



(Imagem por kipargerter, Fonte: Freepik.com. Reprodução)

Ciência e tecnologia contribuíram para a compreensão do funcionamento do cérebro – e para o tratamento de suas doenças

Avanços científicos relacionados às doenças do Sistema Nervoso

A neurociência foi a área onde aconteceram os maiores avanços científicos nas últimas décadas

* Esper A. Cavalheiro

Resumo

Através de um percurso individual, este trabalho põe em evidência os principais avanços científicos da neurociência e sua contribuição para o tratamento das mais frequentes doenças neurológicas.

Palavras-chave: Neurociência; Enxaqueca; Demências; Doença de Parkinson; Epilepsia; Acidente Vascular Cerebral.

Introdução

Meu interesse pelo estudo do Sistema Nervoso começou logo no primeiro ano de medicina. As principais células, os neurônios, com as formas de estrelas ou de cometas, me fascinavam ao imaginá-las conduzindo sinais responsáveis pela minha visão ou pelo som das músicas dos Beatles que eu ouvia entusiasmado. Foi fascinante conhecer os múltiplos trajetos das vias que conectavam o cérebro aos músculos e que, ao final, impulsionavam o movimento das articulações em gestos perfeitos "para abraçar seu irmão ou beijar sua menina na rua". Tais experiências abriram portas que deram novo sentido aos meus estudos.

Foi com a mesma dedicação que dei os primeiros passos na compreensão dos distúrbios do Sistema Nervoso, que – em conjunto – são denominados de doenças neurológicas. A palavra "neurociência", compreendendo o conjunto de todas as áreas que estudam as funções do Sistema Nervoso, só passou a ser usada alguns anos mais tarde à medida que novas metodologias permitiram o crescimento vertiginoso do conhecimento sobre as estruturas cerebrais.

Entretanto, compreendi que aquele conhecimento que tanto me fascinava ainda não conseguia auxiliar ou tratar as pessoas que padeciam das doenças do Sistema Nervoso. Naquela época, ouvia-se – com certa frequência – que a Neurologia era capaz de fazer diagnósticos excelentes, mas que os tratamentos eram frustrantes.

Foi nessas circunstâncias que tomei a decisão de me dedicar ao conhecimento das bases subjacentes às doenças neurológicas e auxiliar na busca de abordagens terapêuticas que pudessem contribuir para melhorar a qualidade de vida das pessoas com distúrbios neurológicos.

"O avanço tecnológico permitiu uma verdadeira revolução na forma de estudar e compreender o sistema nervoso normal e doente."

Foi muito bom compreender que vários pesquisadores ao redor do mundo estavam trabalhando nesta mesma direção e, assim, ao logo dos anos, foi possível verificar a criação de vários grupos e centros dedicados exclusivamente às neurociências. O conhecimento cresceu exponencialmente, novas tecnologias foram surgindo e novos medicamentos para o tratamento das doenças neurológicas foram descobertos.

A década de 1990 foi declarada a "Década do Cérebro". Esta declaração foi liderada pelo governo dos Estados Unidos da América e a causa foi abraçada por quase todos os países proficientes em ciências. Mais recursos financeiros foram destinados às investigações neurocientíficas, a formação de recursos humanos através do doutorado e do pós-doutorado foi pujante, e os

diversos meios de comunicação começaram a perceber que uma nova era começava.

Vamos, então, ver que mudanças aconteceram e quais os resultados mais importantes desse avanço da pesquisa em neurociência.

Um dos pontos mais vibrantes está relacionado ao avanço tecnológico que permitiu uma verdadeira revolução na forma de estudar e compreender o sistema nervoso normal e doente. Um exemplo marcante desse avanço situa-se na busca da imagem do sistema nervoso. Quando comecei a trabalhar, não havia forma de ver e observar o sistema nervoso de um ser humano vivo. Excepcionalmente, uma pequena janela podia ser aberta na calota craniana para a retirada de um tumor durante um ato neurocirúrgico, mas o que se via era quase nada. As radiografias mostravam apenas os ossos do crânio e algumas áreas mais ou menos claras.

A tomografia abriu uma nova era no estudo do sistema nervoso central, já que permite ver com certos detalhes as principais estruturas do encéfalo. A partir daí, os avanços foram mais rápidos, possibilitando a construção do tomógrafo por emissão de pósitrons (PET) que, com o uso de uma substância radiativa de vida muito curta, permite a observação de áreas com metabolismo aumentado em comparação com as demais. Quase que simultaneamente, surgiu a imagem por ressonância magnética que melhorou em muito a visibilidade das diferentes áreas cerebrais. A junção da tecnologia do PET com aquela da ressonância magnética levou ao surgimento da ressonância magnética

funcional, que permite ver as áreas cerebrais ativas durante a execução de funções típicas do sistema nervoso, como o movimento, a audição, a visão, as emoções, etc. Hoje, a imagem molecular do sistema nervoso permite o estudo de alterações patológicas em nível intracelular, isto é, podemos visualizar se determinado grupo de neurônios está com função alterada e se tal alteração pode ser adequadamente corrigida (Figura 1).

Outra forma interessante de conhecer a atividade funcional do cérebro foi criada em 1933, o eletroencefalograma, que registra a atividade elétrica das áreas que estão diretamente abaixo dos eletrodos colocados no couro cabeludo. Conhecendo-se o registro de pessoas sem doenças do sistema nervoso durante as diferentes fases do dia e da noite, pode-se comparar o traçado obtido em pessoas com doenças do sistema nervoso e entender em que região do cérebro essa alteração está ocorrendo. A junção das metodologias

de imagem com aquelas do eletroencefalograma nos ajuda, cada vez mais, a entender as alterações cerebrais, onde elas estão ocorrendo, qual o tipo de alteração, que repercussões estas alterações podem ter em outras áreas do cérebro ou em outros órgãos do corpo, quais as alternativas terapêuticas mais adequadas para cada caso e como auxiliar o paciente e seus próximos a compreender o diagnóstico e as terapias propostas.

Alguns progressos sobre o conhecimento do sistema nervoso

Uma das grandes novidades foi o reconhecimento de que os neurônios, em certas regiões cerebrais, podem ser gerados ao longo de toda a vida. Antes, acreditava-se que um neurônio morto não poderia mais ser substituído, fato que continua verdadeiro para muitas regiões cerebrais. Entretanto, células imaturas que, quando necessário, se transformam em

neurônios adultos, estão presentes em nichos localizados em regiões específicas, com células embrionárias semelhantes àquelas vistas em vários outros órgãos do corpo e que também se desenvolvem quando células adultas morrem. Mas no sistema nervoso, este amadurecimento de células só ocorre quando o sistema nervoso envia sinais muito evidentes que induzem essa transformação. Diferentemente da pele onde, após uma lesão pequena, células embrionárias são imediatamente chamadas para repor as perdidas pela escoriação.

Outro avanço importante que tem auxiliado bastante a evolução do conhecimento sobre o sistema nervoso foi a descoberta de que células adultas, de quase todas as partes do corpo, podem ser induzidas a se transformarem em células "quase embrionárias" e que, por essa razão, são chamadas de células pluripotentes. Isto é, elas podem ser estimuladas a se transformarem em células adultas de vários, mas não de todos os órgãos (não são totipotentes) [1]. Com esse conhecimento, pesquisadores de várias partes do mundo começaram a selecionar células que pudessem, com estímulos adequados, se transformarem em células embrionárias típicas do sistema nervoso. Hoje sabemos que algumas células adultas, como aquelas presentes na pele, na saliva ou no sangue, são candidatas ideais para se transformarem em células nervosas adultas. Assim, células de pessoas normais ou com doenças de vários tipos do sistema



Figura 1. Resultado do exame de ressonância magnética do cérebro.

nervoso têm sido cultivadas em laboratórios para que se possa compreender os mecanismos mais íntimos ligados às doenças neurológicas e que passos podem ser alterados ou interrompidos para que se promova o melhor tratamento ou mesmo a cura dessas doenças. Os próximos anos prometem revelar mais conquistas nestas áreas tão fascinantes.

Além disso, as redes neuronais possuem uma grande plasticidade, isto é, elas podem se reorganizar conforme os estímulos recebidos. Esta plasticidade está na base dos processos subjacentes ao aprendizado e à memória. Ela também é fundamental para facilitar a recuperação funcional em casos em que determinadas funções são perdidas depois de um dano ao Sistema Nervoso.

Por fim, o conhecimento sobre o desenvolvimento do sistema nervoso durante a vida embrionária também deu saltos muito grandes. Hoje somos capazes de entender como os neurônios sabem para que parte do cérebro devem ir após gerados e com quais parceiros eles devem estabelecer conexões mais ou menos robustas.

Progressos no conhecimento e no tratamento das mais frequentes doenças neurológicas

Enxaqueca

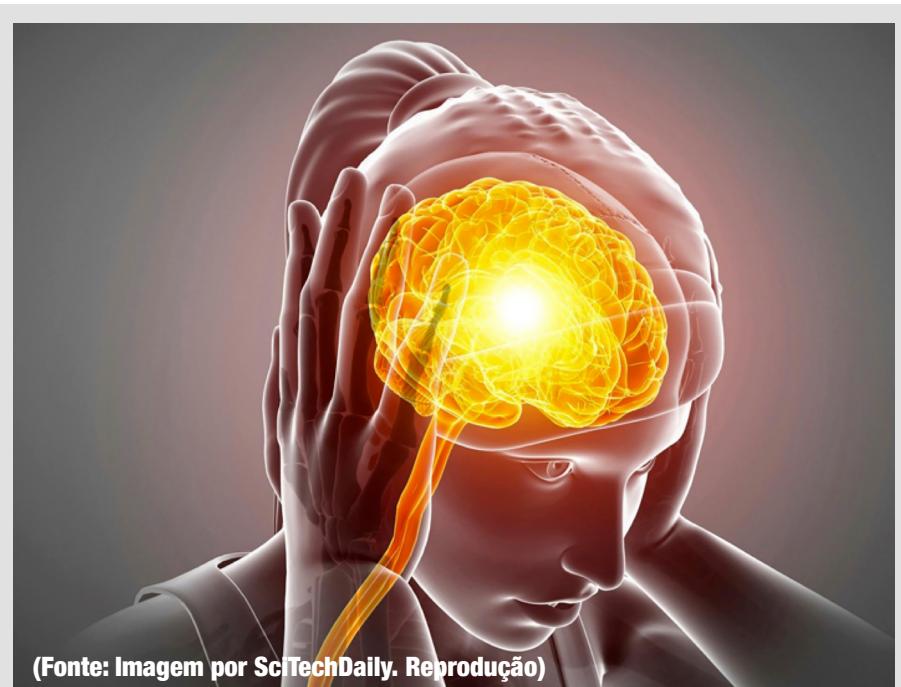
Uma em cada cinco mulheres e um em cada 15 homens sofrem de enxaqueca,

que se caracteriza por uma dor pulsante de intensidade entre média e muito forte em um lado da cabeça. Esta cefaleia pode ser acompanhada de náuseas, vômitos e sensibilidade aumentada à luz, aos sons e aos odores. Descobertas científicas sobre os mecanismos da enxaqueca levaram à procura de novos tratamentos. Entre as novas alternativas terapêuticas temos o uso de anticorpos monoclonais específicos, bem como a estimulação não invasiva do nervo vago, que têm trazido grande benefício para as pessoas com enxaqueca [2] (Figura 2).

Demências e doença de Alzheimer

As demências são caracterizadas por alterações cognitivas e a mais facilmente reconhecida é a perda de memória que, em muitos casos, interfere com as atividades diárias das pessoas.

Pode também se acompanhar de alterações do humor e perda da capacidade de controlar as emoções. As demências costumam aparecer em pessoas com mais idade (entre os 75 e 85 anos de idade), mas elas não fazem parte do envelhecimento normal. As causas, os sintomas e a velocidade das alterações variam muito e, por isso, falamos em demências e não demência. O tipo mais conhecido de demência é a doença de Alzheimer. As bases das demências ainda não são completamente compreendidas, mas sabemos que alguns neurônios em certas regiões do cérebro começam a perder suas funções para, depois de algum tempo, morrerem. Como esses neurônios não são substituídos por outros, a sua ausência leva, progressivamente, que outros neurônios que estavam conectados a ele comecem, também, a ter suas funções alteradas e podem, por sua vez, morrerem.



(Fonte: Imagem por SciTechDaily. Reprodução)

Figura 2. Descobertas científicas sobre os mecanismos da enxaqueca levaram à procura de novos tratamentos.

Devido à presença de morte neuronal, as demências e outras doenças neurológicas em que também ocorre a morte neuronal são conhecidas como doenças neurodegenerativas [3].

"Impulsionados pelos avanços tecnológicos, os neurocientistas hoje trabalham em áreas muito próximas à ficção científica."

As pesquisas científicas nesse campo têm avançado enormemente nas últimas décadas e embora ainda não haja um tratamento que leve à cura das demências, existem vários medicamentos e tratamentos não medicamentosos que podem retardar ou mesmo impedir a progressão rápida da doença. Outras descobertas estão ligadas à prevenção das demências com medidas efetivas que implicam na mudança de vida das pessoas, tais como atividade física regular, exercícios cognitivos, leitura, atividade social, alimentação balanceada, cuidados com hipertensão, diabetes, etc. Os tratamentos mais recentes utilizam fármacos direcionados à proteção dos neurônios, mas há outras que buscam 'limpar' as sobras dos neurônios mortos que poderiam atuar como agentes inflamatórios no tecido cerebral.

Doença de Parkinson

Esta doença também faz parte daquelas denominadas de neurodegenerativas, pois a

morte neuronal acontece numa zona cerebral conhecida por substância negra (por conterem melanina). Estes neurônios fazem parte do sistema motor e sua morte leva à deficiência progressiva do controle motor voluntário, incluindo rigidez muscular, tremor e lentidão dos movimentos. Os estudos permitiram evidenciar que os neurônios perdidos são aqueles que produzem, em situação normal, um neurotransmissor chamado de dopamina. Assim, o tratamento mais lógico para a doença de Parkinson seria repor, no cérebro, a dopamina que tinha sido perdida. Esta é a base da maioria dos tratamentos usados ainda hoje. Entretanto, estudos também deixaram evidente que esses medicamentos aumentavam a dopamina não apenas na região em que ela estava faltando, mas em todo o cérebro, isto é, em regiões onde o nível deste neurotransmissor estava normal. Foi, portanto, necessário buscar novas alternativas de tratamento. Vários novos fármacos têm sido tentados com efeitos promissores. Tratamentos mais avançados propõem a estimulação elétrica de uma microrregião cerebral capaz de liberar dopamina onde ela está realmente faltando e o resultado tem sido celebrado por vários neurologistas e, logicamente, pelos seus pacientes com doença de Parkinson [4].

Acidente Vascular Cerebral (AVC)

Esta é uma patologia grave do sistema nervoso com alto risco de vida e, por isso, demanda que o paciente seja

atendido com urgência. O AVC acontece quando o suprimento de sangue para uma parte do cérebro é interrompido, quer devido ao entupimento de uma artéria (AVC isquêmico) ou pelo seu rompimento (AVC hemorrágico). Os sintomas e sinais iniciais estão relacionados às funções da parte do cérebro que deixa de receber o sangue com o oxigênio necessário para seu funcionamento. As causas que levam ao AVC são várias, mas as mais frequentes são a hipertensão arterial, colesterol alto e diabetes. Por este motivo, a prevenção é o melhor tratamento do AVC, incluindo alimentação saudável, atividade física regular, não fumar e beber álcool com moderação. O tratamento adequado dependerá do tipo de AVC e o objetivo central, tanto no isquêmico como hemorrágico, será impedir ou diminuir a morte dos neurônios que perderam o suprimento sanguíneo, que poderá deixar sequelas importantes, como paralisias, perda da fala, etc. No caso do AVC isquêmico as medidas mais urgentes são aquelas que buscam desobstruir a artéria entupida e, para isso, o uso de agentes anticoagulantes é o mais utilizado. Quando possível, a desobstrução cirúrgica da artéria pode ser recomendada, mas desde que a artéria bloqueada seja de fácil acesso. No caso do AVC hemorrágico busca-se exatamente o contrário, interromper a saída de sangue da artéria rompida e, para isso, o uso de agentes coagulantes é altamente recomendável. O avanço do conhecimento científico sobre as nanopartículas tem permitido a sua utilização como transportadores de medicamentos.

Assim, as nanopartículas têm sido usadas no tratamento de ambos os tipos de AVC, transportando, dependendo do caso, agentes coagulantes ou anticoagulantes até o local da lesão vascular [5].

Epilepsia

Um dos mais frequentes distúrbios neurológicos, a epilepsia, atinge entre 1% e 2% da população mundial. Ela se caracteriza pela ocorrência de crises epilépticas que acontecem devido a uma alteração do circuito elétrico na rede neuronal. A epilepsia pode se iniciar em pessoas de qualquer idade, mas sua frequência é maior na infância e na terceira idade. As causas são bastante variadas e estão relacionadas a alterações genéticas, infecções cerebrais, baixa oxigenação cerebral durante o nascimento, tumor cerebral, após traumatismo craniano, após AVC, etc. A característica mais comum da crise epiléptica é o que conhecemos por convulsão, quando pode ocorrer diminuição da consciência, movimentação rápida dos membros, rigidez muscular, quedas. Esse conjunto de sinais clínicos, na maioria das vezes, não dura mais do que 60 segundos. Mas outras crises são muito mais discretas, com "desligamentos" da consciência por 3-5 segundos, imperceptíveis pela maioria das pessoas, mas que podem se repetir várias vezes por dia.

De forma geral, as crises epilépticas podem ser divididas em dois tipos: crises de início focal, em que a alteração elétrica responsável pela crise

está localizada numa parte do cérebro, e crises de início generalizado, quando não se consegue identificar a área de início e todo o cérebro "parece" ser alterado ao mesmo tempo. As duas crises descritas acima estão nesta última categoria. A divisão em crises com início focal e com início generalizado é muito útil, pois auxilia na identificação da possível causa da epilepsia e orienta o tratamento mais adequado. As crises podem ou não ser acompanhadas por alteração da consciência e quando isto ocorre ela é chamada de "disperceptiva"; quando não há alteração da consciência é chamada de "não disperceptiva". Além disso, as crises, quer de início focal ou generalizado, podem ser subdivididas em outros tipos de acordo com a descrição da crise, idade de início, antecedentes do paciente e de sua família, sintomas e sinais clínicos que as acompanham e os achados dos exames de laboratório, como o EEG e os diferentes tipos de imagem.

Os tratamentos mais comuns são aqueles baseados no uso de fármacos anticonvulsivos. As pesquisas científicas colaboraram muito no avanço dos medicamentos indicados para o tratamento da epilepsia e hoje mais de quarenta fármacos podem ser utilizados conforme o tipo de crise, a idade e o sexo do paciente e a ocorrência de efeitos colaterais que podem variar de acordo com a pessoa. O neurologista considera muitas outras características do paciente, incluindo sua história de vida, para escolher o melhor medicamento.

Entretanto, mesmo com todos os fármacos já estudados e utilizados na clínica neurológica, entre 20% e 30% das pessoas com epilepsia não são beneficiadas pelo tratamento farmacológico e, nesses casos e quando recomendado, o tratamento cirúrgico é utilizado com ótimos resultados. Em nosso país há vários centros especializados no tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias distribuídos por várias regiões do país e todas as pessoas podem ter acesso a esses centros.

"Membros robotizados, retinas eletrônicas, implantação de chips cerebrais e outras pesquisas vêm, em horizonte bastante próximo, auxiliar as pessoas com déficits variados e que as impedem de ter uma vida plena."

A ciência tem trazido grandes benefícios para o conhecimento das epilepsias, além daqueles relacionados ao seu tratamento. O estigma de que era uma possessão, de que estava relacionada a doenças mentais, ou ainda que impediam a escolaridade e o trabalho, entre outros preconceitos, está desaparecendo rapidamente. Muitos estudos têm mostrado que as pessoas com epilepsia podem ter vida normal em todos os sentidos.

Hoje comprehende-se melhor as questões sociais e psicológicas ligadas à epilepsia e à própria forma de viver dessas pessoas e há muitas iniciativas para melhorar a sua qualidade de vida [6].

Conclusão

Esse percurso sobre o avanço no conhecimento das doenças cerebrais traz apenas algumas das evidências mais recentes ligadas as patologias mais comuns. Muitas coisas foram deixadas de fora desse artigo, entretanto, a tecnologia tem facilitado as buscas através da internet, embora nem sempre seja fácil diferenciar os resultados mais relevantes. A neurociência foi a área onde aconteceram os maiores avanços científicos nas últimas décadas. Impulsionados pelos avanços tecnológicos, os neurocientistas hoje trabalham em áreas muito próximas à ficção científica. Membros robotizados, retinas eletrônicas, implantação de chips cerebrais e outras pesquisas vêm, em horizonte bastante próximo, auxiliar as pessoas com déficits variados e que as impedem de ter uma vida plena. Os benefícios serão muitos.

Aguardemos com curiosidade os próximos anos ou décadas e confiemos na ciência para que conquiste, cada vez mais, a qualidade de vida desejada por todos.

Agradecimentos

O autor agradece a professora Marly de Albuquerque a leitura crítica desse trabalho e as sugestões de aprimoramento. O autor é investigador do Instituto Nacional de Neurociência Translacional (MCTI, CNPq, FAPERJ) e bolsista de produtividade do CNPq.

* **Esper A. Cavalheiro** é professor emérito do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Escola Paulista de Medicina (Unifesp). É membro titular da Academia Brasileira de Ciências, da International League Against Epilepsy, do International Bureau of Epilepsy. Foi presidente do CNPq e secretário de políticas e programas de ciência e tecnologia do Ministério de Ciência e Tecnologia (MCTI).

Referências

1. MERTENS, J.; MARCHETTO, M. C.; BARDY, C.; GAGE, F. H. Evaluating cell reprogramming, differentiation, and conversion technologies in neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 17, 424-437, 2016, DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.46>
2. EIGENBRODT, A. K.; ASHINA, H.; KHAN, S.; DIENER, H. D.; MITSIKOSTAS, D. D.; SINCLAIR, A. J.; POZO-ROSICH, P.; MARTELLETTI, P.; DUCROS, A.; LANTÉRI-MINET, M.; BRASCHINSKY, M.; DEL RIO, M. S.; DANIEL, O.; ÖZGE, A.; MAMMADBAYLI, A.; ARONS, M.; SKOROBATYKH, K.; ROMANENKO, V.; TERWINDT, G. M.; PAEMELEIRE, K.; SACCO, S.; REUTER, U.; LAMPL, C.; SCHYTZ, H. W.; KATSARAVA, Z; STEINER, T. J.; ASHINA, M. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, 17, 501-514, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
3. BRENOWITZ, W. D.; YAFFE, K. Observational studies in Alzheimer disease: bridging preclinical studies and clinical trials. *Nature Review Neurology*, 18, 747-757, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00733-7>
4. ELKOUZI, A.; VEDAM-MAI, V.; EISINGER, R. S.; OKUN, M. S. Emerging therapies in Parkinson disease - repurposed drugs and new approaches. *Nature Reviews Neurology*, 15, 204-223, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0155-7>
5. AMADO, B.; MELO, L.; PINTO, R.; LOBO, A.; BARROS, P.; GOMES, J. R. Ischemic Stroke, Lessons from the past towards effective preclinical models. *Biomedicines*, 10, 2561, 2022, DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102561>
6. NABBOUT, R.; KUCHENBUCH, M. Impact of predictive, preventive, and precision medicine strategies in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 16, 674-688, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0409-4>