

ÍNDICES PARA ESTIMAR O TEMPO TRANSCORRIDO ENTRE O SURTO HEMORRÁGICO SUBARACNÓIDEO E A COLHEITA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

JOSÉ M. MARLET *

As modificações sócio-econômicas, aliadas ao progresso da Medicina Preventiva, têm revelado significativo aumento do tempo de vida média. Nas comunidades desenvolvidas o fenômeno se acompanha de uma diminuição da importância das doenças toxinfeciosas, com o aumento correspondente das doenças degenerativas e suas complicações. Dentre estas, assumem papel prioritário os acidentes vasculares cerebrais, hoje representando 13,6% do obituario geral (OMS, 1970). O prognóstico da evolução do processo mantém nítida relação com o tempo transcorrido desde o acidente, de avaliação difícil na prática clínica. Ao acidente cerebro-vascular hemorrágico (AVCH) segue-se sempre xantocromia do líquido céfalorraqueano (LCR). Este fenômeno depende principalmente da presença de oxiemoglobina, procedente das hemácias lisadas no espaço subaracnóideo, e da bilirrubina, conseqüente à ação das células dos S.R.E. sobre a oxiemoglobina.

Teoricamente, nos parece possível, mediante o estudo das concentrações relativas destes pigmentos, estabelecer um indicador capaz de estimar o tempo provável decorrido entre o AVCH e o momento da colheita do LCR.

MÉTODO E RESULTADOS

Injetamos, no espaço subaracnóideo de 21 cães anestesiados, 1 ml de sangue do próprio animal e retiramos amostras diárias de LCR durante 14 dias. Centrifugamos logo após a colheita todos os LCR. Realizamos em todas as amostras de LCR uma reação de Pandy para detectar uma eventual taxa alta de proteínas, capaz de interferir nas leituras espectrofotométricas. Fizemos estas leituras em 415 nm, contra água destilada, em cuba de 1 cm de diâmetro; se a leitura fosse maior do que a unidade, diluíamos a amostra com tampão de fosfato 1/15 M de pH 6,8, de maneira a levar a extinção a valores inferiores à unidade, anotando o título da diluição empregada. Depois da diluição, se fosse este o caso, repetíamos a espectrofotometria em 412 e 480 nm, contra água destilada e as mesmas cubas. Estes comprimentos de onda correspondem aos máximos das curvas de extinção da oxiemoglobina e da bilirrubina, respectivamente.

O nomograma de Kronholm & Lintrup permite conhecer, usando as duas extinções anteriormente obtidas, as concentrações em micromols por litro da oxiemoglobina

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo:
* Professor Titular de Medicina Preventiva na Faculdade de Medicina de Catanduva e Professor Assistente na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

e da bilirrubina. Nas amostras previamente diluídas levamos em conta o título desta diluição.

Com as concentrações médias diárias dos 21 cães desenhamos o gráfico 1.

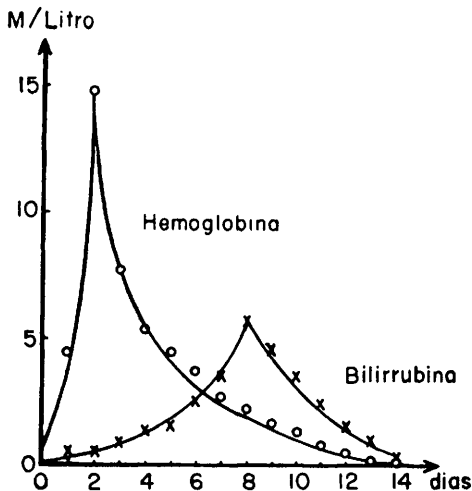


Gráfico 1 — Concentrações médias diárias de oxiemoglobina e de bilirrubina no LCR de 21 cães, segundo os dias transcorridos desde o surto hemorrágico e a colheita do LCR.

Esta figura sugeriu-nos um coeficiente ao qual demos o nome de coeficiente hemoglobinico (CH), definido pela equação:

$$CH = \frac{Hb}{Hb + Bil.}$$

que representa a proporção entre a concentração de oxiemoglobina e a concentração total dos pigmentos.

Para garantir a homocedasticidade dos CH, assim como sua normalidade estatística nos diferentes dias, fizemos sua transformação arco-seno:

$$\phi = \text{arco-seno} \left(\frac{Hb}{Hb + Bil + 1,0} \right)^{1/2} + \text{arco-seno} \left(\frac{Hb + 1,0}{Hb + Bil + 1,0} \right)^{1/2}$$

Aplicando esta transformação ao Ch médio diário, obtivemos o gráfico 2 que evidencia o fato de que o CH não deve ser usado além dos oito primeiros dias após o surto hemorrágico.

De posse do gráfico 2 torna-se possível conhecer a data provável do surto hemorrágico, conhecendo as concentrações dos dois pigmentos de uma amostra de LCR. Um exemplo esclarece a maneira de fazê-lo: sejam as concentrações de oxiemoglobina e de bilirrubina de 3,1 e 1,6 micromois por litro respectivamente; para estas concentrações o valor de ϕ será:

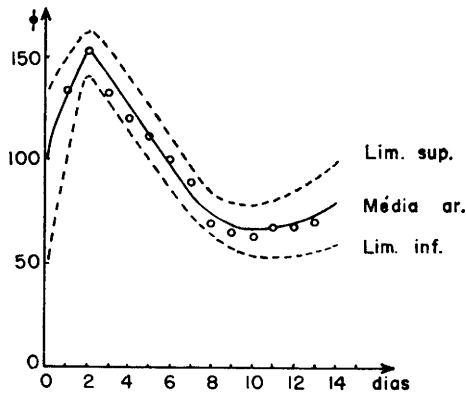


Gráfico 2 — Média aritmética diária, e seus limites de confiança 90%, da variável transformada ϕ do coeficiente hemoglobínico do LCR de 21 cães, segundo os dias transcorridos desde o surto hemorrágico subaracnóideo até a colheita do LCR.

$$\phi = \arcseno \left(\frac{3,1}{3,1 + 1,6 + 1,0} \right)^{1/2} + \arcseno \left(\frac{3,1 + 1,0}{3,1 + 1,6 + 1,0} \right)^{1/2} = 104,85$$

O valor 104,85, transportado ao gráfico 2, permite deduzir que o surto hemorrágico ocorreu há menos de 1 dia ou de 4,6 a 6,5 dias, sendo o mais provável 5,3 dias. O exemplo apresentado, tomado ao acaso de entre os resultados do experimento, corresponde a um LCR colhido 5 dias depois do surto hemorrágico.

Embora rigorosamente correto, o CH parece-nos de pouca aplicabilidade à rotina diária dos laboratórios clínicos, dada a relativa complexidade de seu cálculo. Isto levou-nos a definir um índice hemoglobina-bilirrubina (IHB):

$$IHB = \frac{Hb}{Bil.}$$

Este índice não é, por motivos teóricos que fogem ao escopo deste trabalho, passível do tratamento estatístico aplicado ao CH. Seus resultados, porém, quando comparados com os obtidos com o CH mostram-se razoavelmente concordantes. Esta concordância foi testada mediante o qui-quadrado ($< 1,86$).

A título de exemplo apresentamos, no quadro 1, alguns dos resultados obtidos ao estimar o intervalo de tempo transcorrido entre o surto hemorrágico e a colheita do LCR, pelo emprego dos dois indicadores. Confirma-se o já dito da impossibilidade de empregar os indicadores depois de transcorridos mais de oito dias do surto hemorrágico.

Cão	Dia	IHB	ϕ
2	11	7,5	7,7
5	7	7,0	6,5
6	5	5,5	5,5
8	0	0,0	0,0
12	13	0,0	0,0
17	9	8,0	9,0

Quadro 1 — Estimativa dos dias transcorridos desde o surto hemorrágico experimental usando o índice hemoglobina-bilirrubina ou a variável transformada ϕ do coeficiente hemoglobínico, em amostras de LCR de cães aleatoriamente escolhidos.

Apresentamos o quadro 2 como uma maneira aproximada (devido à necessidade de interpolação inerente ao memo) de conhecer a idade provável do surto hemorrágico, conhecido o CH de uma amostra de LCR.

CH	Idade provável do SH
60	Mais de 8 dias.
70	Mais de 7 dias (provável 8 dias).
80	Recente (menos de 12 horas) ou de 6,5 a 8,5 dias (provável 7 dias).
90	Recente (menos de 24 horas) ou de 5,5 a 7,5 dias (provável 6,5 dias).
100	Recente (menos de 24 horas) ou de 5,0 e 7,0 dias (provável 6 dias).
110	Recente (menos de 24 horas; provável 12 horas) ou de 4,5 a 6,0 dias (provável 5 dias).
120	Recente (menos de 36 horas; provável 12 horas) ou de 3,5 a 5,5 dias (provável 4,5 dias).
140	De 12 horas a 4 dias (provável 1,5 ou 3,0 dias).
150	De 1,0 a 3,0 dias (provável 2 dias).

Quadro 2 — Provável tempo transcorrido desde o surto hemorrágico subaracnóideo e a colheita de LCR, segundo o coeficiente hemoglobínico (CH) em cães.

COMENTÁRIOS

As concentrações médias de oxiemoglobina e de bilirrubina comportaram-se como era esperado: aumento cada vez mais rápido até atingir o máximo no segundo dia para a oxiemoglobina e no oitavo dia para a bilirrubina; diminuição nos dias subsequentes, com velocidade progressivamente menor, até quase desaparecer no décimo-quarto dia.

A variável transformada ϕ do CH mostra amplitude praticamente constante dos limites de confiança 90% nos 8 primeiros dias.

Observa-se, tanto no gráfico 2 como no quadro 2, que o CH fornece às vezes duas datas prováveis para o surto hemorrágico. Este inconveniente é facilmente superável repetindo o exame com novo material colhido no dia seguinte. Se a "idade" do surto hemorrágico fôr inferior a 2 dias o CH da segunda amostra será superior ao da primeira; se a "idade" do surto hemorrágico fôr superior a 2 dias, o segundo CH diminuirá em relação ao primeiro.

Parece-nos que este trabalho não esgota o tema estudado. Trabalhamos com animais com um surto hemorrágico único e com sistema vascular cerebral presumivelmente são. As hemorragias múltiplas ou continuadas deverão apresentar, parece-nos lógico supor, IHB ou CH de comportamento diferentes; tenderiam a concentrações constantes de oxiemoglobina e crescentes de bilirrubina. É possível que o estudo deste comportamento mediante punções seria das permita diferenciar o tipo de surto hemorrágico em causa.

Por outro lado, o estudo da velocidade de depuração dos pigmentos hemoglobínicos pode vir a constituir-se numa prova funcional do grau de higidez do sistema vascular cerebral. Parece-nos ser esta perspectiva a que confere maior valor ao presente trabalho.

RESUMO

O autor simulou, experimentalmente, acidente vascular cerebral hemorrágico em cães injetando sangue do próprio animal no espaço subaracnóideo, colhendo amostras diárias de LCR durante 14 dias, sendo estudada a evolução das concentrações de oxiemoglobina e de bilirrubina, empregando métodos espectrofotométricos. Define um coeficiente hemoglobínico como a relação entre a concentração de oxiemoglobina e o total de pigmentos do LCR e um índice hemoglobina-bilirrubina como a relação entre as concentrações de oxiemoglobina e bilirrubina. Depois do tratamento estatístico, chega à conclusão de que ambos permitem estimar o tempo transcorrido desde o surto hemorrágico subaracnóideo e a colheita de LCR. São apresentadas sugestões quanto à aplicabilidade prática destes indicadores em Neurologia e Medicina Preventiva.

SUMMARY

Appraisal of the time elapsed between cerebro-vascular accidents and cerebrospinal fluid examination. An experimental study.

Hemorrhagic cerebro-vascular accidents were simulated in dogs by injecting their own blood in the subarachnoidal space. Gathering daily samples of cerebrospinal fluid during 14 days the evolution of the concentrations of oxyhemoglobin and bilirubin using the spectrophotometric method was studied. The author defines hemoglobin coefficient as being the relationship between the oxyhemoglobin concentration and the sum of the cerebrospinal fluid pigments and the hemoglobin-bilirubin index as the relationship between the oxyhemoglobin and the bilirubin concentration. After statistical treatment the author concludes that both permit to calculate the time span between

the subarachnoidal hemorrhage and the examination of the cerebrospinal fluid. Some suggestions on the practical applicability of these indexes in Clinical Neurology and Preventive Medicine are discussed.

REFERÊNCIAS

1. BARROWS, L. J.; HUNTER, F. T. & BANKER, B. Q. — The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. *Brain* 78:59, 1955.
2. CROSBY, R. M. N. & WEILAND, J. — Xanthochromia of the cerebrospinal fluid. *Bul. Md. Univ. Sch. Med. (Baltimore)* 35:62, 1950.
3. GREEN, J. B. — Recent advances in the chemistry of cerebrospinal fluid. *J. Nerv. Ment. Dis. (New York)* 127:359, 1958.
4. KRONHOLM, V. — A method of diagnosis by means of spectrophotometric measurements of the cerebrospinal fluid of the central nervous system. *Nordiske Neurologkongres, Copenhagen, 1960.*
5. KRONHOLM, V. — Spectrophotometric investigation of spinal fluid. *WdL Neurol.* 2:435, 1961.
6. KRONHOLM, V. & LINTRUP, J. — Spectrophotometric investigation of the cerebrospinal fluid in the near ultraviolet region. A possible diagnostic aid in diseases of the central nervous system. *Acta Psychiat. Neurol. Scand. (Copenhagen)* 35:314, 1960.
7. KRONHOLM, V. & LINTRUP, J. — Pigments changes in the lumbar fluid as an aid in intracranial haemorrhagic lesions. *Dan. Med. Bull. (Copenhagen)* 8:47, 1961.
8. MARLET, J. M. — Contribuição ao estudo da xantocromia do líquido cefalorraquidiano. Tese, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1971.
9. MEULEN, J. P. van der — Cerebrospinal fluid xanthochromia: an objective index. *Neurology (Minneapolis)* 16:170, 1966.
10. SCHMIDT, R. M. & SEIFERT, B. — *Der Liquor Cerebrospinalis. Vorl. und Gesundheit*, Berlin, 1968.

Departamento de Medicina Preventiva — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Av. Dr. Arnaldo 455 — São Paulo — Brasil.