

## **A Temperatura Corporal após a Isquemia Cerebral: um Potente Fator Modulador da Neurotoxicidade de Grande Importância na Clínica Neurológica**

*Cicero Galli Coimbra\* & Esper Abrão Cavalheiro\*\**

### **RESUMO**

O trabalho indica o papel da alteração da temperatura sobre o mecanismo de morte neuronal isquêmica. Faz uma revisão dos principais artigos relacionados, mostrando as perspectivas deste campo tão promissor e ainda não utilizado na prática médica.

### **UNITERMOS**

Temperatura corporal. Isquemia cerebral.

### **INTRODUÇÃO**

Evidências acumularam-se nas últimas décadas no sentido de caracterizar a hipotermia como protetora e a hipertermia como deletéria para o tecido nervoso durante e após a ocorrência de um insulto isquêmico, indicando que a atividade dos mecanismos neuroquímicos mediadores de lesão dessa natureza mantenha-se proporcional à temperatura do organismo, mesmo ao longo de vários dias que se seguem ao restabelecimento do fluxo sanguíneo.

No entanto, mantendo-se à margem das evidências acumuladas nas últimas décadas, a conduta em geral adotada em âmbito clínico tem desconsiderado quaisquer manipulações da temperatura corporal que venham a alterar a magnitude final da lesão neurológica, executadas após a ocorrência/instalação de acidentes cérebro-vasculares (AVC), ou de insultos isquêmicos globais ou anóxicos. Surpreendentemente, essa atitude contrasta com o grande esforço dispendido em testes clínicos utilizando numerosos agentes farmacológicos potencialmente dotados de efeitos hipotermiantes, inspirados em estudos experimentais nos quais a variável temperatura não é criteriosamente controlada.

Este artigo propõe-se a revisar de forma breve os principais achados que possam contribuir para alterar essa situação, focalizando, em especial, aqueles que se referem ao período pós-isquêmico/anóxico, em vista da grande aplicabilidade clínica naturalmente inerente à qualquer conduta terapêutica cuja efetividade seja comprovada nessa fase.

### **HIPERTERMIA**

A ocorrência de síndrome febril nos primeiros dias após o AVC é fato comum, em geral conseqüência de infecções respiratórias ou gênito-urinárias, ou manifestação de trombose venosa profunda podendo ainda ocorrer na ausência de uma causa identificável em uma parcela significativa dos casos (Przelomski et al, 1986).

Apesar de suas causas receberem a devida atenção por parte do médico, devido às possíveis conseqüências relativas à sobrevida do paciente, a hipertermia não é, por si mesma, considerada fator determinante na evolução do quadro neurológico, não sendo especialmente considerada nos principais compêndios internacionais de neurologia, ou mesmo naqueles dedicados especificamente às doenças cérebro-vasculares (Brott and Reed, 1989; Yatsu, 1989; Toole, 1990; Buchan and Barnett, 1991; Klister et al, 1991; Adams and Victor, 1993).

Já há quase duas décadas atrás, no entanto, o estudo retrospectivo desenvolvido por Hidfeld (1976) demonstrava que a ocorrência de febre, mesmo em grau leve

\* Pesquisador Associado da Disciplina de Neurologia Experimental da Escola Paulista de Medicina.

\*\* Professor Titular, Chefe da Disciplina de Neurologia Experimental da Escola Paulista de Medicina.

(37.5°C a 38.0°C), durante a primeira semana do acidente cérebro-vascular isquêmico, correlaciona-se com uma pior recuperação neurológica entre a avaliação realizada na fase aguda e aquela executada dois meses após a instalação das manifestações clínicas. Nesse estudo, os pacientes com febre superior a 38.0°C tiveram uma evolução especialmente desfavorável, com mínima recuperação do quadro neurológico. Os resultados de Hindfelt são especialmente importantes por indicarem que, mesmo quando se comparam grupos de pacientes em condições neurológicas equivalentes ao exame inicial, observa-se uma marcante e significativa diferença na evolução dos grupos febril e afebril, o que aponta a febre como a causa do agravamento da lesão neurológica e não o inverso.

O relato de Hindfelt veio agregar-se aos achados de Clasen e colaboradores (1974), aplicáveis a todas as situações associadas ao edema cerebral vasogênico, como o AVC. Utilizando um modelo experimental de lesão criogênica do tecido nervoso, esses autores demonstraram que a manutenção da temperatura do animal ao nível de 40.0°C por apenas 2 horas aumenta o edema cerebral em 40% ao final desse período.

Esses dados experimentais vieram a ser posteriormente corroborados por aqueles evidenciados com a difusão de técnicas de monitoração da pressão intracraniana e com o advento da tomografia computadorizada. Ao compararem o aspecto tomográfico de lesões cérebro-vasculares verificado em pacientes febris e afebris, Przelomski e colaboradores (1986) puderam correlacionar a extensão da lesão com a ocorrência de febre. O estudo de Wechsler e Ropper publicado no mesmo ano documentou uma marcada elevação da pressão intra-craniana (PIC) acompanhando a instalação do síndrome febril nesses pacientes. Considerando-se as limitadas opções terapêuticas disponíveis contra o edema cerebral, bem como a sua gravidade, é surpreendente que todos esses achados tenham sido relegados ao esquecimento quase absoluto, como comprova o fato de que a adoção de uma medida simples e de caráter preventivo, como o tratamento vigoroso da hipertermia associada ao AVC, não seja sequer lembrada mesmo quando a instalação do edema encontra-se diagnosticada (Earnest, 1983).

O tema pode ser agora apropriadamente reativado com a divulgação de dados experimentais recentes, relativos à sobrevida neuronal no período pós-isquêmico. Kuriowa et al (1990) observaram que o prolongamento da anestesia inalatória evita a instalação de um surto hipertérmico que ocorre ao longo dos primeiros 90 minutos que se seguem à restauração do fluxo sanguíneo no gerbilo mongoliano submetido à oclusão carotídea bilateral e, paralelamente, reduz a perda neuronal verificada no hipocampo dorsal desse animal. Mais recentemente, Coimbra e colaboradores (Coimbra et al, 1993; Coimbra et al, 1994) verificaram a ocorrência de um período de hipertermia mais tardio e prolongado no rato Wistar submetido à oclusão carotídea

bilateral associada à hipotensão. A prevenção dessa reação hipertérmica sustentada entre o final do primeiro e o final do terceiro dia de recuperação, através do emprego de antipiréticos ou de resfriamento, reduziu em cerca de 50% a perda neuronal do hipocampo dorsal e no córtex cerebral, avaliada com uma semana de sobrevida.

Evidente se torna, portanto, que a adoção de medidas que possam efetivamente impedir o aparecimento ou a sustentação da febre em pacientes acometidos de acidentes isquêmicos ou anóxicos pode: (1) evitar a progressão do edema cerebral associado; (2) evitar a instalação ou agravamento de hipertensão intracraniana decorrente do edema; (3) evitar a extensão da área de infarto; (4) impedir a morte seletiva de neurônios, que se tornam especialmente vulneráveis à hipertermia ao longo dos primeiros dias que se seguem à ocorrência de um insulto isquêmico, mesmo de curta duração; (5) em decorrência dos efeitos anteriores, melhorar o prognóstico de recuperação funcional a longo prazo.

## HIPOTERMIA

O balanço do intenso esforço dispendido nos últimos 30 anos na busca de terapêuticas contra a lesão isquêmica ratifica e dilata a posição do rebaixamento da temperatura como poderoso e provavelmente único recurso reconhecido de forma unânime como bloqueador efetivo dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à degeneração neuronal nessa circunstância (Hirsch e Müller, 1962; Busto et al, 1987).

Entre os dados colaboradores para o estabelecimento dessa idéia geral, constam os inúmeros relatos de paradas cardíacas prolongadas, acidentalmente acompanhadas de hipotermia, e em geral decorrentes de afogamentos em água gelada. Números pacientes, em sua maioria crianças, têm sido resgatados dessa situação e reanimados após períodos de parada cardíaca superiores a uma hora, apresentando mesmo assim uma recuperação neurológica satisfatória (Kvittingen and Ness, 1963; Siebke et al, 1975; Young et al, 1980; Bolte et al, 1988; Kelly et al, 1990). Coerentemente a hipotermia tem sido utilizada com amplo sucesso, entre outras situações, durante neurocirurgias vasculares, cuja execução requer transitariamente o clameamento de artérias cerebrais ou a indução de parada cardíaca (Lougheed and Kahn, 1955; Little, 1959; Negrin, 1961; Connolly et al, 1962; Venugopal et al, 1973; Brumberg et al, 1974; Spetzler, 1988; Milde, 1992).

Por sua vez os efeitos da temperatura induzida no período pós-isquêmico tem sido objetivo de relatos controversos nos últimos 6 anos. Até bem recentemente, uma compreensão geral dos dados disponíveis não pode ser obtida, em consequência da multiplicidade metodológica empregada por diversos autores em estudo isolados, em especial no que se refere à duração do período de hipotermia, tempo de início e nível de temperatura. De acordo com as indicações do estudo de Busto e colaboradores (1989a), uma limitada proteção seria conferida à região

CA1 do hipocampo dorsal, unicamente quando a hipotermia (moderada) fosse induzida nos primeiros minutos que se seguem à recirculação. Assim mesmo, esse efeito seria transitório, não mais verificando após uma sobrevida prolongada (Dietrich et al, 1993). Apesar desses estudos terem se limitado a avaliar os efeitos de períodos de hipotermia de até 3 horas de duração, os conceitos foram emitidos injustificadamente de forma abrangente. Prevaleram ao longo dos últimos anos, influenciando marcadamente a técnica metodológica empregada nas avaliações do potencial terapêutico de inúmeros fármacos hipotermiantes realizadas a nível experimental, nas quais o controle da temperatura dos animais foi quase sistematicamente mantido apenas durante a primeira meia hora após a recirculação.

Tais conceitos somente passaram a ser questionados com os relatos de Carroll e Beck (1992) e Coimbra e Wieloch (1992), que obtiveram uma proteção importante da região CA1, ao manterem os animais moderadamente hipotérmicos por períodos mais prolongados a partir da primeira e da segunda hora após a recirculação, respectivamente.

No entanto, somente após a série de estudos subsequentes levados a efeito por Coimbra e colaboradores (Coimbra et al, 1993; Coimbra e Wieloch, 1994a; Coimbra e Wieloch, 1994b) o papel crítico da duração do período de hipotermia foi adequadamente caracterizado e apontado como determinante primordial da controvérsia entre os estudos anteriores. De acordo com esses estudos, cujos resultados foram relatos recentemente no *American Neuroscience Meeting* (Coimbra et al, 1993), ao atingir-se uma duração mínima que se situa em torno de 5 horas, a hipotermia moderada (33°C) iniciada 2 horas após a recirculação confere ampla, mas geralmente incompleta proteção, tanto às estruturas prosencefálicas caracterizadas por um processo degenerativo mais lento, como a região CA1 e o córtex cerebral, como aquelas cuja morte neuronal se instala precocemente, como o estriado. À medida que o início do tratamento hipotérmico é ainda mais postergado, reduz-se a magnitude da proteção e esta passa a restringir-se às regiões onde a morte neuronal se desenvolve mais lentamente, de tal forma que somente a região CA1 é protegida ao iniciar-se o período hipotérmico ao nível de 12 horas de recuperação. Finalmente, nenhuma proteção é determinada por uma hipotermia de 5 horas de duração iniciada 24 horas após o insulto isquêmico.

A continuidade da investigação demonstrou que, quando iniciada 2 horas após a recirculação, a hipotermia moderada mostra efetividade diversa conforme a sua duração (4,5,7 ou 10 horas) e a região prosencefálica considerada. De uma forma geral, no entanto, o melhor resultado protetor é evidenciado com uma duração de 7 horas, tendendo a desaparecer quando a hipotermia é prolongada por 10 horas (Coimbra et al, 1993; Coimbra e Wieloch, 1994b). Por outro lado, a redução da temperatura para

28°C com manutenção dos demais parâmetros não leva a melhores resultados (Coimbra e Wieloch, 1994b).

Os dados mais recentes demonstram que o efeito protetor de um período de 7 horas de hipotermia moderada, induzida somente após decorridas 2 horas da recirculação, é ainda observado no rato Wistar aos 2 meses de sobrevida, apesar de que em menor magnitude (Coimbra et al, 1994b). No mesmo estudo observou-se que, da mesma forma que os animais não tratados, os animais submetidos ao tratamento hipotérmico desenvolvem espontaneamente um período de hipertermia entre o final do primeiro e o final do terceiro dia de sobrevida. A administração efetiva de antipiréticos após o término da hipotermia faz com que o aspecto histológico de cérebro da maioria dos animais seja quase indistinguível daquele observado em cérebros jamais submetidos à isquemia. Evidencia-se assim, (1) que as células neuronais dos animais submetidos a um tratamento hipotérmico efetivo, instituído horas após a recirculação, permanecem vulneráveis a um insulto hipertérmico; (2) que a morte neuronal pode progredir lentamente, mesmo após a primeira semana de sobrevida, em animais isoladamente tratados com um único período de hipotermia se, nos dias subsequentes ao tratamento, o cérebro pós-isquêmico for exposto a um período de hipertermia; (3) que a efetividade da hipotermia é largamente subestimada em modelos de animais que posteriormente desenvolvem hipertermia, sendo provavelmente bem maior do que aquela evidenciada no animais não tratados com antipiréticos subsequentemente.

Agregando-se aos dados relatados acima, obtidos em modelos de isquemia prosencefálica global, acumulam-se numerosos estudos levados a efeito em modelos de isquemia focal, que mimetizam a situação do AVC, mas que não têm explorado satisfatoriamente a questão dos efeitos da hipotermia induzida adentro do período pós-isquêmico. A maior parte dos modelos utilizados fundamenta-se na oclusão *permanente* unilateral da artéria cerebral média (Baker et al, 1991; Onesti et al, 1991; Baker et al 1992). Buscam, portanto, conceitualmente, avaliar os efeitos da hipotermia sobre a área de tecido nervoso ainda em sofrimento circulatório parcial, mas potencialmente viável que circula o núcleo do infarto ("zona de penumbra"). A redução da área de infarto demonstrada por esses pesquisadores evidencia que a hipotermia pode favoravelmente atuar sobre os mecanismos fisiopatológicos atuantes nessa zona.

Outros estudos utilizaram modelos de oclusão vascular *reversível* (Chen et al, 1992; Morikawa et al, 1992), mas possivelmente influenciados pelos conceitos de Busto e seus colegas (1989a), que sugeriam profundas limitações nos efeitos da hipotermia pós-isquêmica, mantiveram os animais hipotérmicos apenas durante a oclusão. Seus resultados, igualmente favoráveis em referência à redução da magnitude da área de infarto, relacionam-se entre os atribuídos aos efeitos da hipotermia sobre a zona de penumbra.

Outros estudos (Hoffman et al, 1991; Xue et al, 1992), também fundamentados em modelos de oclusão vascular focal transitória, têm apenas prolongado a hipotermia intra-isquêmica ao longo de um prazo restrito do período pós-isquêmico (60 a 90 minutos), de forma que os efeitos favoráveis observados

não atingem diferencialmente mecanismos fisiopatológicos ativos ao longo de uma ou de outra fase. Importa ressaltar, no entanto, que os efeitos favoráveis da hipotermia observados em modelos de isquemia focal, são aparentemente permanentes (Baker et al, 1992).

## **MECANISMOS ENVOLVIDOS**

Ao longo do tempo em que a proteção neuronal propiciada pela hipotermia manteve-se reconhecida apenas em relação ao período intra-isquêmico, consolidou-se a hipótese de que a depressão metabólica fosse o mecanismo determinante de seus efeitos. Verificou-se que, para cada redução da temperatura de cerca de 10°C, obtém-se uma demanda por oxigênio até 3 vezes inferior, assumindo-se um aumento proporcional do período de tolerância do tecido nervoso à isquemia (Michenfelder e Theye, 1968).

Inspirada nessa proposta, uma corrente importante de pesquisadores passou a dedicar-se ao teste de agentes farmacológicos que, de forma similar, pudesse contrabalançar os efeitos da hipóxia/isquemia, através da redução do consumo de oxigênio. O anestésicos gerais, devido à sua capacidade de deprimir o metabolismo do tecido nervoso, constituíram-se no alvo preferencial da atenção desses grupos.

A comparação dos efeitos de diversos fármacos sobre os resultados histopatológicos da isquemia, no entanto, indica que o efeito protetor proporcionado pela hipotermia leve (35°C) supera largamente os efeitos de anestésicos capazes de produzir uma depressão metabólica bastante superior ao verificado a esse nível de temperatura (Todd e Warner, 1992). Adicionalmente, ao contrário da natureza da relação documentada entre a temperatura e a atividade metabólica (Michenfelder e Theye, 1968), a relação entre a temperatura intra-isquêmica e a perda neuronal resultante não é logarítmica. Assim, para uma dada duração do insulto isquêmico, observa-se que o efeito propiciado pela redução da temperatura de 39°C para 36°C sobre o número de neurônios remanescentes é apenas discreto, verificando-se quase completa proteção quando se atinge níveis próximos de 34°C (Todd e Warner, 1992).

A presença desse nível crítico pode ser resultante dos efeitos da temperatura sobre a atividade das proteínas não estruturais, incluindo enzimas e receptores, o que implica em uma alteração generalizada da neuroquímica do tecido isquêmico e pós-isquêmico. Dessa forma, múltiplos mecanismos poderiam contribuir para os efeitos observados em ambos os períodos: (1) redução de liberação de neurotransmissores excitatórios e da sensibilidade de seus receptores, com conseqüente redução do influxo de cálcio (Busto et al, 1989b); (2) redução da atividade de enzimas lipolíticas e proteolíticas destruidoras da citoarquitetura neuronal, contrabalançando, portanto, os efeitos do cálcio sobre elas; (3) redução da formação de radicais livres; (4) modulação do processo inflamatório que acompanha a lesão do tecido nervoso, e que tem a micróglia como o mediador celular mais importante.

A interdependência existente entre a temperatura e o processo inflamatório torna esse último item especialmente atrativo. O processo inflamatório que acompanha a lesão aguda do

tecido nervoso envolve a transformação de células microgliais em macrófagos e a invasão de macrófagos oriundos da corrente sanguínea. A transformação e a invasão são em geral simultâneas, e os macrófagos originados de uma e de outra fonte são dificilmente distinguidos.

No entanto, precedendo em largo tempo a sua transformação em macrófagos, certas alterações funcionais e de expressão gênica são observadas nas células microgliais, caracterizando em seu conjunto o processo de "ativação microglial". Ao contrário do macrófago, que possui um potencial destrutivo relacionado à produção de poderosas neurotoxinas, o papel da micróglia ativada é conhecido. Dada a semelhança morfológica, é possível que esta última represente um estado de exacerbação das funções da micróglia em repouso, que aparentemente participa da homeostasia do tecido nervoso removendo toxinas do espaço extra-celular. Ademais, a micróglia ativada foi encontrada removendo terminais axônicos (excitatórios) do contato com as ramificações dendríticas das células mais vulneráveis à lesão ocorrida, sugerindo uma ação anti-excitotóxica. Em seu conjunto, esses dados indicam que a micróglia deva passar de agente protetor tecidual para elemento destrutivo, ao transformar-se em macrófago. Ao menos no que se refere à lesão isquêmica, a transformação microglial e a invasão macrofágica são coincidentes com o período de hipertermia observado no rato Wistar, sugerindo que esta última possa constituir-se em mediadora daquelas alterações.

Por outro lado, a constatação de que os mecanismos mediados pela degeneração neuronal mantém-se dependentes da temperatura no período pós-isquêmico vem agregar uma nova variável, trazendo novos subsídios para a compreensão dessas relações. Em realidade, a hipotermia induzida antes ou durante o período isquêmico não se limita a este último, vindo a prevalecer após a recirculação ao longo da fase de reaquecimento, que pode tomar mais de 2 horas em alguns estudos, na dependência da profundidade dos níveis hipotérmicos atingidos entre outros fatores. Em paralelo, depreende-se do estudo de Busto e associados (1989a) e de Coimbra e Wieloch (1994a) que a hipotermia pós-isquêmica pode ser tão mais efetiva quanto mais precocemente for instituída. Portanto, os efeitos atribuídos à hipotermia "intra-isquêmica" devem ser de fato considerados como o resultado da combinação da mesma com a hipotermia necessariamente presente no período pós-isquêmico imediato. Considerando-se o fato de que nos primeiros minutos de recirculação ocorre produção de radicais livres em grande quantidade, os efeitos dessa combinação podem ser mais do que somatórios.

Nos casos de isquemia focal, todos os mecanismos neuroquímicos citados podem estar atuantes na zona de penumbra. A influência da temperatura sobre a sua atividade explicaria os efeitos antagônicos da hipo e da hipertermia sobre a extensão da área de infarto.

Adicionalmente a temperatura influencia marcadamente os parâmetros fisiológicos da circulação cerebral. Usualmente o rebaixamento da temperatura deprime vigorosamente a pressão de perfusão e do fluxo sanguíneo cerebrais (Rosomoff, 1954) e, em conseqüência, também a PIC. A formação do edema é profundamente afetada

pela pressão de perfusão (Clasen et al, 1968; Klatzo et al, 1967; Fenstermacher, 1984), e pela temperatura (Clasen et al, 1968; Baker et al, 1991), sendo aquele pelo menos um dos mediadores deste último agente. Portanto, ao impedir, por exemplo, que a progressão do edema e o aumento da PIC venham a comprimir a microvasculatura da zona da penumbra, o controle da temperatura poderia contribuir para a restrição da área infartada. Finalmente, como a demanda metabólica da zona de penumbra deve ser dependente da temperatura, a modulação desta última pode minimizar o grau de isquemia relativa (Hindfelt, 1976), ganhando tempo até a reabsorção do edema e reacomodação da microcirculação.

## PERSPECTIVAS

Os dados apresentados aqui alteram conceitos há muito estabelecidos, relativos à irreversibilidade da lesão isquêmica. Demonstram que o destino da célula neuronal isquêmica está freqüentemente longe da definição por ocasião do término da isquemia. Ao contrário, evidenciam que o controle racional da temperatura, mesmo instituído várias horas ou dias após, pode alterar a progressão da perda neuronal.

Devido ao acúmulo de evidências, não há suporte ético possível para estudos prospectivos na clínica neurológica quanto aos efeitos da hipertermia, devendo adotar-se a sua prevenção rigorosa em virtualmente todas as situações associadas à hipóxia ou à isquemia do sistema nervoso central, de forma imediata e definitiva.

Sob o prisma ético, ainda, torna-se urgente o início de estudos que venham a averiguar os efeitos benéficos que a hipotermia possa propiciar aos recém-nascidos acometidos de asfixia perinatal devido às características peculiares desses pacientes: (1) ausência de outros tratamentos comprovadamente efetivos; (2) sua presença em ambiente hospitalar, já por ocasião da ocorrência do insulto anóxico-isquêmico, estando portanto beneficiado pela disponibilidade imediata dos recursos necessários; (3) o fato de serem mantidos aquecidos ativamente e de forma artificial, como parte da rotina de cuidados adotada nas unidades de tratamento intensivo neonatal. As vítimas de paradas cardíacas revertidas em ambiente hospitalar encontram-se em posição similar, apesar de que nesse grupo em especial, as características próprias de cada caso possam influenciar marcadamente o julgamento da relação risco-benefício.

O tratamento hipotérmico já adotado em alguns centros no manejo de crianças acometidas de síndrome de quase-afogamento (Conn et al, 1978; Wegener and Edwards, 1980) encontra agora suporte nos dados aqui apresentados. Poderá, no entanto, ter seus parâmetros redirecionados de forma a obter-se mais completo benefício para esses pacientes.

O grupo de pacientes portadores de AVC requerem considerações particulares. Se não houvesse ocorrido um crescente interesse no últimos anos pela terapia com agentes trombolíticos, objetivando a recirculação precoce do território vascular ocluído, o tratamento hipotérmico seria relativamente pouco ambicioso, e teria como alvo único a alteração dos processos fisiopatológicos

relativos à zona de penumbra. As indicações e para-efeitos da reversão das oclusões das artérias cerebrais através do uso de agentes trombolíticos, no entanto, afetam e são afetados pela questão da validade do tratamento hipotérmico no AVC.

Apesar de ainda encontrar-se como alvo de estudo multicêntricos, os dados atualmente disponíveis evidenciam que os riscos decorrentes da trombólise no AVC (quais sejam, em especial, a transformação hemorrágica e a magnificação do edema) são profundamente minimizados, enquanto a efetividade dos agentes trombolíticos é maximizada, pela sua administração precoce (dentro das primeiras 3 horas a partir da instalação das manifestações clínicas). A recirculação assim obtida, resultaria em melhor recuperação neurológica.

Em sendo indicada a recirculação precoce do AVC, os conceitos relativos à lesão de reperusão devem ser retomados com vigor (Hallenbeck and Dutka, 1990). De acordo com eles, é paradoxalmente por ocasião da recirculação do tecido nervoso isquêmico que se ativam reações neuroquímicas nocivas, entre as quais, em especial a formação de radicais livres determinada pela restauração da oferta de oxigênio, acentuando profundamente a agressão não apenas do tecido nervoso mas também da microvasculatura. A lesão determinada pela reperusão afeta marcadamente as células endoteliais dos capilares cerebrais, comprometendo, sobremaneira e prolongamente, e efetividade da circulação sanguínea. Não há como, portanto, avaliar-se qual a extensão de tecido nervoso ou população celular que somente se torna irreversivelmente lesada a partir do restabelecimento do fluxo sanguíneo à área considerada "infartada".

Sendo a produção dessas neurotoxinas dependentes da temperatura do organismo, caracteriza-se a hipotermia como agente protetor nesse momento crítico para a definição da lesão neuronal. Parece, portanto, conceitualmente viável a hipótese de que o rebaixamento da temperatura, ao ser obtido antes da recirculação, possa acarretar resultados benéficos e duradouros, que venham compensar o retardamento desta última, necessários para a indução hipotérmica.

Em contrapartida, a efetividade dos agentes trombolíticos, cujos mecanismos envolvem também atividade enzimática dependente de temperatura, bem como seus principais para-efeitos indesejáveis, podem também ser inibidos pela hipotermia. Há portanto uma evidente necessidade de que essas questões sejam respondidas por uma investigação implementada de forma racional a nível experimental, em paralelo aos estudos clínicos atualmente em andamento, relativos aos resultados da terapêutica trombolítica, para que, se for o caso, a terapia combinada possa ser submetida a estudos clínicos prospectivos melhor planejados.

Finalmente, os estudos neurofarmacológicos utilizando modelos animais de isquemia cerebral devem atentar para os efeitos das drogas testadas sobre a temperatura do organismo, que podem se manifestar por longo tempo durante a fase que se segue à recirculação, afetando o resultado histopatológico final. Em contrapartida, nenhum estudo clínico deve ser levado a efeito sob a inspiração de investigações experimentais nas quais a variável temperatura não foi adequadamente controlada.

Em resumo, a revisão aqui apresentada indica a necessidade urgente da mudança de atitude em relação ao valor da tempera-

Em resumo, a revisão aqui apresentada indica a necessidade urgente da mudança de atitude em relação ao valor da temperatura na prevenção, tratamento e investigação terapêutica de todas as situações associadas à agressão anóxica/isquêmica do tecido nervoso.

### SUMMARY

This work is a critical review of the effects of temperature changes on the establishment of ischemic brain damage following recirculation. The applications and perspectives for clinical practice are emphasized.

### KEY WORDS

Brain ischemia. Hyperthermia. Hypothermia.

### Bibliografia

- 1 ADAMS, R. D. & VICTOR, M. (1993) - *Principles of Neurology*. New York, Mc Graw Hill, Inc.
- 2 BAKER, C. J.; ONESTI, S. T.; BARTH, M.; PRESTIGIACOMO, C. L. & SOLOMON, R. A. (1991) Hypothermic protection following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Surg Neurol* 36:175-180.
- 3 BAKER, C. J.; ONESTI, S. T. & SOLOMON, R. A. (1992) Reduction by delayed hypothermia of cerebral infarction following middle cerebral artery occlusion in the rat: a time-course study. *J Neurosurg* 77:438-444.
- 4 BOLTE, R. G.; BLACK, P. G.; BOWERS, R. S.; THORNE, J. K. & CORNELI, H. M. (1988) The use of extracorporeal rewarming in a child submerged for 66 minutes. *JAMA* 260:377-379.
- 5 BROTT, T. & REED, R. L. (1989) Intensive care for acute stroke in the community hospital setting: the first 24 hours. *Stroke* 20:694-697.
- 6 BRUMBERG, J. A.; REILLY, E. L. & DOTY, D. B. (1974) Central nervous system consequences in infants of cardiac surgery using deep hypothermia and circulatory arrest. *Circulation* 49/50(Suppl 2):60-68.
- 7 BUCHAN, A. M. & BARNETT, H. J. M. (1991) Ischaemic disorders. In: *Clinical Neurology* (Swash M, Oxbury J, eds), Edinburgh, Churchill Livingstone, pp 924-952.
- 8 BUSTO, R.; DIETRICH, W. D.; GLOBUS, M. Y-T & GINSBERG, M. (1989a) Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury. *Neurosci Lett* 101:299-304.
- 9 BUSTO, R.; DIETRICH, W. D.; GLOBUS, M. Y-T; VALDÉS, I.; SCHEINBERG, P. & GINSBERG, M. D. (1987) Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cerebr Blood Flow Metabol* 7:729-738.
- 10 BUSTO, R.; GLOBUS, M. Y-T; DIETRICH, W. D.; MARTINEZ, E.; VALDÉZ, I. & GINSBERG, M. D. (1989b) Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in the rat brain. *Stroke* 20:904-910.
- 11 CAROLL, M. & BECK, O. (1992) Protection against hippocampal CA1 cell loss is dependent on delay of initiation and duration. *Metab Brain Dis* 7:45-50.
- 12 CHEN, H.; CHOPP, M. Z. G. & GARCIA, J. H. (1992) The effect of hypothermia on transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cerebr Blood Flow Metab* 12:621-628.
- 13 CLASEN, R. A.; PANDOLFI, S.; LAING, I. & CASEY, D. (1974) Experimental study of relation of fever to cerebral edema. *J Neurosurg* 41:576-581.
- 14 CLASEN, R. A.; PANDOLFI, S.; RUSSELL, J.; STUART, D. & HASS, G. M. (1968) Hypothermia and hypotension in experimental cerebral edema. *Arch Neurol* 19:472-486.
- 15 COIMBRA, C. G.; BORIS-MÖLLER, F.; DRAKE, M. & WIELOCH, T. (1993) Hypo and hyperthermia affect the neuronal survival several hours after brain ischemia in rats. *Soc Neurosci Abstr* 19: (Parte 2):683.6.
- 16 COIMBRA, C. G.; BORIS-MÖLLER, F.; DRAKE, M. & WIELOCH, T. (1994b) Hyperthermia induces delayed neuronal death in the rat forebrain following ischemia. *Em preparação*.
- 17 COIMBRA, C. G.; DRAKE, M. & WIELOCH, T. (1994c), T. Long-lasting effects of delayed postischemic temperature changes: evidences for a chronic encephalopathic process following recirculation. *Em preparação*.
- 18 COIMBRA, C. G. & WIELOCH, T. (1992) Hypothermia ameliorates neuronal survival when induced 2 hours after ischemia in the rat. *Acta Physiol Scand* 146:543-544.
- 19 COIMBRA, C. G. & WIELOCH, T. (1994a) Moderate hypothermia mitigates neuronal damage when initiated several hours following transient cerebral ischemia. *Acta Neuropathol.* 87:325-331.
- 20 COIMBRA, C. G. & WIELOCH, T. (1994d) Duration of postischemic hypothermia is critical for eliciting protection to the rat brain. *Em preparação*.
- 21 CONN, A. W.; EDMONDS, J. F. & BARKER, G. A. (1978) Near-drowning in cold fresh water: Current treatment regimen. *Can Anaesth Soc J* 25:259-265.
- 22 CONNOLLY, J. E.; BOYD, R. J. & CALVIN, J. H. (1962) The protective effect of hypothermia on cerebral ischemia: experimental and clinical application by selective brain cooling in the human. *Surgery* 52:15-24.
- 23 DIETRICH, W. D.; BUSTO, R.; ALONSO, O.; GLOBUS, M. Y-T & GINSBERG, M. D. (1993) Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats. *J Cerebr Blood Flow Metab* 13:541-549.
- 24 EARNEST, M. P. (1983) Emergency Diagnosis and Management of Brain Infarctions and Hemorrhages. In: *Neurologic Emergencies* (Earne M P, eds), New York, Churchill Livingstone, pp 127-160.
- 25 FENSTERMACHER, J. D. (1984) Volume regulation of the central nervous system. In: *Edema* (Staub N C, Taylor A E, eds), New York, Raven Press, Ltd., pp 383-404.
- 26 HALLENBECK, J. M. & DUTKA, A. J. (1990) Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch Neurol* 47:1245-1254.
- 27 HINDELFELT, B. (1976) The prognostic significance of subfebrility and fever in ischaemic cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 53:72-79.
- 28 HIRSCH, H. & MÜLLER, H. A. (1962) Funktionelle und histologische Veränderungen des Kaninchengehirns nach kompletter Gehirnschämie. *Pflugers Arch* 275:277-291.
- 29 HOFFMAN, W. E.; WERNER, C.; BAUGHMAN, V. L.; THOMAS, C.; MILETICH, D. J. & ALBRECHT, R. F. (1991) Postischemic treatment with hypothermia improves outcome from incomplete cerebral ischemia in rats. *J Neurosurg Anes* 3:34-38.
- 30 KELLY, K. J.; GLAESER, P.; RICE, T. B. & WENDELBERGER, K. J. (1990) Profound accidental hypothermia and freeze injury of the extremities in a child. *Crit Care Med* 18:679-680.
- 31 KLATZO, I.; WISNIEWSKI, H.; STEINWALL, O. & STREICHER, E. (1967) Dynamics of cold injury edema. In: *Brain Edema, Proceedings of the Symposium* (Klatzo I, Seitelberger F, eds), New York, Springer-Verlag, pp 554-563.
- 32 KLISTER, J. P.; ROPPER, A. A. & MARTIN, J. B. (1991) Cerebrovascular diseases. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Wilson J D, Braunwald E, Isselbacher K J, Petersdorf R G, Martin J B, Fauci A S, Root R K, eds), New York, McGraw-Hill, Inc., pp 1977-2002.
- 33 KURIOWA, T.; BONNEKOH, P. & HOSSMANN, K-A. (1990) Prevention of postischemic hyperthermia prevents ischemic injury of CA1 neurons in gerbils. *J Cerebr Blood Flow Metab* 10:550-556.
- 34 KVERTINGEN, T. D. & NAESS, A. (1963) Recovery from drowning in fresh water. *BMJ* 1:1315-1318.
- 35 LITTLE, D. M. (1959) Hypothermia. *Anesthesiology* 20:842-877.
- 36 LOUGHEED, W. M. & KAHN, D. S. (1955) Circumvention of anoxia during arrest of cerebral circulation for intracranial surgery. *J Neurosurg* 12:226-239.
- 37 MICHENFELDER, J. D. & THEYE, R. A. (1968) Hypothermia: effect on canine brain and whole body metabolism. *Anesthesiology* 29:1107-1112.
- 38 MILDE, L. N. (1992) Clinical use of mild hypothermia for brain protection: a dream revisited. *J Neurosurg Anesthesiol* 4:211-215.
- 39 MORIKAWA, E.; GINSBERG, M. D.; DIETRICH, W. D.; DUCAN, R. C. & KRAYDIEH, S. (1992) The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cerebr Blood Flow Metab* 12:380-389.
- 40 NEGRIN, J. (1961) Selective local hypothermia in neurosurgery. *N Y State J Med* 61:2951-2965.
- 41 ONESTI, S. T.; BAKER, C. J.; SUN, P. P. & SOLOMON, R. A. (1991) Transient hypothermia reduces focal ischemic brain injury in the rat. *Neurosurgery* 29:369-373.
- 42 PRZELOMSKI, M. M.; ROTH, R. M.; GLECKMAN, R. A. & MARKUS, E. M. (1986) Fever in the wake of a stroke. *Neurology* 36:427-429.
- 43 ROSOMOFF, H. L. & HOLADAY, D. A. (1954) Cerebral blood flow and oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 79:85.
- 44 SIEBKE, H.; BREIVIK, H.; RT, T. & LIND, B. (1975) Survival after 40 minutes' submersion without cerebral sequelae. *Lancet* 1:1275-1277.
- 45 SPETZLER, R. F.; HARDLY, M. N.; RIGAMONTI, D.; CARGER, L. P.; RAUDZENS, P. A.; SHEDD, S. A. & WILKINSON, E. (1988) Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypothermia and barbiturate cerebral protection. *J Neurosurg* 68:868-879.
- 46 TODD, M. M. & WARNER, D. S. (1992) A comfortable hypothesis reevaluated: Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia. *Anesthesiology* 76:161-164.
- 47 TOOLE, J. (1990x) *Cerebrovascular disorders*. New York, Raven Press Ltd.
- 48 VENUGOPAL, P.; OLSZOWKA, J.; WAGNER, H.; VLAD, P.; LAMBERT, E. & SUBRAMANIAN, S. (1973) Early correction of congenital heart disease with surface-induced deep hypothermia and circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 66:375-386.
- 49 WECHSLER, L. R. & ROPPER, A. H. (1986) Management of stroke in the intensive care unit. *Semin Neurol* 6:324-331.
- 50 WEGENER, F. H. & EDWARDS, R. M. (1980) Cerebral support for near-drowned children in a temperate environment. *Med J Aust* 2:135-137.
- 51 YATSU, F. M. (1989) Treatment and prevention of stroke. In: *Merrit's Textbook of Neurology* (Rowland L P, eds), Philadelphia, Lea & Fibiger, pp 231-234.
- 52 YOUNG, R.; ZALNEIRATIS, E. L. & DOOLING, E. C. (1980) Neurological outcome in cold water drowning. *JAMA* 244:1333-1335.
- 53 XUE, D.; HAUNG, Z. G.; SMITH, K.E. & BUCHAN, A. M. (1992) Immediate or delayed mild hypothermia prevents focal cerebral infarction. *Brain Res* 587:6-72.