

A RECUPERAÇÃO FUNCIONAL DO CÉREBRO LESADO

As Ciências Neurológicas têm registado, nos últimos anos, um desenvolvimento notável em inúmeros campos. Este desenvolvimento tem permitido a melhor compreensão da fisiopatologia de diversas situações e a proposta de medidas terapêuticas cada vez mais sofisticadas. Um dos campos em que se têm registado avanços de maior importância é o do estudo dos mecanismos responsáveis pela recuperação funcional do cérebro na sequência de uma lesão focal.

É bem sabido que os neurónios do cérebro adulto não se multiplicam; isso acontece só no desenvolvimento embrionário, e possivelmente ainda nos primeiros meses de vida. Assim sendo, a lesão do corpo da célula pode considerar-se irreversível. Se partirmos do princípio de que a cada neurónio ou grupo de neurónios corresponde uma função específica, somos forçados a admitir que uma lesão cerebral acarreta uma perda funcional definitiva. Isto, contudo, nem sempre se verifica, assistindo-se muitas vezes a recuperações funcionais importantes na sequência de lesões cerebrais por vezes de grandes dimensões. Quais serão, portanto, os mecanismos responsáveis por esta recuperação?

No início do século Von Monakow¹ propôs como interpretação para a recuperação funcional, um mecanismo que denominou *diaschisis*, o qual, em breves palavras, se pode resumir no seguinte: uma determinada zona do cérebro está conectada com inúmeras estruturas, sobre elas exercendo influências quer de facilitação quer de inibição. Quando lesada esta região, as restantes estruturas privadas da sua influência entram em disfunção. Com o passar do tempo regista-se uma reorganização funcional em que o cérebro passa a dispensar a influência da área lesada, registando-se uma compensação dos defeitos observados na fase aguda de estabelecimento dos sinais clínicos. Esta teoria pode de certa forma relacionar-se com o modelo Jacksoniano² de representação de funções em estratos ou níveis de diferenciação diversa. Para este autor a disfunção de um nível permite a emergência de um comportamento com igual intensão mas ontogeneticamente mais primitivo, e até então inibido pela organização neuronal responsável pelos níveis mais elaborados de comportamento. O período de latência até à emergência do comportamento mais primitivo pode corresponder afinal à ocorrência de mecanismos semelhantes aos que são sugeridos pela teoria da *diaschisis*.

A ciência actual tem revelado a existência de mecanismos que contribuem para a interpretação destes factos. Por um lado, é hoje bem conhecido o fenómeno da degenerescência transneuronal e transináptica³ — a destruição do corpo neuronal pode conduzir à degenerescência de outros neurónios com ele conectados — fenómeno este que permite apoiar a interpretação de Von Monakow: a degenerescência dos neurónios levaria à libertação funcional das áreas com eles conectados. Por outro lado, dois outros mecanismos podem ser imputados na interpretação do fenómeno de *diaschisis*: a hipersensibilidade de desnervação⁴ e a libertação macissa de mediadores que se regista na sequência de uma lesão cerebral.⁵⁻⁷ No primeiro caso os receptores

sinápticos privados das terminações nervosas a eles ligados, por morte do corpo celular, tornam-se mais sensíveis à acção do mediador específico originário de neurónios que mantêm a sua integridade. A célula receptora pode assim responder, com a mesma eficácia do que antes da lesão, a impulsos provenientes de outras conexões e até então insuficientes para produzir uma resposta. No segundo caso, a libertação maciça de mediadores armazenados no interior das células resultantes da destruição celular, origina uma disfunção a distância — os sinais clínicos seriam por isso mais exuberantes do que seria de esperar se tivéssemos em conta exclusivamente a perda de função da área afectada. Com o passar do tempo a situação normaliza-se pelo regresso ao normal do teor dos mediadores cerebrais.

No que respeita ao papel dos mediadores cerebrais, admite-se ainda que a capacidade que a célula nervosa tem de, em determinado momento, passar a sintetizar um mediador diferente daquele que habitualmente produz, possa ter importância para a compensação da função. A função do neurónio pode assim ser deslocada de uma rede de conexões para outra se, por exemplo, deixar de produzir dopamina e passar a sintetizar adrenalina ou serotonina.

Outros mecanismos podem ainda ser incriminados no processo de recuperação a curto prazo da disfunção resultante de uma lesão súbita do cérebro, como acontece nos acidentes cerebrovasculares. Nestas lesões é habitual a formação de edema perilesional. As áreas sujeitas à sua influência ficam assim transitoriamente em disfunção; a reabsorção do edema resulta em melhoria dos sinais clínicos. Por outro lado, considerando ainda as situações vasculares, é possível também argumentar que determinadas áreas entram em isquémia transitória, posteriormente compensada por circulação colateral.

Finalmente, é de salientar o possível papel desempenhado pela libertação de endorfinas aquando de uma lesão cerebral. A evidência vem-nos dos ensaios realizados com naloxona, quer na patologia traumática da espinal medula, em que a administração de naloxona pode reverter o ciclo que conduz ao quadro de choque celular,⁸ quer ainda nos estudos realizados em isquémias cerebrais experimentais, em que se registam resultados idênticos.⁹⁻¹⁰ A administração de naloxona foi já ensaiada na clínica,¹¹ sendo todavia os resultados considerados ainda duvidosos pela dificuldade que existe na elaboração de um estudo desta natureza.

Temos estado até agora a referir situações resultantes de lesões agudas usando como paradigma a patologia vascular. Porém, noutras situações de doença do sistema nervoso é possível minorar os efeitos da lesão pela administração de fármacos — é o caso bem conhecido da terapêutica da doença de Parkinson com a levodopa. Neste caso não se vai modificar o curso da doença mas simplesmente actuar sobre um sistema deficitário em dopamina. Quer isto dizer que a função recupera sem que a essa recuperação corresponda um substrato morfológico.

O reconhecimento dos mecanismos de regeneração axonal e de ramificação axonal contribui igualmente para a discussão do problema sobre o qual nos temos vindo a debruçar. As experiências realizadas em células do hipocampo do rato revelaram que a secção das conexões entre o hipocampo e estruturas vizinhas tinha efeitos transitórios sobre o comportamento do animal (sobretudo no que respeita à aprendizagem). Estudados posteriormente estes cérebros verificou-se que os axónios tinham regenerado, ligando-se de novo às estruturas de que tinham sido separados.¹² Nos primatas foi também possível demonstrar regeneração neuronal após secção da haste pituitária.¹³ A ramificação axonal (*axonal sprouting*) consiste na multiplicação das conexões de um neurónio por desenvolvimento de novas expansões axonais. Uma só célula pode assim suprir a falta de outras.¹⁴

Mais recentemente foram publicados resultados de grande interesse obtidos com enxertos de tecido nervoso.¹⁵ Por enquanto é possível dizer que em experimentação animal se observaram conexões entre o tecido enxertado e células cerebrais, conexões essas aparentemente funcionais. Estes achados dizem respeito fundamentalmente a estruturas do hipocampo do rato e a células da retina. Este campo de pesquisa que nos parece francamente promissor está porém ainda longe de ser aplicável à patologia humana, embora no caso da doença de Parkinson tenha sido tentado enxerto cerebral de células supra-renais.¹⁶ O resultado desta experiência está todavia longe de ser satisfatório.

Os aspectos a que temos vindo a fazer referência dizem respeito a *mecanismos de restituição da função* da estrutura lesada. Porém, outros mecanismos podem ser invocados para a recuperação funcional do cérebro lesado, os quais se podem agrupar sob a epígrafe de *mecanismos de substituição*. Com isto queremos dizer que outra área do cérebro toma a seu cargo a realização de uma tarefa até então assegurada pelo agrupamento de neurónios que fica lesado.

Antes de mais convém fazer referência a algumas das concepções sobre a função cerebral cujo conhecimento permite uma melhor compreensão daquilo que adiante discutiremos.

A teoria das localizações cerebrais para as diferentes funções tem origem na corrente frenologista do início do século passado. Gall e Spurzheim foram os defensores entusiásticos de uma especialização do cérebro por regiões para diferentes funções. Para estes autores as diferentes capacidades individuais tinham por contrapartida um padrão específico de desenvolvimento de determinadas áreas cerebrais que, por sua vez, influenciava a morfologia externa do crânio. As medidas das *bossas* permitiam avaliar as diferentes capacidades (bom matemático, bom orador, personalidade apaixonada, etc.).

Esta teoria teve o mérito de chamar a atenção para dois aspectos particulares: o primeiro diz respeito à análise do comportamento em funções independentes, cujo embrião vinha de modelos mais antigos, como a teoria da localização de funções no interior dos ventrículos cerebrais, e que tem hoje a sua expressão mais moderna nas complexas análises factoriais tão em uso na Psicologia; o segundo respeita à descrição da função cerebral por áreas especializadas. A Frenologia dizia respeito, porém, à variação de funções ditas normais, mas a verdade é que serviu de base aos primeiros estudos de correlação de disfunções com determinadas áreas lesadas. O trabalho de Broca é considerado o marco histórico na correlação das alterações da função nervosa superior com a lesão de determinadas áreas cerebrais, ao afirmar que a lesão do pé da terceira circunvolução frontal esquerda dava origem a uma afasia.¹⁷

À teoria das localizações cerebrais opunha-se a concepção holista defendida por diversos autores, e que teve a sua expressão mais recente nos trabalhos de Lashley.¹⁸ Em linhas gerais esta concepção preconizava que qualquer função podia ser assegurada por qualquer área do cérebro.

Considera-se hoje que embora exista uma clara especificidade de determinadas áreas cerebrais para determinadas funções, se regista uma certa plasticidade noutras áreas para assegurar a mesma função. Quer isto dizer que a disfunção resultante de uma lesão cerebral pode ser compensada por outras regiões que se mantiveram íntegras. Em nosso entender há duas formas de fazer a aproximação a este problema: 1) existe mais do que um mecanismo para realizar uma mesma função, havendo, contudo, um utilizado de forma preferencial em situação de normalidade — neste caso a disfunção resultante da alteração do mecanismo principal pode ser compensada pelos outros sem que isso implique reorganização estrutural ou funcional; 2) ou então, organizam-se novos arranjos neuronais para desempenhar a função perdida, quando esta depende de um único mecanismo. O facto de na recuperação das afasias globais se registar uma melhoria da capacidade de compreensão auditiva é a favor da primeira interpretação. Esta melhoria assenta no aproveitamento de capacidades preexistentes, como a descodificação da melodia e da comunicação não-verbal que em geral acompanha o discurso.¹⁹

A favor da segunda interpretação estão os resultados dos estudos de lesões seriadas no cérebro. A ablação sequencial de pequenas áreas corticais até atingir uma lesão de dimensões consideráveis não provoca uma disfunção tão marcada como a que resulta da ablação da mesma região numa única intervenção.²⁰ Isto significa que as áreas vizinhas da pequena lesão vão compensando o defeito, provavelmente por rearranjo das suas conexões. Este fenómeno é o que permite explicar, por exemplo, a razão porque tumores cerebrais de crescimento lento podem atingir grandes dimensões, destruindo o parenquima cerebral, sem que a disfunção daí resultante seja tão marcada como seria se um aciente cérebro-vascular (de instalação aguda) compromettesse a mesma área.³

Temos estado a falar de mecanismos de substituição de função; todavia, pouco se sabe no que respeita às áreas capazes de substituir a função perdida. Se essa substituição é realizada por áreas vizinhas do mesmo hemisfério cerebral ou por áreas

homólogas do hemisfério contralateral, é matéria de controvérsia. Os resultados obtidos com as lesões seriadas, como dissemos acima, favorecem a hipótese de haver substituição intra-hemisférica assegurada por áreas vizinhas da região lesada. Desde há algum tempo que temos vindo a estudar doentes afásicos que sofrem segunda lesão no mesmo hemisfério ou no hemisfério contralateral. Os resultados dessas observações sugerem que qualquer dos mecanismos existe, e que determinadas funções podem ser asseguradas por estruturas vizinhas do mesmo hemisfério, enquanto outras podem ser realizadas por áreas homólogas do hemisfério não lesado. A favor deste último mecanismo estão ainda os resultados obtidos com provas de audição dicótica aplicadas ao estudo da evolução das afasias. Estas provas, que permitem determinar o hemisfério responsável pelas funções verbais, revelaram que em determinados tipos de afasia o hemisfério direito, passado algum tempo sobre a instalação dos sintomas, adquiria capacidades verbais.²¹ Também num caso de hemisferectomia direita realizada no nosso Serviço foi possível constatar, 20 anos depois, a ausência de defeitos de sensibilidade no hemicorpo esquerdo,²² o que só se pode justificar pela actividade supletiva do hemisfério esquerdo.

Revimos, de forma sumária, alguns aspectos relacionados com a recuperação funcional do cérebro. É cedo ainda para daqui tirar ilações de interesse terapêutico, embora a investigação no campo da bioquímica dos mediadores cerebrais tenha permitido avanços significativos na terapêutica de algumas situações patológicas, e os estudos da Neurologia do Comportamento e da fenomenologia da recuperação funcional tenham dado origem a propostas interessantes de terapêutica de reabilitação.

A. Castro-Caldas

Centro de Estudos Egas Moniz
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa

BIBLIOGRAFIA

1. VON MONAKOW, C.: Die Lokalisation in Grosshirn und der Abban der funktion durch Kortikale Heide. Wiesbaden: *Bergmann*, 1914.
2. JACKSON, J. H.: Remarks on evolution and dissolution of the nervous system. *J. Ment. Sci.* 1887. In: Selected writings of John Hughlings Jackson. New York: Basic Books, Inc. vol. II, 1958.
3. GESCHWIND, N.: Late changes in the nervous system: An overview. In: Rosen, J. J., Butters, N.; eds. *Plasticity and recovery of function in the central nervous system*: New York: *Academic Press* 1974; 467-508.
4. SCHOENFELD, R. I.; URETSKY, N. J.: Altered response to apomorfine in 5-hydroxydopamine — Treated rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1972; 19: 115-118.
5. MEYER, J. S.; SHINOHARA, Y.; KAND, T.; FUKUNCHI, Y.; ERICSSON, A. D.; KOK, N. K.: Diaschisis resulting from acute unilateral cerebral infarction. *Arch. Neurol.* 1970; 23: 241-247.
6. MEYER, J. S.; WELCH, K. M. A.; OLOMOTO, S.; SHIMAZU, K.: Disordered neurotransmitter function. *Brain* 1974; 97: 655-664.
7. FUJISHIMA, M.; TANAKA, K.; TAKEYA, Y.; OMAE, T.: Bilateral reduction of hemispheric blood flow in patients with unilateral infarction. *Stroke* 1974; 5: 648-653.
8. FADEN, A. I.; JACOBS, T. P.; MONGEY, E.; HOLADAY, J. W.: Endorphins in experimental spinal injury: therapeutic effect of naloxone. *Ann. Neurol.* 1981; 10: 326-332.
9. FADEN, A. I.; HALLENBECK, J. A.; BROWN, C. Q.: Treatment of experimental stroke: Comparison of naloxone and thyrotropin releasing hormone. *Neurology* 1982; 32: 1083-1087.
10. HOSOBUCHI, Y.; BASKIN, D. A.; WOO, S. K.: Reversal of induced ischemic neurological deficit in gerbils by the opiate antagonist naloxone. *Science* 1982; 215: 69-71.
11. BASKIN, D. S.; HOSOBUCHI, Y.: Naloxone reversal of ischaemic neurological deficits in man. *Lancet* 1981; II: 272.
12. RAISMAN, G.: What hope for repair of the brain? *Ann. Neurol.* 1978; 3: 101-106.
13. ANTUNES, L.; LOUIS, K. M.; HUANG, S.; ZIMMERMAN, E.; CARMEL, P. W.; FERIN, M.: Section of the pituitary stalk in the rhesus monkey: Morphological and endocrine observations. *Ann. Neurol.* 1980; 8: 308-316.
14. KATZMAN, R.; BJORKLUND, A.; OWMAN, C.; STENEVI, U.; WEST, K. A.: Evidence of regeneration axon sprouting of central catecholamine neurons in the rat mesencephalon following electrolytic lesions. *Brain Research* 1971; 25: 579-596.
15. MARX, J. L.: Transplants as guides to brain development. *Science* 1982; 217: 340-342.

16. KOLATA, G.: Grátis correct brain damage. *Science* 1982; 217: 342-344.
17. BROCA, P.: Localizations des fonctions cérébrales: Siège du langage articulé. *Bull. Soc. Anth. (Paris)* 1863; 4: 200-203.
18. LASHLEY, K. S.: Brain mechanisms and intelligence. Chicago: University of Chicago Press, 1929.
19. CASTRO-CALDAS, A.; FERRO, J. M.; MARIANO, M. G.; FONSECA, F.; CORDEIRO, J.: Aspects of recovery of global aphasics. *The INS Bull. March* 1982; 20.
20. BUTTERS, N.; ROSEN, J.; STEIN, D.: Recovery of behavioral functions after sequential ablation of the frontal lobes of monkeys. In: Rosen, J.J., Butters, N., eds. *Plasticity and recovery of function in the central nervous system*: New York: Academic Press, 1974; 429-466.
21. CASTRO-CALDAS, A.; SILVEIRA BOTELHO, M. A.: Dichotic listening in the recovery of aphasia after stroke. *Brain and Language* 1980; 110: 141-151.
22. DAMASIO, A. R.; ALMEIDA LIMA, P.; DAMASIO, H.: Nervous function after right hemispherectomy. *Neurology* 1975; 25: 89-93.