



ISQUEMIA CEREBRAL EM CÃES E GATOS

Fernanda Figueiredo Mendes^{1*}, Danilo Ferreira Rodrigues¹, Yandra Cássia Lobato do Prado², Eugênio Gonçalves de Araújo³

¹Doutorando(a) do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil (*Email: nanda_vt@yahoo.com.br).

²Pós-doutoranda do Programa Nacional de Pós-doutorado CAPES da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

³Professor Doutor do Setor de Patologia Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil.

Recebido em: 06/05/2013 – Aprovado em: 17/06/2013 – Publicado em: 01/07/2013

RESUMO

A isquemia cerebral, comumente chamada de acidente vascular encefálico isquêmico, promove a morte de neurônios e células da glia, por necrose e apoptose, somada a inflamação cerebral e neurotoxicidade devido à ausência abrupta do fluxo sanguíneo para o cérebro ou regiões encefálicas. É uma afecção comum em humanos e começa a ganhar atenção na clínica de cães e gatos. Quadros comuns à rotina da clínica médica de animais de companhia como neoplasias, traumatismos encefálicos, hipotensão severa, convulsões, tromboembolismo, doenças cardiovasculares e choque, são predisponentes ao surgimento da isquemia cerebral nesses animais, o que pode ter como consequência lesões neurológicas irreversíveis ou mesmo a morte do animal. A conduta do médico veterinário no momento do atendimento ao identificar o quadro de isquemia cerebral é um fator determinante para o prognóstico da doença, pois quanto mais rápido o tratamento, menor o grau de alteração e maior a possibilidade de recuperação do paciente. O conhecimento do clínico veterinário sobre a fisiopatologia da isquemia cerebral, mecanismos de ação dos agentes neuroprotetores, bem como as indicações para cada tipo de quadro isquêmico, espécies animais a serem utilizados, e até mesmo a aplicabilidade de determinados agentes frente à realidade econômica do proprietário é indispensável para o sucesso no tratamento do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Animais de companhia, Isquemia encefálica, Medicina Veterinária, neurologia

CEREBRAL ISCHEMIA IN DOGS AND CATS

ABSTRACT

Cerebral ischemia, commonly called as ischemic stroke, promotes the death of neurons and glial cells, necrosis and apoptosis, in addition to brain inflammation and neurotoxicity due to the abrupt absence of blood flow to the brain or brain regions. It is a common condition in humans and begins to gain attention in the clinic of dogs

and cats. Common frameworks for routine clinical care of pets as tumors, traumatic brain injury, severe hypotension, convulsions, thromboembolism, cardiovascular disease and shock, are predisposing to the onset of cerebral ischemia in these animals, which can result in irreversible neurological damage or even the death of the animal. The conduct of the veterinarian to identify cerebral ischemia is a determining factor for the prognosis of the disease, because the faster the treatment, the lower the degree of change and the greater the possibility of recovery of the patient. The knowledge of the veterinary practitioner on the pathophysiology of cerebral ischemia, mechanisms of action of neuroprotective agents, as well as indications for each type of ischemic, animal species to be used, and even the applicability of certain agents against the economic reality of the owner is indispensable for the successful treatment of the patient.

KEYWORDS: Brain ischemia, neurology, pets, Veterinary Medicine

INTRODUÇÃO

Os avanços científicos e tecnológicos alcançados pela Medicina Veterinária possibilitaram o aumento na expectativa de vida dos animais, e o diagnóstico de enfermidades que previamente eram consideradas de ocorrência improvável. Como exemplo, pode-se citar as doenças cerebrovasculares isquêmicas (isquemia cerebral), que há anos são frequentemente observadas em humanos, mas que apenas recentemente estão sendo relatadas na Medicina Veterinária em cães e gatos.

Durante as lesões cerebrovasculares isquêmicas ocorre a ausência abrupta do fluxo sanguíneo para o cérebro, processo conhecido como isquemia cerebral, que promove a morte de neurônios e células da glia, por necrose e apoptose, somada a inflamação cerebral e neurotoxicidade. O restabelecimento do fluxo sanguíneo para a área isquêmica neste órgão é denominado de reperfusão cerebral, sendo considerado o tratamento mais efetivo. Entretanto, o retorno abrupto de oxigênio para essas regiões isquêmicas ocasiona a promoção e exacerbação de reações bioquímicas em células isquêmicas ainda viáveis, e pode levar a disfunção e morte celular dessas. Esse quadro é conhecido como lesão de isquemia e reperfusão cerebral (I/R cerebral).

A isquemia cerebral pode causar lesões neurológicas irreversíveis ou mesmo a morte do animal, sendo a conduta do médico veterinário um fator determinante no prognóstico da doença, pois quanto mais rápido o tratamento, menor o grau de alteração e maior a possibilidade de recuperação completa do paciente. Em Medicina Veterinária esse tipo de alteração neurológica está associado a neoplasias, traumatismos encefálicos, hipotensão severa, convulsões, tromboembolismo, doenças cardiovasculares e choque (RAURELL et al., 2007; NEVES et al., 2010; FINNIE, 2012).

Dentre os pacientes de risco à isquemia cerebral, destacam-se os cães e gatos geriátricos, neonatos e pediátricos. Os pacientes geriátricos compõem um importante grupo susceptível a enfermidades neurológicas isquêmicas, ocasionadas principalmente por lesões intracranianas. Já os animais neonatos advindos de um parto laborioso, ou que passam por estresse físico, como frio ou calor intenso, podem desenvolver o quadro de encefalopatia hipóxico isquêmica.

No caso de animais pediátricos, com idade entre duas semanas a seis meses, a isquemia cerebral está associada principalmente a traumatismos cranianos, em decorrência da hiperatividade nesta idade. Portanto, é imprescindível

que o médico veterinário, diante de um animal com alterações neurológicas, consiga realizar um exame elucidativo e um tratamento satisfatório que possa evitar lesões permanentes, sendo o conhecimento da cascata fisiopatológica do processo de I/R cerebral fundamental, pois respalda o desenvolvimento e a utilização de métodos que reduzam as lesões, e recuperem áreas cerebrais ainda viáveis, promovendo desta forma a neuroproteção.

O termo neuroproteção é utilizado para denominar a intervenção, não necessariamente farmacológica, que atua diretamente nos mecanismos intracelulares da cascata isquêmica cerebral para promover o resgate de áreas ainda viáveis que sofreram hipoperfusão. Normalmente, essas regiões localizam-se circunjacentes à zona de infarto, e são denominadas de zonas de penumbra. Neste contexto, o meio utilizado para essa intervenção é denominado de agente neuroprotetor (FREITAS et al., 2005). Os agentes neuroprotetores podem variar entre meios físicos, como a hipotermia, e agentes químicos, como antiinflamatórios, anestésicos, vitaminas e antioxidantes fitoterápicos. Porém, a eficácia destes agentes ainda é controversa, em decorrência das diferentes respostas fisiológicas apresentadas nas espécies animais, tipos de isquemia cerebral e graus de lesão. Devido a essas diferenças, ainda existe a necessidade de estudos acerca das respostas de diferentes espécies animais aos mais variados agentes neuroprotetores, para que se possa chegar a um tratamento adequado.

Assim como torna-se importante o conhecimento da fisiopatologia da isquemia cerebral, o médico veterinário também deve possuir o conhecimento mínimo acerca do mecanismo de ação dos agentes neuroprotetores, bem como as suas indicações para cada tipo de quadro de isquemia cerebral, espécies animais a serem utilizados, e até mesmo a aplicabilidade de determinados agentes frente a realidade econômica do proprietário.

Diante do exposto, o objetivo com este trabalho é apresentar uma revisão da literatura que esclareça os principais aspectos sobre isquemia cerebral em cães e gatos.

ASPECTOS GERAIS SOBRE O ENCÉFALO

O sistema nervoso central (SNC) é anatomicamente dividido em encéfalo e medula espinhal. O encéfalo está localizado dentro do crânio e é subdividido basicamente em três partes: cérebro, cerebelo e tronco encefálico. O cérebro é formado pelo telencéfalo e diencefalo. O telencéfalo corresponde aos dois hemisférios cerebrais, e possui quatro lobos: frontal, parietal, temporal e occipital. Já o diencefalo compreende o tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo. O tronco encefálico, localizado entre a medula e o diencefalo, é dividido em: mesencéfalo, porção mais rostral; ponte, no terço médio; e o bulbo, situado caudalmente. O cerebelo situa-se dorsalmente ao bulbo e a ponte. Este também é dividido em dois hemisférios e subdividido em três regiões principais: lobos rostrais, caudal e floclonodular (FEITOSA, 2004).

O funcionamento do encéfalo é bastante complexo, sendo que cada estrutura possui funções motoras e cognitivas ativadas por pulsos elétricos produzidos pelos neurônios, células responsáveis pelo recebimento e envio de informações em resposta a estímulos internos e externos. Cada pulso elétrico representa uma ação ou reação, que pode ser motora ou de cognição de acordo com a região do cérebro estimulada. As ações mais básicas de cada parte do encéfalo estão descritas no Quadro 1 (MARIEB, 2012).

QUADRO 1 – Partes do encéfalo e suas funções

Encéfalo	Divisão	Subdivisão	Principal função
Cérebro	Telencéfalo	Lobo frontal*	Intelecto, aprendizagem, atividade motora, estado de alerta, interação com o ambiente
		Lobo parietal**	Informações sensitivas como dor, propriocepção, toque
		Lobo temporal*	Informações auditivas e comportamentos complexos instintivos
		Lobo occipital	Informação visual
	Diencefalo	Tálamo	Dor e propriocepção
		Hipotálamo	Controle de apetite, sede, regulação da temperatura, balanço hidro-eletrolítico, sono e respostas comportamentais
		Epitálamo	Conexão entre o sistema límbico e outras áreas do cérebro
		Subtálamo	Funções motoras
Tronco encefálico	Mesencéfalo		Nível de consciência,
	Ponte		Posicionamento da cabeça
	Bulbo		Ritmo respiratório, cardíaco, pressão arterial
Cerebelo	Lobo rostral		Equilíbrio, tônus muscular e atividade motora
	Lobo caudal		
	Lobo floclonodular		

Fonte: Adaptado de FEITOSA, 2004; MARIEB, 2012.

* Nestes lobos existe o sistema límbico, composto pelo hipocampo e amígdala, responsáveis pelo comportamento inato de proteção, sobrevivência, instintos maternos, sexuais, agressividade e medo.

** Nos animais, o lobo parietal não é tão importante para as informações sensitivas quanto o tálamo.

Dentre as estruturas encefálicas, o cérebro é a que demanda maior suprimento de oxigênio e nutrientes de forma contínua e acentuada. Para o cumprimento dessas exigências metabólicas, se faz necessária a regulação da circulação sanguínea arterial pelo controle da pressão de perfusão cerebral (PPC). A PPC é expressa na seguinte fórmula: $PPC = PA - PIC$, sendo que PA corresponde à pressão arterial média e PIC à pressão intracraniana. Além disso, o fluxo sanguíneo cerebral apresenta um controle bioquímico dependente dos níveis de O_2 e CO_2 no sangue, que estimulam a vasodilatação ou vasoconstrição de acordo com a necessidade (RAURELL et al., 2007; GODOY et al., 2010).

A manutenção do equilíbrio metabólico cerebral está diretamente relacionada ao aporte sanguíneo para esse órgão, que é proveniente das artérias carótidas e basilares. Na maioria das espécies, esses vasos sanguíneos enviam sangue ao conjunto de artérias conhecidas como polígono de Willis, que origina diferentes ramos arteriais responsáveis pela nutrição de várias regiões do cérebro, os principais são: artéria cerebral rostral, que irriga o córtex cerebral frontal; a artéria cerebral média, que irriga o córtex cerebral frontal, parietal e temporal, além dos

núcleos da base do cérebro; artéria cerebral caudal, que irriga o cerebelo e o córtex occipital. As artérias basilares irrigam o tronco encefálico e o cerebelo (SHARDLOW & JACKSON, 2011). Porém, existem algumas variações anatômicas de acordo com a espécie. Essas particularidades podem ocasionar a susceptibilidade ou não de uma determinada espécie à isquemia cerebral (RAURELL et al., 2007; BLINDER et al., 2010).

O encéfalo apresenta vários mecanismos de defesa contra traumas físicos, químicos e biológicos. Como exemplo, a musculatura da cabeça, ossos do crânio, meninges e líquido cefalorraquidiano, que constituem um importante mecanismo contra traumas físicos. Para a proteção contra intoxicações, alterações bioquímicas e agentes infecciosos, o encéfalo possui a barreira hemato-encefálica, cuja permeabilidade é extremamente restrita, sendo constituída por células endoteliais, astrócitos, neurônios e matriz extracelular. No caso de bloqueios na circulação sanguínea, o cérebro dispõe de inúmeras anastomoses, rede de capilares que se bifurcam e se reencontram em vários pontos para irrigar o cérebro (BLINDER et al., 2010; ROJAS et al., 2011).

O cérebro possui intensa demanda metabólica e poucas reservas energéticas, o que o torna frágil em casos de isquemia ou hipoperfusão, sendo muito susceptível a danos isquêmicos (POSSER, 2009). Em algumas espécies animais comprovou-se que danos ao encéfalo são irreversíveis após quatro a cinco minutos de isquemia cerebral, demonstrando desta maneira a sua fragilidade (WESSMANN et al., 2009). Além disso, o cérebro pode ser considerado susceptível a danos oxidativos, como os que ocorrem na I/R, pois apresenta elevado conteúdo de ácidos graxos, alto consumo de oxigênio, e baixos níveis de defesas antioxidantes, sendo facilmente degradado por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs, respectivamente) (GILGUN-SHERKI et al., 2002; POSSER, 2009).

Nos quadros de isquemia cerebral, a identificação da região lesionada pode ficar evidente pelo conhecimento das funções de cada área encefálica. Porém, nesse tipo de lesão, a perda da função pode não ser imediatamente evidente em decorrência das alterações no nível de consciência, fato comum diante desse quadro clínico. Neste ponto, o diagnóstico por imagem veio como uma ferramenta necessária e importante aos pacientes e médicos veterinários, pois exames de angiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética começaram a fazer parte da rotina clínica veterinária, sendo de grande auxílio no diagnóstico e prognóstico de afecções isquêmicas do cérebro (ARIAS et al., 2007; GODOY et al., 2010; BABICSAK et al., 2011).

FISIOPATOLOGIA DA ISQUEMIA CEREBRAL

A isquemia cerebral é um quadro caracterizado pela ausência abrupta do fluxo sanguíneo para o cérebro, e pode ocorrer de forma global ou focal. A isquemia cerebral global consiste na queda generalizada da perfusão do cérebro, e pode ocorrer em casos de parada cardíaca ou hipotensão severa. Já a isquemia cerebral focal é descrita como a interrupção do fluxo sanguíneo em uma região isolada do cérebro, e sua ocorrência advém principalmente de êmbolos, trombos e ateromas (KUMAR et al., 2008).

No cérebro existem regiões de maior e menor sensibilidade à isquemia. Normalmente, as primeiras áreas a serem afetadas são: hipocampo, córtex cerebral, tálamo e núcleos de base. Isto porque os neurônios, presentes em grande quantidade nessas regiões, possuem uma alta demanda metabólica, sendo muito

susceptíveis aos danos isquêmicos (WESSMANN et al., 2009). Apesar de todas as células cerebrais apresentarem vulnerabilidade à ausência de perfusão sanguínea, algumas são mais sensíveis que outras. Neste caso, os neurônios são os primeiros a serem afetados quando ocorre a isquemia, seguidos pelos oligodendrócitos, astrócitos, micróglia e elementos fibrovasculares de sustentação (SYRING, 2005).

Quando ocorre um processo de isquemia cerebral pode-se observar um padrão microscópico característico, principalmente ao se avaliar os neurônios. Estes apresentam-se com o núcleo retraído (adquirem forma triangular), e com hipereosinofilia citoplasmática caracterizando o neurônio isquêmico. Macroscopicamente, a isquemia cerebral pode ser observada pela formação de uma área de infarto, caracterizada por uma zona de necrose liquefativa ou por um espaço vazio após a absorção da necrose. Essa alteração demora a se instalar e pode ser imperceptível nas primeiras horas após a isquemia. Porém, após 48 horas é possível se observar a formação de uma região pálida, edemaciada e amolecida, que com o tempo irá se liquefazer e sofrerá absorção (KUMAR et al., 2008; BRASILEIRO FILHO, 2009).

A ausência completa ou a redução de 20 a 30% da perfusão sanguínea são suficientes para iniciar a cascata isquêmica no cérebro, sendo o tempo de isquemia o fator determinante para a extensão e gravidade da lesão (OHTAKI et al., 2005). A cascata isquêmica cerebral inicia-se com o consumo das poucas reservas energéticas que são rapidamente esgotadas. Em seguida, desenvolve-se o processo anaeróbico de respiração celular para a produção de energia, adenosina trifosfato (ATP). Porém, esse processo produz uma quantidade insatisfatória de ATP e, a formação de grande quantidade de lactato, o qual aumentará o número de íons de hidrogênio (H^+), e conseqüentemente reduzirá o pH da célula nervosa, iniciando desta forma o processo de lesão (MUNIZ et al., 2004).

Com a ausência de energia para o funcionamento da célula ocorre a falência da bomba de sódio-potássio (Na^+/K^+), o que promove a alteração da entrada e saída de íons que mantém o equilíbrio osmótico celular. Conseqüentemente, ocorrerá maior influxo de sódio (Na^+), cálcio (Ca^{++}), cloretos e água (H_2O), e saída de potássio (K^+), resultando na despolarização da membrana de neurônios e células da glia e, tumefação celular. A perda de K^+ resulta na redução da síntese de proteínas, aumento da permeabilidade das membranas de mitocôndrias e lisossomos, o que causa o extravazamento de enzimas para o citoplasma (JONES et al., 2000; WHELAN et al., 2010).

Essas enzimas ao entrarem em contato com o excesso de Ca^{++} tornam-se ativas, e iniciam o processo de degradação de membranas. A partir desse ponto, o dano celular é irreversível, pois a degradação das membranas celulares culmina na ruptura destas e liberação das enzimas ativadas que estavam no citoplasma para o espaço extracelular. Essas enzimas são lesivas e induzem a maior resposta inflamatória, e conseqüentemente, exacerbam a lesão tecidual na zona de penumbra (Figura 1). Descrita como a área circunjacente à zona de infarto cerebral, onde ainda há células viáveis, porém, nessa região, o fluxo sanguíneo é instável, o que caracteriza uma área passível à inflamação e morte celular (HOMI et al., 2000; JONES et al., 2000; MAKAZAN et al., 2007; WHELAN et al., 2010).

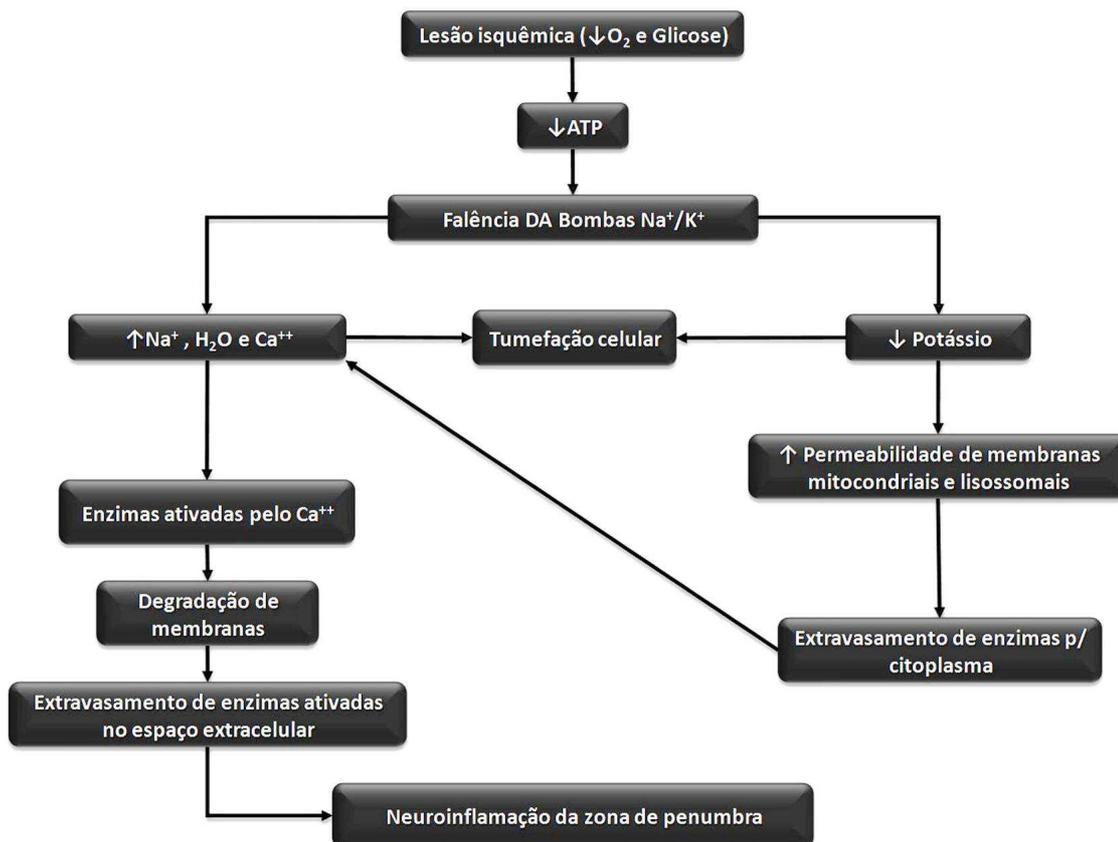


FIGURA 1 - Desenho esquemático do mecanismo da cascata isquêmica no cérebro, exibindo o ponto de não retorno e o início do processo da formação da zona de penumbra

Além desses processos, o influxo e aumento do Ca^{++} no citoplasma de neurônios glutaminérgicos promovem a liberação de glutamato. Esse aminoácido ativa receptores ionotrópicos extracelulares excitatórios, como N-metil-D-aspartato (NMDA) e α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole (AMPA), além de liberar os canais de Ca^{++} voltagem-dependente, o que culmina no maior influxo de Ca^{++} para as células. A estimulação dos receptores NMDA e o influxo de Ca^{++} propiciam a liberação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1 β . Essas quimiocinas são responsáveis por atrair e ativar células de defesa da micróglia, como os astrócitos (OHTAKI et al., 2005), promovendo a lesão citotóxica pela liberação de mediadores inflamatórios e metabólitos tóxicos do processo de inflamação promovendo neurocitotoxicidade (Figura 2) (COTRAN et al., 2000).

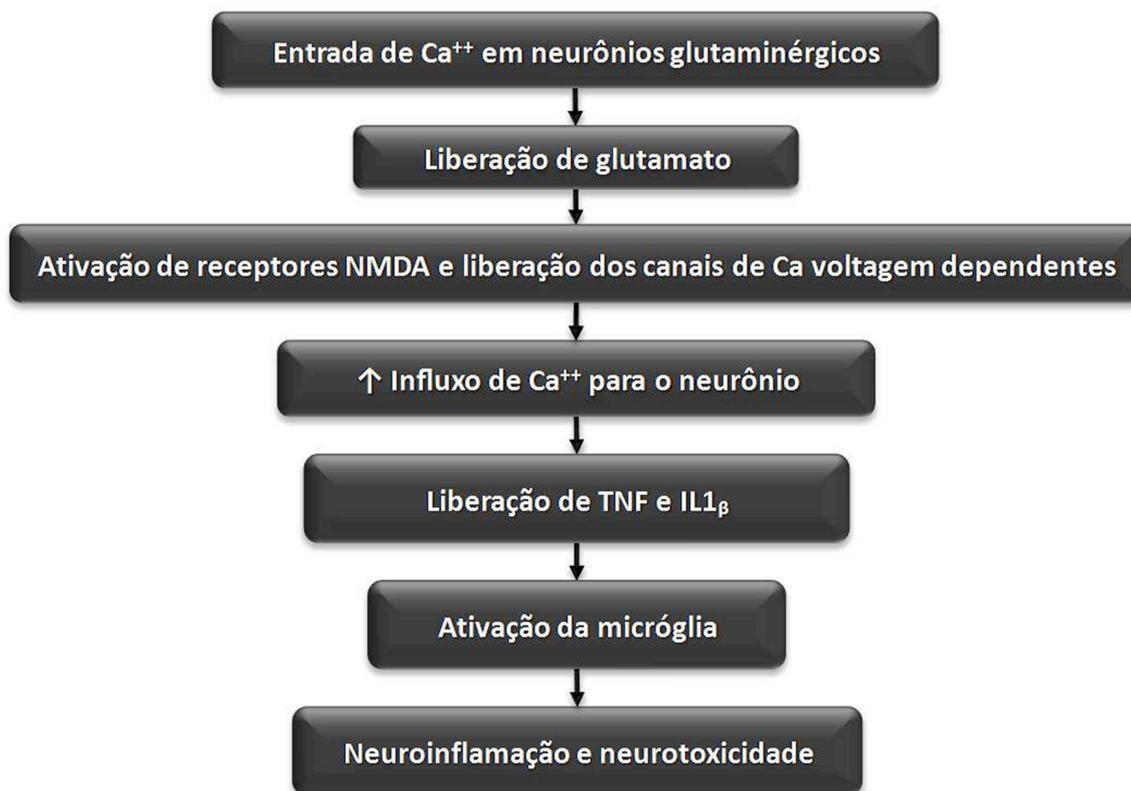


FIGURA 2 – Desenho esquemático do processo de neuroinflamação e neurotoxicidade

Nos processos isquêmicos, outro evento extremamente relevante para a promoção de lesões cerebrais é a disfunção da barreira hematoencefálica. Durante a isquemia ocorre a ativação de metaloproteinases, que degradam a membrana basal e a matriz extracelular da barreira. Esse processo ocasiona a quebra da barreira hematoencefálica, que a predispõe à infiltração de neutrófilos, exposição do encéfalo a agentes tóxicos e infecciosos, além de ocasionar maior fragilidade aos vasos de pequeno calibre que podem romper e formar focos hemorrágicos, em decorrência da ativação maciça de metaloproteinases, resultando no aumento da neuroinflamação (ROJAS et al., 2011).

A reperfusão cerebral é o restabelecimento do fluxo sanguíneo para a área isquêmica do cérebro, sendo o tratamento efetivo para isquemia, quando realizada o mais rapidamente possível. Entretanto, o retorno abrupto do sangue para a região afetada causa alterações indesejáveis, pois exacerba reações bioquímicas e dá início à formação excessiva de EROs e ERNs, que são danosos às células por causarem disfunções no metabolismo, na estrutura e no DNA celular, além de peroxidação lipídica (HENNINGER et al., 2006; CALLONI et al., 2010; FRANCO et al., 2010).

EROs e ERNs promovem reações autocatalíticas caracterizadas pela retirada ou doação de elétrons de moléculas estáveis, para suas órbitas instáveis, com o objetivo de adquirir o equilíbrio entre as cargas. EROs e ERNs podem alterar proteínas e lipoproteínas, e com isso a molécula da qual foi retirado ou para qual foi doado o elétron torna-se um ERO ou ERN, formando assim um círculo vicioso que só aumenta. Esses eventos culminam no estresse oxidativo cerebral, caracterizado pela quantidade superior de EROs e ERNs em relação às defesas antioxidantes

endógenas (substâncias responsáveis pela neutralização de EROs e ERNs). A produção de enzimas antioxidantes no cérebro é naturalmente baixa, sendo que durante o processo de isquemia e reperfusão cerebral ocorre uma drástica redução na formação dessas enzimas, o que estabelece o surgimento do estresse oxidativo cerebral (KUMAR et al., 2008).

O estresse oxidativo cerebral inicia-se com a cascata isquêmica, que promove a degradação sequencial do ATP em: ADP (adenosina difosfato), AMP (adenosina monofosfato), adenosina, inosina e hipoxantina. Quando a célula ainda está viável essas substâncias se acumulam no citoplasma e, no momento da reperfusão, juntamente com a presença de oxigênio, a hipoxantina é oxidada e origina a xantina que é posteriormente degradada em ácido úrico, ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxila (OH^\cdot), conhecidos como EROs. Esses promovem a peroxidação lipídica de lipoproteínas presentes nas membranas celulares. Como o cérebro é rico em ácidos graxos, a lipoperoxidação é intensa e altamente lesiva a esse órgão (FERREIRA & MATSUBARA, 1997; BARREIROS & DAVID, 2006; MOREIRA, 2008; PERCÁRIO, 2010).

Outro mecanismo que leva à produção exagerada de EROs durante a reperfusão é a via de transporte da mitocôndria. Devido ao excesso de oxigênio molecular disponível, promovido pela reperfusão, a mitocôndria começa a utilizar este comoceptor final de elétrons, resultando na formação de 1O_2 (oxigênio *singlet*), uma ERO altamente lesiva ao citoplasma celular. A lesão ao citoplasma promove a formação de outras EROs muito lesivas, como O_2^- , H_2O_2 e OH^\cdot (FERREIRA & MATSUBARA, 1997; BARREIROS & DAVID, 2006; VASCONCELOS et al., 2007; PERCÁRIO, 2010).

As EROs formadas durante a reperfusão cerebral associadas ao excesso de Ca^{++} intracelular geram danos à membrana da mitocôndria, como a despolarização e o aumento da permeabilidade. Com isso ocorrerá a liberação de moléculas pró-apoptóticas, como o citocromo c que ativa caspases, enzimas ativadoras da morte celular por apoptose (GILGUN-SHERKI et al., 2002; MERGENTHALER et al., 2004; BARREIROS & DAVID, 2006; VASCONCELOS et al., 2007; PERCÁRIO, 2010).

Os vasos também são muito afetados pelo estresse oxidativo ocasionado por I/R cerebral, pois ocorre uma intensa produção de O_2^- . Esta ERO possui grande afinidade pelo NO (óxido nítrico), e ao reagir com o mesmo inibe sua ação e forma peróxinitrito ($ONOO^-$), uma ERN altamente lesiva. O NO é um gás de enorme importância fisiológica, que possui funções como a vasodilatação, inibição da agregação plaquetária, inibição da proliferação e da migração de células musculares lisas dos vasos, inibição da quimiotaxia de leucócitos e do crescimento endotelial. Além disso, devido ao NO ter o mesmo sítio de ligação do O_2 , há indícios que esse composto pode atuar na regulação da respiração celular (LACCHINI, 2004; WALSH & D'AMORE, 2008).

As altas quantidades de Ca^{++} no interior de células neuronais ocasionam a ativação da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), que promove o aumento da produção de NO. Esse composto atua como neurotransmissor no neurônio, e ao entrar em contato com o H_2O_2 , proveniente do estresse oxidativo, resulta na formação de $ONOO^-$, ERNs que lesionam diretamente o DNA celular (MERGENTHALER et al., 2004).

O processo de I/R cerebral também ativa proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), enzimas responsáveis pela regulação de funções associadas à proliferação, proteção, estresse e morte celular de acordo com seu nível de ativação.

Durante a I/R cerebral, em neurônios, as MAPKs são ativadas de forma intensa e persistente por EROs e ERNs, estimulando dessa forma a morte celular tardia por apoptose em células da zona de penumbra (LIEBELT et al., 2010).

Os processos patológicos decorrentes da isquemia cerebral podem causar graves consequências clínicas ao paciente, portanto, o conhecimento profundo dos mecanismos desta lesão é importante na busca de alternativas de tratamento que visam a neuroproteção. Porém, o diagnóstico precoce é fundamental, e o conhecimento das doenças que cursam com isquemia cerebral e seus sinais clínicos são de extrema importância para que o clínico veterinário tenha condições de agir apropriadamente, e assim, promover a recuperação clínica do paciente (HECHT & ADAMS, 2010).

PRINCIPAIS DOENÇAS QUE ENVOLVEM ISQUEMIA CEREBRAL NA CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA

A isquemia cerebral é considerada um quadro infrequente na Medicina Veterinária. A maioria dos relatos advém de achados *post mortem* durante necropsias de animais que foram submetidos à eutanásia por lesões neurológicas graves e consideradas irreversíveis pelo clínico veterinário (GAROSI, 2010).

Doenças associadas ao bloqueio ou redução do fluxo sanguíneo cerebral são responsáveis pelo surgimento do quadro de isquemia cerebral. Diferente da Medicina, na Medicina Veterinária esse quadro normalmente instala-se de forma secundária a outras enfermidades graves, o que pode desviar a atenção do clínico veterinário para a causa primária e fazê-lo negligenciar o quadro neurológico secundário, principalmente em casos de pacientes inconscientes (WESSMANN et al., 2009).

CAUSAS OBSTRUTIVAS ASSOCIADAS À ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL

A interrupção do fluxo sanguíneo cerebral, de forma focal, ocorre principalmente devido à presença de ateromas, trombos ou êmbolos em vasos arteriais. A isquemia cerebral em cães e gatos é subdividida em duas categorias de infarto de acordo com suas causas e locais de afecção: infartos territoriais associado à aterosclerose, que envolvem a obstrução de artérias de grande calibre, como as carótidas; e infartos lacunares, que atingem vasos pequenos e terminais, como os ramos das artérias cerebrais (BABICSAK et al., 2011; BERTOLINI, 2011).

Os infartos cerebrais territoriais podem ser observados em cães idosos que apresentam aterosclerose em decorrência de hipotireoidismo. Essa enfermidade é uma das endocrinopatias mais comuns em cães, e está associada à perda progressiva de tecido glandular funcional da tireóide por atrofia idiopática ou tireoidite linfocítica auto-imune (WESSMANN et al., 2009). Os hormônios tireoidianos são importantes na manutenção do metabolismo energético. Cães hipotireoideos possuem o metabolismo basal anormalmente baixo, por esta razão são animais letárgicos, e conseqüentemente predispostos ao sobrepeso e obesidade. Outra alteração frequente é o aumento nas taxas de colesterol, fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose (JONES et al., 2000).

No hipotireoidismo ocorre uma redução significativa na eliminação do colesterol devido aos baixos níveis do hormônio T3, responsável pela eliminação do colesterol da circulação, com isso ocorre o aumento de seus níveis no sangue, deposição nas artérias e formação de ateromas. Estes últimos podem reduzir ou até

bloquear o fluxo sanguíneo em artérias calibrosas (TEIXEIRA et al., 2004). A aterosclerose também foi descrita em cães da raça Schnauzer miniatura e Beagles, em decorrência da predisposição racial para o desenvolvimento de hiperlipoproteinemia idiopática, que está associada a uma disfunção genética e hereditária do controle da síntese de colesterol e triglicérides (BABCSAK et al., 2011).

Outra causa de infartos cerebrais, territoriais e lacunares, é a hipertensão sistêmica, por promover o surgimento de estenoses vasculares e perda da elasticidade arterial, o que culmina no bloqueio do fluxo sanguíneo para o cérebro. Normalmente, a nefropatia crônica em cães e gatos é a causa primária da hipertensão sistêmica, levando a hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona que aciona mecanismos vasoconstritores, como a produção de endotelina (JAFFÉ, 2006; GAROSI, 2010).

Os infartos cerebrais lacunares geralmente ocorrem por embolia, ocasionadas por: êmbolos sépticos; êmbolos advindos de metástases neoplásicas; êmbolos gordurosos, provenientes de fraturas ósseas; êmbolos parasitários, principalmente de *Dirofilaria immitis*; e êmbolos cardíacos, advindos de coágulos formados nos ventrículos devido à insuficiência cardíaca (RAURELL et al., 2007).

Em felinos, uma causa pouco frequente de infarto cerebral lacunar é o ocasionado pela migração aberrante de uma larva de mosca do gênero *Cuterebra*. Quando esse parasita encontra-se na fase larval, adentra pela mucosa nasal de gatos e migra de forma ascendente, instalando-se no ramo da artéria cerebral média, o que pode ocasionar a destruição parcial ou completa desse ramo arterial. Em resposta à lesão, ocorrem vasoespasmos de pequenos ramos da artéria cerebral média, levando ao bloqueio do fluxo sanguíneo às áreas cerebrais irrigadas pela mesma (HECHT & ADAMS, 2010).

Outra causa de isquemia cerebral focal em felinos é o desenvolvimento da síndrome da disfunção cognitiva (SDC), enfermidade que atinge gatos idosos e que vem ganhando a atenção de clínicos veterinários recentemente. Durante a senilidade, o débito cardíaco em felinos diminui naturalmente, o que os predispõem ao desenvolvimento de hipóxia cerebral, principalmente em animais cardiopatas, diabéticos ou com histórico de coagulopatias. A hipóxia inicia um processo de neurotoxicidade e, alterações celulares associadas à própria senilidade aumentam a produção de EROs e reduzem a formação de enzimas antioxidantes, gerando o processo de estresse oxidativo cerebral. Consequentemente ocorrem lesões endoteliais, principalmente em vasos periféricos, o que resulta na formação de microinfartos cerebrais em decorrência da inflamação, deposição de proteína β -amilóide ao redor dos vasos, e estenose (GUNN-MOORE et al., 2007).

Em cães, uma doença similar conhecida como disfunção cognitiva pela idade (DCI) é observada. Porém, nesta espécie, a enfermidade não está relacionada diretamente à isquemia cerebral, e sim ao estresse oxidativo cerebral promovido pelo aumento da formação de EROs, e a redução das defesas antioxidantes com o avançar da idade. Os danos oxidativos ativam a micróglia que inicia a síntese de citocinas que, por sua vez, são convertidas em proteína β -amilóide e se depositam na forma de placas, alterando o funcionamento dos neurônios por modificação nas sinapses (HEAD et al., 2008).

CAUSAS ASSOCIADAS À ISQUEMIA CEREBRAL GLOBAL

A interrupção completa do fluxo sanguíneo para o cérebro é um grave processo normalmente advindo de hipoperfusão generalizada (TIMM et al., 2008). Neste contexto, pacientes com déficits neurológico, respiratório e cardíaco são predispostos à isquemia cerebral global, por já apresentarem um quadro hipoxêmico instalado. Este quadro pode ser agravado quando esses animais são submetidos a procedimentos anestésicos, pois a utilização desses agentes altera o fluxo sanguíneo cerebral e promove bradicardia, dificultando a perfusão e oxigenação dos tecidos, resultando em hipóxia e hipercapnia (TIMM et al., 2008; GODOI et al., 2009).

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma emergência comum em clínicas veterinárias e apresenta alterações fisiopatológicas que contribuem para a instalação do processo de isquemia cerebral global, como hipertensão intracraniana, hipoventilação e convulsões (SYRING, 2005). A hipertensão intracraniana é a alteração mais importante advinda do TCE, pois o aumento da pressão intracraniana (PIC) é diretamente proporcional à redução da perfusão cerebral. Portanto, é um fator determinante na instalação do quadro de isquemia cerebral global em animais (McMICHAEL, 2005; FINNIE, 2012).

Quadros convulsivos de longa duração (superiores a 30 minutos) ou repentinos, em curtos intervalos de tempo, predisõem o animal ao desenvolvimento de lesão isquêmica cerebral global. A excessiva atividade neuronal e muscular que ocorre durante o quadro convulsivo exige intensa atividade metabólica, além de promover depressão respiratória, por incapacitar o animal de executar os movimentos respiratórios normais, impedindo o organismo de absorver oxigênio. Em seguida, ocorre o esgotamento das reservas energéticas, ativação da respiração celular anaeróbica, e conseqüentemente a hipotensão sistêmica e hipóxia cerebral (GUERRA, 2007).

O choque é um processo relativamente súbito, que culmina na incapacidade generalizada do sistema circulatório em perfundir os tecidos do organismo. Este quadro decorre de qualquer insulto capaz de reduzir drasticamente o débito cardíaco ou a resistência periférica (JONES et al., 2000). A síndrome choque é dividida em três grandes categorias: choque hipovolêmico, cardiogênico e distributivo. Didaticamente, essa separação é adotada para a identificação da causa primária do choque, porém, durante o processo fisiopatológico muitas delas ocorrem de forma concomitante (DOURADO, 2010).

O choque hipovolêmico é caracterizado pela perda excessiva do volume de líquidos do organismo, o que resulta em retorno venoso inadequado, pré-carga cardíaca reduzida, diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica. Estes fatores ativam mecanismos compensatórios que visam elevar a resistência vascular na tentativa de aumentar o volume vascular (SETHI et al., 2003).

O choque cardiogênico advém de disfunções valvares ou do miocárdio que causam insuficiência cardíaca, ou seja, apesar do volume vascular ser adequado, existe uma redução do débito cardíaco e hipoperfusão tecidual. Com isso, o organismo procura aumentar a sístole e a resistência vascular sistêmica como mecanismo compensatório, porém, esta resposta aumenta o trabalho cardíaco e piora a função ventricular (VICENTE et al., 2008).

O choque distributivo é caracterizado por um desvio do volume sanguíneo da circulação sistêmica para a circulação periférica. Dessa forma, ocorre a

vasodilatação periférica e, conseqüentemente hipotensão arterial, hipercapnia e hipoperfusão renal, cardíaca e cerebral (SETHI et al., 2003).

Quando o choque é advindo de alterações cardiogênicas ou hipovolêmicas, inicia-se o mecanismo compensatório para manter a perfusão de órgãos vitais (cérebro, coração e rins). Este evento é denominado centralização da circulação – resultando em hipoperfusão tecidual periférica, redução da distribuição de oxigênio e nutrientes para essa área, e diminuição da produção de ATP. Com isso, ocorre o início do processo de respiração anaeróbica e intensa produção de ácido láctico, o que reduz o pH e promove a acidose metabólica (BRASILEIRO FILHO, 2009).

A acidose metabólica paralisa a musculatura de vasos arteriais periféricos, que culmina na saída de líquidos para o interstício. Este acontecimento gera hipovolemia e aumento da viscosidade sanguínea, além de aderência de leucócitos à parede vascular, resultando em síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Nos casos de choques distributivos, principalmente relacionados a sepse, a endotoxemia associada à acidose metabólica inicia o processo de SRIS (BRASILEIRO FILHO, 2009).

A SRIS promove uma seqüência de respostas fisiológicas do organismo, com liberação de mediadores inflamatórios como citocinas (fator de necrose tumoral, interleucinas e histamina), proteínas de fase aguda e alguns antiinflamatórios endógenos. As citocinas promovem micro lesões endoteliais, aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação periférica, hipotensão arterial sistêmica, e conseqüentemente, hipoperfusão tecidual. Além disso, as citocinas ativam neutrófilos que liberam agentes citotóxicos, precursores da coagulação intravascular disseminada. Ocorre também a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e liberação de catecolaminas, para reverter a hipotensão sistêmica e bradicardia, respectivamente. Porém, nessa fase do processo, normalmente não há reversão do quadro, resultando na falência do miocárdio, parada cardiorrespiratória e isquemia cerebral global. Na Medicina Veterinária, geralmente a síndrome da resposta inflamatória sistêmica é decorrente de sepse (KOTLESKI et al., 2010).

Como referido anteriormente, o TCE, a sepse e a anestesia geral são os maiores causadores de isquemia cerebral global em cães e gatos. No caso de animais com parada cardiorrespiratória, a ressuscitação cardiopulmonar-cerebral (RCPC), quando realizada de forma incorreta, torna-se a maior causadora de isquemia cerebral global. Normalmente, o processo de parada cardiorrespiratória inicia-se com a apnéia, que leva a hipóxia, hipercapnia, acidose metabólica e liberação de catecolaminas que alteram o batimento cardíaco, podendo causar arritmias. As arritmias cardíacas podem evoluir para fibrilação, atrial ou ventricular, e assistolia, resultando na parada circulatória, seguida de parada cardíaca e conseqüente isquemia cerebral (ROSSI et al., 2007).

DIAGNÓSTICO DE ISQUEMIA CEREBRAL NA CLÍNICA DE CÃES E GATOS

O diagnóstico clínico de isquemia cerebral em animais de companhia deve ser meticoloso, pois é de grande importância o diagnóstico diferencial para doenças que cursam com sinais clínicos similares, como: epilepsia; intoxicações; lesões traumáticas nos nervos cranianos e outras regiões do SNC, com exceção do cérebro; doenças metabólicas; e enfermidades infecciosas que possam alterar significativamente a condição neurológica do animal (GAROSI, 2010).

Os sinais clínicos dependem exclusivamente da área cerebral afetada e, geralmente se apresentam de forma aguda e não progressiva. Entretanto, em alguns pacientes, pode-se observar a progressão de sinais neurológicos em decorrência do edema cerebral, o que, em geral, não se desenvolve imediatamente após a lesão (BABICSAK et al., 2011).

Os animais afetados por isquemia cerebral focal normalmente apresentam sinais clínicos agudos, sendo o déficit neurológico repentino, o primeiro achado clínico relevante. Outros sinais que também podem indicar lesões cerebrais isquêmicas são: convulsões, hemiparesia, a reação de ameaça diminuída, andar compulsivo em círculos, ataxia, déficit de propriocepção, reação facial diminuída e miose. Todos esses sinais sempre se localizam no lado contralateral à zona cerebral afetada. Outro sinal clínico que também pode ser observado é a compressão da cabeça contra objetos, caracterizando cefaléia (LOPEZ & LOPEZ, 2007; WESSMANN et al., 2009; BERTOLINI, 2011).

No caso de lesão isquêmica cerebral global é comum o aparecimento de sinais clínicos como estupor, anisocoria, nistagmo, opistótono, hiporreflexia e convulsões, além do déficit neurológico agudo (SYRING, 2005; TIMM et al., 2008). O diagnóstico de isquemia cerebral global pode ser difícil quando os animais apresentam-se em estado crítico e anestesiados, pois os mesmos apresentam-se inconscientes nessas situações, gerando o agravamento das lesões e morte na maioria dos casos (TIMM et al., 2008).

Em felinos idosos, alterações comportamentais também podem ser sinais de isquemia cerebral quando associadas a síndrome da disfunção cognitiva, pois essa enfermidade promove mudanças bruscas no comportamento natural desses animais, como vocalizações persistentes, redução da atividades e interações sociais, desorientação espacial e temporal, agressividade ou indiferença excessivas, e troca do dia pela noite. O diagnóstico final é obtido por meio de exames de ressonância magnética (GUNN-MOORE et al., 2007).

Em cães, os distúrbios comportamentais advindos da disfunção cognitiva pela idade são os déficits de aprendizado e memória. Podem-se observar similaridades diagnósticas na ressonância magnética de animais acometidos pela DCI e animais que sofreram isquemia cerebral, como a atrofia de determinadas áreas cerebrais e a perda de tecido nervoso em regiões corticais (HEAD et al., 2008).

Devido à dificuldade de se estabelecer um diagnóstico clínico consistente para a isquemia cerebral, o diagnóstico por imagem entra como uma ferramenta importante e necessária para identificação, confirmação e acompanhamento da lesão e evolução do quadro (GAROSI, 2010).

A angiografia cerebral é um método de diagnóstico por imagem no qual o fluxo sanguíneo cerebral recebe um contraste positivo. Ao se radiografar o crânio, pode-se observar o mapeamento do fluxo sanguíneo cerebral por meio dos vasos sanguíneos contrastados. Com isso, torna-se possível a identificação de alterações no fluxo sanguíneo, como mal-formações e bloqueios físicos. Em cães, essa técnica mostrou-se efetiva na identificação do fluxo sanguíneo cerebral em animais hígidos, podendo ser utilizada como método na identificação de alterações vasculares (GODOY et al., 2010).

A tomografia computadorizada é um dos métodos de diagnóstico por imagens mais utilizados para avaliação de alterações isquêmicas do tecido nervoso. Entretanto, a imagem tomográfica do infarto cerebral só é possível de ser observada de oito a 24 horas após o evento isquêmico. A imagem dessa alteração na fase

aguda do processo é bastante difícil de ser reconhecida, até mesmo por um profissional experiente. Por este método de diagnóstico, o infarto cerebral apresenta-se como uma área pouco delimitada de aspecto heterogêneo ao tecido nervoso normal. Este padrão ocorre devido à formação da zona de infarto e ao edema citotóxico observado nesse tipo de lesão (BABICSAK et al., 2011).

A ressonância magnética é a técnica padrão ouro para avaliações de alterações isquêmicas no cérebro. Este aparelho utiliza radiação ionizante e forma imagens multiplanares, que permite a formação de imagens tridimensionais de excelente contraste em tecidos moles, e detecção de afecções súbitas e edema. Durante a isquemia cerebral, a imagem da área lesionada se mostra menos intensa e com limites irregulares. Por ser uma técnica mais precisa, é possível a identificação de lesões isquêmicas logo nas primeiras horas do evento isquêmico (HECHT & ADAMS, 2010; BABICSAK et al., 2011).

TRATAMENTO DA ISQUEMIA CEREBRAL

A grande maioria dos estudos sobre neuroproteção é realizada em ratos e camundongos provenientes de biotérios altamente controlados. Portanto, esses animais normalmente não representam a realidade clínica das causas de isquemia cerebral. Entretanto, esses estudos, ao elucidarem mecanismos moleculares e metabólicos sobre a ação de determinado agente neuroprotetor, impulsionam uma série de pesquisas que visam os ensaios clínicos em espécies mais complexas (GREEN et al., 2003).

O tratamento da isquemia cerebral consiste em dois momentos principais. O primeiro é caracterizado pela eliminação da causa da isquemia e restabelecimento do fluxo sanguíneo cerebral, o que deve ocorrer durante o tratamento emergencial e estabilização do paciente. O segundo momento consiste em evitar a progressão das lesões cerebrais decorrentes da I/R como o estresse oxidativo cerebral e a neuroinflamação (RAFFIN et al., 2006).

No caso de parada cardiorrespiratória, a RCPC deve ser baseada no apoio respiratório e circulatório para o animal. Entretanto, deve ser executada enquanto o quadro ainda seja reversível, e que mesmo na ocorrência de sequelas após a RCPC, o animal possa retornar a consciência e desenvolver as funções orgânicas básicas. Antigamente afirmava-se que quatro minutos de parada cardio-respiratória eram suficientes para provocar lesões cerebrais irreversíveis e incompatíveis com a vida, porém, com o advento dos tratamentos neuroprotetores e o avanço das técnicas de ressuscitação e suporte à vida, esse período pode chegar a uma hora (ROSSI et al., 2007).

TRATAMENTO TRADICIONAL

A otimização do fluxo sanguíneo cerebral deve ser realizada para a conservação de quantidades adequadas de sangue no cérebro. Para isso, deve-se inicialmente preservar a drenagem do sangue do cérebro pelas veias jugulares, que devem estar livres de compressão e de venopunções nesses pacientes. Além disso, a cabeça do animal deve ser mantida elevada entre 15 e 30° do eixo horizontal, pois este posicionamento facilita o fluxo venoso e mantém o influxo arterial (FINNIE, 2012).

Quando o animal apresenta angústia respiratória ou apnéia, a hiperventilação é uma técnica que deve ser utilizada de forma emergencial para a

oxigenação cerebral e redução da PIC, pois diminui os níveis de CO₂ no sangue. Com isso, ocorre alcalose respiratória, que em resposta promove vasoconstrição cerebral, e conseqüentemente, redução da PIC (McMICHAEL, 2005).

O paciente que desenvolve edema cerebral necessita de tratamento emergencial, para que haja o restabelecimento da perfusão sanguínea ideal. É importante que essa intervenção seja realizada de forma que evite a progressão da I/R e surgimento do estresse oxidativo cerebral. O manitol é um fármaco diurético, amplamente utilizado nos casos de hipertensão e edema cerebral. Possui efeito osmótico, ou seja, retira água das células e do interstício e envia para o sistema vascular, reduzindo o edema. O manitol deve ser utilizado na dose de 0,5 até 1,0 g/kg por via intravenosa de forma lenta e em *bolus* a cada 10 ou 20 minutos. O início do efeito osmótico desse fármaco pode ser observado de 15 a 20 minutos após a administração, e persiste de seis a oito horas. Além disso, o manitol inicialmente promove uma expansão transiente de líquidos nos vasos, reduzindo desta forma a viscosidade sanguínea. Esse efeito estimula a vasoconstrição cerebral, levando à redução da PIC e manutenção do fluxo e perfusão. Há evidências de que esse fármaco tenha efeito antioxidante de varredura, caracterizado pela neutralização de EROs e ERNs. As soluções hipertônicas também podem ser utilizadas para a redução do edema por apresentarem meio de ação similar ao do manitol, porém não devem ser utilizadas concomitantemente (SYRING, 2005).

Já no caso de convulsões, ocorre intensa utilização de ATP e desenvolvimento de hipertermia e aumento do metabolismo cerebral. A hipertermia deve ser controlada pelo resfriamento do animal para promover a redução do metabolismo, impedir o avanço da isquemia cerebral e do estresse oxidativo. Animais com TCE que apresentam convulsões devem ser tratados com anticonvulsivantes e analgésicos. Estes reduzem a excitabilidade e o metabolismo cerebral, além de manter o fluxo sanguíneo e a PIC sem alterações. O diazepam é um anticonvulsivante de efeito rápido e pode ser utilizado por via intravenosa na dose de 0,5 mg/kg. Porém, é uma medicação que ocasiona resistência em cães, e não apresenta efeito prolongado, o que promove o insucesso do clínico diante de convulsões persistentes. Os fármacos mais adequados nos quadros persistentes são: o propofol e os barbitúricos como o fenobarbital e tiopental (SYRING, 2005).

O propofol é um anestésico intravenoso de ação e duração rápida que pode ser utilizado para o tratamento de convulsões na dose de 5 a 10 mg/kg por via intravenosa. Este fármaco apresentou ação neuroprotetora por reduzir o metabolismo cerebral e, apresentar efeitos antioxidantes ao inibir a peroxidação lipídica e a neurocitotoxicidade durante a I/R cerebral. Além disso, o propofol mostrou-se capaz de reduzir danos às mitocôndrias em estudo com ratos neonatos submetidos à isquemia intrauterina (HARMAN et al., 2012).

O tiopental é um anestésico que pode ser utilizado como anticonvulsivante, por apresentar ação rápida, pode ser utilizado por via intravenosa em induções anestésica na dose de 10mg/kg a 2,5%. Também demonstrou efeito neuroprotetor em ratos neonatos submetidos à isquemia intrauterina, pela inibição da peroxidação lipídica por meio da redução da liberação de EROs por neutrófilos (HARMAN et al., 2012).

O fenobarbital é um sedativo e antiepilético de ação prolongada, porém mais lenta que o diazepam. Seu período de latência é de 15 a 20 minutos na dose de ataque de 12 a 24 mg/kg, por via intravenosa, podendo promover a estabilização do paciente por até 12 horas. O fenobarbital, assim como a maioria dos anticonvulsivantes, é associado à neuroproteção por apresentar efeitos

antiapoptóticos e não promover alterações no fluxo sanguíneo cerebral. Devido ao fato das convulsões alterarem o metabolismo cerebral e poderem promover isquemia cerebral, ao tratá-las com anticonvulsivantes ou anestésicos, deve-se sempre optar por medicações que sabidamente apresentem algum efeito neuroprotetor, no intuito de se evitar a degradação neuronal (NEVES et al., 2010).

AGENTES NEUROPROTETORES EM FASE EXPERIMENTAL

Após o tratamento primário da isquemia cerebral, com o provimento da reperfusão, ocorrem lesões cerebrais que podem se tornar progressivas devido ao estresse oxidativo e a neuroinflamação. Diferente de outros órgãos, o cérebro apresenta necessidades específicas de uma abordagem neuroprotetora conjunta ao tratamento sistêmico. Essa intervenção é realizada por agentes neuroprotetores que atuam principalmente no metabolismo cerebral, assim como antioxidantes que são responsáveis por eliminar espécies reativas (ROSSI et al., 2007; SHETTI et al., 2009).

A hipotermia é um agente neuroprotetor físico que pode ser utilizado antes ou imediatamente após o restabelecimento do fluxo sanguíneo cerebral, porém deve ser realizada com cautela e de forma moderada, mantendo a temperatura do animal constante entre 32 a 33°C. Pode-se optar pelo resfriamento completo do corpo ou apenas o resfriamento da cabeça. Para isso, utilizam-se bolsas de gelo, que devem ser posicionadas sobre o peito ou abdômen do paciente em caso de resfriamento completo, e nas laterais do pescoço e sob a cabeça para o resfriamento da cabeça. A temperatura deve ser rigorosamente monitorada com termômetro retal (NAKANO et al., 2007; ARAÚJO et al., 2008).

A hipotermia minimiza os danos cerebrais advindos da isquemia cerebral por: reduzir o metabolismo cerebral e as necessidades de oxigênio e glicose, e promover vasoconstrição, o que reduz a PIC. Além da inibição da neuroinflamação pela minimização da produção de espécies reativas e da inativação da micróglia. Também diminui a síntese, liberação e recuperação de neurotransmissores, principalmente o glutamato. Portanto, minimiza o quadro de neurotoxicidade, além de reduzir a permeabilidade da barreira hematoencefálica, impedindo migração de neutrófilos e passagem de substâncias incompatíveis ao ambiente cerebral. Associado a esses fatores ocorre inibição da ativação das proteínas quinases, responsáveis por apoptose tardia (NAKANO et al., 2007; ARAÚJO et al., 2008).

Este agente neuroprotetor foi utilizado por NAKANO et al., (2007) em gatos submetidos a hipotermia moderada, que foi realizada duas horas antes da indução da isquemia e reperfusão cerebral. Como resultado, os animais apresentaram áreas lesionadas menores quando comparados ao grupo normotérmico. Além disso, houveram pacientes que não apresentaram formação de zonas isquêmicas cerebrais no grupo hipotérmico, o que não ocorreu em nenhum animal do grupo normotérmico.

As tetraciclina são um grupo de antibióticos de amplo espectro amplamente utilizados para o tratamento de infecções bacterianas e parasitárias. Estes fármacos também demonstraram ação antiinflamatória e imunomoduladora ao promoverem a redução da ativação de metaloproteinases, além de ação antiapoptótica pela redução da ativação das caspases (SPADIN & FLEISCHMAJER, 2006).

A minociclina, uma tetraciclina de segunda geração, apresenta potencial neuroprotetor por ação antiapoptótica ao promover a inibição da ativação da

caspase 1 - enzima proteolítica associada ao estímulo da inflamação. Além disso, reduz a liberação de citocromo c pela mitocôndria, que ativa caspases que acionam os mecanismos de apoptose da célula. Por promover redução da ativação de metaloproteinases, a minociclina funciona como protetora da barreira hematoencefálica durante o evento de isquemia cerebral. E este fármaco também é associado à inibição da ativação da micróglia, modulando a ativação de proteínas como a p38, responsável pelo estímulo à promoção de neuroinflamação. A minociclina foi utilizada na dose de 20mg/kg em ratos submetidos à isquemia cerebral focal (FAGAN et al., 2011).

Antiinflamatórios não esteroidais, como o ibuprofeno e flubiprofeno, apresentam ação neuroprotetora diante da isquemia cerebral por demonstrarem possível ação inibidora dos canais ácidos de detecção de íons (CADI), presentes em neurônios. Acredita-se que esses canais apresentam relação direta com o influxo de cálcio e com a despolarização da membrana durante a isquemia cerebral, ou seja, um importante mediador de citotoxicidade. As doses utilizadas de flubiprofeno foram de 5,10, 20, 30 e 40mg/kg, por via intraperitoneal, em ratos submetidos à isquemia cerebral focal por uma hora, e reperfusão de 24 horas (MISHRA et al., 2010).

De forma similar ao flubiprofeno e ibuprofeno, o piroxicam é um antiinflamatório não esteróide que apresenta ação neuroprotetora pelo bloqueio dos CADI. Além disso, evidenciou-se a afinidade do piroxicam pelo aquaporin4 (AQP4), um canal de transporte de água localizado em astrócitos que ficam ao redor do endotélio. Acredita-se que esses canais apresentam ligação direta com o edema vasogênico observado durante a fase de reperfusão cerebral. O piroxicam age inibindo o AQP4 e a formação de edema cerebral, o que mantém a PIC e a perfusão cerebral, em níveis satisfatórios, e reduz a I/R cerebral (BHATTACHARYA et al., 2012).

O sulfato de magnésio é um sal utilizado por via intravenosa no tratamento de hipertensão intracraniana e, é depressor do SNC. Este agente demonstrou resultados promissores quanto a sua capacidade de neuroproteção em testes com animais. Supõe-se que sua ação neuroprotetora advém da redução da liberação de glutamato, bloqueio dos receptores NMDA, ou bloqueio da entrada de cálcio na célula. Com isso, este fármaco possivelmente auxilia na inibição da citotoxicidade da cascata da isquemia cerebral (FREITAS et al., 2005).

A nicotinamida é uma substância presente na vitamina B3 do complexo B. Esta apresentou capacidade de modulação dos níveis de PEA15, evitando sua diminuição durante o processo de I/R cerebral. PEA15 é uma proteína presente em grande quantidade em astrócitos. Uma de suas funções é a regulação da morte celular por apoptose, mantendo o domínio efetor de morte celular inativo. Porém em casos de isquemia cerebral, os níveis de PEA15 decaem, o que resulta em apoptose por ativação do domínio efetor de morte celular. Ao evitar a redução de PEA15 e a ativação do domínio efetor de morte celular, a nicotinamida mostrou-se um agente neuroprotetor interessante ao ser utilizado na dose de 500mg/kg por via intraperitoneal, em ensaio experimental com ratos (KOH, 2012).

Atualmente, estudos relacionados à neuroproteção pela ação de antioxidantes exógenos são muito difundidos no meio científico. Os antioxidantes exógenos apresentam uma atuação como neutralizadores de EROs e ERNs por meio da quebra da cadeia oxidativa formada durante o estresse oxidativo. Estas substâncias estão presentes em uma enorme variedade de alimentos naturais, como frutas e verduras, assim como em alimentos manufaturados como o chocolate preto

amargo, vinho tinto e azeite de oliva (GIEHL et al., 2007; ALLOUCHE et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2011).

Alguns fitoterápicos também apresentam antioxidantes em sua composição. A eupalina é um flavonóide e maior componente farmacologicamente ativo da planta *Artemisia sp.*. A atuação dos flavonóides na isquemia e reperfusão cerebral ainda não está completamente elucidada, porém sabe-se que atuam no aumento da fosforilação da proteína quinase B (Akt) - uma proteína de sinalização celular associada a fatores antiapoptóticos. Além disso, a eupalina apresenta conjuntamente ação antiinflamatória e antioxidante, que possivelmente podem auxiliar na redução da I/R cerebral. Esse estudo foi realizado em camundongos submetidos a I/R cerebral, cujos animais receberam eupatilina na dose 1,3, 10mg/kg logo após a reperfusão (CAI et al., 2012).

A quercetina3-O-b-D-galactoside é um flavonóide com capacidade antiinflamatória e antioxidante presente na planta *Hypericum perforatum*, conhecida como Erva de São João. A quercetina3-O-b-D-galactoside inibe a produção excessiva de NO, inibindo a síntese da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) e reduzindo o estresse oxidativo cerebral. Além disso, a diminuição do NO promove redução da neuroinflamação, demonstrando uma ação antiinflamatória desse princípio ativo. Esse estudo foi realizado em cultivo celular de neurônios corticais nas doses de 1, 3, 10, 30, 100µg de quercetina3-O-b-D-galactoside (LIU et al., 2012).

O resveratrol é um dos flavonóides mais estudados. Está presente em uma grande variedade de plantas medicinais e apresenta muitas funções biológicas. Esta substância está associada à modulação de várias proteínas sinalizadoras que atuam na proteção e sobrevivência celular. Além dessas vias, o resveratrol está associado à inibição da liberação de glutamato e modulação da ativação de metaloproteinases na promoção de neuroproteção. Há envolvimento deste flavonóide com a ativação da Akt associada à ativação de P13-K, uma proteína quinase associada a sobrevivência celular. Outro fator importante para a ação neuroprotetora do resveratrol é a inativação da proteína GSK-3β pela ativação de Akt e P13-K. A proteína GSK-3β está associada à apoptose, e sua inibição promove sobrevivência celular. O resveratrol também apresenta potente ação antioxidante neutralizadora de EROs e ERNs, o que reduz a peroxidação lipídica. Este princípio ativo foi utilizado em ratos wistar durante sete dias antes da indução à isquemia e reperfusão cerebral por via intraperitoneal na dose de 30mg/kg (SIMÃO et al., 2012).

Vários estudos sobre neuroproteção advinda de fitoterápicos têm sido conduzidos nos últimos anos. Na Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, a atividade neuroprotetora diante de isquemia e reperfusão cerebral foi demonstrada com a utilização de extrato etanólico da casca de pequi (*Caryocar brasiliense*), que apresenta altas taxas de antioxidantes - quercetina, taninos e outros fenóis (MIGUEL, 2011). Nesse trabalho, a ação do extrato etanólico da casca de pequi foi testada *in vivo*, e mostrou-se promissora quanto a redução do número de células lesionadas durante o processo de isquemia e reperfusão cerebral global de ratas, graças a ativação das vias de sobrevivência celular das MAPKs em relação à caspase 3. Foram utilizadas três doses do extrato etanólico da casca de pequi (100, 300, 600mg/kg), por via oral, 30 dias antes da indução à I/R cerebral.

MENDES (2012) demonstrou os efeitos do extrato etanólico da casca de pequi sobre a ERK1/2 e P38, mantendo uma ativação transiente, que estimulou a sobrevivência celular diante de isquemia cerebral focal em ratas Wistar. No referido estudo, uma dieta hipercalórica foi fornecida por 60 dias para promoção de obesidade, que desenvolveu estresse oxidativo crônico e generalizado nos animais.

O extrato apresentou efeito de neuroproteção intensificado nos animais submetidos à dieta hipercalórica quando comparado aos animais hígidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É bastante satisfatório o desenvolvimento da Medicina Veterinária como uma ciência que busca cada vez mais respostas. Neste contexto, a isquemia cerebral em cães e gatos, antes considerada um achado de necropsia, atualmente é parte do atendimento clínico emergencial, demonstrando o avanço dos meios diagnósticos e da necessidade de conhecimentos acerca de sua fisiopatologia, para a realização de seu tratamento de forma satisfatória.

Apesar da relevância do assunto, a isquemia cerebral ainda é pouco explorada na Medicina Veterinária, o que muitas vezes leva ao desconhecimento do clínico quanto ao diagnóstico e a conduta terapêutica diante deste processo, resultando em diagnósticos inconclusivos, sequelas graves ao paciente e até mesmo, a prática da eutanásia por imperícia.

A literatura disponível sobre a isquemia cerebral na Medicina Veterinária é escassa, sendo a maioria dos artigos científicos referentes apenas a experimentação, no intuito de elucidar mecanismos de ação de possíveis agentes neuroprotetores e a fisiopatologia da lesão. Desta forma, torna-se necessário o desenvolvimento de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos prospectivos para a aplicabilidade e comprovação da eficácia real dos diferentes agentes neuroprotetores em lesões de isquemia cerebral, para contribuir de forma substancial à saúde e qualidade de vida dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

ALLOUCHE, Y.; BELTRÁN, G.; GAFORIO, J.J.; UCEDA.; MESA, M.D Antioxidant and antiatherogenic activities of pentacyclic triterpenic diols and acids. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 48, n. 10, p. 2885-2890, 2010.

ARAÚJO, A.S.; PACHECO, S.S.; OLIVEIRA, A.G.; IMAIZUMI, C.; ABREU, L.C. A hipotermia como estratégia protetora de encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos com asfixia perinatal. **Revista Brasileira do crescimento e Desenvolvimento Humano**, São Paulo, v. 18, n. 3, p. 436-357, 2008.

ARIAS, M. V.B.; SEVERO, M. S.; TUDURY, E. A. Trauma medular em cães e gatos: revisão da fisiopatologia e do tratamento médico. Semina: **Ciências Agrárias**, Londrina, v. 28, n. 1, p. 115-134, 2007.

BABICSAK, V.R.; MACHADO, V.M.V.; SANTOS, D.R.; ZARDO, K.M.; CAMPOS, L.A. Aspectos de infartos isquêmicos em cães na tomografia computadorizada e ressonância magnética. **Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 208-213, 2011.

BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.

BERTOLINI, G. Canine ischaemic stroke: Current status and future directions. **The Veterinary Journal**, London, v. 188, p.9-10, 2011.

BHATTACHARYA, P.; PANDEY, A.K.; PAUL, S.; PATNAIK, R. Neuroprotective potential of Piroxicam in cerebral ischemia: An in silico evaluation of the hypothesis to explore its therapeutic efficacy by inhibition of aquaporin-4 and acid sensing ion channel1a. **Medical Hypothesis**, Penrith, v. 79, p. 352-357, 2012.

BLINDER, P.; SHIH, A.Y.; RAFIE, C.; KLEINFELD, D. Topological basis for the robust distribution of blood to rodent neocortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 27, n.28, p.12670 – 12675, 2010.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo: Patologia Geral**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

CAI, M.; PHAN, P.T.T.; HONG, J.G.; KIM, D.H.; KIM, J.M.; PARK, A.J.; LIU, X.; HAN, J.E.; PARK, H.; CHOI, J.W.; RYU, J.H. The neuroprotective effect of eupatilin against ischemia/reperfusion-induced delayed neuronal damage in mice. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 689, p. 104-110, 2012.

CALLONI, R.L.; WINKLER, B.C.; RICCIN, G., POLETTO, M.G.; HOMERO, W.M.; SERAFINI, E.P.; CORLETA, O.C. Transient middle cerebral artery occlusion in rats as an experimental model of brain. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.25, n. 5, p. 428-433, 2010.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins: Patologia estrutural e funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000, 1251p.

DOURADO, A.J.S. **Estudo de Variações de Gasometria Venosa e Indicadores de Perfusão em Canídeos em Síndrome Choque**. 2010. 65f. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica De Lisboa, Lisboa.

FAGAN, S.C.; CRONIC, L.E.; HESS, D.C. Minocycline development for acute ischemic stroke. **Translational Stroke Research**, Springer, v. 2, p. 202-208, 2011.

FEITOSA, M.M. Semiologia do sistema nervoso de pequenos animais. In: FEITOSA, F.L.F. **Semiologia Veterinária a arte do diagnóstico**. São Paulo:Editora Roca Ltda, 2004, cap. 10, p. 449-546.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Carlos, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FINNIE, J.W. Comparative approach to understanding traumatic injury in the immature, postnatal brain of domestic animals. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 90, n. 8, p. 301-307, 2012.

FRANCO, M.; MONTENEGRO, M.R.; BRITO, T.; BACCHI, C.E.; ALMEIDA, P.C. **Patologia Processos Gerais**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

FREITAS, G.R.; NOUJAIM, J.E.K.; HAUSSEN, S.R.; YAMAMOTO, F.I.; NOVAK, E.M.; GAGLIARDI, R.J. Neuroproteção no acidente vascular cerebral: Opinião nacional, **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 3-B, p. 889-891, 2005.

GAROSI, L.S. Cerebrovascular disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 40, p. 66-79, 2010.

GIEHL, M.R.; BOSCO, S.M.D.; LAFLOR, C.M.; WEBER, B. Eficácia dos flavonóides da uva, vinho tinto e suco de uva tinto na prevenção e no tratamento secundário da aterosclerose. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 3, p. 145-155, 2007.

GILGUN-SHERKI, Y.; ROSENBAUM, Z.; MELAMED, E.; OFFEN, D. Antioxidant Therapy in Acute Central Nervous System Injury: Current State. **Pharmacological Reviews**, Baltimore, v. 54, n. 2, p. 271 – 284, 2002.

GODOI, D.A.; ANTUNES, M.I.P.P.; ARIAS, M.V.B.; GRUMADAS, C.E.; REIA, A.Z.; NAGASHIMA, J.K. Retrospective study of anesthetic proceedings realized in dogs and cats undergoing neurosurgeries. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 30, n. 1, p. 171-180, 2009.

GODOY, C.L.B.; VEIGALL, D.C.; SCHMIDTLL, C.; PELLEGRINILL, L.C.; RAUSCHLL, S.F. Angiografia cerebral em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.40, n. 2, p.360-364, 2010.

GREEN, R.; ODERGREN, T.; ASHWOOD, T. Animal models of stroke: do they have value for discovering neuroprotective agents? **TRENDS in Pharmacological Sciences**, Amsterdam, V. 24, N. 8, p. 402-408, 2003.

GUERRA, A.M.H. Estatus epiléptico, fisiopatología y manejo clínico (Status epilepticus, physiopathology and clinical management). **Revista Electrónica de Clínica Veterinaria**. v. 2, n. 10, p. 1-7, 2007.

GUNN-MOORE, D.; MOFFAT, K.; CRHISTIE, L.A.; HEAD, E. Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 48, p. 546-563, 2007.

HARMAN, F.; HASTURK, A.E.; YAMAN, M.; ARCA, T.; KILINC, K.; SARGON, M.F.; KAPTANOGLU, E. Neuroprotective effects of propofol, thiopental, etomidate, and midazolam in fetal rat brain in ischemia-reperfusion model. **Child's Nervous System**, New York, v. 28, p. 1055-1062, 2012

HEAD, E.; ROFINA, J.; ZICKER, S. Oxidative stress, aging, and central nervous system disease in the canine model of human brain aging **The Veterinary Clinics Of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, p. 167-178, 2008.

HENNINGER, N.; SCARD, K.M.; SCHMIDT, K.F.; BARDUTZKY, J.; FISHER, M. Comparison of ischemic lesion evolution in embolic versus mechanical middle cerebral artery occlusion in sprague dawley rats using diffusion and perfusion imaging. **Stroke**, Dallas, v. 37, n. 5, p. 1283 – 1287, 2006.

HECHT, S.; ADAMS, W.H. MRI of brain disease in veterinary patients part 2: acquired brain disorders. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 40, p. 39-63, 2010.

HOMI, H.M.; SILVA JÚNIOR, B.A. VELASCO, I.T. Fisiopatologia da isquemia cerebral. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 50, n.5, p.405 – 414, 2000.

JAFFÉ, E. **Hipertensão arterial em cães e gatos**. 2006, 53 f. Monografia (Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais) - Instituto de Pós Graduação Gualittas, Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro.

JONES, T.C.; HUNT, E.D.; KING, N.W. **Patologia Veterinária**. 6.ed. São Paulo: Ed. Manole Ltda, 2000.

KOH, P.O. Nicotinamide Attenuates the Decrease of Astrocytic Phosphoprotein PEA-15 in Focal Cerebral Ischemic Injury. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 74, n. 3, p. 377-380, 2012.

KOTLESKI, A.F.; LIMA, T.; FRANCO, R.P. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (srís), um desafio diagnóstico. **Acta Veterinaria Brasilica**, Mossoró, v. 3, n. 4, p. 123-131, 2010.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R.N. **Robbins Patologia Básica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

LACCHINI, S. Óxido Nítrico: perspectivas clínicas na função endotelial. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, Rio de Janeiro, v.3, n. 3, p. 1-4, 2004.

LIEBELT, B.; PAPARETROU, P.; ALI, A.; GUO, M.; PENG, C.; CURRY, A.; DING, Y. Exercise preconditioning reduces neuronal apoptosis in stroke by up-regulating heat shock protein-70 (heat shock protein-72) and extracellular-signal-regulated-kinase 1/2. **Neuroscience**, Nova York, v. 166, n. 4, p. 1091-1100, 2010.

LIU, R.L.; XIONGA, Q.J.; SHUA, Q.; WUA, W.N.; CHENGA, J.; FUA, H.; WANGA, F. CHENA, J.G.; HUA, Z.L. Hyperoside protects cortical neurons from oxygen–glucose deprivation–reperfusion induced injury via nitric oxide signal pathway. **Brain Research**, Amsterdam, v. 1469, p. 164-173, 2012.

LÓPEZ, L.E.; LÓPEZ, J.R.; Enfermedades encefálicas y espinales en geriatría veterinária. **Revista Electrónica de Clínica Veterinaria**, v. 2, n. 1-4, p. 1-31, 2007.

MAKAZAN, Z.; SAINI, H.K.; DHALLA, N.S. Role of oxidative stress in alterations of mitochondrial function in ischemic-reperfused hearts. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**, Stanford, v. 292, n. 4, p. 1986-1994, 2007.

MARIEB, E.N. **Anatomy & physiology coloring workbook: a complete guide**. 10. Ed. San Francisco: Benjamin Cummings, 2012, 416p.

McMICHAEL, M. Pediatric Emergencies. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 35, p. 421-434, 2005.

MENDES, F.F. **Efeito neuroprotetor do extrato etanólico da casca de pequi em lesões de isquemia e reperfusão cerebral de ratas submetidas dieta hipercalórica**. 2012. 72f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

MERGENTHALER, P.; DIRNAGL, U.; MEISEL, A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. **Metabolic Brain Disease**, Morgantown, v. 19, n.3/4, p. 151 – 167, 2004.

MIGUEL, M.P. **Ação neuroprotetora do extrato etanólico da casca de pequi em cérebros de ratos submetidos à isquemia e reperfusão**. 2011. 79p. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, UFG – Goiânia.

MISHRA, V.; VERMA, R.; RAGHUBIR, R. Neuroprotective effect of flurbiprofen in focal cerebral ischemia: The possible role of ASIC1aq. **Neuropharmacology**, New York, v. 59, p. 582-588, 2010.

MOREIRA, R.R. **Mismatch negativity: análise dos efeitos da hipotermia e do treinamento auditivo a partir de um modelo de estudo experimental**. 2008. 93 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

MUNIZ, L.R.F.; FARIA, M.H.G.; VASCONCELOS, P.R.L. Avaliação metabólica das lesões de isquemia e reperfusão cerebrais após oclusão bilateral das artérias carótidas comuns: estudo experimental em ratos. **Acta Cirurgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n. 5, p. 529-534, 2004.

NAKANO, H.; COLLI, B.O.; LOPES, L.S. Neuroprotective of mild hypothermia in the temporary brain ischemia in cats. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 65, n. 3-B, p. 810-815, 2007.

NEVES, I. V.; TUDURY, E. A.; COSTA, R. C. Fármacos utilizados no tratamento das afecções neurológicas de cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 31, n. 3, p. 745-766, 2010.

OHTAKI, H.; DOHI, K.; NAKAMACHI, T.; YOFU, S.; ENDO, S.; KUDO, Y.; SHIODA, S. Evaluation of brain ischemia in mice. **Acta Histochemica et Cytochemica**, Kyoto, v. 38, n. 2, p. 99-106, 2005.

OLIVEIRA, D.S.; AQUINO, P.P.; RIBEIRO, S.M.R.; PROENÇA, R.P.C.; PINHEIRO-SANT'ANA, H.M. Vitamina C, carotenoides, fenólicos totais e atividade antioxidante de goiaba, manga e mamão procedentes da Ceasa do Estado de Minas Gerais. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, Maringá, v. 33, n. 1, p. 89 – 98, 2011.

PERCÁRIO, S. Prevenção do estresse oxidativo na síndrome de isquemia e reperfusão renal em ratos com suplementação nutricional com antioxidantes. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 2, p. 259-267, 2010.

POSSER, T. **Efeitos biológicos e moleculares de compostos orgânicos sintéticos de selênio sobre o sistema nervoso central e neurotoxicidade do manganês**.2009. 127f. Tese (Doutorado em Neurociências) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

RAFFIN, C.N.; FERNANDES, J.G.; EVARISTO, E.F.; SIQUEIRA NETO, J.I.; FRIEDRICH, M.; PUGLIA, P.; DARWICH, R. Revascularização clínica e intervencionista no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 64, n. 2-A, p. 342-348, 2006.

RAURELL, X.; CENTELLAS, C.; ZAMORA, A. En este trabajo se pretende hacer una revisión de la anatomía y fisiopatología de los problemas vasculares a los que puede verse sometido el encéfalo mediante la exposición de 9 casos clínicos diagnosticados entre noviembre del 2002 y diciembre del 2005. **Clínica Veterinaria de Pequeños Animales**, Barcelona, v. 27, n. 1, p. 27-35, 2007.

ROJAS, H.; RITTER, C.; PIZZOL, F.; Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 222-227, 2011.

ROSSI, C.N.; OLIVA, V.N.L.S.; MATSUBARA, L.M.; SERRANO, A.C.M. Ressuscitação cardiorespiratória em cães e gatos – revisão. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**. Lisboa, v. 102, n. 563-564, p. 197-205, 2007.

SETHI, A. K., SHARMA, P., MOHTA, M., TYAGI, A. Shock: A short review. **Indian Journal of Anaesthesia**, Bangalore, v. 47, n. 5, p. 345-359, 2003.

SHARDLOW, E.; JACKSON, A. Cerebral blood flow and intracranial pressure. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, Oxford, v. 12, n. 5, p. 220-223, 2011.

SHETTI, A.; KELUSKAR, V.; AGGARWAL, A. Antioxidants: Enhancing oral and general health. **Journal of Indian Academy of oral Medicine and Radiology**, v. 21, n. 1, p. 1-6, 2009.

SIMÃO, F; MATTÉ, A.; PUGNUSSAT, A.S.; NETTO, C.A.; SALBEGO, C.G. Resveratrol prevents CA1 neurons against ischemic injury by parallel modulation of

both GSK-3b and CREB through PI3-K/Akt pathways **European Journal of Neuroscience**, Oxford, p. 1-7, 2012.

SPADIN, A.N.; FLEISCHMAJER, R. Tetracyclines: Non antibiotic properties and their clinical implications. **Journal of American Academy of Dermatology**, Schaumburg, v. 54, n. 2, p. 258-265, 2006.

SYRING, R. Assessment and Treatment of Central Nervous System Abnormalities in the Emergency Patient. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 35, p. 343-358, 2005.

TEIXEIRA, P.F.S.; REIS, F.A.A.; REUTERS, V.S.; ALMEIDA, C.P.; VAISMAN, M. Hipotireoidismo subclínico e risco cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 50-57, 2004.

TIMM, K.; FLEGEL, T.; OECHTERING, G. Sequential magnetic resonance imaging changes after suspected global brain ischaemia in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 49, p. 408-4012, 2008.

VASCONCELOS, S.M.L.; GOULART, M.O.F.; MOURA, J.B.F.; BENFATO, M.S.; MANFREDINI, V.; KUBOTA, L.T. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007.

VICENTE, W.V.A.; RODRIGUES, A.J.; SILVA JÚNIOR, J.R. Choque circulatório. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 4, p. 437-448, 2008.

WALSHE, T.E.; D'AMORE, P.A. The role of hypoxia in vascular injury and repair. **Annual Review of Pathology Mechanism**, Bangladesh, v. 3, p. 615-643, 2008.

WESSMANN, A.; CHANDLER, K.; GAROSI, L. Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. **The Veterinary Journal**, London, v. 180, p. 290-303, 2009.

WHELAN, R.S.; KAPLINSKIY, V.; KITSIS, R.N.; Cell Death in the Pathogenesis of Heart Disease: Mechanisms and Significance. **Annual Review of Physiology**, Londres, v. 72, p. 19-44, 2010.