

Atividade física e doença cerebrovascular

Ricardo Jacó de Oliveira

Professor doutor, Programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu
em Educação Física, Universidade Católica de Brasília

Introdução

A doença cerebrovascular é uma das principais causas de morte no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988), é a terceira causa de morte nos Estados Unidos da América (National Center for Health Statistics, 1995) e uma das maiores causas de incapacidades em Países industrializados (WANNAMETHEE & SHAPER, 1999), sendo considerada também uma das causas mais frequentes de morte no mundo (BILLER & LOVE, 1991). Os coeficientes de mortalidade encontram-se em declínio desde o início do século nos Estados Unidos da América, apresentando decréscimo de 2% ao ano no período de 1950-1972 e de 7% ao ano no período após 1973 (KLAG et al. 1989). Desde meados dos anos 70 na Europa, no período compreendido entre 1970-1985, os coeficientes de mortalidade provocados por acidente cerebrovascular decresceram em torno de 45% (UEMURA & PIZA, 1988). No Brasil foi detectado declínio dos coeficientes no município de São Paulo e em outras capitais a partir do final dos anos 70, apresentando índices de decréscimo na mortalidade por acidente vascular cerebral na ordem de 17%, para ambos os sexos entre os biênios 1970-1971 e 1980-1981 (LOLIO & LAURENTI, 1986), porém com benefício restrito somente a algumas faixas etárias (GOMES & BECKER, 1990). Apesar de apresentar declínio, a mortalidade por doença cerebrovascular ainda se mantém em níveis elevados. Talvez o fator mais importante seja decorrente da alta prevalência da hipertensão arterial em nosso meio e sua estreita relação com a doença cerebrovascular (LESSA & BASTOS, 1983). A hipertensão arterial e o fumo claramente aumentam o risco do indivíduo de ser acometido por um acidente vascular, mas outros fatores de risco potenciais incluem a inatividade física, a obesidade, a intolerância à glicose, as dislipidemias, dietas e utilização de altas doses de contraceptivos (BRONNER, KANTER, MANSON, 1995).

Doenças Cerebrovasculares

O acidente vascular cerebral (AVC), popularmente, conhecido como derrame, apresenta um dos quadros mais dramáticos que atingem o sistema nervoso central. Quando não causa a morte, deixa sequelas devastadoras, principalmente em relação à incapacitação física, aproximadamente 30% dos pacientes permanecem com problemas de marcha

e outros 15 % com problemas de fala (CAVALHEIRO, 1993).

Os AVCs podem ser do tipo isquêmico ou hemorrágico. Os isquêmicos ocorrem por obstrução das principais artérias que levam sangue ao cérebro, as áreas irrigadas por essas artérias deixam de receber sangue oxigenado, 80 % dos AVCs são do tipo isquêmico. Os hemorrágicos ocorrem por ruptura de uma dessas artérias levando ao sangramento intracerebral (CAVALHEIRO, 1993).

Os sintomas e os sinais apresentados pelo paciente com AVC dependem, basicamente, se o mesmo é do tipo isquêmico ou hemorrágico e da artéria comprometida, o quadro clínico tem relação direta com as funções das áreas afetadas. Comumente, dentre os AVCs isquêmicos a artéria mais afetada é a cerebral média. O quadro clínico compreende a perda de movimentos do lado oposto do corpo (hemiplegia) com aumento dos reflexos (hiperreflexia), podendo-se ainda observar problemas na fala (CAVALHEIRO, 1993).

Em comparação com o que ocorre com outras doenças ou síndromes neurológicas, como a epilepsia e a doença de Parkinson, as cerebrovasculares estão entre as mais importantes afecções cerebrais enfrentadas pelos neurologistas no âmbito clínico. As doenças cerebrovasculares isquêmicas e anóxicas permanecem incluídas no grupo para o qual a conduta terapêutica é expectante, conservadora e pouco específica. Em face da ineficiência terapêutica disponível, um grande número de pacientes afetados veem-se impossibilitados da compreensão e/ou da expressão da linguagem, de outras funções cognitivas, da motricidade, da visão e de outras funções sensoriais, vindo eventualmente a apresentarem um quadro tipo demencial. O acidente vascular cerebral recorrente é considerado a segunda causa mais comum de demência. A demência associada com a doença cerebrovascular é comumente reconhecida como uma consequência imediata do acidente cerebrovascular, em que ocorre um declínio intelectual mensurado após um ou mais eventos isquêmicos (TATEMACHI et al. 1994; KOKMEN et al. 1996). Recentemente, TATEMACHI et al. (1994), ao acompanharem prospectivamente, ao longo de 52 meses, pacientes que apresentaram AVC, verificaram que esses pacientes, após um período inicial em que não se detectou alterações cognitivas de caráter involutivo, desenvolveram um quadro de demência na ausência de novos episódios isquêmicos em uma proporção maior do

que indivíduos controles, pareados conforme a idade e mesma bagagem sócio-econômico-cultural. Em outros estudos foi estimada a incidência de demência após o primeiro infarto cerebral. Depois de decorridos um ano ao insulto isquêmico o risco de apresentar um quadro tipo demencial foi nove vezes maior que o encontrado na população, entretanto, não foi observado em nenhum paciente durante o primeiro ano qualquer tipo de demência, mas esse estudo mostrou que a cada ano que se seguia ao insulto isquêmico o risco de apresentar um quadro tipo demencial encontrava-se aumentado em duas vezes quando comparado com a população. Foi observado também depois do primeiro ano comparando-se com a população, um aumento de 50% no número de pacientes que apresentavam doença de Alzheimer (KOKMEN et al. 1996).

Mecanismos de lesão

Algumas reações metabólicas têm sido consideradas importantes por estarem envolvidas com o mecanismo fisiopatológico da lesão cerebral isquêmica. A depleção energética (DJURICIC et al. 1983), o distúrbio homeostático de Ca^{++} (SIESJÖ, 1981), a liberação de neurotransmissores excitatórios (GLOBUS et al. 1988), a formação de radicais livres (AGARDH et al. 1991) e a degradação de fosfolípidos (MEYER et al. 1986) são exemplos das reações iniciadas durante a isquemia.

Em face dessas reações metabólicas, um importante fenômeno acomete as células neuronais após a ocorrência de um insulto isquêmico. Tal fenômeno é conhecido como morte neuronal tardia. Em 1982, KIRINO demonstrou a ocorrência de lesão neuronal envolvendo as células piramidais da área CA1 do hipocampo de gerbilos mongolianos (*Meriones unguiculatus*), um processo verificado entre o decorrer do 2º e o 4º dia após breve período de isquemia cerebral transitória. Esse resultado tem sido confirmado em modelos experimentais utilizando ratos e gerbilos (ITO et al. 1975; PULSINELLI, BRIERLEY, PLUM, 1982; KIRINO & SANO, 1984a,b; PETITO & PULSINELLI, 1984; CRAIN et al. 1988; ARAKI et al. 1989; FREUND et al. 1990; DESPHANDE et al. 1992). Entretanto, neurônios não piramidais gabaérgicos do stratum pyramidale estão preservados (NITSCH, GOPING, KLATZO, 1989; NITSCH et al. 1989; TORTOSA & FERRER, 1994). Estudos similares em humanos são raros. Entretanto, uma relevante investigação clínico-neuropatológica realizada por PETITO e col. (1987) demonstrou a ocorrência de morte neuronal em humanos, depois de decorridas 18 ou 24 horas, em pacientes acometidos por uma parada cardíaco-respiratória. Mas, outro estudo demonstrou, entre as 12 horas e o 3º dia depois de decorrida a parada cardíaca, a ocorrência de morte neuronal, com características similares à morte neuronal tardia verificada experimentalmente vindo a degeneração neuronal acentuar-se com uma sobrevida entre 4 e 13 dias, confirmado-se assim a presença de morte neuronal tardia em humanos (HORN & SCHLOTE, 1992).

A morte celular isquêmica depende da magnitude do insulto isquêmico (grau de redução do fluxo sanguíneo cerebral e duração). Portanto, é possível que o prolonga-

mento da isquemia para 20 a 30 minutos, utilizando o modelo do gerbilo mongoliano, promova, nos neurônios piramidais da área CA1 do hipocampo dorsal, degeneração precoce em decorrência dos mecanismos mediadores da morte imediata ocorrerem antes que os eventos pertinentes à morte neuronal tardia possam atingir sua expressão completa (KIRINO & SANO, 1984b). Reforçando esse aspecto, um estudo utilizando o modelo de 4 vasos para submeter os ratos wistar a uma isquemia cerebral bilateral transitória de 60 minutos, sob temperatura normal (37° C), seguida de 7 horas de normotermia, demonstrou na avaliação histológica morte celular imediata na região CA1 do hipocampo dorsal, fenômeno diferente do que ocorre na morte neuronal tardia (COIMBRA et al. 1995).

Várias hipóteses tentam explicar a morte neuronal tardia. Entre elas a mais aceita é a excitotoxicidade (CHOI, 1988). A liberação de neurotransmissores excitatórios na fenda sináptica, em especial o glutamato e o aspartato, desempenha papel importante na fisiopatologia do dano neuronal que acomete determinadas populações de neurônios mais vulneráveis. As regiões mais vulneráveis são as da área CA1 do hipocampo, neocórtex, estriado, tálamo, substância negra e colículo inferior (INOUE et al. 1992), correspondem aos neurônios que recebem maior número de aferências glutamatérgicas e possuem maior concentração de receptores pós-sinápticos para o glutamato do tipo NMDA (MONAGHAN & COTMAN, 1985; COTMAN et al. 1987), e NÃO-NMDA (MAYER & MILLER, 1990). Têm sido propostas duas fases de liberação de glutamato, por diferentes mecanismos. Antes da isquemia, o glutamato é liberado das vesículas por um processo de exocitose dependente de cálcio. Após alguns minutos de isquemia essa liberação vesicular encontra-se inibida, mas as alterações no gradiente iônico associado com a despolarização anóxica conduzem à liberação de glutamato por um processo conhecido como "reversed uptake". Após o término da isquemia o gradiente iônico está restaurado, a concentração de ATP aumenta e a liberação passa novamente a ser vesicular (SZATKOWSKI & ATTWELL, 1994).

Os neurotransmissores excitatórios liberados na fenda sináptica ativam receptores pós-sinápticos desencadeando o fenômeno excitotóxico. Na sequência, canais iônicos altamente permeáveis aos cátions Na^+ e K^+ são abertos quando estes receptores são ativados e, dentre estes receptores, os do tipo NMDA possuem alta permeabilidade para o Ca^{++} (LODGE et al. 1987). Estudos in vitro têm sugerido que a injúria dos neurônios corticais induzidas por uma breve e intensa exposição ao glutamato pode ser separada em dois componentes distinguíveis. O primeiro marca um edema celular agudo dependente da presença extracelular de Na^+ e Cl^- . Dessa forma, a ativação de receptores do tipo NMDA e de receptores de Kainato em particular são responsáveis por um largo influxo de Na^+ extracelular, acompanhado por um influxo passivo de Cl^- e água, resultando numa expansão do volume celular (KOH, PETERS, CHOI, 1990). O segundo componente, marcadamente responsável pela desintegração neuronal tardia é dependente da concentração intracelular de Ca^{++} . O aumento intracelular de Ca^{++} é um fator importante no

desencadeamento da degeneração neuronal excitotóxica (CHOI, 1988; SIESJO & BENGTTSSON, 1989). Vários estudos demonstraram o acúmulo intracelular de cálcio. Este acúmulo tem como resultados a ativação de proteases e outros processos degradativos. O aumento intracelular iônico de cálcio altera o estado funcional de várias enzimas, receptores e canais iônicos de membrana que ajudam na manutenção da homeostase necessária para manter a integridade celular (KENNEDY, 1989). A inabilidade dos neurônios em removê-lo, pode ser o determinante da morte celular tardia (ARAKI, KATO, KOGURE, 1990; SALINSKA et al. 1991). Adicionalmente, a morte neuronal foi reduzida pela utilização de agentes redutores da concentração intracelular de cálcio (ASANO et al. 1991).

Acredita-se que o aumento na biossíntese de eicosanóides, em resposta aos mais diversos estímulos físicos, químicos, e hormonais, envolva a ativação de acil-hidrolases, o que é determinado pelo aumento da concentração intracelular de Ca^{++} . Várias enzimas como as proteases, fosfolipases, e quinases têm sido postuladas como responsivas ao cálcio, mediando a morte neuronal. Os múltiplos efeitos do cálcio, incluindo a regulação dessas enzimas, são mediados pela associação desse cátion com a calmodulina. Em estudos anteriores, foi demonstrado, após a isquemia, nas regiões mais vulneráveis, um decréscimo da atividade da Ca^{++} /Calmodulina (PICONE et al. 1989). Nesse sentido, o conceito predominante, é que a associação do cálcio com a calmodulina seja importante na ativação dessas enzimas (Acil-hidrolases) e que as fosfolipases A_2 e C ligadas à membrana provavelmente estejam envolvidas na formação de ácido araquidônico (BELL et al. 1979; SMITH, DANGELMAIER, MAUCO, 1985). O nível de ácido araquidônico, após o insulto isquêmico, encontra-se aumentado em decorrência da ativação de receptores pós-sinápticos glutamatérgicos, do tipo NMDA e NÃO-NMDA, pelo agonista liberado durante o insulto isquêmico. Estudos confirmaram que a ativação de fosfolipases leva a um aumento na formação de ácido araquidônico (SIESJO & BENGTTSSON, 1989). Entretanto, não é somente o ácido araquidônico o responsável pela destruição da membrana fosfolipídica. Ao final dessa cascata bioquímica uma quantidade excessiva de radicais livres é acumulada. Trata-se de moléculas que possuem um elétron não pareado no seu orbital mais externo e são essencialmente lesivos e capazes de destruir as membranas biológicas e outras estruturas celulares. As membranas lipídicas são muito ricas em ácidos graxos poli-insaturados, como o ácido araquidônico, que são essencialmente sensíveis à peroxidação induzida por essas moléculas (PELLEGRINI-GIAMPIETRO, 1994). Por sua vez, o metabolismo do ácido araquidônico pode dar origem a ânions superóxido. Portanto, o cérebro é excepcionalmente vulnerável aos efeitos citotóxicos dos radicais livres de oxigênio (DEMOPOULOS et al. 1980; KONTOS, 1989; HALLIWELL, 1992). Os radicais livres somente acumulam - se a partir da recirculação, com o restabelecimento da oferta de oxigênio ao tecido isquêmico.

PATEL (1994), utilizando como intervenção terapêutica uma leve hipotermia ($34^{\circ}C$) em ratos, submetidos a um insulto isquêmico de 10 minutos induzido através do modelo de oclusão de 2 vasos associada à hipotensão, en-

controu como resultado uma redução dos níveis de glutamato, não havendo, entretanto, observado diminuição nos níveis de eicosanóides à mesma temperatura (PATEL et al. 1994). Mas, quando se utilizou uma hipotermia moderada ($30^{\circ}C$) foi verificada a atenuação do aumento dos níveis de PGF_2a , o que sugere especialmente que outros mecanismos, afora a liberação de glutamato, são importantes mediadores da produção de ácido araquidônico (PATEL et al. 1994).

Um outro mecanismo proposto para explicar a vulnerabilidade neuronal que se segue à anóxia é a produção de óxido nítrico (NO). A liberação excessiva de glutamato pode levar à produção de NO, devido à ativação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), que é responsável pela produção de NO (BREDET & SNYDER, 1989; KNOWLES et al. 1989; GARTHWAITE et al. 1989; DAWSON et al. 1993). Alguns estudos imuno-histoquímicos e de hibridização *in situ* demonstraram que formas da NOS dependentes de cálcio, normalmente estão presentes nos neurônios da área CA1 do hipocampo, e formas da NOS não dependentes de cálcio estão presentes em astrócitos no hipocampo (CA1) após a isquemia (ENDO et al. 1993). É possível que ambas as formas da NOS possam contribuir para a morte neuronal (MAIESE, WAGNER, BOCCONE, 1994).

Algumas evidências sugerem que o desequilíbrio na homeostasia do cálcio pode levar à ativação da NOS e consequentemente à produção de NO (DAWSON et al. 1993). Mas não se encontram bem entendidos os mecanismos da neurotoxicidade determinada pelo óxido nítrico. Em modelos animais de isquemia cerebral o bloqueio do cálcio pode reduzir o volume de infarto (GINSBERG et al. 1991; MORIKAWA, HUANG, MOSKOWITZ, 1992). Utilizando o inibidor de canais de cálcio (HA1077), observou-se um efeito neuroprotetivo em cultura de neurônios durante anóxia, entretanto, o inibidor HA1077 não exerceu o mesmo efeito protetor durante exposição da cultura de neurônios ao óxido nítrico. Dessa forma, o cálcio pode ser um mensageiro inicial na cascata desencadeada pela isquemia, mas a consequente degeneração neuronal é dependente do NO (MAIESE ET AL. 1994).

Estudos recentes revelaram que um distúrbio na expressão gênica mitocondrial pode ser a explicação para o fenômeno da morte neuronal tardia. Uma redução dos níveis do RNA mitocondrial foi verificada exclusivamente nos neurônios da área CA1 do hipocampo durante a reperfusão, sendo posteriormente agravada com o decorrer do tempo (ABE et al. 1995).

Várias proteínas são codificadas pelo DNA nuclear e sintetizadas nos ribossomos citoplasmáticos após o que são transportadas para dentro das mitocôndrias; no entanto as mitocôndrias têm um sistema de DNA específico (mtDNA). Algumas proteínas codificadas pelo mtDNA são sintetizadas nos ribossomos mitocondriais mas a sua expressão gênica é completamente controlada pelo DNA nuclear. Os sistemas genéticos mitocondrial e nuclear se inter-relacionam para coordenar a formação dos complexos enzimáticos de conversão de energia. A transcrição do mRNA do mtDNA é mediado pela RNA polimerase, uma enzima codificada pelo DNA nuclear (WALLACE, 1992).

O sistema respiratório mitocondrial é vital para a produção de energia pela via oxidativa (WALLACE et al. 1988). Este sistema se constitui de complexos protéicos codificados pelo mtDNA e DNA nuclear. A COX é uma enzima mitocondrial que participa do sistema de transporte de elétrons e é composta por 13 subunidades, entre as quais apenas três (coxI, coxII, coxIII) são codificadas pelo mtDNA. Uma diminuição na atividade de proteínas mitocondriais parcialmente codificadas pelo mtDNA ocorreu exclusivamente nos neurônios da área CA1, no estágio inicial da reperfusão após um insulto isquêmico. E, em contraste, a atividade do DNA nuclear, que codificou enzimas mitocondriais e o mtDNA permaneceram intactos durante o período que precedeu a morte celular na área CA1 (MITA et al. 1989).

As proteínas motoras como a cinesina e dineína responsáveis pelo deslocamento da mitocôndria ao longo dos microtúbulos são estritamente dependentes de ATP para exercerem suas atividades (PASCHAL, SHPETNER, VALLEE, 1987; SCHNAPP & REESE, 1989). Estudos imunohistoquímicos com dineína e cinesina citoplasmática marcadas mostraram decréscimo inicial da imunoreatividade por volta de 1 hora, tornando-se mais evidente 3 horas após a isquemia cerebral na área CA1 do hipocampo (ABE et al. 1995). Portanto, a disfunção do sistema motor mitocondrial provoca um distúrbio na expressão do mtDNA, o que posteriormente pode levar a uma progressiva falência na produção de energia nos neurônios da área CA1 e, eventualmente, resultar em morte celular.

Mecanismos de Proteção

Na perspectiva de estabelecer uma terapêutica para minimizar os danos provocados por estas alterações que se seguem à isquemia cerebral e restabelecer as condições de homeostasia recorre-se à hipotermia. Acredita-se que, em condições hipotérmicas, o tecido nervoso suporte as condições adversas geradas durante e após o insulto isquêmico.

Evidências acumularam-se nas últimas décadas, no sentido de caracterizar a hipotermia como protetora do tecido nervoso. A hipotermia pode ter recursos consideráveis de proteção frente à morte neuronal isquêmica *in vivo* (PARKINS, JENSEN, VARS, 1954; CONNOLLY, BOYD, CALVIN, 1962; NATALE & D'ALECY, 1989) e *in vitro* (OKADA, TANIMOTO, YONEDA, 1988). O exato mecanismo para esta proteção ainda não está esclarecido. A hipotermia durante isquemia cerebral tem sido estabelecida como um potente cerebroprotetor. A maior parte dos modelos utilizados fundamenta-se na oclusão permanente unilateral da artéria cerebral média (BAKER et al. 1991; ONESTI et al. 1991; BAKER, ONESTI, SOLOMON, 1992) e tentam, conceitualmente, avaliar os efeitos da hipotermia sobre a área de tecido nervoso ainda em sofrimento circulatório parcial. A redução da área de infarto demonstrada por estes pesquisadores evidenciou que a hipotermia pode atuar favoravelmente sobre os mecanismos fisiopatológicos atuantes nessa zona. Outros estudos, utilizando modelos de oclusão reversíveis (CHEN, ZHANG, GARCIA, 1992; MORIKAWA et al. 1992;

ZHANG et al. 1993; KARIBE et al. 1994) obtiveram resultados igualmente favoráveis à redução da área de infarto e atribuíram este efeito à hipotermia.

Estimulados pelos relatos positivos, relativos à hipotermia intra-isquêmica, COIMBRA & CAVALHEIRO (1990) iniciaram investigações concernentes aos efeitos sobre a sobrevida neuronal, determinados por períodos de rebaixamento da temperatura corporal iniciados após a recirculação. Os primeiros resultados apresentaram um importante efeito protetor sobre o hipocampo dorsal, determinado por um período de 5 horas de hipotermia moderada (33° C), iniciadas nos primeiros minutos de recirculação após 5 minutos de isquemia utilizando o modelo do gerbilo mongoliano.

Em estudos realizados na universidade de Miami-E.U.A, BUSTO e col. (1989) verificaram uma proteção parcial determinada pela aplicação de 3 horas de hipotermia moderada iniciadas ao longo dos primeiros minutos após a recirculação, adicionalmente, utilizando o mesmo tratamento, com início postergado por 30 minutos após a reperfusão, não observou-se qualquer efeito protetor mantendo a sobrevida por um período de 7 dias. No entanto, à margem das evidências demonstradas nas últimas décadas, a conduta geral adotada no âmbito clínico tem desconsiderado quaisquer manipulações da temperatura corporal que venham a alterar a magnitude final da lesão neurológica executadas após a ocorrência de acidentes cerebrovasculares isquêmicos ou anóxicos. Essa atitude contrasta com o grande esforço dispendido em testes clínicos, utilizando numerosos agentes farmacológicos potencialmente dotados de efeitos hipotermiantes, inspirados em estudos experimentais em que a variável temperatura não é criteriosamente controlada (COIMBRA & CAVALHEIRO, 1995).

Recentes estudos têm demonstrado que a temperatura corporal é o maior determinante da sobrevivência neuronal na fase de recuperação que se segue ao insulto isquêmico, desde que a aplicação da hipotermia moderada ocorra por um período de longa duração (COIMBRA & WIELOCH, 1992; COIMBRA & WIELOCH, 1994). Dessa forma propiciando uma redução na morte neuronal tardia, principalmente quando induzida várias horas durante o período de recuperação. De uma forma geral, o melhor resultado protetor utilizando hipotermia foi evidenciado com a manutenção por um período de 7 horas, embora uma tendência na diminuição dos efeitos protetores ocorresse quando essa hipotermia fosse mantida durante um período de 10 horas (COIMBRA et al. 1993; COIMBRA & WIELOCH, 1994b). Entretanto, quando a temperatura utilizada para induzir a hipotermia foi reduzida para 28°C e os parâmetros anteriores foram mantidos, não observaram-se melhores resultados quanto à extensão do efeito protetor.

Entre os dados que colaboraram para o estabelecimento dessa idéia, constam os inúmeros relatos de paradas cardíacas prolongadas acidentalmente acompanhadas de hipotermia e, em geral, decorrentes de afogamentos em água gelada. Numerosos pacientes, em sua maioria crianças, têm sido resgatados dessa situação e reanimados após períodos de parada cardíaca superiores a uma hora, apresentando mesmo assim uma recuperação neurológica satisfatória

(KVITTINGEN & NESS. 1963, SIEBKE et al. 1975, YOUNG, ZALNEIRATIS, DOOLING, 1980; KELLY et al. 1990).

Os efeitos da temperatura induzidos nos períodos pós-isquêmicos têm sido objeto de relatos controversos nos últimos anos. De acordo com as indicações demonstradas em estudos de BUSTO e col. (1989a), uma limitada proteção seria conferida à região CA1 do hipocampo dorsal, unicamente quando hipotermia moderada fosse utilizada nos primeiros minutos que se seguem à recirculação, embora este efeito fosse transitório, não sendo observado após uma sobrevivência prolongada (DIETRICH et al. 1993). Contribuindo a estas controvérsias, um outro estudo afirmou que uma hipotermia de média intensidade aplicada imediatamente após a ocorrência de um evento isquêmico em ratos, utilizando o modelo de 2 vasos associados a hipotensão com duração de 8 minutos, proporcionou melhora na sobrevivência neuronal. Entretanto, quando este evento durou 12 minutos o mesmo efeito não foi demonstrado (CHOPP et al. 1991).

Somente após uma série de estudos levados a efeito por Coimbra e colaboradores (COIMBRA et al. 1993; COIMBRA & WIELOCH. 1994a,b) é que o papel crítico da duração do período de hipotermia foi adequadamente caracterizado e apontado como determinante primordial da controvérsia entre os conceitos anteriores. Em relação a esses estudos, observou-se que ao atingir-se uma duração mínima, por volta de 5 horas, a hipotermia moderada (33°C) iniciada 2 horas após a recirculação conferia ampla mas, geralmente incompleta proteção, frente ao dano neuronal. Depois deste período de 2 horas pós-isquemia, cada atraso no início da aplicação da hipotermia era considerado por diminuir a magnitude da proteção (COIMBRA et al. 1993). De uma forma geral, no entanto, o melhor resultado protetor foi evidenciado com uma duração da hipotermia por volta de 7 horas iniciadas 2 horas após insulto isquêmico, tendendo a desaparecer quando a hipotermia fosse prolongada por um período de 10 horas (COIMBRA et al. 1993; COIMBRA & WIELOCH. 1994b).

Em estudos mais recentes, COLBOURNE (1994) acrescentou resultados contrastantes às evidências existentes. Utilizando o modelo experimental de oclusão bilateral das artérias carótidas em gerbilos mongolianos, encontrou resultados que podem dirimir as controvérsias entre o grau de proteção neuronal aferido quando se utiliza hipotermia intra-isquêmica ou hipotermia pós-isquêmica. Depois de submeter os animais a 5 minutos de oclusão isquêmica seguido de 12 horas de hipotermia moderada (32°C), iniciadas 1 hora após o evento isquêmico e com os gerbilos mantidos com uma sobrevivência de 10 e 30 dias respectivamente, mostrou-se na análise histológica, que a perda neuronal foi muito menor nos animais com sobrevivência de 10 dias, quando comparados aos de 30 dias. Este fato foi colocado como sugestivo, no sentido em que demonstra uma provável progressão da perda neuronal após o décimo dia de sobrevivência. Na sequência, quando foi elevado o período de aplicação da hipotermia para uma duração de 24 horas, o efeito protetivo encontrado situou-se em níveis de 90% após o trigésimo dia de sobrevivência quando comparado aos animais submetidos a apenas 12 horas de hipotermia pós-isquêmica.

Mais recentemente repetindo o experimento, mas utilizando tratamento hipotérmico por um período de 24 horas e estendendo a sobrevivência para 6 meses, obteve como resultados uma redução no dano neuronal em torno de 70% e esta proteção persistia por pelo menos 6 meses (COLBOURNE & CORBETT, 1995).

A hipotermia também é um fator importante a ser considerado como adjunto de agravamento do dano neuronal que se segue após isquemia cerebral. Quando a ocorrência de um surto hipertérmico intra-isquêmico, observou-se aumento na extensão do dano neuronal (MINAMISAWA, SMITH, SIESJÖ, 1990). No entanto, os efeitos da hipotermia pós-isquêmica não têm sido observados experimentalmente em detalhes.

A hipotermia não tem sido considerada fator determinante na evolução do quadro neurológico, nem mesmo é especialmente considerada nos principais compêndios de neurologia. No entanto, em um estudo retrospectivo realizado por HINDELT (1976) demonstrou-se que um surto febril mesmo em grau leve (37,5° C a 38° C) durante a primeira semana após o acidente vascular cerebral isquêmico, correlaciona-se com uma piora na recuperação neurológica avaliada na fase aguda e, posteriormente, avaliada dois meses após as manifestações clínicas.

Em dados experimentais recentes concernentes à sobrevivência neuronal no período pós-isquêmico, observou-se que o prolongamento da anestesia inalatória evitava a ocorrência de um surto hipertérmico ao longo dos primeiros noventa minutos que se seguiam à restauração do fluxo sanguíneo no gerbilo mongoliano submetido à oclusão bilateral das artérias carótidas comuns (KURIOWA, BONNEKOH, HOSSMANN, 1990) e, paralelamente, ocorria redução da morte neuronal no hipocampo dorsal. Estudos mais recentes demonstraram a ocorrência de um surto hipertérmico tardio e prolongado em ratos wistar, submetidos à oclusão carotídea bilateral associada à hipotensão. A morte neuronal foi reduzida em 50% no hipocampo dorsal através da aplicação de antipiréticos ou de resfriamento avaliada após uma semana de sobrevivência (COIMBRA et al. 1993; COIMBRA et al. 1994). Portanto, as evidências sugerem a adoção de medidas que possam efetivamente impedir o aparecimento ou a sustentação de surtos febris em pacientes acometidos de acidente vascular cerebral isquêmico ou anóxico (COIMBRA & CAVALHEIRO, 1995) o que, opostamente, poderia aumentar a perda neuronal e piorar o quadro neurológico.

Durante anos achou-se que os efeitos protetores da hipotermia atuavam somente quando esta era aplicada no período intra-isquêmico, sendo atribuído como hipótese explicativa do mecanismo determinante do efeito protetor, a teoria da depressão metabólica. Verificou-se que, para uma redução de 10° C, obtém-se uma demanda por oxigênio de até 3 vezes inferior, assumindo-se um aumento proporcional no período de tolerância do tecido nervoso ao insulto isquêmico (MICHENFELDER & THEYE, 1968).

Tendo como fonte inspiradora a hipótese supra citada, inúmeros pesquisadores dedicaram seus esforços no sentido de testar agentes farmacológicos que pudessem contrabalançar os efeitos da hipóxia/isquemia pela redução do consumo de oxigênio. Os anestésicos gerais, devido à

sua capacidade de depressão do metabolismo do sistema nervoso, constituíram alvo preferencial (COIMBRA & CAVALHEIRO, 1995). O efeito protetor proporcionado por uma hipotermia leve (35°C) quando comparadas aos anestésicos, na análise histológica, supera largamente os efeitos dos anestésicos capazes de imprimirem uma depressão metabólica superior (TODD & WARNER, 1992).

A proteção atribuída à hipotermia depende da severidade da isquemia e do período de sobrevida após o insulto isquêmico. A hipotermia, provavelmente, deve proteger somente contra os efeitos deletérios de um insulto isquêmico moderado, embora um longo período de submissão à hipotermia possa estender esta janela terapêutica (COLBOURNE et al. 1994). Assim, para uma dada duração da isquemia, observa-se que o efeito propiciado pela redução de temperatura de 39° C para 36° C sobre o número de neurônios remanescentes é apenas discreto, verificando-se quase completa proteção quando se atinge níveis próximos de 34° C (TODD & WARNER, 1992).

Os mecanismos envolvidos com o efeito protetivo promovido pelo tratamento com hipotermia após um insulto isquêmico não são bem conhecidos. Por exemplo, os neurônios da área CA1 mostraram um aumento na sensibilidade sináptica após o insulto isquêmico cerebral (ANDINÉ, JACOBSON, HAGBERG, 1992) e a despolarização causou um aumento no influxo de cálcio para a célula, maior do que quando a hipotermia é aplicada antes da isquemia ser provocada (COLBOURNE & CORBETT, 1994). É possível que um dos mecanismos protetivos desencadeados com a hipotermia esteja relacionado com a redução sináptica em CA1 derivada da via perforante e CA3, isto pode ser resultante da diminuição da liberação de glutamato. Numa isquemia realizada em condições hipotérmicas, a liberação de glutamato e dopamina foi dramaticamente reduzida quando comparada com a isquemia provocada em condições normotérmicas (BUSTO et al. 1989). Outros estudos mostraram também inibição na liberação de glutamato quando o tratamento utilizado foi a hipotermia (ILLIEVICH et al. 1994 a,b). Um outro mecanismo provável de proteção neuronal induzido pela hipotermia talvez envolva a recuperação pós-isquêmica da síntese protéica (WIDMANN, MIYAZAWA, HOSSMANN, 1993).

Adicionalmente, a temperatura influencia marcadamente os parâmetros fisiológicos da circulação cerebral. O rebaixamento da temperatura deprime vigorosamente a pressão de perfusão do fluxo sanguíneo cerebral (ROSOMOFF & HOLADAY, 1954). A formação do edema é profundamente afetada pela pressão de perfusão (CLASEN et al. 1968; KLATZO et al. 1967; FENSTERMACHER, 1984) e pela temperatura (BAKER et al. 1991). Portanto, ao impedir, por exemplo, que a progressão do edema e o aumento da pressão intracraniana venham a comprimir a microvasculatura da zona de penumbra, o controle da temperatura poderia contribuir para a restrição da área infartada. Finalmente, como a demanda metabólica da zona de penumbra deve ser dependente da temperatura, a modulação desta pode ser útil para minimizar o grau de isquemia relativa (HINDFELT, 1976).

Subjacente aos aspectos descritos anteriormente, estudos demonstraram que, tanto a hipotermia como a hipertermia, mesmo iniciadas várias horas após o insulto isquêmico, determinaram efeitos opostos sobre a sobrevida neuronal, avaliada após o decurso de uma semana, desde que perdurem por tempo suficientemente longo (cerca de 5 a 7 horas, no caso da hipotermia). Conforme a área estudada encontrou-se uma proteção neuronal em cerca de 50 a 90% (COIMBRA et al. 1990; COIMBRA & WIELOCH, 1992; COIMBRA et al. 1993). No entanto, apesar de alguma proteção ainda ser verificada, o nível de sobrevivência neuronal observado após a sobrevida de uma semana não se mantém depois de decorridos 60 dias.

Isquemia cerebral e atividade física

Na perspectiva de acrescentar alternativas terapêuticas no tratamento e prevenção contra o AVC, vários estudos têm demonstrado o efeito protetivo da atividade física contra as doenças coronarianas (BURKE & MANOLIO, 1993). No entanto, poucos estudos têm examinado os efeitos protetivos da atividade física contra as doenças cerebrovasculares. GILLUM & INGRAM (1996) relacionaram a taxa de risco de ser acometido por acidente cerebrovascular com a não participação em programas de atividade física. Nesse estudo, mulheres brancas na faixa etária de 45 e 74 anos e homens brancos na faixa etária de 65 a 74 anos apresentaram taxa de risco associada ao sedentarismo. Em contraste, em negros essa taxa de risco não foi observada. Por outro lado, dos acometidos por acidente cerebrovascular, os que vieram a falecer, tanto na amostra feminina como masculina, essa associação com o sedentarismo não foi observada. GILLUM & INGRAM (1996) ainda procuraram associar a taxa de pulso com o risco de sofrer um AVC (acidente cerebrovascular) e, nesse caso, não foi observada uma associação significativa em homens e mulheres brancas mas, ao contrário, em negros essa associação foi significativa.

Em outras palavras, o comportamento sedentário está associado com o aumento do risco de ser acometido por AVC. Os mesmos mecanismos de proteção postulados pela atividade física contra as doenças coronarianas podem ser aplicados contra o AVC, principalmente os efeitos favoráveis, tais como: a redução da pressão arterial sanguínea, aumento do Col-HDL, melhora da aptidão cardiovascular e redução do stress (WARD, 1992). Os mecanismos de proteção propiciados pela atividade física sobre a isquemia não estão esclarecidos. O exercício aumenta os níveis de HDL, abaixa a pressão arterial sanguínea e reduz o peso corporal (THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF LONDON, 1991). O exercício aeróbico produz adaptações fisiológicas no sistema cardiovascular e no sistema músculo esquelético (NEUFER, 1989). MOREOVER, ADIPUTRA E COL (1992) demonstraram que o exercício aeróbico produziu efeitos benéficos nos níveis séricos de lipídios. Entretanto, é muito pouco conhecido os efeitos do exercício aeróbico sobre o sistema cerebrovascular.

Nesse sentido, WOLF (1998) em seu artigo publicado no *The Lancet* nos mostra que a incidência de AVC pode ser prevenida e reduzida se algumas atitudes forem tomadas. Medidas preventivas como: controle da hipertensão, deixar de fumar, aumento dos níveis de atividade física e utilização de anti-coagulantes podem prevenir e minimizar os efeitos deletérios provocados pelo AVC. A atividade física pode ser benéfica para a isquemia, muitos estudos indicam em contraste que a atividade física é inefetiva em relação aos fatores de riscos relacionados à isquemia. No entanto, não se sabe que níveis de atividade física requeridas são suficientes para promover benefícios e prevenir o AVC isquêmico. PAFFEMBARGER & WING (1967) relataram que a prática esportiva na escola estava associada a uma redução de 60% no risco de sofrer um ataque isquêmico. Entretanto, não se sabe que tipo de atividade física é essencial na prevenção da isquemia. Dados do British Regional Heart Study sugerem que esportes vigorosos não são essenciais para produzir benefícios.

Vários mecanismos biológicos têm sido propostos para explicar os efeitos protetivos contra doença coronariana. Entre esses efeitos estão: a função hemostática, decréscimo na agregação plaquetária e coagulação, melhora na sensibilidade à insulina e melhora na aptidão cardiovascular (HARDMAN, 1995, SHAPER et al, 1991). Talvez esses mesmos efeitos possam ser aplicados à isquemia, no entanto, a precisão desses efeitos na isquemia precisa ser melhor esclarecido (WANNAMETHEE & SHAPER, 1999). HATA et al, (1998) sugeriram que o exercício aeróbio regular induz um decréscimo no tonus cerebrovascular em mulheres jovens e promove adaptações favoráveis para a prevenção de doenças cerebrovasculares.

SACCO et al (1998) observaram as relações entre os benefícios e o tempo de prática de atividade física. A caminhada foi a prática de atividade física mais observada e desde que praticada moderadamente, benefícios foram observados.

Em conclusão, alguns estudos demonstraram a importância de aderir e permanecer realizando atividade física. Os exercícios recomendados são aeróbios e moderados, os mais extremos podem acelerar os efeitos deletérios, caso o indivíduo seja acometido por um AVC. Dessa forma, a população, principalmente, a mais idosa, faixa de grande risco, deveria ser informada das possíveis possibilidades de prevenção. A atividade física deveria integrar os programas de políticas públicas de saúde a fim de reduzir a incidência de AVC. Por outro lado, mais pesquisas precisam ser realizadas para melhorar e ampliar o conhecimento sobre a relação atividade física e AVCs.

Referências Bibliográficas

- ADIPUTRA, N.; DJOJONEGORO, S.; SOEKARMAN. et al.. The effect of modern Balinese Baris Dancing Exercise (MBBDE) on serum lipid profiles. *J. Huma Ergol* 21 :199, 1992.
- BAKER, C. J.; ONESTI, S.T.; BARTH, M.; PRESTIGIACOMO, C. L.; SOLOMON, R. A. - Hypothermic protection following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Sur. Neurol.*, 36:175-180, 1991.
- Bronner, L.L.; Kanter, D.S.; Manson, J.E. Primary prevention of stroke. *New England J. Med.*, 333:1392-1400, 1995
- CAVALHEIRO, E. A. As doenças do cérebro. *Rev Ciência Hoje*. 16:26-33, 1993
- NEUFER, P.D. The effect of detraining and reduced training on the physiological adaptations to aerobic exercise training. *Sport Med*. 8:302, 1989.
- COIMBRA, C. G. & WIELOCH, T. - Hypothermia ameliorates neuronal survival when induced 2 hours after ischemia in the rat. *Acta Physiol. Scand.*, 146: 543-544, 1992.
- COIMBRA, C. G. & WIELOCH, T. - Moderate hypothermia mitigates neuronal damage when initiated several hours following transient cerebral ischemia. *Acta Neuropathol.*, 87: 325-331, 1994.
- COIMBRA, C. G.; BORIS-MOLLER, F.; DRAKE, M.; WIELOCH, T. - Diminished Neuronal Damage in the rat brain late treatment with the antipyretic dipyrone or cooling following cerebral ischemia. *Acta neuropathol.*, 1996 (in press).
- COIMBRA, C. G.; BORIS-MÖLLER, F.; DRAKE, M.; WIELOCH, T. - Hypo and hypothermia affect the neuronal Survival several hours after brain ischemia in rats. *Soc neurosc. abstr.* 19 (Part 2): 683-686, 1993.
- COIMBRA, C. G.; CARVALHO, A. C.; OLIVEIRA, R. J.; SINIGAGLIA, R. C.; SANTOS, G.; CAVALHEIRO, E. A. - Effects of reperfusion under moderate hypothermia on ischemic brain damage. *Ciência e Cultura*, 47(4):266-268, 1995.
- COIMBRA, C.G. & CAVALHEIRO, E.A. - A Temperatura corporal após a isquemia cerebral: um potente fator modulador da neurotoxicidade de grande importância na clínica neurológica. *Rev.Neurociências*, 2(2):71-76, 1994.
- COIMBRA, C.G.; SINIGAGLIA, R. ; MAZZACORATTI, M.G.N.; CAVALHEIRO, E.A. - Persistents macrophages in the rat brain two months after ischemie. *Abstr. Am Soc. Neurosc.*, 1995.
- COLBOURNE, F. & CORBETT, D. - Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res.*, 655: 265-272, 1994.
- COLBOURNE, F. & CORBETT, D. - Functional and histological protection following prolonged postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histologic assessments of neuroprotection. *J.Neurosc.*, 15:7250-7260, 1995.

15. CONNOLLY, J. E.; BOYD, R. J.; CALVIN, J. W. - The protective effect of hypothermia in cerebral ischemia: experimental and clinical application by selective brain cooling in the human. *Surgery*, 52:15-23, 1962.
16. DIETRICH, W.D.; BUSTO, R.; ALONSO, O.; GLOBUS, MY-T.; GINSBERG, M.D. - Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forbrain ischemia in rats. *J. Cerebral Blood Flow Metab.*, 13:541-549, 1993.
17. GILLUM R.F.; MUSSOLINO, M.E.; INGRAM, D.D. Physical activity and stroke Incidence in Women and Men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up study. *Am. J Epidemiol.* 143:860-9, 1996.
18. HINDFELT, B. - The prognostic significance of subfebrility and fever in ischemic cerebral infarction. *Acta Neuro Scand.*, 53:72-79, 1976
19. HOKICHI HATA; TOSHIYUKI HATA, KOHJI MIYAZAKI, HIROUKI KUNISHI, JUNICHI MASUDA. Effect of regular aerobic exercise on cerebrovascular tone in young women. *J. Ultrasound Med.* 17:133-136, 1998.
20. KOKMEN, E.; WHISNANT, J.P.; O FALLON, W. M ; CHU. C. - P .; BEARD, CM; MPH, R.N. - Dementia after ischemic stroke : A population - based study in Rochester, Minnesota (1960 - 1984). *Neurology*, 19:154-159, 1996.
21. MICHENFELDER, J. D. & THEYE, R. A - The effect of anesthesia and hypothermia on canine cerebral ATP and lactate during anoxia produced by decapitation. *Anesthesiology*, 33:430-439, 1970.
22. NATALE, J. E. & D'ALECY, B L. G. - Protection from cerebral ischemia by brain cooling reduced lactate accumulation in dogs. *Stroke*, 20:770-777, 1989.
23. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. Health, United States, 1995. Hystaville, Md; Public Health Service, 1996
24. NEUFER, P.D. The effect of detraining and reduced training on the physiological adaptations to aerobic exercise training. *Sport Med.* 8:302, 1989.
25. OKADA, Y.; TANIMOTO, M.; YONEDA, K. - The protective effect of hypothermia on reversibility in the neuronal function of the hippocampal slice during long lasting anoxia. *Neurosci. Lett.*, 84:277-282, 1988.
26. PARKINS, W. M.; JESSEN, J. M.; VARS, H.M. - Brain cooling in the prevention of brain damage during periods of circulatory occlusion in dogs. *Ann. Surg.*, 140: 284-287, 1954.
27. ROSOMOFF, H. L. & HOLADAY, D.A. - Cerebral blood flow and oxygen consumption during hypothermia. *Am. J. Physiol.*, 79:85-, 1954.
28. SACCO, R.L.; GAN, R; BODEM-ALBALA, .; - FENG LIN; KARGMAN, D.E.; HAUSER, A.; SHEA, S.; MYUNGHEE C. PAIK. Leisure Time Physical Activity and Ischemic Stroke Risk the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 29:380-387, 1998
29. SMITH, J. B.; DANGELMAIER, C.; MAUCO, G. - Measurement of arachidonic acid liberation in Thrombin-stimulated human platelets use of agents that inhibit both cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes. *Biochim. Biophys. Acta*, 835: 344-951. 1985.
30. TATEMACHI, T.K.; PAIK, M.; BAGIELLA, E.; DESMOND, D.W.; STERN, Y., SANO, M.; HAUSER, W.A.; MAYEUX, R. - Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology*, 44:1885-1891, 1994.
31. WANNAMETHEE, S. G. & SHAPER, A. Gerald. Physical activity and the prevention of stroke. *J Cardiovasc. Risk* 6:213-216, 1999
32. WARD, A.; TAYLOR, P.A.; AHLQUIST, L. Exercise and exercise intervention. In: Ockene, J.K. Eds. Prevention of coronary heart disease. Boston: Little, Brown and Company, 267-298, 1992
33. WOLF, P.A. Prevention of Stroke. *Lancet*. 352(3), 1998.

Correspondência:
Ricardo Jacó de Oliveira
rjaco@zaz.com.br