



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
www.sba.com.br/rba/index.asp



## ARTIGO DE REVISÃO

# Anestésicos, Precondicionamento e Proteção Cerebral

Rogean Rodrigues Nunes\* <sup>1</sup>, Gastão Fernandes Duval Neto <sup>2</sup>,  
Júlio César Garcia de Alencar <sup>3</sup>, Suyane Benevides Franco <sup>3</sup>,  
Nayanna Quezado de Andrade <sup>3</sup>, Danielle Maia Holanda Dumaresq <sup>4</sup>  
Sara Lúcia Cavalcante <sup>5</sup>

1. TSA; Mestre e Doutor em Anestesia; Pós-graduado em Cardiologia, Universidade Federal do Ceará (UFC); Corresponsável pelo Centro de Ensino e Treinamento (CET) do Hospital Geral de Fortaleza (HGF); Professor de Medicina da Fachristus; Pós-graduado em Engenharia Clínica, Universidade de Fortaleza (Unifor); Vice-coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Carlos, Fortaleza, Ceará

2. TSA; Professor Titular; Doutor; Departamento de Cirurgia Geral, Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

3. Acadêmico de Medicina, UFC

4. TSA; Mestre, UFC; Responsável pelo CET-IJF; Presidente do Comitê de Anestesia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) - 2011; Professora de Medicina da Fachristus, Fortaleza, Ceará

5. Professora Doutora, Faculdade de Medicina, UFC; Corresponsável pelo CET of the HGF do Hospital São Carlos, Fortaleza, Ceara, Brasil.

Recebido do Hospital Sao Carlos, Fortaleza, Ceara, Brasil.

Submetido em 14 de outubro de 2011. Aprovado para publicação em 16 de junho de 2012.

**Unitermos:**  
ANESTÉSICOS;  
COMPLICAÇÕES,  
Isquemia;  
HIPOTERMIA:  
Precondicionamento  
Isquêmico:  
SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL.

### Resumo

Justificativa e objetivos: Diversos estudos têm demonstrado o condicionamento cerebral como mecanismo protetor diante de uma situação de estresse. Fatores determinantes são descritos, bem como a neuroproteção proporcionada por agentes anestésicos e não anestésicos.

Conteúdo: Fez-se revisão baseada nos principais artigos da literatura que englobam a fisiopatologia da isquemia-reperfusão e lesão neuronal e os fatores não farmacológicos (inflamação, glicemia e temperatura) e farmacológicos relacionados com a mudança da resposta à isquemia-reperfusão, além da neuroproteção induzida pelo uso dos anestésicos.

Conclusões: O cérebro tem a capacidade de se proteger contra a isquemia quando estimulado. A elucidação desse mecanismo possibilita a aplicação de substâncias indutoras do condicionamento, como alguns anestésicos, outros fármacos e medidas não farmacológicas, como a hipotermia, com o objetivo de induzir tolerância a lesões isquêmicas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado pela Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

\* *Correspondência para:* Av. Comendador Francisco Ângelo, 1185  
Lourdes, Fortaleza, Ceará, Brasil  
E-mail: rogean@fortalnet.com.br

### Introdução

A capacidade de responder a uma situação de estresse é uma propriedade fundamental de todos os organismos vivos <sup>1</sup>. Sobreviver a um insulto subletal nocivo pode resultar em um estado de proteção a um insulto letal subsequente. Tal fenômeno é observado em vários órgãos, principalmente no cérebro e no coração, e denominado condicionamento

cerebral (PC) ou tolerância isquêmica (TI) <sup>2</sup>. As primeiras evidências *in vivo* de PC datam de 1960 <sup>3,4</sup>. Quase três décadas se passaram sem qualquer interesse de pesquisadores sobre esse mecanismo, até que Kitagawa e col. <sup>5</sup> iniciaram a era da investigação da tolerância isquêmica.

Os principais aspectos fisiopatológicos envolvidos na isquemia/reperfusão do cérebro são resultantes da ação excitotóxica do glutamato, do consumo de ATP, das alterações na homeostase iônica e da formação de radicais livres. Os anestésicos, a hipotermia, os bloqueadores dos canais de sódio e o ácido ascórbico são algumas das muitas substâncias que induzem proteção no sistema nervoso ao agir sobre esses pontos <sup>6,7</sup>.

A TI ocorre em duas janelas temporais distintas: a tolerância precoce e a tardia. A tolerância precoce tem como principal mecanismo a adaptação de receptores de membrana, que pode ser alcançada em poucos minutos, mas diminui rapidamente em poucas horas. A tolerância tardia, por meio da ativação de genes com subsequente síntese de novas proteínas, é consolidada em algumas horas e pode durar vários dias <sup>2</sup>.

Nos seres humanos, os ataques isquêmicos transitórios (AITs) podem significar a clínica do condicionamento. Imitar os mecanismos desse processo de proteção endógeno é, portanto, uma estratégia potencial para a prevenção do acidente vascular cerebral (AVC) <sup>2</sup>.

A relevância da proteção cerebral na prática clínica pode ser constatada durante ressuscitação cardiopulmonar <sup>8</sup> e antes de procedimentos cirúrgicos que, intencionalmente, exigem a manutenção de períodos de isquemia/hipoperfusão cerebral. O anestesiológico encontra-se, então, diante da possibilidade de preparar ativamente o sistema nervoso para os eventos de isquemia-reperfusão e, dessa forma, prevenir as possíveis lesões consequentes.

## Fisiopatologia da isquemia-reperfusão e lesão neuronal

O cérebro desempenha suas funções através de complexas vias de sinalização entre as células nervosas. A transmissão de informações entre os neurônios depende da integridade do tecido <sup>9</sup>. O sistema nervoso central consome elevadas taxas de oxigênio e glicose, que são metabolizados por meio da fosforilação oxidativa. O fluxo sanguíneo cerebral normal em seres humanos oscila em torno de 50 mL.100g<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> e quando esse valor atinge cerca de 10 mL.100g<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, estima-se que ocorra perda do potencial neuronal, o que leva à deterioração das funções neurológicas.

A isquemia cerebral completa, ou a diminuição do fluxo cerebral, seguida de reperfusão, desencadeia profundas alterações no metabolismo neural. Durante a isquemia, ocorre aumento do catabolismo celular; queda na quantidade de ATP disponível; disfunção da bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase; acúmulo de sódio intracelular; alteração no potencial de membrana; edema celular e aumento da atuação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato <sup>10</sup>. O metabolismo anaeróbico da glicose gera lactato e consequente aumento da concentração de H<sup>+</sup> dentro da célula <sup>11</sup>.

Com a reperfusão cerebral, ocorre inicialmente uma oferta de oxigênio e glicose maior do que a capacidade de uso da célula <sup>12</sup>. A hiperglicemia resulta em aumento da concentração de ácido láctico, que segue a fase inicial da isquemia e exacerba as lesões pós-isquêmicas. A redução eletroquímica das moléculas de oxigênio forma espécies reativas de oxigênio que levarão ao estresse oxidativo <sup>13,14</sup>.

O radical hidroxila (OH<sup>•</sup>), mais potente espécie reativa de oxigênio, atua na quebra das moléculas de ácidos graxos das membranas. A catalase, a superóxido dismutase e a glutatona peroxidase são sistemas enzimáticos envolvidos na neutralização desses radicais. O ácido ascórbico (vitamina C) e o tocoferol (vitamina E) também são responsáveis por parte da proteção contra esses radicais livres <sup>15,16</sup>.

O ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina são os principais neurotransmissores inibitórios do sistema nervoso e agem controlando a abertura dos canais de cloreto ou potássio. Os receptores do GABA são alvos frequentes dos anestésicos, que, além de diminuir a excitação neuronal, induzem neuroproteção por meio da redução da excitotoxicidade.

O principal aminoácido excitatório dos neurônios é o glutamato, um agonista dos receptores ionotrópicos (NMDA e não NMDA) e metabotrópicos. A ativação de receptores ionotrópicos resulta na abertura de um canal iônico na membrana pós-sináptica. Os receptores ionotrópicos NMDA ativados por glutamato abrem canais de cálcio. Os receptores não NMDA abrem canais que são permeáveis ao sódio e ao potássio. Os receptores metabotrópicos estão associados à proteína G, um segundo mensageiro que contém um nucleosídeo guanidina. A ligação do glutamato aos seus receptores metabotrópicos resulta na ativação das fosfolipases A<sub>2</sub> e C.

Durante a reperfusão, a ação sinérgica das espécies reativas de oxigênio e do glutamato leva a um aumento do metabolismo do ácido araquidônico em leucotrienos por meio de lipoxigenases, tromboxanos, prostaglandinas e prostaciclina através da via das cicloxigenases <sup>17,18</sup>. O aumento da concentração dessas moléculas parece estar envolvido no edema citotóxico e na lesão das organelas e das membranas plasmáticas <sup>19</sup>. A ação do glutamato resulta no aumento da concentração de cálcio intracelular. O íon cálcio em excesso tem efeito lesivo por causa da ativação de proteases e fosfolipases.

Apesar da grande importância atribuída ao cálcio na fisiopatologia da isquemia/reperfusão, vários estudos que avaliaram a ação de substâncias que diminuem a entrada de cálcio na célula não conseguiram estabelecer a eficácia dessa abordagem na neuroproteção <sup>10</sup>. Os canais de cálcio voltagem independentes são divididos em quatro subtipos, caracterizados segundo limiar de ativação, condutância e localização <sup>20</sup>. O tipo N e o tipo L parecem estar envolvidos na fisiopatologia da isquemia/reperfusão. Os canais tipo N estão relacionados à liberação de neurotransmissores na fenda sináptica e os canais tipo L estão relacionados a alterações do metabolismo dos neurônios. Substâncias derivadas da di-hidroperidina e da fenil-aquilamina agem bloqueando os canais de cálcio tipo L. Modelos experimentais de isquemia focal associam seu uso a uma diminuição da mortalidade e melhora da função neurológica <sup>21</sup>.

Agonistas  $\alpha$ -2, *in vivo*, atenuam lesões neurológicas após bloqueio ganglionar com hexametônio em modelos de isquemia cerebral incompleta em ratos <sup>22</sup>. O desenvolvimento de um anestésico que tenha ação adjunta agonista  $\alpha$ -2 deve incluir seu uso como agente neuroprotetor <sup>23</sup>.

O óxido nítrico (NO) é um gás que age como neuromodulador nas sinapses glutamérgicas por meio da oxidação dos resíduos sulfidrila dos receptores NMDA, inativando-os <sup>24</sup>. O NO também pode reagir com radicais de oxigênio e formar espécies reativas de nitrogênio, que reagem com o próton H<sup>+</sup> e originam o potente radical hidroxila <sup>25</sup>.

Lipopolissacarídeo (LPS) é um componente da parede celular das bactérias gram-negativas. Uma pequena dose de LPS pode resultar em TI no cérebro. Isso foi provado por um

grande número de experimentos, que incluíram tanto modelos de isquemia focal transitória quanto permanente. Entretanto, altas dosagens de LPS não demonstraram efeito no PC<sup>26</sup>.

As consequências da isquemia/reperfusão cerebral podem limitar-se à ação sobre lipídios de membrana e proteínas celulares e, assim, ser revertidas rapidamente. Quando as alterações têm intensidade suficiente para comprometer a transcrição do RNA ou alterar o próprio DNA, haverá morte celular, o que constitui um fenômeno irreversível<sup>10</sup>.

No infarto cerebral, a necrose ocorre na área central. Na periferia, as alterações não são tão graves; os neurônios morrem mais lentamente e, principalmente, por apoptose<sup>27</sup>. Esse processo envolve o citocromo C mitocondrial, a ativação das caspases e de outros fatores pró-apoptóticos. Citocinas como a IL-1 contribuem para a ocorrência dessa neurodegeneração.

Terapias com potencial de agir em vários indutores de neuroproteção são mais efetivas do que terapias monofocais. Por exemplo, o MK-801 (um antagonista NMDA) é supressor da excitotoxicidade da morte celular, porém parece exacerbar a injúria apoptótica<sup>24</sup>.

## Determinantes da tolerância isquêmica

Diversos experimentos de isquemia focal e global em modelos animais confirmaram que o conceito de tolerância isquêmica, introduzido há duas décadas e baseado inicialmente em observações no miocárdio, pode ser estendido para injúria isquêmica cerebral<sup>28-30</sup>. Portanto, entende-se que breves episódios isquêmicos protegem o cérebro de uma isquemia subsequente mais grave.

Além de isquemia subletal, outras condições, tais como hipertermia<sup>31</sup>, hipotermia<sup>32</sup>, hipoglicemia<sup>33</sup> e agentes farmacológicos, por exemplo, antibióticos, eritropoetina, ácido acetilsalicílico e anestésicos voláteis induzem a tolerância isquêmica<sup>34-37</sup>.

A fase inicial da tolerância isquêmica (até 30 minutos após o insulto subletal) é provavelmente devida aos eventos fluxo-metabólicos transmembrana. A fase tardia da tolerância (após 24 horas) envolve indução genética e síntese de proteínas<sup>38,39</sup>. Moléculas como a adenosina, fator indutor de hipóxia-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , espécies reativas de oxigênio, NO e outros eventos que envolvem a ativação do receptor NMDA e o do influxo de cálcio intracelular têm sido implicados na tolerância à isquemia.

Apesar de os mecanismos precisos de TI não estarem completamente elucidados, o PC é uma estratégia terapêutica para a melhora da lesão cerebral em pacientes de alto risco para lesão cerebral isquêmica.

## Inflamação

Isquemia cerebral leva à reação imunológica com infiltração de células inflamatórias inespecíficas, migração de leucócitos periféricos para o cérebro e ativação da micróglia<sup>40</sup>. Além disso, há liberação de citocinas inflamatórias (IL-1 e TNF- $\alpha$ ) por neurônios isquêmicos. A glia leva à geração de moléculas de adesão (selectinas, integrinas, de adesão intercelular) na vasculatura cerebral, o que resulta em aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e culmina na formação de edema<sup>41,42</sup>.

A secreção de citocinas e proteases, como as metaloproteínases, causa mais perturbações da matriz extracelular e da BHE. Embora a IL-1 seja responsável por lesão isquêmica cerebral, outras citocinas, como a IL-6 (uma citocina pró-inflamatória) e a IL-10 (uma citocina anti-inflamatória), têm

funções menos claras. O TNF- $\alpha$  não só é responsável pela inflamação do cérebro isquêmico<sup>43</sup> como também desempenha um papel na propagação da lesão cerebral<sup>44,45</sup>.

A nimesulida, um inibidor da ciclooxigenase-2, atenuou a lesão na região CA1 do hipocampo em um modelo de gerbil, quando administrada por via oral ou intraperitoneal como pré ou pós-tratamento em até 24 horas<sup>46</sup>. Estudos experimentais adicionais em modelos animais são necessários para confirmar esses resultados e trazê-la ao paradigma clínico.

Imunossuppressores como o acrolimus e a ciclosporina são inibidores da imunoflina e calcineurina, potentes indutores de apoptose. A administração de ambos os agentes por três dias antes da agressão isquêmica demonstrou neuroproteção de sete dias em um modelo animal de isquemia cerebral global<sup>47</sup>. Esses agentes também atenuaram a atividade da calcineurina nas regiões CA1 e CA3 e no giro denteado do hipocampo em até 24 horas após lesão isquêmica. Pré-tratamento com ciclosporina inibe a desfosforilação da proteína pró-apoptótica *Bad*. A incapacidade da ciclosporina de atravessar a BHE intacta é uma preocupação terapêutica significativa.

Esses agentes exigem testes mais rigorosos no tratamento pós-isquemia em diferentes espécies animais e modelos globais de isquemia cerebral<sup>39</sup>.

## Glicemia

Uma série de estudos em lesão cerebral traumática em modelos animais<sup>48</sup>, isquemia cerebral focal<sup>49</sup> e isquemia cerebral global<sup>50</sup> demonstram que o controle glicêmico é um fator crítico na TI. Diversos mecanismos são propostos para a gênese da lesão cerebral e incluem a acentuação da liberação de aminoácidos excitatórios (EAAs), a atenuação da liberação de transmissores neuroinibitórios<sup>51</sup>, a deposição maciça de neutrófilos<sup>52</sup> e danos mitocondriais por meio da ativação do citocromo C, caspase-9 e caspase-3<sup>53</sup>. Esses estudos levaram a observações clínicas de que um pobre controle glicêmico acentua a lesão cerebral em AVC isquêmico<sup>54,55</sup>. O controle glicêmico com insulina demonstrou melhores resultados neurológicos em pacientes críticos, assim como em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca<sup>55,56</sup>. Embora a insulino terapia tenha demonstrado melhora nos danos cerebrais em modelos animais de isquemia cerebral global<sup>57</sup>, novos ensaios clínicos são necessários no ajuste da controle glicêmico com a terapia de insulina.

## Temperatura

O resultado funcional e histopatológico de estudos experimentais em modelos animais de isquemia cerebral focal e global forneceu evidências para a importância da temperatura no cérebro<sup>58</sup>. Durante um evento isquêmico cerebral, a hipertermia leva à incompleta normalização do metabolismo dos fosfatos, que resulta em lesão microvascular e edema e leva a um aumento da mortalidade<sup>58</sup>. Elevações espontâneas da temperatura corporal foram relatadas após isquemias global e focal experimentais e podem ser uma consequência da lesão cerebral<sup>59</sup>.

Hipotermia induzida leve (34°C) a moderada (30°C) atenua lesões isquêmicas cerebrais após paradas cardíacas experimentais<sup>60</sup>. Mecanismos de neuroproteção induzidos por hipotermia podem ser multifatoriais e incluem processos pré e pós-sinápticos de biossíntese, liberação e absorção de EAAs, diminuição da produção de radical hidroxila, pro-

teção das membranas lipoproteicas, atenuação da acidose intracelular e redução da demanda de oxigênio pelo cérebro lesado <sup>61</sup>.

A neuroproteção induzida pela hipotermia pode ser dividida em fases aguda e tardia. É aceito que a ativação de moléculas de sinalização celular, como receptores de adenosina, tirosina-quinase e canais de potássio, é importante para o desenvolvimento de PC induzido por eventos isquêmicos ou anestésicos. Foi relatado que a ativação dos receptores de adenosina pode levar à abertura de canais de potássio sensíveis ao ATP, o que pode induzir produção de radicais livres de oxigênio para ativar a via Ras/Raf. Essa via faz parte da cascata das quinases e é responsável por ativar a proteína Ras, produto de um proto-oncogene que atua como uma proteína G (transmite o sinal por meio da troca de GDP/GTP) e está associada à membrana plasmática. A proteína Ras ativa uma cascata de quinases e é responsável por sucessivas fosforilações, que começam pela ativação da Raf, responsável pela ativação de outras proteínas, até chegar à última delas, a MAP, que irá ativar fatores de transcrição que irão atuar na transcrição gênica, o que resultará em aumento da expressão de genes responsáveis pela fabricação de insulina e outros fatores de crescimento envolvidos no PC <sup>62-66</sup>.

A hipotermia ainda inibe o *high-mobility group* (HMG) I(Y), uma importante proteína de transcrição nuclear responsável pelo incremento na expressão de NO sintetase, ciclooxigenase-2 e citocinas que, por sua vez, são responsáveis pelo desenvolvimento de lesão cerebral pós-isquemia. No entanto, não se sabe se o pré-condicionamento hipotermia-induzido por inibição da expressão da proteína HMG I(Y) desempenha um papel no desenvolvimento da fase aguda, tardia ou de ambas da neuroproteção <sup>67</sup>.

Nishio e col. <sup>32</sup> sugeriram que a síntese de proteínas é necessária para o desenvolvimento do condicionamento induzido pela hipotermia na fase de neuroproteção tardia.

Ensaio clínico recentes têm demonstrado melhores resultados neurológicos e diminuição da mortalidade em pacientes submetidos a leve ou moderada hipotermia terapêutica <sup>67</sup>. Futuros estudos deverão incorporar outras estratégias farmacológicas de neuroproteção em combinação com hipotermia, com o objetivo de alcançar melhores resultados.

### Antagonistas dos canais de cálcio

O  $Ca^{2+}$  é a via final comum na lesão neuronal excitotóxica.

A nimodipina, um bloqueador dos canais de  $Ca^{2+}$ , tem sido estudada em modelos experimentais de isquemia cerebral global. A administração subcutânea de nimodipina não conseguiu demonstrar qualquer melhora neurológica, histológica ou funcional em modelos de isquemia cerebral global em ratos <sup>68,69</sup>. Porém, em um modelo com coelhos, o tratamento intravenoso com nimodipina reduziu o tempo de recuperação do eletroencefalograma (EEG), atenuou a queda de  $Ca^{2+}$  extracelular e diminuiu perturbações da BHE. Neste estudo, a pressão arterial foi mantida em 100 mm Hg após o insulto isquêmico, o que compensou os efeitos hipotensores prejudiciais de nimodipina.

Um estudo duplo-cego, prospectivo, randomizado com nimodipina em pacientes que tiveram fibrilação ventricular fora dos hospitais não conseguiu demonstrar qualquer melhora na taxa de sobrevivência em um ano; no entanto, demonstrou algum benefício em pacientes nos quais houve retardo na reanimação por mais de dez minutos <sup>70</sup>.

### Antagonistas dos receptores NMDA

Pré e pós-tratamento com dextrorfano, um antagonista do receptor NMDA, melhoraram a lesão histológica no hipocampo e no córtex de modelos isquêmicos em ratos e atenuaram a redução da perda de atividade de proteínas quinases cálcio-dependentes, como a calmodulina <sup>71</sup>.

Embora a dizolcipina, outro antagonista do receptor NMDA, tenha demonstrado significativa neuroproteção histológica em modelos animais de isquemia cerebral global <sup>72</sup>, o seu uso clínico em cursos isquêmicos produziu importantes efeitos colaterais indesejáveis (delírio, psicose e alucinações) <sup>73</sup>.

### Agonistas GABA

A premissa do uso do ácido gama-aminobutírico (GABA) ou seus agonistas como neuroprotetores baseia-se nas suas propriedades inibidoras por meio de abertura dos canais de cloro <sup>39</sup>. O pré-tratamento com GABA atenuou a lesão histológica e melhorou o comportamento do sistema nervoso em um modelo de isquemia cerebral global em gerbil <sup>74</sup>. Tratamentos após o insulto não conseguiram demonstrar qualquer melhora nesses parâmetros.

Clormetiazol, um agonista GABA com propriedades anticonvulsivantes, hipnóticas e sedativas, não demonstrou qualquer melhora na lesão histológica ou no neurocomportamento em um modelo murino de isquemia cerebral global <sup>75</sup>. Além disso, a infusão local de clormetiazol por meio de microdiálise não alterou a liberação de dopamina, serotonina ou seus metabólitos, isquemia-induzida, no estrato isquêmico <sup>75</sup>.

A administração intraperitoneal de G-hidroxitirato melhorou a lesão histológica e neurocomportamental em um modelo murino de isquemia cerebral global <sup>76</sup>.

O uso de tiagabina, um inibidor seletivo da recaptção de GABA, não resultou em melhora histológica no modelo gerbil quando administrada como um pré-tratamento <sup>77</sup>.

### Anticonvulsivantes

A base para o uso de anticonvulsivantes em neuroproteção isquêmica é sua capacidade de estabilizar os neurônios por meio de hiperpolarização do potencial de membrana por meio do bloqueio de canais de  $Na^{+}$  voltagem-dependentes <sup>39</sup>.

Tratamento com fenitoína atenua a acumulação de  $K^{+}$  no líquido cefalorraquidiano em animais submetidos à parada circulatória. Alguns estudos de tratamento com fenitoína demonstraram atenuação do edema cerebral, aumento da atividade da enzima  $Na^{+}/K^{+}$  ATPase, diminuição da concentração  $Na^{+}$  intracelular e atenuação do acúmulo de lactato e ácidos graxos livres <sup>78</sup>.

O uso de lamotrigina atenuou o aumento dos níveis de glutamato extracelular, induzido pela isquemia, com melhora histológica em modelos de isquemia cerebral global em ratos e em gerbil <sup>79</sup>.

### Eritromicina

Estudos com eritromicina evidenciaram melhora da função neurológica e maior sobrevida neuronal pós-isquemia <sup>80</sup>.

O efeito neuroprotetor da eritromicina em ratos é associado a um aumento da expressão do gene antiapoptótico bcl-2.

O pré-tratamento com eritromicina 12 horas antes do evento isquêmico melhorou a sobrevida neuronal pós-isquêmica nas áreas CA1 e CA3 do hipocampo e reduziu o déficit funcional. Estudos indicam que o efeito neuroprotetor da eritromicina perdura por até sete dias.

Esse efeito da eritromicina sugere uma estratégia clínica de condicionamento pré-isquêmico, que poderia ser benéfico para os pacientes agendados para procedimentos cirúrgicos associados com um risco aumentado de isquemia cerebral perioperatória, como, por exemplo, cirurgia cardiovascular ou neurocirurgia. Estudos futuros serão necessários para determinar o papel clínico desse novo método de neuroproteção e esclarecer os mecanismos moleculares envolvidos.

## Neuroproteção induzida por anestésicos

Diversos trabalhos *in vitro* <sup>85</sup> e *in vivo* nos últimos 20 anos demonstraram a neuroproteção induzida pela anestesia <sup>86,87</sup> em diferentes espécies <sup>88-90</sup> e em modelos de isquemia focal <sup>91,92</sup>, hemisférica <sup>92</sup> e global <sup>93,95</sup>.

A maioria dos agentes anestésicos apresenta propriedades neuroprotetoras, embora a neuroproteção não se correlacione com a eficácia anestésica. O uso de anestésicos para induzir neuroproteção depende não só de sua potência, mas também da via de administração, dos efeitos colaterais e da tolerabilidade do paciente.

Uma preocupação importante é a aparente falta de efeitos neuroprotetores de alguns agentes anestésicos a longo prazo <sup>81,82</sup>.

## Agentes GABAérgicos

**Acredita-se que o principal receptor dos agentes anestésicos voláteis é o GABA** <sup>83</sup>.

A neurotransmissão inibitória, via modulação do receptor GABA, contribui para a anestesia. Portanto, não é surpreendente que a redução da excitabilidade neuronal, induzida por agentes GABAérgicos, possa também reduzir a excitotoxicidade.

Sanders e col. <sup>7</sup> demonstraram neuroproteção induzida pela classe de anestésicos GABAérgicos com o uso de exemplos de agentes voláteis e agentes por via intravenosa. Esse estudo considerou a taxa de supressão do metabolismo cerebral (RMC) como um possível mecanismo de neuroproteção induzida pelos anestésicos.

## Anestésicos voláteis

O potencial neuroprotetor dos anestésicos voláteis, em particular do isoflurano, foi destacado por alguns autores <sup>84</sup>. O isoflurano mostra-se como um agente anestésico com significativos efeitos neuroprotetores, com a capacidade de reduzir a excitotoxicidade.

O isoflurano demonstrou ser um agente neuroprotetor superior a um regime combinado de óxido nítrico e fentanil em camundongos avaliados três dias após oclusão bilateral das artérias carótídeas em testes da função cognitiva e histológica <sup>94</sup>. Além disso, em um modelo de traumatismo cranioencefálico em ratos, o isoflurano proporcionou melhor neuroproteção do que o fentanil quando ambos foram administrados combinados com óxido nítrico <sup>28</sup>.

Foi sugerido que o isoflurano diminui a taxa metabólica cerebral e, por conseguinte, inibe a excitotoxicidade. Esse efeito parece ser independente do fluxo sanguíneo peri-isquêmico cerebral, apesar das propriedades vasodilatadoras do isoflurano <sup>95</sup>. O efeito neuroprotetor desse anestésico também depende da pressão intracraniana.

O isoflurano reduziu o déficit neurológico em cerca de 20% da amostra em um modelo de parada cardíaca canina em relação ao grupo controle <sup>88</sup>. Administrado por 5 horas pós-injúria, demonstrou-se que o isoflurano atenuou a excitotoxicidade mediada por lesão do  $\alpha$ -amino-*D*-hidroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA), um subtipo dos

receptores de glutamato <sup>86</sup>. Em contraste com pentobarbital, que só foi eficaz na dose de supressão cerebral, o isoflurano foi eficaz em doses anestésicas.

Outro agente anestésico volátil, o desflurano, também mostrou propriedades neuroprotetoras equivalentes às do isoflurano em um modelo animal de isquemia cerebral incompleta e ambos os agentes mostraram-se superiores à anestesia baseada em fentanil e óxido nítrico <sup>96</sup>.

Estudos *in vitro* evidenciaram que o efeito da redução da taxa metabólica cerebral não é suficiente para explicar os efeitos neuroprotetores dos anestésicos voláteis.

Sanders e col. <sup>7</sup> usaram gabazina, um antagonista dos receptores GABA, para elucidar se esse efeito poderia ser atribuído a esses receptores. A gabazina apresentou semelhante mecanismo de neuroproteção. Da mesma forma, Bickler e col. <sup>97</sup> demonstraram que o efeito neuroprotetor do isoflurano é dependente dos receptores GABA com o uso da bicuculina, outro antagonista dos receptores GABA.

Anestésicos voláteis também podem proteger contra excitotoxicidade do glutamato e promover a sua captação. Essa ação não pode ser obtida com o pentobarbital, um agente anestésico intravenoso que também exerce neuroproteção <sup>98</sup>. Curiosamente, isoflurano e tiopental compartilham a capacidade de prevenir a diminuição da fosforilação da quinase de adesão focal (FAK pp125) induzida por privação de oxigênio-glicose *in vitro*. A FAK pp125 interage com cascatas de sobrevivência celular mediada por MAPK (ERK 1 e 2) e AKT. No entanto, apesar da sua interação com essas vias, o isoflurano não apresentou propriedades antiapoptóticas <sup>82</sup>.

## Anestésicos venosos

Os barbitúricos foram anunciados como neuroprotetores eficazes e considerados como “padrão ouro” quando comparados a outros agentes neuroprotetores. No entanto, dados mais recentes refutam esse *status*. No início dos anos 1970, Yatsu e col. <sup>99</sup> demonstraram que o metohexital apresentava atividades neuroprotetoras. Esse trabalho foi seguido por uma série de estudos que relataram a eficácia neuroprotetora dessa classe de agentes. No entanto, os estudos iniciais não apresentaram controle de temperatura e isso levou à superestimação dos efeitos dessas drogas.

Em circunstâncias mais controladas os barbitúricos fornecem alguma proteção, mas não na proporção de uma impressionante supressão da taxa metabólica cerebral.

Não houve diferença no volume de infarto após a isquemia cerebral focal transitória quando se comparou o uso de baixas e altas doses de tiopental, embora essas doses tenham diferenças claras em sua habilidade de produzir supressão no EEG e, portanto, no metabolismo cerebral <sup>100</sup>. Em um modelo de média oclusão da artéria cerebral em ratos, a capacidade do pentobarbital sódico para reduzir o volume de infarto foi de 25% <sup>101</sup>.

A comparação direta entre metohexital e isoflurano mostra que o isoflurano a 2 CAM foi mais potente contra a isquemia grave em ratos do que o metohexital (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). O efeito de depressão da taxa metabólica cerebral foi similar nas duas drogas; entretanto, ao contrário do isoflurano, o metohexital não tem efeitos neuroprotetores durante a isquemia completa em doses anestésicas <sup>102</sup>.

Os barbitúricos têm eficácia neuroprotetora contra insul-tos menos graves. Milde e col. <sup>103</sup> não encontraram nenhuma diferença entre tiopental e isoflurano durante isquemia temporária focal. No entanto, um estudo anterior mostrara que,

em babuínos, o tiopental foi um agente neuroprotetor superior ao isoflurano, apesar de esse estudo ter apresentado o viés da grande diferença hemodinâmica entre os grupos <sup>104</sup>.

Zausinger e col. <sup>105</sup> recentemente compararam, em um modelo de isquemia focal transitória em ratos, duas terapias de combinação: o esquema terapêutico habitual (CTR), constituído por nimodipina, manitol, dexametasona e methohexital, e o esquema terapêutico alternativo (ATR), com magnésio, tirilazad e hipotermia leve. O metohexital como monoterapia foi eficaz e a dexametasona, o manitol e a nimodipina, isoladamente ou em combinação, não foram. O CTR não se mostrou mais eficaz do que metohexital como terapia, embora tenha reduzido significativamente o volume de infartos. Uso do ATR foi muito eficaz e reduziu infartos em 73% da amostra sem resultar em déficit neurológico. Esse efeito foi significativamente maior do que a CTR. Além disso, têm-se demonstrado efeitos neuroprotetores da hipotermia em ensaios clínicos <sup>106</sup> e agentes farmacológicos são susceptíveis de ser julgados como terapia adjuvante nesse cenário. Neste estudo, os barbitúricos não mostraram benefício adicional de proteção sobre a hipotermia isoladamente <sup>107</sup>.

Os ensaios clínicos que investigaram os efeitos neuroprotetores dos barbitúricos produziram resultados contraditórios. Ward e col. <sup>108</sup> usaram barbitúricos em 53 pacientes com traumatismo crânio-encefálico e a evolução neurológica foi semelhante ao grupo controle.

Em contraste com a hipotermia, o tiopental é um agente neuroprotetor ineficaz no seguimento da parada cardíaca <sup>109</sup>. Tiopental, quando administrado em doses que produzem supressão do EEG <sup>110</sup>, foi ineficaz em prevenir acidentes vasculares cerebrais em pacientes de cirurgia de revascularização do miocárdio. Tiopental também foi associado com extubação prolongada e maiores exigências pressóricas. Em contrapartida, Nussmeier e col. <sup>111</sup> mostraram que o tiopental exerceu neuroproteção em cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea em normotermia <sup>111</sup> e reduziu a incidência de AVC. Inúmeras diferenças nas metodologias de estudo poderiam explicar essa discrepância, que incluiu embolia gasosa, normotermia, hipotermia e a duração da terapia com barbitúricos. No entanto, esse estudo de 182 pacientes é o único ensaio clínico sugestivo do efeito neuroprotetor de barbitúricos.

Assim, os barbitúricos podem proporcionar modesta neuroproteção; entretanto, não são superiores a outros anestésicos e são potencialmente menos aditivos quando associados a hipotermia.

## Propofol

O propofol tem se mostrado neuroprotetor *in vivo* nos modelos de isquemia cerebral focal <sup>112</sup> e global <sup>113</sup>. Acredita-se que a neuroproteção induzida por esse anestésico deva-se a seus efeitos antioxidantes, a partir da ativação de seu grupo hidroxila-fenólico. Entretanto, não se descartam as hipóteses de PC induzido por seus efeitos sobre a captação de glutamato, liberação de dopamina ou ativação dos receptores GABA. O uso do propofol também resultou em *up-regulation* da expressão de Bcl-2 e mdm-2 e em *down-regulation* para a expressão Bax após isquemia cerebral em ratos, o que evidencia uma ação antiapoptótica desse fármaco. Não obstante, essa ação não foi documentada histologicamente <sup>114</sup>.

Clinicamente, o propofol em doses de supressão cerebral não se mostrou superior ao sufentanil após cirurgia cardíaca aberta, avaliado pela incidência de disfunção cognitiva, depressão ou ansiedade <sup>115</sup>.

## Agonistas $\alpha_2$

O uso de agentes agonistas  $\alpha_2$  *in vivo* atenuou o bloqueio neurológico após a lesão ganglionar com hexametônio em um modelo de isquemia cerebral incompleta em ratos <sup>116</sup>. Esse efeito neuroprotetor é parcialmente revertido pela administração intravenosa de norepinefrina e epinefrina.

Posteriormente, tornou-se evidente que, em ratos que receberam clonidina, a evolução neurológica é melhorada depois de isquemia cerebral incompleta, por atenuação no aumento de níveis de catecolaminas no sangue <sup>117</sup>.

A administração de dexmedetomidina pré-isquemia reduz significativamente os níveis de catecolaminas no plasma e diminuiu as comorbidades neurológicas em parâmetros funcionais e histopatológicos <sup>118</sup>. Além disso, Maier e col. <sup>119</sup> demonstraram efeito neuroprotetor mesmo quando a dexmedetomidina foi administrada em um modelo de isquemia focal transitória em coelhos (concentração plasmática de 4 ng.mL<sup>-1</sup>) <sup>119</sup>.

O uso clínico de agonistas  $\alpha_2$  como agentes neuroprotetores ainda não foi determinado.

## Antagonistas NMDA

Cetamina, óxido nitroso e xenônio têm ação anestésica por meio do antagonismo aos receptores de glutamato do tipo NMDA. O papel fundamental que o receptor NMDA desempenha na neurotoxicidade levou a inúmeras investigações do potencial desses agentes anestésicos para induzir sobrevivência neuronal após lesão.

O uso dessa classe de agentes tem sido dificultado pelos efeitos psicomiméticos que estão associados com a vacuolização dos neurônios no cíngulo posterior e córtex retrosplenial <sup>120</sup>. Esses efeitos colaterais psicomiméticos podem piorar durante a isquemia <sup>121</sup> e acrescentar preocupação para o uso desses agentes como neuroprotetores.

Enquanto a cetamina *in vitro* mostra efeitos neuroprotetores <sup>122</sup>, resultados obtidos *in vivo* não foram consistentes. Proescholdt e col. <sup>123</sup> demonstraram que a S(+) cetamina apresentou potência neuroprotetora superior à R(+) cetamina e à mistura racêmica. Essa diferença na eficácia neuroprotetora é consistente com os maiores efeitos hipnótico e analgésico da S(+) cetamina.

Doses muito elevadas de cetamina são necessárias para atingir sua capacidade de proteção isquêmica <sup>124</sup>. Doses maiores, entretanto, aumentam o risco de efeitos adversos, tais como convulsões e distúrbios psicomiméticos. Não obstante, a cetamina em altas doses tem efeitos neuroprotetores em isquemia cortical *in vivo* <sup>123,124</sup>.

A cetamina mostrou-se semelhante ao remifentanil em um estudo randomizado controlado que comparou a sua eficácia neuroprotetora em cirurgia aberta de coração em combinação com propofol <sup>125</sup>. O efeito vasodilatador da cetamina pode aumentar a circulação de êmbolos, evento que causaria redução do seu efeito neuroprotetor.

Arrowsmith e col. <sup>126</sup> relataram algum efeito neuroprotetor desse anestésico durante *bypass* cardiopulmonar (CPB) com a aplicação perioperatória do antagonista NMDA remacemide, embora tenha sido apenas aparente a um *endpoint* secundário. Foram testados 171 pacientes com uma bateria neuropsicológica pré e pós-operatória. Não houve difer-

ença significativa entre os grupos para testes individuais; entretanto, a mudança global no pós-operatório foi melhor no grupo remacemida.

### Óxido nítrico

O óxido nítrico apresenta características neuroprotetoras e neurotóxicas de um antagonista NMDA<sup>127</sup>. No entanto, numerosos estudos têm identificado que a neuroproteção induzida pela combinação de óxido nítrico e um opioide é menos potente do que a induzida por um anestésico volátil. Recentemente, demonstrou-se que o óxido nítrico não tem efeito neuroprotetor em ratos<sup>128</sup>.

### Xenônio

A capacidade do xenônio de agir como agente neuroprotetor foi demonstrada em vários paradigmas da lesão neuronal.

*In vitro*, o xenônio reduziu em ratos a lesão cortical, induzida por NMDA, glutamato ou privação de oxigênio<sup>129</sup>. Outro trabalho *in vitro* mostrou que o xenônio 50% poderia atenuar a indução da morte celular neuronal induzida por hipóxia<sup>130</sup>, um efeito que poderia ser parcialmente antagonizado pelo cálcio.

Na prática clínica, a administração de xenônio geralmente é feita em combinação com outros agentes anestésicos. Recentemente, foi demonstrado que a coadministração de isoflurano aumenta a neuroproteção do xenônio de forma sinérgica *in vitro*. Isso pode ser de grande importância clínica, já que o xenônio isoladamente não é potente o suficiente para induzir anestesia, por causa do elevado valor de sua CAM (63-71%), além de ser extremamente caro. Soma-se ainda a capacidade da administração de terapias sinérgicas multimodais ser mais passível de proporcionar neuroproteção em longo prazo.

Xenônio atenuou a lesão neuronal induzida pela administração, em ratos, de N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>129</sup>. Sanders e col.<sup>130</sup> demonstraram seu efeito neuroprotetor em um modelo de isquemia focal pela administração de xenônio 70% durante evento isquêmico induzido pela oclusão da artéria cerebral em ratos e mostraram uma redução significativa no tamanho do infarto total, cortical e subcortical em relação ao óxido nítrico<sup>130</sup>. Xenônio proporcionou proteção neurocognitiva superior ao óxido nítrico, como evidenciado em dois dos três testes cognitivos realizados 24 horas após a isquemia.

Em estudo que avaliou o efeito do xenônio em um modelo de circulação extracorpórea (CEC)<sup>131</sup>, observou-se atenuação da disfunção cognitiva causada pela CEC, até 12 dias após a lesão, um efeito que foi superior ao observado com o protótipo do antagonista NMDA, o MK801.

Algumas lesões neurológicas, como a lesão cerebral perinatal, não podem ser previstas e, portanto, um agente neuroprotetor não pode ser administrado antes da sua ocorrência. Portanto, a investigação sobre a eficácia de um agente com administração pós-injúria é importante para aplicação clínica nesses cenários. Em um modelo de isquemia transitória global, que ocluiu a artéria cerebral média em ratos adultos durante 90 minutos, xenônio 50% administrado por 3 horas, iniciado 15 minutos após o insulto, reduziu significativamente o dano neuronal no córtex *estriatum*. Entretanto, este estudo mostrou que o xenônio 70% foi ineficaz<sup>132</sup>. Teoricamente, o tratamento pós-isquêmico com xenônio pode ser aplicado a condições neurológicas, tais como AVC.

A CAM do xenônio é estimada em 63% a 71% e, portanto, as concentrações necessárias para neuroproteção são significativamente sub-anestésicas. Assim, em contraste com outros fármacos que requerem doses anestésicas ou supra-anestésicas para atuar como neuroprotetores, o xenônio pode ser eficaz em concentrações clinicamente aceitáveis, quando a anestesia não é necessária ou mesmo pode ser prejudicial, por exemplo, em pacientes com comprometimento cardiovascular.

Ao contrário de outros antagonistas dos receptores NMDA, xenônio não induz danos no cíngulo posterior e no córtex retrosplenial<sup>133</sup>. Nagata e col.<sup>134</sup> demonstraram que o xenônio pode melhorar o efeito neurotóxico de outros antagonistas NMDA.

Recentes investigações *in vitro* têm sugerido que o xenônio funciona não só em receptores NMDA, mas também ativa os dois domínios de poros de canais de potássio de fundo TREK-1. Canais TREK-1 são ativados por acidose intracelular, reduzem a excitabilidade neuronal e contribuem para a neuroproteção<sup>135</sup>.

### Conclusão

O cérebro tem a capacidade de se proteger contra a isquemia quando estimulado por fatores apropriados. A elucidação desse mecanismo resultou na possibilidade da aplicação de substâncias indutoras do PC, como alguns anestésicos, na prática médica. Em operações que exigem períodos de isquemia ou hipoperfusão cerebral, o anestesiológico pode intervir com a administração de fármacos e com medidas não farmacológicas, como a hipotermia, com o objetivo de induzir tolerância a lesões isquêmicas.

Assim, definir a melhor estratégia de proteção do sistema nervoso tem significativa importância na redução de danos neuropsicológicos no período intraoperatório.

Anestésicos inalatórios combinados, como isoflurano e xenônio, representam uma boa alternativa farmacológica para a consolidação do PC intraoperatório e, possivelmente, contra danos não cirúrgicos. Estudos futuros poderão elucidar a combinação mais eficaz de fármacos que possa contribuir para melhor manuseio da TI.

### Referências

1. Koerner IP, Alkayed NJ - Ischemic preconditioning. Em: Bhardwaj A, Alkayed NJ, Kirsch JR et al. - Acute stroke, bench to bedside. New York, Informa Healthcare, 2006;345-353.
2. Tatlisumak T, Durukan A - Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Exp Transl Stroke Med*, 2010;2:2.
3. Dahl NA, Balfour WM - Prolonged anoxic survival due to anoxia pre-exposure: Brain ATP, lactate, and pyruvate. *Am J Physiol*, 1964;207:452-456.
4. Wells BA, Keats AS, Cooley DA - Increased tolerance to cerebral ischemia produced by general anesthesia during temporary carotid occlusion. *Surgery*, 1963;54:216-223.
5. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M et al. - "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. *Brain Res*, 1990;528:21-24.
6. Homi HM, Silva Junior BA, Velasco IT - Fisiopatologia da isquemia cerebral. *Rev Bras Anestesiologia*, 2000;50:405-414.
7. Sanders RD, Ma D, Maze M - Anaesthesia induced neuroprotection. *Best Pract Research Clin. Anaesthesiology*, 2005;19:461-474.
8. Safar P - Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Ann Emerg Med*, 1993;22:324-349.

9. Lent R □ Os chips neurais: processamento de informações e transmissão de mensagens através das sinapses. Em: Lent R - Cem bilhões de neurônios?, 2ª Ed., São Paulo, Atheneu, 2010;111-145.
10. Farooqui AA, Haun SE, Horrocks LA - Ischemia and hypoxia. Em: Siegel GJ - Basic neurochemistry: molecular, cellular, and medical aspects, 5ª Ed., New York, Raven Press, 1994;867-883.
11. Plum F - Mediators and antagonism in secondary brain damage. In vivo and in vitro control of acid-base regulation of brain cells during ischemic and selective acidic exposure. *Acta Neurochir*, 1993;57:57-63.
12. Dietrich WD - Morphological manifestation of reperfusion injury in brain. *Ann N Y Acad Sci*, 1994;723:15-24.
13. Lai JC - Oxidative metabolism in neuronal and non-neuronal mitochondria. *Can J Physiol Pharmacol*, 1992;70:130-137.
14. Abe K, Aoki M, Kawagoe J et al. - Ischemic delayed neuronal death. A mitochondrial hypothesis. *Stroke*, 1995;26:1478-1489.
15. Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC - Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol*, 1991;71:1185-1195.
16. Yue TL, Barone F, Gu JL et al. - Brain alpha-tocopherol levels are not altered following ischemia/reperfusion induced cerebral injury in rats and gerbils. *Brain Res*, 1993;610:53-56.
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.
18. Oh MS, Betz AL - Interaction between free radicals and excitatory amino acids in the formation of ischemic brain edema in rats. *Stroke*, 1991;22:915-921.
19. Wahl M, Schilling L, Unterberg A et al. - Mediators of vascular and parenchymal mechanisms in secondary brain damage. *Acta Neurochir*, 1993;57:64-72.
20. Peruche B, Kriegelstein J - Mechanisms of drug actions against neuronal damage caused by ischemia - an overview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1993;17:21-70.
21. Gustafson I, Edgren E, Hulting J - Brain-oriented intensive care after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation*, 1992;24:245-261.
22. Werner C, Hoffman WE, Thomas C et al. Ganglionic blockade improves neurologic outcome from incomplete ischemia in rats: partial reversal by exogenous catecholamines. *Anesthesiology*, 1990;73:923-929.
23. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N et al. - Combination of xenon and isoflurane produces a synergistic protective effect against oxygen glucose deprivation injury in a neuronal-glia co-culture model. *Anesthesiology*, 2003;99:748-751.
24. Crow JP, Beckman JS - The role of peroxynitrite in nitric-oxide mediated toxicity. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1995;196:57-73.
25. Nakashima MN, Yamashita K, Kataoka Y et al. - Time course of nitric oxide synthase activity in neuronal, glial, and endothelial cells of rat striatum following focal cerebral ischemia. *Cell Mol Neurobiol*, 1995;15:341-349.
26. Tatlisumak T, Durukan A - Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Exp Transl Stroke Med*, 2010;2:2.
27. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA - Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in Neuroscience*, 1999;22:391-397.
28. Liu Y, Kato H, Nakata N et al. - Protection of rat hippocampus against ischemic neuronal damage by pretreatment with sublethal ischemia. *Brain Res*, 1992;586:121-124.
29. Nishio S, Taki W, Uemura Y et al. - Ischemic tolerance due to the induction of HSP70 in a rat ischemic recirculation model. *Brain Res*, 1993;615:281-288.
30. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA - Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986;74:1136.
31. Chopp M, Chen H, Ho KL et al. - Transient hyperthermia protects against subsequent fore brain ischemic cell damage in the rat. *Neurology*, 1989;39:1396-1398.
32. Nishio S, Yunoki M, Chen ZF et al. - Ischemic tolerance in the rat neocortex following hypothermic preconditioning. *J Neurosurg*, 2000;93:845-851.
33. Bergstedt K, Hu BR, Wieloch T - Initiation of protein synthesis and heat shock protein 72 expression in the rat brain following severe insulin induced hypoglycemia. *Acta Neuropathol*, 1993;86:145-153.
34. Huber R, Kasischke K, Ludolph AC et al. - Increase of cellular hypoxic tolerance by erythromycin and other antibiotics. *Neuroreport*, 1999;10:1543-1546.
35. Riepe MW, Kasischke K, Raupach A - Acetylsalicylic acid increases tolerance against hypoxic and chemical hypoxia. *Stroke*, 1997;28:2006-2011.
36. Dawson TM - Preconditioning mediated neuroprotection through erythropoietin? *Lancet*, 2002;359:96-97.
37. Kapinya KJ, Lowl D, Futterer C et al. - Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent. *Stroke*, 2002;33:1889-1898.
38. Barone FC, White RF, Spera PA et al. - Ischemic preconditioning and brain tolerance: temporal histological and functional outcomes, protein synthesis requirement, and interleukin-1 receptor antagonist and early gene expression. *Stroke*, 1998;29:1937-1950.
39. Weigl M, Tenze G, Steinlechner B et al. - A systematic review of currently available pharmacological neuroprotective agents as a sole intervention before anticipated or induced cardiac arrest. *Resuscitation*, 2005;65:21-39.
40. Zheng Z, Lee JE, Yenari MA - Stroke: molecular mechanisms and potential targets for treatment. *Curr Mol Med*, 2003;3:361-372.
41. Han HS, Yenari MA - Cellular targets of brain inflammation in stroke. *Curr Opin Investig Drugs*, 2003;4:522-529.
42. Danton GH, Dietrich WD - Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke. *J Neuro Pathol Exp Neurol*, 2003;62:127-136.
43. Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D et al. - TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF-kappa B transactivation: the role of NF-kappa B association with p300 adaptor. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002;22:142-152.
44. Gary DS, Bruce-Keller AJ, Kindy MS et al. - Ischemic and excitotoxic brain injury is enhanced in mice lacking the p55 tumor necrosis factor receptor. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1998;18:1283-1287.
45. Bruce AJ, Boling W, Kindy MS et al. - Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nat Med*, 1996;2:788-794.
46. Candelario-Jalil E, Alvarez D, Gonzalez-Falcon A et al. - Neuroprotective efficacy of nime sulide against hippocampal neuronal damage following transient forebrain ischemia. *Eur J Pharmacol*, 2002;453:189-195.
47. Uchino H, Minamikawa-Tachino R, Kristian T et al. - Differential neuroprotection by cyclosporine A and FK506 following ischemia corresponds with differing abilities to inhibit calcineurin and the mitochondrial permeability transition. *Neurobiol Dis*, 2002;10:219-233.
48. Kinoshita K, Kraydieh S, Alonso O et al. - Effect of post traumatic hyperglycemia on contusion volume and neutrophilic cumulation after moderate fluid-percussion brain injury in rats. *J Neurotrauma*, 2002;19:681-692.
49. Chew W, Kucharczyk J, Moseley M et al. - Hyperglycemia augments ischemic brain injury: in vivo MR imaging/spectroscopic study with nicardipine in cats with occluded middle cerebral arteries. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1991;12:603-609.
50. Conroy BP, Grafe MR, Jenkins LW et al. - Histopathologic consequences of hyperglycemic cerebral ischemia during hypothermic cardiopulmonary bypass in pigs. *Ann Thorac Surg*, 2001;71:1325-1334.
51. Guyot LL, Diaz FG, O'Regan MH et al. - The effect of streptozotocin induced diabetes on the release of excitotoxic and other aminoacids from the ischemic rat cerebral cortex. *Neurosurgery*, 2001;48:385-390.

52. Lin B, Ginsberg MD, Busto R et al. - Hyperglycemia triggers massive neutrophil deposition in brain following transient ischemia in rats. *Neurosci Lett*, 2000;278:1-4.
53. Ding C, He Q, Li PA - Activation of cell death pathway after a brief period of global ischemia in diabetic and non diabetic animals. *Exp Neurol*, 2004;188:421-429.
54. Baird TA, Parsons MW, Phan T et al. - Persistent post stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*, 2003;34:2208-2214.
55. Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ et al. - Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*, 2005;80:862-866.
56. VandenBerghe G, Schoonheydt K, Becx P et al. - Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*, 2005;64:1348-1353.
57. Auer RN - Non pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. *Ann NY Acad Sci*, 2001;939:271-282.
58. Busto R, Dietrich WD, Globus MY et al. - Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987;7:729-738.
59. Zhao O, Memezawa H, Smith ML et al. - Hyperthermia complicates middle cerebral artery occlusion induced by an intraluminal filament. *Brain Res*, 1994;649:253-259.
60. Minamisawa H, Smith ML, Siesjo BK - The effect of mild hyperthermia and hypothermia on brain damage following 5, 10 and 15min of fore brain ischemia. *Ann Neurol*, 1990;28:26-33.
61. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002;346:549-556.
62. Koehler RC, Eleff SM, Traystman RJ - Global neuronal ischemia and reperfusion. Em: Paradis NA, Halperin HR, Nowak RM - Cardiac arrest: the science and practice of resuscitation medicine. Baltimore, Williams and Wilkins;1996:113-145.
63. Thompson CB - Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*, 1995;267:1456-1462.
64. Dirnag LU, Iadecola C, Moskowitz MA - Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*, 1999;22:391-397.
65. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH - A novel neuronal messenger in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol*, 1992;32:297-311.
66. Dawson TM, Dawson VL - Nitric oxide: actions and pathological roles. *Neuroscientist*, 1995;1:7-18.
67. Yuan HB, Huang Y, Zheng S et al. - Hypothermic preconditioning increases survival of purkinje neurons in rat cerebellar slices after an in vitro simulated ischemia. *Anesthesiology*, 2004;100:331-337.
68. Calle PA, Paridaens K, DeRidder LI et al. - Failure of nimodipine to prevent brain damage in a global brain ischemia model in the rat. *Resuscitation*, 1993;25:59-71.
69. Lazarewicz JW, Pluta R, Puka M et al. - Diverse mechanisms of neuronal protection by nimodipine in experimental rabbit brain ischemia. *Stroke*, 1990;21:108-110.
70. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A et al. - Nimodipine after resuscitation from out- of-hospital ventricular fibrillation. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA*, 1990;264:3171-3177.
71. Arnowski J, Waxham MN, Grotta JC - Neuronal protection and preservation of calcium/calmodulin dependent protein kinase II and protein kinase C activity by dextrorphan treatment in global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993;13:550-557.
72. Li MM, Payne RS, Reid KH et al. - Correlates of delayed neuronal damage and neuro protection in a rat model of cardiac arrest induced cerebral ischemia. *Brain Res*, 1999;826:44-52.
73. Dietrich WD, Lin B, Globus MY et al. - Effect of delayed M K-801 (dizocilpine) treatment with or without immediate post ischemic hypothermia on chronic neuronal survival after global fore brain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1995;15:960-968.
74. Shuaib A, Murabit MA, Kanthan R et al. - The neuroprotective effects of gamma-vinyl GABA in transient global ischemia: a morphological study with early and delayed evaluations. *Neurosci Lett*, 1996;204:1-4.
75. Thaminy S, Reymann JM, Heresbach N et al. - Is chlormethiazole neuroprotective in experimental global cerebral ischemia? A microdialysis and behavioral study. *Pharmacol Bio chem Behav*, 1997;56:737-745.
76. Vergoni AV, Ottani A, Botticelli AR et al. - Neuroprotective effect of gamma hydroxybutyrate in transient global cerebral ischemia in the rat. *Eur J Pharmacol*, 2000;397:75-84.
77. Iqbal S, Baziany A, Gordon S et al. - Neuroprotective effect of tiagabine in transient fore brain global ischemia: an in vivo microdialysis, behavioral, and histological study. *Brain Res*, 2002;946:162-170.
78. Artru AA, Michenfelder JD - A noxious cerebral potassium accumulation reduced by phenytoin: mechanism of cerebral protection? *Anesth Analg*, 1981;60:41-45.
79. Imaizumi S, Kurosawa K, Kinouchi H et al. - Effect of phenytoin on cortical Na(b)-K(b)-ATPase activity in global ischemic rat brain. *J Neurotrauma*, 1995;12:231-234.
80. Brambrink AM, Koerner IP, Diehl K et al. - The antibiotic erythromycin induces tolerance against transient global cerebral ischemia in rats (pharmacologic preconditioning). *Anesthesiology*, 2006;104:1208-1211.
81. Kawaguchi M, Kimbro JR, Drummond JC et al. - Isoflurane delays but does not prevent cerebral infarction in rats subjected to focal ischemia. *Anesthesiology*, 2000;92:1335-1342.
82. Kawaguchi M, Drummond JC, Cole DJ et al. - Effect of isoflurane on neuronal apoptosis in rats subjected to focal cerebral ischemia. *Anesth Analg*, 2004;98:798-805.
83. Franks NP, Lieb WR - Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 1994;367:607-614.
84. Harukuni I, Bhardwaj A - Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin*, 2006;24:1-21.
85. Kudo M, Aono M, Lee Y et al. - Effects of volatile anesthetics on N-methyl-D-aspartate excitotoxicity in primary rat neuronal glial cultures. *Anesthesiology*, 2001;95:756-765.
86. Kimbro JR, Kelly PJ, Drummond JC et al. - Isoflurane and pentobarbital reduce AMPA toxicity in vivo in the rat cerebral cortex. *Anesthesiology*, 2000;92:806-812.
87. Harada H, Kelly PJ, Cole DJ et al. - Isoflurane reduces N-methyl-D-aspartate toxicity in vivo in the rat cerebral cortex. *Anesth Analg*, 1999;89:1442-1447.
88. Blanck TJ, Haile M, Xu F et al. - Isoflurane pretreatment ameliorates post ischemic neurologic dysfunction and preserves hippocampal Ca2C/calmodulin dependent protein kinase in a canine cardiac arrest model. *Anesthesiology*, 2000;93:1285-1293.
89. Miura Y, Grocott HP, Bart RD et al. - Differential effects of anesthetic agents on outcome from near complete but not incomplete global ischemia in the rat. *Anesthesiology*, 1998;89:391-400.
90. Engelhard K, Werner C, Reeker W et al. - Desflurane an isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Brit J Anaesth*, 1999;83:415-421.
91. Patel PM, Drummond JC, Cole DJ et al. - Isoflurane and pentobarbital reduce the frequency of transient ischemic depolarizations during focal ischemia in rats. *Anesth Analg*, 1998;86:773-780.
92. Soonthon-Brant V, Patel PM, Drummond JC et al. - Fentanyl does not increase brain injury after focal cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg*, 1999;88:49-55.
93. Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ et al. - Neurologic outcome in rat following in complete cerebral ischemia during halothane, isoflurane, or N2O. *Anesthesiology*, 1988;69:192-198.
94. Homi HM, Mixco JM, Sheng H et al. - Severe hypotension is not essential for isoflurane neuroprotection against fore brain ischemia in mice. *Anesthesiology*, 2003;99:1145-1151.

95. Mackensen GB, Nellgard B, Kudo M et al. - Periischemic cerebral blood flow (CBF) does not explain beneficial effects of isoflurane on outcome from near complete fore brain ischemia in rats. *Anesthesiology*, 2000;93:1102-1106.
96. Engelhard K, Werner C, Reeker W et al. - Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Brit J Anaesth*, 1999;83:415-421.
97. Bickler PE, Warner DS, Stratmann G et al. - Gamma-Aminobutyric acid-A receptors contribute to isoflurane neuroprotection in organotypic hippocampal cultures. *Anesth Analg*, 2003;97:564-571.
98. Miyazaki H, Nakamura Y, Arai T et al. - Increase of glutamate uptake in astrocytes: a possible mechanism of action of volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 1997;86:1359-1366.
99. Yatsu FM, Diamond I, Graziano C et al. - Experimental brain ischemia: protection from irreversible damage with a rapid acting barbiturate (methohexital). *Stroke* 1972;3:726-732.
100. Schmid-Elsaesser R, Schroder M, Zausinger S et al. - EEG burst suppression is not necessary for maximum barbiturate protection in transient focal cerebral ischemia in the rat. *Journal of Neurological Science*, 1999;162:14-19.
101. Warner DS, Takaoka S, Wu B et al. - Electroencephalographic burst suppression is not required to elicit maximal neuroprotection from pentobarbital in a rat model of focal cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 1996;84:1475-1484.
102. Baughman VL, Hoffman WE, Thomas C et al. - Comparison of methohexital and isoflurane on neurologic outcome and histopathology following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology*, 1990;72:85-94.
103. Milde LN, Milde JH, Lanier WL et al. - Comparison of three effects of isoflurane and thiopental on neurologic outcome and neuropathology after temporary focal cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology*, 1988;69:905-913.
104. Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF et al. - A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates during temporary focal ischemia in primates. *Anesthesiology*, 1987;66:453-464.
105. Zausinger S, Westermaier T, Plesnila N et al. - Neuroprotection in transient focal cerebral ischemia by combination drug therapy and mild hypothermia: comparison with customary therapeutic regimen. *Stroke*, 2003;34:1526-1532.
106. Whitelaw A, Thoresen M - Clinical trials of treatments after perinatal asphyxia. *Curr Opin Ped*, 2002;14:664-668.
107. Westermaier T, Zausinger S, Baethmann A et al. - No additional neuroprotection provided by barbiturate-induced burst suppression under mild hypothermic conditions in rats subjected to reversible focal ischemia. *Journal of Neurosurgery*, 2000;93:835-844.
108. Ward JD, Becker DP, Miller JD et al. - Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *Journal of Neurosurgery*, 1985;62:383-388.
109. Brain Resuscitation Clinical Trial Study Group - Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *New England Journal of Medicine*, 1986;314:397-403.
110. Zaidan JR, Klochany A, Martin WM et al. - Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*, 1991;74:406-411.
111. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S - Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology*, 1986;64:165-170.
112. Kochs E, Hoffman WE, Werner C et al. - The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following complete ischemia in rats. *Anesthesiology*, 1992;76:245-252.
113. Yamaguchi S, Midorikawa Y, Okuda Y et al. - Propofol prevents delayed neuronal death following transient fore brain ischemia in gerbils. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1999;46:593-598.
114. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E et al. - Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factor after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. *Anesthesiology*, 2004;101:912-917.
115. Roach GW, Newman MF, Murkin JM - Multicenter study of perioperative ischemia. *Anesthesiology*, 1999;90:1255-1264.
116. Werner C, Hoffman WE, Thomas C et al. - Ganglionic blockade improves neurologic outcome from incomplete ischemia in rats: partial reversal by exogenous catecholamines. *Anesthesiology*, 1990;73:923-929.
117. Hoffman WE, Cheng MA, Thomas C et al. - Clonidine decreases plasma catecholamines and improves outcome from incomplete ischemia in the rat. *Anesth Analg*, 1991;73:460-464.
118. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, et al. - Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat; Reversal by the  $\alpha_2$ -adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology*, 1991;75:328-332.
119. Maier C, Steinberg GK, Sun GH et al. - Neuroprotection by the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in a focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 1993;79:306-312.
120. Olney JW, Labruyere J, Price MT - Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science*, 1989;244:1360-1362.
121. Loscher W, Wlaz P, Szabo L - Focal ischemia enhances the adverse effect potential of N-methyl-D- aspartate receptor antagonists in rats. *Neuroscience Letters*, 1998;240:33-36.
122. Choi DW, Koh JY, Peters S - Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: attenuation by NMDA antagonists. *Journal of Neuroscience*, 1988;8:185-196.
123. Proescholdt M, Heimann A, Kempfski O - Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global fore brain ischemia. *Brain Research*, 2001;904:245-251.
124. Lees GJ - Influence of ketamine on the neuronal death caused by NMDA in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 1995;34:411-417.
125. Nagels W, Demeyere R, Van Hemelrijck J et al. - Evaluation of the neuroprotective effects of S (+) ketamine during open-heart surgery. *Anesth Analg*, 2004;98:1595-1603.
126. Arrowsmith JE, Harrison MJ, Newman SP et al. - Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke*, 1998;29:2357-2362.
127. Todorovic VJ, Todorovic SM, Mennerick S et al. - Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature Medicine*, 1998;4:460-463.
128. Yokoo N, Sheng H, Mixco J et al. - Intraischemic nitrous oxide alters neither neurologic nor histologic outcome: a comparison with dizocilpine. *Anesth Analg* 2004;99:896-903.
129. Wilhelm S, Ma D, Maze M et al. - Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology*, 2002;96:1485-1491.
130. Homi HM, Yokoo N, Ma D et al. - The neuroprotective effect of xenon administration during transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Anesthesiology*, 2003;99:876-881.
131. Ma D, Yang H, Lynch J et al. - Xenon attenuates cardiopulmonary bypass induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat. *Anesthesiology*, 2003;98:690-698.
132. David HN, Leveille F, Chazalviel L et al. - Reduction of ischemic brain damage by nitrous oxide and xenon. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2003;23:1168-1173.
133. Ma D, Wilhelm S, Maze M et al. - Neuroprotective and neurotoxic properties of the "inert" gas, xenon. *Brit J Anaesth*, 2002;89:739-746.
134. Nagata A, Nakao SS, Nishizawa N et al. - Xenon inhibits but N(2)O enhances ketamine-induced c-Fos expression in the rat posterior cingulate and retrosplenial cortices. *Anesth Analg*, 2001;92:362-368.
135. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP et al. - Two-pore-domain K<sup>+</sup> channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Molecular Pharmacology*, 2004;65:443-452.