

# Lesões cerebrais decorrentes de isquemia e reperfusão na cirurgia de endarterectomia de carótida

*Brain injury due to ischemia and reperfusion in carotid endarterectomy surgery*

Daniela Mazza Sundefeld Tardini<sup>1</sup>, Winston Bonetti Yoshida<sup>2</sup>

## Resumo

Alguns autores sugeriram que a cirurgia de endarterectomia de carótida poderia provocar lesões cerebrais relacionadas a episódios de isquemia e reperfusão e à síndrome de hiperperfusão pós-operatória. Diversos mecanismos estariam envolvidos na produção dessas alterações como, por exemplo, metabólitos de ácidos graxos livres e de purinas, formação de óxido nítrico e ação de leucócitos. As lesões decorrentes de isquemia e reperfusão em tecido cerebral foram demonstradas em estudos clínicos e experimentais. Nesses estudos, procurou-se conhecer a fisiopatologia das lesões e os tratamentos adequados. Portanto, esses estudos experimentais são úteis e importantes, mas a grande variedade de modelos experimentais utilizados e a diversidade de resultados encontrados refletem a necessidade da criação de um modelo experimental de isquemia e reperfusão cerebral que seja simples, reprodutível e consistente, com o intuito de testar tratamentos que visam atenuar as lesões decorrentes desse tipo de intervenção.

**Palavras-chave:** endarterectomia das carótidas, isquemia cerebral, reperfusão.

As artérias carótidas e vertebrais podem estar acometidas por doenças que, frequentemente, causam distúrbios neurológicos. Em 90% dos casos, as lesões vasculares são de origem aterosclerótica, sendo a região da bifurcação carotídea a mais comumente acometida por estenose da luz arterial (33 a 34%), seguida pela origem das artérias vertebrais (18% a 22,3%). As oclusões são mais frequentes na artéria carótida interna proximal<sup>1</sup>. Deve-se ressaltar que algumas complicações das placas ateroscleróticas, como a presença de úlceras e/ou hemorragia intraplaca, podem originar emboliza-

## Abstract

Some authors have suggested that carotid endarterectomy could cause brain injury related to ischemia and reperfusion episodes and to postoperative hyperperfusion syndrome. Several mechanisms, such as free fatty acid and purine metabolites, nitric oxide formation, and leukocyte action, would be involved in the production of these alterations. Brain tissue injury due to ischemia and reperfusion has been demonstrated in clinical and experimental studies. Experimental studies have also studied the pathophysiology of the brain injuries and sought adequate treatment. Therefore, these studies are useful and important, but the great variety of experimental models used and the diversity of results achieved reflect the need for a simple, reproducible and consistent model for brain ischemia and reperfusion in order to test treatments that can minimize the damage caused by this kind of surgical intervention.

**Key words:** carotid endarterectomy, brain ischemia, reperfusion.

ções plaquetárias ou de partículas da placa, quando esta sofre rotura, e têm importância na evolução clínica da doença<sup>1-3</sup>.

Menos frequentemente, outras doenças podem atingir essas artérias como, por exemplo, displasia fibromuscular, compressão extrínseca, dissecção intimal, alongamento (*kinking*) e angiopatias inflamatórias<sup>2</sup>. Nos vasos intracranianos, predomina o comprometimento vascular por doenças como amiloidose, necrose fibrinóide e arterites de células gigantes<sup>1</sup>.

No território carotídeo, os sintomas decorrentes variam conforme o nível da lesão e são caracterizados por acidente isquêmico transitório (AIT), amaurose fugaz, cefaléia e isquemia retiniana. Já o comprometimento de território vertebral leva ao aparecimento de tonturas, vertigens e alterações de equilíbrio, ou de alterações relacionadas aos nervos cranianos<sup>1,2,4</sup>.

1. Mestre. Médica com Residência em Angiologia e Cirurgia Vascular, Instituto de Moléstias Cardiovasculares - São José do Rio Preto - SP.  
2. Professor Adjunto, Departamento de Cirurgia e Ortopedia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Além disso, após um episódio de acidente isquêmico transitório (AIT), o paciente terá um risco de, aproximadamente, 10% de ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) no primeiro ano, acrescido de um risco de 6% ao ano até o terceiro ano de acompanhamento pós-AIT. Também é importante destacar que os pacientes assintomáticos que possuem estenose carotídea maior ou igual a 75% têm um risco de 3 a 5% de apresentarem AVCi por ano de seguimento<sup>1,2</sup>. O quadro clínico mais temido é a ocorrência de AVCi, o qual pode levar a seqüelas irreversíveis ou ao óbito do paciente.

Portanto, a aterosclerose carotídea é uma doença importante e grave, devendo ser tratada adequadamente. Uma das alternativas para aliviar os sintomas e, principalmente, prevenir a ocorrência de AVCi é o tratamento cirúrgico, através da endarterectomia carotídea. Além disso, a cirurgia deve ser associada ao uso de drogas antiagregantes plaquetárias.

#### Indicações da endarterectomia de carótida

As indicações para o tratamento cirúrgico tornaram-se mais consensuais a partir de estudos prospectivos e multicêntricos. Em 1991, o estudo NASCET<sup>5</sup> foi realizado em centros médicos dos EUA e Canadá. Nesse estudo, as estenoses ateroscleróticas carotídeas em pacientes sintomáticos foram relacionadas ao risco de aparecimento de novos sintomas. Dentre os pacientes que apresentavam estenoses entre 70 e 99%, diagnosticadas por arteriografia, aqueles submetidos unicamente a tratamento clínico apresentaram 26% de taxa cumulativa de AVCi do lado correspondente à lesão, contra 9% dentre os que sofreram cirurgia. A partir desses dados, os autores concluíram que a cirurgia de endarterectomia de carótida era benéfica para os pacientes sintomáticos que apresentavam estenoses acima de 70%.

No mesmo ano, o *European Carotid Trial*<sup>6</sup> também avaliou pacientes sintomáticos e demonstrou que, em três anos de acompanhamento, os pacientes operados e com estenoses entre 70 a 99% apresentaram taxas de ocorrência de ACVi do lado correspondente à lesão carotídea de 2,8%, em comparação aos 16,8% dos pacientes submetidos a tratamento clínico.

Também nos EUA e no Canadá, entre 1987 e 1993, foi realizado um grande estudo multicêntrico, denominado ACAS<sup>7-9</sup>, para os pacientes portadores de lesões carotídeas assintomáticas. Esse estudo selecionou apenas pacientes portadores de estenoses maiores do que

60% em, pelo menos, uma artéria carótida e na região da bifurcação carotídea, sendo que apenas centros médicos qualificados, com taxas de complicações relacionadas à cirurgia e à arteriografia diagnóstica inferiores a 3%, puderam participar<sup>8</sup>. Encontrou-se incidência de 5,1% de AVCi, correspondente ao lado da lesão carotídea, nos pacientes operados e 11% naqueles tratados clinicamente com antiagregantes plaquetários<sup>9</sup>. Esses resultados não se reproduziram em pacientes do sexo feminino, uma vez que a taxa de complicações encontrada pelos investigadores do estudo ACAS foi de 3,6% em mulheres, contra apenas 1,7% em homens. Em concordância, Goldstein et al.<sup>10</sup>, que realizaram um estudo de revisão, observaram taxas ainda maiores de complicações no sexo feminino. Já na revisão de Rockman<sup>11</sup>, contrariamente, não foram identificadas diferenças entre os sexos, nas mesmas condições.

Visando encontrar melhores indicações cirúrgicas para pacientes assintomáticos com lesões carotídeas, Hobson et al.<sup>12</sup> publicaram os resultados de um estudo multicêntrico (*The Veterans Affairs Cooperative Study Group*), que avaliou pacientes assintomáticos com lesões ateroscleróticas carotídeas que promoviam estenose maior que 50%. Nesse estudo, verificou-se a redução da incidência de eventos neurológicos nos pacientes submetidos a endarterectomia da carótida comprometida, com ocorrência de 2,8% de AIT e 4,7% de AVCi ipsilateral contra 6,4% e 9,4%, respectivamente, nos pacientes não operados.

Esses estudos mostraram, em geral, vantagem da endarterectomia de carótida em relação ao tratamento clínico nos pacientes sintomáticos ou assintomáticos com estenose crítica da bifurcação carotídea.

#### Técnica cirúrgica

Existem controvérsias e variações quanto ao tipo de anestesia a ser empregada (local ou geral), quanto ao uso de cateter para derivação de fluxo (*shunt*), assim como quanto ao uso de remendo durante a arteriorrafia após ressecção da placa<sup>1,13</sup>.

Ainda persistem divergências quanto ao tipo de anestesia utilizada e quanto ao uso de remendo no fechamento da arteriotomia. O uso da anestesia local seria vantajoso por possibilitar o contato verbal com o paciente. No entanto, haveria a desvantagem do fator ansiedade por parte do paciente, o que poderia atrapalhar a equipe cirúrgica<sup>13</sup>. Da mesma forma, o uso de remendo estaria indicado em situações em que houvesse

artérias com calibre reduzido, particularmente em mulheres, mas alguns autores não o utilizam rotineiramente<sup>13</sup>.

O uso de cateter para derivação de fluxo visa a não interrupção do fluxo sanguíneo durante o momento da ressecção da placa ateromatosa. Assim, com esse procedimento, haveria manutenção da perfusão sanguínea para o hemisfério cerebral correspondente à carótida operada durante a cirurgia. Vários cirurgiões preferem a sua utilização de forma rotineira, outros preferem seu uso seletivo. Para estes últimos, as indicações para o uso seletivo seriam as seguintes: verificação de alterações eletroencefalográficas através de monitorização intra-operatória, observação e avaliação do comportamento clínico de pacientes que são submetidos à anestesia local e nível da pressão retrógrada de carótida interna<sup>13</sup>. Nesse caso, o uso de cateter para derivação de fluxo estaria indicado quando houvesse pressões menores que 25 mmHg, que, segundo Moore<sup>13</sup>, seria o menor valor aceitável para segurança do paciente. No entanto, outros autores<sup>14</sup> demonstraram que a não utilização do *shunt* em pacientes com pressão retrógrada de carótida interna menor que 50 mmHg e com oclusão carotídea contralateral seria indicativo de um aumento dos riscos de complicações neurológicas.

### Isquemia e reperfusão na endarterectomia de carótida

Com ou sem o uso de derivação temporária, seria inerente do ato cirúrgico da endarterectomia de carótida um período variável de isquemia cerebral seguida de reperfusão. Estudos do fluxo sanguíneo cerebral pré, intra e pós-operatórios, durante e após a cirurgia de endarterectomia de carótida, chamaram a atenção para a importância do conhecimento da síndrome da hiperperfusão pós-operatória. Essa síndrome seria caracterizada pela presença de um estado de vasodilatação crônica cerebral, associado à perda da capacidade de regulação do fluxo sanguíneo após a retirada da estenose crítica carotídea, levando ao aparecimento de edema cerebral no período pós-operatório. Clinicamente, se manifestaria por cefaléia importante, dor ocular e facial e convulsões, podendo ocorrer hemorragia intracraniana. Os fatores de risco associados ao aparecimento dessa síndrome seriam os seguintes: presença de hipertensão arterial sistêmica de longa data, estenose carotídea acima de 90%, pobre circulação colateral ou presença de oclusão da carótida do lado oposto<sup>15-17</sup>.

Naylor et al.<sup>15</sup> verificaram, através de ultra-sonografia Doppler transcraniana (UDT), que, após a liberação do pinçamento da artéria carótida, os pacientes que apresentavam as maiores velocidades de fluxo sanguíneo na artéria cerebral média (característica da síndrome de hiperperfusão) eram os que tinham as menores pressões retrógradas pré-pinçamento. Esses pacientes possuíam uma pobre reserva colateral (pobre circulação colateral) e, conseqüentemente, necessitariam de uso de *shunt* para evitar complicações isquêmicas cerebrais.

Na mesma linha, Sbarigia et al. e Jorgensen et al.<sup>16,17</sup> demonstraram, através da UDT associada a testes com acetazolamida e reatividade ao CO<sub>2</sub> (ambos com ação vasodilatadora cerebral), alterações na auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral nos pacientes que apresentavam lesões estenóticas das artérias carótidas, principalmente quando superiores a 90%. Esse teste da reatividade ao CO<sub>2</sub>, assim como o teste da acetazolamida, foi utilizado para avaliar a capacidade de auto-regulação cerebrovascular, ou seja, para determinar se haveria vasodilatação adicional ou se a circulação cerebral encontrava-se em um estado de vasodilatação crônica máxima. No estudo de Sbarigia et al.<sup>16</sup>, os autores concluíram que os pacientes com reserva cerebral reduzida (baixa auto-regulação cerebral), provavelmente, tinham o aporte sanguíneo do hemisfério cerebral acometido oriundo apenas de circulação colateral pobre. No estudo de Jorgensen et al.<sup>17</sup>, os pacientes que desenvolveram a síndrome de hiperperfusão pós-operatória apresentavam pressões retrógradas mais baixas e reatividade ao CO<sub>2</sub> menor que os indivíduos sem complicações pós-operatórias.

Ainda no mesmo sentido, Hosoda et al.<sup>18</sup> utilizaram a associação de tomografia computadorizada de emissão de fóton único (*single photon emission computed tomography* SPECT) com acetazolamida nos períodos pré e pós-operatórios de endarterectomia de carótida. Da mesma maneira que nos estudos mencionados anteriormente, observaram reatividade cerebrovascular reduzida nos pacientes com hiperperfusão pós-operatória após realização de endarterectomia de carótida.

Os resultados desses estudos demonstraram que a restauração vascular de estenoses carotídeas maiores que 90% em pacientes com reservas de fluxo sanguíneo cerebral limitadas poderia levar ao aparecimento de edema cerebral e ao risco potencial de hemorragia cerebral no período pós-operatório.



Segundo Kontos<sup>28</sup>, a produção de ânion superóxido, um radical livre, teria diversas origens: a via da cicloxigenase; a oxidação de pequenas moléculas de hemoglobina e mioglobina, de componentes mitocondriais e de ácidos graxos insaturados; e a ação de enzimas, como a xantina oxidase. O superóxido é um oxidante fraco<sup>29,30</sup> e sua ação tóxica ocorreria, na verdade, mais em função dos produtos de sua redução, como o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), o radical peroxila (HO<sub>2</sub><sup>•</sup>) e o radical hidroxila (OH<sup>•</sup>), este último um potente agente oxidante. Esses radicais livres são as espécies reativas do oxigênio (ERO).

Além disso, o aumento de cálcio intracelular, juntamente com o aumento de potássio extracelular, levaria à ativação das fosfolipases C e A, promovendo a degradação de fosfolípides da membrana celular e liberando grande quantidade de ácidos graxos livres (AGL), principalmente, o ácido aracdônico (AA)<sup>22-24,31</sup>, cuja liberação estaria diretamente relacionada ao tempo de isquemia e ao local cerebral que é acometido<sup>22,23</sup>. Na reperfusão, o AA acumulado durante a isquemia sofreria metabolização pelas vias da lipoxigenase e da cicloxigenase, formando tromboxanos (vasoconstritores), prostaglandinas (vasodilatadoras) e superóxido.

A lipoperoxidação também seria uma das importantes conseqüências da ação dos radicais livres. Trata-se de uma cadeia de reações que iniciaria com a retirada de um átomo de hidrogênio de um grupo carbonometileno da cadeia lateral de uma molécula de ácido

graxo livre (AGL), transformando-o, igualmente, em um radical livre (L<sup>•</sup>)<sup>26,29,31</sup>. Para estabilizar sua configuração, durante a reperfusão, esse L<sup>•</sup> reagiria com O<sub>2</sub>, formando um radical peroxila, o qual sofreria a ação de diversos agentes, dentre eles o íon ferroso (Fe II), formando íon férrico (Fe III) e L<sup>•</sup> (Reação de Fenton). Assim, a partir dessas cadeias de reações, os AGL se transformariam em lipo-hidroperóxidos (Figura 2).

Ainda secundariamente ao aumento intracelular de cálcio na isquemia, haveria formação de óxido nítrico (NO) a partir da L-arginina<sup>32-34</sup> pela ação da óxido nítrico sintase constitutiva (cNOS), Ca<sup>++</sup> dependente. Sabe-se que, nos neurônios e no endotélio vascular cerebral, apenas a cNOS é encontrada, sendo, hoje, chamada de nNOS nos neurônios e de ecNOS no endotélio vascular<sup>35</sup>.

Nos períodos iniciais da isquemia, o Ca<sup>++</sup> seria importante no aumento da liberação de glutamato, um neurotransmissor excitatório que estaria aumentado no meio extracelular. Esse gradiente aumentado de glutamato extracelular na isquemia também seria um “precursor”, ou seja, fonte de radicais livres, para alterações que viriam a ocorrer na reperfusão<sup>24,35,36</sup>. A ativação de receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) levaria à ativação de nNOS com geração de óxido nítrico (NO) e subseqüente vasodilatação<sup>28</sup>. Contudo, quando da estimulação de receptores AMPA (ácido amino-3-hidroxi-5-metil-isoxasole-propionico), haveria geração de superóxido, podendo ocorrer, assim, a

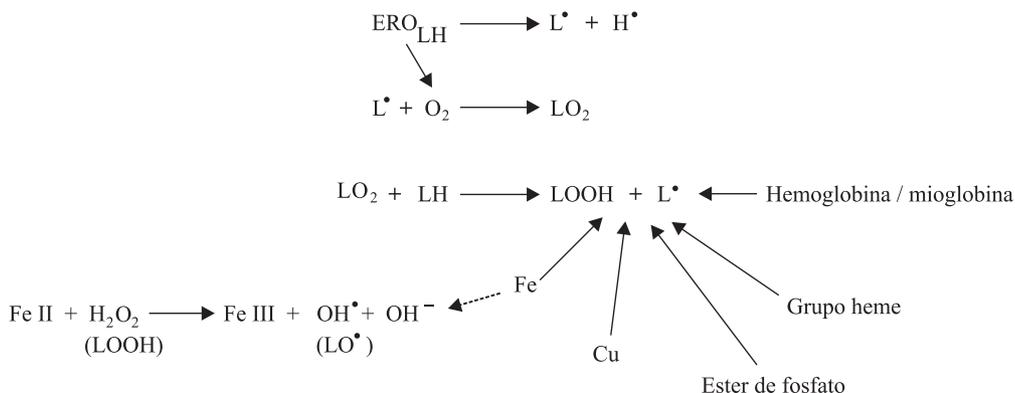


Figura 2 - Reações de lipoperoxidação.

interação do NO com radicais superóxido<sup>37</sup>, levando à formação de peroxinitrito, que se decomporia em radical hidroxila.

Existem evidências de que os leucócitos também participariam das lesões de isquemia e reperfusão no cérebro. Supõe-se que, durante a isquemia, existiria ativação de leucócitos que ficariam presos na vasculatura cerebral e que passariam a liberar fatores quimiotáticos para leucotrienos na reperfusão. Na reperfusão, os leucócitos poderiam, além de interagir com plaquetas, metabolizar o ácido aracdônico, levando, assim, à formação de lipoperóxidos. Entretanto, a obstrução mecânica dos leucócitos nos capilares cerebrais não parece ter a mesma importância que nas lesões causadas por isquemia e reperfusão em outros tecidos. Estudos sobre o tratamento de I/R cerebral com drogas vasodilatadoras e com heparina demonstraram que o acúmulo de leucócitos não seria o responsável pela hipoperfusão<sup>38</sup>.

Além dos leucócitos, as células da glia também seriam importantes nas lesões de isquemia e reperfusão cerebrais. Supõe-se que essas células, assim como os macrófagos, possuíam também a iNOS (óxido nítrico sintase indutível), sendo, assim, produtoras de NO através de duas vias enzimáticas, uma não-Ca<sup>++</sup>-dependente (iNOS) e outra Ca<sup>++</sup>-dependente (cNOS). Essas duas classes de fagócitos, os macrófagos e as células da glia também seriam responsáveis por atividade citotóxica no cérebro.

Em resumo, o aumento intracelular de Ca<sup>++</sup>, causado pela falência das bombas de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> na isquemia devido à falta de O<sub>2</sub> e ATP, poderia ocasionar:

- estímulo da proteína quinase C, levando à liberação de superóxido pelo endotélio e por neutrófilos;
- estímulo da fosfolipase C, causando quebra de fosfolípidos de membrana e aumento da quantidade de ácidos graxos livres, os quais vão entrar no metabolismo da lipoxigenase e da cicloxigenase;
- ação nas células musculares lisas, levando à vasoconstrição na fase de reperfusão. Ativação da cNOS, transformando L-arginina em NO;
- quebra da ligação peptídica da xantina desidrogenase, formando xantina oxidase e tendo o superóxido como um subproduto.

Por outro lado, assim como nos diversos outros tecidos, haveria um status antioxidante no cérebro, ou seja, um balanço entre a formação dos agentes pró-oxidantes, citados anteriormente, e a ação de substâncias antioxidantes, as quais são responsáveis pelo combate

às ERO formadas na isquemia e reperfusão cerebral. Sabe-se que existem muitos antioxidantes, dentre os quais as enzimas superóxido dismutase, responsáveis pela conversão de ânion superóxido em H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e a catalase, que transforma o peróxido de hidrogênio em O<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O. Ambas agiriam como antioxidantes “preventivos”, evitando a formação de OH<sup>•</sup>. Da mesma forma que a catalase, a hemoglobina e a mioglobina agiriam convertendo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em O<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O<sup>39</sup>. Um outro grupo antioxidante seria o “sistema glutatona”, podendo este agir como preventivo ou como antioxidante de quebra de cadeia, ou seja, agiria reduzindo grupos oxidados por ERO e formas oxidadas por outros agentes antioxidantes<sup>39</sup>.

Em vista às suas características particulares, o tecido cerebral seria suscetível às lesões por agentes oxidantes por possuir grandes reservas de ferro e altos níveis de lipídios poliinsaturados e por exibir uma pobre defesa antioxidante<sup>40</sup>. Alguns autores ressaltaram que alterações na função do sistema glutatona poderiam relacionar-se a uma maior suscetibilidade do tecido cerebral às lesões de isquemia e reperfusão. Almeida et al.<sup>41</sup> observaram depleção de glutatona frente a sua exposição à neurotoxicidade do glutamato através do mecanismo que envolve a formação de NO. Anderson & Sims<sup>42</sup> e Lievre et al.<sup>43</sup> também observaram diminuição da atividade da glutatona relacionada à isquemia e reperfusão.

### As ERO e a endarterectomia de carótida

Com intuito de pesquisar possíveis lesões cerebrais durante a cirurgia de endarterectomia de carótida e aquelas relacionadas com a presença de estresse oxidativo, Rabl et al.<sup>44</sup>, em estudo clínico, observaram que a administração venosa pré-operatória de um complexo vitamínico em pacientes submetidos a endarterectomia carotídea promoveu a diminuição da presença de lipoperóxidos plasmáticos no período pós-operatório, quando comparados com pacientes que receberam placebo.

Da mesma forma, Bacon et al.<sup>45</sup> observaram diminuição de antioxidantes plasmáticos em pacientes operados, tanto na fase de isquemia, ou seja, durante o pinçamento da artéria carótida, quanto na fase de reperfusão, demonstrando que existiu consumo de antioxidantes e, deste modo, possivelmente ocorreria produção de radicais livres nessas situações.

Em estudo similar, Weigand et al.<sup>40</sup> observaram que, durante o pinçamento da artéria carótida, na

cirurgia de endarterectomia, o status antioxidante plasmático teve um declínio significativo. Verificaram, também, que houve aumento da dosagem sanguínea arterial e venosa de malondialdeído (MDA), um produto de degradação de lipoperoxídios, tanto na isquemia quanto após 15 minutos de reperfusão. Concluíram, assim, que o aparecimento de produtos da lipoperoxidação (MDA) e a depleção de antioxidantes plasmáticos indicavam a presença de produção de radicais livres durante a endarterectomia de carótida.

### Estudos experimentais

De um lado, poucos estudos clínicos avaliaram a presença de lesões decorrentes de isquemia e reperfusão em tecido cerebral e, de outro, diversos estudos experimentais foram desenvolvidos com o intuito de entender a fisiopatologia e de buscar tratamentos adequados para essas situações. Esses estudos foram e continuam sendo extremamente úteis e importantes, mas a grande variedade de modelos experimentais utilizados e de resultados encontrados sugere que nenhum deles é perfeito, tornando, assim, a reprodução difícil e as conclusões definitivas ainda distantes.

As variações técnicas experimentais mais frequentemente encontradas foram relacionadas ao tipo de isquemia (temporária ou permanente) e ao seu tempo de duração, ao tempo de reperfusão, às artérias envolvidas no experimento, aos animais utilizados e à multiplicidade dos testes de associação com drogas antioxidantes e parâmetros.

A oclusão carotídea temporária, uni ou bilateral, é um modelo bastante utilizado em estudos de isquemia e reperfusão cerebral, variando o tempo de isquemia e o de reperfusão. Siragusa *et al.*<sup>46</sup> e Nakase *et al.*<sup>47</sup> promoveram isquemia temporária em ratos Wistar através da oclusão de apenas uma das artérias carótidas comuns. No entanto, enquanto o primeiro provocou períodos de isquemia de cinco minutos e reperfusão de 10 minutos, o segundo autor promoveu 15 minutos de isquemia com quatro dias de reperfusão. Outros autores realizaram estudos em que ambas as artérias carótidas eram ocluídas temporariamente e de maneira isolada<sup>48-55</sup>.

Para diminuir a circulação colateral, outros autores associaram a aplicação de manguito de pressão ao redor do pescoço do animal ou promoveram hipotensão durante a isquemia, buscando, dessa maneira, um maior grau de isquemia<sup>56</sup>. O uso do manguito de

pressão ao redor do pescoço do animal também foi utilizado em associação com ligadura de artéria basilar<sup>57</sup>.

Pulsinelli *et al.*<sup>58</sup>, buscando intensificar a isquemia cerebral, descreveram uma técnica de cauterização das artérias vertebrais em ratos Wistar que, por ser efetiva, vem sendo empregada por outros autores para promoção de isquemia cerebral, com variações no tempo de isquemia e/ou reperfusão, assim como na espécie do animal utilizado para realização do experimento<sup>56,59-62</sup>. Furlow<sup>63</sup> desenvolveu estudo sobre o fluxo sanguíneo cerebral durante a oclusão de ambas as artérias carótidas em ratos Sprague-Dawley associada ou não com a cauterização das artérias vertebrais e verificou diminuição significativa desse fluxo nos animais com cauterização das artérias vertebrais.

Outros autores realizaram estudos com oclusão definitiva<sup>38,64</sup> ou temporária de artérias intracranianas, geralmente a artéria cerebral média. Kochanek *et al.*<sup>38</sup> ocluíram as artérias intracranianas de cães através de embolização de ar a partir da artéria carótida. Já Bralet *et al.*<sup>22</sup> promoveram isquemia definitiva intracraniana em ratos da raça Sprague-Dawley pela embolização de artéria cerebral média com micropartículas. A isquemia temporária de artéria cerebral média foi alvo de estudos de diversos outros autores<sup>62,65-69</sup>, com variação de animais e raça. Takamatsu *et al.*<sup>68</sup> realizaram um experimento em macacos, Anderson *et al.*<sup>66</sup> em ratos da raça Wistar, enquanto Feng *et al.*<sup>67</sup> e Abe & Yuki<sup>65</sup> o fizeram em ratos raça Sprague-Dawley.

Ratos de outras raças também foram utilizados em estudos experimentais de isquemia e reperfusão cerebral, como Lister-Hooded<sup>70</sup> e Swiss-Albino<sup>64</sup>. Outras espécies animais, como cobaias<sup>54</sup>, camundongos transgênicos<sup>30,52</sup>, carneiros<sup>71</sup>, primatas<sup>68,72</sup> e porcos<sup>55</sup>, foram também empregadas.

Além da variedade de modelos e animais, os métodos de avaliação de ocorrência das lesões decorrentes de isquemia e reperfusão cerebral também foram variáveis. O método mais comumente utilizado foi o de dosagem das substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS), ou seja, dosagem de malondialdeído (MDA), que é um produto final da lipoperoxidação<sup>46,48,49,56,64,67,70,73</sup>.

Outros parâmetros utilizados foram histologia, dosagem de enzimas, de produtos diretos de oxidação ou de lipoperoxidação, assim como o uso e testes com drogas antioxidantes. Alguns desses métodos podem ser

citados apenas como exemplificação: dosagem de enzimas antioxidantes<sup>48,67</sup>, dosagem de nitritos e nitratos<sup>50,74</sup>, estudo histológico<sup>52,53,60,66</sup> e dosagem de dienos conjugados (também produtos de lipoperoxidação)<sup>55,64,75</sup>.

Apesar da grande variedade de modelos, animais e parâmetros, os modelos experimentais têm sido bastante úteis no estudo da fisiopatologia e no tratamento da síndrome de isquemia e reperfusão cerebral. Entretanto, ainda há necessidade de criar-se um modelo simples e reprodutível. O modelo em ratos que mais se aproxima desse ideal é o de Pulsinelli<sup>60</sup>, o qual, no entanto, nem sempre foi reprodutível<sup>56,76</sup>. Mais estudos serão ainda necessários para equacionar esse problema.

### Conclusão

Durante a endarterectomia carotídea, possivelmente ocorra estresse oxidativo relacionado ao pinçamento seguido de reperfusão e que se manifesta, em geral, com edema cerebral, caracterizando a síndrome de hiperperfusão pós-operatória. Poucos estudos clínicos foram realizados, mas, por outro lado, os estudos experimentais, embora variáveis, em geral confirmam o problema.

Torna-se, então, relevante criar um modelo experimental de isquemia e reperfusão (I/R) cerebral que seja simples, reprodutível e consistente, com o intuito de testar tratamentos que, potencialmente, possam atenuar as lesões decorrentes desse tipo de intervenção.

### Referências

- Moore WS. Fundamental considerations in cerebrovascular disease. In: Rutherford RB. *Vascular Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 1456-73.
- Cinelli M Jr, Sacilotto R. Isquemia cerebral de origem extracraniana. In: Maffei FHA. *Doenças vasculares periféricas*. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002. p. 1227-38.
- Molnar LJ. Mapeamento duplex das artérias carótidas. In: Maffei FHA. *Doenças vasculares periféricas*. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002. p. 329-34.
- Cohen SN. Clinical manifestations and evaluation of patients with ischemic cerebrovascular disease. In: Rutherford RB. *Vascular Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. p. 1474-80.
- Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*. *N Engl J Med* 1991;25:445-53.
- European Carotid Trialists' Collaborative Group. European Carotid Study Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-90%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235-43.
- Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Group. Study design for randomized prospective trial of carotid endarterectomy for asymptomatic atherosclerosis. *Stroke* 1989;20:844-9.
- Young B, Moore WS, Robertson JT, et al. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study. *ACAS investigators. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*. *Stroke* 1996;27:2216-24.
- Longstreth WT, Shemanski L, Lefkowitz D, O'Leary DH, Polak JF, Wolfson S. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Asymptomatic internal carotid stenosis defined by ultrasound and the risk of subsequent stroke in the elderly. *Stroke* 1998;29:2371-6.
- Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Oddone EZ. Multicenter review of preoperative risk factors for endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 1998;29:750-3.
- Rockman CB, Castillo J, Adelman MA, et al. Carotid endarterectomy in female patients: are the concerns of the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study valid? *J Vasc Surg* 2001;33:236-40.
- Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.
- Moore WS. Indications and surgical technique for repair of extracranial occlusive lesions. In: Rutherford RB. *Vascular Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 1554-73.
- Baker WH, Littooy FN, Hayes AC, Dorner DB, Stubbs D. Carotid endarterectomy without a shunt: the control series. *J Vasc Surg* 1984;1:50-6.
- Naylor AR, Whyman M, Wildsmith JAW, et al. Immediate effects of carotid clamp release on middle cerebral artery blood flow velocity during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:308-16.
- Sbaria E, Speziale F, Giannoni MF, Colonna M, Panico MA, Fiorani P. Post-carotid endarterectomy hyperperfusion syndrome: preliminary observations for identifying at risk patients by transcranial Doppler sonography and the acetazolamide test. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:252-6.
- Jorgensen LG, Schroeder TV. Defective cerebrovascular autoregulation after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:370-9.
- Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, et al. Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke* 2001;32:1567-73.
- Guyton AC. Controle local do fluxo sanguíneo pelos tecidos e sua regulação humoral. In: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1996. p. 181-9.
- Guyton AC. Fluxo sanguíneo cerebral, o líquido céfalo-raquidiano e o metabolismo cerebral. In: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1996. p. 705-11.

21. Yoshida WB. Fisiopatologia da isquemia e reperfusão. In: Maffei FHA. Doenças Vasculares Periféricas. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002. p. 253-8.
22. Bralet J, Beley P, Jemaa R, Bralet AM, Beley A. Lipid metabolism, cerebral metabolic rate, and some related enzyme activities after brain infection in rat. *Stroke* 1987;18:418-25.
23. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol* 1991;71:1185-95.
24. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999;79:1431-568.
25. Shaheen AA, Abd-El-Fattah AA, Seif-el-Nasr M. Influence of verapamil on the efficacy of vitamin-E in preventing the ischemia-reperfusion-induced biochemical dearrangement in cerebral cortex of rat. *Arzneim Forsch - Drug Res* 1996;46:670-3.
26. Watson BD. Evaluation of the concomitance of lipid peroxidation in experimental models of cerebral ischemia and stroke. *Prog Brain Res* 1993;96:69-95.
27. Beetsch JW, Park TS, Dugan LL, Shah AR, Gidday JM. Xanthine oxidase derived superoxide causes reoxygenation injury of ischemic cerebral endothelial cells. *Brain Res* 1998;786:89-95.
28. Kontos HA. Oxygen radicals in cerebral ischemia. The 2001 Willis Lecture. *Stroke* 2001;32:2712-6.
29. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1620-4.
30. Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke* 1996;27:1124-9.
31. Gutteridge JMC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *TIBS* 1990;15:129-35.
32. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
33. Klatt P, Schmidt K, Uray G, Mayer B. Multiple catalytic functions of brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1993;268:14781-7.
34. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 1995;82:1598-610.
35. Wong GKT, Marsden PA. Nitric oxide synthases: regulation in disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:215-20.
36. Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci* 2001;69:369-81.
37. Pou S, Pou WS, Bredt DS, Snyder SH, Rosen GM. Generation of superoxide by purified brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992;267:24173-6.
38. Kocanek PM, Dutka AJ, Hallenbeck JM. Indomethacin, prostacyclin, and heparin improve postischemic cerebral blood flow without affecting early postischemic granulocyte accumulation. *Stroke* 1987;18:634-7.
39. de Bono DP. Free radicals and antioxidants in vascular biology: the roles of reaction kinetics, environment and substrate turnover. *QJM* 1994;87(8):445-53.
40. Weigand MA, Laipple A, Plaschke K, Eckstein HH, Martin E, Bardenheuer HJ. Concentration changes of malondialdehyde across the cerebral vascular bed and shedding of L-selectin during carotid endarterectomy. *Stroke* 1999;30:306-11.
41. Almeida A, Heales SJ, Bolaños JP, Medina JM. Glutamate neurotoxicity is associated with nitric oxide-mediated mitochondrial dysfunction and glutathione depletion. *Brain Res* 1998;790(1-2):209-16.
42. Anderson MF, Sims NR. The effects of focal ischemia and reperfusion on the glutathione content of mitochondria from rat brain subregions. *J Neurochem* 2002;81:541-9.
43. Lièvre V, Becuwe P, Bianchi A, et al. Intracellular generation of the free radicals and modifications of detoxifying enzymes in cultured neurons from the developing rat forebrain in response to transient hypoxia. *Neuroscience* 2001;105:287-97.
44. Rabl H, Khoschsorur G, Hauser H, Petek W, Esterbauer H. Diminished production of malondialdehyde after carotid artery surgery as a result of vitamin administration. *Med Sci Res* 1996;24:777-80.
45. Bacon PJ, Love A, Gupta AK, Kirkpatrick PJ, Menon DK. Plasma antioxidant consumption associated with ischemia/reperfusion during carotid endarterectomy. *Stroke* 1996;27:1808-11.
46. Siragusa P, Tavazzi B, Lazzarino G, et al. Experimental model of asymmetric brain ischemia and reperfusion in the rat. *J Neurosurg Sci* 1997;41:249-55.
47. Nakase H, Heimann A, Uranishi R, Riepe MW, Kempfski O. Early-onset tolerance in rat global cerebral ischemia induced by a mitochondrial inhibitor. *Neurosci Lett* 2000;290:105-8.
48. Seif-el-Nasr M, Abd-El-Fattah AA. Lipid peroxide, phospholipids, glutathione levels and superoxide dismutase activity in rat brain after ischemia: effect of ginkgo biloba extract. *Pharmacol Res* 1995;32:273-8.
49. Vagnozzi R, Lazzarino G, Tavazzi B, et al. Incomplete cerebral ischemia in the rat provokes increase of tissue and plasma malondialdehyde. *Biol Trace Elem Res* 1995;47:241-6.
50. Forman LJ, Liu P, Nagele RG, Yin K, Wong PY-K. Augmentation of nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite production during cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *Neurochem Res* 1998;23:141-8.
51. Sugimura T, Sako K, Tohyama Y, Yonemasu Y. Consecutive in vivo measurement of nitric oxide in transient forebrain ischemic rat under normothermia and hypothermia. *Brain Res* 1998;808:313-6.
52. Terashima T, Namura S, Hoshimaru M, Uemura Y, Kikuchi H, Hashimoto N. Consistent injury in the striatum of C57BL/6 mice after bilateral common carotid artery occlusion. *Neurosurgery* 1998;43:900-8.
53. Abraham H, Lazar G. Early microglial reaction following mild forebrain ischemia induced by common carotid artery occlusion in rats. *Brain Res* 2000;862:63-73.
54. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanism of CDP-choline neuroprotection. *J Neurochem* 2000;75:2528-35.
55. Park WS, Chang YS, Lee M. Effects of hyperglycemia or hypoglycemia on brain cell membrane function and energy metabolism during the immediate reoxygenation-reperfusion period after acute transient global hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Brain Res* 2001;901:102-8.
56. Islekel H, Islekel S, Güner G, Özdamar N. Evaluation of lipid peroxidation, cathepsin L and acid phosphatase activities in experimental brain ischemia-reperfusion. *Brain Res* 1999;843:18-24.

57. Kuo PC, Schroeder RA. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Ann Surg* 1995;221:220-35.
58. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unesthetized rat. *Stroke* 1979;10:267-72.
59. Dienel GA, Pulsinelli WA, Duffy TE. Regional protein synthesis in rat brain following acute hemispheric ischemia. *J Neurochem* 1980;35:1216-26.
60. Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. *Ann Neurol* 1982;11:491-8.
61. Blomqvist P, Mabe H, Ingvar M, Siesjö BK. Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat. Circulatory and functional effects of 4-vessel occlusion. *Acta Neurol Scand* 1984;69:376-84.
62. Yu MJ, McCowan JR, Smalstig B, Bennett DR, Roush ME, Clemens JA. A phenothiazine derivative reduces rat brain damage after global or focal ischemia. *Stroke* 1992;23:1287-91.
63. Furlow TW Jr. Cerebral ischemia produced by four-vessel occlusion in the rat: a quantitative evaluation of cerebral blood flow. *Stroke* 1982;13:852-5.
64. Gümüşlü S, Serteser M, Özben T, Balkan S, Balkan E. Inhibitory role of N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), a potent nitric oxide synthase inhibitor, on brain malondialdehyde and conjugated diene levels during focal cerebral ischemia in rats. *Clin Chim Acta* 1997;267:213-23.
65. Abe K, Yuki SKK. Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* 1998;19:480-5.
66. Anderson MF, Sims NR. Mitochondrial respiratory function and cell death in focal cerebral ischemia. *J Neurochem* 1999;73:1189-99.
67. Feng Z, Liangfu Z, Fengping H, Yong L, Guohua Z. U-74389G suppresses lipid peroxidation and apoptosis following focal cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Chin Med J* 1998;111:838-41.
68. Takamatsu H, Tsukada H, Kakiuchi T, Nishiyama S, Noda A, Umemura K. Detection of injury using PET in a monkey model of cerebral ischemia. *J Nucl Med* 2000;41:1409-16.
69. Holtz ML, Craddock SD, Pettigrew LC. Rapid expression of neuronal and inducible nitric oxide synthases during post-ischemic reperfusion in rat brain. *Brain Res* 2001;898:49-60.
70. Waterfall AH, Singh G, Fry JR, Marsden CA. Acute acidosis elevates malondialdehyde in rat brain in vivo. *Brain Res* 1996;712:102-6.
71. Groenendaal F, Shadid M, McGowan JE, Mishra OMP, van Bel F. Effects of deferoxamine, a chelator of free iron, on Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase activity of cortical brain cell membrane during early reperfusion after hypoxia-ischemia in newborn lambs. *Pediatr Res* 2000;48:560-4.
72. Frykholm P, Anderson JLR, Valtysson J, et al. A metabolic threshold of irreversible ischemia demonstrated by PET in a middle cerebral artery occlusion-reperfusion primate model. *Acta Neurol Scand* 2000;102:18-26.
73. d'Ischia M, Palumbo A, Buzzo F. Interactions of nitric oxide with lipid peroxidation under aerobic conditions: Inhibitory effects on the formation of malondialdehyde and related thiobarbituric acid-reactive substances. *Nitric Oxide* 2000;4:4-14.
74. Rodrigo J, Alonso D, Fernandez AP, et al. Neuronal and inducible nitric oxide synthase expression and protein nitration in rat cerebellum after oxygen and glucose deprivation. *Brain Res* 2001;909:20-45.
75. Watson BD, Busto R, Goldberg WJ, Santiso M, Yoshida S, Ginsberg MD. Lipid peroxidation in vivo induced by reversible global ischemia in rat brain. *J Neurochem* 1984;42:268-74.
76. MacMillan V. Cerebral Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase activity during exposure to and recovery from acute ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982;2:457-65.

**Correspondência:**

Dra. Daniela Mazza Sundefeld Tardini  
 Rua Venezuela, 575/121  
 CEP 09030-310 - Santo André - SP  
 E-mail: carlos\_tardini@uol.com.br