

PERFIL DO ENFARTE SILENCIOSO DO ENCÉFALO

Paulo Roberto de Brito Marques

Professor Assistente — Departamento de Medicina Clínica — Faculdade de Ciências Médicas — Universidade de Pernambuco (UPE), Ambulatório de Demência da Seção de Neurologia do Hospital Oswaldo Cruz da UPE

O autor discorre sobre os enfartes silenciosos do encéfalo, fazendo uma síntese dos critérios clínicos e de diagnóstico, conceito e epidemiologia de cada entidade clínica desta doença. Comenta a perspectiva do uso de marcadores bioquímicos para demonstrar a etiologia da demência por enfartes múltiplos, e seu tratamento.

Como o próprio nome revela, o Enfarte Silencioso do Encéfalo (ESE) determina lesão cerebral sem história. Ele se caracteriza por ser assintomático, esquecido, e só aparecer através de sinais clínicos ou achados de neuro-imagem, especificamente de última geração. Ele tem uma prevalência geralmente desconhecida, porém a maioria desta ocorre em pacientes com fatores de risco de Stroke como: ataque isquêmico transitório (AIT), fibrilação atrial (FA) crônica e placa estenosante de carótida. Acredita-se que 10% dos enfartes encefálicos sejam silenciosos, cujas lesões mais frequentes são as lacunas, as quais, são melhores visualizadas com a utilização da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de maior resolução que a Tomografia Cerebral Computadorizada (TCC)⁵.

Quando se estuda a substância branca do encéfalo com RMN de pessoas normais portadoras de fatores de risco para stroke, observa-se que a pessoa que tem apenas 1 fator de risco tem 32% de possibilidade para desenvolver ESE, com 2 fatores de risco eleva-se para 92% e quando há 3 fatores de risco é de 100% a chance de fazer um «stroke». Num estudo feito pelo National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS), utilizando o banco de dados de «stroke» contendo 1196 ESE, encontraram-se pequenas lesões profundas no hemisfério cerebral (HC) esquerdo, e grandes lesões superficiais no HC direito. Neste mesmo estudo do banco de dados do NINCDS, não foi encontrado nenhuma diferença para lesão vascular em fatores de risco, curso hospitalar, complicações, ou média de mortalidade. O território subcortical abaixo das fibras arciformes sofre lesões vasculares silenciosas ocasionadas por dois fatores de risco distintos: 1 — no paciente diabético por haver perda da vasoregulação, 2 — no paciente

senescente, usando anti-hipertensivo, durante o sono profundo pode ocorrer hipotensão arterial importante⁵.

Dentre os fatores de risco a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o mais agressivo. A localização de suas lesões é preferencialmente no HC direito, hemisfério não-verbal, utilizando os ramos perfurantes das artérias da gânglia basal, tálamo e centro semi-oval. Estas lesões são assintomáticas e não ultrapassam de 3cm³. Estudo por RMN mostra em indivíduos hipertensos uma prevalência de 47% contra 33% do grupo controle. Esta prevalência aumenta com a idade, complicação cardíaca, renal e alterações de fundo de olho, mais do que quando o paciente só é hipertenso⁵.

Um outro fator de risco, estenose de carótida, foi estudado por TCC e Doppler em pessoas assintomáticas. Cerca de 68% dos ESE foram ipsilaterais à lesão da carótida, e em pacientes sintomáticos 86% dos ESE ipsilaterais, enquanto que, AIT sem ser por estenose de carótida cursou com 30%. A estenose severa da carótida está relacionada com alta prevalência do ESE ipsilateral à estenose^{2,5}.

Seguindo com os fatores de risco, a fibrilação atrial ocupa um lugar de destaque, principalmente quando crônica. O paciente com FA crônica tem o d'âmetro atrial esquerdo grande, e isto, aumenta o risco de ESE mais do que a FA paroxística¹⁴.

Quando a FA está associada a outro fator de risco, como enfarte do miocárdio, chega a ocupar 10% de todos os fatores de risco na gênese de enfarte cerebral¹⁷.

A demência vascular (DVA) é a segunda causa de demência com cerca de 15 a 30% dos casos (o termo deterioramento cognitivo muitas vezes é aplicado como DVA). Foi observado que 50% de DVA são demências mistas, DVA e demência tipo Alzheimer (DTA). A prevalência da DVA é de 0,8 a 2,7% em pacientes acima de 65 anos de idade. Ela diminui com a idade a partir de 65 anos enquanto a DTA aumenta a partir desta idade. Sua incidência varia de 10 a 500 pessoas por 100.000 habitantes entre 65 a 85 anos de idade. A sobrevivência destes pacientes com DVA é em média de 6 a 7 anos⁷. O fator de risco vascular é responsável por cerca de 1/3 dos casos para desenvolver DVA. É possível que exista um gen autossômico dominante nas doenças cardiovasculares, arteriosclerose ou hipertensão arterial, com penetrância em 35% dos casos quando comparado com 26% de pacientes normais, e 11% dos casos de demências degenerativas⁶.

Ainda no que tange ao aspecto demência, o ESE não aumenta sua frequência em pacientes com demência vascular. A maioria das lesões são encontradas nos lobos frontais em RMN de pacientes dementes, apresentando hipodensidade frontal margeando o corno anterior bilateral, causada possivelmente por ESE. No caso de depressão maior encontrada em pacientes portadores de ESE, especialmente na obstrução interterritorial, estes pacientes são refratários ao uso de antidepressivo. Nestes casos de ESE interterritorial, pode progredir para DVA⁸. Em recente estudo feito em Framingham, o único fator de risco encontrado, relacionado com ESE, foi a taxa de intolerância à glicose. Pacientes portadores de ESC apresentaram quadro clínico desproporcionado aos achados encontrados em neuro-imagem quando fazem um primeiro «stroke». É importante que estudo por RMN seja realizado (sempre comparado com critérios clínicos e sobretudo cognitivos^{3,10}). Pacientes simplesmente portadores de leucoaralose, sem fator de risco, tem fluxo sanguíneo encefálico lento na substância branca, decorrente de hipometabolismo e não da incapacidade de vasodilatação²⁷. Nos pacientes por-

tadores de HAS com severa luminescência periventricular na substância branca, existe déficit na autoregulação do fluxo sanguíneo cerebral, e eles precisam de um rigoroso controle da pressão arterial para prevenir deterioração da microcirculação cerebral¹⁹. Os critérios diagnósticos de provável demência vascular ocorrem quando existe demência e doença cérebro-vascular, relação entre as duas. Na chamada demência por enfartes múltiplos há déficit mental associado com prejuízo acumulativo multifocal de origem vascular. É de se chamar atenção a leucoencefalopatia subcortical de origem vascular que pode causar demência. As formas clínicas de DVa são: Demência vascular cortical, demência vascular subcortical, doença de Biswanger e demência talâmica. Uma nova classificação etiopatogênica subdivide todo o grupo da DVa (desordens demenciais com história de sintomatologia aguda ou focal referida a distúrbio circulatório cerebral) em três subgrupos baseados sobre dados de TCC e clínicos: Demência por enfartes múltiplos (DEM); Demência vascular hemodinâmica (DVH); e Demência vascular provável (DVP)^{27,24}.

Quanto a patogenia do deterioramento cerebral vascular, recentemente foi conhecida a existência também no sistema nervoso central do endotelin-1, um potente peptídeo com ação vasoconstritora derivado do endotélio. A presença deste peptídeo no líquido cefalorraqueano aumentava com a piora do escore do Mine-Exame do Estado Mental em pacientes portadores de hipertensão arterial e principalmente demência por enfartes múltiplos²⁰. Todavia, a capacidade dos vasos sanguíneos cerebrais de se dilatarem não parece ser afetada pela leucoaraiose que aparece nestes pacientes, o que existe nesta região é um hipometabolismo como já foi confirmado por lentificação do fluxo sanguíneo cerebral²⁷. Redução na vasodilatação endotélio-dependente que ocorre com o processo do envelhecimento, pode ser devido a produção do fator de contração derivado do endotélio (EDCF), encontrado nas artérias e arteríolas cerebrais de ratos cronicamente hipertensos, ou devido a presença de radicais livres derivados do oxigênio pelo aumento da concentração da superóxido dismutase, que podem inativar o fator de vasodilatação derivado do endotélio (EDVF). Este fato foi confirmado parcialmente, quando observou-se que L-arginina, precursora do EDVF, restaurou a dilatação da artéria carótida na resposta de liberação plaquetária por adenosina Di-fosfato (ADP)²³.

As novas técnicas de neuro-imagem cerebral tem permitido nos últimos anos estabelecer o papel dos gânglios da base nas funções cognitivas. Lesões focais cápsulo-estriadas podem ocasionar afasia discreta e transitória com hipofonia, erros parafásicos fonêmicos e diminuição da repetição, às vezes, atividade léxico-semântica pode ser pouco alterada. Disfunção do lobo frontal e distúrbio de memória podem ocorrer⁹. Em recente publicação Andersen e col.¹, reportaram caso patológico associado com enfarte bilateral da ponte ou lesões subcorticais, e sugerem que o sistema serotoninérgico poderá estar relacionado com estes sintomas. Parte do distúrbio de temperamento, agressão e irritabilidade, pode estar relacionado com alteração do sistema serotoninérgico e o uso de citalopram tem sido efetivo no tratamento de tais distúrbios emocionais em pacientes dementes²².

Estes segredos clínicos através da neuro-imagem mostram detalhes anátomo-fisiopatológicos, que podem no dia-a-dia passar despercebidos da prática neurológica e, quando achados, nem sempre determinar diagnósticos clínicos que pedem condutas terapêuticas¹⁸. Atualmente com a utilização rotineira de protocolos para diagnosticar síndromes demenciais específicas, DTA e DVa responsáveis por 50% e 20%

de todas as causas de demência, é possível conciliar esses detalhes de neuro-imagem à sintomatologia cognitiva^{3,4,10}.

Por exemplo, pacientes portadores de enfarte lacunar profundo que apresentam as formas clínicas sensitivo-motora e motora pura, apresentam a mesma lesão tonográfica²⁵. A presença de déficit cognitivo após doença vascular encefálica surge afetando mais a memória, a orientação, a linguagem e a atenção, predominando no hemisfério cerebral esquerdo e no sexo feminino. Os territórios vasculares cerebrais mais comprometidos são o da artéria cerebral anterior e posterior respectivamente⁹.

As lacunas cerebrais são pequenos enfartes (0,2-1,5mm³) secundários à obstrução de artérias menores do que 400 micromicra de diâmetro. Estudo com TCC em 450 pacientes mostrou que 1/3 dos pacientes que tinham enfartes talâmicos foram silenciosos e a maioria lacunares, raramente grandes. De um modo geral, as lacunas não causam demência (pacientes com enfartes lacunares sofrem de demência 4 a 12 vezes mais do que a população normal), principalmente quando são encontradas no território paramediano da ponte e lentículo-estriado¹⁵. Ao contrário do que ocorre no território talamo-estriado bilateral maiores do que 1,5cm³. Atrofia cerebral e strokes recorrentes, bem como outros fatores ainda não esclarecidos, estão envolvidos na produção de demência¹⁶.

No tratamento do ESE, além do controle dos fatores de riscos, existem várias sugestões a serem dadas: 1 — o uso do ácido acetilsalicílico (AAS) com vigília na agregação plaquetária evitando sua resistência individual¹¹. Sua dose diária varia entre 300 a 1300mg, 500mg de ticlopidine por dia, pode ser usada sem controle da agregação plaquetária¹³, 2 — com ajuda dos bloqueadores de cálcio no combate indireto à liberação de glutamato na circulação encefálica, nimodipina, pode-se tentar estabilizar a membrana celular a longo prazo²¹, 3 — usar extrato de ginkgo-biloba na isquemia lentamente progressiva é uma possibilidade vista *in vitro* e *in vivo*, em animais sofrendo trauma, isquemia, irradiação e proteção astrocitária contra agentes tóxicos²⁶, 4 — vitamina E ou selênio como antioxidantes exógenos, tem sido achados de investigações mais sensíveis do que mesmo alteração da enzima superóxido dismutase — que atua contra os radicais livres de oxigênio — na peroxidação lipídica das membranas causando as deformidades hemorreológicas de pacientes com "stroke"¹², 5 — equilíbrio alimentar serve também no controle do aumento proporcional do ácido docosahexanóico e da alta capacidade de peroxidação lipídica, reduzindo os ácidos graxos poliinsaturados da membrana da hemácia¹², 6 — orientação e acompanhamento multidisciplinar, assim como atividade física comedida, são indicações conhecidas.

Em conclusão o autor tentou persuadir, que quando os pacientes portadores de distúrbio circulatório encefálico, receberem precocemente um diagnóstico e tratamento através de: Exames clínico e neurológico minuciosos, seguidos de uma avaliação cognitiva completa, auxiliados por métodos de neuro-imagem, além de análises de rotina, pode-se encontrar as relações clínicas correspondentes ao ESC, e procurar com mais segurança os detalhes dos seus fatores de risco; desta feita, poder-se-á dificultar a evolução de um deterioramento cognitivo para um quadro demencial.

ENFARTE SILENCIOSO

MARQUES, P. R. B. — Silent brain infarct : a profil. — *Neurobiol. Recife*, 57(4): 109-114 (out./dez.) 1994.

The author discusses about the silents infarcts of the brain. A synthesis of the clinical criteria, diagnosis, concept and epidemiology of each clinical entity of this disease is pointed-out. He draws attention to the possibility of the use of biochemical markers to demonstrate the etiology of the multiples infarcts dementia, and its treatment.

REFERÊNCIAS

- 1 — ANDERSEN, G ; INGEMAN NIELSEN, M.; VESTERGAARD, K.; RIIS, Jo. — Pathoanatomic correlation between poststroke pathological crying and damage to brain areas involved in serotonergic neurotransmission. *Stroke*, 25: 1050-1052, 1994
- 2 — BOON, A ; LODDER, J.; RAAK, L. H.v ; KESSELS, F. — Silent brain infarcts in 755 consecutive patients with a first-ever supratentorial ischemic stroke: Relationship with index stroke subtype, vascular risk factors, and mortality. *Stroke*, 25: 2384-2390, 1994
- 3 — BRITO MARQUES, P. R.; JOANETTE, Y.; POISSANT, A.; SKA, B. — Avaliação neuropsicológica adequada às demências. *Arq Neuropsiquiatr.*, 1995 (no prelo).
- 4 — BRITO MARQUES, P. R.; JOANETTE, Y ; SKA, B ; POISSANT, A ; MEACON, L ; GIROUX, F — Heterogeneidade cognitiva na doença de Alzheimer. *Arq. Neuropsiquiatr.* (no prelo).
- 5 — CULLEBRAS, A. — Demência vascular e enfartes silenciosos do cérebro. Conferência Magna no XVI Congresso Brasileiro de Neurologia, Fortaleza 1994.
- 6 — DAVOUS, P. — Les démences vasculaires. *Ann. Méd. Interne*, 142: 353-370, 1991.
- 7 — DUBAS, F ; DAVOUS, P. — Démences vasculaires — Ed. Techniques — *Encycl. Méd. Chir.*, 6p 17 057-A-50, Paris, 1993.
- 8 — FUJIKAWA, T.; YAMAWAKI, S ; TOUHOUDA, Y. — Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarct. *Stroke*, 25: 798-801, 1994.
- 9 — GODEFROY, O.; ROSSEAU, M ; PRUVO, J. P.; CABARET, M ; DIDIER, L. — Neuropsychological changes related to unilateral lenticulostriate infarcts. *J. Neurol Neurosurg Psychiatr.*, 57: 490-495, 1994
- 10 — HANTSON I.; DE WFFERT W ; De KEYSER, J ; DIENER, H. C ; FRANKE, C ; PALM, R ; Van ORSHOVEN M ; SCHOONDERWALT, H.; De KLIPPEL, N.; HERROELEN, L.; PEYS, H. — The european stroke scale. *Stroke*, 25: 2215-2219, 1994
- 11 — HELGASON, C. M.; BOLIN, K. M.; HOFF, J. A.; WINKLER, S. R.; MANGAT A ; TORTORICE, K. L ; BRACE, L. D ; — Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke, 25:2331-2336, 1994
- 12 — IMPE S G ; EFFKETE I ; FARFAS, T — Increased proportion of docosahexanoic acid and high lipid peroxidation capacity in erythrocytes of stroke patients. *Stroke*, 25: 2416-2420, 1994
- 13 — KOMIYA, T ; KUDO, M.; URABE, T ; MIZUNO, Y. — Compliance with antiplatelet therapy in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, 25: 2337-2342, 1994
- 14 — LINDGREN, A ; ROIJER, A.; NORRVING, Bo ; WALLIN, L ; ESKILSSON, J ; JOHANSSON, B. B. — Carotid artery end heart disease in subtypes of cerebral infarction. *Stroke*, 25: 2356-2362, 1994.
- 15 — LOEB, C. — Vascular dementias in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 2 (46): *Neurobehavioral Disorders*, Elsevier, 353-369, 1991.
- 16 — LOEB, C ; GANDOLFO, C ; CROCE, R ; CONTI, M. — Dementia Associated With Lacunar Infarction. *Stroke*, 23: 1225-1229, 1992
- 17 — MARQUES, P. R. B. — Concomitância de enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral. Experiência do hospital Oswaldo Cruz: revisão de 518 casos. *Neurobiol.*, 53 (1/2): 39-48, 1990.
- 18 — MARQUES, P. R. B.; ME-

- LO, R. J. V.; BARBOSA Jr., O. F. R. — Embolia cerebral asséptica por endocardite de Libman-Sacks. Relato de um caso. *Neurobiol.*, 54 (1): 45-52, 1991. 19 — MATSUSHITA, K.; KURIYAMA, K.; NAGATASUKA, K.; NAKAMURA, M.; Sawada, T.; OMAE, T. — Periventricular white matter lucency and cerebral Blood Flow autoregulation in hipertensive patients. *Hypertension*, 23:565-568, 1994. 20 — NAKAJIMA, M.; MORIMOTO S. — Endothelin-1 in cerebrospinal fluid in elderly patients with hypertension and dementia. *Hypertension*, 24: 97-100, 1994. — 21 — NITRINI, R. — Demências Vasculares: Características Clínicas, Fatores de Risco e Diagnóstico. Curso Internacional de Neuropsiquiatria Geriátrica «Demências», em São Paulo (SP), nov. 1994. 22 — NYTH, A. L.; GOTTFRIES, C. G. — The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multi-centre study. *Br. J. Psychiatry*, 157: 894-901, 1990. 23 — PATERNO, R.; FARACI, F. M.; HEISTAD, D. D. — Age-related changes in release of endothelium-derived relaxing factor from the carotid artery. *Stroke*, 25: 2457-2460, 1994. 24 — ROMAN, G. C.; TATEMACHI, T. K.; ERKINJUNTTI, T.; CUMMINGS, J. L.; MASDEU, J. C.; GARCIA, J. H.; AMADUCCI, L.; ORGOGOZO, J. M.; BRUN, A.; HOFMAN, A. — Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43 (2): 250-260, 1993. 25 — SAMUELSSON, M.; SAMUELSSON, L.; LINDELL, D. — Sensory symptoms and signs and results of quantitative sensory thermal testing in patients with lacunar infarct syndromes. *Stroke*, 25: 2165-2170, 1994. 26 — STEIN, U. — Free radicals and antioxidants. *Rev. bras. Neurol.*, 30:1217, 1994. 27 — TURC, J. D.; CHOLLET, F.; BERRY, I.; SABATINI, U.; DÉMONET, J. F.; CELSIS, P.; MARC-VERGNES, J. P.; RASCOL, A. — Cerebral blood flow, cerebral blood flow reactivity to acetazolamide, and cerebral blood volume in patients with leucoaraisosis. *Cerebrovasc. Dis.*, 4: 287-293, 1994.