

# PRODUÇÃO DE HIPOTERMIA LOCALIZADA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL POR MEIO DE PERFUSÃO DOS VENTRÍCULOS CEREBRAIS DO CÃO

ANTONIO CARLOS ZANINI \*

REGINA OEHLING \*

LAONE RAMOS \*\*\*

JOÃO TEIXEIRA-PINTO \*\*

ARMANDO OCTAVIO RAMOS \*\*\*

Devido ao interesse em estudar os efeitos do frio sobre a excitabilidade do sistema nervoso central, procurou-se estabelecer um método para a produção de hipotermia localizada no encéfalo e a verificação das alterações fisiológicas que disto possam advir. Ademais, sabe-se que a diminuição da temperatura produzida por circulação extracorpórea acarreta sensível redução do volume cerebral, fenômeno esse a que se atribui importância na terapêutica da hipertensão intracraniana.

A redução da temperatura, restrita ao sistema nervoso central, foi descrita por Golovin<sup>1</sup>, que realizou a perfusão dos 3.º e 4.º ventrículos cerebrais do cão, com solução de Ringer a 7°C. Klykov<sup>2</sup> realizou a perfusão da cisterna magna de cães, obtendo o resfriamento seletivo dos centros bulbares.

## MATERIAL E MÉTODO

Dez cães traqueotomizados ou intubados, anestesiados com pentobarbital sódico (3 mg/kg, via intravenosa) foram preparados para o registro da respiração e da pressão arterial femoral. A respiração artificial foi praticada, sempre que necessário, por meio de aparelho AGA. Após fixação da cabeça do animal, realizou-se a trepanação bilateral, paramediana, a fim de permitir a colocação, de um lado, de uma cânula de polietileno no ventrículo lateral e, de outro, do eletrodo com cerca de 3 cm de comprimento, para o registro da temperatura encefálica. A punção da cisterna magna foi realizada com agulha de punção suboccipital. A temperatura retal foi registrada por meio apropriado.

A perfusão foi efetuada com líquido de Tyrode, com velocidade variável de 20 a 220 gotas/min. Iniciou-se a perfusão com Tyrode à temperatura de 39°C, sob

---

Trabalho do Departamento de Farmacologia (Prof. Charles E. Corbett) e da Clínica Neurológica (Prof. Adherbal Tolosa) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, apresentado no Departamento de Neurologia da Associação Paulista de Medicina em 5 dezembro 1961: \* Monitores do Departamento de Farmacologia; \*\* Assistente extranumerário da Clínica Neurológica; \*\*\* Assistentes do Departamento de Farmacologia.

*Nota dos autores:* Agradecemos aos Srs. Carlos Eduardo P. Corbett e Pedro Carlos Bissetti pela assistência técnica.

pressão de 150 mm de água. Cada animal foi, a seguir, submetido a uma ou mais perfusões a 0°C, com a duração até de 40 minutos.

#### RESULTADOS

A) *Modificações da temperatura retal*: A temperatura decresceu progressivamente no decorrer de tôdas as experiências até 35 ou 36°C. Semelhante queda de temperatura foi verificada também em animais simplesmente anestesiados, não submetidos à perfusão dos ventrículos cerebrais.

B) *Modificações da temperatura no sistema nervoso central*: A temperatura cerebral não sofreu alterações durante a perfusão com Tyrode a 39°C. Quando se utilizou líquido perfusor a 0°C, houve diminuição progressiva da temperatura cerebral até valores mínimos de 21°C.

Em alguns animais, na vigência de perfusão fria e depois de estabelecida a hipotermia, verificou-se elevação da temperatura encefálica com tendência a valores normais.

A reinstalação da perfusão a 39°C, nos animais que apresentavam hipotermia do sistema nervoso central, resultou em rápida volta da temperatura aos valores iniciais.

A tabela 1 mostra as variações de temperatura sofridas pelos animais submetidos à perfusão fria.

Animal	Veloc. de perf. (gôtas/min.)	Temp. cerebral		Tempo de perfusão fria (minutos)
		Inicial	Mínima	
1	160	35,0	31,0	20
2	32	35,2	26,4	40
3	80	39,0	25,0	30
4	56	36,8	21,0	20
5	72	38,2	28,0	15
6	146	36,6	27,0	10
7	140	36,5	23,0	20
8	220	38,4	27,0	15
9	85	36,6	31,0	10
10	148	37,5	28,0	10

Tabela 1 — Abaixamento da temperatura do sistema nervoso central em cães submetidos à perfusão dos ventrículos cerebrais com o líquido de Tyrode a 0°C (temperaturas em °C).

*C — Modificações da respiração:* A perfusão dos ventrículos cerebrais com Tyrode a 0°C causou acentuada depressão ou parada da respiração espontânea, de forma a exigir a prática da respiração artificial. O reaquecimento do sistema nervoso central, por meio de perfusão a 39°C, geralmente propiciou pronto reaparecimento dos movimentos respiratórios espontâneos (fig. 1). Um único animal apresentou recuperação da respiração espontânea durante a perfusão fria.

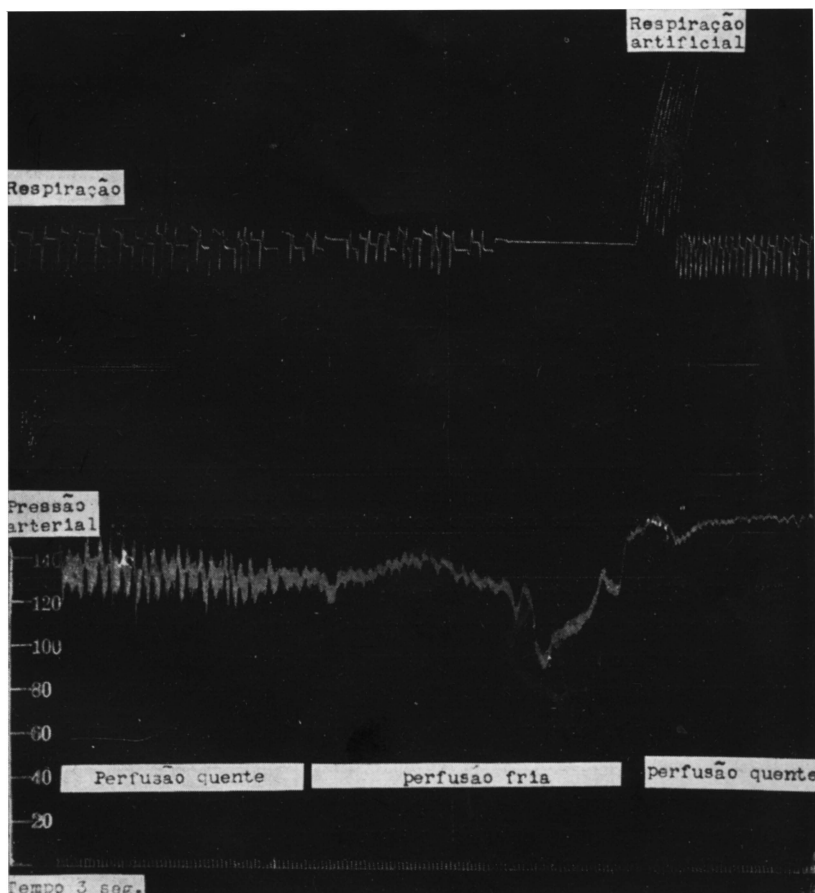


Fig. 1 — Cão de 13 kg, anestesiado pelo pentobarbital sódico (30 mg/kg, via intravenosa). De cima para baixo: registro dos movimentos respiratórios; registro da pressão arterial femoral; linha 0 mmHg e de marcação de tempo (3 seg); as faixas indicam os períodos de perfusão fria (Tyrode a 0°C) e de perfusão quente (Tyrode a 39°C). A perfusão foi realizada com a velocidade de 146 gotas/min. A temperatura cerebral inicial foi de 36,6°C, e a mínima, de 27°C. Quando se deu a parada respiratória, a temperatura cerebral era de 29°C, e durante a recuperação era de 35,4°C.

A tabela 2 mostra as modificações respiratórias observadas nos experimentos realizados.

Animal	Temp. cerebral (°C)		Observações
	Parada resp.	Recup. resp. esp.	
1	32,0	—	Não foi tentada a recuperação da respiração.
2	27,0	29,2	—
3	32,0	—	Morte: hemorragia no SNC.
4	29,0	32,6	—
5	29,3	—	Morte durante perfusão.
6	29,0	35,4	—
7	28,0	34,8	Recuperação da respiração durante perfusão fria.
8	28,0	36,8	—
9	33,2	34,0	—
10	31,2	—	Morte durante perfusão.

Tabela 2 — Modificações da respiração em animais submetidos à perfusão dos ventrículos cerebrais com solução de Tyrode a 0°C.

D) *Modificações cardiovasculares*: A perfusão fria dos ventrículos cerebrais influenciou irregularmente a pressão arterial dos animais a ela submetidos. Em alguns, não ocorreu modificação apreciável da tensão sanguínea, enquanto em outros verificou-se hipo ou hipertensão.

Em 3 animais, acompanhando a hipotensão, manifestou-se bradicardia, que desapareceu após a injeção venosa de 1 mg/kg de sulfato de atropina.

Em outros 2 assinalou-se parada cardíaca (com duração de cerca de 5 a 6 minutos). Nestes animais, o coração recuperou seus batimentos normais, após a administração intracardíaca de 50  $\gamma$  de adrenalina.

#### DISCUSSAO

As experiências realizadas mostram a possibilidade de se obter hipotermia localizada no sistema nervoso central. Os animais suportaram variações amplas de temperatura cerebral, enquanto a temperatura retal não foi acentuadamente afetada.

A função fisiológica mais atingida pela instalação da hipotermia no sistema nervoso central foi a respiração, que foi abolida em tôdas as experiências, exigindo a aplicação de respiração artificial.

De fato, o centro respiratório parece ser bastante sensível à queda de temperatura, pois sua atividade já se mostra deprimida desde os primeiros instantes de perfusão fria e a parada completa da respiração se verificou quando a temperatura cerebral se encontrava o redor de 30°C. A êsse propósito, é conveniente assinalar que a respiração artificial só foi praticada após depressão muito acentuada ou parada completa da respiração, permanecendo os animais de experiência, desde o início da perfusão fria até a instalação da respiração artificial, em condição de anoxia, que, a nosso ver, pode ser de importância na gênese de certas ocorrências verificadas no decorrer dos experimentos, tais como a hipertensão arterial e a parada cardíaca.

Fato digno de nota é a tendência de elevação da temperatura cerebral, mesmo na vigência de perfusão fria. Tal observação sugere que o organismo põe em jôgo mecanismos compensadores. É provável que, em tais condições, ocorra vasodilatação em áreas cerebrais, a fim de que se processem mais rãpidamente as trocas calóricas entre o sangue e o líquido de perfusão.

Os resultados que obtivemos mostram uma diferente sensibilidade dos centros nervosos à exposição ao frio. Enquanto o centro respiratório é logo deprimido, os centros vegetativos parassimpáticos parecem ser primeiramente estimulados, pois as hipotensões e bradicardias que foram constatadas foram abolidas pela atropina, indicando dessa forma que êsses fenômenos provavelmente se devem a estimulação dos centros vagais.

#### RESUMO

A perfusão com Tyrode a 39°C não ocasionou modificações apreciáveis das temperaturas cerebral e retal. Da mesma forma, não se observaram alterações pronunciadas da respiração e da pressão arterial.

As seguintes alterações foram verificadas com a perfusão a 0°C: a) A temperatura cerebral baixou gradativamente até o nível mínimo de 21°C. b) A temperatura retal não foi influenciada pela perfusão fria. As eventuais diminuições observadas, podem ser atribuídas à anestesia, pois ocorreram em cães utilizados para contrôlo e, por outro lado, o aquecimento do animal preveniu a referida queda de temperatura. c) Depressão e/ou parada respiratória foram fenômenos observados de maneira constante em tôdas as perfusões. A depressão respiratória ocorreu mesmo com temperatura cerebral ao redor de 30°C. Reiniciadas as perfusões a 39°C, houve pronta recuperação respiratória. d) Bradicardia, suscetível de ser inibida pela atropina, foi verificada em 3 animais, acompanhando-se de hipotensão arterial. Entretanto, as respostas tensionais foram variáveis: hipotensão ou hipertensão. e) Elevação da temperatura cerebral (com tendência

a valôres normais), durante a perfusão fria, foi observada em alguns animais. Conquanto não se possa, ainda, explicar convenientemente o fato, talvez decorra de vasodilatação secundária. f) Em 2 animais ocorreu parada cardíaca, passível de tratamento pela adrenalina.

#### SUMMARY

*Localized hypothermia of the brain produced by perfusion through the cerebral ventricles of the dog.*

Dogs were anesthetized with sodium pentobarbitone (30 mg/kg, intravenously). After tracheotomy, the record of the arterial blood pressure was performed, in the femoral artery. The lateral branch of the tracheal cannula was attached to a Marey apparatus. A cannula was planted in the lateral ventricle and other in the cisterna magna. A electrode was also planted in the brain to record the encephalic temperature. Also, the rectal temperature was recorded. The perfusion was performed with Tyrode solution at 0°C or 39°C. The perfusion at 39°C did not change the brain or rectal temperature.

The following modifications were verified with perfusion at 0°C: a) The cerebral temperature decreased until 21°C. No changes were observed in the rectal temperature. b) Respiratory arrest, reversible when the brain was warmed with perfusion at 39°C. c) Vagal stimulation, with fall of blood pressure and bradycardia, which was abolished by atropine.

#### REFERENCIAS

1. GOLOVIN, A. P. — Changes in respiration and blood pressure produced by perfusion of a cold fluid through the cerebral ventricles. *In* The Problem of Acute Hypothermia. Pergamon, Londres, 1960, pp. 53-61.
2. KLYKOV, N. V. — Changes in respiration and arterial blood pressure produced by the direct effect of low temperature in the bulbar centres. *In* The Problem of Acute Hypothermia. Pergamon, Londres, 1960, pp. 62-68.

*Departamento de Farmacologia — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Av. Dr. Arnaldo — São Paulo, Brasil.*