

# IMPORTÂNCIA DA HEMORREOLOGIA CLÍNICA NO ESTUDO DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL EM CONDIÇÕES NORMAIS E NA ISQUEMIA CEREBROVASCULAR

ROBERTO MELARAGNO FILHO\*

---

**RESUMO** - É apresentada avaliação crítica da importância da hemorreologia no estabelecimento da conduta terapêutica clínica na insuficiência cerebrovascular aguda. Com essa finalidade são revistos aspectos relativos a fluxo sanguíneo cerebral, insuficiência cerebrovascular e hemorreologia clínica. Em função desses aspectos são avaliados alguns dos principais medicamentos utilizados no presente no tratamento do acidente vascular cerebral e são discutidas normas gerais para prevenção e tratamento das isquemias cerebrais.

**PALAVRAS-CHAVE:** hemorreologia clínica, acidente cerebrovascular, tratamento, prevenção.

**The importance of clinical hemorrhheology for studying the cerebral blood flow in normal conditions and in cerebrovascular ischemia**

**SUMMARY** - A critical review on the importance of hemorrhheology for establishing clinical management of acute cerebrovascular insufficiency is presented. With this purpose a revision is made on cerebral blood flow, acute cerebrovascular insufficiency, and clinical hemorrhheology. Data support an evaluation on main drugs presently used in the management of stroke, and on general principles adopted for medical treatment and prevention of stroke.

**KEY WORDS:** clinical hemorrhheology, stroke, treatment, prevention.

---

Em condições normais, o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) deve ser mantido dentro de faixa estável (aproximadamente 54 ml/ 100g de cérebro/ min) e vários mecanismos são postos em ação para evitar uma hiperperfusão ou uma hipoperfusão cerebral, ambas nocivas.

De modo esquemático, o aumento da tensão arterial sistêmica (TA) ou seu decréscimo tenderiam, respectivamente, a aumentar ou diminuir o FSC. Entretanto, uma série de mecanismos tende a contrabalançar, para mais ou para menos, essas flutuações da TA. No conjunto, esses mecanismos constituem a resistência cerebrovascular (RCV).

**Auto-regulação cerebral.** A um aumento da TA corresponde um aumento da RCV e, vice-versa, à queda da TA se contrapõe uma redução dessa RCV ( $FSC=TA/RCV$ ). Essa equação é válida até certo ponto, em uma faixa na qual é eficiente a auto-regulação. Está claro que se uma redução da TA se processar abaixo do nível crítico, a auto-regulação se rompe e a vasodilatação cerebral (um dos mecanismos da auto-regulação) torna-se insuficiente para impedir uma hipoperfusão cerebral. Pelo contrário, se houver um aumento exagerado, principalmente intempestivo, da TA, essa hipertensão

---

\*Organizador e Ex-Diretor do Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; Livre-Docente da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Aceite: 20-dezembro-1994.

arterial vence a vasoconstrição reativa, levando a uma hiperperusão cerebral. Em pacientes primariamente hipertensos, os pontos críticos são menos elevados que em indivíduos normotensos. O primeiro corolário dessa equação é a desvantagem e provável nocividade de uma redução abrupta e excessiva da TA em pacientes com isquemia cerebral. Por vezes, esta isquemia pode ser causada diretamente por uma hipotensão arterial brusca, independentemente de sua origem e, mesmo, eventualmente induzida por fármacos. Pelo contrário, a medicação por hipertensores arteriais em pacientes que sofreram isquemia cerebral com decorrente enfarte pode também ser nociva, pela eventual transformação de enfarte cerebral isquêmico em um enfarte hemorrágico.

**Resistência cerebrovascular.** Uma série de mecanismos constitui a RCV, cuja finalidade é, dentro de certos limites, manter constante o FSC. Dentre esses mecanismos pode ser mencionada a pressão intracraniana, cujo aumento tende a se contrapor à subida da TA e, inversamente, sua diminuição contrabalança a queda da TA. A vasodilatação é importante mecanismo que acompanha a queda da TA, enquanto que a vasoconstrição procura, até certo ponto, contrabalançar a subida da TA. Se essa subida tensional se processar além de certo limite crítico, ela vence a vasoconstrição cerebral reativa, condicionando hiperperusão cerebral. A **viscosidade sanguínea**, quer por fatores plasmáticos quer devida a alterações dos elementos figurados do sangue, exerce função na RCV e pode, eventualmente, influenciar o FSC e mesmo a TA. Nestas últimas décadas, o estudo da influência dessa viscosidade ganhou importância, em condições normais ou em patológicas. Em seu conjunto, constitui o capítulo da Hemorreologia Cerebral<sup>5,6,10-12,15,20,23,27,39,40,41,44,55,64,66,67,73,77,80,83</sup>.

**Enfartes cerebrais. Zona de penumbra.** Quando dada área encefálica torna-se privada de oxigênio além de determinado tempo (tempo este na realidade pouco maior do que se pensava) forma-se um enfarte cerebral com lesão irreversível dos neurônios, nela localizados e correspondendo a uma sintomatologia clínica definitiva. Ao redor dessa área enfartada, surge uma outra área em que existe sofrimento encefálico reversível, com quadro clínico transitório. Desde que ocorra restabelecimento do FSC em tempo hábil, uma normalização funcional e anatômica caracteriza a regressão dos sintomas neurológicos. O quadro neurológico final se resume ao que corresponde ao tecido encefálico já definitivamente enfartado. Essa área de sofrimento reversível é denominada de **zona de penumbra**<sup>83,85</sup>. Compreende-se então a necessidade de uma intervenção médica tão precoce quanto possível, com a finalidade de recuperar essa zona e impedir que ela se transforme em uma ampliação do enfarte. Diversos mecanismos, independentes da ação ativa da medicação, procuram na medida do possível exercer essa função. Em primeiro lugar, a ação de circulação colateral oportuna e que condicione a derivação do oxigênio para a zona em risco, com a consequente normalização da zona de penumbra. Em segundo lugar, o organismo procura extrair ao máximo e aproveitar a quantidade de oxigênio já reduzida, oferecida na fase aguda da isquemia. Não há possibilidade de um esbanjamento de oxigênio nessa fase crítica. Ocorre então um aumento significativo do índice da extração de oxigênio: é a fase conhecida como **síndrome da perfusão da miséria**. Se, a despeito desse mecanismo e com a finalidade de aproveitar ao máximo o oxigênio oferecido, persistir ou se agravar a isquemia cerebral, ocorre a morte dessa área cerebral comprometida. Amplia-se a zona enfartada que engloba, em parte ou no todo, a antiga zona de penumbra. Nesse momento, a capacidade de aproveitar o oxigênio fica anulada e qualquer oferta de oxigênio é inútil, não aproveitável, passando intacto o oxigênio para o sistema venoso. É a **síndrome da perfusão de luxo**. Assim, a área submetida a perfusão da miséria passa a experimentar uma perfusão de luxo.

**Isquemia cerebral. Dados fisiopatológicos.** Dois fatos merecem realce no que concerne à isquemia cerebral, quer sob a forma do ataque isquêmico transitório quer de enfarte cerebral, aliás duas condições que na prática são semelhantes e dependem principalmente do grau da queda do FSC e do tempo em que o encéfalo permaneceu à mercê dessa redução de fluxo. Em condições normais, o encéfalo requer 500-600 ml de oxigênio e de 75 a 100 mg de glicose por minuto com a finalidade de manter suas funções. Para manter o aporte dessa quantidade do oxigênio e de glicose, é necessária a manutenção de uma chegada de sangue de cerca de 1000 ml por minuto. Os mecanismos de auto-

regulação mantêm, dentro de certos limites, a constância do FSC. Os limiares isquêmicos flutuam com idade, temperatura e outras variáveis. Aquém de certos limites, ao binômio quantidade de FSC e tempo de exposição à isquemia, acrescem-se sucessivamente os sinais de comprometimento das funções cerebrais. Há possibilidade de recuperação do quadro clínico e da integridade anatômica tissular, desde que o FSC se restabeleça em tempo útil. É, em princípio, o que ocorre no ataque isquêmico transitório. Se a carência de FSC se agravar e/ou se houver mais demorada exposição à isquemia, aumenta a área do enfarte cerebral, o que é precedido sucessivamente: pela anormalidade e desaparecimento da atividade espontânea do eletrencefalograma (focal, na área cerebral em causa); pela anormalidade e desaparecimento dos potenciais evocados; pelo dano da membrana celular com efluxo de K e entrada de Ca no interior das células, causando a morte tissular.

## HEMORREOLOGIA CLÍNICA

Além dos dois parâmetros básicos e essenciais constituídos pelo FSC e pelo tempo de exposição à isquemia cerebral, outros fatores merecem citação. Dentre eles, destaca-se a **viscosidade sanguínea**, dependente sobretudo de fatores plasmáticos e de componentes figurados do sangue. A RCV tende a se reduzir quando diminui a viscosidade sanguínea, o que ocorre, por exemplo, na vigência de anemias<sup>5,10,69</sup>. Em consequência há, nessas circunstâncias, aumento do FSC, mantendo-se constante a utilização do oxigênio pelo cérebro, a despeito da redução da oxi-hemoglobina circulante. Pelo contrário, nas policitemias e poliglobulias<sup>5</sup>, o aumento da viscosidade ocasiona atrito contra as paredes capilares e, em consequência, aumento da RCV com tendência à diminuição do FSC. Através do antigo processo do óxido nítrico, Ketty já havia registrado, nestas últimas condições, um fluxo de 22 ml/100g/min, o mais baixo valor jamais assinalado em qualquer paciente vivo. Não obstante, o consumo de oxigênio pelo parênquima nervoso permanece imutável pois a redução do fluxo sanguíneo age como mecanismo protetor contra o suprimento excessivo da oxi-hemoglobina ao tecido nervoso. A viscosidade sanguínea é fator que deve ser sempre avaliado quando se pretende modular o FSC na vigência de qualquer doença. As alterações de viscosidade podem ser causadas por eventual anemia ou poliglobulia associadas a possíveis oclusões. É o que acontece, por exemplo, com os pacientes hipertirióides não tratados, nos quais pode ser evidenciado aumento do FSC que, segundo parece, não traduz mais do que uma diminuição da RCV ocasionada pela anemia secundária. É crescente a importância do fator viscosidade sanguínea, que pode depender não apenas de seus fatores plasmáticos mas, também, da influência de elementos sanguíneos propriamente ditos, sobretudo os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.

A assim chamada Hemorreologia Clínica surgiu, então, como uma subespecialidade e sobre ela muitos trabalhos foram publicados.

A Hemorreologia Clínica se reveste de importância no estudo da fisiopatologia da circulação cerebral e, também, no tratamento. A importância do FSC na vigência de doenças neurológicas já era reconhecida na antiguidade por chineses e gregos, mas o conceito básico da hemorreologia só foi intimamente reconhecido nos primórdios deste século quando Poiseuille e Hager estabeleceram as relações entre a queda da pressão, o fluxo cerebral e a resistência contraposta a este fluxo<sup>12</sup>. Embora a resistência ao fluxo sanguíneo seja determinada, entre outros fatores, pela viscosidade sanguínea, as condições circulatórias na normalidade e na doença levaram em conta tradicionalmente apenas os aspectos geométricos dos vasos. Só ultimamente a importância do papel da hemorreologia vem sendo reconhecido ao se estudar o FSC. A temperatura influi também na viscosidade sanguínea. Influi também a capacidade das células sanguíneas, sobretudo os eritrócitos, de deformação e de adaptação de seus diâmetros durante a passagem do sangue pelos capilares. Com efeito, o diâmetro dos capilares é menor que o dos glóbulos vermelhos. A tendência à agregação dos elementos do sangue contribui também para definir a viscosidade sanguínea. Quando surge uma obstrução do FSC em nível encefálico, esse fluxo torna-se mais vagaroso com decorrente aumento da viscosidade sanguínea. Se, pelo contrário, o FSC puder ser aumentado paralelamente, soma-se uma redução da viscosidade sanguínea e em consequência há aumento ainda maior do FSC.

## IMPLICAÇÕES CLÍNICAS NA VIGÊNCIA DE ANORMALIDADES HEMORREOLÓGICAS

As anormalidades hemorreológicas dependem de diversos fatores que, eventualmente, podem agir associadamente. Os mecanismos dinâmicos desses fatores merecem um tratamento predeterminado com a finalidade de corrigi-los e paralelamente melhorar as condições do FSC. Esses fatores, quer sejam para aumentar ou para diminuir a viscosidade sanguínea, devem ser catalogados entre fatores plasmáticos e fatores celulares, estes últimos dependentes dos elementos figurados do sangue. Os fatores plasmáticos dependem sobretudo dos níveis do fibrinogênio que modulam as modificações da viscosidade sanguínea<sup>82</sup>. Por outro lado, a viscosidade sanguínea globalmente aumentada pode exercer efeito importante nas regiões de baixo FSC.

Todavia, qual o verdadeiro conceito de viscosidade sanguínea? Segundo Thomas<sup>73</sup> a viscosidade pode ser definida como a consequência da fricção entre camadas adjacentes de um fluido quando eles se movem relativamente um ao outro. A temperatura exerce papel importante na viscosidade, que tende a aumentar com o decréscimo da temperatura. Entretanto, a totalidade do sangue não tem uma viscosidade absoluta a determinada temperatura. Quando o FSC decorre de modo vagaroso, o gradiente de velocidade (shear rate) é baixo e a viscosidade cai. Uma alta viscosidade a um baixo gradiente de velocidade, presume-se que seja devida a uma agregação reversível dos eritrócitos<sup>42,48,54,74,76,79</sup> das plaquetas e de várias proteínas plasmáticas. Teores elevados do fibrinogênio acarretam interações entre os glóbulos vermelhos. Importante função é também exercida pela flexibilidade, pela deformação ou, ao contrário, pela rigidez das células vermelhas do sangue na determinação de melhor ou do pior FSC. É assim que na microcirculação, a mais rápida passagem dos glóbulos vermelhos pelos capilares está também na dependência de flexibilidade desses mesmos glóbulos vermelhos. Como acentua Thomas<sup>43</sup> não há processos aceitos para se medir a flexibilidade dos eritrócitos e realmente pouco se sabe sobre os fatores que nela influem. Outros elementos figurados do sangue, como as plaquetas, pouco papel podem exercer na viscosidade sanguínea.

Recentemente levantaram-se hipóteses de que a agregabilidade dos leucócitos poderia exercer papel relevante durante a isquemia cerebral<sup>79</sup>; entretanto, poucos estudos foram dedicados a esse aspecto. A filtrabilidade de leucócitos e de glóbulos vermelhos foram quantificadas em pacientes<sup>20a</sup> com enfartes cerebrais agudos, comparativamente a indivíduos saudáveis. Os leucócitos foram separados por sua densidade em células polimorfo-nucleares e mononucleares. A filtrabilidade das células mononucleares estava alterada nas isquemias cerebrais agudas; em menor grau, registrou-se comprometimento significativo à filtrabilidade dos polimorfonucleares neutrófilos; não se registraram modificações da filtrabilidade dos glóbulos vermelhos. Bozzili e col.<sup>25a</sup> marcaram, com substância radioativa, leucócitos em enfartes cerebrais agudos e na maioria dos casos registraram aumento da radioatividade no hemisfério cerebral enfartado. No entanto, o número de casos é pequeno para valorizar esses achados. A participação de maior agregabilidade dos granulócitos na fase aguda da lesão cerebral isquêmica foi demonstrada em modelos experimentais (cães). Aumento da adesividade dos granulócitos circulantes foi observada na vigência do ictu isquêmico e poderia representar um dos fatores de risco pelo agrupamento de granulócitos e, paralelamente, pelo comprometimento da circulação microvascular.

Embora alguns pacientes apresentem níveis elevados de fibrinogênio, segundo Schneider<sup>65</sup> essas altas concentrações dificilmente poderiam ser responsabilizadas pela alta da viscosidade sanguínea. Pelo contrário, a viscosidade plasmática e a agregação eritrocitária são intimamente ligadas<sup>65</sup>. Na vigência de doença de células falciformes, através do método de inalação do xenônio 133 e do Doppler transcraniano, foi possível avaliar o FSC e medir sua velocidade, assim como a pulsabilidade, comparativamente à idade do paciente e o hematócrito<sup>10</sup>. Qual a importância do teor da hemoglobina no sangue na circulação cerebral? No Estudo de Framingham<sup>38</sup>, o risco de enfartes cerebrais foi avaliado em 5185 homens e mulheres classificados de acordo com seu nível de hemoglobina, TA e hábito do fumo na época de sua inclusão nesse Estudo. Homens com níveis de

hemoglobina iguais ou maiores de 15 g e mulheres com 14 g ou mais apresentavam duas vezes mais riscos comparativamente a subpopulações com valores menores de hemoglobina. Esse risco se correlaciona também com antecedentes de hipertensão arterial em ambos os sexos e o hábito de fumo em homens. A relação entre a insulção cerebral e o hematócrito foi estudada em 433 pacientes consecutivos com a média de idade de 77,1 anos<sup>74</sup>. Registrou-se maior incidência de ictos em pacientes com valores do hematócrito acima de 46%. A frequência de isquemias nesses pacientes com elevado hematócrito era maior nos indivíduos que apresentavam grau maior de aterosclerose. Essa associação com elevados hematócritos predomina nos enfartes em estruturas subcorticais profundas comparativamente com enfartes corticais<sup>40</sup>.

Resultados controversos foram registrados por LaRue e col.<sup>42</sup> em estudo multicêntrico em que se investigava a correlação entre hematócrito e subtipos de enfartes. Observou-se que o hematócrito era maior em pacientes com lacunas comparativamente aos com ictos por embolias ou trombozes. Todavia, quando se considera comparativamente a TA, em indivíduos com ictos lacunares o aumento do hematócrito só era significativo quando havia hipertensão sistólica concomitantemente. Pelo contrário, em indivíduos normotensos, a diferença de hematócrito não era relevante. É mesmo possível que a hipertensão arterial interaja com o hematócrito na formação de enfartes lacunares<sup>4</sup>.

A hiperviscosidade sanguínea crônica costuma caracterizar pacientes com enfartes cerebrais agudos e indivíduos com fatores de risco para isquemias encefálicas<sup>15</sup>. Embora seus efeitos ainda sejam controversos, tem sido proposto, como tratamento hemorreológico, uma redução da hiperviscosidade através de hemodiluição normovolêmica ou hipovolêmica com a finalidade de favorecer a microcirculação cerebral<sup>83</sup>. Em 1984, Strand e col.<sup>70</sup> propuseram hemodiluição rápida nas fases precoces do icto isquêmico, através de uma combinação da flebotomia (com retirada de 250-650 ml de sangue durante os primeiros 2 dias) e a administração do dextran de baixo peso molecular. Nesse estudo, 51 pacientes escolhidos aleatoriamente foram submetidos a hemodiluição e foram comparados com grupo controle de 50 pacientes. No grupo tratado, a hemoglobina média foi reduzida e o hematócrito, de 45% para 37%. Repetidas infusões de dextran mantiveram a hemodiluição. Nesses pacientes hemodiluídos, 85% apresentaram melhoras do estado neurológico nos primeiros 10 dias, comparativamente a 64% no grupo controle. Entre os sobreviventes, 8,8% dos pacientes que foram hemodiluídos contra 31% do grupo controle estavam aptos para caminhar após 3 meses do icto. A sobrevivência também era sensivelmente maior no grupo diluído (13% vs 39%). Strand e col.<sup>70</sup> concluíram, então, pela eficiência do tratamento pela hemodiluição mais o dextran de baixo peso molecular no icto isquêmico agudo. Hino e col.<sup>32</sup>, por outro lado, concluíram que a hemodiluição não parece melhorar o transporte de oxigênio ou a oxigenação tissular no encefalo normal, mas aumenta o FSC. A sangria rápida, por sua vez, não deixa de apresentar riscos sistêmicos<sup>73</sup>. Em modelos experimentais (cães), Wood e col.<sup>81</sup> reduziram o FSC regional cortical pela clipagem de artérias cerebrais, sem alterar o débito cardíaco ou a pressão intracraniana. Produziram, assim, enfartes cerebrais em 10% dos animais estudados. Em dez cães foi realizada hemodiluição através de infusão do dextran 40; concluíram que havia melhora da perfusão colateral na região isquemiada, concomitante a aumento da pressão intracraniana e do débito cardíaco. Haveria, possivelmente, correlação entre o débito cardíaco e o FSC, o qual poderia ser atribuído ao rebaixamento medicamentoso do hematócrito.

Animados com o resultado de um único centro, em que pacientes tratados com venosecção e expansores do plasma haviam mostrado recuperação neurológica precoce, um grupo de estudos escandinavo<sup>63</sup>, ampliou esse estudo, em pacientes com menos de 48 horas do icto: 183 pacientes foram submetidos a hemodiluição, comparativamente a 190 controles com semelhantes parâmetros de distribuição do sexo, idade, história médica e TA na admissão. A hemodiluição foi constituída de flebotomia de 250-1000 ml durante os primeiros dois dias e infusão de dextran 40 durante 2 a 4 horas. Após flebotomia de 500 ml e de infusão do dextran diariamente para manter a hemodiluição, o hematócrito médio caiu de 44,2% para 37,1% no grupo hemodiluído. A avaliação nesse amplo grupo não demonstrou qualquer efeito benéfico nem no que concerne à mortalidade nem ao decurso

clínico. Outro grupo de estudos, italiano, empreendeu investigação semelhante não havendo chegado a conclusões definitivas<sup>37</sup>. Não conclusivos foram também os resultados com a hemodiluição hipervolêmica usando o pentastarch, um expansor do plasma<sup>30</sup>. Outros autores observaram igualmente resultados modestos em pequeno número de pacientes com ictos isquêmicos recentes, estudados pela medida do FSC através da inalação do xenônio 133 e pelo PET. Concluíram que o FSC aumenta em alguns pacientes, proporcionando melhor fornecimento de oxigênio ao tecido isquemiado. Leonov e col.<sup>45</sup> demonstraram que, após parada cardíaca experimental em cães, uma hemodiluição para reduzir o nível de hematócrito de 20 a 25% pode normalizar o FSC, mas sem melhorar o fornecimento de oxigênio. A melhora do FSC parece estar contrabalançada pelo decréscimo do teor de oxigênio. Mast e Marx<sup>49</sup> interromperam suas observações por motivos éticos pois, em estudo duplo-cego de pacientes com isquemia cerebral aguda tratados pela hemodiluição isovolêmica com infusão de um composto de amido (hydroxyethyl starch), registraram deterioração neurológica.

Entre vários resultados, no mínimo duvidosos, merece menção o trabalho recente de Yamauchi e col.<sup>82</sup>, que registraram melhor transporte de oxigênio e aumento do FSC na vigência da hemodiluição em animais com oclusão experimental da artéria carótida interna com redução da perfusão. Essas melhoras podem ser mais relevantes nos pacientes com grave comprometimento do estado hemodinâmico. Grotta<sup>24</sup> insiste em que, para melhorar o prognóstico, o FSC deve ser aumentado através da hemodiluição dentro das primeiras poucas horas do icto; após 3 dias o processo pode ser nocivo, quando o edema cerebral já é relevante.

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Mencionamos em particular os fármacos cuja função reside em aumentar a plasticidade dos glóbulos vermelhos, favorecendo sua deformabilidade. Os glóbulos vermelhos apresentam diâmetro maior em relação aos capilares que devem atravessar. A rigidez desses eritrócitos aumenta ao mesmo tempo a viscosidade sanguínea, lentificando a circulação cerebral e agravando as condições da isquemia cerebral.

**1. Pentoxifilina (oxpento-filina).** Quimicamente é uma metilxantina, inibidora da síntese do fibrinogênio<sup>39</sup>. Habitualmente é utilizada por via oral em doses que variam de 600 a 1200 mg/dia. Além de diminuir a rigidez dos glóbulos vermelhos, aumentando sua deformabilidade, reduz a viscosidade sanguínea (através da concentração plasmática de fibrinogênio) e parece diminuir o potencial da agregabilidade plaquetária. Em consequência, reduz a possibilidade de formação de trombos. Hartmann e Tsuda<sup>29</sup> estudaram comparativamente o FSC em: 30 pacientes cujo fluxo estava reduzido por doenças cerebrovasculares (DCV); 30 pacientes recebendo um alcalóide do ergot; 30 controles. O FSC não se modificou essencialmente no grupo controle enquanto aumentava significativamente no grupo tratado com pentoxifilina e com o derivado do ergot. Em caso de ataque isquêmico transitório tratado com pentoxifilina vs antiagregantes convencionais, Herskovits e col.<sup>31</sup> encontraram taxa de morbidade significativamente menor no grupo da pentoxifilina, registrando redução do número de recorrências. Bowton e col.<sup>9</sup> observaram, pelo uso do produto, aumento do FSC em 100 pacientes, sem concomitante furto intracerebral, preservando-se a reatividade cerebrovascular ao dióxido de carbono, a despeito do FSC aumentado. Resultados mais modestos foram verificados por Hsu e col.<sup>34</sup> ao estudar a eficácia da pentoxifilina em 297 pacientes com crises isquêmicas cerebrais, em estudo multicêntrico, aleatório, com controles tratados por placebo. A medicação foi iniciada dentro das primeiras 12 horas após o icto. Inicialmente o medicamento foi utilizado por via venosa, continuamente por 3 dias e por via oral nos 28 dias seguintes. Concluíram que os efeitos farmacológicos e os efeitos clínicos benéficos só duravam os primeiros poucos dias. Esses benefícios foram discretos e não se mantiveram com o tempo. Possivelmente esses efeitos pobres podem ser devidos à redução das doses da medicação após o terceiro dia<sup>35</sup>. Na vigência de ataques de sintomatologia isquêmica reversível (RIND), foi estudada a fluidez da membrana eritrocitária induzida pela pentoxifilina<sup>14,53,54,76</sup>. Resultados favoráveis foram também registrados em

enfartes lacunares<sup>65</sup> e possíveis complicações, por Dragunow<sup>19</sup>. Em caso de demência vascular<sup>43</sup> em que seguramente houve a influência de alterações de irrigação, Black e col.<sup>7</sup>, assim como Ghose<sup>21</sup> e Dominguez<sup>18</sup>, registraram que o tratamento pela pentoxifilina pode lentificar a progressão da doença, sobretudo em pacientes que evidenciam clínica e neurologicamente sinais de DCV. Resultados favoráveis em pacientes idosos com DCV foram também verificados através do uso da pentoxifilina, por Blume e col.<sup>4</sup>. Harwart<sup>26</sup>, além de melhoras clínicas em pacientes com insuficiência cerebrovascular, em estudo duplo cego não registrou diferenças essenciais em pacientes pelo uso do produto, em relação aos submetidos a placebo, no que concerne aos parâmetros laboratoriais e à incidência de efeitos colaterais subjetivos.

**2. Propentofilina (HWA 285).** Trata-se de outro derivado da xantina (1-5-oxohexyl-3 metil-7-propilxantina ou HWA 285) que é revestido de efeitos farmacológicos semelhantes aos de outros derivados da xantina, a pentoxifilina por exemplo<sup>52</sup>. Inicialmente foi testado<sup>22</sup> em macacos (babufnos) por via venosa, determinando pequeno mas significante aumento do FSC. Em um grupo de animais, o fármaco foi injetado diretamente na artéria carótida interna com a finalidade de contornar eventuais interferências de ação periférica sobre a droga. Registrou-se aumento notável do FSC, combinado com queda da RCV. Por outro lado, não houve qualquer modificação da atividade eletroencefalográfica. Ao que se deduz, a propentofilina produz esse aumento do FSC por dilatação da vasculatura cerebrovascular. À oclusão experimental da artéria carótida interna, em 81 gerbilos da Mongólia<sup>24</sup>, a injeção da propentofilina uma hora após essa oclusão, induziu proteção significativa nos neurônios CA1 do hipocampo. A simples injeção do fenobarbital, utilizado nos animais como anestésico, não promoveu qualquer ação protetora. Ação protetora do HWA 285 também foi registrada em outras experiências em gerbilos e ratos<sup>2,16,17</sup>. Huber e col.<sup>36</sup> estudaram, em 30 pacientes com isquemias cerebrais agudas, os efeitos da propentoxifilina, cujas ações incluem papel bloqueador da receptação da adenosina e influência no metabolismo regional da glicose cerebral (PET). Embora houvesse tendência para melhora clínica nos pacientes tratados pela propentoxifilina, estas não atingiram significância estatística. Ainda aguardamos ensaios mais amplos no icto em seres humanos<sup>62</sup>. Trata-se de fármaco ainda inexistente no mercado brasileiro, cujos efeitos em humanos precisam ser melhor investigados.

**3. Ancrod.** Trata-se de enzima extraída de cobra venenosa e que degradaria o fibrinogênio, um dos elementos que mais contribui para a viscosidade sanguínea. Hossmam e col.<sup>33</sup>, à terapêutica pelo Ancrod verificaram redução da viscosidade e do plasminogênio, com aumento da degradação dos produtos de fibrina, mas sem efeito na coagulação e nos testes para a função plaquetária. Nesse estudo preliminar, parece ter sido verificado um prognóstico ligeiramente melhor em pacientes tratados Ancrod. Esse efeito aparentemente benéfico parece ser atribuído à atividade anticoagulante e fibrinolítica do Ancrod, antes que a seus efeitos sobre a viscosidade sanguínea. Entretanto não existem ensaios controlados e o tratamento está longe de constituir uma rotina.

**4. Ativador do plasminogênio tissular (tPA).** O tPA deve ser utilizado com a maior urgência, pois seu efeito depende da maior precocidade com que for empregado<sup>61</sup>. Levy e col. enfatizaram possíveis efeitos colaterais, indesejados, pelo uso do TPA em isquemias cerebrais, determinando a formação de hematomas intracranianos<sup>46</sup>

**5. Outros trombolíticos. Estreptoquinase. Uroquinase.** Os resultados benéficos proporcionados por esses e outros trombolíticos, quando são utilizados em curtos prazos após o acidente no tratamento da oclusão coronária e conduzindo com frequência à recanalização do vaso ocluído, têm promovido tentativas de transportar o processo terapêutico para outras doenças vasculares, incluindo o acidente cerebral isquêmico (AVC). Estudos em modelos animais, de modo geral bem sucedidos no que concerne à segurança do processo e à recanalização arterial, encorajaram sua utilização em humanos<sup>10a</sup>. A melhor compreensão dos mecanismos do sistema fibrinolítico estimulou a investigação de diversas modalidades de tratamento incluindo a estreptoquinase e a

uroquinase. Por outro lado, a tecnologia moderna das neuroimagens permite, com facilidade, uma certeza da inexistência de processos hemorrágicos, os quais contraindicariam o emprego desses trombolíticos. De qualquer forma, é de vital importância o início precoce do tratamento, pois as complicações em humanos ou em animais são muito maiores quando o trombolítico é empregado tardiamente. Além disso, neste último caso, os resultados são mais pobres<sup>67a</sup>. No que concerne às técnicas do tratamento pela estreptoquinase, duas alternativas podem ser testadas: via venosa, em que maiores dosagens do medicamento são necessárias e que, portanto, condicionam maiores riscos; administração por via intra-arterial. Segundo Fitt<sup>20b</sup>, a via intra-arterial é segura em pacientes com AVC. Ainda não há conclusões definitivas com a terapêutica através da estreptoquinase em oclusões cerebrais. Na realidade, esses estudos ainda são limitados, mas a ausência habitual de complicações justifica o prosseguimento dessas investigações.

## NORMAS GERAIS PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS ISQUEMIAS CEREBRAIS

Na últimas décadas temos assistido a impressionante redução da mortalidade por AVC, principalmente nos países do Primeiro Mundo, embora haja desacordo no que concerne à diminuição de sua incidência. Várias explicações têm sido aventadas, baseando-se em sua maior parte na redução dos clássicos fatores de risco (tratamento de hipertensão arterial, redução do hábito do fumo, maior controle da obesidade, diminuição da taxa de colesterol e maiores atividades físicas no decorrer do dia).

Era clássico o conceito de que a privação da circulação em uma área do encéfalo, durante poucos minutos, conduziria a necrose inexorável de toda a região isquemiada. Sabe-se hoje que, nesses casos, há uma lesão irreparável no centro dessa área, desde que o tempo de privação da circulação perdure algum tempo (mas sempre maior do que se pensava). Circundando a área necrosada, há uma zona ainda viável, a “área da penumbra<sup>85</sup>”, na qual, quando a circulação é restabelecida (habitualmente através de uma circulação colateral) em tempo útil, há restauração da função e normalização orgânica. Obviamente, a área central necrosada tem sua função definitivamente perdida, enquanto o quadro neurológico global pode melhorar consideravelmente em função da restauração da área de penumbra. Além das medidas terapêuticas destinadas a restabelecer, com a rapidez necessária, a função nessas áreas de penumbra (e a importância do fato justifica nossa insistência), exige-se uma pressa extraordinária na sua aplicação. Desta forma e de modo análogo ao que o cardiologista necessita de curto espaço de tempo para o uso de trombolíticos em casos de isquemias do miocárdio, torna-se indispensável o pronto atendimento do paciente com AVC. É verdade que em nossas melancólicas condições de trânsito, torna-se essa missão cada vez mais difícil. De modo geral, o neurologista gosta, habitualmente, de se considerar um médico “consultante” e não intensivista ou socorrista<sup>75</sup>. Entretanto, há a necessidade do emprego cada vez mais precoce desses novos processos terapêuticos (o ativador de plasminogênio tissular ou TPA, os trombolíticos, a pentoxifilina ou ainda, possivelmente, os gangliosídeos)<sup>25,58</sup>.

É por isso que os acidentes neurológicos não podem esperar a chegada do neurologista mas as medidas devem ser usadas de imediato, pelo socorrista. É necessário que o neurologista se conscientize desse fato<sup>75</sup>. É, enfim, de importância vital não perder a oportunidade da “janela terapêutica” para se conseguir um sucesso no tratamento. Como diz Hennerici (“The News, 1990”), “nosso alvo é transformar qualquer icto em um ataque isquêmico transitório”.

Sabe-se hoje que medidas terapêuticas visam a inibir a ação nefasta dos glutamatos, abundantemente (assim como em outras afecções neurológicas<sup>59,60</sup>) produzidos na isquemia cerebral<sup>1,13,85</sup> e cuja ação se processa nos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) e que, processos excitotóxicos promovem a invasão do cálcio no neurônio e, em decorrência, a morte celular. Várias substâncias estão sendo empregadas com a finalidade de bloquear os receptores NMDA e ipso-facto evitar a inundação intracelular do cálcio ou então, em outra ordem de trabalhos, para se bloquear diretamente esses mesmos canais de cálcio. Entre as primeiras<sup>85</sup>, o MK801 e o dextromorfam diminuem



e evitam alguns tipos de isquemias cerebral<sup>85</sup>. Algumas outras substâncias também são usadas com a finalidade de bloquear os canais de cálcio (nimodipina e a flunarizina, por exemplo)<sup>3,1</sup>. Os melhores resultados do emprego desses bloqueadores dos receptores NMDA dependem seguramente da rapidez com que se inicia o tratamento. O tempo não deve ultrapassar minutos ou no máximo duas horas no icto experimental. O uso de monogangliosídeos, por sua vez, está sendo ensaiado em estudos controlados<sup>58</sup>. No que concerne ao MK801, o melhor de seu efeito se processa quando esse agente é usado cinco minutos antes da realização da embolia experimental, o que obviamente não pode ser transplantado para o tratamento do icto humano. De modo geral, esses esquemas terapêuticos que parecem eficientes em animais, quando aplicados em patologia humana, em casos de AVC por exemplo, são seguidos de resultados universalmente desapontadores. Da mesma forma, os gangliosídeos<sup>58</sup> GM1 presumivelmente estimulam as funções do Na, K, ATPase e adenilciclase, proporcionando, no modelo animal, melhoras da isquemia cerebral. Entretanto, em humanos ainda não há resultados definitivos.

## REFERÊNCIAS

1. Albens GM, Goldberg MP, Choi DW. N-methyl-D-aspartate antagonists: ready for clinical trial in brain ischemia. *Ann Neurol* 1989, 25:398-403.
2. Andinér A, Rudolph KA, Fredholm BB, Hagberg H. Effect of propentofylline (HWA 285) on extra-cellular apurines and excitatory amino acids in CA1 of rat hippocampus during transient ischemia. *J Pharmacol* 1990, 100:814-819.
3. Auer RN. Calcium channel antagonists. In *Cerebral ischemia: a review in drugs in development Vol 2 (CA 2+ antagonists in CNS)*. Branford: New Press, 1993.
4. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FW Jr. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 1982, 13:365-372.
5. Bada HS, Korones SB, Pourcyrous M, Wong SP, Wilson WM, Ford, DL. Asymptomatic syndrome of polycythemic hyperviscosity: effect of partial exchange transfusion. *J Pediatr* 1992, 579:385.
6. Baird AE, Donnan GA, Austin MC, Fitt GJ, Davis SM, McKay WJ. Reperfusion after thrombolytic therapy in ischemic stroke measured by single-photon emission computed tomography. *Stroke* 1994, 25: 79-85.
7. Black RS, Barclay LL, Nolan KA, Thaler HT, Hardiman ST, Blass JB. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 1992, 40:237-244.
8. Blume J, Rühlmann KV, De la Haye R, Rettig K Treatment of chronic cerebrovascular disease in elderly patients with pentoxifylline. *J Med* 1992, 32:417-431.
9. Bowton DL, Stump DA, Prough DS, Toole JF, Lefkowitz DS, Coker L. Pentoxifylline increases cerebral blood flow in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 1989, 20:1662-1666.
10. Brass LM, Prohovnik I, Pavlakis SG, De Vivo DC, Pionelli S, Mohr JP. Middle cerebral artery blood velocity and cerebral blood flow in sickle cell disease. *Stroke* 1991, 22:27-30.
- 10a. Brott T. Thrombolytic therapy for stroke. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991, 3:91-113.
11. Cavestù R, Radice L, Ferrarini F, Longhini M, Longhini E. Influence of erythrocyte aggregability and plasma fibrinogen concentration on CBF with aging. *Acta Neurol Scand* 1992, 85:292-298.
12. Chien Shu. What is clinical haemorrhology? In Gotoh F, Lecher H (eds). *Clinical hemorrhology: new approach to cerebrovascular disease*. London: R Soc Med Internat Congr Symp Series, 1986.
13. Choi, DW Bench to bedside: the glutamate connection. *Science* 1992, 258:241-243.
14. Cohen M, Toledo Morrell L, Morrel F. Tratamiento farmacológico de la demencia multi-enfarte. In Chopra J et al. *Progress in cerebrovascular disease*. Amsterdam: Elsevier, 1990, p 83-90.
15. Coull BC, Beamer N, de Garmo P, Sexton G, Nordt F, Knox R, Seaman GVF. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke* 1991, 22:162-168.
16. Deleo J, Toth L, Schubert P, Rudolph K, Kreutzberg GM. Ischemia induced neuronal cell-death, calcium accumulation, and glial response in the hippocampus of the mongolian gerbil and protection by propentofylline (HWA 285). *J Cer Blood Flow Metab* 1987, 7:745-751.
17. Deleo J, Schubert P, Kreutzberg GW. Protection against brain damage using propentofylline in gerbils. *Stroke* 1988, 19:1535-1539.
18. Dominguez D. Vascular dementia and neuropsychological disorders of the ageing brain. In Gotoh F, Lechner H (eds). *Clinical hemorrhology: new approach to cerebrovascular disease*. London: R Soc Med Internat Congr Symp Series, 1986.

19. Dragnow M. Possible complications of pentoxifylline in stroke. *Stroke* 1989, 20:1115.
20. Elwan D, Ashmawy S, El-Karasky S, Hassan AA. Hemorrhology, stroke and the elderly. *J Neurol* 1991, 101:157-162.
- 20a. Ernst E, Matrai A, Paulsen F. Leukocyte rheology in recent stroke. *Stroke* 1987, 18:59-62.
- 20b. Fitt GJ, Farrar J, Baird AE, Brooks M, Gilligan A, Donnan GA, Hennessy O. Intra-arterial streptokinase in acute ischaemic stroke: a pilot study. *Med J Austr* 1993, 159:331-333.
- 20c. Fagan SC, Zarowitz BJ, Robert S. "Brain attack": an indication for thrombolysis. *Ann Pharmacother* 1992, 26:73-79.
21. Ghose K. Oxpentofylline in dementia: a controlled study. *Arch Gerontol Geriatr* 1987, 6:19-26.
22. Grome JJ, Rudolph K, Harper AM. Cerebrovascular effects of a xanthine derivative propentofylline (HWA 285). *Drug Develop Res* 1985, 5:111-121.
23. Grotta J, Ackerman R, Correia J, Fallick G, Chang J. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke* 1982, 13:296-301.
24. Grotta JC. Current status of hemodilution in acute cerebral ischemia (Edit). *Stroke* 1987, 18:689-690.
25. Hamilton MG, Lee JS, Cummings P. A comparison of intra-arterial and intravenous tissue-type plasminogen activator on autologous arterial emboli in the cerebral circulation of rabbits. *Stroke* 1994, 25: 651-656.
26. Harwart D. The treatment of chronic cerebrovascular insufficiency: a double blind study with pentoxifylline (Trental 400). *Curr Med Res Opin* 1979, 6:73-84.
27. Hartmann A. Hemorrhological treatment of acute cerebral ischemia. In Gotth F, Lechner H (eds). *Clinical hemorrhology: new approach to cerebrovascular disease*. London: R Soc Med Internat Congr Symp Series, 1986.
28. Hartmann A, Lagreze H, Broich K, Fric M. Treatment of acute ischemia by colloid solutions. In Chopra J et al (eds). *Progress in cerebrovascular disease*. Amsterdam: Elsevier, 1990.
29. Hartmann A, Tsuda Y. A controlled study on the effect of pentoxifylline and an ergot alkaloid derivative on regional cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease. *Angiology* 1988, 39:449-457.
30. Hemodilution in Stroke Study Group. Hypervolemic hemodilution treatment of acute stroke: results of randomized trials using pentastarch in focal cerebral ischemia. *Stroke* 1989, 20:543-540.
31. Herskovits E, Famulari A, Tamaroff L, Gonzalez A; Vasquez A, Dominguez D. Preventive treatment of cerebral transient ischemia: comparative trial pentoxifylline versus conventional antiaggregants. *Neurology* 1948, 24:73-81.
32. Hino A, Ueda S, Mizukawa N, Imahori YH. Effect of hemodilution on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism. *Stroke* 1992, 23:423-426.
33. Hossman V, Heiss WD, Berwermeyer H, Wiedemann G. Controlled trial of ancred in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1983, 40:803.
34. Hsu C, Norris JW, Hogan EL, Bladin P, Dinsdale HB, Yatsu FM, Earnest MP, Sheinberg P, Caplan LR, Swanson PD, Feldman RG, Cohen MM, Mayman CI, Gobert B, Savitsky JB (Pentoxifylline Study Group). Pentoxifylline in acute nonhemorrhagic stroke: a randomized placebo controlled double blind study. *Stroke* 1988, 19:716-722.
35. Hsu CY. Possible complications of pentoxifylline in stroke. *Stroke* 1989, 20:1115.
36. Huber M, Kittner B, Hojer C, Fink GR, Neveling M, Heiss WS. Effect of propentofylline on regional cerebral glucose metabolism in acute ischemic stroke. *J Cer Blood Flow Metab* 1993, 13:526-530.
37. Italian Acute Stroke Study. The Italian Hemodilution Group trial in acute stroke. *Stroke* 1987, 8:670-676.
38. Kannel WB, Gordon T; Wolf PA, McNamara P. Hemoglobin and the risk of cerebral infarction in the Framingham Study. *Stroke* 1972, 3:409-420.
39. Kee D Jr, Wood JH. Blood viscosity and cerebral blood flow. In Plum F, Pulsinelli A (eds). *Vascular diseases: Princeton conference*. New York: Raven Press, 1993.
40. Kilpatrick TJ, Matkovic Z, Davis SM, McGrath CM, Dawer RJ. Hematologic abnormalities occur in both cortical and lacunar infarction. *Stroke* 1993, 24:1945-1950.
41. Korusue K, Heros RC. Mechanism of cerebral blood augmentation by hemodilution in rabbits. *Stroke* 1992, 23:1487-1492.
42. La Rue L, Alter M, Lai SM, Friday G, Sobel, I; Levitt L, McCoy R, Isack T. Acute stroke, hematocrit, and blood pressure. *Stroke* 1987, 18:565-569.
43. Lechner H, Niederkorn K, Schmidt R. Does cerebrovascular insufficiency contribute to Alzheimer's disease? *Ann NY Acad Sci* 1991, 640.
44. Lechner H, Ott E, Fazekas F, Körner E. Clinical importance of haemorrhology in cerebrovascular disease. In Lechner H, Meyer JS, Ott E (eds). *Cerebrovascular disease: research and clinical management Vol I*. Amsterdam: Elsevier, 1986.

45. Leonov Y, Sterz F, Safar P, Johnson DW, Tisherman SA, Oku, KI. Hypertension with hemodilution prevents multifocal cerebral hypoperfusion after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1992, 23:45-53.
46. Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr, Marler E Jr, Sheppard GL, Barsan W, Broderick JP. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Stroke* 1994, 25:291-297.
47. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994, 330:613-622.
48. Lowe G, Jaa F, Forber SC. Relation of atrial fibrillation and high hematocrit to mortality in acute stroke. *Lancet* 1983, 789-786.
49. Mast H, Marx P. Neurological deterioration under isovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch in acute cerebral ischemia. *Stroke* 1992, 22:680-683.
50. Matsushita K, Kuryiame Y, Sawada T, Uchida K. Cerebral infarction associated with protein C deficiency. *Stroke* 1992, 23:108-111.
51. McMillam DE. Blood flow, diabetes, atherogenesis. In Plum F, Pulsinelli W (eds). *Vascular diseases: Princeton conference*. New York: Raven Press, 1985.
52. Otomo E. The effect of HWA 285 tablets on EEG of patients with cerebral vascular disease. *Jap Pharmacol Ther* 1986, 14:401-420.
53. Ott E, Korner E, Lechner H. Hemorrhheologic treatment of cerebral reversible ischemic episodes with pentoxifylline. *Angiology* 1988, 39:520-525.
54. Ott E, Chandra B, Hartmann A. Pentoxifylline alters the natural course of acute nonhemorrhagic stroke. *Stroke* 1990, 21:152.
55. Ott E. The clinical importance of hemorrhheological alteration. In Gotoh F, Lechner H (eds). *Clinical hemorrhheology: a new approach to cerebrovascular disease*. London: R Soc Med Internat Congr Symp Series, 1986.
- 55a. Pozzilli C, Lenzi GL, Argentino C, Carolei A, Rasura M, Signore A, Bozao L, Pozzilli P. Imaging of leukocyte infiltration in human cerebral infarcts. *Stroke* 1985, 16:251-255.
56. Price TR. Progress in ischemic stroke. In Barnett HJM, Stein, Mohr JP, Yatsu FM (eds). *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. London: Churchill Livingstone, 1986.
57. Raju TN, Kin SY. The effect of hematocrit alterations on cerebral vascular reactivity in newborn baboons. *Pediat Res* 1991, 29:285-390.
58. Rocca WA, Dorsey FC, Grigoletto F, Gent M, Roberts RS, Walker MD, Easton JD, Bruno R, Carolei A, Sancesario G, Fieschi C. Design and baseline results of the monosialoganglioside in early stroke trial. *Stroke* 1992, 25:519-526.
59. Rho JM, Donevan SP, Rogawski MA. Mechanism of action of anticonvulsant felbamate: opposing effect on N-methyl-D-aspartate and aminobutyric-acid-A-receptor. *Ann Neurol* 1994, 35:229-234.
60. Rowland LP. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: too soon to tell. *N Engl J Med* 1994, 330:636-637.
61. Sakurama T, Kitamura R, Kaneko M. Tissue-type plasminogen activator improves neurological functions in a rat model of thromboembolic stroke. *Stroke* 1994, 25:451-450.
62. Saletu B, Moller HJ, Grunberg, Deutsch H, Rossner. Propentofylline in adult-onset cognitive disorders: double blind, placebo-centrolled, clinical, psychometric and brain mapping studies. *Neuropsychology* 1990-1991, 24:17-174.
63. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in acute ischemic stroke: results of subgroup analyses. *Stroke* 1988, 19:464-471.
64. Schievink WI, Hageman LM, Velia DM, Dries JM, van der Werf, Hardeman MR, Goedhart BS. Relationship between blood viscosity and cerebral ischemia after surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1987, 27:537-542.
65. Schneider R. Results of hemorrhheologically active treatment with pentoxifylline in patients with cerebrovascular disease. *Angiology*, 40:987-993.
66. Schonharting M, Muller R. Hemorrhheologically active agents. In Gotoh F, Lechner H (eds). *The treatment of cerebrovascular disease*. London: R Soc Med Internat Congr Symp Series, 1986.
67. Seiffige D. Hemorrhheological aspects of cerebrovascular diseases. In Mutschler E, Wintfeld E (eds). *Trends in medicinal chemistry*. Weinheim: VCH, 1987.
- 67a. Slyka A, Pulsinelli W. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in experimental stroke. *Stroke* 1987, 18:1148-1156.
68. Spudis EV, de la Torre E, Pikula L. Management of completed strokes with dextran 40: a community hospital failure. *Stroke* 1973, 4:895-897.

69. Steiger HJ, Nirrko A. Durch Anemia provokierte cerebrale Herdsymptome bei Carotistesnoson: Beobachtungen zur Pathophysiologie. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1990, 141:485-492.
70. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hagg E, Lithner F, Wester PO. Randomized controlled trial of hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 1989, 15:980-984.
71. Swanson RA, Sharp FR BW619 C89, a glutamate release inhibitor protects against focal cerebral ischemic damage (Letter). *Stroke* 1994, 25:225.
72. Tanahashi N, Fukuuuchy, Tomita M, Ohta K, Konno S, Nozaki H, Takeda H. Platelet activation and erythrocyte aggregability in patients with cerebral infarct(Abstr). Vancouver: World Congr Neurol, 1993.
73. Thomas DJ. Blood viscosity and stroke. In Moosy, Reinmuth (eds). *Cerebrovascular disease: Princeton conference*. New York: Raven Press, 1981.
74. Tohgi H, Yamanouchi H, Murakami M, Kameyama M. Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke* 1978, 8:369-374.
75. Toole J. Neurologists have not been trained to treat emergencies. *Neurology* 1992, The News p 3.
76. Tozzi-Ciancarelli MG, Tozzi E, de Matteis GD, Massimo C, Mascili A, D'Andrea F, Marini C, Prencipe M. Erythrocyte membrane fluidity in subjects affected with reversible ischemic attacks. *Eur J Med Pharmacol Sci* 1991, 12:43-49.
77. Velchera I, Gerassimon B, Petrujashev V. Hemorrhological disturbances in cerebrovascular disease (Abstr). Vancouver: World Congr Neurol, 1993.
78. Wade JPH, Taylor DW; Barnett HJM, Hachinski V. Hemoglobin concentration and prognosis in symptomatic obstructive cerebrovascular disease. *Stroke* 1987, 18:68-71.
79. Wang PY, Kao CH; Mui MY, Wang SJ. Leukocyte infiltration in acute hemispheric ischemic stroke. *Stroke* 1993, 24:236-240.
80. Wood JH, Kee DB. Clinical rheology of stroke and hemodilution. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein, Yatsu FM (eds). *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. London: Churchill-Livingstone, 1986.
81. Wood JH, Simeone F, Fink EA, Golden MA. Correlative aspects of hypervolemic hemodilution: low-molecular weight dextran infusions after experimental cerebral arterial occlusion. *Stroke* 1989, 39:24-34.
82. Yamauchi H, Fukuyama H, Ogawa M, Ouchi Y, Kimura J. Hemodilution improves cerebral hemodynamics in internal carotid artery occlusion. *Stroke* 1993, 24:1885-1890.
83. Yatsu FM, Pettigrew LC Jr, Grotta JC. Medical therapy in ischemic strokes. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein, Yatsu FM (eds). *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. London: Churchill-Livingstone, 1986.
84. Zahavi J, Walden R, Bass A, Schafer R, Firsteter E, Morag B, Zahavi M, Weilvon AHE, Schifrin E, Zelikowski A. Efficacy of short term intravenous pentoxifylline in the management by patients with advanced peripheral artery occlusive disease. *Progr Angiology* 1991, 211-216.
85. Zivin JA, Choi DW. Stroke therapy. *Scient Amer* 1991, 265:56-63.