

Modelos experimentais para o estudo do vasoespasmo cerebral

Revisão da literatura

Carlos Clayton Macedo de Freitas*, Marco Antonio Zanini**, Roberto Colichio Gabarra**, Svetlana Agapjev***, Francisco Humberto de Abreu Maffei****

Trabalho realizado para provimento de Título de Mestrado do Curso de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp

RESUMO

O vasoespasmo cerebral é a principal complicação da hemorragia subaracnóidea, não existindo, até o momento, um tratamento específico para ele, provavelmente em razão do desconhecimento de todos os seus mecanismos fisiopatológicos. Diante da necessidade de se conhecer melhor o vasoespasmo cerebral, vários modelos experimentais foram desenvolvidos, em diversas espécies de animais. No presente artigo é apresentada revisão sobre os modelos experimentais de vasoespasmo cerebral, com base na pesquisa no Medline Medical Database, abrangendo o período de 1960 a 2002, utilizando-se as palavras-chave “animal”, “model”, “experimental”, “vasospasm” e “hemorrhage”. Os modelos foram classificados em três categorias, de acordo com a técnica utilizada para promover a hemorragia subaracnóidea, sendo analisadas as vantagens e desvantagens de cada categoria.

PALAVRAS-CHAVE

Modelo experimental animal. Vasoespasmo cerebral. Hemorragia subaracnóidea.

ABSTRACT

Experimental animal models of cerebral vasospasm. A review

Cerebral vasospasm is the main complication of subarachnoid hemorrhage for which there is no specific treatment, probably due to the lack of knowledge of its physiopathological mechanisms. To study vasospasm, several experimental models were developed in many animal species.

We reviewed, in the Medline Medical Database, the experimental models of brain vasospasm, published from 1960 to 2002, using the following keywords: “animal”, “model”, “experimental”, “vasospasm” and “hemorrhage”.

The models were classified in three categories, according to the technique used to promote the subarachnoid hemorrhage, being analysed the advantages and disadvantages of each model category are analysed.

KEYWORDS

Experimental animal model. Cerebral vasospasm. Subarachnoid hemorrhage.

Introdução

A associação entre hemorragia subaracnóidea e o vasoespasmo cerebral foi descrita pela primeira vez por Eker e Riemenschneider¹³, em 1951, sugerindo que esse fenômeno seja decorrente de pelo menos três fatores: 1) redução da pressão sobre a parede interna do

vaso, com diminuição do volume intravascular; 2) tração e deslocamento do vaso pelo coágulo no espaço subaracnóideo; 3) liberação de substâncias químicas, a partir do coágulo, principalmente a serotonina derivada das plaquetas.

Nas décadas de 1950 e 1960, tomando como base achados angiográficos e cirúrgicos, inúmeros trabalhos

*Professor Assistente do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu.

**Professores Doutores do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu.

***Professora Adjunta do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu.

****Professor Titular do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

foram publicados, relatando a presença do vasoespasm cerebral, em seres humanos, após a hemorragia subaracnóidea, ou decorrente da manipulação cirúrgica^{5,11,25,26,28}.

Modelos experimentais

Diante da necessidade de se conhecer melhor o vasoespasm cerebral, vários modelos experimentais foram desenvolvidos, em diversas espécies de animais, como o camundongo^{3,4,9,48,53}, o coelho^{2,6,14,15,16,18,39,40,41,54}, o cão^{5,36,44,47,49,51,55,61}, o gato^{29,34,43,46,60,62}, o porco⁵⁸ e o macaco^{7,10,12,19,22,37,52}. Limitações no emprego desses modelos são as diferentes respostas fisiopatológicas entre as espécies e o custo que um estudo experimental pode gerar^{45,48}.

O objetivo do presente artigo foi o de rever os modelos experimentais que utilizaram o sangue e seus derivados como substância espasmogênica. Para facilidade de exposição, os modelos foram divididos em três categorias, de acordo com a técnica utilizada para promover a hemorragia subaracnóidea⁴⁵.

Categoria 1

Esta categoria é composta de modelos nos quais os animais são submetidos à craniotomia para punção ou laceração da artéria intracraniana, deixando o sangue extravasar em torno do vaso e região adjacente.

Em 1967, Brawley e cols.⁵ desenvolveram um modelo experimental em cães, no qual a artéria carótida interna, no segmento intracraniano, é exposta por via subtemporal e um fio de sutura amarrado em sua volta; a tração desse fio, após o fechamento do crânio, promove a rotura do vaso e subsequente hemorragia subaracnóidea, sendo o diâmetro do vaso avaliado por angiografia. Esse trabalho foi o primeiro a observar o comportamento bifásico do vasoespasm no cão: uma fase aguda ocorrendo imediatamente após a rotura do vaso, perpetuando-se até 1 hora, e uma fase tardia, que aparece 3 a 24 horas após a hemorragia, durando no máximo 72 horas. Os autores discutiram os prováveis mecanismos que levaram à contração vascular aguda, como a torção do vaso promovida pelo sangramento subaracnóideo e a liberação de serotonina pelas plaquetas.

Em 1968, Landau e cols.³⁷ realizaram uma série de experimentos em macacos africanos, com o objetivo de comparar duas técnicas de hemorragia subaracnóidea. Uma por punção do vaso com agulha, após a exposição da artéria por craniotomia, e a outra por meio da injeção de sangue na cisterna magna. Os resultados angiográficos mostraram que a contração

do vaso foi mais intensa e duradoura com a hemorragia provocada pela técnica da punção do vaso. Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores^{16,32,52}.

Em 1979, Barry e cols.³ foram os primeiros a utilizar o camundongo como modelo experimental de vasoespasm cerebral. Com o auxílio do microscópio, a artéria basilar foi exposta através da base do crânio, após traqueostomia. Após a punção dessa artéria, o grau de vasoespasm foi determinado pela observação direta do vaso e pela análise de fotografias executadas em intervalos que variaram de uma hora a oito dias. De acordo com esse estudo, a contração vascular foi maior nos primeiros dois dias, voltando ao calibre normal no terceiro dia, coincidindo com o clareamento do líquido. Os autores relacionaram a presença do sangue nas cisternas com a intensidade do vasoespasm. Outros trabalhos confirmaram essa relação em outras espécies animais^{2,4,8,10,11,17,25,27,35}.

Em 1983, Logothetis e cols.⁴¹ desenvolveram um modelo experimental em coelhos, com a intenção de estudar o vasoespasm agudo e tardio. A artéria cerebral média foi puncionada após craniotomia temporal e um segundo sangramento foi provocado pela punção do seio sagital superior. O estudo das alterações decorrentes da hemorragia foi realizado com o auxílio da eletrocorticografia, mensuração do fluxo sanguíneo com Xe-133 e videomicroscopia dos vasos piais. Os autores ressaltaram que, após a segunda hemorragia, a contração vascular tornou-se mais intensa e duradoura, tanto na fase aguda como tardia, e associada a um sofrimento cerebral maior.

Neste mesmo ano, Kamiya e cols.³³, com a intenção de estudar o fluxo sanguíneo cerebral, a pressão intracraniana e o edema cerebral, provocaram a hemorragia subaracnóidea em macacos, por meio da avulsão da artéria comunicante posterior, após craniotomia temporal. A monitorização da pressão intracraniana foi realizada por implante de cateteres extradurais e o fluxo sanguíneo, por meio da mensuração com Doppler, em seis pontos, nos dois hemisférios. Ao término do experimento, os macacos foram sacrificados, para o estudo do edema cerebral. Seus resultados demonstraram que, após a hemorragia subaracnóidea, ocorre elevação da pressão intracraniana na maioria dos casos, com perda da autorregulação e diminuição da reatividade do vaso ao CO₂, principalmente no local da hemorragia, sendo observado um edema cerebral intenso na região irrigada pelos vasos acometidos.

Categoria 2

Nesta categoria de modelos, a artéria intracraniana é exposta cirurgicamente e o sangue retirado de uma artéria periférica do próprio animal é colocado em torno da artéria encefálica.

O primeiro modelo que pode ser colocado nessa categoria é o de Echlin e cols.¹², de 1964, no qual a artéria basilar do primata é exposta por meio de uma abordagem transoral da base do crânio, e a parede externa desse vaso é colocada em contato com sangue arterial ou serotonina. As modificações do diâmetro do vaso foram avaliadas por fotografias. Os autores concluíram que o sangue em contato com a parede externa do vaso, mesmo sem lesão vascular, leva a uma contração maior do que a promovida pela serotonina, sendo a intensidade dessa contração diretamente proporcional ao volume de sangue.

Em 1966, Allcock¹, utilizando o modelo de Echlin e cols.¹², comparou a resposta vascular da injeção de serotonina dentro da artéria basilar com a aplicação da mesma substância sobre a artéria. O autor concluiu que a intensidade do vasoespasm, analisado pela angiografia, é semelhante.

Em 1968, Kapp e cols.³⁴, trabalhando com gato, abordaram a artéria basilar por via transoral, promovendo a contração vascular pela estimulação mecânica e a aplicação, sobre o vaso, de sangue total, concentrado de plaquetas, serotonina e angiotensina. As variações do diâmetro do vaso foram documentadas por fotografias, com o auxílio do microscópio. Os autores concluíram que, nos casos em que, associada à estimulação mecânica, houve lesão vascular com sangramento, o vasoespasm foi mais intenso e duradouro do que o provocado pela aplicação das substâncias químicas ou pelo simples estímulo mecânico.

Categoria 3

Esta categoria inclui modelos em que os animais não são submetidos à craniotomia. Sangue arterial, retirado de um vaso periférico do próprio animal, é injetado dentro do espaço subaracnóideo e deixado a acumular-se em torno das artérias cerebrais.

Em 1968, Chow e cols.⁷ foram os primeiros a utilizar essa técnica, em primatas, injetando 5 ml de sangue arterial autólogo na cisterna magna, obtendo, como resultado, uma contração aguda da artéria basilar, verificada em todas as angiografias realizadas durante três horas.

Em 1972, Kuwayama e cols.³⁶, trabalhando com cães, adicionaram a esse modelo experimental de hemorragia promovida por injeção de sangue na cisterna magna a colocação do animal, por 10 minutos, em posição de Trendelenburg com inclinação de 30 graus, com o objetivo de facilitar o deslocamento do sangue da cisterna magna para a cisterna pré-pontina. Os resultados angiográficos demonstraram que, com isso, os vasos apresentavam uma contração mais intensa e duradoura, provavelmente relacionada com o volume de sangue cisternal.

Em 1983, Varsos e cols.⁶¹ desenvolveram o modelo de dupla hemorragia subaracnóidea em cães, por meio da injeção de sangue arterial na cisterna magna, com intervalo de 48 horas. Este modelo produziu um vasoespasm angiográfico intenso tanto na fase aguda como tardia.

Em 1989, Saito e cols.⁵⁰, comparando a intensidade do vasoespasm cerebral, desencadeado pela injeção simples e dupla de sangue no espaço subaracnóideo, demonstraram, por angiografia, que o vasoespasm, tanto agudo como tardio, era mais intenso no grupo da dupla hemorragia, no qual a mortalidade também foi maior.

Em 1990, Delgado e cols.⁹, utilizando o modelo de única injeção de sangue na cisterna magna, em camundongos, observaram o comportamento bifásico do vasoespasm angiográfico com máxima contração aos 10 minutos e máximo tempo de contração de 2 dias. Os autores estudaram também o efeito do antagonista da substância P injetado no espaço subaracnóideo antes da hemorragia, constatando a inibição do vasoespasm⁹. A substância P é um neuropeptídeo centrípeto, encontrado nas terminações nervosas da parede do vaso, que participa da resposta simpática do vaso^{9,14}.

Em 1991, Gabarra²⁴, trabalhando com coelhos, utilizou a injeção simples de sangue na cisterna magna para estudar o efeito da simpatectomia cervical superior bilateral e de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (captopril) sobre a resposta vascular. Os resultados angiográficos demonstraram que a simpatectomia efetuada após a hemorragia subaracnóidea não evitou o vasoespasm e que o inibidor da enzima conversora, administrado intra-arterialmente, dois minutos após a hemorragia subaracnóidea, preveniu a contração vascular aguda. Resultado semelhante foi obtido por Iplikcioglu e cols.³², em 1994, em estudo com ratos, injetando cilazapril endovenoso.

Em 1995, Piegras e cols.⁴⁸ desenvolveram um novo modelo experimental em camundongos, no qual 0,3 ml de sangue arterial autólogo foi injetado na cisterna magna, via punção transorbital. As variações do diâmetro do vaso foram aferidas por angiografia e pelo Doppler fluxômetro. Os autores defenderam a utilização desse modelo para o estudo da ação de drogas, justificando que o camundongo é de fácil aquisição e de custo baixo.

Em 1997, Faleiros²⁰, trabalhando com coelhos, realizou a simpatectomia cervical superior e inferior bilateral, seis semanas antes da hemorragia subaracnóidea. A injeção de sangue na cisterna magna foi seguida pela inclinação de 30 graus por 15 minutos. A angiografia cerebral, realizada imediatamente após a hemorragia, mostrou que não ocorria vasoespasm no grupo em que foi realizada a gangliectomia. O autor discutiu a participação do sistema nervoso simpático no vasoes-

pasmos agudos, por meio da liberação de noradrenalina, e ressaltou que a gangliectomia superior bilateral, quando realizada seis semanas antes da hemorragia, preveniu o vasoespasmos agudo.

Em 1998, MacDonald⁴² foi o primeiro a utilizar a técnica de cateterismo seletivo da artéria vertebral pela via femoral em animais, para o estudo do vasoespasmos provocado pela hemorragia subaracnóideia. O autor ressaltou a importância dessa técnica, que permite uma visualização melhor da artéria basilar e do polígono de Willis, comparada com o cateterismo da artéria carótida. Além disso, o acesso via artéria femoral possibilita a repetição da angiografia, com o mínimo comprometimento sobre a circulação cerebral.

Vários outros trabalhos foram desenvolvidos, utilizando os modelos classificados nessas três categorias, em sua forma original ou com pequenas modificações, tanto para estudo da fisiopatologia do vasoespasmos como para a pesquisa de drogas que pudessem interferir neste^{8,21,28,38,44,56,57,59,63,65}.

Comentários

Os modelos que utilizam a punção do vaso, após craniotomia, apresentam a vantagem de provocar lesão vascular associada à hemorragia subaracnóideia. Essa associação possibilita a liberação de substâncias vasoativas, a partir do coágulo e da parede do vaso^{15,16,39}. Porém, as desvantagens desses modelos são a dificuldade de padronização do sangramento⁴⁸, a ocorrência de estimulação mecânica da parede do vaso, antes da punção, pela dissecação¹², comprometimento da pressão intracraniana pela craniotomia e alta mortalidade pela dificuldade no controle do sangramento^{45,47,48,62}.

Os modelos com craniotomia e aplicação de substâncias sobre a parede do vaso, sem lesão vascular, permitem o estudo do comportamento do vaso diante da ação de diversas substâncias⁴⁸. As desvantagens desses modelos são o comprometimento da pressão intracraniana pela craniotomia^{45,47}, manipulação do vaso e ausência de lesão vascular⁴⁸, reproduzindo de maneira menos fiel o que ocorre na ruptura de aneurisma no ser humano⁴⁸.

Os modelos de hemorragia subaracnóideia provocada por injeção intracisternal, sem craniotomia, baseiam-se em características anatômicas encefálicas, na qual os grandes vasos que compõem o polígono arterial de Willis encontram-se no espaço subaracnóideio, banhados por líquido⁵⁵. A punção suboccipital com injeção de sangue, ou de outras substâncias, permite que estas se difundam em todo o espaço subaracnóideio, principalmente nas cisternas em contato com os vasos⁴⁸.

Nesses modelos sem craniotomia, a pressão intracraniana varia de acordo com o volume de sangue injetado dentro do espaço subaracnóideio, interferindo na contração vascular. São considerados modelos simples, fáceis de padronização e reproduzíveis, apresentando uma taxa de mortalidade baixa^{45,55}. Apresentam como desvantagens a ausência de lesão vascular^{48,55}.

Dos modelos revisados, a maioria utilizou a técnica de injeção de sangue cisternal ou aplicação do sangue em torno da artéria, para promover o vasoespasmos.

Em razão do baixo custo, vários autores utilizaram, como animal de experimentação, o camundongo ou o coelho. Esses modelos seriam ideais para triagem inicial de um novo fármaco, possibilitando a utilização de um número grande de animais, antes da utilização de modelos mais caros^{2,3,16,18,24,48}. Esses animais apresentam, entretanto, vasos pequenos, que dificultam a mensuração das variações de seu diâmetro⁴⁸. Gatos, porcos e cães são geralmente modelos mais caros do que os camundongos e coelhos. Contudo, são espécies que apresentam vasos maiores, mais fáceis de se abordar e mensurar, possibilitando uma transferência mais fiel dos resultados para o ser humano^{23,25,30,31,51}.

Os estudos em primatas, animais mais próximos, na escala filogenética, do ser humano, proporcionariam resultados mais diretamente aplicáveis na clínica^{10,45,48,68}. Porém, apresentam maiores custos e dificuldades de aquisição do animal⁴⁸.

Referências

1. ALLCOCK JM: Arterial spasm in subarachnoid haemorrhage: A clinical and experimental study. *Acta Radiol Diagn* 5:73-82, 1966.
2. BAKER KF, ZERVAS NT, PILE-SPPELLMAN J: Angiographic evidence of basilar artery constriction in the rabbit: A new model of vasospasm. *Surg Neurol* 27:107-12, 1987.
3. BARRY KJ, GOGJIAN MA, STEIN BM: Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke* 10:538-41, 1979.
4. BEDERSON JB, GERMANO IM, GUARINO L: Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke* 26:1086-92, 1995.
5. BRAWLEY BW, STRANDNESS DE, KELLY WA: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 28:1-8, 1967.
6. CHAN PD, FINDLAY JM, VOLLRATH B: Pharmacological and morphological effects of in vitro transluminal balloon angioplasty on normal and vasospastic canine basilar arteries. *J Neurosurg* 83:522-30, 1995.
7. CHOW RW, NEWTON TH, SMITH MC: Cerebral vasospasm induced by subarachnoid blood and serotonin: an angiographic study. *Invest Radiol* 3:402-7, 1968.

8. CLOWER BR, SMITH RR, HAINING JL: Constrictive endarteropathy following experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 12:501-8, 1981.
9. DELGADO TJ, BRISMAR J, SVENDGAARD NA: Prevention of cerebral vasospasm in the rat by depletion or inhibition of substance P in conducting vessels. *J Neurosurg* 72:917-25, 1990.
10. DELGADO-ZYGMUNT TJ, ARBAB MA, SHIOKAWA Y: A primate model for acute and late cerebral vasospasm: Angiographic findings. *Acta Neurochir (Wien)* 118:130-6, 1992.
11. DUFF TA, LOUIE J, FEILBACH JA: Erythrocytes are essential for development of cerebral vasculopathy resulting from subarachnoid hemorrhage in cats. *Stroke* 19:68-72, 1988.
12. ECHLIN FA: Spasm of basilar and vertebral arteries caused by experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 23:1-11, 1964.
13. ECKER A, RIEMENSCHNEIDER PA: Arteriographic demonstration on spasm of the intracranial arteries with species reference to saccular arteries aneurysms. *J Neurosurg* 8:660-7, 1951.
14. EDVINSSON L, EGUND N, OWMAN C: Reduced noradrenaline uptake and retention in cerebrovascular nerves associated with angiographically visible vasoconstriction following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Brain Res Bull* 9:799-805, 1982.
15. EDVINSSON L: The blood vessel wall: Endothelial and smooth muscle cells. In: Edvinsson L (ed): *Cerebral blood flow and metabolism*. New York, Raven Press, 1993, pp 40-56.
16. EGEMEN N, SANLIDILEK U, ZORLUTUNA A: Transclival approach to rabbit basilar artery for experimental induction of chronic vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 115:123-6, 1992.
17. ELDEVİK OP, KRISTIANSEN K, TORVIK A: Subarachnoid hemorrhage and cerebrovascular spasm: Morphological study of intracranial arteries based on animal experiments and human autopsies. *J Neurosurg* 55:869-76, 1981.
18. ENDO S, BRANSON PJ, ALKSNE JF: Experimental model of symptomatic vasospasm in rabbits. *Stroke* 19:1420-5, 1988.
19. ESPINOSA F, WEIR BK, OVERTON T: A randomized placebo-controlled double-blind trial of nimodipine after SAH in monkeys: Part I-Clinical and radiological findings. *J Neurosurg* 60:1167-75, 1984.
20. FALÉIROS ATS: Efeito da hemorragia meníngea sobre o calibre da artéria basilar em coelhos simpatectomizados. Tese de Mestrado, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 1997.
21. FINDLAY JM, WEIR BK, STEINKE D: Effect of intrathecal thrombolytic therapy on subarachnoid clot and chronic vasospasm in a primate model of SAH. *J Neurosurg* 69:723-35, 1988.
22. FRAZEE JG: A primate model of chronic cerebral vasospasm. *Stroke* 13:612-4, 1982.
23. FUKURODA T, NISHIKIBE M, OHTA Y: Analysis of responses to endothelins in isolated porcine blood vessels by using a novel endothelin antagonist. *Life Sci* 50:107-2, 1992.
24. GABARRA RC: Efeito da gangliectomia cervical superior bilateral e de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (captopril) no vasoespasmio precoce pós-hemorragia meníngea: estudo experimental no coelho. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 1991.
25. GILLINGHAM FJ: The management of rupture intracranial aneurysms. *Ann R Coll Surg Engl* 23:89-117, 1958.
26. GURDJIAM, ES, THOMAS LM: Observations on distension and contraction of cerebral blood vessels. *Trans Am Neurol* 84:100-2, 1959.
27. HARADA T, SETO M, SASAKI Y: The time course of myosin light-chain phosphorylation in blood-induced vasospasm. *Neurosurgery* 36:1178-83, 1995.
28. HASSLER O: Morphological studies on the large cerebral arteries, with reference to the etiology of subarachnoid hemorrhage. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl* 154:140-5, 1961.
29. HAYAKAWA T, WALTZ AG: Experimental subarachnoid hemorrhage from a middle cerebral artery: Neurologic deficits, intracranial pressures, blood pressures, and pulse rates. *Stroke* 8:421-6, 1977.
30. HINO A, WEIR BK, MACDONALD RL: Prospective, randomized, double blind trial of BQ-123 and bosentan for prevention of vasospasm following subarachnoid hemorrhage in monkeys. *J Neurosurg* 83:503-9, 1995.
31. INOUE T, SHIMIZU H, KAMINUMA T: Prevention of cerebral vasospasm by calcitonin gene-related peptide slow-release tablet after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery* 39:984-90, 1996.
32. IPLIKCIOGLU AC, BAYAR MA, SAV A: Angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril prevents chronic morphologic vasospasm in rat. *Surg Neurol* 41:294-8, 1994.
33. KAMIYA K, KUYAMA H, SYMON L: An experimental study of the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 59:917-24, 1983.
34. KAPP J, MAHALEY MS, ODOM GL: Cerebral arterial spasm: Part III-Partial purification and characterization of a spasmogenic substance in feline platelets. *J Neurosurg* 29:350-6, 1968.
35. KISTLER JP, CROWELL RM, DAVIS KR: The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: A prospective study. *Neurology* 33:424-36, 1983.
36. KUWAYAMA A, ZERVAS NT, BELSON R: A model for experimental cerebral arterial spasm. *Stroke* 3:49-56, 1972.
37. LANDAU B, RANSOHOFF J: Prolonged cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 18:1056-65, 1968.
38. LENDE RA: Local spasm in cerebral arteries. *J Neurosurg* 17:90-103, 1960.
39. LISZCAK T, VARSOS V, BLACK P: Cerebral arteries constriction after experimental subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arteries wall. *J Neurosurg* 58:18-26, 1983.
40. LISZCAK TM, BLACK PM, TZOURAS A: Morphological changes of the basilar artery, ventricles, and choroid plexus after experimental SAH. *J Neurosurg* 61:486-93, 1984.
41. LOGOTHETIS J, KARACOSTAS D, KAROUTAS G: A new model of subarachnoid hemorrhage in experimental animals with the purpose to examine cerebral vasospasm. *Exp Neurol* 81:257-78, 1983.
42. MacDONALD R, LOCH M, BASSIOUNY M: U74389G Prevents Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage in Dogs [Experimental Studies]. *Neurosurgery* 42:1339-45, 1998.
43. MAHALEY MS, KAPP J: The effect of isordil and cyclospasmol on vascular spasm induced in the basilar artery of the cat. *Stroke* 1:325-9, 1970.
44. MATSUI T, ASANO T: Effects of new 21-aminosteroid tirilazad mesylate (U74006F) on chronic cerebral vasospasm in a "two-hemorrhage" model of beagle dogs. *Neurosurgery* 34:1035-9, 1994.
45. MEGYESI JF, VOLLRATH B, COOK DA: Long-term effects of in vivo angioplasty in normal and vasospastic canine carotid arteries: Pharmacological and morphological analyses. *J Neurosurg* 91:100-8, 1999.

46. MEYBERG M, HOUSER W, SUNDT T: Ultrastructural changes in feline arterial endothelium following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 48:49-57, 1978.
47. NAGAI H, SUZUKI Y, SUGIURA M: Experimental cerebral vasospasm: Part I-Factors contributing to early spasm. *J Neurosurg* 41:285-92, 1974.
48. PIEPGRASA, THOME C, SCHMIEDEK P: Characterization of an anterior circulation rat subarachnoid hemorrhage model. *Stroke* 26:2347-52, 1995.
49. ROBERTSON EG: Cerebral lesions due to intracranial aneurysms. *Brain* 72:100-85, 1949.
50. SAITO A, NAKAZAWA T: Cerebral vasospasm model produced by subarachnoid blood injection in dogs. *Jpn J Pharmacol* 50:250-2, 1989 .
51. SHIOKAWA K, KASUYA H, MIYAJIMA M: Prophylactic effect of papaverine prolonged release pellets on cerebral vasospasm in dogs. *Neurosurgery* 42:109-16, 1998.
52. SIMEONE FA, TREPPER PJ, BROWN DJ: Cerebral blood flow evaluation of prolonged experimental vasospasm. *J Neurosurg* 37:302-11, 1972.
53. SOLOMON RA, ANTUNESJL, CHEN RY: Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: A new animal model. *Stroke* 16:58-64, 1985.
54. SPALLONE A, PASTORE FS: Cerebral vasospasm in a double-injection model in rabbit. *Surg Neurol* 32:408-17, 1989.
55. STEINER L, LOFGREN J, ZWETNOW NN: Characteristics and limits of tolerance in repeated subarachnoid hemorrhage in dogs. *Acta Neurol Scand* 52:241-67, 1975.
56. TAKAHASHI S, KASSELL NF, TOSHIMA M: Effect of U88999E on experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurgery* 32:281-8, 1993.
57. TAKAYASU M, SUZUKI Y, SHIBUYA M: The effects of HA compound calcium antagonists on delayed cerebral vasospasm in dogs. *J Neurosurg* 65:80-5, 1986.
58. TAKEMAE T, BRANSON J, ALKSNE JF: Intimal proliferation of cerebral arteries after subarachnoid blood injection in pigs. *J Neurosurg* 45:494-500, 1984.
59. TODA N, KAWAKAMI M, YOSHIDA K: Constrictor action of oxyhemoglobin in monkey and dog basilar arteries in vivo and in vitro. *Am J Physiol* 260:420-5, 1991.
60. TROJANOWSKI T: Experimental subarachnoid haemorrhage: Part I-A new approach to subarachnoid blood injection in cats. *Acta Neurochir (Wien)* 62:171-5, 1982.
61. VARSOS VG, LISZCZAK TM, HAN DH : Delayed cerebral vasospasm is not reversible by aminophylline, nifedipine, or papaverine in a "two-hemorrhage" canine model. *J Neurosurg* 58:11-7, 1983.
62. YAMAGUCHI T, WALTZ AG: Effects of subarachnoid hemorrhage from puncture of the middle cerebral artery on blood flow and vasculature of the cerebral cortex in the cat. *J Neurosurg* 35:664-71, 1971.
63. ZHAO B, SUZUKI Y, KONDO K: Combination of a free radical scavenger and heparin reduces cerebral hemorrhage after heparin treatment in a rabbit middle cerebral artery occlusion model. *Stroke* 32:2157-63, 2001.
64. ZIMMERMANN M, SEIFERT V: Endothelin and subarachnoid hemorrhage: an overview. *Neurosurgery* 43:863-76, 1998.
65. ZUCKER MB: Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in rats. *Am J Physiol* 148:148-275, 1947.

*Original recebido em novembro de 2003
Aceito para publicação em abril de 2004*

Endereço para correspondência:

*Carlos Clayton Macedo de Freitas
Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp
CEP 18600-600 – Campus de Botucatu, SP
E-mail: cclayton@fmb.unesp.br*