

IVO ABRAHÃO NESRALLA

**PRESERVAÇÃO MIOCÁRDICA
DURANTE O CLAMPEAMENTO AÓRTICO
EM CIRURGIA CARDÍACA**

ESTUDO DO PERFIL METABÓLICO DA
NORMOTERMIA E DA HIPOTERMIA SELETIVA



TESE APRESENTADA
À FACULDADE
DE MEDICINA
(UNIVERSIDADE
FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL)
PARA CONCURSO
DE LIVRE-DOCÊNCIA
NA ÁREA DE
CIRURGIA CARDIOVASCULAR

– DEPARTAMENTO DE CIRURGIA –
PORTO ALEGRE, 1976

À Paulita,
Carlos e
Ivo Júnior.



APRESENTAÇÃO E AGRADECIMENTOS

A Cirurgia Cardíaca representa, sem dúvida, um reflexo da evolução da medicina contemporânea. Iniciada há pouco mais de três décadas, seu desenvolvimento ultrapassou toda a expectativa. O advento da Circulação Extracorpórea, da Hipotermia Profunda com Parada Circulatória e, de modo complementar, o domínio do automatismo cardíaco, abriram amplas possibilidades técnicas ao cirurgião. É no entanto, este limitado ainda por alguns problemas fisiológicos e pelos mistérios da imunobiologia.

Em 1961, ainda como acadêmico, iniciamos nossa vivência neste campo da cirurgia, no laboratório experimental de nossa Faculdade. Desde então, tivemos o privilégio de compor a primeira equipe de Cirurgia Cardíaca a atuar no Departamento de Cirurgia da UFRGS, sob a chefia do Dr. Cid Nogueira, a quem somos muito gratos.

Assim, em fevereiro de 1962, participávamos da primeira Cirurgia com Circulação Extracorpórea, a realizar-se no Departamento de Cirurgia. Nos anos que se seguiram, já como médico residente, trabalhamos na implantação definitiva da especialidade em nosso meio. Posteriormente, completamos nossa formação cirúrgica no Instituto de Cardiologia do Estado de São Paulo, sob a orientação do Dr. Adib Jatene, responsável por grande parte de nossa formação e a quem igualmente prestamos nossos agradecimentos. Desde então, nossa atividade esteve voltada exclusivamente para o campo da Cirurgia Cardiovascular, acumulando uma experiência cirúrgica que se aproxima de 2.500 intervenções sob o coração e grandes vasos.

Ao prepararmos a presente tese para concurso de Livre Docência, escolhemos um tema atual, o do "Metabolismo Mio-

cárdico" em uma situação crítica do trans-operatório, qual seja, o da reperfusão miocárdica. Para execução desta tarefa, nos foram muito válidos os ensinamentos adquiridos no Curso de Metodologia do Ensino, notadamente na área da pesquisa.

Queremos deixar expressos nossos agradecimentos a:

- Prof. Álvaro Barcellos Ferreira, diretor da Fac. Med. da UFRGS;
- Corpo docente do Departamento de Cirurgia, na pessoa de seu diretor, Prof. Pedro Gus;
- Prof. Euriclides de Jesus Zerbini por seu constante apoio à nossa Instituição.
- Drs. Paulo Prates, Renato Kalil, Fernando Lucchese e Victor Bertoletti, em todos estes anos de estímulo cooperação e amizade;
- Drs. João Batista Pereira, Luiz Alfredo Jung e Tailur Grando, do Serviço de Anestesia, principalmente ao primeiro, que nos acompanha desde os primeiros anos de nossa atividade profissional;
- Médicos residentes do Setor de Cirurgia do Instituto de Cardiologia, por seu contínuo trabalho, em especial ao Dr. João Ricardo Sant'Anna, por sua participação efetiva na execução desta pesquisa;
- Dr. Edgar Mário Wagner, pela orientação dos cálculos estatísticos;
- Drs. Cláudio Prestes de Oliveira e Flora Mallmann, bioquímicos do laboratório de nossa instituição, pela execução das dosagens laboratoriais;
- Desenhista Eli Carneiro, pela confecção dos gráficos;
- Enfermeiras Heloisa Foernges e Stella Feyh, pela revisão da bibliografia;
- Secretária Jônia de Grandi, pelo trabalho de datilografia;
- Drs. Moacir Freire e Wanderlei Ramos, respectivamente secretários da Faculdade de Medicina e do Departamento de

Cirurgia, por seu estímulo;

- Médicos do Instituto de Cardiologia, principalmente aos de tempo integral, exemplos do espírito universitário, desenvolvido pelo Prof. Rubem Rodrigues.

Quarta série de referências / 40

Formulação de problemas / 49

Formulação de hipóteses / 20

MATERIALS E MÉTODOS / 23

População / 23

Amostras / 23

Esquema de amostragem / 25

Procedimentos / 26

RESULTADOS / 40

DISCUSSÃO / 49

CONCLUSÕES / 50

BIBLIOGRAFIA / 52



ÍNDICE

INTRODUÇÃO / 8

Quadro teórico de referências / 10

Formulação do problema / 19

Formulação de hipóteses / 20

MATERIAIS E MÉTODOS / 21

População / 22

Amostra / 22

Esquema de amostragem / 26

Procedimentos / 28

RESULTADOS / 40

DISCUSSÃO / 49

CONCLUSÕES / 60

BIBLIOGRAFIA / 62

INTRODUÇÃO

Desde que a parada cardíaca isquêmica, obtida por clampeamento da aorta, foi universalizada no trans-operatório de cirurgia cardíaca, procura-se um método de prote-miocárdica ideal. Este deve oferecer ao cirurgião condições de trabalho em campo exsanguê, com boa exposição e margem de segurança para o clampeamento aórtico, em período de tempo prolongado. O presente estudo visa trazer contribuições no sentido de quantificar a "margem de segurança", oferecida pela hipotermia seletiva do miocárdio, quando este é submetido à parada isquêmica no trans-operatório de cirurgia cardíaca e estuda o modo como ocorre.

Para tal, fundamentou-se a investigação nas alterações do metabolismo miocárdico, pelo fato de serem reflexos seguros do dano isquêmico. Escolheu-se o período de reperfusão, aquele que se segue à abertura do clamp aórtico, por representar a fase crítica da recuperação cardíaca.

Pretendendo apresentar um resultado fiel dessas alterações, com vistas à aplicabilidade cirúrgica, optou-se por um trabalho de caráter prospectivo, não experimental, pois estes apresentam inconvenientes que serão aqui discutidos. Assim, a investigação foi conduzida em pacientes portadores de lesão da válvula mitral, e que foram submetidos a substituição valvular com emprego da circulação extra-corpórea.

ESQUEMA TEÓRICO DE REFERÊNCIA

O clampeamento aórtico no transoperatório de cirurgia cardíaca pode acarretar dano miocárdio e, por esta razão, os cirurgiões têm muito se preocupado em encontrar um método dito de "preservação miocárdica", durante a fase em que o coração é excluído da circulação. Uma análise das diversas técnicas de proteção miocárdica usualmente empregadas, enfatizando, em cada uma, os aspectos favoráveis e desfavoráveis que lhe são inerentes, constituirá basicamente o esquema a ser desenvolvido.

Clampeamento Aórtico Normotérmico

O clampeamento aórtico normotérmico foi introduzido por Cooley em 1966, visando simplificar o campo cirúrgico, reduzir o tempo de circulação extra-corpórea e prevenir a embolia aérea. Contudo, seu emprego por tempos prolongados associa-se a graus variáveis de dano miocárdico, principalmente infarto hemorrágico sub-endocárdico, e pode mesmo induzir ao "Stone-Heart", caracterizado como contratura tetânica irreversível do coração. (8)

Assim, a euforia inicial pela técnica foi substituída pelo emprego mais criterioso e redução arbitrária do tempo de clampeamento, pois não existem estudos conclusivos demonstrando os limites de segurança de utilização do clampeamento aórtico normotérmico. Visando estender o limite de segurança do clampeamento aórtico e prevenir possíveis efeitos deletérios sobre o metabolismo e mecânica cardíaca, foram introduzidos diversos métodos de preservação miocárdica.

Perfusão Coronária com Sangue

Representa o método de preservação miocárdica em que sangue é ofertado ao coração, pela canulação seletiva dos ósteos coronários, enquanto a aorta permanece clampeada. Assim, o clampeamento aórtico pode ser estendido sem dano ao coração, que recebe fluxo sanguíneo através de bomba mecânica auxiliar.

Aspêctos favoráveis

Sob o ponto de vista teórico, a perfusão das artérias coronárias com sangue oxigenado (quer normotérmico ou hipotérmico) ofereceria ao coração isquêmico a melhor semelhança fisiológica às condições normais. Há evidências clinicas que endossam este fato (42).

Aspêctos desfavoráveis

Pesam contra esta técnica importantes pontos negativos, descritos a seguir:

- 1) Aumenta o tempo de circulação extra-corpórea e de clampeamento aórtico(52).
- 2) Aumenta o risco de se produzir embolia gasosa ou sólida (60) ou ainda de plaquetas (40).
- 3) É frequente a canulação seletiva da artéria circunflexa, o que pode ocorrer quando o tronco da coronária esquerda é curto, com bifurcação precoce do seu ramo descendente anterior (56).
- 4) Pode ocorrer traumatismo da íntima dos vasos coronários pela ação mecânica da cânula (13).
- 5) Torna imperiosa a necessidade de se controlar a pressão de perfusão, pois uma pressão elevada produz importante dano miocárdico (54) com redução da complacência cardíaca, principalmente quando associada à hemodiluição ou desfibrilação elétrica (16,31,9,51).

- 6) Não previne alterações enzimáticas decorrentes da isquemia (34).
- 7) Na cirurgia de revascularização do miocárdio com ponte de veia safena, a perfusão coronária cria um problema adicional: o da anóxia regional (39).
- 8) Durante o período de perfusão coronária, é imperioso se evitar a fibrilação ventricular, principalmente nos pacientes portadores de hipertrofia de ventrículo esquerdo. Há evidências experimentais de que nesta situação, a fibrilação ventricular, em períodos de tempo prolongados, produz isquemia subendocárdica extensa (4).

Devido a circunstâncias como as apontadas, Roboiseck (50) afirma que a perfusão coronária possui mais desvantagens do que vantagens.

Fibrilação Ventricular Induzida

Com o coração perfundido retrogradamente, através da aorta desclameada, provoca-se fibrilação ventricular, pela aplicação de estímulos elétricos repetidos que variam de 1,5 a 7 volts.

Esta técnica foge aos objetivos do presente estudo, pois não há isquemia miocárdica global. Tem suporte científico primordialmente histórico, pois imaginava-se que o coração fibrilado economizaria energia.

Aspêctos favoráveis

- 1) Reduziria as necessidades metabólicas a níveis basais, pois o miocárdio permanece perfundido com sangue oxigenado. Este fato não encontra subsídios em investigações recentes, nas quais ficou evidenciado que necessidades metabólicas não diminuem com a fibrilação ventricular, como se verá adiante.

- 2) Previne a embolia gasosa coronariana.
- 3) Oferece bom campo cirúrgico.

Aspéctos desfavoráveis

O grande inconveniente da fibrilação ventricular induzida reside no risco de se produzir isquemia subendocárdica, com conseqüente necrose. Isto porque, quando o ventrículo esquerdo é fibrilado com estímulo elétrico e o estímulo é retirado, tornando a fibrilação espontânea, o consumo de oxigênio aumenta em 80%; de outro lado, como a região subendocárdica é mais vulnerável à isquemia e anóxia, pequenas variações do fluxo sanguíneo coronário produzem grandes alterações nesta região. É importante salientar que a necrose subendocárdica é a mais importante causa de insuficiência ventricular esquerda, no período de pós-perfusão, com circulação extra-corpórea (5).

A isquemia subendocárdica pode ocorrer em corações submetidos à fibrilação ventricular, durante o período de circulação extra-corpórea, nas seguintes situações:

- 1) *Quando a fibrilação ventricular for mantida em ventrículo esquerdo funcionalmente normal através de estímulos elétricos contínuos.*

Reis e colaboradores (48) demonstraram que a fibrilação, induzida em corações funcionalmente normais, é deletéria à função e ao metabolismo cardíacos.

- 2) *Nos pacientes com hipertrofia ventricular esquerda.*

Está demonstrado que o coração hipertrofiado é mais vulnerável à isquemia (28,26).

Os estudos de Isom (27) evidenciam as grandes alterações do consumo de oxigênio em pacientes com hipertrofia de ventrículo esquerdo, submetidos à correção cirúrgica.

3) Quando a pressão de perfusão coronária cair para 50 mmHg.

A redução de pressão de perfusão coronária de 100 para 50 mmHg, em coração normotérmico e fibrilado espontaneamente, produz:

- queda do fluxo sanguíneo subendocárdico;
- glicólise;
- sinais histoquímicos de isquemia (2)

Baseados nestes dados, muitos cirurgiões tem associado a fibrilação ventricular com hipotermia tópica (22).

Devido às restrições aqui revisadas, este meio de proteção miocárdica tem perdido muitos adeptos (6).

Utilização de agentes farmacológicos

Baseado em diferentes princípios metabólicos e eletrofisiológicos, inúmeras substâncias têm sido empregadas para reduzir o dano miocárdico secundário ao clampeamento aórtico.

A maioria destas substâncias encontra-se ainda em investigação experimental e seu emprego clínico aguarda a comprovação de reais benefícios.

Soluções de alto poder energético

Concentrações sistêmicas aumentadas de glicose são alcançadas previamente ao clampeamento aórtico, pela administração endovenosa do glicídio isolada ou em associação com insulina. Desta forma, além do favorecimento da contratilidade miocárdica, o coração teria oferta aumentada de substratos, para produção e armazenamento de energia a ser empregada durante o período isquêmico (38,66).

Também a creatinina tem sido investigada, visando o incremento da produção de creatinofosfatase (38).

Contudo, estes métodos são experimentais, desenvolvidos em laboratórios e não utilizados rotineiramente no trans-operatório de cirurgia cardíaca.

Cardioplegia induzida pelo potássio

Técnica inicialmente introduzida por Melrose (37) em cirurgia cardíaca, em 1955, consistindo na infusão de solução com concentração aumentada de potássio pela raiz da aorta e objetivando a indução de fibrilação ventricular.

Esta técnica perdeu subsídio pela observação de que muitos pacientes, falecidos após período de circulação extracorpórea, apresentavam no miocárdio lesões inflamatórias atribuíveis ao potássio (23).

Recentemente, Gay (15) tem estudado experimentalmente uma solução balanceada de potássio com vistas à aplicação clínica.

Como vantagens desta técnica apontam-se a redução do consumo de O₂ pelo miocárdio e o fato de a parada cardíaca em assistolia manter reserva energética (ATP), que não é esgotada nos primeiros minutos de batimento.

Mais recentemente, Buckburg (comunicação pessoal) associa o uso de solução hipotérmica normosmolar de alto poder energético com potássio para provocar cardioplegia, a qual é injetada na raiz da aorta, a cada 15 minutos de clampeamento aórtico. Os resultados parecem abrir novas perspectivas no setor.

Propranolol

O uso de inibidores metabólicos como o propranolol foi proposto por Cooley para prevenção do "Stone-Heart" (8), pela redução do consumo de O₂ e diminuição da depleção de ATP.

Desde que importante efeito inotrópico negativo está associado ao emprego de propranolol, esta droga tem sido pouco utilizada durante o clampeamento da aorta para preservação miocárdica. Há redução da área necrose nos estudos de enfarte experimental (35).

Dipiridamol

Esta substância protege o coração pelas seguintes razões:

- 1 - Produz vasodilatação coronariana direta, melhorando o fluxo coronário e prevenindo os distúrbios regionais, na circulação coronariana, os quais são frequentes no período pós-isquêmico.
- 2 - Está demonstrada sua ação diminuindo a formação de microagregados no oxigenador (49).
- 3 - Atua diminuindo a depleção de ATP no miocárdio anóxico (18).

Contudo, sua aplicabilidade clínica está limitada à redução da depleção plaquetária, durante o período de circulação extra-corpórea (43).

Manintol

Como apresenta grande efeito osmolar, tem sido sugerido seu emprego para redução do edema intersticial, presente no coração após a parada isquêmica global. Evidências experimentais indicam estar associado à melhora da função ventricular e ao aumento do fluxo coronário, porém ainda sem confirmação clínica (65).

Inibidores da atividade metabólica do miocárdio

Têm sido empregadas experimentalmente as seguintes substâncias: Procaína (24,32,47), Magnésio (63) e Tetradoxina (61).

A injeção intracoronária de 14mg de tetradoxina, em ratos, provoca paralisação da atividade metabólica no miocárdio. Quando é feita reperfusão miocárdica há boa recuperação da função ventricular, mesmo após períodos de isquemia de 60 minutos, o que não ocorre quando a droga não é

administrada. Não foram realizados estudos clínicos com estas substâncias.

Hipotermia seletiva do coração

Consiste no esfriamento seletivo do coração após o clampeamento aórtico. Diversos são os procedimentos pelos quais a temperatura cardíaca pode ser reduzida. Dentre estes, destacam-se:

- 1 - Hipotermia tópica: o saco pericárdico é banhado continuamente com solução de Ringer a uma temperatura de 4°C.
- 2 - Infusão pela raiz da aorta: sangue gelado ou soluções de composição variada e com temperatura de 4°C podem ser infundidos, através da raiz da aorta, para o esfriamento do coração.

Em 1959, Shumway (55) havia descrito a técnica para obtenção de hipotermia tópica, usando a irrigação contínua da superfície do coração com solução salina a 4°C. Embora a aplicação clínica e os estudos experimentais demonstrassem a segurança da técnica, muitos fatores limitavam a aceitação. Recentemente, porém, muitos cirurgiões passaram a encarar o método como uma alternativa para substituir a perfusão coronária (7,21,3,62).

No Brasil, Zerbini (68) e colaboradores já em 1963 também a empregaram, com a modificação proposta por Jatene (29).

Aspêctos favoráveis

1º) Diminuição das necessidades metabólicas do miocárdio.

A diminuição do metabolismo celular, produzida pela hipotermia, está bem assentada experimentalmente, prin-

principalmente com as pesquisas de preservação de órgãos incentivadas pelos transplantes cardíaco e renal (14, 19).

No que diz respeito aos efeitos da hipotermia sobre o miocárdio submetido a parada isquêmica, está demonstrado que a tolerância deste é função linear do logaritmo da temperatura (1,58).

Assim, o miocárdio pode tolerar experimentalmente períodos de isquemia de até 8 horas a 4°C, sem apresentar alterações isquêmicas irreversíveis (33,64).

2º) Obtenção de *perfeita exposição cirúrgica* com o coração relaxando e flácido, tanto nas pequenas ventriculotomias para correção de defeitos congênitos como nas substituições valvulares simples ou múltiplas.

3º) *Encurtamento do período de "By-pass"*, pois a hipotermia seletiva permite a oclusão ininterrupta da aorta, em vez de clampeamentos intermitentes.

Paralelamente, demonstrou-se que o esfriamento do miocárdio determina lesões estruturais (53, 57). Por esta razão, o procedimento chegou a ser abandonado por vários autores.

FORMULAÇÃO DO PROBLEMA

As atuais técnicas de correção cirúrgica das patologias cardíacas implicam na exclusão do coração do sistema circulatório, possibilitada por um meio mecânico, representado pela circulação extra-corpórea.

O clampeamento aórtico, evitando embolia aérea do paciente, permitindo campo cirúrgico exsanguine e sendo mandatório na abordagem cirúrgica de diversas cardiopatias, é frequentemente utilizado. Contudo, o período isquêmico pode levar ao dano miocárdico e comprometer o resultado cirúrgico.

Visando diminuir a lesão isquêmica durante o clampeamento aórtico, alguns métodos de proteção miocárdica têm sido utilizados. Foram selecionados 2 métodos de preservação, a hipotermia tópica e a hipotermia pela infusão de soro fisiológico na raiz da aorta, para estudo metabólico comparativo com o clampeamento aórtico normotérmico.

FORMULAÇÃO DE HIPÓTESES

- 1º) As alterações metabólicas durante a reperfusão miocárdica, conseqüentes ao desclameamento aórtico, refletem o dano isquêmico e podem ser quantificadas pelo estudo do metabolismo miocárdico.
- 2º) O estudo do metabolismo miocárdico na reperfusão possibilita a análise comparativa dos diferentes métodos empregados na proteção do coração.
- 3º) A cardioplegia normotérmica apresenta-se mais deletéria ao coração do que a hipotérmica.

MATERIAIS E MÉTODOS

População e amostra

Os pacientes selecionados para o presente estudo foram aqueles que apresentavam diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva, atendidos no Hospital de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universidade de Cardiologia em acompanhamento ambulatorial, a cuja frequência de atendimento é determinada pela gravidade da patologia cardiovascular.

Métodos laboratoriais, eletrocardiográficos, radiográficos e hemodinâmicos foram empregados para a avaliação diagnóstica, prognóstica e terapêutica dos pacientes. A análise estatística foi realizada através do teste de Fisher e do teste de chi-quadrado.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi conduzido em pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva, atendidos no Hospital de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universidade de Cardiologia em acompanhamento ambulatorial, a cuja frequência de atendimento é determinada pela gravidade da patologia cardiovascular.

O estudo foi conduzido em pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva, atendidos no Hospital de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universidade de Cardiologia em acompanhamento ambulatorial, a cuja frequência de atendimento é determinada pela gravidade da patologia cardiovascular.

Todos os pacientes foram submetidos a exames físicos, radiográficos, eletrocardiográficos e hemodinâmicos para a avaliação diagnóstica, prognóstica e terapêutica. As informações obtidas foram analisadas através do teste de Fisher e do teste de chi-quadrado. Os resultados são apresentados nas tabelas I, II e III.

População e amostra

Os pacientes compreendidos no presente estudo fazem parte de um grupo de indivíduos cardiopatas, atendidos no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul — Fundação Univercitária de Cardiologia em acompanhamento ambulatorial, e cuja frequência de atendimento é determinada pela gravidade da patologia cardiovascular.

Métodos laboratoriais, eletrocardiográficos, radiográficos e hemodinâmicos foram empregados sempre que necessário para o correto diagnóstico da patologia, orientação do tratamento e indicação de cirurgia cardiovascular nestes doentes.

O estudo foi realizado prospectivamente em pacientes com diagnóstico de cardiopatia reumatismal e patologia isolada da válvula mitral e cujos dados clínicos e cirúrgicos estão expressos nas tabelas de I a III.

O número total de pacientes alcançou 42, sendo que 22 eram de sexo feminino e 20 de sexo masculino. A idade variou entre 13 e 53 anos, com média de 33,5 anos. O grau funcional dos doentes compreendi de II a IV, pela classificação da "New York Heart Association".

Todos os pacientes foram submetidos à correção cirúrgica da patologia cardiovascular pelo implante de próteses homólogas de dura-mater (46), fabricadas em nossa Instituição. Informações sobre a história clínica, evolução hospitalar e correção cirúrgica estão arquivadas no Serviço de Arquivo Médico, sob o número de registro expresso nas tabelas I, II e III.

G R U P O C O M T R O L E

PACIENTE	REGISTRO	SEXO	IDADE	DIAGNÓSTICO	GRAU FUNCIONAL	TEMPO CLAMP.Ao (min)	DATA CIRURGIA
S O	9281	f	22	IM	II	43	13/06/75
M S C	12682	m	22	DLM	III	46	14/08/75
B A C	21038	f	40	DLM	III	42	22/09/75
E C S	21121	f	45	EMP	III	46	01/10/75
M A D	21134	m	45	EMP	III	42	09/10/75
N M	18390	f	16	EMP	III	44	19/10/75
C D B	21239	f	36	DLP	III	45	06/11/75
L M G	21745	m	15	DLP	III	46	09/11/75
S Z R	21264	f	34	IM	III	44	27/11/75
D J C	21733	f	22	EMP	II	42	10/12/75
E M S	21149	m	32	DLM	III	42	08/01/76
D S J	22170	m	29	DLM	III	46	19/02/76
12			29,8			(42-46)	

Tabela I

GRUPO DE HIPOTERMIA TÓPICA

PACIENTES	REGISTRO	SEXO	IDADE	DIAGNÓSTICO	GRAU FUNCIONAL	TEMPO CLAMP. Ao	DATA CIRURGIA
D O S	18173	m	32	Trombose Prot.Mitral	IV	48	27/02/75 (ÓBITO)
A S	19152	m	44	DLM	III	44	28/02/75
P M	18426	f	34	IM	II	46	31/03/75
D L M	20155	m	53	EMP	II	43	17/06/75
O L V	17528	f	34	DLM	III	42	23/07/75
M S S	13385	m	52	Trombose Prot.Mitral	IV	46	27/06/75 (ÓBITO)
A D H	20625	m	47	EMP	III	44	11/08/75
M R O	19446	m	42	DLM	II	45	08/10/75
I C	21197	f	34	DLM	III	42	13/10/75
P R S	21256	m	22	EMP	III	41	23/10/75
L M	20237	f	28	DLM	II	43	31/10/75
E E S	13097	f	34	IM	III	44	21/11/75
R P	21799	m	35	DLM	III	45	16/02/75
M N B	21720	m	40	EM	III	43	19/12/75
A F	21053	f	22	DLM	III	47	09/03/75
E B	21401	m	36	EMP	III	43	13/01/76
V L M P	19500	f	15	DLM	II	44	12/02/76
A S	22682	f	45	DLM	III	44	09/04/76
18			36,1			(41-48) 44	

Tabela II

GRUPO PERFUSÃO RAIZ AORTA

PACIENTE	REGISTRO	SEXO	IDADE	DIAGNÓSTICO	GRAU FUNCIONAL	TEMPO CLAMP .Ao	DATA CIRURGIA
E G S	13425	f	40	DLM	III	48	25/02/75 (ÓBITO)
R L	14502	f	13	DLM	II	42	23/03/75
D S	6780	m	40	re-EMP	III	46	02/09/75
D S	6229	m	40	re-EMP	III	40	10/10/75
L G M	19594	f	40	DLM	III	42	16/10/75
R J M	20582	m	16	IM	II	43	24/10/75
M C L	21359	f	36	EMP	II	44	11/11/75
N B C	21504	f	34	DLM	III	42	14/11/75
I C	20753	m	34	DLM	III	45	28/11/75
T C S	20622	f	22	IM	II	43	06/01/76
O B	21901	m	42	DLM	III	45	30/01/75
Z B	20266	f	45	EMP	III	43	12/03/76
12			33,5			(43-48) 45	

Tabela III

Esquema de Amostragem

Os 42 pacientes foram divididos em 3 grupos de forma randomizada. O procedimento cirúrgico e os métodos de preservação empregados foram padronizados pela mesma equipe cirúrgica.

Os grupos apresentavam-se semelhantes quanto à idade e tipo de pacientes, embora a indicação para procedimento de preservação miocárdica trans-operatório tenha sido arbitrária.

GRUPO A - Constituído por 12 pacientes em que não foi utilizado método de preservação miocárdica, durante o clampeamento aórtico ininterrupto. Neste Grupo Testemunha, 7 pacientes eram do sexo feminino e 5 de masculino, com idade entre 15 e 45 anos, com média de 29,8 anos. Todos apresentavam patologia mistral isolada e grau funcional (NYHA)* entre II e III, com predomínio do grau III (10 pacientes).

GRUPO B - Em 18 pacientes foi usada hipotermia seletiva do miocárdio por infusão contínua do saco pericárdico com solução salina a 4°C durante a Parada Cardíaca Isquêmica. Neste "GRUPO DE HIPO-TERMIA TÓPICA", 8 doentes eram de sexo feminino e 10 de sexo masculino, e a idade variou entre 15 e 53 anos, com média de 36,1 anos. Todos os doentes apresentavam patologia isolada da válvula mitral ou de dispositivo prostético colocado nesta posição (2 pacientes com trombose de prótese mitral anteriormente implantada).

*New York Heart Association

Os pacientes apresentavam-se com grau funcional II, III ou IV (NYHA)*, com predomínio de grau III (11pacientes). Os 2 doentes com grau funcional IV apresentavam prótese mitral malfuncionante.

Todos os doentes foram submetidos ao implante de prótese mitral de dura-máter (46).

GRUPO C - Composto de 12 doentes em que HIPOTERMIA SELETIVA DO CORAÇÃO foi obtida por perfusão coronária com solução salina a 4°C através da raiz da aorta durante o período de clampeamento aórtico. Sete doentes eram do sexo feminino e 5 do sexo masculino e a idade variava entre 13 e 45 anos, com média de 33,5 anos.

Seu estado funcional compreendia grau II e III, com predomínio do grau III (8doentes). Dois pacientes haviam sido operados, anteriormente, um submetido a comissurotomia mitral e outra a implante de prótese mitral, que se apresentou malfuncionante.

*New York Heart Association

PROCEDIMENTOS

A) Tratamento Prē-Operatōrio

Todos os pacientes faziam uso de medicação diurética e digitálica, em períodos variáveis, entre 3 meses e 10 anos.

No dia anterior à cirurgia, digital foi suspenso e administrou-se ainda penicilina (600.000 Unidades EV), 24 e 12 horas, previamente ao ato operatōrio.

B) Anestesia

1) *Preparo prē-anestésico*: A seguinte medicação prē-anestésica foi administrada aos pacientes na Enfermaria: pentobarbital (100mg) por via oral, duas horas antes do início da anestesia; meperidina (100mg) e prometazina (50mg) por via intramuscular, uma hora antes.

Os doentes com menos de 50kg de peso corporal receberam a dose integral do primeiro medicamento e 60 e 30mg, respectivamente dos dois últimos.

Ao chegarem à sala de operação, foi feita a infiltração local com solução de lidocaína a 0,5% s/Adren. para a punção da veia subclávia e dissecação da artéria radial, na região anterior do punho. Ambas foram canuladas com cateter de polietileno, o mais calibroso possível; o cateter arterial foi introduzido, aproximadamente, 5cm, ao passo que o venoso, o necessário para alcançar as proximidades da veia cava superior. O cateter venoso foi adaptado a um manômetro de água. O cateter arterial foi adaptado a um manômetro de mercúrio. A via venosa foi utilizada para controle contínuo da pressão em território da

veia cava superior, assim como para a colheita de amostras, transfusão de sangue e introdução de líquidos e medicamentos. A via arterial possibilitou verificação contínua da pressão arterial média e permitiu a colheita de amostras de sangue destinadas aos exames de laboratório.

2) *Indução e manutenção da anestesia:* A indução da anestesia foi realizada, em todos os casos, com tiopental sódico em solução a 2,5%, por via venosa. Após adequada ventilação pulmonar com oxigênio puro, administrou-se brometo de pancurônio, por via venosa, na dose de 0,1mg/kg de peso corpóreo. Controlada manualmente a ventilação com oxigênio e instalada a apnéia, os doentes foram entubados, iniciando-se a respiração controlada pelo respirador tipo Pulmomat-Dräger.

A manutenção da anestesia foi sempre realizada com a associação de tiopental sódico, halonato e fentanil.

O tiopental sódico a 2,5%, brometo pancurônio e o fentanil foram administrados independentemente em injeções intermitentes, na medida do necessário, em doses que nunca ultrapassaram 75mg de tiopental sódico, 2mg de pancurônio e 0,2mg de fentanil de cada vez.

O halotano, em concentração que variou de 0,2 a 0,4%, foi administrado por inalação, em mistura com oxigênio, com o Vaporizador de Goldmann, em todos os períodos da anestesia, salvo durante a circulação extra-corpórea.

Procurou-se, sistematicamente, a concentração de halotano que permitisse o uso de doses reduzidas de tiopental sódico e de fentanil. Doses adicionais foram utilizadas quando se observavam movimentos discretos do tronco, da cabeça ou dos membros. Com essa conduta, a anestesia sempre se manteve em plano superficial.

Durante a circulação extra-corpórea, os pulmões permaneceram desinsuflados e a anestesia foi mantida com

tiopental sódico e fentanil, o relaxamento muscular com pancurônio nas mesmas concentrações já descritas, sendo as três drogas diluídas no sangue contido no oxigenador. No final da perfusão, os pulmões foram reinsuflados e os pacientes novamente mantidos com respiração controlada.

Continuou-se, então, a administração de halotano. Neste período pós-perfusão, geralmente não houve necessidade de se empregarem doses adicionais de tiopental ou de fentanil.

De acordo com a experiência adquirida, a ventilação pulmonar foi realizada de modo a se manter o doente em discreta alcalose respiratória, durante todo o tempo da anestesia.

C) Técnica Cirúrgica

Em todos os pacientes foi usada a esternotomia mediana. Após pericardiotomia e dissecação e reparo de veias cavas, que foram canuladas através da aurícula direita. Também a artéria femoral comum foi dissecada e canulada.

Instituído "by-pass" cárdio-pulmonar as veias cavas foram ocluídas e a ventilação pulmonar suspensa. A aorta foi clampeada e procedeu-se atriectomia esquerda, para intervenção cirúrgica sobre a válvula mitral.

Uma vez excisada a válvula alterada, procedeu-se ao implante da bioprótese de dura-máter, por meio de múltiplos pontos em "U" de Mersilene 2-0. A retirada da válvula mitral, a colocação dos pontos, fixação da prótese e o fechamento parcial da atriectomia foram efetuadas em vigência de clampeamento aórtico ininterrupto. Um tempo de 45 minutos foi estabelecido como padrão para este procedimento e, sempre que possível, a aorta foi aberta a este intervalo. Os pacientes que tiveram clampeamento aórtico inferior a 41 minutos ou superior a 48 minutos, devido a necessidades técnicas, foram excluídos do presente estudo.

Uma vez implantada a prótese, as manobras de retirada de ar foram realizadas por: 1) tubo multiperfurado colocado em ventrículo esquerdo, através da prótese e pela aurícula esquerda; 2) agulha para aspiração aórtica. Procedeu-se ao desclameamento de aorta, as cavidades encheram-se de sangue e o ritmo foi recuperado espontaneamente ou por cardioversão interna de 70 watts. A sutura do atrio esquerdo foi completada, as veias cavas desocluídas, a ventilação reiniciada e "by-pass" cárdio-pulmonar suspenso.

Realizou-se a descanulação do doente, hemostasia e fechamento do tórax, após colocação de dreno de cavidade pericárdica ou, sempre que necessário, pleural.

Pacientes do grupo A

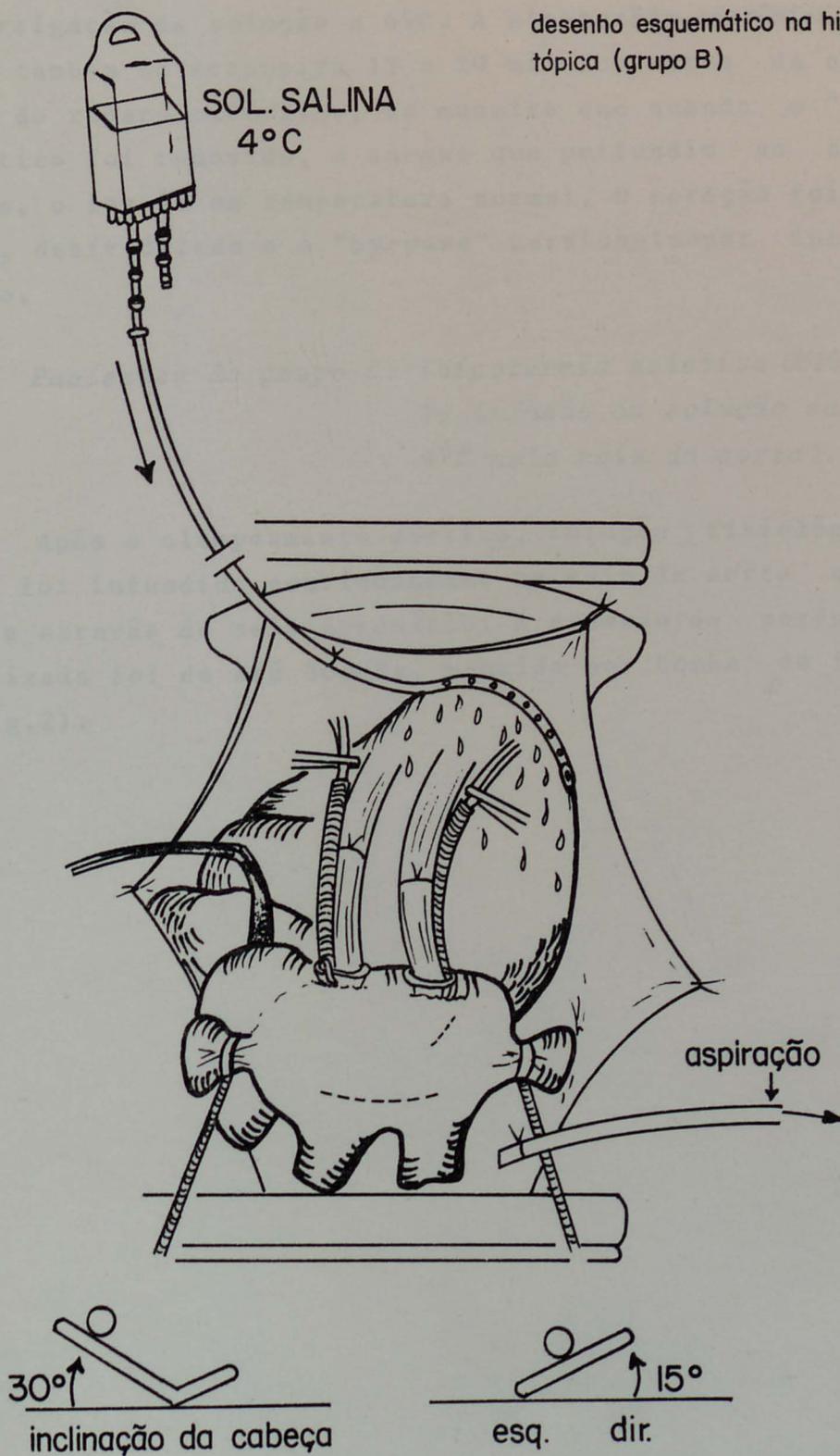
Neste grupo não foi empregado nenhum método de proteção miocárdica durante o período de clameamento aórtico. A parada isquêmica foi conduzida com a temperatura esofágica a 35°C (Grupo Testemunha).

Pacientes do grupo B (hipotermia tópica obtida por irrigação contínua do saco pericárdico com solução salina a 4°C)

Após a estabilização da perfusão, as cavas foram clampeadas e a perfusão estabilizada. A cabeça do paciente foi elevada e o tórax lateralizado em posição oposta a do cirurgião, para que a irrigação contínua da solução salina mantivesse o ventrículo esquerdo submerso na massa líquida. A aorta foi, então, clampeada. Uma sonda nasogastrica com múltiplas perfurações foi inserida na cavidade pericárdica. Através dela, drenou-se a solução salina de maneira contínua. Esta solução foi aspirada por uma ponta de sucção, colocada na junção da Veia Cava Inferior com a face diafragmática do ventrículo esquerdo. A agulha do termômetro foi inserida no VE, para medir a temperatura miocárdica (fig.1).

fig. 1

desenho esquemático na hipotermia
tópica (grupo B)

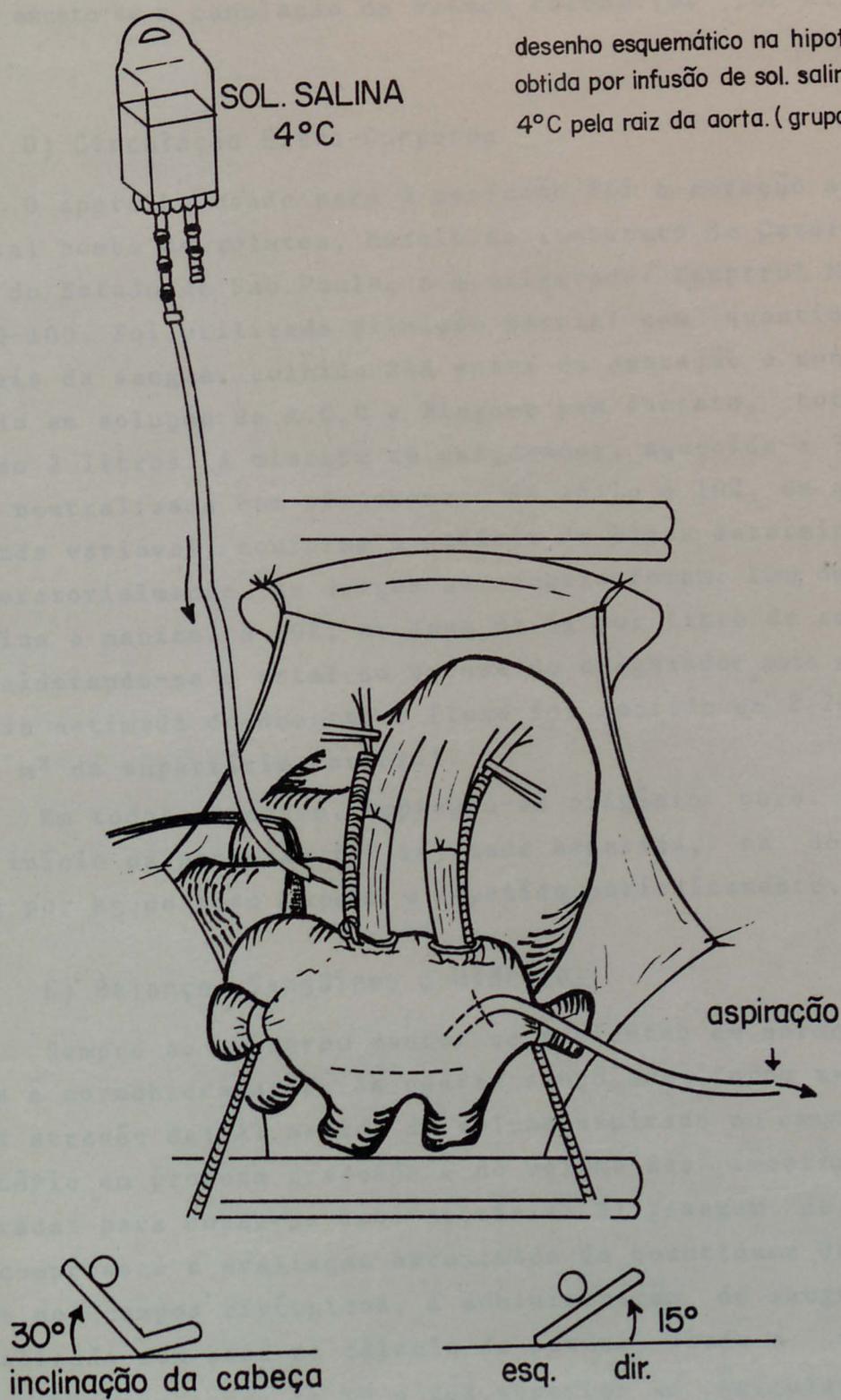


Após a complementação do procedimento cirúrgico, as manobras para retirada de ar foram feitas e interrompida a irrigação da solução a 4°C. A hipotermia sistêmica (35° C) foi também interrompida 15 a 20 minutos antes da conclusão do reparo cirúrgico, de maneira que quando o "clamp" aórtico foi removido, o sangue que perfundio as coronárias, o fez já em temperatura normal. O coração foi, então, desfridilado e o "by-pass" cardiopulmonar interrompido.

Pacientes do grupo C: (hipotermia seletiva Obtida pela infusão de solução salina a 4°C pela raiz da aorta).

Após o clampeamento aórtico, solução fisiológica a 4°C foi infundida continuamente na raiz da aorta e aspirada através do seio coronário. A pressão de perfusão utilizada foi de até 50mmHg, mantida por bomba de infusão (fig.2).

fig.2



Este procedimento tem como limitação a intervenção na válvula aórtica, ocasião em que não poderá ser empregado exceto se a canulação de ôsteos coronários for utilizada.

D) Circulação Extra-Corporea

O aparelho usado para a perfusão foi o coração artificial bomba de roletes, Modelo do Instituto de Cardiologia do Estado de São Paulo, e o oxigerador Temptrol Modelo Q-100. Foi utilizada diluição parcial com quantidades iguais de sangue, colhido 24h antes da operação e conservando em solução de A.C.D e Ringuer sem lactato, totalizando 2 litros. A mistura no oxigenador, aquecida a 36⁰C, foi neutralizada com bicarbonato de sódio a 10%, em quantidade variável, conforme o deficit de bases determinando laboratorialmente. As drogas adicionais foram: 25mg de heparina e manitol a 20%, na dose de 5g por litro de sangue, considerando-se o total do volume do oxigenador mais a volemia estimada do doente. O fluxo foi mantido em 2.200 ml por m² de superfície corporal.

Em todos os casos, empregou-se oxigênio puro. Antes do início da perfusão foi injetada heparina, na dose de 4mg por kg de peso corporal e repetida periodicamente.

E) Balanço Sangüíneo e Hídrico

Sempre se procurou manter os pacientes em normovolemia e normohidratação. As pedras sangüíneas foram avaliadas através de: A) medida do volume aspirado no campo operatório em proveta graduada e do volume das amostras retiradas para dosagens laboratoriais; B) pesagem de gases e compressas e avaliação aproximada da quantidade de sangue nos campos cirúrgicos. A administração do sangue foi realizada com base no cálculo de perdas, sendo o volume da reposição cerca de 10 a 20% superior ao calculado. O

controle da volemia foi feito através das pressões venosa e arterial e pelo microhematócrito. Utilizou-se sangue total, conservando em solução de A.C.D. num tempo máximo de 72h. Após 100ml de sangue transfundido, foram administradas 100mg de gluconato de cálcio a 10%.

As perdas hídricas foram avaliadas de acordo com a diurese, com a perspiração e com a eliminação pulmonar. Esta última foi calculada na base de $100 \text{ ml/m}^2/\text{h}$. A administração de solução glicosada a 5% foi realizada com base no cálculo das perdas líquidas e só foi feita após a colheita da última amostra.

Do volume de reposição foram descontadas as quantidades de bicarbonato de sódio a 10%, de protamina diluída em 100ml de solução glicosada a 5%, de manitol e de outros medicamentos administrados. O controle foi feito através do controle hídrico, do grau de hidratação da pele e das mucosas, bem como pelo hematócrito.

Após a cirurgia, todos os pacientes foram mantidos na Sala de Recuperação por período mínimo de 48h. O tratamento visou, fundamentalmente, o controle e estabilização das condições vitais.

F) Coleta de Materiais

No sentido de avaliar as alterações miocárdicas secundárias à isquemia e reperfusão, na vigência dos tratamentos propostos (controle, hipotemia seletiva), as determinações dos balanços de lactato, potássio e glicose foram realizadas em 4 períodos distintos: Amostra t_0 , antecedendo o clampeamento da aorta, mas já em vigência de "by-pass" cardiopulmonar. Amostra t_1 , colhida 1 minuto após a reabertura da pinça de aorta. Amostra t_2 , aos 30 minutos de reperfusão miocárdica e já fora de circulação extra-corpórea, e Amostra t_3 , aos 60 minutos após o desclampamento de aorta. (fig.3)

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

CASO Nº:

NOME:

IDADE:

SEXO:

REGISTRO:

DATA CIRURGIA:

DIAGNÓSTICO

GRAU FUNCIONAL:

METODO DE PROTEÇÃO

CIRURGIA:

TEMPO DE CLAMP. AORTA:

TEMPO DE PERFUSÃO:

RECUPERAÇÃO BATIMENTOS:

OBSERVAÇÕES:

TEMP. MIOC.: t₀:

t₁:

t₂:

t₃:

RESULTADOS:

		t ₀	t ₁	t ₂	t ₃
LAC:	A				
	SV				
	<u>A-V</u> A				
K.	A				
	SV				
	A-V				
GLIC.	A				
	SV				
	A-V				

PERIFÉRICO

L -
G -
K -

A - AORTA
SV - SEIO VENOSO

FIG. 3

A coleta de sangue visando obter balanços de lactato, potássio e glicose foi realizada simultaneamente na aorta e seio venoso, por intermédio de cateteres posicionados, respectivamente, na artéria radial e grande veia cardíaca. A utilização de cateter em artéria radial representa rotina transoperatória; o cateter no seio venoso foi colocado através de atriectomia direita limitada, visualização do orifício e introdução até seu correto posicionamento, verificada por palpação.

Após, a aurícula direita foi suturada com mononylon 4-0, em pontos contínuos e o cateter fixado na posição até a coleta da última amostra (t_3), após o que é retirado.

Para cálculo do balanço artério-venoso de lactato, potássio e glicose, as seguintes equações foram empregadas :

$$\text{Balanço do Lactato} = \frac{(\text{lactato}) \text{ Ao} - (\text{lactato}) \text{ SV}}{(\text{lactato}) \text{ Ao}} \times 100$$

(expresso em números absolutos)

$$\text{Balanço de Potássio} = (K) \text{ Ao} - (K) \text{ SV}$$

(expresso em mEq/L)

$$\text{Balanço de Glicose} = (\text{glicose}) \text{ Ao} - (\text{glicose}) \text{ V}$$

(expresso em mg%)

g) Determinações Laboratoriais: As determinações séricas de lactato, potássio e glicose foram realizadas individualmente pelos seguintes métodos:

LACTATO - desproteinização sanguínea por ácido perclórico 2N e dosagem enzimática cinética pelo método Hohrst - Bergmeyer (Boehringer, Mannheim, GMBH).
Valores em miligrama/decilitro (25).

POTÁSSIO PLASMÁTICO - Leitura realizada em fotômetro de chama IL, Modelo 143, com diluidor de chama automática.
Valores em miliequivalente/litro.

GLICOSE PLASMÁTICA - Método enzimático colorimétrico GOD-PERID (Boehringer, Mannheim GMBH).
Valores em miligrama/decilitro (30).

RESULTADOS



RESULTADOS E SUA ANÁLISE

Os resultados obtidos com os experimentos realizados anteriormente, bem como os dados de campo e laboratório, foram analisados e os resultados são apresentados a seguir. Os resultados são apresentados em forma de gráficos e tabelas, com o objetivo de facilitar a interpretação dos dados.

3.1. Resultados Experimentais

Os resultados experimentais são apresentados a seguir. Os dados foram coletados em um período de 120 dias, com o objetivo de avaliar o desempenho do sistema em condições reais de operação. Os resultados são apresentados em forma de gráficos e tabelas, com o objetivo de facilitar a interpretação dos dados.

RESULTADOS

Os resultados experimentais são apresentados a seguir. Os dados foram coletados em um período de 120 dias, com o objetivo de avaliar o desempenho do sistema em condições reais de operação. Os resultados são apresentados em forma de gráficos e tabelas, com o objetivo de facilitar a interpretação dos dados.

Os resultados experimentais são apresentados a seguir. Os dados foram coletados em um período de 120 dias, com o objetivo de avaliar o desempenho do sistema em condições reais de operação. Os resultados são apresentados em forma de gráficos e tabelas, com o objetivo de facilitar a interpretação dos dados.

Os resultados experimentais são apresentados a seguir. Os dados foram coletados em um período de 120 dias, com o objetivo de avaliar o desempenho do sistema em condições reais de operação. Os resultados são apresentados em forma de gráficos e tabelas, com o objetivo de facilitar a interpretação dos dados.

RESULTADOS E SUA ANÁLISE

Os resultados obtidos com os tratamentos propostos (normotermia, perfusão pela raiz da aorta e hipotermia tó-pica) nos diferentes tempos (t_0 , t_1 , t_2 , t_3) foram submetidos à análise de variância em delineamento casualizado, programado na HP 9820-A "programator".

Representação Gráfica

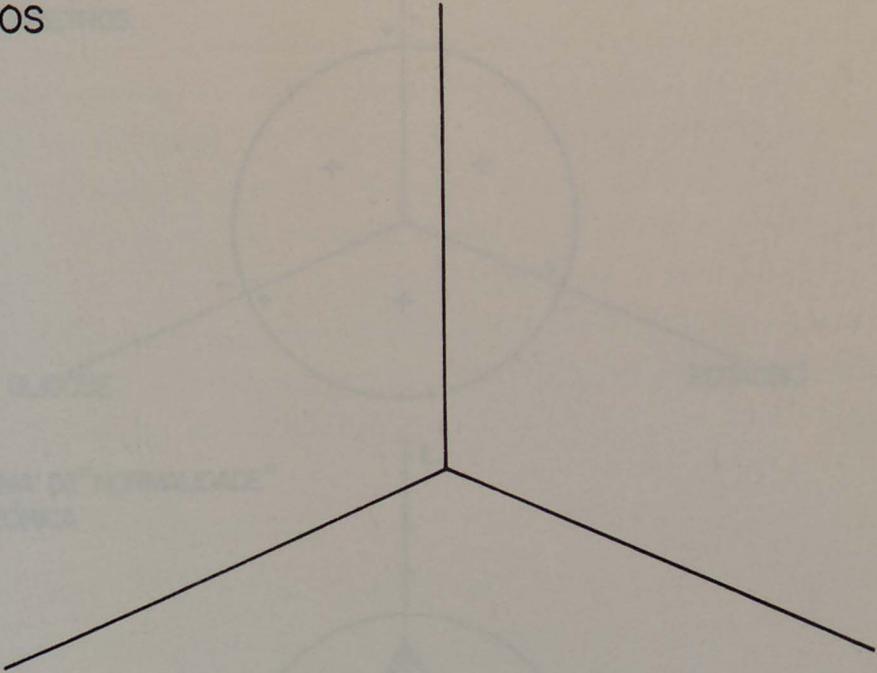
No sentido de tornar mais compreensível a apresentação dos dados numéricos, expressaram-se graficamente os resultados, de modo que os parâmetros de estudo (balanço de lactato, potássio e glicose) estão representados em escala numérica por três eixos convergentes, dispostos com ângulos de 120^0 . (fig.4, A e B)

Valores de normalidade para os balanços de lactato, potássio e glicose estão dispostos de forma a coincidirem com o ponto de tangência de um círculo que tem por centro a convergência dos três eixos.

Os valores positivos, e supostamente representativos de normalidade metabólica miocárdica, para os parâmetros estudados, foram dispostos nos eixos de forma a situarem-se dentro do círculo de normalidade. (fig.4, A, B e C)

Os valores expressos nos eixos podem ser unidos através de linhas retas, ficando constituído um triângulo. Nas situações de normalidade, esta figura deverá estar situada no interior do círculo, mas quando alterações no balanço de lactato, glicose e potássio secundárias à isquemia, ocorrem, este triângulo irá estender-se fora do círculo de normalidade. Sua área será tanto maior quanto mais expressivas as anormalidades metabólicas (fig.4, C, D e E).

A) EIXOS



B) DISTRIBUIÇÃO DE UNIDADES

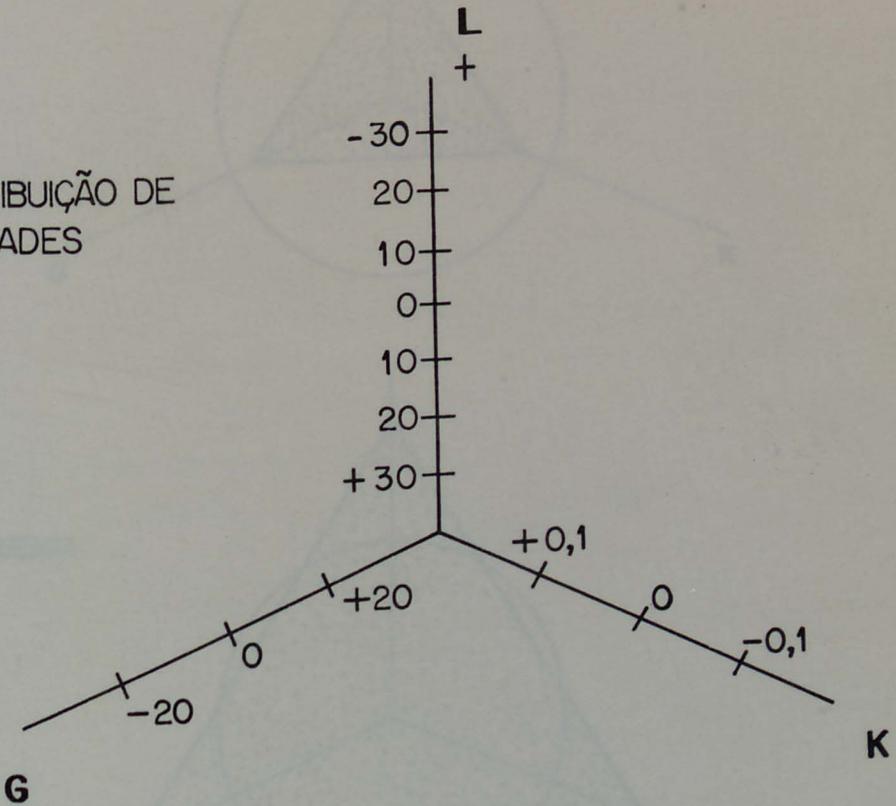
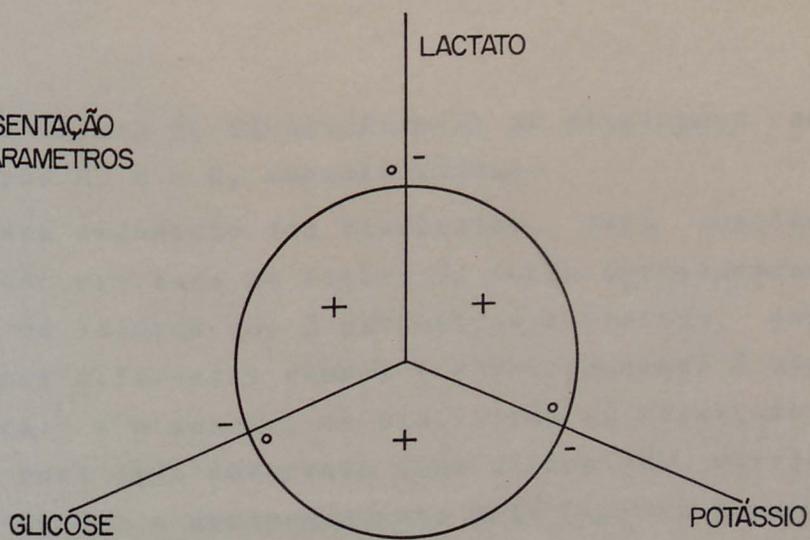


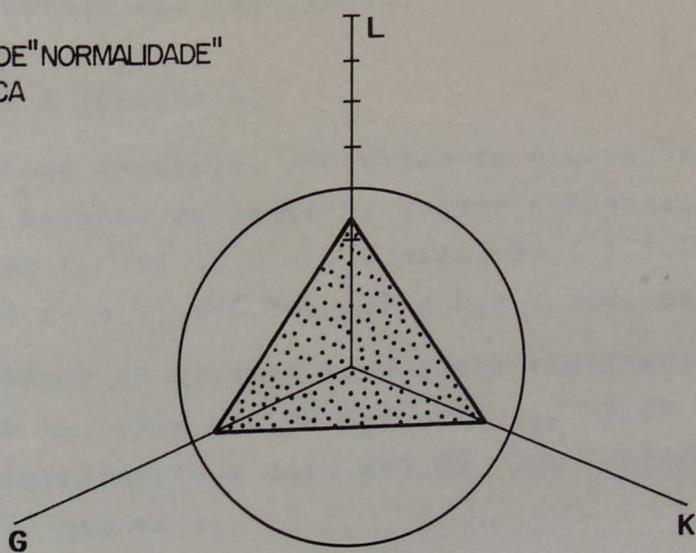
FIG. 4 A

(ESQUEMA PARA AS REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS)

C) REPRESENTAÇÃO
DOS PARAMETROS



D) ESQUEMA DE "NORMALIDADE"
TEÓRICA



E) ISQUEMIA

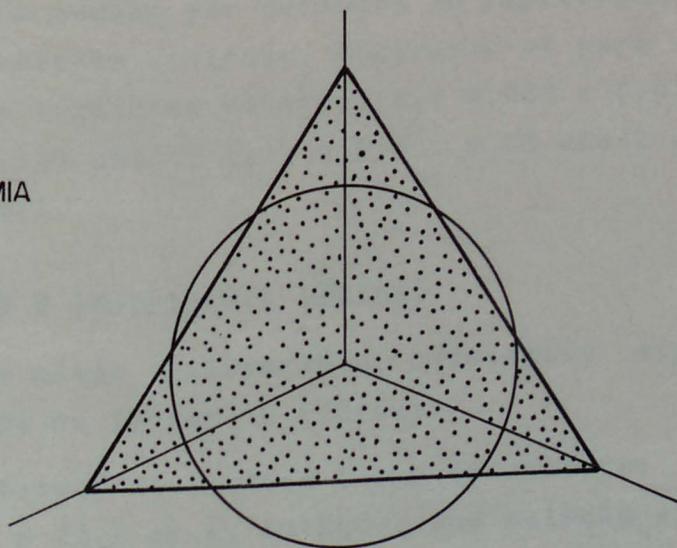


FIG. 4 B

Na figura 5, identificam-se as alterações ocorridas nos grupos A, B e C, respectivamente.

Para exposição dos resultados, será considerada a disposição expressa na figura 5: serão apresentados inicialmente os valores dos 3 parâmetros de estudo, para cada grupo, nos diferentes tempos (correspondendo à disposição horizontal) e a seguir, se analisarão os resultados entre grupos, para cada intervalo (uma disposição vertical). Acredita-se que o acompanhamento pela figura 5 permitirá melhor compreensão dos resultados.

Grupo A (Controle)

No grupo Controle, encontram-se alterações significativas do balanço de lactato, quando comparado o valor controle com t_1 (de $10,2 \pm 4,0$ para $-39,4 \pm 7,1$: $p < 0,0001$), mas não com t_2 e t_3 ($-0,1 \pm 1,9$ e $5,9 \pm 3,6$, ns).

O balanço da glicose teve estes resultados: $3,90 \pm 4,22$ mg% em t_0 , $-3,3 \pm 3,28$ mg% para t_1 , $-8,86 \pm 3,56$ mg% para t_2 (significativos para $p < 0,05$ com relação a t_0) e $-6,20 \pm 4,73$ mg% em t_3 .

As alterações do metabolismo do K não foram significativas em nenhum dos períodos de reperfusão, quando comparados a valores controle. Obtiveram-se para o balanço do potássio os seguintes valores: t_0 : $0,023 \pm 0,075$ mEq/l; t_1 : $-0,227 \pm 0,115$ mEq/l; t_2 : $-0,038 \pm 0,09$ mEq/l e t_3 : $-0,040 \pm 0,112$ mEq/l.

Grupo B (Hipotermia Tópica)

Neste grupo observaram-se alterações significativas nos balanços de lactato e glicose.

No balanço de lactato foram constatados em t_0 : $10,0 \pm 4,4$; $-75 \pm 27,4$ em t_1 ($p < 0,001$ com relação a t_0); $-3,4 \pm 1,3$ em t_2 e $5,9 \pm 3,6$ em t_3 .

No metabolismo da glicose, o valor inicial de $-1,77 \pm 3,0$ mg% alterou-se significativamente para $8,67 \pm 3,67$ mg% ($p < 0,001$) em t_1 .

Para t_2 e t_3 encontraram-se os valores de $-1,86 \pm 3,36$ mg% e $5,75 \pm 9,06$ mg% respectivamente.

Os valores verificados no balanço de potássio foram $0,053 \pm 0,070$ mEq/l em t_0 ; $-0,082 \pm 0,145$ mEq/ para t_1 ; $-0,193 \pm 0,056$ m em t_2 e $0,000 \pm 0,088$ mEq/l para t_3 . Estas variações não foram significativas com relação ao controle (t_0).

Grupo C (Perfusão pela Raiz da Aorta)

O metabolismo do lactato apresentou variações significativas quando comparado o valor controle (t_0) com o obtido imediatamente após desclameamento aórtico (t_1); respectivamente de $11,4 \pm 6,8$ para $-71,5 \pm 27,4$ ($p < 0,001$). Em t_2 encontrou-se $-3,8 \pm 1,3$ e $5,6 \pm 3,8$ em t_3 .

Para o balanço do potássio os valores foram $0,023 \pm 0,75$ mEq/ (controle); $-0,261 \pm 0,178$ mEq/l (t_1); $-0,423 \pm 0,172$ mEq/l (t_2) e $0,533 \pm 0,454$ mEq/l, com diferença significativa para $p < 0,05$ entre os valores de t_0 e t_2 .

No balanço de glicose verificaram-se os seguintes resultados para os diferentes tempos: t_0 de $11,56 \pm 4,97$ mg%; $22,22 \pm 7,70$ mg% para t_1 ; $14,83 \pm 8,22$ mg% em t_2 e t_3 de $1,33 \pm 6,12$ mg%. Não houve diferenças significativas para $p < 0,05$ com relação a t_0 .

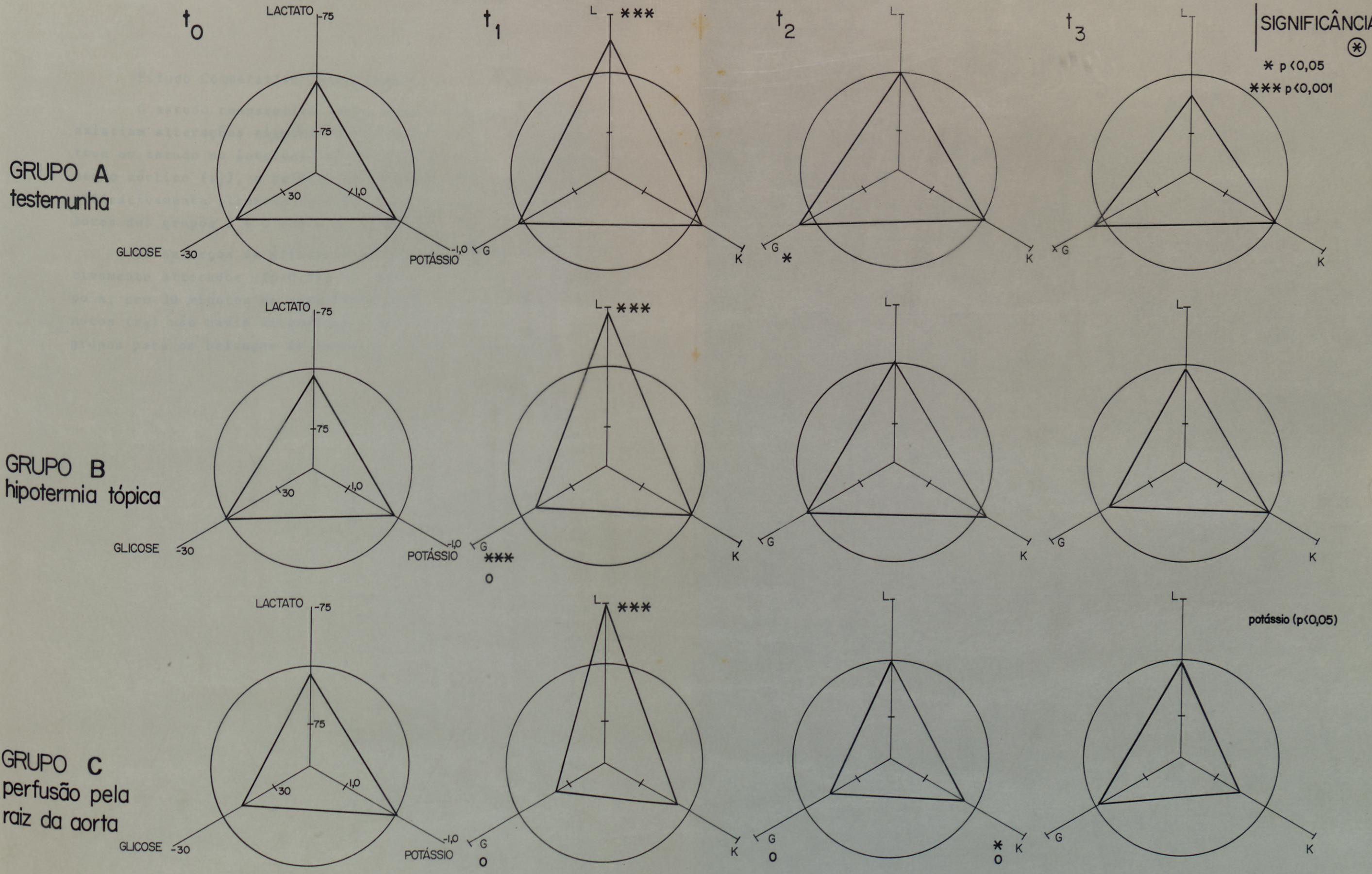
No teste de hipótese de Kruskal-Wallis, o valor inicial de $F(1, 17)$ é 3,9, o qual é estatisticamente significativo para $p < 0,05$.
 Para $F(1, 17)$ encontramos os valores de $F_{0,05} = 4,59$ e $F_{0,01} = 8,52$.
 Os valores estatísticos no teste de Kruskal-Wallis foram: $F(1, 17) = 0,010$ em t_1 , $F(1, 17) = 0,081$ em t_2 e $F(1, 17) = 0,197$ em t_3 . Estes valores não foram estatisticamente significativos em relação ao controle.

Grupo I (Teste de hipótese de Kruskal-Wallis)

Fig. 5 - Representação esquemática para os grupos.

Disposição horizontal - análise individual de cada grupo, nos diferentes tempos (t_0, t_1, t_2, t_3).

Disposição vertical - análise entre os grupos, para cada intervalo.



SIGNIFICÂNCIA
 * $p < 0,05$
 *** $p < 0,001$

GRUPO A
 testemunha

GRUPO B
 hipotermia tópica

GRUPO C
 perfusão pela
 raiz da aorta

SIGNIFICÂNCIA
 ENTRE GRUPOS
 0 $p < 0,05$

potássio ($p < 0,05$)

DELICA

fig. 5

Estudo Comparativo Entre Grupos

O estudo comparativo entre grupos mostrou que não existiam alterações significativas quanto aos três parâmetros em estudo no intervalo t_0 . Com um minuto de desclampamento aórtico (t_1), o balanço da glicose apresentava-se significativamente alterado ($p < 0,05$) quando comparados os valores dos grupos B e C com o do grupo A.

Os balanços de glicose e potássio estavam significativamente alterados ($p < 0,05$) no grupo C em relação ao grupo A, com 30 minutos de reperfusão cardíaca (t_2). Nos 60 minutos (t_3) não havia diferenças significativas entre os 3 grupos para os balanços de lactato, glicose e potássio.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Grande ênfase tem sido dada a métodos de proteção miocárdica no período em que o coração é excluído da circulação pelo clampeamento da aorta.

Entre esses métodos, a hipotermia de superfície tem ganho grande difusão pela facilidade de aplicação. Contudo, os dois suportes fundamentais para o emprego da técnica são:

1. Trabalhos experimentais que demonstraram ser a hipotermia cardíaca responsável por diminuição no consumo de oxigênio miocárdico, melhor comportamento metabólico em resposta à isquemia e mais rápido retorno do coração a estado funcional satisfatório conseqüente à reperfusão.
2. Estudos clínicos retrospectivos e prospectivos, que mostraram uma significativa diminuição na mortalidade trans e pós-operatória com encurtamento do tempo cirúrgico.

As citações da literatura que substanciam estas afirmações estão contidas no capítulo de introdução (pág. 17).

As Limitações da Pesquisa Experimental

Ao considerar-se as evidências favoráveis ao emprego da hipotermia para a proteção miocárdica, é válido iniciar pela análise crítica e valorização objetiva dos modelos experimentais utilizados no estudo da resposta miocárdica à isquemia. Tais modelos apresentam algumas inconveniências, quais sejam:

1. A maioria dos estudos experimentais são realizados em cães, animais pertencentes a escalas filogenéticas inferiores, o que pode conduzir a resultados não superponíveis a nível clínico (44).

2. As condições de comprometimento cardíaco encontradas em pacientes cardiopatas submetidos a cirurgia, dificilmente são simuladas em modelos experimentais.
3. Nos animais submetidos a experimentação, frequentemente existe uma seleção de grupos e uma menor variabilidade em resposta aos tratamentos, porque em princípio os cães apresentam situação hemodinâmica normal antes do experimento.

Com bases nesses argumentos e visando apresentar um resultado fiel das alterações do metabolismo miocárdico no trans-operatório de cirurgia cardíaca, em vigência ou não de hipotermia, realizou-se a presente pesquisa em 42 pacientes, considerando-se ainda, as limitações impostas pelas leis éticas de experimentação clínica. Esta segue normas rígidas de forma que não sejam alterados os procedimentos terapêuticos efetuados nos pacientes sob investigação (10).

Os Parâmetros Estudados e a importância da Reperusão Pós-Isquêmica do Miocárdio.

Utilizou-se o estudo das alterações do lactato, glicose e potássio, de vez que constituem índices seguros de injúria isquêmica ao miocárdio (62). Maior ênfase incidiu no período de reperusão miocárdica trans-operatória, pois, nesta fase vulnerável, pode o miocárdio não ter condições de retirar da circulação coronária os substratos que lhe são necessários. Isto porque, dependendo da duração da isquemia, importantes alterações anatômicas e funcionais ocorrem no miocárdio e podem persistir após a reperusão (17, 36). São elas:

1. Disfunção da membrana celular.
2. Edema intersticial.
3. Alterações na microcirculação.

1. *Lesão celular* - representada por distúrbios da bomba de sódio e potássio, ao nível da membrana, e degeneração mitocondrial. O balanço celular de potássio deixa de ser equilibrado para tornar-se negativo, pois o íon sai da célula através da membrana celular lesada.

2. *Edema intersticial* - O acúmulo de água e catabólitos no espaço intersticial pode trazer grandes consequências, quando o miocárdio for reperfundido, pela abertura de clampe da aorta e reinício da perfusão coronária. Nesta situação, o fluxo sanguíneo não é dirigido às áreas edemaciadas, principalmente na região subendocárdica, que ficam impossibilitadas de normalização metabólica e tornam-se mal funcionantes. Isto explica porque muitos pacientes apresentam insuficiência ventricular e síndrome de baixo débito no pós-operatório imediato, após serem submetidos a clampeamento isquêmico prolongado.

Antes da discussão dos achados referentes aos grupos estudados, será feita uma revisão das diversas situações, pelas quais pode passar o miocárdio no transoperatório de cirurgia cardíaca.

Metabolismo Miocárdico em Condições Normais

O miocárdio tem comportamento metabólico diferente, conforme as condições de fluxo coronário e temperatura que lhe são impostas (65).

Do clampeamento da aorta no transoperatório de cirurgia cardíaca, produz-se parada cardíaca isquêmica global, isto é, com ausência de oferta de oxigênio. Como consequência, ocorre uma mudança brusca no comportamento bioquímico da célula cardíaca: o metabolismo se transforma de aeróbio em anaeróbio, com consequências intra e extra-celulares de grande repercussão, como foi exposto anteriormente.

Para maior esclarecimento, serão estudadas as três fases mais importantes do metabolismo miocárdico normal (41):

Primeira fase: Extração dos substratos energéticos da circulação coronária (glicose, lactatos, ácidos graxos livres), que ocorrem em aerobiose e em quantidades proporcionais às concentrações sanguíneas. (Fig.6)

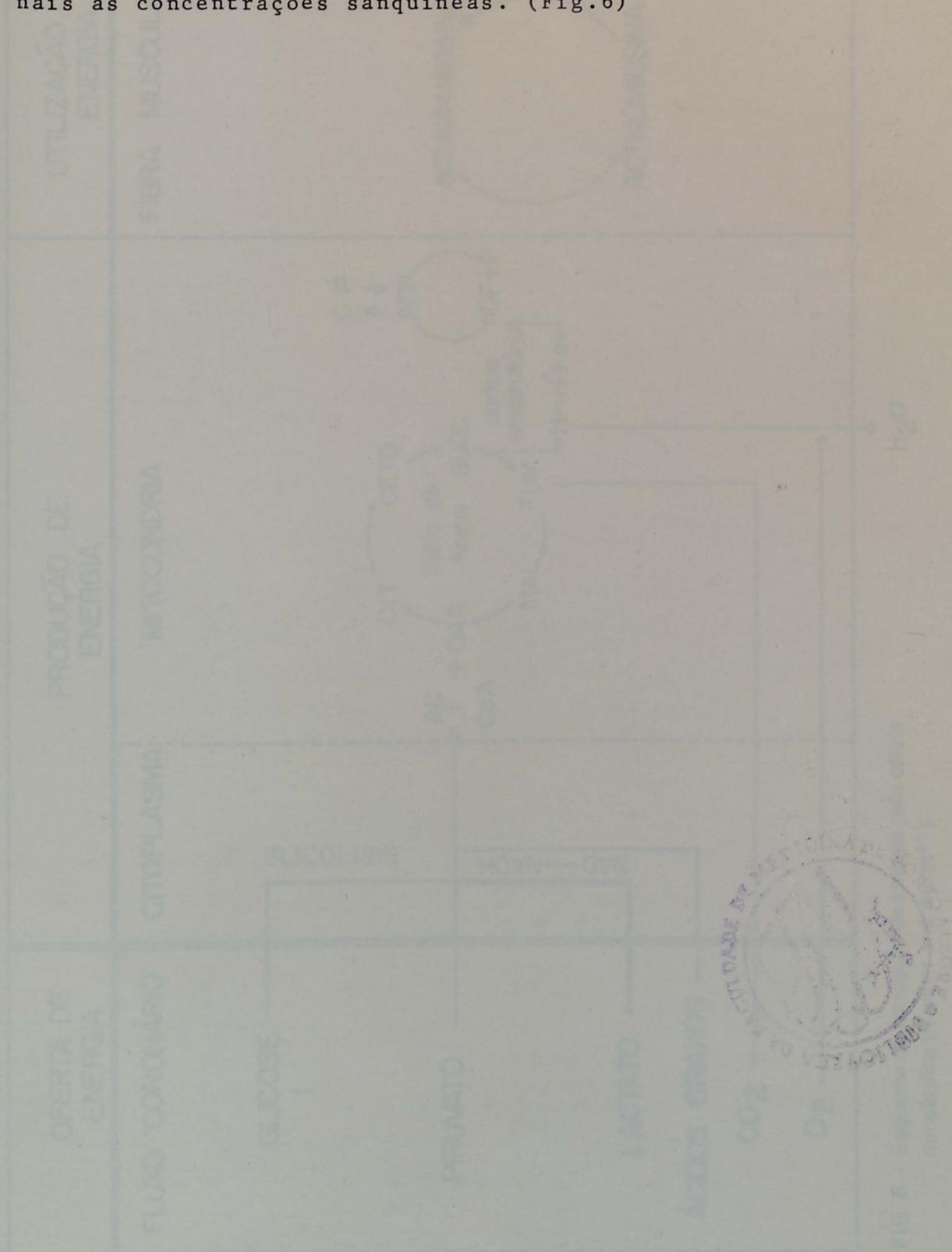


FIG. 6 - Esquema da primeira fase da respiração celular.

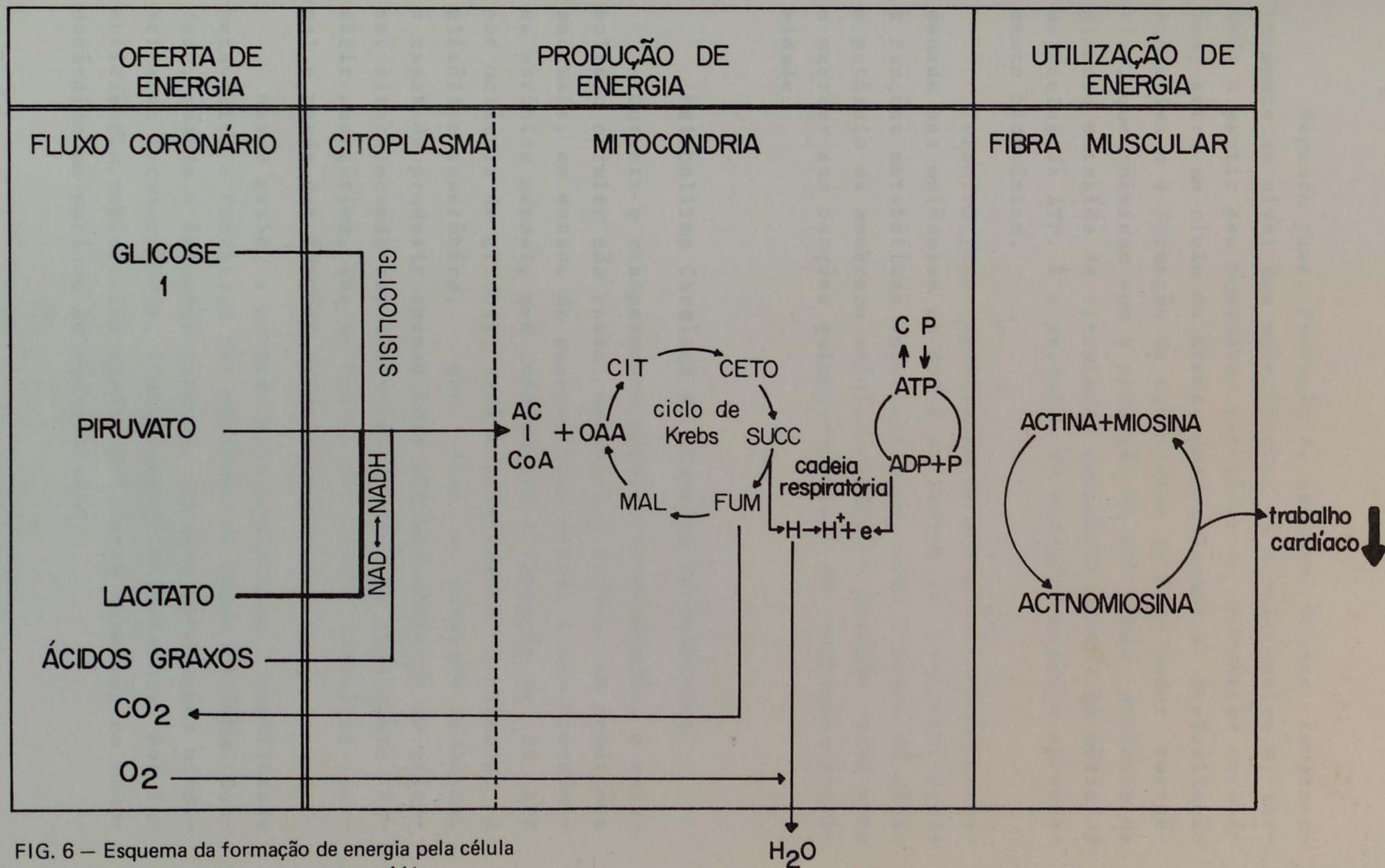


FIG. 6 – Esquema da formação de energia pela célula miocárdica (Mueller and Ayres^{4 1})

Segunda fase: Produção de energia. Ocorre fundamentalmente ao nível das mitocôndrias. A acetilcoenzima A, formada a partir dos substratos extraídos da circulação coronária, entra no ciclo de Krebs, desencadeando a fosforilação oxidativa e a formação de substratos de alto poder energético, que culminam com a produção de ATP. Cada molécula de glicose extraída da circulação coronária produz em média 32 moléculas de ATP. É a produção de energia em franco encadeamento bioquímico.

Terceira fase: Utilização de energia. A energia armazenada nas moléculas de ATP é utilizada na contractilidade e funções metabólicas especializadas, como a bomba de sódio e potássio da membrana celular. Assim, o coração está apto a exercer suas funções quimio-dinâmicas de contração e ritmicidade.

Metabolismo Cardíaco na Isquemia Normotérmica

Durante o clampeamento aórtico normotérmico, o metabolismo celular não cessa; mantém-se, porém, em condições anormais, em estado de anaerobiose. Assim, a via bioquímica aeróbica normal, que culmina com a formação de 32 ATP por molécula de glicose, está completamente bloqueada. A glicólise anaeróbica, que leva a formação de lactato, é capaz de produzir apenas dois ATP por molécula de glicose, estabelecendo-se, conseqüentemente, um importante deficit energético, que se traduz por estado contrátil anormal e perda das funções especializadas.

Mesmo assim, o coração pode apresentar viabilidade metabólica e funcional por períodos de tempo variáveis. Contudo, quando a isquemia perdura, ocorrem alterações miofibrilares irreversíveis, traduzidas principalmente por insuficiência ventricular aguda ou infarto hemorrágico subendocárdico no período de pós-perfusão.

Os resultados deste estudo mostraram alterações metabólicas na reperfusão subseqüentes ao desclameamento aórtico, no grupo submetido a parada cardíaca normotérmica (grupo A)

Nesse grupo os níveis de lactato foram muito elevados no 19º minuto de reperfusão, evidenciado o dano do miocárdio pelo clameamento aórtico. O gradual retorno do balanço do lactato a níveis t_0 evidencia a reversibilidade da isquemia para os tempos de clameamento aórtico estudados, quando parada cardíaca normotérmica foi induzida (figura 5, análise horizontal).

O balanço de potássio não sofreu alterações significativas durante a reperfusão provavelmente porque embora o K^+ seja perdido pelas células miocárdicas durante a isquemia, ocorreu fenômeno de "wash-out" contínuo lento pelas coronárias, devido à aspiração de ventrículo esquerdo (pressão intracavitária negativa) e do sistema de Tebésio.

O miocárdio manteve-se impossibilitado de extrair glicose após o desclameamento aórtico. Esta alteração, embora não significativa, pode ser importante. A glicose é a fonte energética no metabolismo anaeróbico e desempenha papel fundamental na preservação da função e estrutura do miocárdio submetido ao clameamento aórtico isquêmico. (67)

O não aproveitamento do glicídio pode representar a permanência de alterações metabólicas e resultar em deficit funcional.

Metabolismo do Miocárdio em Condições de Isquemia e Hipotermia ou Anóxia e Hipotermia

A queda da temperatura miocárdica determina menor velocidade no encadeamento bioquímico intra-celular, decréscimo do consumo de oxigênio e um menor consumo de substratos energéticos. O consumo de oxigênio, por exemplo, que a

37°C é de 3 ml para cada 100 gramas de músculo cardíaco por minuto, cai a apenas 1 ml/100g/minuto a 15°C . Estes dados, obtidos experimentalmente, têm ampla sustentação na literatura (20, 59).

Nossos dois grupos de estudo empregando hipotermia diferenciam-se na forma com que ela foi aplicada ao miocárdio; a hipotermia de superfície (Grupo B) representa uma condição de isquemia global, visto que o sistema coronário não foi perfundido.

A perfusão pela raiz da aorta com soro fisiológico a 4°C (Grupo C) representa uma condição de anóxia, pois o fluxo coronário foi mantido, embora sem oxigênio ou demais substratos energéticos.

Os resultados com a hipotermia cardíaca revelam diferenças para os dois tratamentos administrados, refletindo a variabilidade dos métodos de proteção miocárdica empregados.

Os valores controle (t_0) para dois grupos de estudo (B e C) apresentavam-se próximos do círculo de normalidade (ver fig. 5, análise vertical, ítem de "resultados"), para os balanços de lactatos, glicose e potássio, embora fossem encontradas diferenças não significativas nos resultados.

A resposta metabólica à reperfusão miocárdica em vigência de hipotermia é similar nos dois grupos (B e C), já no primeiro minuto de reperfusão, e com características mais favoráveis do que quando a isquemia normotérmica foi induzida: apesar do balanço negativo do lactato ter alcançado níveis mais elevados em B, ocorre um ganho significativo de glicose em ambos os tratamentos, quando comparado aos valores controle (t_0).

Observa-se que a hipotermia (grupos B e C) não provocou menor lesão isquêmica do que a normotermia (grupo A), pois a perda de lactatos foi significativamente elevada no

no primeiro minuto (t_1) para todos os tratamentos. A normalização do lactato indica a reversibilidade do dano isquêmico para os tempos de clampeamento utilizados nos três grupos.

A captação de glicose pelo coração, em resposta a hipotermia é fundamental no presente estudo, visto que um substrato energético é captado e utilizado pelo miocárdio no período crítico do trans-operatório, ou seja, após a correção dos defeitos cardíacos, quando os batimentos cardíacos são recuperados, a circulação extra-corpórea é suspensa e o coração deve assumir definitivamente suas funções.

Quando se analisam as alterações do balanço de potássio, observa-se importante ganho do íon no Grupo C. Isto representa aspecto desfavorável, quando se considera que na isquemia ocorre perda de potássio celular e que esta perda foi continuamente acentuada pelo "wash-out" produzido por infusão coronária de solução de Cloreto de Sódio. Os mecanismos prováveis de perda durante o clampeamento foram: a difusão osmótica do K através da membrana e a combinação intersticial e intravascular de K com cloro, para formação de Cloreto de Potássio. O ganho de potássio na reperfusão reflete a diminuição da concentração intracelular do íon, situação que não ocasiona benefícios à célula cardíaca. Assim, acredita-se que a perfusão pela raiz da aorta deva ser feita por soluções com concentrações aumentadas de K, visando manter concentrações intracelulares normais do íon.

A observação dos resultados de 60 minutos de reperfusão (t_3) mostra valores normais para os tratamentos ministrados. Isto poderia levar a pensar que não ocorre benefício ao miocárdio com a hipotermia; Contudo, é importante salientar dois pontos: 1) que nas etapas metabólicas que antecedem a fase de normalização (t_1 e t_2), os resultados obtidos com a hipotermia (seja no Grupo B ou C) mostraram mais rápida recuperação do miocárdio; 2) a hipotermia per-

mitiu a captação precoce da glicose pelo miocárdio, pois já a um (1) minuto da abertura do "clamp" aórtico o metabolismo glicídico é positivo, o que não acontece no Grupo Testemunha.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Novos resultados permitem concluir que:

- 1) As alterações morfológicas ocorridas durante o período de adaptação, bem como as alterações morfológicas ocorridas durante o período de adaptação, refletem a adaptação do organismo ao ambiente de adaptação.
- 2) O metabolismo energético quantitativo do organismo adaptado para a adaptação morfológica é significativamente diferente e típico das adaptações morfológicas.
- 3) A cardiologia adaptativa é uma adaptação ao ambiente de adaptação que ocorre durante o período de adaptação.

CONCLUSÕES

Isto porque, durante o período de adaptação há uma normalização do metabolismo energético em relação ao ambiente de adaptação e a recuperação do metabolismo energético é mais rápida e acompanhada de alterações morfológicas adaptativas. Isto pode ser explicado pelo fato de que a adaptação é caracterizada por uma adaptação morfológica.

- 4) A hipertensão do organismo adaptado ao ambiente de adaptação é caracterizada por alterações morfológicas adaptativas.

CONCLUSÕES

Nossos resultados permitem concluir que:

- 1º) As alterações metabólicas ocorridas durante a reperfusão miocárdica, consequentes ao desclameamento aórtico, refletem o dano isquêmico e podem ser quantificadas pelo estudo do metabolismo miocárdico.
- 2º) O metabolismo miocárdico constitui-se em parâmetro acurado para a análise comparativa da hipotermia seletiva e tópica com a parada isquêmica normotérmica.
- 3º) A cardioplegia normotérmica é mais deletéria ao miocárdio do que a cardioplegia normotérmica para um período de clameamento aórtico de $45' \pm 4'$.

Isto porque, embora a 60' de reperfusão haja completa normalização do estado metabólico em todos os grupos, a recuperação do miocárdio hipotérmico é mais rápida e acompanhada de utilização precoce de substratos energéticos. (Já com 1 minuto de reperfusão - t_1 - a glicose é captada pelo miocárdio, o que não acontece no grupo-testemunha).

- 4º) A hipotermia seletiva com infusão de solução salina a 4°C , pela raiz da aorta é deletéria ao miocárdio, pois produz "wash-out" contínuo com perda do potássio intra-celular durante o clameamento aórtico.

1. ARNOLD, W. W., BICKERS, L., DODG, E. and SHAW, J. E.
- "Canine Cadaver heart preparation, respiration and
storage data" organ perfusion and preservation
Karnad J.C. Ed., chapter 27, New York, 1968, Modern
Century-Crofts.

2. SHAW, J. E., BICKERS, L., DODG, E. and ARNOLD, W. W.
and BICKERS, L. "The effects of respiration, time
and perfusion on the quality of canine heart
tissue" J. Surg. Res. 12: 171, 1974.

3. SHAW, J. E. and SHAW, J. E. "Typical myocardial
protection of the myocardium" J. Surg. Res. 12:
66, 1974.

4. BICKERS, L., SHAW, J. E., DODG, E., ARNOLD, W. W.,
DODG, E. and SHAW, J. E. "The effects of
respiration and perfusion on the quality of canine
heart tissue" J. Surg. Res. 12: 171, 1974.

BIBLIOGRAFIA

5. BICKERS, L., SHAW, J. E., DODG, E., ARNOLD, W. W.,
DODG, E. and SHAW, J. E. "The effects of
respiration and perfusion on the quality of canine
heart tissue" J. Surg. Res. 12: 171, 1974.

6. BICKERS, L., SHAW, J. E., DODG, E., ARNOLD, W. W.,
DODG, E. and SHAW, J. E. "The effects of
respiration and perfusion on the quality of canine
heart tissue" J. Surg. Res. 12: 171, 1974.

7. SHAW, J. E. and SHAW, J. E. "Typical myocardial
protection of the myocardium" J. Surg. Res. 12:
66, 1974.

8. SHAW, J. E., BICKERS, L., DODG, E., ARNOLD, W. W.,
DODG, E. and SHAW, J. E. "The effects of
respiration and perfusion on the quality of canine
heart tissue" J. Surg. Res. 12: 171, 1974.

1. ANGELL, W.W.; RIKKERS, L.; DONG, E. and SHUMWAY, N. E. - Canine Cadaver heart procurement, resuscitation and storage dans "organ perfusion and preservation". Norman J.C.Ed., chapter 27, New York, 1968, Apleton-Century-Crofts.
2. BRAZIER, J. ; MACCONNEL, D. ; COOPER, N. ; DELAND, E. and EUCKBERG, G. - The effects of temperature, time and perfision pressure on the adequacy and distribution of coronary flow during ventricular fibrillation. *Surgery Forum* 22: 172,1974.
3. BRODY, W. R. and REITZ, B. A. - Topical hypothermic peotection of the myocardium. *Ann. Thorac. Surg.* 28: 66, 1975.
4. BUCKBERG, G. D. ; TOWERS, B. ; POGLIA, D. E. ; MULDER, D. G. and MALONEY, J. V. - Subendocrinal ischemia after cardiopulmonary bypass. *Thoracic. Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 64, 669. 1972.
5. BUCKBERG, G. D. and HOTTENROTT, C. H. - Ventricular fibrilation - Its effects on Myocardial flow, distribution and performance. *The Annals of Thoracic Surgery.* 20: 76.1975.
6. BUCKBERG, G.; GAY; BEHREND; LEVITSKY; MORROW AND MICHAELIS. Final Discussion. *The Annals of Thoracic Surgery.* 20: 114. 1975.
7. COHN, L. H. and COLLINS, J.J. - Local cardiac hipothermia for myocardical protection. *Ann. Thorac. Surg.* 17: 135, 1974.
8. COOLEY, D. A. ; RENL, G. J. and WUKASCH, D.C.- Ischemic contracture of the heart: "Stone Heart". *Am. J. Cardiol.* 29: 575, 1972.

9. CROSS, C.E.; REIBEN, P.A. and SALISBURG, P.F. - Influence of Coronary perfusion and myocardial edema on pressure-volume diagram of left ventricle. *American Journal of Physiology*. 201, 102. 1961.
10. DUSTAN, H. P.; BLUMENTHAL, S.; EMMERGLICK, I. J. GOTTSCHALK, C.W. HAGEDORN, H.J.; McMILLAN, G.C. MOLEN, M.T.; SMITH, H.C. and LAMDIN, E. - An Ethical Consideration of Large-Scale Clinical C. and LAMDIN, E. - An Ethical Consideration of Large-Scale Clinical Trials in Cardiovascular Diseases. *Circulation* 52: 5. Set. 1975.
11. EPSTEIN, S. E.; KENT, K. M.; GOLDSTEIN, R.E.; BORER, J. S. and REDWOOD, D.R. - Reduction of ischemic Injury by nitriglycerine during acute myocardial infraction. *N. Engl. J. Med.* 292: 29, 1975.
12. FEOLA, M.; GLICK, G. - "Experimental models of cardiogenic shock." in GUNNAR, R.M.; LOEB, H. S. and RAHIMTOOLA, S. H. - Shock in myocardial infarction. Cap. 2, p.23, 1^a ed., Grume & Stratton, New York, 1974.
13. FISHMAN, N.H.; YONKER, J.G. and ROE, B.B. Mechanical injury to the coronary arteries during operative cannulation. *Am. Heart J.* 75, 26.1968.
14. FUHRMAN, C.J.; FUHRMAN, F.A. and FIELD, J. - Metabolism of Rat Heart Slices, With special reference to to effects of temperature and anoxia. *Am.J. Physiol.* 163: 643, 1950.
15. GAY, W.A.Jr. - Potassium-Induced Cardioplegia - *Ann. Thorac.Surg.* 20: 95, 1975.

16. GERBODE, F. and AGUIAR, M.J. - The effect of excessively high perfusion pressures on the histology, histochemistry, birefringence and function of the myocardium. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 58: 655.1969.
17. GOMES, O.M.; PEDROSO, F.I.; PEREIRA, S.N.; AYOUB, A. H.; KWANG, W.T.; BITTENCOURT, D. and ZERBINI, E. J. - Mitochondrial enzymatic alterations produced in the myocardium by anoxic cardiac arrest. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 67: 649, 1974.
18. GOODMAN, L.S. and GILMAN, A. - The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: MacMillan, 3^a ed.1965.
19. GOTT, V.L.; BARLETT, M.; LONG, D.M. et alii- Myocardial Energy Substances en the Dog Heart During Potassium and Hypothermic Arrest. *J. Appl. Physiol.* 17: 815. 1962.
20. GREENBERG, J.J.; EDMUNDS, L.H.Jr. and BROWN, R.B. - Myocardial metabolism and postarrest function in the cold and chemically arrested heart. *Ann. Surg.* 48:31, 1960.
21. GRIEPP, R.B.; STINSON, E.B. and SHUMWAY, N.E. - Profound hypothermia for myocardial protection during open- heart surgery. *J. Thor. Cardio. Surg.* 66: 731. 1973.
22. GUYTON; BUCKBERG; MICHAELIS; GRODY and GAY.- discussion of article: "Ventricular fibrillation of Buckberg, G. D. and Hottenrott, C.F." *The Annals of Thoracic Surgery* 20: 76, 1975.
23. HELMSWORTH, J.A.; KAPLAN, S. ; CLARK, L.C.; McADAMS, A. J.; MATTHEWS, E.C. and EDWARDS, F.K. - Myocardial in-

- jury associated with asystole induced with potassium citrate. *Ann. Surg.* 149: 200 1959.
24. HOELSCHER, B. - Studies by electron microscopy on the effects of magnesium chloride - procaine made or potassium citrate on the myocardium in induced cardiac arrest. *J. Thorac. Cardio. Surg. (Torino)* 8:163, 1967.
25. HOHORTS, H.S. in BERGMAYER, H.U. - Methoden der enzymatischen analyse. Verlag Chemis Weinheim, BdII, S 1425, 2. Aufl. 1970.
26. HOTTENROTT, C.E.; TOWERS, B.; KURKJI, H.J.; MALLONEY, MALLONEY, J.V. and BUCKBERG, G. - The hazard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopulmonary bypass. *J. Thor. Cardio. Surg.* 66: 705. 1973.
28. IYENGAR, S.R.K.; RANCHAND, S.; CHARRETTE, E. J. P.; C.K.S. and LYNN, R.B. - Anoxic cardiac arrest: An experimental and clinical study of its effects. *Journal Thoracic Cardiovascular Surg.* 66: 722. 1973.
29. JATENE, A.D. - Hipotermia seletiva do miocardio. *Rev. Ass. Med. Bras.* 9: 119. 1963.
30. KAHLE, K.; WEISS, L.; KLARWIEN, M.; WIELAND, O. - - Klinischche - mische Erfahrungen mit einen neuer automatischen Analysiergerates. *Anal. Chem.* 252: 228. 1970.
31. KAY, E.B.; NOGUEIRA, C.; SUZUKI, A.; POSTIGO, J. and MENDELSON, D. - Myocardial protection during aortic valvular surgery. *Annals of Surgery.* 154, suppl. 159. 1961.

32. KIRCH, U.; RODEWALD, G. and KAIMAR, P. - Induced ischemic arrest. *J. Thor. Cardio. Sug.* 63: 121. 1972.
33. LEE, S.S. et WEBB, W.R. - Cardiac metabolism as influenced by ischemia, refrigeration and enzyma precursors. *Am Surg.* 25: 779. 1959.
34. LITTER, W.A.; MEADE, J.B.; EVANS, C.C. and DAVIES, G.- Serum aspartate transaminase changes following open-heart surgery with ischaemic arrest (with and without coronary artery perfusion). *Thorax*, 27, 102. 1972.
35. MAROKO, P.R.; KJEKSHUS, J.K. and SOBEL, B.E. - Factors influencing infarct size following coronary artery occusion. *Circulation* 43: 67. 1971.
36. MEERBAUM, S. and CORDAY, E. - Reperfusion during acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 36.211, 1975.
37. MELROSE, D.G.; DREYER, B.; BENTALL, H. H. and BAKER, J.B.E. - Eleteive cardiac arrest. - *Lancet*, 2: 21, 1955.
38. MERCHANT, F.J.; FEINBERG, H. and LEVITSKY, S.-Sequential analysis of altered myocardial metabolism and contractily induced by normothermic arrest and reperfusion. *Journal Surg. Res.* 16: 153. 1974.
39. MICHAELIS, L.L. - Coronary Artery Perfusion. *The Annals of Thoracic Surgery.* 20, 72, 75, 1975.
40. MORALES, A.R.; FINE, G. and TABER, R.E. - Cardiac Surgery and Myocardial Necrosis. *Archives of Pathology*, 83, 71. 1967.

41. MUELLER, H. and AYRES, S.M. - " Myocardial metabolism in shock following acute myocardial infarction." in GUNNAR, R.M.; LOEB, H.S. and RAHIMTOOLA, S.H.- Shock in Myocardial Infarction. Cap. 9, 1^a ed.; Grune & Stratton, New York, 1974.
42. Mulder, D.G.; OLINGER, G.N.; McCONNEL, D.H.; MALONEY, J.V. Jr. and BUCKBERG, G.D. - Myocardial Protection during Aortic Valve Replacement. *Ann. Thor.Surg.* 21: 123, 1976.
43. NUUTINEN, L.S. and MONOMEN, P. - Dipyridamole and thrombocyte count in open-heart surgery. *J. Thor. Cardio. Surg.* 70: 707, 1975.
44. OPIE, L.H.; BRUYNELL, L.K. and OWEN, P. - Effects of Glucose, Insulin and Potassium Infusion of Tissue Metabolic Ghanges Within First Hour of Myocardial Infarction in the Baboon. *Circulation* 52: 49, 1975.
45. OPIE, L.H.; OWEN, P.; THOMAS, M. and SAMSON, R. - Coronary sinus lactate measurements in assesment of myocardial ischemia. *Am. J. of Cardiol.* 32: 295, 1973.
46. PUIG, L.B.; VERGINELLI, G.; BELOTTI, G.; KAWABE, L. ; FRACK, C.C.R.; PILEGGI, F.; DÉCOURT, L.V. and ZERBINI, E.J. - Homologous dura-mater cardiac valve: Preliminary study of 30 cases. *J. Thorac. Cardio. Surg.* 64: 154, 1972.
47. REIDMEISTER, J.C.; HEBERER, G. and BRETSCHEIDER, H.J. - Induced cardiac arrest by sodium and calcium depletion and application of procaine. *Int. Sur.* 47: 535, 1967.

48. REIS, R.L.; COHN, L.H. and MORROW, A.G. - Effects of induced ventricular fibrillation on ventricular performance and cardiac metabolism. *Circulation* 36: 234, 1967.
49. RITTENHOUSE, E.A.; HESSEL, E.A.; ITO, C.S. and MERENDINO, K.A. - Effects of dipyridamole on microaggregate formation in the pump oxygenator. *Ann. Surg.* 175: 1, 1972.
50. ROBIESEK, F.; TAM, W.; DAUGHERTY, H.K. and MULLEN, D.C. - Myocardial proctation during open-heart surgery-coronary perfusion versus topical cardiac hypothermia. *Annals of Thoracic Surgery.* 10, 340. 1970.
51. SALISBURY, P.F.; CROSS, C.E.; KATSUHARA, K. and RIEBEN, P.A. - Factors which initiate or influence edema in the isolated dog's heart. *Circulation Research*, 9, 601, 1961.
52. SAPSFORD, R.N.; BLACKSTONE, E.H.; KIRKLIN, J.W.; KOUCHOUKOS, N.T.; PACIFICO, A.D.; ROE, C. R. and BRADLEY, E. L. - Coronary Perfusion Versus Cold Ischemic Arrest During Aortic Valve Surgery. *Circulation XLIV*: 1190, 1974.
53. SARAJAS, H.S.S. - MOSHER, P.; Heart damage in dogs subjects by hypothermia, with or without complicationg cardiac operations. *Ann. Acad. Sci. Fenn.* 86:1, 1961.
54. SHAW, R.F.; MOSHER, P. ROSS, J. Jr.; JOSEPH, L.I. and LEE, A.S.J. - Physiologic principles of coronary perfusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 44, 608. 1962.

55. SHUMWAY, N.E.; LOWER, R.R. and STOFER, R.C. - Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg. Gynecol. Obstet.* 109: 750. 1959.
56. SINGH, H.M. and HORTON, E.H. - Myocardical damage and valve replacements. *Thorax*, 26, 89. 1971.
57. SPEIKER, C.E.; FERRIGAN, L.; WOLFSON, S. W. Jr.; VALOU, E.H. and RAWSON, A.J. - Cold injury of the myocardium and pericardium in cardiac hypothermia. *Surg. Gynec. Obst.* 114: 559, 1962.
58. STINSON, E.B.; DONG, E.; ANGELL, W.W. and SHUMWAY, N.E. - Myocardial hypothermia for cardiac transplantation. *Laval Med.* 41: 195, 1970.
59. SUADEAU, J.; WANDATTA, J. et LATREILLE, R. - Conservation de coeur isolé durant 48 heures par perfusion pulsatile avec un liquide artificiel à 40 C. *J. Chir.* (Paris), Décembre 1970. t. 100, n° 6(pp 527 - 538).
60. TABER, R.E.; MORALES, A.R. and FINE, G. - Myocardical necrosis and the post-operative low-cardiac output syndrome. *Annals of Thoracic Surgery*, 4, 12. 1967.
61. TYERS, G.F.O.; TODD, G.J.; NEELY, J.R. and WALDHAUSEN, J. A. - The mechanism of myocardial protection from ischemic arrest by intracoronary tetrodoxin administration. *J. Thor. Cardio. Surg.* 69: 190, 1975.
62. TYERS, G.F.O.; HUGHES, H.C. Jr.; TODD, G.J.; WILLIAMS, D.R.; ANDREWS, E.J.; PROPHET, G.A. and WALDHAUSEN, J. A. - Protection from ischemic cardiac arrest by coronary perfusion with cold Ringr's lactate solution. *J. Thor. Cardio. Surg.* 67: 411, 1974.

63. WEBB, W.R.; DODDS, R.P.; UNAL, M.D.; KAROW, A.M.; COOK, W.A. and DANIEL, C.R. - Suspended animation of the heart with metabolic inhibitors. *Ann. Surg.* 164:343, 1966.
64. WEBB, W.R. - Cardiac preservation. Current methods. *Cryobiology*. 5 e 6: 1969.
65. WEISFELDT, M.L.; SCULLY, H.E.; SELDEN, R.; BILO, A.G.; POWELL, W.J. and DAGGET, W.M. - Effect of mannitol on the performance of the isolated canine heart after fibrillatory arrest. *J. Thor. Cardio. Surg.* 66: 290, 1973.
66. WEISSLER, A.M.; KRUGER, F.A.; BABA, N.; SCARPELLI, D.G.; LEIGHTON, R.F. and GALLIMORE, J.K. - Role of anaerobic metabolism in the preservation of functional capacity and structure of anoxic myocardium. *J. Clin. Invest.* 47: 403, 1968.
67. ZERBINI, E.J.; BITTENCOURT, D.; SOUZA, M.C.; KAPLAN, M.; ZERBINI, D.; CONCEIÇÃO, D.S.; PILEGGI, F. & AMARAL, R.V.G.; Tratamento cirúrgico das valvulopatias aórticas: substituição da válvula aórtica por prótese total. XX Congresso Brasileiro de Cardilogia, 1963.