesão celular (15 ml.100g-1.min-1). Recuperar-se-iam com a resolução espontânea do edema determinante do efeito de massa que aumenta a pressão intracraniana e reduz o FSE.

A hipótese da G.I.P. é inteiramente compatível com o fato de não mais que 40% dos pacientes que permanecem em coma, apnéia (dependentes de ventilação mecânica) e com ausência dos reflexos cefálicos por pelo menos 48 horas, apresentam as características próprias do “encéfalo do respirador”⁴⁰ por ocasião da autópsia: em muitos desses casos o FSE deve manter-se por muitas horas acima do limiar de despolarização terminal das células nervosas (15 ml.100g-1.min-1), impedindo o desencadeamento da necrose tecidual.

Há diversas outras evidências indiretas, já relatadas, que dão suporte à G.I.P. O estudo de Schrader et al.³⁶, relativo à preservação da função hormonal hipotalâmica e hipofisária por várias horas em seis pacientes com o diagnóstico clínico de morte encefálica, “diagnóstico” esse pretensamente confirmado através da circulação intracraniana inaparente ao estudo angiográfico. Evidentemente, o hipotálamo não pode manter a produção de fatores hormonais se suas células tiverem atingido a despolarização terminal. Dessa forma, a preservação funcional do hipotálamo nesses pacientes indica necessariamente que: (1) o limite de resolução da angiografia é insuficiente para detectar sequer níveis circulatórios ainda suficientes para a sustentação da função especializada das células hipotalâmicas, e portanto (2) insuficiente também para a detecção de níveis de FSE apenas capazes de prevenir a

despolarização terminal de todas as células encefálicas, já que o limiar circulatório em que se despolarizam as células é comum a todas elas (porque dependente da inativação da mesma enzima – a Na⁺, K⁺ ATPase) e necessariamente inferior àquele em que anula-se a sua função especializada; (3) o limiar circulatório de sustentação da função sináptica é superior ao da função secretora do hipotálamo, já que os pacientes envolvidos no estudo tinham suprimida a primeira, mas não a última, em face de um determinado déficit circulatório intracraniano. Essa possibilidade é fortemente indicada pelo fato de que o consumo normal de glicose pelo córtex cerebral (cuja atividade especializada é totalmente dependente da função sináptica) é muito superior ao do hipotálamo, que apresenta apenas a terça parte do consumo tecidual de glicose encontrado naquela estrutura²¹.

Há que salientar a conclusão dos próprios autores³⁶ em relação aos resultados alcançados: “Conseqüentemente, assumimos que uma circulação suficiente para impedir a necrose, mas insuficiente para ser demonstrada através da angiografia, encontra-se mantida.”

O relato de Kosteljanetz et al.²², que verificaram a persistência de imagens vasculares vertebrobasilares e durante vários dias através de angiografias seriadas em um paciente com o diagnóstico de morte encefálica firmado de acordo com os critérios clínicos vigentes, indica, adicionalmente, que mesmo carregado por um FSE já inferior a 35 ml.100g-1.min-1, o meio de contraste intravascular pode ainda propiciar a projeção de sombras suficientemente densas para que possam ser visualizadas as imagens dos vasos intracranianos no filme angiográfico. Tomados em seu conjunto, portanto, os dados de ambas as publicações^{22,36} permitem compor o quadro apresentado na figura 1.

Como não se pode excluir que pacientes identificados como mortos pelos critérios clínicos encontrem-se de fato em G.I.P., há que analisar-se as conseqüências do teste da apnéia sobre o FSE desses pacientes. O teste da apnéia busca submeter o centro respiratório ao estímulo intenso provocado pela hipercapnia severa. Procura-se fazer com que o dióxido de carbono se acumule no sangue arterial, de forma que os níveis de pressão parcial desse gás atinjam pelo menos 60-65 mmHg. Afirma-se que esses níveis específicos representariam um estímulo capaz de fazer com que, infalivelmente, estando com a vitalidade preservada, o centro respiratório volte a movimentar o diafragma, ainda que transitória, parcial ou fragmentariamente.

Evidentemente, no entanto, o centro respiratório não pode responder a qualquer estímulo, por maior que seja a sua intensidade, se encontrar-se submetido a níveis

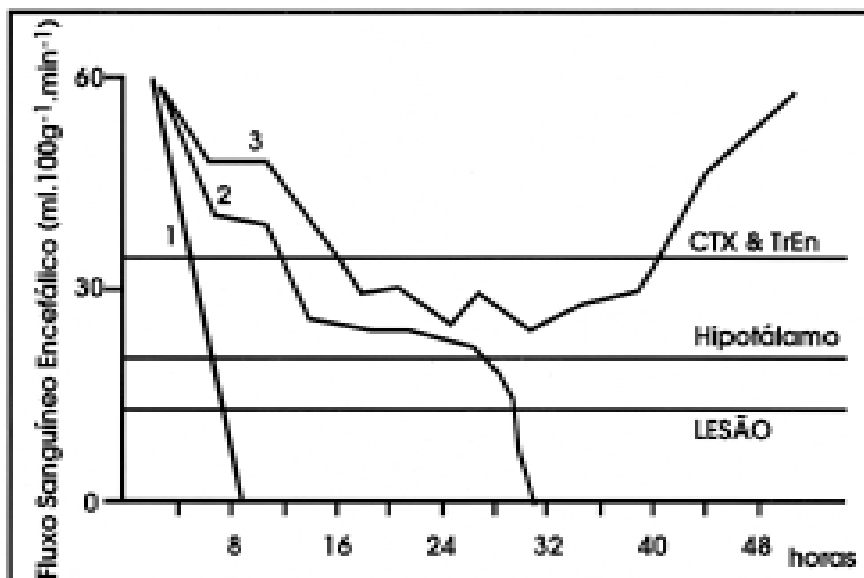


FIGURA 1

Evolução do fluxo sanguíneo encefálico ao longo de 2 dias de sobrevida em três casos hipotéticos de traumatismo cranioencefálico severo. De acordo com o conhecimento proporcionado pela “penumbra” isquêmica salientam-se as manifestações clínicas que ocorrem à medida que o nível circulatório torna-se primeiramente inferior ao mínimo necessário para manutenção das funções encefálicas dependentes da atividade sináptica (atividade do córtex cerebral e do tronco encefálico – CTX & TrEn) e, a seguir, insuficiente para manutenção das funções secretoras do hipotálamo. Ao contrário do que ocorre no caso 1, verifica-se (caso 2) que a situação de real irreversibilidade pode ser atingida somente após o decurso de um período muito superior às 6 horas propostas como observação prognóstica, consideradas suficientes para o anúncio da “morte encefálica”, e que a irreversibilidade pode não vir a instalar-se (caso 3), havendo tempo suficiente, mesmo assim, para que, com os critérios “diagnósticos” de morte encefálica satisfeitos, os órgãos vitais sejam retirados.

circulatórios próprios da penumbra isquêmica, ainda que nessa situação a vitalidade do tecido nervoso encontra-se preservada, pela simples razão de que também sua função é dependente da atividade sináptica. O centro respiratório somente poderia reassumir o controle diafragmático se o teste da apnéia paralelamente elevasse a pressão de perfusão do tecido nervoso.

No entanto, o efeito do teste sobre a pressão de perfusão é justamente o oposto, pois o teste pode tanto induzir aumento da pressão intracraniana como redução da pressão arterial, levando ao colapso irreversível da circulação intracraniana e, dessa forma, induzindo a lesão irreversível do encéfalo, a qual deveria pretensamente apenas diagnosticar. Reconhecendo-se o dióxido de carbono, como o mais eficiente modulador da vasomotricidade cerebral, verificou-se há longo tempo que a hipocarbúria reduz, ao passo que a hipercarbúria aumenta a pressão intracraniana através da redução e do aumento do calibre dos vasos sanguíneos intracranianos, respectivamente. A aplicação desses princípios tem feito com que se empregue a hiperventilação no

tratamento dos pacientes com hipertensão intracraniana de forma a manter-se a pressão parcial do dióxido de carbono (PaCO_2) um pouco abaixo dos valores normais (35-45 mmHg), especificamente entre 25 e 30 mmHg. Espera-se que, com essa moderada redução da PaCO_2 , o volume de sangue intracraniano seja predominantemente reduzido em relação ao fluxo sanguíneo encefálico – o qual viria de fato a elevar-se através da diminuição da pressão intracraniana resultante dessa manobra⁴⁵. Muito embora seja verdade que a vasculatura encefálica de pacientes com traumatismo craniano e elevada pressão intracraniana não seja tão sensível às alterações da PaCO_2 como são os vasos sanguíneos normais, alguma resposta persiste, mesmo em pacientes em coma profundo. Nesses pacientes, devido à reduzida complacência intracraniana, mesmo o menor aumento do volume sanguíneo cerebral pode resultar em severa piora da hipertensão intracraniana^{25,27,28}.

Muitíssimo mais grave do que a exacerbação da hipertensão intracraniana determinada pelo teste da apnéia, revela-se a hipotensão arterial induzida em cerca

de 40% dos pacientes submetidos a esse procedimento¹⁹. Conforme se sabe há pelo menos 15 anos^{24,27}, a hipotensão arterial tem conseqüências catastróficas e irreversíveis sobre pacientes portadores de hipertensão intracraniana, como, por exemplo, as vítimas de traumatismo craniano severo (condição que mais freqüentemente leva ao “diagnóstico” de morte encefálica no Brasil). Conforme dados levantados através do Traumatic Coma Data Bank, a simples ocorrência de um episódio isolado de hipotensão (pressão arterial sistólica < 90mmHg) pode elevar de 27% para 60% o percentual de pacientes com traumatismo craniano severo, que evoluem para a morte ou para o estado vegetativo persistente, elegendo-se por isso a prevenção da hipotensão, dentre todas as medidas terapêuticas voltadas para o benefício desses pacientes, como a medida mais fundamental, e provavelmente a conduta que, de forma isolada, responde pelo sucesso dos mais modernos protocolos adotados nos melhores centros internacionais no manejo desses pacientes^{8,9}.

Ao contrário dos indivíduos normais e de alguns daqueles que apresentam hipertensão intracraniana secundária a outras causas, para os quais a pressão de perfusão encefálica (calculada pela diferença entre a pressão arterial média, que favorece o fluxo sangüíneo, e a pressão intracraniana, que se opõe a ele) necessária para sustentar o fluxo sangüíneo encefálico pode ser tão baixa quanto 40 mmHg, os pacientes portadores de traumatismo craniano severo necessitam de níveis de pressão de perfusão da ordem de 80 a 90 mmHg para sustentarem a circulação encefálica. Nesses casos mesmo reduções moderadas e breves da pressão de perfusão podem levar à isquemia cerebral catastrófica e permanente, a qual não pode ser revertida nem mesmo com o restabelecimento imediato dos níveis pressóricos normais ou indução de níveis supranormais de pressão de perfusão²⁷. É possível que o colapso circulatório dê oportunidade ao estabelecimento de tensão superficial entre as faces luminais do endotélio.

Os efeitos da hipotensão tornam-se ainda mais graves quando associados à hipóxia^{8,9}, a qual também é determinada pelo teste da apnéia em cerca de 13% dos casos ($PaO_2 < 70$ mmHg), mesmo sendo o teste aplicado conforme as medidas preventivas preconizadas, como a hiperoxigenação prévia e a “oxigenação passiva” aplicada durante o procedimento^{4,19,31,34}.

Torna-se evidente, portanto, em virtude de os fundamentos básicos do tratamento das vítimas de traumatismo craniano severo passam a ser contrariados pelos efeitos colaterais irreversíveis do procedimento, que a aplicação do teste da apnéia representa, indiscutivelmente, o abandono das prioridades direcionadas

à preservação da vida do paciente. Como o diagnóstico de morte encefálica tem tido como única utilidade o aumento da disponibilidade de órgãos³⁸, a sua aplicação sistemática acarreta responsabilidades inegáveis a quantos o preconizem ou adotem, que se tornam amplificadas pela associação dessas práticas à doação presumida. A ocorrência de hipotensão severa em 40% dos pacientes indica que, pelo menos, esse percentual pode ter a morte induzida por colapso irreversível da circulação intracraniana, e não apenas diagnosticada pelo procedimento, tornando destituída de significado, a execução subsequente de testes confirmatórios como a angiografia cerebral ou o EEG.

A comparação da evolução clínica dos casos submetidos ou não ao teste da apnéia traz evidências adicionais a essa asserção. Em contraposição ao percentual de 7% dos pacientes que não evoluem para a parada cardíaca quando não são submetidos ao teste, apesar de manterem-se em coma, apnéia e ausência dos reflexos cefálicos por 6 horas⁴⁰, a execução do teste da apnéia eleva para 100% a ocorrência posterior de morte por parada cardíaca, sem no entanto, paradoxalmente, excluir qualquer paciente com o mesmo quadro clínico preliminar do “diagnóstico” de “morte encefálica”^{13,18,19,33}. Em outras palavras, como esse procedimento “diagnóstico” não exclui a fração dos pacientes em coma que sem ele sobreviveriam, evidencia-se que de fato determina a morte em pelo menos 7% dos casos.

Por outro lado, a percepção dos efeitos catastróficos da hipotensão sobre o FSE desses pacientes escancara ainda mais a incoerência de afirmações anedóticas como “Nenhum dentre esses pacientes vem a recuperar-se”, freqüentemente ouvidas em defesa dos critérios diagnósticos em uso corrente. Evidentemente a progressão da hipertensão intracraniana leva à insuficiência hipotalâmica. Assim, condições resultantes dessa insuficiência, como o diabetes insípido, ao determinarem a deterioração das condições hemodinâmicas desses pacientes podem, da mesma forma como o teste da apnéia, induzir colapso irreversível da circulação intracraniana. Evidente se torna, portanto, que a perda da função encefálica leva à necrose do tecido nervoso, seqüencialmente, ficando destituída de sentido a asserção de que a perda da função neurológica demonstra morte. Portanto, estão morrendo, não mortos, e podem ser recuperados por uma abordagem terapêutica que contemple de forma realística as características fisiopatológicas dessa situação, tal como se propõe a seguir. Ademais, os defensores dessa afirmação anedótica, freqüentemente complementam-na, dizendo “Nenhum dentre esses pacientes vem a recuperar-se...quando os critérios diagnósticos são apropria-

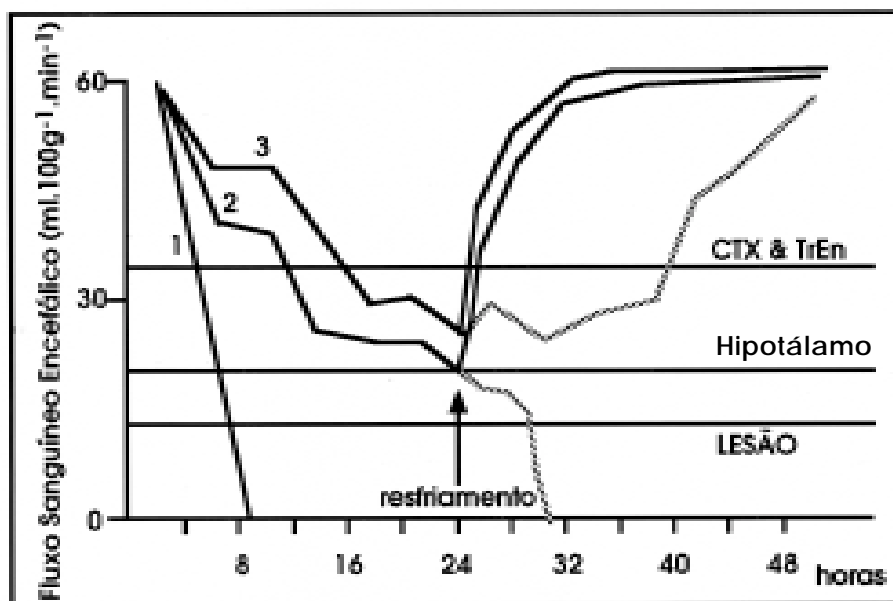


FIGURA 2

Efeito da indução de hipotermia moderada (33°C) sobre o fluxo sanguíneo encefálico, interrompendo a evolução natural (demonstrada na figura 1) dos casos 2 e 3, 16 horas após o traumatismo craniano severo, conforme a metodologia aplicada por Metz et al., 1996 (ref. 26). Tal como ocorreria com o tratamento iniciado com 24 horas de sobrevida, nota-se que o caso nº 1 (já manifestando apnéia e perda dos reflexos cefálicos há cerca de 12 horas) não mais seria beneficiado pelo tratamento. Ao contrário, os casos 2 e 3 teriam suas recuperações viabilizada e antecipada, respectivamente, apesar de encontrarem-se com os mesmos sinais neurológicos apresentados pelo caso 1 há 8 (caso 2) e 12 horas (caso 3), por ocasião do início do resfriamento.

damente aplicados”. Colocam-se assim na constrangedora posição de socorrerem-se do próprio teste da apnéia, com todos os seus efeitos nocivos, para garantirem a irrecuperabilidade dos pacientes em coma.

O estudo recentemente publicado por Schwab et al.³⁷ em que os autores relatam os surpreendentes efeitos da hipotermia moderada (33°C) induzida em pacientes portadores de edema cerebral grave e hipertensão intracraniana, evoluindo com aprofundamento progressivo do coma, é extremamente pertinente para a questão da morte encefálica. Demonstra-se naquele estudo a imediata normalização da pressão intracraniana (ocorrendo concomitantemente ao processo de resfriamento, ainda antes de atingir-se a temperatura desejada) e, ao longo de poucas horas em que a temperatura é mantida naquele nível (33°C), a dramática involução do edema cerebral, documentada em tomografias sucessivas. Evidencia-se assim que a hipotermia moderada, induzida nesses pacientes é capaz de promover a imediata normalização da pressão de perfusão cerebral, constituindo-se, ao mesmo tempo, na única medida terapêutica até hoje reconhecida como capaz de fazer involuir o edema cerebral.

Em estudo recente, Metz et al.²⁶, submeteram 10 pacientes com traumatismo craniano severo (caracterizado por um nível de coma inferior a 8 na escala de Glasgow; na realidade, sete dentre os 10 pacientes encontravam-se no nível 3, e 6 pacientes apresentavam supressão da reação pupilar à luz, por ocasião da admissão hospitalar) à hipotermia moderada (33°C) por 24 horas, iniciando o resfriamento após o decurso de uma média de 16 horas a partir da ocorrência do acidente causador. Como passaram-se 16 horas em média entre a admissão hospitalar e o início do resfriamento, é possível que ao longo desse período o estado neurológico de pelo menos alguns desses pacientes tivesse mesmo progredido no sentido de uma piora mais acentuada, vindo a ocorrer perda dos demais reflexos cefálicos.

Mesmo nessas condições, o tratamento determinou boa recuperação (definida pela capacidade de reassumir, após o decurso de 6 meses, as atividades desempenhadas anteriormente ao acidente – correspondendo ao índice 5 da escala de recuperação de Glasgow), em 7 pacientes (projetando-se um percentual de 70%). O percentual de boa recuperação projetado contrasta drasticamente com os pobres 7% verificados em pacientes nesse mesmo

estado, submetidos ao tratamento convencional, conforme dados originários do Traumatic Coma Data Bank¹⁵, ilustrado de forma eloqüente o altíssimo potencial terapêutico propiciado pelo tratamento hipotérmico nesses casos. Esses resultados, analisados sob o efeito redutor imediato da hipotermia na pressão intracraniana e no edema encefálico³⁷, permite ilustrar-se o comportamento hipotético do FSE durante o tratamento (figura 2).

Além da hipotermia, a trombólise intra-arterial deve ser considerada em casos graves de obstrução da artéria basilar, que se apresentam em coma e dependentes da ventilação mecânica. Contrariando a evolução natural desses casos, que parecem cursar invariavelmente para a morte⁴⁴, a trombólise pode salvar-lhes a vida, devolvendo-os à sociedade como cidadãos úteis. No Congresso da Academia Americana de Neurologia, ocorrido em abril de 1997 em Boston, Koberda et al.²³ relataram o caso de um paciente que, depois de permanecer em coma profundo, dependendo de ventilação mecânica e com ausência de todos os reflexos cefálicos por 6 horas, com oclusão da artéria basilar documentada angiograficamente, teve a recirculação daquele vaso restaurada pela administração intra-arterial de uroquinase, vindo a recuperar-se a ponto de voltar a andar e viver independentemente em sua residência. Certamente, não se pode classificar como uma atitude sensata a aplicação do teste da apnéia nesses casos, já que o agravamento da hipertensão intracraniana secundário à hipercarbia e a eventual ocorrência de hipotensão arterial poderiam selar definitivamente a morte por levarem ao colapso a circulação vertebro-basilar previamente apenas em parte reduzida, ou seja, mergulhada em um estado de **Penumbra Isquêmica Regional (R.I.P.)**.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à caracterização da hipotermia como o mais poderoso agente neuroprotetor até o momento identificado^{2,6,12}, as circunstâncias, que levaram à escolha da hipotermia como critério de exclusão do diagnóstico de morte encefálica por Beecher et al. em 1968³, merecem uma análise atenta. A hipotermia pode resultar de exposição a baixas temperaturas ambientais das vítimas de trauma craniano em coma, antes de serem resgatadas do local do acidente. Obviamente, a recuperação pode ocorrer devido ao efeito terapêutico da hipotermia, ou porque pode levar à depressão das funções neurológicas, mimetizando quadros mais graves de comprometimento encefálico. O forte efeito neuro-

protetor da hipotermia favorece a primeira hipótese, sem excluir a segunda. A Harvard Ad Hoc Committee aparentemente negligenciou a primeira opção por manter a atenção predominante ou exclusivamente voltada para as necessidades dos transplantes de órgãos, o que contribuiu para um atraso de 30 anos no reconhecimento do potencial terapêutico da hipotermia nessa situação.

A inativação reversível da função sináptica é claramente uma resposta intrínseca do tecido nervoso a níveis circulatórios situados entre 35 e 10-15 ml.100g-1.min-1, não podendo ser considerada um atributo exclusivo da zona mais externa da isquemia focal. Ademais, não há como imaginar-se que o fluxo sanguíneo cerebral, sob a constrição da hipertensão intracraniana secundária ao edema, possa reduzir-se a valores determinantes da despolarização terminal das células nervosas sem atravessar a faixa própria da zona de penumbra. A lenta evolução do edema cerebral, por outro lado, é quase certo que pacientes presumivelmente portadores de morte encefálica permaneçam por longo tempo nesse estado, sendo passíveis de recuperação pela adoção de medidas terapêuticas como a hipotermia. Uma situação similar pode ocorrer em nível regional, por obstrução parcial da artéria basilar, sendo comparavelmente revertida pela administração intra-arterial de agentes trombolíticos.

Muito embora possa-se aventar que são medidas terapêuticas agressivas ou arriscadas, não há justificativa ética para que não sejam implementadas. Ao contrário, a sua substituição por testes diagnósticos, destinados a identificar a morte, pode fazer no mínimo com que se perca a janela terapêutica em que essas medidas seriam efetivas, ou mesmo induzir ativamente o estado de irreversibilidade. Constituindo-se em uma matéria ética de importância máxima, a retirada de órgãos transplantáveis deve requerer tanto a exaustão dos recursos terapêuticos como a inquestionabilidade diagnóstica, requisitos que se encontram atropelados pelos procedimentos correntes.

Para maior segurança dos critérios diagnósticos de morte encefálica, a identificação de uma causa conhecida tem sido aconselhada⁴². Porém o progresso neurocientífico tem demonstrado que situações previamente consideradas como “causas conhecidas de morte” são com frequência consideradas erroneamente como tais. Por exemplo, em 1981, um postulado falso de que o tecido nervoso encontrar-se-ia irreversivelmente lesado após 3 a 5 minutos sem suprimento sanguíneo levou a President’s commission... a anunciar: “A completa cessação da circulação do cérebro adulto normotérmico é incompatível com a sobrevida. A documentação desse tempo de parada

circulatória é por si só evidência da morte de todo o encefalo.” Contrariando essa afirmativa, no entanto, estudos destinados a caracterizar o fenômeno da penumbra isquêmica demonstraram que o tecido nervoso somente atinge o estado de irreversibilidade sob temperatura normal após o decurso de cerca de 1 hora ou mais em despolarização terminal¹⁴. Ademais a hipotermia moderada induzida várias horas após dez minutos de isquemia global, desde que não seguida de hipertermia, revelou-se capaz de reduzir marcadamente a morte neuronal em todas as estruturas prosencefálicas estudadas^{10,11}. Claramente, o *point of no return* tem sido repetidamente deslocado para mais além durante as últimas duas décadas tanto por estudos clínicos como experimentais.

O desenvolvimento da neurociência aplicada às necessidades clínicas, bem como a demanda pela prática médica fundamentada em evidências científicas deixam pouco espaço para a identificação da morte encefálica segundo a mecânica própria de prognóstico. Não há mais espaço para fundamentações anedóticas como “O diagnóstico de morte encefálica é clínico”⁴². Mais do que nunca, o diagnóstico de morte encefálica necessita enquadrar-se às demandas da ética e do desenvolvimento neurocientífico, devendo ser honestamente abandonado a sustentar-se sobre inverdades e sobre condutas que ferem os princípios mais básicos da conduta médica.

Suporte financeiro

FAPESP, PRONEX e CNPq

SUMMARY

Bain Death

The first part of this text provides a brief historical overview of the literature data concerned with the criticism that has been addressed to the 30-year old clinical diagnosis of brain death, often omitted or neglected in most reviews on this subject. In the second part the author discusses the implications of the concept of ischemic penumbra for validation of diagnostic criteria of brain death. Novel pathophysiologic concepts are proposed, identified as Global and Regional Ischemic Penumbra. According to such hypothesis, all neurologic functions currently evaluated (consciousness, respiratory control and cephalic reflexes) are unquestionably dependent on synaptic activity, which is characteristically suppressed within the circulatory range of ischemic penumbra. As such levels of blood flow may be globally or regionally sustained as a consequence of sub-maximally increased intracranial hypertension or partial occlusion of the basilar artery, respectively, an unknown percentage of patients in coma, apnea and cephalic areflexia may not have brain damage irreversibly established. In such patients, severe arterial hypotension and hypercarbia-induced raise of intracranial pressure – both associated with apnea testing, may induce irreversible collapse of intracranial vessels. The therapeutic value of intra-arterial thrombolysis and moderate hypothermia as ethical and efficient alternatives to apnea testing is discussed.

KEY WORDS

Brain death, ischemic penumbra, ischemia, intracranial hypertension, hypothermia, thrombolysis.

Referências

1. Allen, N.; Burkholder, J.D.; Molinari, G.F.; Comiscioni, J. Clinical criteria of brain death. In: The NINCDS Collaborative Study of Brain Death. Bethesda, Md: National Institutes of Health: 77-147. NIH publication 81-2286, 1980.
2. Barone, F.C; Feuerstein, G.Z.; White, R.F. Brain cooling during complete focal ischemia provides complete neuroprotection. *Neurosci Biobehav Rev*, 21: 31-44, 1997.
3. Beecher, H.K.; Adams, R.D.; Barger, A.C.; Curran, W.J. et al. A definition of irreversible coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA*, 205: 85-88, 1968.
4. Benzel, E.C.; Gross, C.D.; Hadden, T.A.; Kesterson, L.; Landrieau, M.D. The apnea test for the determination of brain death. *Acta Naesthesiol Belg*, 71: 191-194, 1989.
5. Bergquist, E.; Bergström, K. Angiography in cerebral death. *Acta radiologica, Diagnosis*, 12: 283-288, 1972.
6. Buchan, A. Advances in cerebral ischemia: experimental approaches. *Neurol Clin*, 10: 49-61, 1992.
7. Bücheler, E.; Käufer, C.; Dux, A. Zerebrale Angiographie zur Bestimmung des Hirntodes. *Fortschr Röntgenstr*, 113: 278-296, 1970.
8. Chesnut, R.M. Avoidance of hypotension: conditio sine qua non of successful severe head-injury management. *J Trauma*, 42: S4-S9, 1997.
9. Chesnut, R.M.; Marshall, S.B.; Piek, J. Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl*, 59: 121-125, 1992.
10. Coimbra, C.; Drake, M.; Boris-Möller, F.; Wieloch, T. Long-lasting neuroprotective effect of postischemic hypothermia and treatment with an anti-inflammatory/antipyretic drug: evidences for chronic encephalopathic processes following ischemia. *Stroke*, 27: 1578-1585, 1996.
11. Coimbra, C.; Wieloch, T. Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia. *Acta Neuropathol*, 87: 325-331, 1994.
12. Colbourne F.; Sutherland, G.; Corbett, D. Postischemic hypothermia. A critical appraisal with implications for clinical treatment. *Mol Neurobiol*, 14: 171-201, 1997.
13. Ebata, T.; Watanabe, Y.; Amaha, K.; Hosaka, Y.; Tagaki, Y. Haemodynamic changes during the apnoea test for diagnosis of brain death. *Can J Anaesth*, 38: 436-440, 1991.
14. Fisher, M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke*, 28: 866-872, 1997.
15. Foulkes, M.A.; Eisemberg, H.M.; Jane, J.A. The Traumatic Coma Data Bank Research Group. *J Neurosurg*, 75(suppl): 8-13, 1991.
16. Giacomini, M. A change of heart and a change of mind? Technology and the redefinition of death in 1968. *Soc Sci Med*, 44: 1465-148, 1997.
17. Hill, D.J.; Munglani, R.; Sapsford, D. Hemodynamic responses to surgery in brain-dead organ donors. *Anaesthesia*, 49: 835-836, 1994.
18. Hung, T.; Chen, S.-T. Prognosis of deeply comatose patients on ventilators. *J Neurol Neurosurg*, 58: 75-80, 1995.
19. Jeret, J.S.; Benjamin, J.L. Risk of hypotension during apnea testing. *Arch Neurol*, 51: 595-599, 1994.
20. Jeret, J.S.; Benjamin, J.L. Resposta a Wijdicks, E.F.M. In Search for a safe apnea test in brain death: Is the procedure really more dangerous than we think? *Arch Neurol*, 52: 339, 1995.
21. Kennedy, C.; Sakurada, O.; Shinohara, M.; Jehle, J.; Sokoloff, L. Local cerebral glucose utilization in the normal conscious Macaque monkey. *Ann Neurol*, 4: 393-301, 1978.
22. Kosteljanetz, M.; Öhrström, J.K.; Skjöldt, S.; Teglbjærg, P.S. Clinical brain death with preserved cerebral arterial circulation. *Acta Neurol Scand*, 78: 418-471, 1988.

23. Koberda, J.L.; Clark, W.M.; Lutsep, H.; Nesbit, G. Successful clinical recovery and reversal of mid-basilar occlusion in clinically brain dead patient with intra-arterial urokinase (abstr). *Neurology*, 48(supp): A154, 1997.
24. Lewelt, W.; Jenkins, L.; Miller, J.D. Autoregulation of cerebral blood flow after experimental fluid percussion injury of the brain. *J Neurosurg*, 53: 500-511, 1980.
25. MacIver, I.N.; Frev, I.S.C.; Matheson, J.G. The role of respiratory insufficiency in the mortality of severe head injury. *Lancet*, 1: 390-393, 1958.
26. Metz, C.; Holzschuh, M.; Bein, T.; Woertgen, C. et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury and extracerebral effects. *J Neurosurg*, 85: 533-541, 1996.
27. Miller, J.D. Physiology of trauma. *Clin Neurosurg*, 29:103-130, 1982.
28. Miller, J.D.; Butterworth, J.F.; Gudeman, S.K.; Faulkner, J.E. et al. Further experience in the management of severe head injury. *J Neurosurg*, 54: 289-299, 1981.
29. Molinari, G.F. Brain death, irreversible coma, and words doctors use. *Neurology*, 32: 400-402, 1982.
30. Pennefather, S.H.; Dark, J.H.; Bullock, R.E. Hemodynamic responses to surgery in brain-dead organ donors. *Anaesthesia*, 48: 1034-1038, 1993.
31. Perel, A.; Berger, M.; Cotev, S. The use of continuous flow oxygen and PEEP during apnea in the diagnosis of brain death. *Arch Neurol*, 48: 1215-1216, 1991.
32. President's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Guidelines for the determination of death: report of the medical consultants on the diagnosis of death. *JAMA*, 246: 2184-2186, 1981.
33. Rowland, T.W.; Donnelly, J.H.; Jackson, A.H. Apnea documentation for determination of brain death in children. *Pediatrics*, 74: 505-508, 1984.
34. Schafer, J.A.; Caronna, J.J. Duration of apnea needed to confirm brain death. *Neurology*, 28: 661-666, 1978.
35. Shewmon, D.A. The probability of inevitability: the inherent impossibility of validating criteria for brain death or 'irreversibility' through clinical studies. *Stat Med*, 6: 535-553, 1987.
36. Schrader, H.; Krogness, K.; Aakvaag, A.; Sortland, O.; Purvis, K. Changes of pituitary hormones in brain death. *Acta Neurochir*, 52: 239-248, 1980.
37. Schwab, S.; Spranger, M.; Aschoff, A.; Steiner, T.; Hacke, W. Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology*, 48: 762-767, 1997.
38. Truog, R.D. Is it time to abandon brain death? *Hastings Center Report*, 27: 29-37, 1997.
39. Wagner, W.; Ungersböck, K.; Perneczky, A. Preserved cortical somatosensory evoked potentials in apnoeic coma with loss of brain-stem reflexes: case report. *J Neurol*, 240: 243-246, 1993.
40. Walker, A.E.; Diamond, E.I.; Mosely, J.I. The neuropathological findings in irreversible coma. *J Neuropathol Esp Neurol*, 34: 295-323, 1975.
41. Wetzel, R.C.; Setzer, N.; Stiff, J.L.; Rogers, M.C. Hemodynamic responses in brain dead organ donor patients. *Anesth Analg*, 64: 125-128, 1985.
42. Wijdicks, E.F.M. Determining brain death in adults. *Neurology*, 45: 1003-1011, 1995.
43. Wijdicks, E.F.M. In Search for a safe apnea test in brain death: Is the procedure really more dangerous than we think? *Arch Neurol*, 52: 338, 1995.
44. Wijdicks, E.F.M.; Scott, J.P. Outcome in patients with acute basilar artery occlusion requiring mechanical ventilation. *Stroke*, 27: 1301-1303, 1996.
45. Yoshihara, M.; Bandoh, K.; Marmarou, A. Cerebrovascular carbon dioxide reactivity assessed by intracranial pressure dynamics in severely head injured patients. *J Neurosurg*, 82: 386-393, 1995.

Endereço para correspondência:

Cicero Galli Coimbra
Laboratório de Neurologia Experimental
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP
Rua Botucatu, 862 – Ed. Leal Prado
CEP 04023-900 São Paulo (SP)

Distúrbios do Sono, Epilepsia e Indicações para o Registro Polissonográfico – Revisão

Marly de Albuquerque*, José Osmar Cardeal**,
Carlos José Reis de Campos***

RESUMO

Existe muita confusão e superposição entre os distúrbios do sono e as epilepsias, que variam de eventos fisiológicos a hipersonia, insônia e parassonias. O uso de registros polissonográficos sob monitorização audiovisual tem possibilitado a caracterização de novos fenômenos e entidades nosológicas, com melhora acentuada das abordagens diagnósticas.

Este trabalho é um guia clínico e revisão da literatura do uso da polissonografia (PSG) para o diagnóstico dos distúrbios do sono e epilepsia. Também revisamos a distribuição circadiana das crises e os efeitos recíprocos das crises epilépticas e do sono.

O exame polissonográfico pode ser indicado para: pacientes com parassonia ou com crises epilépticas sono-relacionadas que não respondem à terapêutica convencional; para o diagnóstico das interrupções do sono que possam estar relacionadas às crises epilépticas e quando existe suspeita clínica de ocorrência de movimentos periódicos das pernas no sono.

UNITERMOS

Epilepsias, distúrbios do sono, sono REM, sono lento, polissonografia.

ASPECTOS GERAIS

A pesquisa moderna do sono começou quando Loomis et al.²⁸ descreveram diversos padrões de atividade elétrica cerebral no decorrer do sono noturno. Entretanto, foi só a partir da descrição dos movimentos oculares rápidos do sono⁴ e sua possível relação com os sonhos, que a comunidade científica despertou para a implicação dos trabalhos de Loomis²⁸.

Em 1957 Dement & Kleitman¹⁹ propuseram uma série de critérios para o estabelecimento dos padrões eletrencefalográficos do sono e, embora alguns desses critérios tenham sofrido algumas modificações, constituem, em essência, a base para a classificação e contagem dos estágios ou fases do sono⁴².

Com base nesses trabalhos podemos dizer que o sono é classificado, do ponto de vista eletrofisiológico, em quatro estágios ou fases. A enumeração progressiva desses estágios corresponde à profundidade relativa do sono, de modo que o estágio 4 representa um período de sono mais profundo que o do estágio 1; portanto, torna-se progressivamente mais difícil acordar um indivíduo quando o eletrencefalograma (EEG) mostra padrões correspondentes a estágios numericamente mais elevados. Entretanto, quando o EEG mostra padrões semelhantes ao estágio 1 e acompanha-se de movimentos oculares rápidos, há a necessidade de estímulos ainda mais intensos para despertar o indivíduo. Como o estágio 1 é considerado o de sono mais superficial, a sua associação com os movimentos oculares foi denominado de sono paradoxal ou sono REM (*Rapid Eye Movements*).

O estágio 1 é caracterizado por ritmos de baixa voltagem e frequência variável, predominando a faixa inferior a 8 Hz, ausência de complexos K e presença de movimentos oculares lentos. Nos períodos finais desse estágio costumam aparecer as ondas agudas do vértex, frequentemente associadas a ritmos de baixa amplitude e de elevada voltagem.

No estágio 2 observamos os fusos de sono e complexos K. Ocorre presença de ritmos lentos, com frequência inferior a 2 Hz, com amplitude superior a

* Prof. Adjunto Disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina – Universidade de Mogi das Cruzes (FMUMC).

** Prof. Adjunto-Doutor da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

*** Prof. Adjunto-Doutor da Disciplina de Neurologia do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia e Chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Epilepsias (SITE) – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

75 microvolts, mesclados a ritmos rápidos, na faixa de 15 a 30 Hz.

O estágio 3 é definido por um registro que, em determinado período de tempo (20% a 50%), é ocupado por ondas com frequência inferior a 2 Hz e com amplitude superior a 75 microvolts. Os fusos de sono podem ou não estar presentes.

O estágio 4 caracteriza-se pela presença de ondas com frequência inferior a 2 Hz e com amplitude acima de 75 microvolts em mais de 50% de um determinado período de registro. Os surtos de ritmos rápidos e de amplitude mais baixa raramente persistem mais que alguns segundos, ao contrário do que é observado no estágio 3. Os fusos de sono podem ou não estar presentes.

No sono REM observamos o aparecimento concomitante de ritmos de frequência variável no EEG, usualmente de 2 a 6 Hz, de baixa voltagem e com ocorrência de movimentos oculares rápidos e episódicos. O padrão eletrencefalográfico é semelhante ao estágio 1, exceto pelo fato de que ondas agudas do vértex não são proeminentes no sono REM. São freqüentemente encontradas, em áreas frontais e no vértex, ondas de aspecto serrilhado concomitantes aos surtos de movimentos oculares e ocorre diminuição da atividade elétrica muscular.

O sono inicia-se no estágio 1 e progride através dos três estágios restantes, alcançando o estágio de sono profundo após 30 a 45 minutos. O reaparecimento do estágio 2 usualmente anuncia o aparecimento do sono REM, que geralmente ocorre após 90 ou 100 minutos do início do sono. Após o primeiro período REM, os intervalos entre fases REM sucessivas tendem a diminuir, enquanto a duração de cada fase REM tende a aumentar. Os estágios de sono profundo (fases 3 e 4) predominam na primeira metade do sono, enquanto o estágio 2 e sono REM, na segunda metade⁵².

Durante uma noite típica de sono, um indivíduo normal alterna períodos de sono lento com o paradoxal, ocorrendo as fases REM a intervalos regulares, 3 a 5 vezes cada noite. O adulto normal, na faixa dos 20 aos 60 anos, permanece cerca de 4% a 5% do sono noturno no estágio 1, 45% a 55% no estágio 2, 4% a 6% no estágio 3, 12% a 15% no estágio 4 e 20% a 25% na fase REM^{21,38}.

A polissonografia (PSG) e a medicina do sono iniciaram-se no final da década de 50 e evoluíram juntas, sendo seu início precipitado pela descoberta e caracterização do sono paradoxal e das apnéias do sono e, nas pesquisas que se seguiram, a PSG foi um instrumento essencial para a investigação do sono e seus distúrbios e acabou tornando-se um procedimento padrão na prática clínica.

A polissonografia é o registro de múltiplos parâmetros fisiológicos durante o sono e sua análise deve ser iniciada pela interpretação dos vários estágios do sono. Cada estágio do sono deve ser expresso como uma porcentagem do tempo total de sono. Essa expressão, como referimos, sofre grande variação em indivíduos normais. A duração dos diferentes estágios também modifica-se nas diferentes décadas da vida, sendo comum que indivíduos idosos não apresentem os estágios 3 e 4 do sono lento. As porcentagens dos estágios 1 e 2 aumentam gradualmente ao longo da vida e o sono REM, que ocupa cerca de 50% do sono total nos neonatos, diminui para cerca de 20% com o aumento da idade.

Além das contribuições de cada estágio para o tempo total de sono, a latência do sono e a latência para o início do sono REM são medidas muito importantes, podendo ser diagnósticas em algumas situações clínicas, como por exemplo a narcolepsia.

A eficiência do sono é determinada pela relação entre o tempo total de sono e o tempo na cama. Além do tempo total de sono e de seus vários estágios, outra medida importante é a da frequência de despertares, por estarem relacionados à sonolência diurna²¹.

Tradicionalmente os estudos clínicos usam montagens de registro que incluem o eletrencefalograma (EEG), eletroculograma (EOG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), oximetria, esforço respiratório e fluxo aéreo. No final da década de 70, quando a monitorização audiovisual se somou aos registros polissonográficos, conseguiu-se fazer melhor o diagnóstico diferencial entre os diferentes distúrbios do sono e entre os distúrbios do sono e as crises epiléticas que se manifestam exclusiva ou predominantemente durante o sono³⁵.

É importante salientar que os objetivos do estudo polissonográfico devem ser definidos antes da chegada do paciente ao laboratório de sono e, dependendo do propósito do estudo, o registro e intervenções devem ser planejados de acordo com as queixas do paciente. Este deve chegar para estudos de noite total e só deve ir para a cama em seu horário habitual de dormir. As impressões do paciente relativas ao sono devem ser anotadas para posterior correlação eletroclínica.

De acordo com a Comissão Americana de Pesquisa nos Distúrbios do Sono^{2,3}, os distúrbios do sono afetam aproximadamente 40.000.000 de pessoas nos Estados Unidos. Esses distúrbios podem causar sonolência diurna, diminuir a qualidade de vida e implicar em risco para os pacientes. O diagnóstico acurado desses distúrbios é muito importante do ponto de vista social e econômico.

EPILEPSIAS E SONO

A epilepsia é um distúrbio comum e afeta aproximadamente 1% da população⁹.

As crises epilépticas e as epilepsias podem ser classificadas de diferentes modos e, freqüentemente, requerem abordagens específicas para o diagnóstico e tratamento adequados. Em cerca de 15% a 20% dos pacientes epilépticos, as crises ocorrem preferencial ou exclusivamente no sono, caracterizando a epilepsia sono-relacionada²², e muitos pacientes com comportamentos paroxísticos noturnos de difícil diagnóstico (aproximadamente 50%), são diagnosticados posteriormente como portadores de epilepsia sono-relacionada³.

A epilepsia sono-relacionada é uma condição heterogênea e as anormalidades EEG aumentam durante o sono em muitos subtipos de epilepsia^{33,50} e, exceto pela predominância de crises nos períodos usuais de sonolência, não existem características biológicas distintas da epilepsia sono-relacionada que a distingam das síndromes epilépticas com crises que ocorrem durante a vigília, ou que requeiram técnicas diagnósticas especializadas ou tipos particulares de tratamento medicamentoso.

As relações entre sono e epilepsia são recíprocas, pois o sono pode facilitar o aparecimento de crises epilépticas e a produção de descargas epilépticas no EEG, ao mesmo tempo que crises epilépticas podem determinar modificações nos padrões de sono^{16,48}. Além disso, a duração do sono é importante para o controle das crises epilépticas, o que é evidenciado pelo aparecimento de crises ou pela ocorrência de descargas epilépticas no EEG após privação do sono^{5,16}.

Após a descoberta do sono REM e a introdução de registros poligráficos de sono noturno total, o interesse pelo estudo das crises epilépticas que ocorrem durante o sono aumentou consideravelmente^{10,11,12,17,18,34,43,62}, sendo observado as seguintes condições.

1. O sono lento, não-REM (NREM), facilita descargas focais e generalizadas no EEG e também as crises generalizadas.
2. O sono REM previne o paroxismo epiléptico eletrencefalográfico e as convulsões generalizadas mas, por outro lado, evidencia as descargas focais e pode facilitar a ocorrência das crises parciais, particularmente as de origem nos lobos temporais.

A excitabilidade cortical está aumentada durante algumas fases do sono, podendo exercer efeitos facilitadores sobre os mecanismos básicos da epileptogênese (Dahl & Dam, 1985) e, como vimos, tanto o sono REM quanto o NREM têm diferentes efeitos sobre as descargas generalizadas e focais⁴⁰.

Vários trabalhos mostram que a organização do sono é normal nos pacientes epilépticos^{27,34,37} e, embora tenha sido observada redução da duração dos estágios profundos do sono em pacientes com crises parciais de origem no lobo temporal²⁷, devemos lembrar que indivíduos com crises muito freqüentes são tratados com maior quantidade e variedade de drogas antiepilépticas (DAE), o que costuma levar à redução da duração dos estágios 3 e 4 do sono lento²⁴.

Existem estudos mostrando que crises epilépticas alteram a arquitetura do sono, mas a proporção geral dos vários estágios é pouco afetada. A duração do sono REM tem sido relatada como normal ou diminuída, assim como em pessoas normais. Por outro lado, o REM pode estar diminuído apenas em noites nas quais ocorram crises⁴⁵.

Bazil e Walczak⁸ relatam que 25% das crises epilépticas ocorrem na fase 1, 54%, na fase 2, 3%, no sono REM e 13% nas fases 3 e 4. Esses autores também relatam que as crises epilépticas parciais, principalmente as com origem nos lobos temporais, generalizam-se com mais freqüência em sono do que em vigília.

A duração média das crises epilépticas durante o sono parece ser praticamente igual à duração das que ocorrem em vigília. O sono parece não afetar a duração das crises parciais com generalização subsequente; entretanto, as crises parciais sem generalização costumam ser mais curtas em sono que em vigília. As crises parciais complexas com origem no lobo frontal ocorrem mais durante o sono que as de origem no lobo temporal. Não existem diferenças entre o número de crises nos diferentes estágios de sono, quando comparamos crises epilépticas de origem em lobos frontal e temporal⁸.

De um ponto de vista comportamental é interessante notar que mesmo as crises epilépticas de origem frontal mais curtas estão associadas com comportamentos estereotipados e com movimentos distônicos e coreoatéticos. Essas estereotipias são muito sugestivas de origem epiléptica, mesmo quando não observamos descargas epilépticas críticas ou intercríticas nos EEG de rotina. Os registros de EEG prolongados com o uso de eletrodos especiais (zigomáticos e esfenoideais) podem evidenciar anormalidades do tipo epileptiforme. As crises com origem nos lobos frontais geralmente iniciam-se na infância e tendem a persistir na vida adulta, sendo que as DAE, especialmente a carbamazepina e oxcarbazepina, podem ser efetivas em alguns casos, sendo a maioria refratária aos tratamentos usuais³⁶.

Existem evidências de que as estruturas do tronco cerebral (incluindo o sistema reticular ativador ascendente) e do tálamo estejam diretamente envolvidas na hipersincronização secundária vista no sono e nas descargas síncronas das crises generalizadas. Isso fala em favor de

as alterações eletroquímicas responsáveis pela hipersincronia sono-relacionada também facilitarem a propagação das crises⁴⁷. Tem sido geralmente aceito que as descargas epileptiformes intercricas (parciais ou generalizadas) aumentam durante o sono NREM, enquanto o sono REM suprime as descargas epileptiformes generalizadas e têm efeitos variáveis nas descargas focais^{44,47}.

Em muitos indivíduos, tanto o sono como a sua privação podem agir como fatores desencadeantes de crises epiléticas⁴¹ e, por outro lado, as síndromes epiléticas podem afetar o ciclo sono-vigília²⁶. A fase NREM do sono pode facilitar a ocorrência de descargas epiléticas e desencadear crises, enquanto a fase REM é um estado de proteção relativa contra a ocorrência de crises epiléticas⁴⁷.

Muitos pacientes sob tratamento antiepilético queixam-se de sonolência diurna, sendo este fato frequentemente atribuído a efeito adverso da medicação, mas existem estudos sugerindo que a maioria das DAE não levam necessariamente à sonolência³⁹.

As crises epiléticas podem ocorrer mais frequentemente durante o sono, sendo que em muitos indivíduos as crises ocorrem exclusivamente durante o sono, o que aumenta a dificuldade para o diagnóstico diferencial com os distúrbios primários do sono⁵¹.

O *status epilepticus* eletrográfico do sono caracteriza-se pela atividade contínua por complexos ponta-onda durante o sono NREM, que desaparecem ou se tornam raras ou focais durante a vigília e o sono REM, sendo observado em crianças que usualmente têm história de epilepsia ou encefalopatia²⁵.

Em conclusão, podemos dizer que muitos distúrbios do sono podem ser confundidos com crises epiléticas e vice-versa. Hipersonia, insônia e parassonias podem ser resultantes das crises; além disso, os distúrbios do sono podem piorar uma epilepsia coexistente.

DISTÚRBIOS DO SONO

As parassonias são fenômenos que ocorrem durante o sono. As mais comuns são: sonambulismo, bruxismo (ranger dos dentes), terror noturno, distúrbio comportamental do sono REM e síndrome das pernas inquietas. Esses eventos muitas vezes são danosos para os pacientes e outros, levando à alteração do ciclo sono-vigília e da rotina familiar, podendo aparecer durante as diferentes fases do sono.

As mioclonias noturnas e os movimentos periódicos das pernas geralmente ocorrem durante o sono superficial e podem ser considerados como acompanhamentos motores das flutuações cíclicas da excitabilidade, típicas dos estágios 1 e 2.

A PSG auxilia o diagnóstico das parassonias e das epilepsias sono-relacionadas, se ocorrerem crises durante o estudo eletrofisiológico, mas como os eventos podem não ocorrer todas as noites, a falta de registro não ajuda o clínico afirmar ou excluir um diagnóstico. As crises epiléticas com origem nos lobos frontais ocorrem também durante o sono NREM e, às vezes, são confundidas com as parassonias. Estudos PSG retrospectivos de pacientes com despertares noturnos de etiologia incerta mostram a necessidade da utilização concomitante de vídeo-EEG e de montagens EEG expandidas para o diagnóstico correto, pois, dos casos selecionados, todos com registros compatíveis com epilepsia, 41% apresentaram manifestações motoras minor e 59% apresentaram manifestações motoras intensas¹.

Algumas vezes a distinção das parassonias com as epilepsias sono-relacionadas é um problema clínico de difícil solução; entretanto, técnicas polissonográficas adequadas podem ser confiáveis para a caracterização das crises, entre elas a utilização de montagens bilaterais expandidas, além dos 3 canais comumente utilizados na PSG para o estagiamento do sono. Um segundo ponto importante na utilização da associação da PSG e vídeo-EEG é a detecção de crises sutis e crises parciais simples. O registro deve ser realizado por um técnico capaz de avaliar a responsividade do paciente. A velocidade do registro deve ser suficiente para detectar a presença de complexos ponta-onda e eventos eletrencefalográficos que sinalizem crises ou atividade paroxística intercricas.

Distonia paroxística noturna

No final dos anos 70, quando o vídeo-EEG somou-se aos registros polissonográficos, observou-se muitos indivíduos com suspeita de terror noturno ou de sonambulismo, com crises motoras bizarras e estereotipadas, que diferiam das parassonias clássicas. Como os registros EEG críticos e intercricas eram normais, não foi possível o diagnóstico de epilepsia sono-relacionada e, no início da década de 80, essas crises passaram a ser chamadas de distonia paroxística noturna²⁹. Do ponto de vista comportamental, é importante assinalar que esses quadros clínicos estão associados a comportamentos estereotipados e com movimentos distônicos ou coreoatetósicos.

Narcolepsia

A narcolepsia é um distúrbio neurológico caracterizado predominantemente por anormalidades do sono REM, algumas anormalidades do sono NREM e presença de

excessiva sonolência diurna. O quadro clássico inclui: hipersonolência, cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas²³. A PSG geralmente mostra padrões de sono fragmentado e curta latência para o sono REM¹³.

A narcolepsia tem sido diagnosticada mais frequentemente em adultos, mas pode se iniciar na infância. As crianças podem apresentar crises irresistíveis de sono, chamadas de microssono REM, com estado confusional e automatismos, constituindo a chamada “síndrome do comportamento automático da narcolepsia”²³, podendo ser confundidas com crises epiléticas (parciais complexas, generalizadas tipo ausência ou mesmo *status epilepticus* não convulsivo).

Distúrbios comportamentais do sono REM

Os distúrbios comportamentais do sono REM (*REM Behaviour Disorders* – RBD) caracterizam-se por episódios paroxísticos de intensa atividade motora ou verbal durante o sono REM, sem a presença da atonia muscular^{32,46}. Os episódios aparecem aproximadamente uma hora após o adormecer, coincidindo com o sono REM, e ocorrem intermitentemente durante a noite, sendo mais intensos nas primeiras horas da manhã e acompanhados da lembrança de sonhos vívidos e assustadores. As manifestações clínicas variam de tremores e abalos musculares até atividades motoras e verbais complexas e organizadas, sendo que essas manifestações podem ser violentas e levar a lesões físicas do paciente e do cônjuge. A PSG é fundamental para o diagnóstico^{32,46}. Os RBD ocorrem mais frequentemente em homens, podendo ser idiopáticos ou estar associados a muitas doenças neurodegenerativas (Parkinson, Shy-Drager, atrofia olivopontocerebelar, demência), além de encefalopatia isquêmica, esclerose múltipla, astrocitoma de tronco cerebral, Guillain-Barré e narcolepsia⁴⁶. Esses distúrbios respondem bem ao uso de clonazepam (0,5 a 2 mg/noite), tanto nos casos idiopáticos quanto sintomáticos. Tem sido sugerida a associação de RBD com a atrofia de múltiplos sistemas³⁵.

Mioclonias noturnas e movimentos periódicos das pernas no sono

As mioclonias noturnas (MN) foram documentadas pela primeira vez poligraficamente na síndrome das pernas inquietas³¹, tendo sido descritas depois em doenças crônicas do SNC³⁰ e em indivíduos idosos sem comprometimento neurológico¹⁴. MN acometem os músculos flexores das pernas e pés, ocorrem periodicamente no sono leve a cada 20 ou 30 segundos e coincidem com complexos K periódicos.

MN são acompanhadas por sinais eletrencefalográficos, vegetativos e motores de ativação, que caracterizam o sono leve, denominado de padrão cíclico alternativo⁴⁹, e talvez seja o único achado motor de despertar periódico que afeta o SNC, do córtex cerebral à medula espinhal durante o sono leve. É provavelmente decorrente de descargas excitatórias supra-espinhais, que correspondem ao complexo K.

O clonazepam tem-se mostrado efetivo, tanto nas mioclonias noturnas quanto nos movimentos periódicos das pernas no sono, nas doses de 0,5 a 2 mg/noite³⁵.

SUMMARY

Sleep Disorders, Epilepsy and Polysomnography – A Review

There is extensive overlap and confusion between sleep disorders and epilepsy ranging from normal events to hypersomnia, insomnia and parasomnia. The use of polysomnographic recordings performed under audiovisual monitoring, new phenomena and nosological entities have been characterized, with dramatic improvements in the accuracy of diagnostic approaches. This paper is a clinical guide and a review of the literature of the use of polysomnography (PSG) in the diagnosis of sleep disorders and epilepsy. PSG may be indicated for patients with presumed parasomnia or sleep-related epilepsy that does not respond to conventional therapy, in the diagnosis of paroxysmal epileptic arousals or other sleep disruptions thought to be seizure-related, or when there is a strong clinical suspicion of periodic limb movement disorder. We also revised the effects of epileptic seizures on sleep stages, the circadian distribution of seizures and their tendency on disrupt sleep.

KEY WORDS

Epilepsy, sleep disorders, REM sleep, slow-wave sleep, polysomnography.

Referências

1. Aldrich, M.S.; Jahnke, B. Diagnostic value of video-EEG polysomnography. *Neurology*, 41: 1060-6, 1991.
2. ASDA. An American Sleep Disorders Association Report. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*, 20: 406-22, 1997.
3. ASDA. National Commission on Sleep Disorders Research. A report of the National Commission on Sleep Disorders Research. *Wake up America: a national sleep alert*, vol. 2. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1995: 10.
4. Aserinsky, E.; Kleitman, N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118: 273-4, 1953.
5. Baldy-Moulinier, M. Inter-relationships between sleep and epilepsy. In: Pedley, T.A.; Meldrum, B.I. *Recent Advances in Epilepsy*. New York, Churchill Livingstone, 1986, p. 37-55.
6. Batini, C.; Criticos, A.; Fressy, J.; Gastaut, H. Nocturnal sleep in patients presenting epilepsy with bisynchronous EEG discharges. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, 14: 957-8, 1962.
7. Batini, C.; Fressy, J.; Naquet, R.; Orfanos, A.; Saint-Laurent, J. Étude du sommeil nocturne chez 20 sujets présentant des décharges irritatives localisées. *Rev Neurol (Paris)*, 108: 172-3, 1963.
8. Bazil, C.W.; Walczak, T.S. Effects of sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 38: 56-62, 1997.
9. Blum, D.E. New drugs for persons with epilepsy. In: French, J.; Leppik, I.; Dichter, M.A. (eds.) *Advances in Neurology*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998, p. 57-87.
10. Cadilhac, J.; Passouant, P. Influence of various phases of night sleep on the epileptic discharge in man. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, 17: 441-2, 1964.

11. Cadilhac, J. Complex partial seizures and REM sleep. In: Sterman, M.B.; Shouse, M.N.; Passouant, P. (eds.) *Sleep and Epilepsy*. New York, Academic Press, 1982, p. 315-24.
12. Cadilhac, J.; Vlahovitch, B.; DelNge-Walter, M. Modifications des décharges épileptiques au cours de la période des mouvements oculaires. In: Fishgold, H. (ed.) *Sommeil de Nuit Normal et Pathologique*. Paris, Masson, 1965, p. 279-82.
13. Chesson, A.L.; Ferber, R.A.; Fry, J.M.; Grigg-Damberger, M. et al. An American Sleep Disorders Association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*, 20: 423-87, 1997.
14. Coleman, R.M.; Pollack, C.P.; Wetzman, E.D. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): Relation to sleep disorders. *Ann Neurol*, 8: 416-21, 1980.
15. Dahl, M.; Dam, M. Sleep and epilepsy. *Ann Clin Res*, 17: 235-42, 1985.
16. Degen, R.; Niedermeier, E. (eds.) *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*. Amsterdam, Elsevier, 1984, p. 368.
17. Delange, M.; Castan, P.; Cadilhac, J.; Passouant, P. Études du sommeil de nuit au cours d'épilepsies centrencephaliques et temporales. *Rev Neurol (Paris)*, 106: 106-13, 1962.
18. Delange, M.; Bouldy-Moulinier, M.; Cadilhac, J.; Passouant, P. Études d'épilepsies avec décharges électroencéphalographiques bilatérales. Influence du sommeil de nuit sur les crises et les décharges. *Rev Neurol (Paris)*, 109: 337-40, 1963.
19. Dement, W.; Kleitman, N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *EEG Clin. Neurophysiol*, 9: 673-90, 1957.
20. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy, M.J., Chairman. *International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual*. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 141-95, 1990.
21. Fish, B.J. Laboratory Techniques in Sleep Medicine – American Academy of Neurology Congress, 1997.
22. Gibberd, F.B.; Bateson, M.C. Sleep epilepsy: its pattern and prognosis. *Brit Med J*, 2: 403-5, 1974.
23. Guilleminaut, C.; Dement, W.C.; Passouant, P. *Narcolepsy*. Spectrum Publ. New York, 1976.
24. Johnson, L.C. Effects of anticonvulsant medication on sleep patterns. In: Sterman, M.B.; Shouse, M.N.; Passouant, P. (eds.) *Sleep and Epilepsy*. New York, Academic Press, 1982, p. 381-94.
25. Kobayashi, K.; Nishibayashi, N.; Ohtsuka, Y.; Oka, E.; Ohtahara, S. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*, 35: 1097-1103, 1994.
26. Koridze, M.G. Effect of petit-mal and generalized seizures on the sleep-wakefulness cycle. *Sleep* 1978. Fourth European Congress on Sleep Research. Tirgu-Mures. Basel. S. Karger, 1980, 713-6.
27. Lieb, J.P.; Joseph, J.P.; Engel, J.; Walker, J.; Crandall, P.H. Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, 49: 538-57, 1980.
28. Loomis, A.L.; Harvey, E.N.; Hobart, G. Further observations on the potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science*, 82: 198-200, 1935.
29. Lugaresi, E.; Cirignotto, F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: Epileptic seizure or a new syndrome? *Sleep*, 4: 129-38, 1981.
30. Lugaresi, E.; Coccagna, G.; Tassinari, C.A.; Ambrose, H.C. Rilievi poligrafici sui fenomeni motori della sindrome delle gambe senza riposo. *Riv Neurol*, 35: 550-61, 1965.
31. Lugaresi, E.; Tassinari, C.A.; Coccagna, G.; Ambrose, H.C. Particularités cliniques et poligraphiques du syndrome d'impatience des membres inférieurs. *Rev Neurol*, 113: 545-55, 1965.
32. Mahowald, M.W.; Shenck, C.H. REM sleep behavior disorder. In: Kryger, M.H.; Roth, T.; Dement, W.C. (eds.) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1994, p. 574-88.
33. Mattson, R.H.; Pratt, K.L.; Calverley, J.R. Electroencephalograms of epileptics following sleep deprivation. *Arch Neurol*, 13: 310-5, 1965.
34. Melo, A.C.P. *Atividade epiléptica e fases do sono no homem*. SP, 1989. Tese Doutorado. Escola Paulista de Medicina – São Paulo.
35. Montagna, P.; Lugaresi, E.; Plazzi, G. Motor disorders in sleep. *Eur Neurol*, 38: 190-7, 1997.
36. Montagna, P.; Provini, F.; Plazzi, G.; Liquori, R.; Lugaresi, E. Propriospinal myoclonus upon relaxation and drowsiness: A case of severe insomnia. *Mov Disord*, 12: 66-72, 1997.
37. Montplaisir, J.; Laverdier, M.; Saint-Hilaire, J.M. Sleep and focal epilepsy contribution of depth recording. In: Sterman, M.B.; Shouse, M.N.; Passouant, P. (eds.) *Sleep and Epilepsy*. New York, Academic Press, 1982, p. 301-14.
38. Orr, W.C.; Altschuler, K.Z.; Stahal, M.L. Normal sleep stages. In: *Managing Sleep Complaints*. Chicago, Year Book Med Publ., 1982, p.13-5.
39. Palm, L.; Anderson, H.; Elmquist, D.; Blennow, G. Daytime sleep tendency before and after discontinuation of antiepileptic drugs in preadolescent children with epilepsy. *Epilepsia*, 33: 687-91, 1992.
40. Passouant, P.; Cadilhac, J. Décharges épileptiques et sommeil. *Epilepsie Mod Probl Pharmacopsychiat*, 4: 87-104, 1970.
41. Rajna, P.; Veres, J. Correlations between night sleep duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 34: 574-9, 1993.
42. Rechtschaffen, A.; Kales, A. (eds.) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
43. Ross, J.J.; Johnson, L.C.; Walter, R.D. Spike and wave discharges during stages of sleep. *Arch Neurol (Chic)*, 14: 399-407, 1966.
44. Sammaritano, M.; Gigli, G.L.; Gotman, J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 41: 290-7, 1991.
45. Sammaritano, M.R.; Levtova, V.B.; Samson-Dollfus, D. Modifications of sleep architecture in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 35(suppl. 8): 124, 1994.
46. Schenck, C.H.; Mahowald, M.W. Polysomnographic, neurologic, and psychiatric and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89,5% of 57 treated patients. *Clev Clin J Med*, 57: 10-24, 1990.
47. Shouse, M.N.; Silva, A.M.; Sammaritano, M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 13: 32-50, 1996.
48. Sterman, M.B.; Shouse, M.N.; Passouant, P. (eds.) *Sleep and Epilepsy*. New York, Academic Press, 1982, p. 531.
49. Terzano, M.G.; Mancina, D.; Salati, M.R.; Costani, G. et al. The cycling alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep*, 8: 137-45, 1985.
50. Veldhuizen, R.; Binnie, C.D.; Beintema, D.J. The effect of sleep deprivation on the EEG in epilepsy. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, 55: 505-12, 1983.
51. Young, G.B.; Blume, W.T.; Wells, G.A.; Merlens, W.C.; Eder, S. Differential aspects of sleep epilepsy. *Can J Neurol Sci*, 12: 317-20, 1985.
52. Williams, R.L.; Agnew, J.R.; Webb, W.B. Sleep patterns in young adults: an EEG study. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, 17: 376-81, 1964.

Endereço para correspondência:

Universidade Federal de São Paulo – EPM
 Rua Pedro de Toledo, 655 – Vila Clementino
 CEP 04039-030 São Paulo (SP)
 E-mail: cjcamp@ibm.net

Astrocitomas Difusos de Baixo Grau de Malignidade

Suzana Maria Fleury Malheiros*, João Norberto Stávale**, Clélia Maria Ribeiro Franco***, Fernando Menezes Braga****, Alberto Alain Gabbai*****

RESUMO

Os autores apresentam uma revisão sobre astrocitomas de baixo grau de malignidade (Grau II – OMS), ressaltando, particularmente, os aspectos controversos em relação ao tratamento desses tumores.

UNITERMOS

Astrocitoma, glioma, radioterapia.

Os chamados “gliomas de baixo grau” correspondem de 10 a 20% dos tumores primários do SNC em adultos²⁰. Esse grupo inclui astrocitomas (mais freqüentes), oligodendrogliomas, gliomas mistos (oligoastrocitomas), além de variantes menos comuns de astrocitomas, como o astrocitoma pilocítico, o xantoastrocitoma pleomórfico e o astrocitoma subependimário de células gigantes²⁸. São tumores que acometem com mais freqüência crianças e adultos jovens¹⁴, com idade mediana de 37,3 anos na época da apresentação (variação em casos extremos de 7 meses a 78 anos)³⁵, e predomínio no sexo masculino¹⁵.

Embora englobados na classificação como “gliomas de baixo grau”, sabe-se que os astrocitomas, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas apresentam características clínicas, comportamento biológico, resposta a tratamento e prognóstico diferentes. Mesmo entre o grupo específico dos astrocitomas, a inclusão de tumores com comportamento biológico e prognósticos bastante diversos, como o astrocitoma pilocítico¹⁵, xantoastrocitoma pleomórfico e astrocitoma subependimário de células gigantes²³, torna esse grupo muito heterogêneo. Portanto, nesta revisão optamos por discutir, especificamente, as características dos astrocitomas difusos grau II (Organização Mundial da Saúde – OMS) e as grandes controvérsias que envolvem a conduta nos pacientes com este diagnóstico.

PATOLOGIA

Os astrocitomas difusos de baixo grau de malignidade são também chamados simplesmente de astrocitomas¹⁴, e correspondem aos chamados astrocitomas grau II pela OMS¹⁴, ou astrocitomas grau I e II pela classificação de St. Anne-Mayo⁷. São tumores celulares, heterogêneos, geralmente pouco delimitados e infiltrativos, que apresentam pleomorfismo nuclear, sem sinais de anaplasia (mitoses, proliferação endotelial e necrose) e podem ocorrer em qualquer parte do SNC¹⁵.

O aumento de celularidade pode ser discreto, simulando um processo de gliose reacional, o que pode dificultar o diagnóstico do patologista: a presença

* Chefe do Setor de Neuro-oncologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

** Prof. Adjunto da Disciplina de Patologia Cirúrgica da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

*** Pós-graduanda da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

**** Prof. Titular da Disciplina de Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

***** Prof. Titular da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

de microcistos, citoplasma escasso e cromatina mais espessa são características úteis para o diagnóstico diferencial^{3,15}. Podem ser encontradas microcalcificações em 15% dos casos³.

Os astrocitomas grau II originam-se a partir de precursores – astrócitos tipo 1 ou células da linhagem O2A. Provavelmente mutações do p53 e perda da heterozigose do cromossomo 17p sejam passos importantes para a gênese desses tumores²⁰.

Astrócitos protoplasmáticos são encontrados com frequência no córtex e núcleos da base, enquanto os astrócitos fibrilares são mais encontrados na substância branca, próximos a estruturas vasculares. A distinção entre astrocitomas fibrilares (mais frequentes) e os protoplasmáticos é feita com base na presença de fibrilas neurogliais, associadas com os astrocitomas fibrilares. Ambos são difusos e infiltrativos, expressando proteína glial fibrilar acídica (GFAP) na imunohistoquímica³.

Astrocitomas gemistocíticos são mais raros e mais corticais. Contêm células com material hialino responsável por sua aparência globosa. Embora considerados como astrocitomas grau II, esses tumores podem comportar-se de forma mais agressiva, com maior propensão a evoluir para tumores anaplásicos (astrocitoma anaplásico e glioblastoma multiforme)^{14,16,20,28}.

Apesar de as características histológicas sugerirem crescimento lento e longa sobrevida, os astrocitomas grau II não devem ser chamados de “benignos” devido à sua localização, natureza infiltrativa, morbidade e risco de evolução para graus mais malignos^{3,14,15,20,34,35}. Na maioria das vezes, eles serão os responsáveis pela morte dos pacientes afetados^{3,18}.

QUADRO CLÍNICO

Como em qualquer tumor do SNC, a apresentação clínica depende da localização: crises epilépticas, cefaléia, sinais de hipertensão intracraniana, decorrente do efeito expansivo ou de hidrocefalia, e déficits focais são os sintomas mais frequentes. A forma de apresentação dos sintomas costuma ser lenta e insidiosa.

DIAGNÓSTICO POR EXAMES DE IMAGEM

A maioria dos astrocitomas grau II apresenta-se como lesão única hipoatenuante na tomografia de crânio, em localização lobar (especialmente frontal e temporal), geralmente pouco delimitada e sem realce após injeção

de contraste³⁵. Na ressonância magnética (RM), a qual fornece mais detalhes anatômicos e melhor definição da extensão do tumor, costumam apresentar hipossinal em T1 e hipersinal em T2 e DP, muitas vezes com aspecto infiltrativo e geralmente sem realce.

Embora a presença de realce após contraste indique, na maioria das vezes, a possibilidade de tumores anaplásicos, cerca de 20% dos astrocitomas de baixo grau podem apresentar realces^{25,27}. É importante ressaltar, por outro lado, a existência de astrocitomas anaplásicos apresentarem aspecto semelhante aos astrocitomas grau II nos exames de imagem, não realçando após contraste^{1,5,11,17}.

Raramente, pode haver dificuldade em se diferenciar o quadro de gliose, encefalite, doença desmielinizante ou quadro vascular, especialmente na tomografia de crânio, sendo, nestes casos, necessária a confirmação anatomopatológica para o diagnóstico.

TRATAMENTO

A conduta nos astrocitomas grau II é ainda um dos assuntos mais controversos em neuro-oncologia. Os tratamentos disponíveis não são curativos, embora possam proporcionar melhora dos sintomas e da qualidade de vida, e visam prolongar a sobrevida, na esperança de tratamentos mais eficazes no futuro.

Não há grandes estudos prospectivos controlados para avaliar o efeito das diferentes modalidades de tratamento desses tumores e, obviamente, as condutas baseadas em estudos retrospectivos são sempre sujeitas a muitas críticas²⁶, como, por exemplo, falhas na seleção dos pacientes, inclusão de diferentes tipos histológicos com prognósticos diferentes, necessidade de longo tempo de acompanhamento e de controle de muitas variáveis que interferem no prognóstico, etc. Por esse motivo, os estudos retrospectivos devem ser interpretados com cuidado⁴.

Cirurgia

O papel da cirurgia no tratamento nunca foi objeto de um estudo randomizado controlado, entretanto, a maioria dos neuro-oncologistas é favorável à ressecção mais ampla possível. Os progressos recentes na neurocirurgia – estereotaxia, ultra-som, eletrocorticografia etc. – têm contribuído para a segurança e sucesso do tratamento cirúrgico.

A proposta de cirurgia nos astrocitomas grau II tem vários objetivos, apesar das controvérsias:

1. Confirmação do diagnóstico: afastar, por exemplo, AVC, encefalites ou doenças desmielinizantes, nos casos duvidosos.
2. Diagnóstico do tipo histológico do tumor: essencial para afastar a possibilidade de gliomas anaplásicos que não realçam, além de estabelecer o diagnóstico histológico específico do tipo de glioma, o que influi no tratamento e prognóstico. No caso de oligodendrogliomas e gliomas mistos, por exemplo, pode haver melhor resposta à quimioterapia²⁰, e a sobrevida nesses pacientes costuma ser maior do que nos pacientes com astrocitoma²⁸.
3. Ressecção de maior volume possível do tumor, desde que segura, pode contribuir para melhorar o quadro clínico, permitindo, por exemplo, o controle de crises e hipertensão intracraniana. Por outro lado, apesar de os astrocitomas serem geralmente infiltrativos, não passíveis de cura pela cirurgia e, com frequência, recidivarem nas margens, mesmo após ressecção completa, muitos autores consideram a ressecção completa como um fator prognóstico favorável. A indicação precoce da cirurgia baseia-se na hipótese, ainda não confirmada em estudos prospectivos, de que a ressecção de tumores menores possa reduzir a recorrência e a transformação maligna³⁵.

Alguns autores, entretanto, defendem a conduta expectante nos pacientes com tumores pequenos, com crises controladas. Nesse caso, sugerem que os pacientes poderiam ser acompanhados, clinicamente e através de exames de imagem, até que houvesse progressão, caracterizada pela piora clínica ou crescimento do tumor, ou ainda aparecimento de realce^{4,28}. Segundo esses autores, seria possível evitar, dessa forma, os efeitos deletérios potenciais do tratamento cirúrgico em pacientes com sobrevida que pode ser relativamente longa, considerando-se o comportamento biológico do tumor, muitas vezes indolente⁴. As maiores críticas a esse tipo de conduta estão no fato de que os exames de imagem (CT e RM) ainda não sejam capazes de diagnosticar o tipo histológico do tumor, o que determina a escolha do tratamento específico. Astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas, como já comentado, podem ter o mesmo aspecto de ausência de realce nos exames de imagem, e seu tratamento específico difere daquele do astrocitoma. Por outro lado, astrocitomas pilocíticos e xantoastrocitomas pleomórficos (que apresentam um prognóstico mais favorável) e alguns astrocitomas grau II podem apresentar realce nos exames de imagem após contraste, sendo, erroneamente, confundidos com gliomas anaplásicos de pior prognóstico. Além disso,

a conduta expectante exige acompanhamento rigoroso do paciente²⁰, o que nem sempre é possível em nosso meio (pacientes de outras cidades e estados, dificuldades em se obter exames de imagem etc.).

A biópsia tem sido reservada a pacientes com tumores inacessíveis ao tratamento cirúrgico: a possibilidade de erros de amostragem deve ser sempre lembrada, e a obtenção de várias amostras de tecido de locais diferentes do tumor é sempre recomendada.

TRATAMENTO SUPLEMENTAR

O tratamento dos astrocitomas de baixo grau após a cirurgia depende, basicamente, da histologia, do grau de ressecção, da idade e do quadro clínico, bem como da expectativa do paciente e de sua família.

Radioterapia

O uso da radioterapia no tratamento dos astrocitomas grau II é outro assunto extremamente controverso, em especial nos pacientes com ressecção cirúrgica completa.

Vários autores demonstraram, em estudos retrospectivos, uma vantagem na sobrevida dos pacientes submetidos a radioterapia, em geral com doses de aproximadamente 5500 cGy^{10,18,19,22,24,34}. Não há grandes estudos prospectivos controlados para avaliar o efeito da radioterapia no tratamento desses tumores.

Considerando-se que a maioria dos astrocitomas difusos e gemistocíticos apresenta risco de recidiva precoce, a radioterapia tem sido sugerida como tratamento adjuvante por vários autores^{9,19}. Nesses casos, recomenda-se a radioterapia convencional localizada e fracionada, na dose de 5400 a 6000 cGy. A identificação de células tumorais a vários centímetros de distância das margens da alteração de sinal, nas imagens de RM em T2¹³, sugere que o tratamento local deva incluir uma margem de 2 a 3 cm além da alteração de sinal em T2.

É importante ressaltar que a radioterapia não é isenta de efeitos colaterais. Embora o atual desenvolvimento técnico dos métodos de imagem e da própria radioterapia permitam o tratamento cada vez mais localizado, devemos lembrar que a sobrevida relativamente longa dos pacientes com astrocitomas grau II pode permitir o aparecimento de efeitos tardios deletérios da radioterapia^{6,12,21,31}, como por exemplo, radionecrose, demência e alterações cognitivas, alterações endocrinológicas e perdas visuais, além de tumores secundários, fato que não se observa nos gliomas anaplásicos, por sua menor sobrevida. Embora vários autores^{30,38}

concordem que a radioterapia possa retardar ou prevenir o risco de transformação maligna do tumor, o risco de contribuir para acelerar essa evolução já foi aventado^{4,20}, embora não comprovado.

Shaw³³ ressalta a raridade de complicações mais graves da radioterapia, como radionecrose (2%) e tumores secundários, embora devamos considerar que esse risco possa estar sendo subestimado, uma vez que nem sempre os pacientes são submetidos a biópsias confirmatórias. Baseado nessa afirmação, este autor propõe que não se deve discutir a indicação da radioterapia, mas sim a dose a ser utilizada.

Talvez a questão a ser definida não seja tratar ou não esses pacientes, mas sim a época ideal do tratamento: no momento do diagnóstico ou na progressão?^{20,32}

Alguns estudos prospectivos em andamento procuram responder a essas questões: a indicação de radioterapia precoce *versus* tardia, diferentes esquemas e doses etc²⁰.

As vantagens do uso de outras modalidades de radioterapia localizada como braquiterapia e radiocirurgia ainda não estão definidas e também têm sido avaliadas em estudos prospectivos em andamento³⁵. A grande ressalva, nesses casos, é o maior risco de radionecrose nessas formas de radioterapia.

Quimioterapia (QT)

A maioria dos tumores da linhagem astrocítica não responde à quimioterapia, especialmente no caso dos tumores de baixo grau de malignidade²⁰. Em alguns casos de tumores mais agressivos e, especialmente, nas crianças, nas quais se procura evitar a radioterapia por seus efeitos potencialmente deletérios a longo prazo, vários esquemas de QT têm sido tentados, sem sucesso até o momento. Eyre et al.⁸, em um estudo randomizado, não encontraram benefício da QT adjuvante com CCNU em pacientes com gliomas de baixo grau com ressecção parcial.

TRATAMENTO NA RECORRÊNCIA

Na recorrência, todos os pacientes devem ser avaliados quanto à possibilidade de reoperação ou biópsia (afastar radionecrose), especialmente quando houver acesso cirúrgico e nos pacientes com bom índice de Karnofsky. Braquiterapia e radiocirurgia podem ser boas opções nessas situações²⁰. A quimioterapia pode, também, apresentar alguma resposta, especialmente nas transformações malignas³⁹.

PROGNÓSTICO

Embora os astrocitomas grau II tenham características histológicas não agressivas, não podem ser considerados como tumores benignos, uma vez que a maioria dos pacientes morre em consequência deles, que geralmente evoluem ou recidivam de forma mais agressiva. A mediana de sobrevida esperada para pacientes com astrocitomas difusos é de 5 a 8 anos²⁸, enquanto pacientes com astrocitomas gemistocíticos tendem a evoluir com menor sobrevida¹⁵.

Alguns fatores parecem influir no prognóstico:

1. Tipo histológico: provavelmente o fator prognóstico mais importante^{15,18,19,34}.
2. Idade: vários estudos retrospectivos demonstraram maior sobrevida mediana em pacientes mais jovens (<40 anos)^{8,18,22,34}. Vecht³⁷, em uma revisão sobre o assunto, chega a considerar a idade como fator prognóstico independente e sugere que decisões quanto ao tratamento, mais ou menos agressivo, sejam baseadas na idade. Devemos lembrar, porém, que ele baseia sua opinião em estudos retrospectivos.
3. Extensão da ressecção: ressecções mais amplas têm sido consideradas como um fator de bom prognóstico, quando comparadas com biópsias ou ressecções parciais^{2,8,18,30,36}.
4. Potencial proliferativo: o índice de proliferação celular vem sendo estudado, nos últimos anos, como forma de tentar prever o comportamento dos tumores, e talvez possa indicar os pacientes que devam ser tratados mais agressivamente^{20,35}. A bromodeoxiuridina (BUdR) necessita ser administrada antes da cirurgia, impossibilitando seu uso em estudos retrospectivos, porém, o PCNA e o antígeno Ki-67 podem ser usados em amostras de tecido, sendo portanto mais úteis na prática diária²⁰.
 - BUdR e antígeno nuclear de células em proliferação (PCNA) medem a porcentagem de células em fase S;
 - Citometria de fluxo mede a porcentagem de células em fase S e G2M;
 - Anticorpo monoclonal Ki-67 mede a porcentagem de células em fase G1+S+G2+M;
4. O estado funcional do paciente^{8,20}, baseado no índice de Karnofsky pós-operatório, reflete indiretamente a localização e extensão do tumor.
5. Outros fatores são também considerados importantes, embora não universalmente aceitos²⁰, como longa duração dos sintomas, crises como primeiro sintoma, ausência de déficit neurológico e tumores com componentes císticos.

Embora inúmeras questões permaneçam sem respostas, em resumo, algumas tendências podem ser sugeridas no tratamento dos astrocitomas grau II:

1. Tumores acessíveis ou sintomáticos devem ser operados com ressecção mais ampla possível, dependendo, evidentemente, da qualidade e experiência do serviço de neurocirurgia.
2. Pacientes com ressecção completa provavelmente podem ser observados cuidadosamente, a princípio, aguardando para iniciar a radioterapia em caso de progressão. A radioterapia deve ser iniciada imediatamente nos pacientes acima de 35 anos?
3. Pacientes com ressecção parcial podem ser observados de início, ou devem iniciar radioterapia imediatamente? Iniciar radioterapia apenas nos pacientes acima de 35 anos?
4. Pacientes com tumores pequenos, assintomáticos (exceto pelas crises controladas), em zonas eloqüentes, podem ser observados cuidadosamente até a progressão clínica ou de imagem?
5. Pacientes com tumores sintomáticos, em progressão, e irressecáveis devem ser submetidos a biópsia (apesar do risco de erro de amostragem) ou ressecção parcial e radioterapia complementar, caso se confirme o diagnóstico de astrocitoma grau II.
6. Em todas as situações acima é importante ressaltar a necessidade de acompanhamento rigoroso dos pacientes.
7. Exceto em situação de protocolos de pesquisa, a decisão deve ser feita com base em cada caso, considerando-se também a opinião do paciente e de seus familiares.
8. Em todas as situações citadas nos itens 2 a 4, resta saber como prever quais desses tumores terão evolução mais indolente (índices de proliferação celular?), como determinar qual o melhor intervalo para o seguimento do paciente, e quais pacientes seguirão rigorosamente as orientações médicas.

Estudos prospectivos em andamento, provavelmente, contribuirão para esclarecer essas questões.

SUMMARY

Low-grade Astrocytomas

The authors review the main controversies about the management of low-grade astrocytoma.

KEY WORDS

Astrocytoma, glioma, radiotherapy.

Referências

1. Barker, F.G.; Chang, S.M.; Huhn, S.L.; Davis, R.L. et al. Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer*, 80: 936-41, 1997.
2. Berger, M.S.; Deliganis, A.V.; Dobbins, J.; Keles, G.E. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low-grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*, 74: 1784-1791, 1994.
3. Bruner, J.M. Neuropathology of malignant gliomas. *Sem Oncol*, 21: 126-138, 1994.
4. Cairncross, J.G.; Laperriere, N.J. Low-grade glioma. To treat or not to treat? *Arch Neurol*, 46: 1238-1239, 1989.
5. Chamberlain, M.C.; Murovic, J.A.; Levin V.A. Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology*, 38: 1371-1374, 1988.
6. Constine, L.S.; Woolf, P.D.; Cann, D.; Mick, G. et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*, 328: 87-94, 1993.
7. Dumas-Duport, D.; Scheithauer, B.; O'Fallon, J.; Kelly, P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*, 62: 2152-2165, 1988.
8. Eyre, H.J.; Crowley, J.J.; Townsend, J.J.; Eltringham, J.R. et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg*, 78: 909-914, 1993.
9. Fazekas, J.T. Treatment of grades I and II brain astrocytomas. The role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2: 661-666, 1977.
10. Garcia, D.M.; Fulling, K.H.; Marks, J.E. The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer*, 55: 919-927, 1985.
11. Gruber, M.; Hochberg, F. Systematic evaluations of primary brain tumors. *J Nucl Med*, 31: 969-970, 1987.
12. Hochberg, F.H.; Slotnick, B. Neuropsychologic impairment in astrocytoma survivors. *Neurology*, 30: 172-177, 1980.
13. Kelly, P.J.; Dumas-Duport, C.; Kispert, D.B.; Kall, B.A. et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*, 66: 865-874, 1987.
14. Kleihues, P.; Burger, P.C.; Scheithauer B.W. (eds.) *Histological typing of tumours of the Central Nervous System*, Berlin: Springer-Verlag, 1993.
15. Kleihues, P.; Davis, R.L.; Ohgaki, H.; Cavane, W.K. Low-grade diffuse astrocytomas. In: Kleihues, P.; Cavane, W.K. (eds.) *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997, p. 10-14.
16. Krouwer, H.G.J.; Davis, R.L.; Silver, P.; Prados, M. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. *J Neurosurg*, 74: 399-406, 1991.
17. Lassoff, S.J.; Hochberg, F.H.; Skates, S.J. Low-grade gliomas: assumption in the evaluation of low-absorption CT masses. *Neurology*, 39(suppl 1): 227, 1989.
18. Laws, E.R.; Taylor, W.F.; Clifton, M.B.; Okazaki, H. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of cerebral hemispheres. *J Neurosurg*, 61: 665-673, 1984.
19. Leibel, S.A.; Sheline, G.E.; Wara, W.M.; Boldrey, E.B.; Nielsen, S.L. The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. *Cancer*, 35: 1551-1557, 1975.
20. MacDonald, D.R. Low-grade gliomas, mixed gliomas, and oligodendrogliomas. *Sem Oncol*, 21: 236-248, 1994.
21. Marie, J.P.; Coudin, B.; Guerin, J.; Caudry, M. Neuropsychologic impairment in adults with brain tumors. *Am J Clin Oncol*, 10: 156-162, 1987.
22. McCormack, B.M.; Miller, D.C.; Budzilovich, G.N.; Voorhees, G.J.; Ransohoff, J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults: 1977-1988. *Neurosurgery*, 31: 636-642, 1992.
23. Ng, H.K.; Leung, S.Y. The new WHO classification of CNS tumors: a selective review. *Adv Anat Pathol*, 2: 195-207, 1995.
24. North, C.A.; North, R.B.; Epstein, J.A.; Piantadosi, S.; Wharan, M.D. Low-grade astrocytomas. Survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer*, 66: 6-14, 1990.

25. Pedersen, H.; Gjerris, F.; Kliken, L. Malignancy criteria in computed tomography of primary supratentorial tumors in infancy and childhood. *J Neurosurg*, 68: 698-704, 1989.
26. Perry, J.R.; DeAngelis, L.M.; Schold, S.C.; Burger, P.C. et al. Challenges in the design and conduct of phase III brain tumor therapy trials. *Neurology*, 49: 912-917, 1997.
27. Piepmeier, J.M. Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg*, 67: 177-181, 1987.
28. Recht, L.D.; Bernstein, M. Low-grade gliomas. In: Wen, P.Y.; Black, P.M.; eds: *Neurologic Clinics. Brain tumors in adult*, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1995, p. 847-859.
29. Recht, L.D.; Lew, R.; Smith, T.W. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol*, 31: 431-436, 1992.
30. Reichenthal, E.; Feldman, Z.; Cohen, M.L.; Loven, D.; Zucker, G. Hemispheric supratentorial low-grade gliomas. *Neurochirurgia*, 35: 18-22, 1992.
31. Shapiro, W.R. Treatment of neuroectodermal brain tumors. *Ann Neurol*, 12: 231-237, 1982.
32. Shapiro, W.R. Low-grade gliomas: When to treat? *Ann Neurol*, 31: 437-438, 1992.
33. Shaw, E.G. Low-grade gliomas: to treat or not to treat? A radiation oncologist's viewpoint. *Arch Neurol*, 47: 1138-1139, 1990.
34. Shaw, E.G.; Daumas-Duport, C.; Scheithauer, B.W.; Gilbertson, D.T. et al. Radiation therapy in the management of supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg*, 70: 853-61, 1989.
35. Shaw, E.G.; Scheithauer, B.W.; Dinapoli, R.P. Low-grade hemispheric astrocytomas. In: Black, P.M.; Loeffler, J.S. (eds.) *Cancer of the nervous system*. Cambridge: Blackwell Science, 1997, p. 441-463.
36. Soffietti, R.; Chio, A.; Giordana, M.T.; Vasario, E.; Schiffer, D. Prognostic factors in well differentiated cerebral astrocytomas. *Neurosurgery*, 24: 686-692, 1989.
37. Vecht, C.T. Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psy*, 56: 1259-1264, 1993.
38. Vertosick Jr., F.T.; Selker, R.G.; Arena, V.C. Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery*, 28: 496-501, 1991.
39. Wringer, M.J.; MacDonald, D.R.; Cairncross, J.G. Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg*, 71: 487-493, 1989.

Endereço para correspondência:

Suzana M. F. Malheiros
Disciplina de Neurologia
Rua Botucatu, 740
CEP 04023-900 São Paulo (SP)
e-mail: suzana@sun-nepi.epm.br

Protocolo de Tratamento Fisioterápico da Dinâmica Respiratória em Pacientes com Lesão Medular Completa em Diferentes Níveis Cervicais e Torácico Baixo

*Valdinéia Cândida Pereira**, *Sissy Veloso Fontes***,
*José Augusto Perez****, *Marcia Maiumi Fukujima*****

RESUMO

A lesão medular é um evento devastador que ocorre em todos os países do mundo, independentemente do nível socioeconômico. No Brasil, a maioria das lesões são causadas por acidentes automobilísticos, e mais freqüentemente são completas no nível de C5-C7, causando tetraplegia. As lesões cervicais e torácicas altas causam a paralisia dos músculos abaixo do nível da lesão, dentre eles importantes músculos respiratórios, desta forma, as alterações respiratórias nestes pacientes são muito comuns e, em decorrência destas, surgem comprometimentos da função pulmonar, constituindo as causas mais comuns de incapacidade e morte. O tratamento fisioterápico respiratório é imprescindível e deve ser iniciado o mais precocemente possível e continuado por toda a vida do indivíduo, visando tanto ao tratamento profilático quanto ao curativo; porém, para que o tratamento obtenha maior efetividade, deve conter um programa específico para cada nível de lesão, já que as alterações biomecânicas dependem diretamente desse fator.

UNITERMOS

Lesão medular, fisioterapia respiratória.

* Educadora Física e Fisioterapeuta.

** Educadora Física e Fisioterapeuta, Docente da Universidade Bandeirante de São Paulo e da Universidade Santa Cecília.

*** Fisioterapeuta, Diretor do Departamento de Ciências da Saúde do Centro Universitário Nove de Julho.

**** Neurologista, Docente da Universidade Bandeirante de São Paulo e da Universidade Santa Cecília.

INTRODUÇÃO

No Brasil e em outros países, a maioria das lesões medulares são causadas por acidentes automobilísticos, e mais freqüentemente são completas no nível de C5-C7, causando tetraplegia^{1,10}.

O envolvimento respiratório representa um aspecto particularmente grave e pode ser fatal aos pacientes com lesão da medula espinhal. Cabe lembrar que as complicações pulmonares, como broncopneumonia^{1,7,10}. Através de um estudo prospectivo em 1996, no estado de Colorado, no Estados Unidos da América⁵, foi descrito que os maiores custos dispensados a pacientes com lesão medular são decorrentes de complicações respiratórias, neurológicas, dermatológicas e ortopédicas. A lesão medular foi causa de ventilação mecânica prolongada em 20% dos pacientes estudados². Há poucas referências que abordam o tratamento respiratório de pacientes com lesão medular. Observamos que tais pacientes, independentemente do nível de lesão seguem um mesmo programa de tratamento fisioterápico respiratório. A lesão medular é apontada como uma incapacitação de baixa incidência e alto custo, que promove alterações na qualidade de vida do paciente devido ao seu comprometimento multissistêmico, sendo, portanto, considerada uma das lesões mais incapacitantes do ponto de vista social, econômico e físico^{1,10}. No que diz respeito à fisiopatologia da dinâmica respiratória, pode-se dizer que a maioria dos pacientes paraplégicos de nível alto e todos os pacientes tetraplégicos apresentam uma diminuição da função respiratória imediatamente após a lesão, que eventualmente leva a um nível de função cardiorrespiratória a longo prazo significativamente diferente do seu estado pré-mórbido. Esse estado alterado corresponde em gravidade ao nível da lesão e às funções remanescentes dos músculos respiratórios. Infecção respiratória e embolia pulmonar são responsáveis por uma elevada incidência

de mortalidade durante os estágios iniciais da lesão^{1, 10}. Tais complicações, quando abordadas precocemente pelo fisioterapeuta através de cuidados não invasivos da musculatura respiratória remanescente, poderão prevenir a falência respiratória¹¹.

OBJETIVO

Abordar os princípios de tratamento fisioterápico respiratório para o nível de lesão correspondente de cada segmento medular, comparando-os e propondo um protocolo cinesioterápico de modo a beneficiar os músculos remanescentes.

MÉTODO

Elaboração de protocolo de tratamento fisioterápico respiratório com base nos diferentes quadros clínicos e funcionais de pacientes com lesão medular no nível do 4º. segmento medular cervical (C4) ou do 7º. segmento medular cervical (C7), ou do 12º. segmento medular torácico (T12), por etiologia traumática sem pneumopatias adjacentes.

RESULTADOS

O protocolo de tratamento proposto para os diferentes níveis de lesão medular (C4, C7 e T12) foi dividido em: *profilaxia*, que visa aumentar a reserva respiratória de forma a propiciar melhores condições pulmonares evitando problemas respiratórios que possam surgir; *terapia de ataque*, que visa melhorar a força muscular respiratória das estruturas remanescentes, propiciando uma dinâmica respiratória mais efetiva; e *terapia de manutenção*, que visa melhorar a resistência dos músculos respiratórios, beneficiando significativamente a capacidade pulmonar total (CPT), como mostram os quadros 1, 2 e 3.

Este protocolo permite planejarmos a intervenção fisioterápica mais adequada, ou seja, de acordo com o nível da lesão medular e seu momento clínico, de forma a propiciar um tratamento mais especializado.

DISCUSSÃO

Ao abordarmos os diferentes níveis de lesão medular, pudemos observar com base na literatura as diversas complicações respiratórias correspondentes a cada nível

QUADRO 1

Proposta de tratamento fisioterápico respiratório no lesado medular – nível C4

<i>Alterações biomecânicas</i>	<i>Fases e objetivos do tratamento</i>	<i>Fisioterapia respiratória</i>
	<i>Profilática</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • diminuição significativa da capacidade vital • manutenção do volume pelo aumento da frequência respiratória • aumento do gasto energético 	<ul style="list-style-type: none"> • evitar atelectasia nos pulmões • evitar retenção de secreções na árvore brônquica 	<ul style="list-style-type: none"> • posicionamentos associados ao ventilador mecânico tipo BIRD (RPPI) • cinesioterapia • inaloterapia • manobras de higiene brônquica • drenagem postural
	<i>Terapia de Ataque</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ausência do ato de suspirar • alteração na fixação do centro frênico • tosse incompetente 	<ul style="list-style-type: none"> • treino de <i>endurance</i> do músculo diafragma 	<ul style="list-style-type: none"> • fortalecimento do músculo diafragma • treino de <i>huffing</i> (retração elástica)
	<i>Manutenção</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • preservar as condições respiratórias satisfatórias do paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • treino de <i>endurance</i> (50% a 60% da carga máxima), aumentando o tempo de execução do trabalho muscular (nº de repetições)

RPPI – Respiração por Pressão Positiva Intermitente.

medular^{3,6,8,9}; sendo assim, em uma lesão completa de C4 o paciente apresentará paralisia da musculatura torácica (músculos intercostais, músculos abdominais não atuantes e fraqueza da musculatura diafragmática). O diafragma passa a funcionar menos do que o normal, devido à preservação parcial de suas raízes. Quando o padrão respiratório é observado, há uma elevação epigástrica (contração do músculo diafragmático), sem expansão torácica, diminuindo a mobilidade e a elasticidade. Entretanto, a contração da musculatura acessória inspiratória é bastante evidente. Essa contração ativa dos músculos acessórios indica que somente a função diafragmática é muito fraca para manter o volume corrente adequado. Quando o paciente apresentar tal respiração acessória, o volume corrente e a capacidade vital (CV) muitas vezes estarão iguais; podemos dizer que este fato ocorre devido ao diafragma apresentar um grau de força muscular diminuído. O paciente apresentará uma resistência muscular respiratória menor, ou seja, fadigar-se-á mais rapidamente do que um paciente que utiliza o músculo diafragma de forma eficiente, pois a ventilação com a atuação do diafragma possui um gasto energético menor do que a ventilação que utiliza em

demasia a musculatura acessória. Em lesão de C4 ocorre um aumento da frequência respiratória para manter a ventilação alveolar adequada e evitar hipoventilação, que pode ocorrer por força inadequada da musculatura respiratória. Esse fator de aumento da frequência respiratória torna-se também o colaborador para o aumento do gasto energético e, portanto, potencialmente capaz de levar o paciente a fadiga.

Pacientes com lesão em C7 respiram sem assistência dos músculos intercostais e dependem totalmente do músculo diafragma. A paralisia dos músculos intercostais resultará na redução da expansão torácica e no volume inspiratório reduzido. A capacidade ventilatória do paciente torna-se descoordenada, e os músculos acessórios da respiração (músculos esternocleidomastóideo, trapézio, escalenos, peitoral menor e serrátil anterior) progressivamente entram em ação. A expiração também não ocorre fisiologicamente; os músculos abdominais, primários da expiração, estão comprometidos; a eficiência expiratória forçada diminui significativamente, porque os músculos abdominais quando completamente inervados exercem um importante papel na manutenção da pressão intratorácica e

QUADRO 2

Proposta de tratamento fisioterápico respiratório no lesado medular – nível C7

<i>Alterações biomecânicas</i>	<i>Fases e objetivos do tratamento</i>	<i>Fisioterapia respiratória</i>
	<i>Profilática</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • moderada diminuição da capacidade vital 	<ul style="list-style-type: none"> • evitar atelectasia nos pulmões • evitar retenção de secreções na árvore brônquica • aumento da atividade mucociliar 	<ul style="list-style-type: none"> • posicionamentos associados ao ventilador mecânico tipo BIRD (RPPI) • inaloterapia • manobras de higiene brônquica • drenagem postural • cinesioterapia (trabalho muscular incrementado com carga linear e alinear)
	<i>Terapia de Ataque</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ausência do suspiro • déficit no mecanismo da tosse • diminuição do <i>endurance</i> (resistência) 	<ul style="list-style-type: none"> • melhora da força dos músculos respiratórios remanescentes 	<ul style="list-style-type: none"> • treino de <i>endurance</i> (50% a 70% da carga máxima), aumento do tempo do exercício com uma carga moderada • exercícios respiratórios com inspiração sustentada (incentivador linear) (exercícios visando <i>endurance</i> + trofismo)
	<i>Manutenção</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • aumento da resistência dos músculos respiratórios remanescentes 	<ul style="list-style-type: none"> • manter exercícios com 50% a 70% da carga máxima, visando <i>endurance</i>

RPPI – Respiração por Pressão Positiva Intermitente.

abdominal. Os músculos abdominais estabilizam as vísceras abdominais e auxiliam na manutenção da posição do diafragma para cima durante a expiração forçada. Com a paralisia dos músculos abdominais, altera-se a dinâmica da ventilação, modificando a biomecânica do diafragma. Este assume uma posição rebaixada devido à falta de pressão que os músculos abdominais exercem sobre o diafragma durante a expiração, o que resulta em uma redução do volume de reserva expiratória. A perda da função dos músculos intercostais internos, cuja função na expiração consiste na depressão da caixa torácica, faz com que a habilidade do paciente em expirar e de promover tosse e expectoração tornem-se prejudicadas. Nessas condições, o diafragma torna-se o único músculo ativo e o paciente é considerado “respirador diafragmático”. Se não houver tratamento adequado o paciente pode apresentar alterações posturais a longo prazo, significativa diminuição da mobilidade torácica, respiração desordenada, o que pode resultar em problemas sistêmicos agudos ou crônicos.

Os grupos musculares do pescoço, do tórax, do abdome e o diafragma contribuem para uma respiração

normal. O padrão respiratório normal consiste em expansão torácica e elevação epigástrica. A expansão torácica é resultante da contração dos músculos intercostais externos e a elevação epigástrica resulta da contração do músculo diafragmático. Pacientes com lesões torácicas baixas, como lesão em T12, aproximam-se do padrão respiratório normal, pois os músculos intercostais trabalham eficientemente para elevação torácica, e, com os músculos abdominais completamente inervados, mantêm-se a pressão intratorácica e intraabdominal normais, tendo então uma respiração efetiva. Porém, inicialmente (fase de choque medular) esses pacientes apresentam diminuição da expansibilidade torácica. Todos os músculos da expiração estarão inervados, mas clinicamente a mensuração da expansão da caixa torácica no nível do processo xifóide será em torno de 5 a 6,5 cm, sendo que os valores normais da expansão giram em torno de 8 cm. Essa diminuição da atividade da musculatura inspiratória logo após a lesão é transitória e os valores normais para expansão torácica retornam mais rapidamente quando submetidos a programas de reabilitação respiratória intensiva. Portanto, não existem a médio ou a longo

QUADRO 3

Proposta de tratamento fisioterápico respiratório no lesado medular – nível T12

<i>Alterações biomecânicas</i>	<i>Fases e objetivos do tratamento</i>	<i>Fisioterapia respiratória</i>
	<i>Profilática</i>	
<ul style="list-style-type: none"> alterações funcionais transitórias (fase de choque medular) – diminuição da capacidade pulmonar total e expansão do mecanismo pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> prevenir complicações advindas da fase de choque e melhora da condição postural, devido à pouca estabilidade pelvicoabdominal 	<ul style="list-style-type: none"> inaloterapia com água destilada posicionamentos + BIRD (RPPI) manobras de higiene brônquica drenagem postural mobilização passiva de membros inferiores associados com exercícios respiratórios
	<i>Terapia de Ataque</i>	
<ul style="list-style-type: none"> desarranjos posturais 	<ul style="list-style-type: none"> exercícios para os músculos de manutenção da postura de músculos respiratórios 	<ul style="list-style-type: none"> exercícios ativos livres e resistidos de membros superiores associados com exercícios respiratórios treino de atividades de vida diária, visando ao aumento da resistência dos músculos respiratórios ao esforço
	<i>Manutenção</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> exercícios de resistência e de fortalecimento dos músculos respiratórios 	<ul style="list-style-type: none"> atividade física (de preferência esportiva) 2 vezes por semana

RPPI – Respiração por Pressão Positiva Intermitente.

prazo alterações significativas da CPT, tendo-se em vista que a estrutura funcional manteve-se preservada, deixando as alterações estáticas (volumes e capacidades) como conseqüência da fase de choque medular e/ou eventualmente por desarranjos posturais adquiridos após a lesão.

Observamos que existem diferenças na abordagem terapêutica nos diferentes níveis de lesão medular. Em T12, por exemplo, a fisioterapia é totalmente diferenciada quando relacionados aos segmentos C4 e C7. Em T12 existe uma progressão tanto para o trabalho de fortalecimento quanto no desenvolvimento da resistência, preocupando-se justamente com o efeito sobre a função cardiorrespiratória. Já no que se refere aos níveis C4 e C7, nota-se que a profilaxia e a manutenção se processam da mesma maneira, tendo uma acentuada diferenciação no que diz respeito à terapia de ataque. Em nível C4 a terapia de ataque visa ao ganho de força muscular e por conseqüência ganho de resistência, enquanto em C7 visa-se mais ao treino de *endurance* (resistência), aumentando o poder de contração da musculatura remanescente⁴.

Portanto, é necessário o conhecimento anatômico e funcional para eleger os melhores métodos de tratamento fisioterápico nos diferentes níveis de lesão.

SUMMARY

Respiratory Physical Therapy for Patients with Complete Cervical and Thoracic Spinal Cord Injury

Spinal cord injury is a devastating event which happens all over the world. Most of the injuries have been caused by car accidents. The most frequent lesions are complete spinal cord injuries at the level of C5-C7, causing tetraplegy. The cervical and high thoracic spine injuries cause paralysis of the muscles below the level of the lesion, affecting frequently some of these muscles. The lung dysfunction are the most frequent causes of incapacity and death. That is why the physiotherapeutic respiratory treatment must start as soon as possible and continue for the patients' whole life, aiming at the prophylactic and healing treatment.

KEY WORD

Spinal cord injury, respiratory physiotherapy.

Referências

1. Annunthred, D.; Schneider, F.J. Lesão medular traumática. In: Annunthred, D. Fisioterapia neurológica. São Paulo, Manole, 1994, p. 421-479.
2. Fraser, J.; Henrichsen, T.; Mok, Q.; Tasker, R.C. Prolonged mechanical ventilation as a consequence of acute illness. *Arch Dis Child*, 78(3): 253-6, 1998.
3. Howard, R.S.; Thorpe, J.; Barker, R.; Revesz, T. et al. Respiratory insufficiency to high anterior cervical cord infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(3): 358-61, 1998.
4. Irwin, S.; Tecklin, J.; Wetzel, J.L.; Lunsford, R.B. et al. Reabilitação respiratória no paciente com lesão da medula espinhal. In: Irwin, S.; Tecklin, J. Fisioterapia cardiopulmonar. São Paulo, Manole, 1994, p. 513-537.
5. Johnson, R.L.; Brooks, C.A.; Whiteneck, G.G. Cost of traumatic spinal cord injury in a population-based registry. *Spinal Cord*, 34(8): 470-80, 1996.
6. Lissens, M.A.; Vanderstraeten, G.G. Motor evoked potentials of the respiratory muscles in tetraplegic patients. *Spinal Cord*, 34(11): 373-8, 1996.
7. Pajareya, K. Traumatic spinal cord injuries in Thailand: an epidemiologic study in Siriraj Hospital, 1989-1994. *Spinal Cord*, 34(10): 608-10, 1996.
8. Rutchik, A.; Weissman, A.R.; Almenoff, P.L.; Spungen, A.M. et al. Resistive inspiratory muscle training in subjects with chronic cervical spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 79(3): 293-7, 1998.
9. Sannohe, A.; Harata, S.; Ueyama, K.; Ito, J. et al. The prognosis and the treatment of patients with a C3/4 spinal cord injury. *Spinal Cord*, 34(8): 486-7, 1996.
10. Sullivan, O.B.; Schimitz, S.; Murray, M.F.; Thomas, J. Lesões traumáticas congênitas da medula espinhal. In: Sullivan, O.B. Fisioterapia, avaliação e tratamento. São Paulo, Manole, 1993, p. 709-725.
11. Viroslav, J.; Rosenblatt, R.; Tomazevic, S.M. Respiratory management, survival, and quality of life for high-level traumatic tetraplegics. *Respir Care Clin N Am*, 2(2): 313-22, 1996.

Endereço para correspondência:

Marcia Maiumi Fukujima
Rua Arnaldo Baldoíno Welter, 75 – ap. 52
CEP 04310-070 São Paulo (SP)
E-mail: maiumi@sti.com.br ou sissy@sun-nepi.epm.br

Abordagem Terapêutica da Dor Neuropática na Clínica Neurológica

Acary de Souza Bulle Oliveira, Alberto Alain Gabbai***

RESUMO

Neste trabalho os autores descrevem as drogas e os procedimentos mais utilizados para analgesia em neurologia e depois apresentam uma abordagem prática para a dor que surge em pacientes com as diversos tipos de neuropatia periférica.

UNITERMOS

Dor, analgésicos, neuropatia periférica.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A dor, um dos sintomas psicofísicos mais frequentes dentro da medicina, é um fenômeno tão complexo, tão ligado ao ser humano, que nos permite considerá-la parte inerente da própria estrutura humana.

A Associação Internacional para o Estudo da Dor define-a como “uma sensação desagradável com sofrimento emocional associada com lesão tecidual real ou potencial, ou delineada em termos de tal lesão”.

O existir ou coexistir com a dor é antigo como a humanidade e ela pode ser valorizada e quantificada sob as mais diferentes formas. A sua percepção em um determinado indivíduo permanece muito subjetiva e relaciona-se com o insulto nociceptivo sob uma maneira muito complexa e pobremente entendida. Como a dor tem o seu elemento afetivo, condições psicológicas assumem grande importância em todos os estados de dor persistente. Além do mais, a tolerância à dor e a capacidade de senti-la sem verbalizar são também influenciadas por raça, sexo, cultura e religião. Nos orientais, ela é relacionada a um fenômeno humano com o qual temos que conviver. Da mesma forma, a sua intensidade durante uma guerra é considerada bem menor do aquelas causadas em situações mais usuais ou banais. Por outro lado, geralmente as mulheres reportam dor mais intensa e utilizam mais e maiores dosagens de medicamentos que os homens. Por isso, por sua presença tão freqüente no cotidiano do indivíduo, não é difícil entender que a preocupação inicial da medicina sempre foi atenuar a dor, e o grande número de avanços feitos na terapêutica médica pode ser atribuído em parte à diversidade de substâncias capazes de aliviá-la ou, até mesmo, de eliminá-la. É fundamental, entretanto, que o médico perceba que é uma pessoa que ele está tratando, não simplesmente um sintoma.

O conceito simplista de dor como dependente da ativação direta de um sistema de projeção caminhando da periferia até o córtex não pode ser mais aceito. O processo doloroso depende também de um sistema complexo de modulação de sinal através do sistema nervoso central (SNC). Clinicamente observa-se que os pacientes que apresentam um quadro de dor aguda têm melhor resposta terapêutica que pacientes com dores prolongadas. A medida

* Chefe do Setor de Doenças Neuromusculares da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

** Professor Titular de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

que um quadro doloroso evolui de agudo para subagudo ou crônico (arbitrariamente definido como aquele que excede 6 meses de dor continuada), ele deixa de ser dependente de alguma alteração periférica e passa a ser sustentado por alguma alteração do SNC. Como resultado tem-se o desenvolvimento não mais de um traço de hipersensibilidade ou hiperalgesia transitória, mas de hiperalgesia permanente. Ou seja, o neurônio envolvido está alterado para o resto da vida dele, pelo número de anos que este indivíduo sobreviver. Nessas situações, o insucesso terapêutico é a regra, não uma exceção⁸.

Avanços no entendimento da neurofarmacologia e neurofisiologia da dor têm permitido bases mais racionais para o seu tratamento.

TIPOS DE DOR

A **dor aguda** é considerada como parte do nosso sistema nociceptivo, o sistema de defesa que prontamente alerta o corpo para influências externas danosas, originada através da estimulação das terminações nervosas que contêm os nociceptores. Imagina-se que a dor aguda, penetrante, facilmente localizável, seja transmitida pelas fibras nervosas finas A delta de condução rápida (15 m/s). A **dor crônica**, descrita como surda, amolante, em queimação e de difícil localização, é mediada pelas fibras C, pobremente mielinizadas (velocidade de condução de 1 m/s).

Dependendo da sua origem, a dor pode ser classificada em somática, visceral e neuropática. Os três tipos de dor são mediados por redes neuronais e vias neuroanatômicas distintas. Dor somática ou “nociceptiva” é uma consequência de lesão tecidual, tais como em osso, músculo, tendão ou ligamento. Dor somática é típica e bem localizada, freqüentemente familiar ao paciente e descrita com facilidade. Dor visceral tipicamente resulta de trauma, inflamação, infecção ou tumor em tórax ou vísceras abdominais. Ela é pobremente localizada e com freqüência referida em diferentes sítios cutâneos (por exemplo dor no ombro ocasionada por irritação diafragmática em colecistite). Dor neuropática é uma consequência de lesão neuronal.

DOR NEUROPÁTICA

O termo **dor “neuropática”** restringe-se necessariamente aos pacientes com lesão orgânica do nervo periférico com alterações secundárias do corno posterior da medula e/ou dor mantida por alterações simpáticas.

Pode ser dividida em dois principais tipos, que podem coexistir ou não: dor disestésica e dor de tronco nervoso.

A **dor disestésica**, também chamada de dor por deaferentação, é característica da causalgia e das polineuropatias com envolvimento de fibras nervosas de pequeno calibre. Tipicamente, é referida como uma sensação desagradável, como queimadura ou choque, freqüentemente não familiar para o paciente, localizada de preferência nas porções distais dos membros. Dor disestésica não envolve nociceptores, característica esta que pode explicar sua forma peculiar de apresentação, além da ineficácia usual da atuação de medicamentos.

A **dor de tronco nervoso**, exemplificada pelos casos de compressão radicular (por exemplo, hérnia de disco), é definida como uma dor tipo facada, profunda, relativamente proximal, familiar, semelhante a uma dor de dente, freqüentemente contínua, que piora com movimento e melhora com repouso.

CONDUÇÃO E PROCESSAMENTO DA DOR

A anatomia e a fisiologia da dor foram amplamente estudadas e, como se sabe, as vias que conduzem a dor têm numerosas interconexões com outras vias aferentes nociceptivas e fibras nervosas simpáticas¹.

Sabe-se que o neurônio nociceptivo periférico utiliza dois neurotransmissores: o glutamato, que é o principal responsável pela ativação do neurônio pós-sináptico, e a substância P, que tem uma função moduladora e ajusta a sensibilidade do neurônio pós-sináptico à atividade do glutamato. Este tem três tipos de receptores, sendo que os receptores tipo NMDA e tipo AMPA estão envolvidos com o processo de dor. O receptor AMPA é responsável por um potencial pós-sináptico rápido e fugaz, permitindo que os receptores NMDA fiquem operantes. Quando o glutamato é liberado ele ativa o receptor NMDA, o canal de cálcio é aberto e há um enorme fluxo de cálcio para dentro da célula⁷.

DOR E SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

As fibras aferentes simpáticas caminham pelos ramos brancos comunicantes do tronco simpático até as raízes posteriores da medula espinhal, explicando-se, portanto, o importante papel do sistema nervoso simpático de gerar, modular e conduzir a informação produzida pelos estímulos dolorosos.

O sistema nervoso simpático pode estar envolvido nas síndromes dolorosas, especialmente na dor por deafferentação, como encontrado na síndrome de dor regional complexa (SDRC).

A SDRC representa entidades distintas com dor mediada simpaticamente. Caracteriza-se pela presença de dor regional e alterações sensitivas seguindo um evento prejudicial. Além do mais, a dor está associada com anormalidades da cor da pele, alterações da temperatura, atividade sudamotora anormal ou edema. A combinação desses achados excede sua magnitude esperada em resposta a lesão física conhecida durante e seguindo o evento inicial. Dois tipos de SDRC têm sido reconhecidos: tipo I, que corresponde à distrofia simpático reflexa e ocorre sem uma lesão de nervo reconhecida, relacionada com traumas menores repetitivos, imobilização, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio; tipo II, ou causalgia, refere-se aos casos onde há uma lesão definida de nervo. SDRC tipo I, tipicamente, tem dor profunda, difusa, que piora com dependência da posição do membro (ortostática), a qual pode responder a bloqueio simpático. SDRC tipo II tradicionalmente relaciona-se com lesões envolvendo grandes nervos, como o nervo mediano ou o nervo ciático¹¹.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

Para uma orientação terapêutica adequada da dor é preciso seguir basicamente duas premissas: reconhecimento e tratamento de sua causa, e alívio do sintoma doloroso tão rápido quanto possível para uma recuperação completa. Em princípio, a dor pode ser tratada de quatro maneiras: por drogas, por métodos invasivos, por métodos físicos e psicoterapia⁵.

Drogas

A terapia por drogas inclui tanto a administração sistêmica de medicamentos como procedimentos anestésicos locais ou de administração intratecal de determinadas drogas.

A escolha de um medicamento específico demanda consideração cuidadosa, especialmente ao se tratar de dor crônica. A maioria dos problemas decorrentes da prescrição e uso de medicamentos analgésicos é encontrada nesta categoria, porque o que se pretendia ser um tratamento a curto prazo facilmente pode transformar-se em longo prazo ou em uma necessidade permanente. O uso diário por um certo período de tempo de determinados medicamentos, incluindo-se os

aparentemente inofensivos analgésicos, nunca deve ser permitido a menos que orientado por um médico. Todos os médicos experientes estão familiarizados com o problema. As dificuldades mais críticas surgem nos pacientes jovens, que desejam levar uma vida social ativa e são impedidos de fazê-lo. O uso a longo prazo de analgésicos, especialmente os mais potentes, pode levar a vários problemas, incluindo-se o desenvolvimento de tolerância, ou mesmo ao surgimento de dependência à droga. A tolerância e a velocidade de seu desenvolvimento são imprevisíveis.

O insucesso terapêutico seria evitado através de apropriada avaliação clínica, neurológica e psiquiátrica. Drogas específicas não serão úteis se dadas para o paciente errado.

Bases fundamentais para o uso de drogas em neurologia

Os maiores determinantes para o sucesso terapêutico com drogas em neurologia consistem: no conhecimento do local de atuação da droga no sistema nervoso; na facilidade destas de atravessar a barreira hematoencefálica; no conhecimento da absorção, distribuição e metabolismo delas; no reconhecimento da toxicidade ou dos efeitos adversos; e idade do paciente. Os principais sítios de atuação podem ser divididos em 4 categorias: sinapse química entre os neurônios; outros neurônios não envolvidos em sinapse; outras células dentro do sistema nervoso, tais como a célula da glia e vasos sanguíneos; ácido nucléico e maquinaria de síntese protéica. As drogas analgésicas podem ser divididas em três principais classes para o propósito desta abordagem: 1) aspirina e outros analgésicos antiinflamatórios não hormonais, os quais atuam nas terminações nervosas dos sítios de lesão e produzem analgesia por alterar o sistema das prostaglandinas; 2) analgésicos narcóticos (opioides), os quais atuam por se ligar a receptores opioides e ativar o sistema de supressão endógeno da dor no SNC; e 3) analgésicos “auxiliares”, os quais atuam centralmente para produzir analgesia em certos tipos de dor. A escolha de uma droga específica baseia-se na valorização da síndrome dolorosa, na severidade da dor e no entendimento da farmacologia clínica dos analgésicos específicos.

Os analgésicos antiinflamatórios não hormonais e os analgésicos narcóticos são mais efetivos no controle da dor aguda. O uso de analgésico narcótico deve ser reservado para os casos de dor de causa tumoral, onde o desenvolvimento de tolerância e a possível emergência do vício são de menor importância, secundária nesses casos. A dor neuropática freqüentemente

apresenta resposta desfavorável ao uso de morfina ou outros opióides, necessitando-se de doses maiores e com os conseqüentes efeitos adversos. Os analgésicos “auxiliares”, como anticonvulsivantes, antidepressivos, neurolépticos e corticóides são as drogas de escolha para os casos de dor neuropática, especialmente aquelas por deafferentação. Nos casos em que são eficazes, eles têm a grande vantagem de não induzir tolerância e não causar dependência. Ainda, embora menos comumente, outras drogas como o baclofen e o prazosin podem ser utilizadas no combate da dor de causa neuropática⁹.

Principais drogas utilizadas

Analgésicos não opióides: ao escolher um analgésico, o médico deve ponderar os benefícios esperados contra os riscos adversos de seu uso. Nos casos de dor aguda severa, os analgésicos devem sempre ser tomados sob supervisão médica, desde que o diagnóstico da doença subjacente responsável tenha sido estabelecido.

Paracetamol (Acetofen[®], Dórico[®], Tylenol[®]): este é um analgésico e antipirético que não tem propriedades antiinflamatórias, mas que pode ser usado em casos de dor ocasionada por tumor. A dose recomendada é de 0.5 a 1 grama de 4-4 horas.

Antiinflamatórios não hormonais (AINH): os AINH são provenientes de uma grande variedade de classes químicas (salicilatos, acetatos, propionatos, oxicans). A resposta terapêutica é variável e dependente das pequenas diferenças nas suas propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e mecanismos de ação.

Analgésicos narcóticos: o emprego de drogas opiáceas para alívio da dor, sobretudo a de causa oncológica, foi uma grande conquista. Há muito sabe-se que os derivados de morfina exercem ação direta sobre unidades celulares da medula espinhal e do tronco encefálico que suprimem a atividade nociceptiva. Ao usar opiáceos ou opióides, o risco de dependência está sempre presente. Ainda, nas doses comumente usadas, é provável que a morfina e outros narcóticos administrados por via sistêmica alcancem, no SNC, concentrações altas e atuem em vários tipos de receptores opiáceos; resultam em analgesia e vários efeitos adversos, tais como obstipação intestinal, retenção urinária, prurido, disforia ou sonolência.

Opióides fracos: codeína (Belacodid[®], Setux[®], Tylex[®]), destropropoxifeno (Algafan[®], Doloxene A[®]).

Opióides fortes: morfina é freqüentemente o opióide deste grupo mais usado. Pode ser dado sob a forma oral (Dimorf[®] – 10 a 30 mg; Sylador[®], Temgesic[®] 0,2 mg; Tramal[®] 50 mg), via subcutânea ou endovenosa (Dimorf

sol inj[®] – 10 mg; Tramal[®]). A posologia é variável de paciente para paciente, recomendando-se não ultrapassar o uso de 8 comprimidos ou 4 ampolas ao dia. Metadona pode ser a melhor escolha em pacientes com intolerância a morfina. O risco de toxicidade é maior em pacientes com comprometimento renal e hepático. Petidina (Demerol[®] – 50 a 150 mg de 4-4 horas) e meperidina (Dolantina[®] – 100 mg) podem ser efetivas, mas são extremamente neurotóxicas, especialmente nos idosos, causando agitação, disforia, tremores e, ocasionalmente, convulsões. Fentanil, um potente opióide sintético, pode ser usado sob a forma de “patch” subcutâneo (Duragesic[®]) ou por via endovenosa (Fentanil[®]).

Anticonvulsivantes: os anticonvulsivantes atuam através de seu efeito anestésico local com estabilização da membrana neuronal, diminuição da transmissão sináptica e supressão da atividade espontânea que pode ocorrer no aferente primário e gânglio da raiz dorsal. São indicados principalmente em situações onde lesões nervosas parciais ou totais causam desequilíbrio entre os impulsos aferentes e os mecanismos de modulação, como, por exemplo, na dor por deafferentação. A carbamazepina (Tegretol[®] 400 a 800 mg/dia ou mais) é a droga de escolha no tratamento de qualquer neuropatia periférica dolorosa. Outros anticonvulsivantes úteis incluem fenitoína (Hidantal[®] 100 a 300 mg/dia), valproato (Depakene[®] 250 a 1500 mg/dia) e clonazepam (Rivotril[®] 1 a 6 mg/dia). Essas drogas devem ser utilizadas em dosagens fracionadas, em horários predeterminados.

Antidepressivos: o seu mecanismo de ação ainda não está claro, mas pode ser relacionado com o bloqueio da recaptação da serotonina e da norepinefrina, aumentando a atividade dessas monoaminas nos terminais das vias de modulação da dor. A amitriptilina (Tryptanol[®] 10 a 125 mg/dia), um antidepressivo tricíclico, possui a melhor ação analgésica documentada, mas suas ações anticolinérgicas, tais como boca seca, hipotensão ortostática e retenção urinária, além de delírio, podem limitar o seu uso. Pacientes idosos também são muito sensíveis às ações dos tricíclicos; o tratamento deve ser iniciado em doses mais baixas e com aumento gradual. Outros tipos de antidepressivos como imipramina (Tofranil[®]), nortriptilina (Pamelor[®]), clomipramina (Anafranil[®]), doxepina (Sinequan[®]) e fluoxetina (Prozac[®], Eufor[®], Daforin[®]) também têm sido usados especialmente em síndromes dolorosas crônicas.

Neurolépticos: fenotiazinas (clorpromazina – Amplictil[®]; flufenazina – Anatensol[®]) têm sido utilizadas, particularmente em associação com os antidepressivos tricíclicos, no tratamento de neuropatias

dolorosas, tais como neuropatia pelo diabetes e neuralgia pós-herpética. O seu uso contínuo é limitado pelo aparecimento freqüente de discinesias tardias.

Corticosteróides: os corticosteróides, através de sua ação supressora de descargas ectópicas, também são usados na forma de dor neuropática. Particularmente, podem ser utilizados no tratamento da síndrome de dor regional complexa e nos tumores de crescimento rápido. Dexametasona (Decadron[®]) é o agente mais usualmente empregado (inicialmente 2 a 8 mg 12-12 horas). Prednisona (Meticorten[®]) de 25 a 75 mg diariamente é uma alternativa terapêutica.

Vitaminas: embora vitaminas do grupo B sejam freqüentemente utilizadas no tratamento das neuropatias das mais diferentes causas, há pequena evidência para justificar o seu uso tão generalizadamente. Estas devem ficar restritas àquelas situações onde há deficiência nutricional e vitamínica.

Gangliosídeos: os gangliosídeos, tais como o Cronaxial[®] e o Sinaxial[®], muito utilizados na última década, não têm demonstrado uma melhor evolução das neuropatias nem, tampouco, um melhor controle do quadro doloroso. Além do mais, há certos casos descritos na literatura com síndrome de Guillain-Barré associados com o uso prévio dessas substâncias.

Outras drogas

Calcitonina: a calcitonina de salmão (Miacalcic[®]) (200 UI em 500 ml de soro fisiológico a 0,9 % EV em 1 hora, diariamente, por 20 dias) tem sido utilizada como droga analgésica, sobretudo em casos de metástases ósseas, devido a sua ação analgésica central, que é independente do sistema receptor opiáceo. Entretanto, a sua eficácia depende do tipo de tumor e do sítio da doença metastática.

Capsaicina: capsaicina é um amido fenólico obtido de várias espécies de capsicums que, quando usado sob aplicação tópica a 0,025% (Infrarub[®]), pode mostrar efeito benéfico em certos pacientes com dor neuropática, incluindo-se neurite herpética e neuropatia relacionada a AIDS.

Procedimentos invasivos

Bloqueio simpático: o sistema nervoso autonômico, principalmente simpático, como demonstrado anteriormente, está envolvido com a fisiopatologia de diversas síndromes dolorosas. A supressão temporária de sua ação, através de bloqueios com anestésico local, substâncias neurolíticas ou medicação por via intravenosa, tem sido opção terapêutica de eficiência comprovada.

Simpactetomia: é reservada especialmente para aqueles casos de síndrome de dor regional complexa (SDRC). Ocasiona um alívio sintomatológico em torno de 70% a 80%. A patogênese desta síndrome é obscura, mas sugere-se que resulta de uma transmissão direta de estímulos nervosos das fibras autonômicas eferentes e as fibras sensitivas dolorosas aferentes, o que poderia justificar a melhora após simpatectomia.

Bloqueio de nervo periférico: bloqueio dos nervos periféricos com substâncias neurolíticas (álcool, fenol, clorocresol, glicerol, solução salina hipertônica) tem sido cada vez menos utilizado e só deve ser indicado em situações excepcionais. No passado, acreditava-se que a interrupção de vias resultaria em alívio permanente da dor. O conhecimento da fisiopatologia da dor por deafferentação veio mostrar que seu efeito terapêutico é temporário, uma vez que a deafferentação por si própria pode causar dor de controle mais difícil que da lesão inicial.

Lidocaína intravenosa: administração de lidocaína intravenosa tem sido utilizada com certa freqüência para produção de analgesia em pacientes com diferentes etiologias de dor neuropática. A dosagem é variável, mas pode ser utilizada até dosagem de 8,35 mg/min (500 mg em 250 ml de solução salina) durante 60 minutos. Dentre os efeitos adversos incluem-se nistagmo, escurecimento visual transitório, sonolência. Vários autores têm demonstrado uma produção de analgesia prolongada (dias a semanas) após a administração IV de lidocaína. Os mecanismos de ação não estão completamente esclarecidos. Sugere-se predominância de atuação no SNC em relação ao SNP.

Bomba de infusão: o uso de bomba mecânica Cedor Cordis acoplada a cateter implantado no espaço subaracnóideo (L3-L4) ou de bomba eletrônica externa Synchromed Meditronic acoplada a cateter ventricular tem permitido o uso com maior segurança de opiáceos intratecal ou de outros agentes analgésicos, minimizando os efeitos colaterais e propiciando maior analgesia³. As bombas eletrônicas são as ideais pois permitem regular a infusão, contínua ou em "bolos", proporcionando a administração harmônica adaptada a cada situação do paciente. Porém, são altamente dispendiosas.

Estimulação da medula espinal: alguns pacientes com dor neuropática apresentam melhora após a colocação de eletrodos que estimulam eletricamente a medula espinal. Os maiores problemas são o movimento dos eletrodos no canal espinal e cicatrização ao redor deles, diminuindo a eficácia.

Procedimentos neurocirúrgicos: incluem rizotomia dorsal e cordotomia cervical (anterolateral) percutânea.

Métodos físicos

Muitos pacientes apresentam redução na percepção a dor após estimulação com calor, frio, massagem, vibração, imersão, acupuntura ou eletricidade. Os mecanismos não são completamente conhecidos; poderiam ser em parte por atuação no sistema controlador da dor na medula espinhal ou relacionados com processos neuro-humorais na medula espinhal ou no cérebro.

TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*): estimulação com baixas frequências tem sido correlacionada com ativação de fibras nervosas de pequeno calibre via limiar térmico, e estimulação com alta frequência tem sido correlacionada com ativação predominante de fibras nervosas de grande calibre via padrão vibratório. A TENS tem sido muito utilizada para o alívio da dor nas neuropatias periféricas, especialmente nas clínicas de reabilitação. Há mais de 12 diferentes tipos de aparelhos para este objetivo. A aplicação recomendada é de 15 a 30 minutos, principalmente naqueles pontos dolorosos. O efeito placebo com TENS é similar em magnitude para aquele encontrado nas medicações analgésicas ou “adjuvantes”.

Apesar de todas essas alternativas de tratamento, os resultados são, com certa frequência, desanimadores. Por outro lado, às vezes há relatos de grande eficácia de certos procedimentos, mas que não apresentam uma reprodução de efeito sistematizado. Além de prescrevermos adequadamente o procedimento correto, devemos evitar o uso incorreto de drogas, e não devemos, nunca, esquecer o efeito placebo.

Drogas que devem ser evitadas no tratamento da dor neuropática

Benzodiazepinas e barbitúricos, efetivos para o tratamento de ansiedade, não apresentam propriedades analgésicas, por isso devem ser evitados no tratamento da dor crônica. Embora a dor aguda seja frequentemente associada com sinais típicos de ansiedade, o tratamento deveria focar a causa básica de dor e o uso específico de agentes analgésicos.

Resposta placebo

Uma certa resposta terapêutica pode ser atribuída a uma droga específica ou a um procedimento quando ela é, de fato, devida a efeito placebo. A resposta placebo é muito comum. Assim, testar o paciente com solução salina, para verificar se a dor é real ou não, é ineficaz para fornecimento de informação útil. De fato, muitos

pacientes com dor orgânica documentada obtêm alívio temporário sintomatológico após administração de placebo. Portanto, o uso de placebos para distinguir dor “psicogênica” de dor “real” deveria ser evitado.

Psicoterapia

Tratamento psiquiátrico é necessário para aqueles pacientes com disfunção psiquiátrica e também para aqueles com estado associado de depressão. Reconhecimento e orientação precoce dessas entidades oferecerão melhores resultados terapêuticos e evitarão excesso de uso de analgésicos. Uma doença psiquiátrica não diagnosticada mascarando uma pseudoneuropatia ou pseudomiopatia explica, em parte, a alta percentagem de insucesso terapêutico.

Quando nenhum quadro clínico geral, neurológico ou psiquiátrico é estabelecido, nós estamos convencidos de que é melhor deixar o paciente sofrer do que prescrever opiáceos ou indicar procedimentos cirúrgicos invasivos. Sabe-se que os hipocondríacos com dor, quando tratados com as medidas usuais, apresentam apenas os seus efeitos colaterais, sem qualquer tipo de melhora.

PERSPECTIVAS DE USO DE DROGAS MAIS EFETIVAS

Devido à ausência de uma droga mais efetiva para o tratamento de dor neuropática, a procura para um tratamento mais efetivo continua a ser um dos principais objetivos dos cientistas e da indústria farmacêutica. Dentre as drogas promissoras destacam-se:

Antagonista do receptor NMDA: o uso intratecal de antagonista do receptor NMDA (MK-801) encontra-se relacionado com diminuição no mecanismo de transmissão da dor em animais e este achado tem contribuído para novas perspectivas no combate da dor em humanos⁶.

Agonista α_2 -adrenérgico (tizanidina): o uso intratecal de tizanidina (Sirdalud[®]) em ratos encontra-se relacionado com a reversão dos estados de alodínia e de hiperpatia nos quadros de dor de origem neuropática e, dessa forma, sugere-se que ela pode ser de valor no tratamento de pacientes com essas síndromes clínicas⁷.

Conopeptídeos sintéticos ômega: o uso intratecal em ratos de SNX-111 e SNX-124, homólogos sintéticos dos ômega-conopeptídeos e potentes bloqueadores dos canais de cálcio, têm mostrado eficácia no tratamento de dores anormais que ocorrem após lesão nervosa¹².

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DOR NEUROPÁTICA NA CLÍNICA NEUROLÓGICA

Polirradiculoneurite inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré)

Esta síndrome congrega na realidade várias entidades cujo substrato fisiopatológico é um processo inflamatório de natureza autoimune que leva a uma desmielinização segmentar das raízes e nervos. Por isso, não raramente, dentre as manifestações clínicas destaca-se a presença de dor especialmente nos membros inferiores. Para o tratamento destaca-se o uso de plasmaférese, especialmente na fase inicial de instalação dos sintomas. Para o alívio da dor, é preconizado o uso de analgésicos comuns ou de AINH. Se, mesmo assim, não ocorrer alívio do quadro doloroso, indica-se o uso de carbamazepina ou de amitriptilina. A infusão de lidocaína intravenosa tem-se mostrado de grande utilidade nos casos de dor mais intensa e persistente.

Síndrome radicular

Hérnia de disco: embora também freqüente na região cervical, esta condição é a causa principal de dor crônica e intensa na região lombar e no membro inferior. Ocorre mais freqüentemente entre a 5ª vértebra lombar e a 1ª sacral. A causa principal de protrusão discal é freqüentemente uma lesão por flexão, mas em considerável proporção dos pacientes não há qualquer referência de trauma. Um espirro, um simples solavanco ou outro movimento trivial pode ser a causa de protrusão do núcleo pulposo. Nos casos mais severos, o núcleo pode protrair-se através do ânulo fibroso ou tornar-se extruso e permanecer no canal medular como um corpo estranho. O material protraído freqüentemente causa irritação radicular. Nas fases mais agudas, o paciente deve realizar repouso na cama, preferencialmente absoluto, evitando qualquer movimento. A posição mais confortável é a de decúbito dorsal com as pernas semifletidas nos joelhos e nos quadris e com os ombros elevados sobre travesseiros para inibir a lordose lombar. A posição em decúbito lateral também pode apresentar-se confortável. Medidas físicas, tais como aplicação de gelo na fase aguda e calor local após o 3º dia, diatermia, ou massagem, têm valor limitado. Medicamentos analgésicos, incluindo-se os opiáceos, devem ser dados liberalmente nos primeiros dias (codeína 30 mg e aspirina 500 mg; meperidina 50 mg). Associadamente preconiza-se o uso de AINH como a indometacina (Indocid® 50 a 100 mg/dia) ou ibuprofeno (Motrin®,

Artril® 300 a 1200 mg/dia), ou de outros tipos de AINH, largamente utilizados. Caracteristicamente, este grupo farmacológico apresenta enfraquecimento da correlação dose-resposta a partir de determinada dose. Existe variação individual imprevisível na resposta aos diversos AINH e, assim, um determinado paciente pode ter alívio melhor alterando-se a substância dentro do mesmo grupo farmacológico. Os miorrelaxantes são também freqüentemente úteis, destacando-se o baclofen (Lioresal®), carisoprodo (Dorilax®, Mio-citalgan®, Mioflex®, Tandrilax®) e tizanidina (Sirdalud®). Cirurgia deve ser reservada para aquelas situações com disco extruso ou quando há alteração motora. Intensidade ou persistência da dor não devem guiar o médico para uma conduta cirúrgica. O resultado cirúrgico nessas situações é extremamente desanimador. Após 2 ou 3 semanas na cama, o paciente pode ser orientado a retornar a suas atividades gradualmente, freqüentemente com uma proteção de um colete para uso temporário. Exercícios apropriados devem ser instituídos para aumentar a força abdominal e dos músculos glúteos.

Em nossa experiência os pacientes mais difíceis de tratamento são aqueles com dor crônica na região lombar que já foram submetidos a uma ou mais laminectomias ou a numerosos mielogramas com lipiodol, sobretudo no passado. O quadro doloroso torna-se intolerável e, freqüentemente, incapacita o paciente até para a realização de tarefas de vida diária.

Metástase: uma proporção significativa de pacientes com dor secundária a metástase tem mais de um tipo de dor, e cada dor deve ter um mecanismo diferente de atuação médica. O tratamento envolve: 1) tratamento paliativo anticâncer, que envolve quimioterapia, manipulação hormonal, radioterapia ou cirurgia para diminuir ou parar o crescimento neoplásico; 2) tratamento analgésico, que dependerá da intensidade da dor. Para dor de intensidade leve sugere-se uso de analgésico não opióide (antiinflamatório não hormonal, aspirina, paracetamol). Para dor de intensidade moderada sugere-se uso combinado de analgésico não opióide com opióide fraco (codeína, dextropropoxifeno, oxicodone). Para casos de dor severa sugere-se uso combinado de analgésico não opióide e opióide forte (metadona, petidina, destromoramida e fentanil). Em todos os estágios podem-se usar drogas analgésicas auxiliares.

Herpes zoster: é bem conhecido que o herpes zoster pode afetar os segmentos lombo-sacros, causando uma dor tipo neurálgica e vesículas no território dos nervos envolvidos. A dor pode preceder em 1 a 2 dias a erupção das vesículas. Embora múltiplos agentes tenham sido utilizados para o tratamento desta infecção, eles não têm

apresentado sucesso universal. O uso de corticóide na fase aguda está relacionado com menor frequência de dor pós-herpética.

Polineuropatia periférica

Álcool: a associação entre alcoolismo e polineuropatia periférica tem sido relatada há vários anos. Uma das formas de apresentação clínica é como a síndrome dos “pés queimantes”, caracterizada pela presença de dor severa queimante nas extremidades, mas com discreta alteração motora ou de reflexo. Os sintomas são piores à noite e interferem com o sono. Este quadro clínico é devido à deficiência nutricional. Um certo grupo de pacientes tem apresentado melhora após administração de vitamina B1 (tiamina) (Benerva® – 300 mg 2 vezes ao dia), outros apresentam melhora após administração de ácido nicotínico (Nicopaverina®), mas a maioria não apresenta qualquer melhora com os tratamentos instituídos. A dor pode ser aliviada com o uso de drogas auxiliares.

Diabetes: diabetes causa uma neuropatia periférica dolorosa e incapacitante, muitas vezes resistente aos tratamentos com analgésicos e outras drogas auxiliares. O tratamento consiste no controle absoluto da hiperglicemia e as drogas recomendadas para alívio da dor incluem fenitoína, carbamazepina, fenotiazina, multivitaminas e antidepressivos tricíclicos. A associação de fenotiazina e antidepressivo tricíclico, especialmente flufenazina e amitriptilina, tem mostrado resultados satisfatórios em certa percentagem de casos. A carbamazepina geralmente é utilizada como droga de segunda escolha, mas também com resultados insatisfatórios em muitos casos. Temos demonstrado nesses casos melhora sintomatológica após uso de baclofen (Lioresal®), uma droga de atuação gabaérgica, na dosagem de 20 a 30 mg diariamente². Recomenda-se a administração inicial com 10 mg ao dia para evitar-se sensação de moleza e sonolência.

O uso de inibidores da aldose reductase (Alrestatin®) não tem demonstrado uma melhora nítida na sintomatologia dolorosa dos indivíduos portadores de neuropatia diabética.

Uremia: a dor, sintoma freqüente em pacientes urêmicos, é tratada semelhantemente àquela relacionada ao diabetes. Se há associação com síndrome das pernas inquietas, pode-se usar clonazepan (Rivotril®) na dosagem de 2 a 4 mg/dia. Esta é uma forma de neuropatia que pode ser revertida se um transplante de rim apresenta sucesso.

Tóxica: um grande número de drogas ou de substâncias químicas tóxicas empregadas no local de trabalho ou no meio ambiente têm sido implicadas como

causas de neuropatia periférica, freqüentemente do tipo de axoniopatia distal, manifestando-se em muitas situações com dor¹⁰. O tratamento inicial consiste na suspensão absoluta da administração ou da exposição a esses agentes.

Drogas

Isoniazida (Hidrazida®): a neuropatia dolorosa simétrica nos membros inferiores está relacionada com a inibição da fosforilação da piridoxina. A administração de 150 a 450 mg de piridoxina (Vitamina B6) (Adermina®) diariamente previne a instalação da neuropatia.

Metronidazole (Flagyl®): um agente antibacteriano e antiprotozoário pode causar neuropatia periférica caracterizada por alterações sensitivas puras, às vezes irresponsiva aos tratamentos e irreversível.

Taxol: originário de uma planta alcalóide e usado como agente antineoplásico para tumores sólidos, está associado com neuropatia sensitiva caracterizada pela presença de parestesias e disestesias nas mãos e sobretudo nos pés. Administração de fator de crescimento nervoso pode retardar a apresentação da neuropatia em animais de experimentação e poderia ter algum efeito na neuropatia pelo taxol em humanos.

Metais pesados

Tálio: por causa de ausência de odor ou gosto, é um dos metais mais tóxicos. Sais de tálio são freqüentemente empregados em inseticidas e em raticidas e, não invariavelmente, são utilizados como veículo para suicídio. Pode ocorrer desenvolvimento de neuropatia caracterizada por comprometimento doloroso e ascendente dos membros inferiores. O tratamento inclui o uso de carvão ativado ou azul da Prússia.

Arsênico: neurotoxicidade do arsênico é freqüentemente relacionada com a ingestão de arsênico trivalente, principalmente nas tentativas de suicídio ou homicídio. A neuropatia desenvolve-se cerca de 10 dias a 3 semanas após a ingestão. Sintomas sensitivos aparecem mais precocemente, com freqüência com muita dor, seguindo-se déficit motor. A neuropatia progride sob uma forma ascendente, envolvendo inicialmente membros inferiores e depois os membros superiores, apresentando-se como a síndrome de Guillain-Barré. O tratamento envolve terapia com quelante ou com BAL, ou com penicilamina.

Intoxicação com alimentos e ervas: a tão chamada medicina alternativa ou não convencional é largamente

utilizada em todo o mundo, incluindo-se os países mais desenvolvidos. Suplementos nutricionais e compostos com ervas são facilmente encontrados em supermercados, em farmácias e em lojas de produtos de alimentos “saudáveis”. Alguns desses produtos, considerados até então seguros, eventualmente são neurotóxicos e causadores de neuropatia periférica.

Uma forma particular de neuropatia é descrita nos índios brasileiros do Alto Xingu. Os índios adolescentes do sexo masculino são submetidos a um ritual cultural característico onde ficam isolados, em um pequeno local dentro da casa de seus familiares, por um período variável, de meses a anos. Este período é marcado por muitas regras e tabus. O envolvimento do nervo periférico é relacionado com o uso de algumas plantas nativas, sob a forma de infusões ou de unguentos. As principais características clínicas são taquicardia, sudorese, fraqueza muscular e alterações sensitivas, incluindo-se quadro doloroso sobretudo nos membros inferiores⁴.

Polineuropatias determinadas geneticamente

Amiloidose: a amiloidose familiar hereditária portuguesa, relacionada com mutação da transtiretina, manifesta-se clinicamente com envolvimento renal e de nervos periféricos. Há frequentemente quadro doloroso, em especial nos membros inferiores, resistente à maioria dos medicamentos. A carbamazepina é um dos mais efetivos agentes terapêuticos. Pacientes submetidos a transplante hepático têm referido melhora no quadro doloroso.

Doença de Anderson-Fabry: caracteriza-se por dor, geralmente muito intensa e irresponsiva aos tratamentos habituais.

AIDS: neuropatia sensitiva afeta cerca de 30% dos pacientes com AIDS, especialmente nas fases tardias, quando há uma imunossupressão severa. Em aproximadamente 1/3 desses pacientes há associação de quadro doloroso, especialmente na sola dos pés, também resistente às medidas terapêuticas tentadas. Os analgésicos narcóticos, incluindo-se o fentanil transdérmico (Duragesic[®], 25-100 µg/h), apresentam os melhores efeitos, mas não raramente os pacientes apresentam intolerância aos medicamentos, mesmo se usados em dosagens menores, e a regra é o não alívio sintomatológico.

Citomegalovírus (CMV): é uma infecção viral oportunística que ocorre frequentemente em indivíduos com AIDS em estágio avançado. Caracteristicamente, manifesta-se com síndrome de cauda eqüina assimétrica,

predominantemente motora, associando-se dor lombar com irradiação para uma das pernas, seguindo-se incontinência urinária. Ganciclovir (dose de ataque de 5 mg/kg por dose, duas vezes ao dia, por 14 a 21 dias, seguindo-se de manutenção de 5 mg/kg 5 a 7 vezes por semana), um agente antiviral efetivo contra CMV, tem permitido estabilização clínica ou até melhora.

Neuropatia sensitiva carcinomatosa: relacionada frequentemente com carcinoma de pulmão de células pequenas (*oat cell*) e, menos frequentemente, com carcinoma de esôfago, mama, ovário, rim e fígado, caracteriza-se clinicamente pelo aparecimento de disestesia nos membros, associada a ataxia, que pode preceder a manifestação clínica do tumor primário. Algumas reportagens demonstram uma melhora neurológica após a remoção ou tratamento quimioterápico do tumor. Embora imunopatologicamente mediada, a maioria dos casos não apresenta qualquer melhora, e neuropatia continua a progredir mesmo com uso de agentes citotóxicos, plasmaférese, administração de gamaglobulina intravenosa. A dor neuropática pode ser incapacitante. Pode ser aliviada com antidepressivos tricíclicos em altas doses, mas frequentemente há necessidade de uso de opiáceos.

Mononeuropatias isoladas e múltiplas

Colagenoses com arterite: a angiopatia necrotizante associada com artrite reumatóide, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegner, Churg-Strauss e síndrome de Sjögren é tipicamente caracterizada por quadro de mononeuropatia múltipla afetando os nervos dos membros superiores e inferiores. O quadro doloroso é frequentemente resistente aos tratamentos sintomatológicos usuais. Entretanto, o alívio sintomatológico pode ser alcançado com o tratamento da angiopatia com corticosteróide ou com imunossupressor. Particularmente, a sintomatologia dolorosa na síndrome de Sjögren é resistente mesmo ao uso desses medicamentos. Temos acompanhado, contudo, uma paciente que apresentou melhora sintomatológica somente após a introdução de ciclofosfamida (Enduxan[®] 100 mg/dia). O uso de corticosteróide, de azatioprina e de metotrexato não proporcionou qualquer alívio na dor, que era extremamente intensa e incapacitante, dos membros inferiores. A melhora clínica encontrou-se intimamente relacionada com o uso do imunossupressor, uma vez que logo após a sua retirada, devido a alterações hepáticas transitórias, a dor recidivou-se.

Meralgia parestésica: a dor ou dormência na face lateral da coxa, decorrente da compressão do nervo femorocutâneo (nervo cutâneo lateral da coxa), às vezes

tem remissão espontânea, mas não invariavelmente a sintomatologia é persistente, mesmo com a utilização de várias medidas terapêuticas, como exposto anteriormente.

SUMMARY

A Therapeutic Approach to Neuropathic Pain

In this review the authors describe the drugs and procedures most commonly used for the relief of pain in neurology practice, and they present a practical approach for the management of pain encountered in the many peripheral neuropathies.

KEY WORDS

Pain, analgesics, peripheral neuropathy.

Referências

1. Adams, R.D.; Victor, M. In: Adams, R.D.; Victor, M. Principles of Neurology. 3ª ed. New York, McGraw-Hill, 1986, p. 101-113.
2. Anguinah, R.; Oliveira, A.S.B.; Gabbai, A.A. Effect of baclofen on pain in diabetic neuropathy. *Muscle & Nerve*, 958-959, 1994.
3. Corrêa, C.F.; Teixeira, M.J.; Oliveira Jr., J.O.; Pimenta, C.A.M. Sistemas implantáveis de infusão de drogas em doentes com dor oncológica de difícil controle. *Arq Bras Neurocirurg*, 13: 123-128, 1994.
4. Gabbai, A.A.; Schmidt, B.; Oliveira, A.S.B.; Pinto, N.R.S. An original peripheral neuropathy associated with a seclusion rite in male adolescent Brazilian Indians. *Muscle & Nerve*, 9(suppl 5): 123, 1986.
5. Gozzani, J.L.; Pagura, J.R. Tratamento da dor. In: Prado, F.C.; Ramos, J.; Valle, J.R. (eds.) *Atualização Terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento*. 17ª ed. São Paulo, Artes Médicas, 1995, p. 1172-1175.
6. Lee, Y.W.; Yaksh, T.L. Analysis of drug interaction between intrathecal clonidine and MK-801 in peripheral neuropathic pain rat model. *Anesthesiology*, 82: 741-748, 1995.
7. Leiphart, J.W.; Dills, C.V.; Zikel, O.M.; Kim, D.L.; Levy, R.M. A comparison of intrathecally administered narcotic and nonnarcotic analgesics for experimental chronic neuropathic pain. *J Neurosurg*, 82: 595-599, 1995.
8. Ochoa, J.L. Essence, investigation, and management of "neuropathic" pains: hopes from acknowledgement of chaos. *Muscle & Nerve*, 16: 997-1008, 1993.
9. Payne, R.; Pasternak, G.W. In: Principles of drug therapy in neurology. FA Davis Company, Philadelphia, 1992.
10. Schaumburg, H.H.; Spencer, P.S. Neuropathies associated with chemicals, metals and drugs. In: Dyck, P.J.; Thomas, P.K.; Lambert, E.H.; Bunge, R. *Peripheral Neuropathy*. 2ª ed. Philadelphia, 1984, p. 2115-2179.
11. Stanton-Hicks, M.; Hänig, W.; Hassenbusch, S.; Haddox, J.D. et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*, 63: 127-133, 1995.
12. Xiao, W.H.; Bennett, G.J. Synthetic omega-conopeptides applied to the site of nerve injury suppress neuropathic pains in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 274: 666-672, 1995.

Endereço para correspondência:

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Rua Botucatu, 740
CEP 04023-900 São Paulo (SP)
Caixa Postal 20207

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva: Relato de Caso e Correlação Anatomopatológica

*Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto**, *João Norberto Stávale***,
*Roberto Gomes Nogueira****, *Alberto Alain Gabbai*****

RESUMO

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) causada pelo JC vírus e que acomete indivíduos imunossuprimidos. Neste trabalho apresentamos o quadro clínico e radiológico, a evolução, os diagnósticos diferenciais e os achados anatomopatológicos de um paciente HIV positivo que desenvolveu LMP.

UNITERMOS

Leucoencefalopatia multifocal progressiva, AIDS, JC vírus.

CORRELAÇÃO ANATOMOCLÍNICA

Relato de caso

Paciente de 24 anos, sexo masculino, branco, HIV positivo, foi admitido no serviço de emergência com formigamento nos membros superior e inferior direitos, com piora progressiva nos últimos dias, associado a alteração de motricidade e coordenação, que impedia sua deambulação. O exame neurológico mostrou diminuição da força muscular em hemicorpo direito, ataxia da marcha e do tronco e quadrantanopsia à direita. Estava consciente e orientado, com memória preservada. A tomografia computadorizada (TC) de crânio revelou áreas hipodensas em região parietal bilateral e occipital esquerda sem realce à infusão de contraste. O líquido cefalorraquiano mostrou 4 células com 98% de linfomonocitárias, proteína de 21 mg/dl, glicose de 85 mg/dl, reações imunológicas para sífilis, toxoplasmose e esquistossomose negativas e reação para cisticercose positiva.

Foi introduzida terapêutica empírica para neurotoxoplasmose com Sulfadiazina 6 g/dia, Pirimetamina 75 mg/dia e dexametasona, evoluindo com melhora clínica porém sem melhora radiológica, sendo realizada uma ressonância nuclear magnética (RNM) (figuras 1 e 2) que mostrou lesões acometendo principalmente substância branca periventricular, na coroa radiada, nos lobos parietais, occipitais e frontais com hipossinal em T1 e hipersinal em T2 sugestivas de desmielinização.

Foi realizada biópsia estereotáxica (figura 3) e o exame anatomopatológico revelou áreas de intensa desmielinização com presença de grandes oligodendrócitos, caracterizando leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Apesar da introdução de terapêutica antirretroviral o paciente evoluiu para óbito em 6 meses.

Discussão

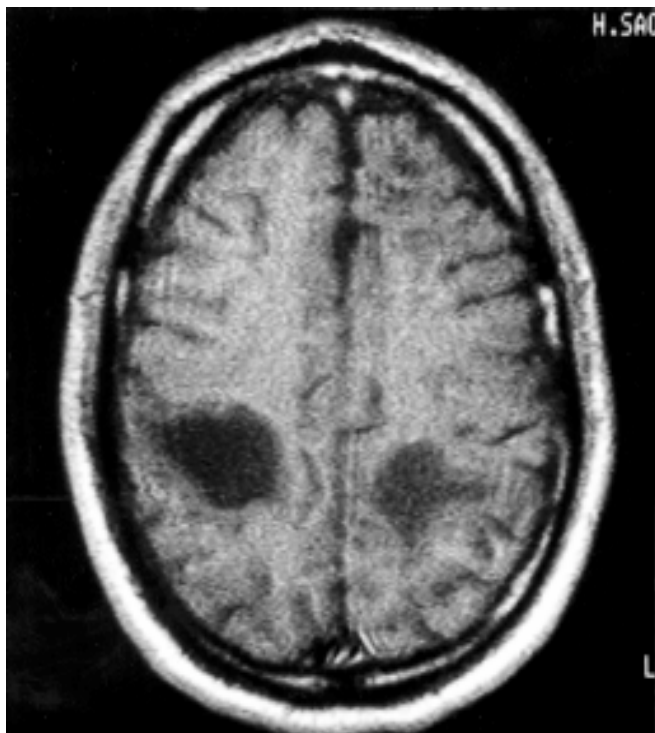
Descrita pela primeira vez em 1958, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma doença oportunista, subaguda e desmielinizante

* Pós-graduanda de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

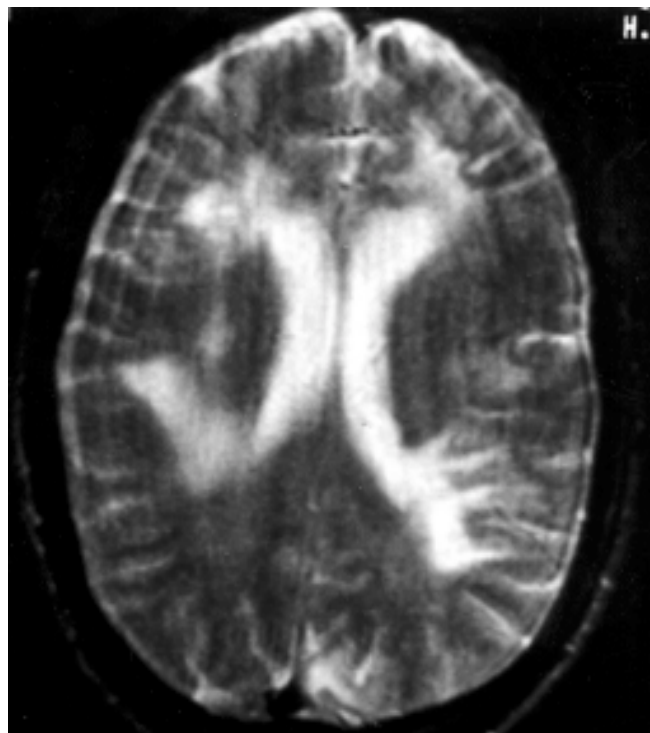
** Professor Adjunto do Departamento de Patologia Cirúrgica da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

*** Professor Adjunto do Departamento de Diagnóstico por Imagem da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

**** Professor Titular de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

**FIGURA 1**

Ressonância nuclear magnética de crânio em T1 que mostra área hipodensa na substância branca em região parietal bilateralmente.

**FIGURA 2**

Ressonância nuclear magnética de crânio em T2 que mostra grandes lesões hiperdensas na substância branca em ambos hemisférios cerebrais.

do sistema nervoso central (SNC) que acomete indivíduos imunossuprimidos. É causada por infecção dos oligodendrócitos pelo vírus JC¹, um papovavírus cujo nome provém das iniciais do paciente onde o vírus foi isolado pela primeira vez^{6,7,8,9,10}. Este vírus pode permanecer latente no SNC e nos linfócitos do sangue periférico, mesmo nos indivíduos que não têm LMP. Períodos de imunossupressão podem levar à reativação ou disseminação hematogênica do vírus¹⁰. A LMP foi inicialmente descrita em pacientes com leucemia linfocítica crônica, doença de Hodgkin, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, transplantados em uso crônico de corticóides ou imunossupressores e tumores malignos^{5,7,8,9}. Com o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), houve aumento considerável da prevalência dessa doença, estimada entre 4% e 8% da população HIV positiva^{1,6,7,8,9,10}.

De acordo com o padrão de desmielinização, se focal ou multifocal, podem ocorrer diferentes manifestações neurológicas, sendo as mais comuns: déficits motores localizatórios, alterações cognitivas e distúrbios oftalmológicos como hemianopsia homônima, quadrantanopsia e cegueira cortical (acometimento do lobo

occipital bilateralmente). Menos frequentemente há cefaléia, convulsões, vertigens e alterações sensoriais^{6,8,10}.

Classicamente a LMP acomete a substância branca, assim como a região de transição com a substância cinzenta, preferencialmente nas regiões parieto-occipitais. Tais lesões aparecem na TC de crânio como imagens hipoatenuantes com fraco ou nenhum realce ao contraste, sem edema perilesional ou efeito de massa. A RNM de crânio revela áreas de hipossinal em T1 e hipersinal em T2. Tais lesões têm, geralmente, caráter assimétrico^{6,8,9,10}.

Quadro de comprometimento neurológico com instalação insidiosa em indivíduos imunocomprometidos sugere, entre outros diagnósticos, LMP. Dentre os diagnósticos diferenciais destacam-se: toxoplasmose cerebral, linfoma cerebral, infarto cerebral e encefalopatia pelo HIV⁶.

A dosagem sérica e no líquido cefalorraquiano de anticorpos JC vírus contribuem para o diagnóstico e ajudam a identificar pacientes de risco, porém a biópsia cerebral fornece o diagnóstico de certeza, especialmente casos nos quais existe realce ao contraste na TC de crânio^{1,2,4,7,9,10}.

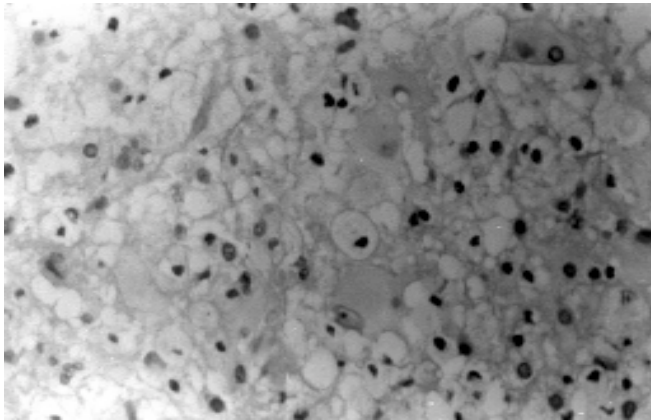


FIGURA 3

Fotomicrografia mostrando lesão desmielinizante caracterizada por macrófagos, astrócitos bizarros e oligodendroglia com núcleos volumosos e opticamente vazios. H.E., 400 x.

O exame anatomopatológico mostra áreas focais e confluentes de desmielinização, que contêm grandes oligodendrócitos, com núcleo aumentado, cromatina “borrada”, inclusões virais intranucleares, que têm coloração arroxeadada ao método de hematoxilina-eosina, e astrócitos bizarros. Usualmente, não há inflamação perivascular, o que contribui para diferenciar a LMP de outros processos de desmielinização. Nas lesões mais antigas, os oligodendrócitos infectados tendem a desaparecer, e apenas poucos astrócitos bizarros permanecem entre os axônios desmielinizados^{6,7,9}.

A LMP evolui progressivamente levando o paciente ao óbito em 6 a 9 meses após o início do quadro, uma vez que não existe tratamento eficaz. Algumas drogas podem retardar discretamente a progressão da doença, tais como a Zidovudina (AZT), interferon e citarabina, porém poucos são os pacientes que têm algum benefício com essas drogas^{3,5}.

SUMMARY

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Case Report and Anatomopathological Correlations

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) caused by the JC virus that occurs in immunosuppressed individuals. In this report we present the clinical

and radiological aspects, the outcome, the differential diagnosis, and the anatomopathological findings of a HIV positive patient that developed PML.

KEY WORDS

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, AIDS, JC Virus.

Referências

1. De Luca, A.; Cingolani, A.; Linzalone, A.; Ammassari, A. et al. Improved Detection of JC Virus DNA in Cerebrospinal Fluid for Diagnosis of AIDS – Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(5): 1343-1345, 1996.
2. Drexler, J.A.; Matulis, W.S.; David, P.A.; Hernandez, J.E. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy as an AIDS-Defining Condition in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection (letter). *Clinical Infectious Diseases*, 22: 882-883, 1996.
3. Elliot, B.; Aromin, I.; Gold, R.; Flanigan, T.; Mileno, M. 2-5 year of AIDS-associated leukoencephalopathy with combined antiretroviral therapy. *Lancet*, 349: 850, 1997.
4. Luzzati, R.; Ferrari, S.; Nicolato, A.; Piovan, E. et al. Stereotactic Brain Biopsy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Archives of Internal Medicine*, 156: 565-568, 1996.
5. Moreno, S.; Miralles, P.; Diaz, M.D.; Berenguer, J. et al. Cytarabine Therapy for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, 23: 1066-1068, 1996.
6. Ormerod, L.D.; Rhodes, R.H.; Gross, S.A.; Crane, L.R.; Houchin, K.W. Ophthalmologic Manifestations of Acquired Immune Deficiency Syndrome-associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ophthalmology*, 103(6): 899-905, 1996.
7. Poon, T.P.; Tchertkoff, V.; Win, H. Fine Needle Aspiration Biopsy of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with AIDS. *Acta Cytologica*, 41: 1815-1818, 1997.
8. Thurnher, M.M.; Thurnher, S.A.; Hainfellner, J.A.; Trattinig, S. et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in AIDS: initial and follow-up CT and MRI. *Neuroradiology*, 39: 611-618, 1997.
9. Woo, H.H.; Rezai, A.R.; Knopp, E.A.; Weiner, H.L. et al. Contrast-enhancing Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Radiological and Pathological Correlations: Case Report. *Neurosurgery*, 39(5): 1031-1035, 1996.
10. Zunt, J.R.; Tu, R.K.; Anderson, D.M.; Copass, M.C.; Marra, C.M. Progressive multifocal leukoencephalopathy presenting as human immunodeficiency virus type 1 (HIV) – associated dementia. *Neurology*, 49: 263-265, 1997.

Endereço para correspondência:

Roberta Arb Saba Rodrigues Pinto
Alameda Jau, 605 – ap. 81 – Jardim Paulista
CEP 01420-000 São Paulo (SP)
e-mail: robnet@uol.com.br