

# Isquemia encefálica, cascatas vasodilatadoras e alterações bioquímicas

Marcos Augusto Stávale Joaquim<sup>1</sup>, Gustavo Cartaxo Patriota<sup>1</sup>, André de Macedo Bianco<sup>2</sup>

Instituto de Neurociências, São Paulo, SP.  
Serviço de Neurocirurgia do Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP.

## RESUMO

*Procede-se a uma revisão das alterações bioquímicas e hemodinâmicas causadas pela isquemia do tecido nervoso. Trata-se de uma visão introdutória que aborda a fisiopatologia e as repercussões da terapêutica sobre a hemodinâmica encefálica.*

## PALAVRAS-CHAVE

*Isquemia cerebral. Hemodinâmica cerebral. Acidose cerebral. Hipertensão intracraniana. Metabolismo cerebral.*

## ABSTRACT

### **Biochemical and hemodynamic alterations in brain ischemia**

*This is a review on the biochemical and hemodynamic alterations caused by the ischemia in the neural tissue. This text introduce the pathophysiology and the therapeutic effects of this ischemic alterations.*

## KEY WORDS

*Brain ischemia. Cerebral hemodynamic. Cerebral acidosis. Intracranial hypertension. Brain metabolism.*

## Introdução

A isquemia (anóxia isquêmica) não diz respeito apenas à queda do fluxo sanguíneo encefálico (FSE), mas também à queda do conteúdo arterial de oxigênio ( $\text{CaO}_2$ ) e à queda do consumo regional de oxigênio ( $\text{CMRO}_2$ ) por insuficiência de oferta, mostrando relacionar-se a uma alteração da relação fluxo-consumo (oferta-consumo) suficiente para produzir metabolismo anaeróbico.

O FSE normal é de 50 mL/100 g de tecido nervoso/minuto e pode decrescer até 20 mL/100 g de tecido nervoso/minuto sem causar sintomas. Abaixo dessa cifra (limiar superior de fluxo), a atividade elétrica neuronal desaparece, mas o neurônio continua viável, em uma situação denominada penumbra isquêmica. Em situação de penumbra já começa o desenvolvimento do metabolismo anaeróbico. Se o fluxo decresce a valores menores

do que 12 mL/100 g de tecido nervoso/minuto, o metabolismo basal sofre, a anaerobiose se acelera, há grande acidose tecidual e o neurônio morre (limiar inferior de fluxo). Esses fenômenos são heterogêneos na isquemia cerebral difusa, também chamada de isquemia global, pois os neurônios das diferentes topografias têm diferentes demandas metabólicas e, portanto, respondem de maneiras diferentes à queda do fluxo. Essa sensibilidade diferente à anóxia é chamada de fenômeno da vulnerabilidade seletiva. Assim, o cérebro em sofrimento difuso é composto de ilhas de sofrimento em diferentes idades evolutivas, padecendo antes os neurônios de maior consumo basal de  $\text{O}_2$ , geralmente mais recentemente formados na escala ontogenética, como as terceira, quinta e sexta camadas corticais, as células piramidais das camadas CA1 e CA4 do hipocampo e as células de Purkinje do cerebelo. Há importância clínica na maior sensibilidade do lobo frontal nessa situação.<sup>2,8,27</sup>

1. Instituto de Neurociências. São Paulo, SP.

2. Serviço de Neurocirurgia do Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP.

## Isquemia focal

Cada foco isquêmico em sofrimento evolutivo (foco de necrose) é composto de um centro necrótico circundado por um anel de penumbra isquêmica. Este, por sua vez, é circundado por um anel de hiperemia ou região de perfusão de luxo, com vasos dilatados pela acidose tecidual, originária e difundida das áreas centrais e que promove a abertura metabólica da arteríola pré-capilar perilesional. A acidose é um potente dilador da arteríola pré-capilar e o principal controlador da capacidade contrátil dessa estrutura, que também é chamada de sistema de resistência ou de mecanismo de autorregulação da circulação cerebral (MARCC). Nas áreas centrais existe vasoplegia acidótica da microcirculação e nas áreas adjacentes há apenas vasoparesia, até que a acidose seja tão grave que a arteríola pré-capilar perca definitivamente a capacidade contrátil. Quando a arteríola pré-capilar estiver dilatada e plégica, regional ou globalmente, dizemos que o MARCC está abolido.<sup>26</sup>

Um foco isquêmico pode resultar de uma obstrução vascular localizada ou do aparecimento de isquemias localizadas que seguem o fenômeno de vulnerabilidade seletiva em situações de isquemias globais.<sup>28,30</sup>

## Fatores determinantes da intensidade da lesão e classificação da isquemia

A intensidade da isquemia relaciona-se: à intensidade e ao tempo de duração da queda regional ou global da pressão de perfusão encefálica (PPE); às oclusões vasculares focais; à circulação colateral do encéfalo (relacionada à anatomia vascular, à viscosidade sanguínea e às questões pressóricas hidrodinâmicas no sistema tubular, as últimas influenciadas pelos gradientes pressóricos inter e intracompartimentais) e ao fenômeno da vulnerabilidade seletiva.

A isquemia pode ser classificada em: global ou focal; completa ou incompleta, ou seja, com ausência total ou parcial do fornecimento de oxigênio; e em reperfundida ou não reperfundida. A única isquemia global, completa e definitiva é a parada cardiorrespiratória não reanimada. De maneira geral, as isquemias são incompletas e há um mínimo de fornecimento de O<sub>2</sub> tecidual. Em laboratório, o modelo experimental utilizado para estudar as isquemias incompletas é o modelo da reperusão pós-isquêmica, que serviu como base para o estudo da cascata bioquímica de sofrimento neuronal, como veremos à frente. Esta particularidade laboratorial originou o título **síndrome da reperusão**, amplamente utilizado, mas cuja repercussão bioquímica é a mesma das isquemias graves com um fornecimento parcial e insuficiente, mas contínuo, de oxigênio.

## Mecanismo de autorregulação da circulação cerebral na isquemia

O MARCC ou sistema de resistência é representado pela capacidade contrátil da arteríola pré-capilar. Basicamente, sua função é a de manter o FSE constante a despeito das variações da PPE, dilatando-se nas quedas e contraindo-se nas elevações, dentro dos limites funcionais. Essas variações modificam a resistência ao fluxo no sistema tubular. O MARCC também sofre influência da viscosidade sanguínea e das várias alterações metabólicas teciduais, principalmente, da acidose, potente vasodilatadora. Note-se o conceito de que o cérebro isquêmico tem baixo fluxo, mas alto volume sanguíneo encefálico, pela dilatação vascular reativa e, inicialmente, compensatória, mas que, se exagerada, pode provocar grande aumento do volume sanguíneo encefálico (VSE), inchaço cerebral (tumefação; *swelling*) e mesmo aumentar a pressão intracraniana (PIC).<sup>25,33,34</sup>

O MARCC deve ser encarado como um sistema dinâmico. Por exemplo, uma diminuição anêmica da viscosidade sanguínea, no princípio causa vasoconstrição encefálica, pois houve facilitação do fluxo. Entretanto, na anemia progressiva, a insuficiência do transporte de oxigênio volta a dilatar o MARCC.<sup>3,4,24</sup>

## Inchaço e edema cerebral

O inchaço encefálico (hipervolemia) é diferente do edema cerebral (aumento da água intersticial e intracelular). O primeiro deve-se ao aumento do VSE e o último deve-se ao extravasamento de plasma pelas alterações anóxicas da barreira hematoencefálica em direção ao interstício cerebral (edema vasogênico) ou à falência anóxica da bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> com aumento de Na<sup>+</sup> intracelular e da água intracelular (edema citotóxico). Todos esses fenômenos ocorrem na isquemia cerebral e seu entendimento é a base da fisiopatologia do suporte intensivo dos pacientes.

## Cascatas isquêmicas

Após a isquemia cerebral global dois fenômenos básicos, arbitrária e didaticamente estabelecidos, acontecem: as cascatas vasodilatadora e bioquímica.

### *Cascata vasodilatadora*

A cascata vasodilatadora, que gera o inchaço, diz respeito ao fato de que à medida que decresce a PPE,

a arteríola pré-capilar abre-se, diminuindo a resistência cerebrovascular, mantendo compensatoriamente o fluxo e aumentando moderadamente o VSE. Nessa fase, o FSE e o VSE variam de maneira diretamente proporcional, ou seja, a vasodilatação no início aumenta o FSE e o VSE. Em fases avançadas, a vasodilatação pode aumentar a PIC e decrescer, secundariamente, a PPE, variando o FSE e o VSE de maneira inversamente proporcional, ou seja, o VSE aumenta e o FSE diminui. Tornando-se a vasodilatação e o inchaço intensos, a hipertensão intracraniana (HIC) torna-se grave, o que precede a parada circulatória cerebral.<sup>6,14</sup>

A palavra **cascata** advém do fato de que se houver demora em se tratar a causa da HIC e da queda da PPE, como um hematoma, a própria vasodilatação isquêmica e o secundário aumento do VSE mantêm a HIC tardiamente gerando maior queda da PPE, mais vasodilatação isquêmica e aumento adicional da HIC, em um círculo vicioso que culmina com a HIC intratável e a morte encefálica por isquemia.

As ondas patológicas à monitoração da PIC aparecem nas fases avançadas de vasodilatação, quando se inicia a cascata vasodilatadora e aumentos pequenos do VSE por vasodilatação isquêmica, em um compartimento intracraniano sem espaços liquóricos para compensação volumétrica, e causam elevações acentuadas da PIC colocando o doente na fase ascendente da curva de Langfitt. Essas ondas se desfazem em virtude do aumento da pressão arterial média (PAM) sistêmica pelo reflexo de Cushing, que aumenta a PPE, reverte a vasodilatação isquêmica e diminui o VSE, decrescendo a PIC espontaneamente numa fase em que ainda há capacidade contrátil da arteríola pré-capilar. Essas ondas demonstram a exaustão da capacitância do sistema e predizem o aumento exponencial da PIC, indicando tratamento imediato do inchaço. Se o doente segue na fase exponencial da curva de Langfitt, a PAM e a PPE tendem a se encontrar em valores absolutos, a despeito do reflexo de Cushing, a circulação cerebral para, gerando a morte encefálica (PPE = 0). Em seguida, ocorre a hipotensão arterial sistêmica e a PIC, a PPE e a PAM caem simultaneamente até a parada cardiovascular sistêmica.<sup>7,10,19</sup>

Assim, a causa da descompensação da HIC é a vasodilatação em resposta à isquemia pela queda da PPE (PAM-PIC), eventualmente acelerada pela hipóxia hipóxica (insuficiência respiratória) ou isquêmica (choque), pela hipercapnia vasodilatadora (acidose carbônica tecidual encefálica) ou por um aumento do consumo encefálico de oxigênio e glicose (hipertermia e convulsões).<sup>35</sup>

Na evolução da queda da PPE, inicialmente, a vasodilatação compensa diminuindo a resistência cerebrovascular, mantendo o FSE. Quando o FSE cai, o

aumento da extração cerebral de O<sub>2</sub> (diferença arterio-venosa jugular de oxigênio — DAVJO<sub>2</sub> —; extração de maior número de unidades de volume de oxigênio por unidade de volume de sangue que trafega pelo tecido) compensa o sistema mantendo o consumo constante. Quando a extração máxima é vencida, o consumo cai por insuficiência de oferta, gerando isquemia. Um consumo baixo com fluxo baixo e extração alta reflete isquemia. Um consumo baixo com fluxo e extração baixos reflete baixo metabolismo (barbitúricos, hipotermia e morte encefálica).<sup>5</sup>

### *Cascata bioquímica*

A cascata bioquímica diz respeito à sequência de alterações metabólicas teciduais isquêmicas que, no início, são reversíveis, mas tardiamente se mantêm a despeito das reperfusão e reoxigenação teciduais. Assim como a cascata vasodilatadora gera o inchaço, a cascata bioquímica gera o edema (acúmulo de água) vasogênico e o edema citotóxico.

Basicamente, a cascata bioquímica inicia-se com a acidose e o acúmulo de K<sup>+</sup> extracelulares, o que permite a intrusão celular de Ca<sup>2+</sup> e a ativação de fosfolipases que lesam os fosfolípidios das membranas celulares e de suas organelas, liberando ácidos graxos poli-insaturados e, entre eles, o ácido araquidônico, precursor da biossíntese das prostaglandinas e que necessita de O<sub>2</sub> para essa cadeia (função da enzima ciclooxigenase). O O<sub>2</sub> é utilizado e serve como depósito para um elétron, gerando o superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), um radical livre de oxigênio.<sup>11</sup>

Radicais livres são íons ou moléculas com elétrons não pareados em sua órbita mais externa e são oxidantes (peroxidação lipídica). Lesam as membranas celulares, gerando o edema citotóxico e a barreira hematoencefálica, acentuando o edema vasogênico. Além da cadeia das prostaglandinas, há várias outras fontes de radicais livres no encefalo isquêmico: a peroxidase dos neutrófilos acumulados pela inflamação secundária; os radicais provenientes da alteração do metabolismo do óxido nítrico (peroxinitritos); a oxidação das catecolaminas liberadas; a transformação da oxí-hemoglobina em meta-hemoglobina e a aceleração da atividade da xantina-oxidase como via metabólica alternativa para a adenosina acumulada e que não pode ser recaptada para formar ATP em ambiente anóxico. Os radicais livres, ou elementos reativos, também lesam o músculo liso arteriolar promovendo vasodilatação e inchaço adicionais. A disfunção mitocondrial anóxica impede a neutralização dos elementos reativos.<sup>1,9,12,23,32</sup>

O modelo experimental para estudar a cascata bioquímica na isquemia parcial é o fenômeno de

reperusão pós-isquêmica. Isquemias leves reperfundidas geram uma hiperemia reativa transitória e não deletéria (efeito Pasteur). Isquemias graves não são passíveis de reperusão pela oclusão edematosa e trombótica da microcirculação. Isquemias moderadas desencadeiam a cascata bioquímica e permitem o estudo de drogas neutralizadoras, ainda experimentais. A única forma de bloquear a cascata bioquímica é a hipotermia, que reduz a PIC por diminuir o edema cerebral e por ser vasoconstritora, diminuindo também o inchaço.<sup>18</sup>

## O fenômeno da excitotoxicidade isquêmica

Outro fenômeno bioquímico associado à isquemia é a excitotoxicidade isquêmica. A falência anóxica da bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  diminui o potencial de ação neuronal e promove a despolarização anóxica, que pode, ou não, se traduzir por convulsões clínicas ou eletrográficas. Quando a despolarização anóxica atinge o botão pré-sináptico, grandes quantidades de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e o aspartato são liberados na fenda sináptica estimulando a atividade neuronal e o consumo de glicose e oxigênio em ambiente anóxico, o que acentua a acidose láctica e a vasodilatação e acelera as cascatas vasodilatadora e bioquímica. Os bloqueadores de receptores de neurotransmissores excitatórios ainda estão em fase experimental de estudo.

## Integração dos fenômenos

A vasodilatação e o edema, interligados fisiopatologicamente e produzidos, principal e respectivamente pelas cascatas vasodilatadora e bioquímica, introduzem o doente na curva de Langfitt. Todos esses fenômenos são acelerados pela insuficiência respiratória (anóxia anóxica) e por graves deficiências de hemoglobina que impedem o transporte de  $\text{O}_2$ . Desbalanços adicionais da relação oferta-consumo de  $\text{O}_2$  também ocorrem em situações de aumento de consumo como convulsões e hipertermia, que acentuam o sofrimento isquêmico. Nota-se que o cérebro isquêmico é hipermetabólico e hipertérmico, o que pode ser constatado pela monitorização da temperatura cerebral.<sup>17</sup>

## Evolução da isquemia para hipertensão intracraniana sem e com reperusão

Após o aparecimento da vasodilatação cerebral isquêmica associada ao aumento do VSE, pode haver aumento progressivo da PIC e queda associada da pressão de perfusão encefálica. Assim, teremos um cérebro com hipofluxo, mas com hipervolemia intrínseca. Se não houver reperusão, a PIC, que é igual à pressão venosa encefálica, atingirá os níveis da PAM, e o fluxo será nulo. Nessa fase, as veias estão dilatadas e o fluxo para, pois o gradiente pressórico arteriovenoso torna-se zero.<sup>13</sup>

Se houver reperusão numa fase em que já existe grande acidose tecidual, a devolução de uma pressão de perfusão normal a um leito vascular dilatado produzirá uma fase hiperêmica, com aumento do fluxo e do volume sanguíneo encefálicos. Posteriormente, o aumento do volume sanguíneo encefálico elevará novamente a PIC e o fluxo tenderá a diminuir, embora o VSE continue aumentando. Assim, teremos uma fase hiperêmica seguida de uma fase oligoêmica, ambas descritas anteriormente.<sup>15,16,20-22,31</sup>

Portanto, no inchaço progressivo sem reperusão, não ocorre a fase hiperêmica, diferentemente do inchaço que passou por uma fase de reperusão. A reperusão poderia ser associada à drenagem de um hematoma ou à reanimação de uma parada cardiorrespiratória.

A maior gravidade do inchaço e do edema isquêmicos ocorre do terceiro ao quinto dia após a lesão isquêmica inicial.

## Princípios terapêuticos

O tratamento da isquemia cerebral é a reperusão precoce e o equilíbrio da relação oferta-consumo, normalizando-se a PPE (oferta) ou diminuindo-se o consumo ( $\text{CMRO}_2$ ). Interferências bioquímicas diretas ainda são experimentais. A melhora da lesão em evolução é conseguida por meio de medidas hemodinâmicas para a reoxigenação (decúbito elevado, hiperventilação, manitol, hipertensão arterial induzida) e de medidas de diminuição de consumo (hipotermia e barbitúricos). Essas medidas regulam a PPE e a PIC para reperfundir o cérebro isquêmico e impedir o sofrimento adicional, mas não bloqueiam a lesão isquêmica bioquímica inicial. A hipotermia bloqueia a cascata bioquímica, é neuroprotetora ao nível celular, diminui os edemas citotóxico e vasogênico e também é vasoconstritora, bloqueando a cascata vasodilatadora. A hipotermia interfere nos limiares superior e

inferior de fluxo, reduz o consumo, equilibra a relação oferta-consumo e causa vasoconstrição e consequente diminuição da PIC. Os barbitúricos interferem apenas com o limiar superior do fluxo, equilibrando, nessa fase, a relação oferta-consumo e diminuindo o VSE e a PIC, mas não interferem com o limiar inferior do fluxo, abaixo do qual, com ou sem seu uso, os neurônios morrem. Assim, os barbitúricos não têm papel neuroprotetor, administrados antes ou depois da isquemia, o que não os invalida como vasoconstritores cerebrais e potentes tratadores da HIC na prevenção de isquemias secundárias por déficits tardios da PPE.

Assim, após o insulto anóxico isquêmico, essas medidas de suporte intensivo só exercem sua função no tratamento se existe HIC, como vasoconstritores cerebrais, na falência das medidas terapêuticas basais de suporte. Se não há HIC, eles não exercem papel neuroprotetor, principalmente após a reperfusão e reoxigenação teciduais. A única medida terapêutica que pode ser interessante na ausência da HIC é a hipotermia, por seu efeito bloqueador da cascata bioquímica e neuroprotetor ao nível celular.<sup>29</sup>

## Referências

- Ames A, Nesbett FB. Pathophysiology of the cell death: II. changes in plasma membrane permeability and cell volume. *Stroke*. 1983;14:227-33.
- Astrup J, Siesjo BK, Symon C. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12:723-5.
- Auer LM, Ishiyama N, Pucher R. Cerebrovascular response to intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987;84:124-8.
- Casson IR, Pellman EJ, Viano DC. Postischemic reperfusion: ultrastructural blood-brain barrier and hemodynamic correlative changes in a awake model of transient forebrain ischemia. *Neurosurgery*. 2006;59:E1152.
- Cruz J. Monitorização hemodinâmica e metabólica cerebral em humanos. *Arq Bras Neurocir*. 1992;11:209-15.
- Grubb Jr. RL, Raichle ME, Phelps ME, Patcheson PA. Effects of increased intracranial pressure on cerebral blood volume, blood flow and oxygen utilization in monkeys. *J Neurosurg*. 1975;43:385-98.
- Hekmatpanah J. Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure. *J Neurosurg*. 1970;32:21-9.
- Hossmann KA. Post-ischemic resuscitation of the brain: selective vulnerability versus global resistance. *Progress Brain Research*. 1985;63:3-17.
- Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery*. 1990;27:1-11.
- Johnston IH, Rowan JO, Park DM, Rennie MJ. Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. 5. Effects of episodic intracranial pressure waves in primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1975;38:1076-82.
- Kempinski O, Shohami E, Von Lubitz D, Hallenbeck JM, Feuerstein G. Postschemic production of eicosanoids in gerbil brain. *Stroke*. 1987;18:111-9.
- Kinuta Y, Kikuchi H, Ishikawa M, Kumura M, Itokawa Y. Lipid peroxidation in focal cerebral ischemia. *J Neurosurgery*. 1989;71:421-9.
- Langfitt TW, Kassell NF, Weinstein JD. Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology*. 1965;15:761-73.
- Langfitt TW, Weinstein JD, Kasse NF. Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology*. 1865;15:622-41.
- Lassen NA. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet*. 1066;2:1113-5.
- Lenzi G, Franckowiak RSJ, Jones T. Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982;2:321-35.
- Levy DE, Pike RL, Uiter RL. Delayed dissociation of cerebral blood flow and metabolism following stroke in gerbils. *Neurology*. 1978;28:378-9.
- Levy DE, Van Uiter RL, Pike CL. Delayed post-ischemic hypoperfusion: a potentially damaging consequence of stroke. *Neurology*. 1979;29:1245-52.
- Lowell HM, Bloor BM. The effect of increased intracranial pressure on cerebrovascular hemodynamics. *J Neurosurg*. 1971;34:760-9.
- Marshall LF, Durity F, Lounsbury R, Graham DI, Welsh F, Langfitt TW. Experimental cerebral oligoemia and ischemia produced by intracranial hypertension. Part 1. Pathophysiology, electroencephalography, cerebral blood flow, blood-brain barrier, and neurological function. *J Neurosurg*. 1975;43:308-17.
- Marschall LF, Graham DI, Durity F, Lounsbury R, Welsh F, Langfitt TW. Experimental cerebral oligoemia and ischemia produced by intracranial hypertension. Part 2. Brain morphology. *J Neurosurg*. 1975;43:318-22.
- Marshall LF, Welsh F, Durity F, Lounsbury R, Graham DI, Langfitt TW. Experimental cerebral oligoemia and ischemia produced by intracranial hypertension. Part 3. Brain energy metabolism. *J Neurosurg*. 1975;43:323-8.
- Melgar MA, Rafols J, Groos D, Diaz FG. Postschemic reperfusion: ultrastructural blood-brain barrier and hemodynamic correlative changes in a awake model of transient forebrain ischemia. *Neurosurgery*. 2005;56:571-82.
- Miller JD, Garibi J, North JB, Teasdale GM. Effects of increased arterial pressure on blood flow in the damaged brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975;38:657-65.
- Nemoto EM, Snyder JV, Carroll RG, Morita H. Global ischemia in dogs: cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and autoregulation. *Stroke*. 1975;6:425-31.
- Olsen TS, Larsen B, Herning M, Skriver EB, Lassen NA. Blood flow and vascular reactivity in collaterally perfused brain tissue: evidence of an ischemic penumbra in patients with acute stroke. *Stroke*. 1983;14:332-42.
- Rehncrona S, Rosen I, Siesjo BK. Brain lactic acidosis and ischemic cell damage. I – Biochemistry and neurophysiology. *J Cerebral Blood Flow Metab*. 1981;1:297:311-4.
- Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I. Pathophysiology. *J Neurosurg*. 1982;77:169-84.
- Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II. Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg*. 1992;77:337-54.
- Symon L, Branstson NM, Strong AJ. Autoregulation in acute focal ischemia. An experimental study. *Stroke*. 1981;7:547-54.

31. Todd NV, Picozzi P, Crockard H, Russel RWR. Reperfusion after cerebral ischemia: influence of duration of ischemia. *Stroke*. 1986;17:460-6.
32. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol*. 1991;71:1185-95.
33. Waltz AG. Effects of PaCO<sub>2</sub> on blood flow and microvasculature of ischemic and non ischemic cerebral cortex. *Stroke*. 1970;2:27-37.
34. Wood JH, Kee DB. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke*. 1985;16:765-72.
35. Zwetnow N, Kjällquist A, Siesjö BK. Cerebral blood flow during intracranial hypertension in relation to tissue hypoxia and to acidosis in cerebral extracellular fluids. *Prog Brain Res*. 1968;30:87-92.

**Endereço para correspondência**

Marcos Augusto Stávale Joaquim  
Alameda Campinas, 1.360, 16º andar  
01404-002 — São Paulo, SP  
Email: marcos.stavale@terra.com.br