

REINALDO WILSON VIEIRA

ESTUDO DA ULTRA-ESTRUTURA PULMONAR EM CIRURGIA CARDÍACA
COM TÉCNICAS DE HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL

Trabalho Experimental em cães

Tese apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas da Univers
sidade Estadual de Campinas,
para o Concurso de Docência
Livre em Cirurgia Cardíaca no
Departamento de Cirurgia.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

- 1983 -

REITOR

Professor Doutor JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI

COORDENADOR GERAL DA UNIVERSIDADE

Professor Doutor FERDINANDO DE OLIVEIRA FIGUEIREDO

COORDENADOR GERAL DAS FACULDADES

Professor Doutor ANTONIO CARLOS NEDER

DIRETOR

Professor Doutor LUIZ SÉRGIO LEONARDI

DIRETOR ASSOCIADO

Professor Doutor ANTONIO FREDERICO NOVAES DE MAGALHÃES

CHEFES DE DEPARTAMENTOS E PROFESSORES TITULARES

Professor Doutor ADIL MUHIB SAMARA

Professor Doutor ÁLVARO GUILHERME BEZERRIL EUGÊNIO

Professora Doutora ANA MARIA CANESQUI

Professor Doutor EDUARDO LANE

Professor Doutor GOTTFRIED KÖBERLE

Professor Doutor JOEL SALES GIGLIO

Professor Doutor JOHN COOK LANE

Professor Doutor JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI

Professor Doutor JOSÉ LOPES DE FARIA

Professor Doutor JOSÉ MARTINS FILHO

Professora Doutora JULIA PRADO FRANCESCHI

Professor Doutor LUIZ SÉRGIO LEONARDI

Professor Doutor LUIZ SEBASTIÃO PRIGENZI

Professor Doutor NUBOR ORLANDO FACURE

Professor Doutor RAUL RENATO GUEDES DE MELO

Professor Doutor REGINALDO ZACCARA DE CAMPOS

Professor Doutor RUBENS MARCONDES PEREIRA

Professor Doutor WALTER PINTO JUNIOR

PROFESSORES EMÉRITOS

Professor Doutor ANTONIO AUGUSTO DE ALMEIDA

Professor Doutor GABRIEL OLIVEIRA DA SILVA PORTO

Aos meus pais e irmãos

À minha esposa, Katia e
às minhas filhas Juliana
e Carolina.

À memória de meu irmão

A G R A D E C I M E N T O S

Ao Professor Luiz Sérgio Leonardi, com quem iniciei o aprendizado da cirurgia, a eficiência de seus ensinamentos muito contribuiu na judiciousa avaliação dos conceitos emitidos, bem como na estruturação - desta tese.

Ao Professor Antonio Benedicto Prado Fortuna, pelo incentivo que recebi para a execução desta tese, bem como pelo apoio a minha vida profissional.

Ao Doutor José Candido de Souza Dias, responsável pela Secção de Microscopia Eletrônica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", pela inestimável colaboração nos estudos de microscopia eletrônica.

Ao Professor Benedicto de Campos Vidal, do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, pela colaboração nos estudos de microscopia - eletrônica.

Ao Professor Vicente Forte, Professor Adjunto da Disciplina de Tórax do Departamento de Cirurgia da Escola Paulista de Medicina, exemplo de dedicação, pelas observações meticolosas na revisão deste trabalho.

Ao Professor Francisco Alves Pereira e às Professoras Neuza Julia Pansardi Pavani e Angêlica de Fátima de Assunção Braga, do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela constante colaboração.

Ao Professor Joaquim Brasil Fontes Júnior, do Departamento de Metodologia Educacional da Faculdade de Educação da Universidade Estadual de Campinas, pelas observações na revisão do vernáculo.

Ao Professor Mario Mantovani e aos Drs. Nicola L. Mortati e Valentin Baccarin, pela cooperação - espontânea e preciosa.

Pela valiosa cooperação, meus agradecimentos especiais: ã Eunice Miranda, pela parte laboratorial ; aos Funcionários Gomes Sarmento Alvim e William Adalberto Silva pela dedicação ao cuidar dos animais de experiência.

Ao Funcionário Erasmo Gomes Carrasco pelo trabalho de datilografia.

Aos funcionários do Centro de Recursos Audiovisuais da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pelos serviços prestados.

Í N D I C E

pagina

I	- INTRODUÇÃO.....	1
II	- DADOS DA LITERATURA.....	3
	II.1 - Hipotermia profunda geral de indução externa.....	6
	II.2 - Hipotermia profunda geral de indução interna.....	6
	II.3 - Hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória total.....	7
	II.4 - Hipotermia profunda geral de indução externa e interna com período de baixo fluxo sanguíneo (0,5 l/min./m ² de superfície corpórea) sistêmico.	8
	II.1.1 - Hipotermia profunda geral de indução externa.....	9
	II.2.1 - Hipotermia profunda geral de indução interna (circulação extracorpórea).....	10
	II.3.1 - Hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circula- tória total.....	12
	II.4.1 - Hipotermia profunda geral de indução externa e interna com período de baixo fluxo sanguíneo (0,5 l/min./m ² de su- perfície corpórea) sistêmico.....	13
III	- MATERIAL E MÉTODO.....	18
	III.1 - Material.....	18
	III.1.1 - Animal de experiência.....	18
	III.2 - Método.....	19
	III.2.1 - Cirurgia.....	21
	III.2.1.1 - Pré-operatório.....	21
	III.2.1.2 - Anestesia.....	21
	III.2.1.3 - Indução da anestesia.....	21
	III.2.1.4 - Ventilação pulmonar.....	22
	III.2.1.5 - Preparo do animal de expe- riência.....	22

	D - Desidratação.....	48
	E - Infiltração e inclusão..	48
	F - Microtomia..	48
	G - Impregnação por Chumbo..	49
	H - Microscopia.	49
	I - Eletromicrografias.....	49
IV -	RESULTADOS	50
V -	DISCUSSÃO.....	77
	V.1 - Análise dos resultados com a técnica de hipotermia profunda geral de indução externa com parada circulatória total por período de 50 minutos (GRUPO I)...	78
	V.2 - Análise dos resultados com a técnica de hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória total por período de 50 minutos (GRUPO II).....	81
	V.3 - Análise dos resultados com a técnica de hipotermia profunda geral de indução externa e interna com período de baixo fluxo sanguíneo ($0,5 \text{ l/min./m}^2$) sistêmico de 50 minutos (GRUPO III).....	85
VI -	CONCLUSÕES.....	88
VII -	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90

I - I N T R O D U Ç Ã O

A hipotermia é definida como um estado no qual a temperatura corpórea é mais baixa do que a considerada normal para os seres homeotermos. A sua finalidade fundamental, na cirurgia cardíaca, é a redução do metabolismo basal e do consumo de oxigênio, facilitando uma diminuição do fluxo sanguíneo sistêmico ou a parada circulatória total durante um período de tempo superior ao que seria possível em normotermia. Existem, entretanto, diferenças fisiológicas entre os graus de hipotermia, que podem ser classificados, segundo MOHRI & MERENDINO (1971), em: ligeira (35º a 28º C); moderada (27º a 21º C); profunda (20º a 15º C) e profundíssima (abaixo de 15º C).

Uma das complicações freqüentes no pós-operatório da cirurgia cardíaca realizada com o auxílio da hipotermia profunda geral, em suas diferentes técnicas de indução, é a insuficiência respiratória aguda, que se destaca das demais complicações pela gravidade que pode assumir.

Paradoxalmente, contudo, poucas são as investigações clínicas e experimentais que estudaram esta complicação face à microscopia eletrônica.

II - D A D O S D A L I T E R A T U R A

A era moderna da hipotermia tem início com BIGELOW e col. (1950), que demonstraram experimentalmente, em cães, a possibilidade de realização da cirurgia cardíaca com parada circulatória total de 15 minutos sob hipotermia geral (20° a 25° C) de indução externa. Esta conquista inspirou a imaginação e a argúcia dos cirurgiões, exteriorizadas em uma série de publicações sobre fisiologia da hipotermia e aplicações clínicas , difundindo o seu uso (GOLLAN, 1959).

Na mesma década, BOEREMA e col. (1951) e DELORME (1952) realizaram experimentos com hipotermia - de indução interna, desviando sangue da artéria femoral para a veia safena magna, passando por um tubo em espiral imerso em um recipiente contendo água fria. O fluxo

sangüíneo dentro do permutador dependia exclusivamente do débito cardíaco.

Com o aperfeiçoamento dos sistemas de circulação extracorpórea, a utilização da hipotermia profunda geral de indução interna foi preconizada por GOLLAN (1959).

Entretanto, a freqüência de ocorrência de fibrilação ventricular a temperaturas ao redor de 28º C limitou o uso clínico da hipotermia profunda geral de indução externa; e as complicações decorrentes da circulação extracorpórea (hipotermia profunda geral de indução interna) com mortalidade excessivamente alta em crianças limitaram o seu uso, e a hipotermia profunda - geral foi gradualmente abandonada.

Em 1966, a hipotermia profunda geral de indução externa voltou a ser praticada sem risco de fibrilação ventricular por MOHRI e col. (1966) e DILLARD e col. (1967).

Técnicas de hipotermia profunda geral de indução externa associada a indução interna (circulação extracorpórea), com parada circulatória total ou a período de baixo fluxo sangüíneo sistêmico, foram introduzidas por BARRATT-BOYES e col. (1971) e KIRKLIN e col. (1973), respectivamente.

Procedimentos outros, nas técnicas de hipotermia profunda geral foram introduzidos em diferentes Serviços de cirurgia cardíaca (RITTENHOUSE e col. , 1974).

Estas considerações nos mostram a dificuldade de de comparação dos resultados relatados na literatura, principalmente quando variáveis de técnicas anestésicas, de circulação extracorpórea, e de hipotermia - são utilizadas.

Apesar, de todas estas dificuldades, nas - últimas décadas houve um considerável avanço, consequente à experiência acumulada e ao aperfeiçoamento - das técnicas, métodos e cuidados pré e pós-operatórios.

A insuficiência respiratória aguda, pós - cirurgias cardíacas realizadas com o auxílio da hipotermia profunda geral, é uma complicação que pode ser destacada pela gravidade que o quadro pode assumir (TILNEY & HESTER, 1967; BARRATT-BOYES e col., 1971; DILLARD e col., 1971; MORI e col., 1972; KIRKLIN e col., 1973 ; MURAOKA e col., 1974; RITTENHOUSE e col., 1974; STEWARD e col., 1974; INGERSOLL e col., 1975; BARASH e col. , 1976; KIRKLIN e col., 1976; TAGUCHI e col., 1976 e KIRKLIN e col., 1981).

II. 1 - HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA

Experimentalmente, utilizando a técnica de hipotermia profunda geral de indução externa, seguida - de parada circulatória total, foram descritas alterações do pulmão, caracterizadas à microscopia óptica por edema, colapso e congestão alveolar (FISHER e col., 1957; DePASQUALE e col., 1965 e STERN & BRAUN, 1970).

Na prática clínica, a insuficiência respiratória aguda pós cirurgia cardíaca é relatada sem a respectiva comprovação morfológica pulmonar (DILLARD e col., 1971 e TAGUCHI e col., 1976).

II. 2 - HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO INTERNA

Experimentalmente, utilizando hipotermia profunda geral de indução interna com o auxílio da circulação extracorpórea seguida de parada circulatória total, foram descritas alterações, à microscopia óptica, do pulmão caracterizadas por edema, por congestão venocapilar, colapso alveolar e hemorragia intra-alveolar

e intersticial (NEVILLE e col., 1961; GRUPTA & BASU , 1964; LESAGE e col., 1966; MILLER & KUENZIG, 1968 e DEAL e col., 1970).

Na prática clínica, TILNEY & HESTER, (1967) observaram em necrópsias alterações anátomo-patológicas semelhantes.

II. 3 - HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA E INTERNA COM PARADA CIRCULATÓRIA TOTAL.

Experimentalmente, utilizando hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória total, foram descritas alterações do pulmão , à microscopia óptica, caracterizadas por edema e hemorragia alveolar e intersticial, alterações vasculares caracterizadas pela presença de agregados fibrino-plaquetários, marginalização de células leucocitárias e intumescimento das células endoteliais (HILL e col., 1975).

Experimentalmente, HILL e col., (1976) observaram estas alterações, a nível de ultra-estrutura , demonstrando a deterioração progressiva das mesmas no pós-operatório, comparando com as encontradas e descritas em estado de choque hemorrágico.

Na prática clínica, a insuficiência respiratória aguda pós-cirurgia cardíaca realizadas com ao auxílio da hipotermia profunda geral é citada sem a respectiva comprovação morfológica (BARRATT-BOYES e col., 1971; MORI e col., 1972; MURAOKA e col., 1974 ; RITTENHOUSE e col., 1974; STEWARD e col., 1974 e BARASH e col., 1976).

II. 4 - HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA E INTERNA COM PERÍODO DE BAIXO FLUXO SANGÜÍNEO (0,5 l/min/m² de superfície - corpórea) SISTÊMICO.

Na prática clínica, utilizando a técnica - de hipotermia profunda geral de indução externa e interna com período de baixo fluxo sangüíneo (0,5 l/min/m² de superfície corpórea) sistêmico, a insuficiência respiratória aguda no pós-operatório da cirurgia cardíaca é relatada sem a respectiva comprovação histológica (KIRKLIN e col., 1973; INGERSOLL e col., 1975 ; KIRKLIN e col., 1976 e KIRKLIN e col., 1981).

Tendo em vista que vários fatores, presentes em cada técnica de hipotermia profunda geral, podem ser responsabilizados pela gênese de alterações

morfológicas das estruturas componentes da barreira alveolo - capilar, procuraremos revisá-los sucintamente:

II.1.1 HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA.

A hipotermia profunda geral de indução externa também tem sido responsabilizada por alterações histológicas pulmonares, como já salientamos, à microscopia óptica, como edema, colapso e hemorragia alveolar (FISHER e col., 1957; DePASQUALE e col., 1965 e STERN & BRAUN, 1970), e seriam provavelmente conseqüentes ao aumento da resistência venosa pulmonar (DePASQUALE e col., 1965; STERN & BRAUN, 1970).

Outros autores admitem a hipóxia como causa coadjuvante (FISHER e col., 1957).

IN ANIMA NOBILE , a insuficiência respiratória aguda pós-cirurgia cardíaca , realizada com a técnica de hipotermia profunda geral de indução externa , é mencionada sem a respectiva comprovação histológica mas consubstanciada em fatos fisiológicos, farmacológicos e mecânicos (MOHRI e col., 1968; DILLARD e col., 1971 e TAGUSHI e col., 1976).

II. 2.1 HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO INTERNA (circulação extracorpórea).

Assim, foi verificado experimentalmente, utilizando somente a circulação extracorpórea para a indução à hipotermia profunda geral, que a liberação de substâncias vasoativas conseqüentes ao trauma sangüíneo poderia contribuir para o aparecimento das lesões pulmonares (NEVILLE e col., 1961). À hipotermia, sobretudo com o esfriamento rápido, também têm sido debitadas algumas lesões pulmonares, conseqüentes à formação de agregados intravasculares (GRUPTA & BASU, 1964 e MILLER & KUENZIG, 1968) e na prática clínica (TILNEY e col., 1967).

Os autores, como LESAGE e col., (1962), experimentalmente, observaram que as alterações pulmonares com a hipotermia profunda geral de indução interna eram semelhantes às encontradas pós-choque hemorrágico, confirmadas experimentalmente por (RATLIFF e col., 1970 ; RATLIFF e col., 1971 e WILSON e col., 1971).

A hipóxia a hipoperfusão da artéria pulmonar isoladas ou combinadas seriam outras causas coadjuvantes das lesões pulmonares, na hipotermia profunda geral de

indução interna (MILLER & KUENZIG, 1968).

Da mesma forma, autores têm responsabilizado o tempo de perfusão como um dos possíveis agentes responsáveis pelas alterações estruturais pulmonares; haveria, então, relação proporcional entre o aparecimento destas alterações e a duração da perfusão (ASHMORE e col., 1964).

Vários autores, experimentalmente, admitem - que a diminuição da membrana tenso-ativa do pulmão seria outra causa responsável pelas alterações pulmonares em hipotermia profunda geral de indução interna (ASHMORE e col., 1964; MILLER & KUENZIG, 1968 e DEAL e col., 1970).

Outros autores admitem uma elevação da pressão nas cavidades esquerdas com conseqüente hipertensão nos capilares e vênulas pulmonares, a qual é responsável pela hemorragia e pelo edema (TREDE e col., 1961 e MILLER & KUENZIG, 1968).

II. 3.1 HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA E INTERNA COM PARADA CIRCULATÓRIA TOTAL.

Experimentalmente, alterações anátomo-patológicas pulmonares foram descritas pós-cirurgias cardíacas com a técnica de hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória total à microscopia óptica e eletrônica. O fator responsabilizado pela gênese destas alterações é a liberação de substâncias vasoativas decorrentes do uso da circulação extracorpórea (HILL e col., 1975 e HILL e col., 1976).

Na prática clínica, a insuficiência respiratória aguda pós-cirurgia cardíaca com a mesma técnica de indução à hipotermia profunda geral é relatada por vários autores sem a respectiva comprovação histológica (BARRATT-BOYES e col., 1971; MORI e col., 1972; MURAOKA e col., 1974; RITTENHOUSEN e col., 1974; STEWARD e col., 1974 e BARASH e col., 1976).

O tempo de perfusão foi responsabilizado como um possível agente destas alterações (MURAOKA e col., 1974).

Alguns autores, entretanto, não responsabilizam a hipotermia profunda geral de indução externa e

interna pelo quadro de insuficiência respiratória aguda pós-cirurgia cardíaca, mas sim as deficiências técnicas do intra e do pós-operatório (STEWART e col., 1974).

II. 4.1 - HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA E INTERNA COM PERÍODO DE BAIXO FLUXO SANGÜÍNEO ($0,5 \text{ l/min./m}^2$ de superfície corpórea) SISTÊMICO.

Também para a variante técnica de hipotermia profunda geral de indução externa e interna associada a período de baixo fluxo sangüíneo ($0,5 \text{ l/min./m}^2$ de superfície corpórea) sistêmico, o quadro de insuficiência respiratória aguda pós-cirurgia cardíaca é relatada - *IN ANIMA NOBILE* por vários autores sem a respectiva - comprovação histológica (KIRKLIN e col., 1973; INGERSOLL e col., 1975; KIRKLIN e col., 1976 e KIRKLIN e col., 1981).

As anomalias pulmonares preexistentes e/ ou a natureza dos defeitos cardíacos congênitos isoladamente ou combinados seriam as causas coadjuvantes do colapso e edema alveolar (INGERSOLL e col., 1975). Outros - autores têm responsabilizado as alterações imunológicas

como responsáveis pelas alterações pulmonares no pós-operatório (KIRKLIN e col., 1973 e KIRKLIN e col., 1976).

As dificuldades de técnicas cirúrgicas das cardiopatias congênitas e dos cuidados pós-operatórios foram responsabilizados pela insuficiência respiratória aguda pós-cirurgia cardíaca com técnica de hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória total ou associada a período de baixo fluxo sanguíneo sistêmico (BARRATT - BOYES e col., 1971 e KIRKLIN e col., 1981).

Paradoxalmente, contudo, poucos são os estudos clínicos e /ou experimentais e anátomo-patológicos na vigência de hipotermia profunda geral, em seus diferentes métodos de indução, que tentam descrever as possíveis alterações das estruturas pulmonares componentes da barreira alveolo - capilar, face à microscopia eletrônica, durante os mesmos.

Estes estudos revestem-se ainda de particular importância, face à microscopia eletrônica, no que concerne ao esclarecimento das possíveis alterações estruturais da barreira alvéolo-capilar, tendo em vista as funções prováveis atribuídas às suas estruturas componentes isoladamente e/ou conjuntamente, como

salientam os autores (BENSCH e col., 1964; LEESON & LEESON, 1964; SOROKIN, 1967; CAMISHION e col., 1968 ; BALIS e col., 1969; ORTEGA e col., 1970; SOBONYA e col., 1972 e GEHR e col., 1978).

Vários autores admitem que os pneumócitos granuloso (tipo 2) seriam os responsáveis pela elaboração da membrana tenso-ativa do pulmão e sua estrutura poderia ser modificada pela hipóxia (BENSCH e col., 1964; SOROKIN, 1967; BALIS e col., 1969 e SOBONYA e col., 1972).

Por outro lado, o alto poder de resolução da microscopia eletrônica nos oferece a possibilidade de distinguir no septo inter-alveolar o compartimento sangüíneo , com seus elementos figurados, do compartimento tissular constituído pelo epitélio, interstício e endotélio, bem como das interfaces entre o espaço - aéreo e tissular e deste com o sangue (LEESON & LEESON, 1964; SOROKIN, 1967 e GEHR e col., 1978).

Da mesma forma, vários autores admitem a importância da microscopia eletrônica no estudo da morfologia pulmonar no edema, demonstrado em seqüência pela dispersão das fibras colágenas levando a uma separação maior entre o endotélio e o epitélio (ORTEGA e col., 1970).

Outros autores responsabilizam a alteração do endotélio capilar pelo início da lesão estrutural-pulmonar, seguida de lesões dos pneumócitos membranosos (tipo 1) e granuloso (tipo 2), que seriam conseqüentes à hipóxia e a hipoperfusão pulmonar (BALIS e col., 1969).

Estes estudos revestem-se ainda de particular importância no que concerne ao esclarecimento de possíveis alterações estruturais da barreira alvéolo-capilar durante e após indução da hipotermia profunda geral, com o emprego de diferentes técnicas, e pelo fato de os dados da literatura não as terem demonstrado. Portanto, é válido realizar a presente - pesquisa para a avaliação das estruturas pulmonares, particularizando-a para as estruturas componentes da barreira alvéolo-capilar, com técnicas diferentes de indução à hipotermia profunda geral.

Do exposto, o presente trabalho tem como objetivo o estudo experimental em cães, à microscopia eletrônica, das estruturas componentes da barreira - alvéolo-capilar, observadas em biópsias periféricas - retiradas do lóbo cardíaco direito na sua porção dorsomedial, em seqüência a diferentes níveis de temperatura. As técnicas de hipotermia profunda geral utilizadas serão de indução externa e parada circulatória

total por período de 50 minutos; indução externa e interna com parada circulatória total por período de 50 minutos e com indução externa e interna associada a período de baixo fluxo sanguíneo ($0,5 \text{ l/min./m}^2$ de superfície corpórea) sistêmico de 50 minutos.

Nas técnicas combinadas de indução externa e interna serão utilizadas a hemodiluição total, bomba de roletes e oxigenador de bolhas.

III - M A T E R I A L E M É T O D O

III. 1 - MATERIAL

III. 1.1 - ANIMAL DE EXPERIÊNCIA

Foram utilizados 18 cães mestiços, aparentemente sadios, fornecidos pelo Biotério do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, sendo as intervenções cirúrgicas realizadas no laboratório da Disciplina de Técnica Operatória e Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia.

O peso dos animais variou entre 13 e 15 Kg com um valor médio de $13,810 \pm 0,530$ Kg (tabela I).

A superfície corpórea dos animais variou entre 0,63 e 0,71 m² com valor médio de $0,67 \pm 0,02$ m² (tabela I).

T A B E L A I

LIMITES EXTREMOS E VALORES MÉDIOS DO PESO E DA SUPERFÍCIE CORPÓREA

PESO CORPÓREO (Kg)		SUPERFÍCIE CORPÓREA (m ²)	
LIMITES EXTREMOS	VALOR MÉDIO	LIMITES EXTREMOS	VALOR MÉDIO
13,00 - 15,00	$13,810 \pm 0,530$	0,63 - 0,71	$0,67 \pm 0,02$

III. 2 - MÉTODO

Com o objetivo de avaliar as possíveis alterações na morfologia das estruturas componentes da barreira alvéolo-capilar, provocadas por técnicas diferentes de hipotermia profunda geral, dividimos os animais de experiência em três grupos, a saber:

GRUPO I - Hipotermia profunda geral de indução externa com parada circulatória total por período de 50 minutos (seis cães).

GRUPO II - Hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória total por período de 50 minutos (seis cães).

GRUPO III - Hipotermia profunda geral de indução externa e interna com período de baixo fluxo sanguíneo ($0,5 \text{ l/min./m}^2$) sistêmico de 50 minutos (seis cães).

Foram realizadas biópsias pulmonares da periferia do lobo cardíaco direito, porção dorsomedial. As biópsias foram retiradas na fase de esfriamento, nas temperaturas esofágicas de 37°C , 28°C , 20°C , 20°C , após período de parada circulatória total ou de baixo fluxo sanguíneo sistêmico de 50 minutos e início do aquecimento, e a seguir nas temperaturas crescentes de 28°C e 37°C .

O controle da ultra-estrutura pulmonar, em cada cão, foi realizado antes da indução da hipotermia profunda geral pela retirada de um fragmento de pulmão à temperatura esofágica de 37°C . Esta biópsia - foi realizada sob anestesia geral através de toracotomia lateral direita no quarto espaço intercostal, de

cinco centímetros de extensão. A biópsia retirada à temperatura esofágica de 37° C permite o controle para cada cão e/ou grupo de cães, nas temperaturas estudadas.

III. 2.1 - CIRURGIA

III.2.1.1 - PRÉ-OPERATÓRIO

O preparo pré-operatório consistiu apenas no jejum dos animais durante um período de 12 a 15 horas - antes da cirurgia.

III. 2.1.2 - ANESTESIA

III. 2.1.3 - INDUÇÃO DA ANESTESIA

Após rapagem e antissepsia com timerosal a 1:10.000 (MERTHIOLATE) da pata dianteira direita e/ou - esquerda, realizou-se a punção da veia cefálica. A indução anestésica foi feita com tiopental sódico a 2,5 % (THIONEMBUTAL) até a perda do reflexo palpebral. Em

seguida realizou-se a tubagem orotraqueal sob visão direta. Obteve-se o relaxamento muscular com o emprego de brometo de pancurônio (PAVULON) na dose de 0,2 mg/Kg de peso corpóreo e estabeleceu-se a respiração mecânica controlada com respirador de TAKAOKA (mod. 600).

III. 2.1.4 - VENTILAÇÃO PULMONAR

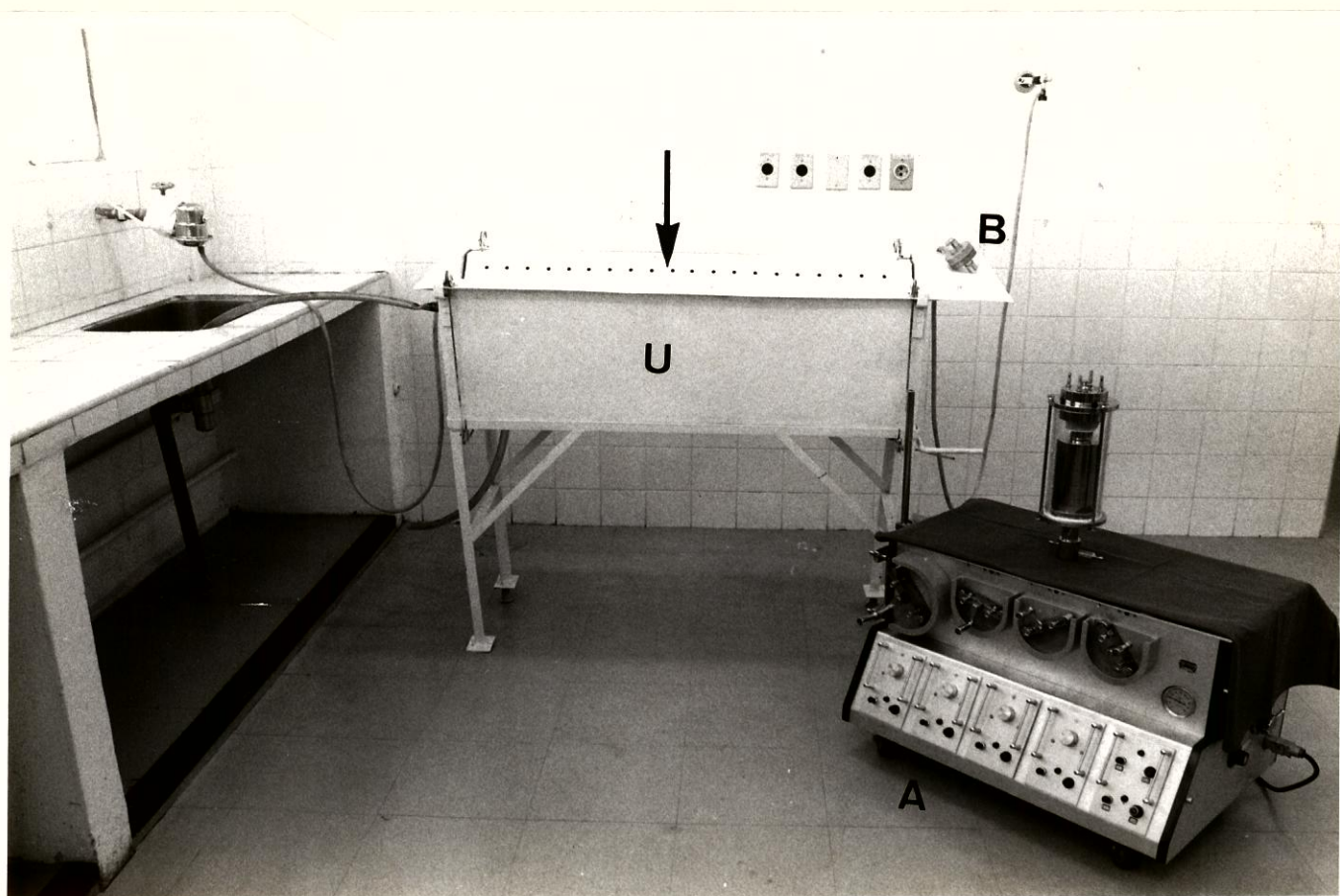
Todos os cães foram ventilados com oxigênio a 100% em um sistema sem re-inalação, com um volume corrente de 20 ml/Kg de peso corpóreo e uma frequência respiratória de 20 movimentos respiratórios por minuto.

III. 2.1.5 - PREPARO DO ANIMAL DE EXPERIÊN CIA

Fez-se em todos os cães rapagem ampla das regiões lateral-direita do tórax, xifoidéia, paracon - dríaca direita, lombar direita e ilíacas.

A seguir, os cães, foram levados a uma mesa cirúrgica especialmente construída nas oficinas do

FIGURA 1 - Conjunto coração - pulmão artificial (A); respirador Takaoka (B); Unidade de Esfriamento e Aquecimento (U); bandeja móvel (↓).



Centro de Tecnologia da Universidade Estadual de Campinas, que passará a ser chamado, aqui, de UNIDADE DE ESFRIAMENTO E AQUECIMENTO.

A Unidade de Esfriamento e Aquecimento, consta de um reservatório com capacidade para 40 litros de água e conectada a tubos e torneiras dispostos de maneira a permitir a circulação da água fria e/ou aquecida. Apresenta, também, uma bandeja móvel que, ao se elevar ou abaixar-se no interior do reservatório, provoca, respectivamente, a emersão ou imersão do cão durante a cirurgia (FIGURA 1).

Os cães foram colocados entre dois cobertores de plástico e adequadamente fixados, por meio de cordas finas apropriadas, à bandeja móvel da Unidade - de Esfriamento e Aquecimento.

A seguir, realizou-se a antisepsia das regiões rapadas com timerosal a 1:10.000 empregando - se todos os preceitos de técnica asséptica.

No grupo de cães submetidos à hipotermia - profunda geral de indução externa com parada circulatõria total, por período de 50 minutos, após incisões - nas regiões ilíacas, dissecaram-se a artéria e as veias femorais direita e esquerda.

No grupo de cães submetidos a hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória total ou baixo fluxo sanguíneo ($0,5\text{ l/min./m}^2$) sistêmico por período de 50 minutos, dissecaram-se as artérias e as veias femorais direita e esquerda. As artérias e as veias foram reparadas com cadarços finos de algodão. Introduziram-se catéteres de polietileno nos vasos femorais à direita. O catéter colocado na veia femoral foi ligado a um manômetro de água para a medida da pressão venosa com o zero ao nível do átrio direito. O catéter colocado na artéria femoral direita foi conectado a um manômetro de mercúrio para verificação da pressão arterial média. Os catéteres serviam, ainda, para colheita das amostras de sangue, com as quais foram realizadas as dosagens laboratoriais. Introduziu-se também catéter de polietileno na veia femoral esquerda para administração de drogas e de soluções eletrolíticas durante a cirurgia.

A artéria femoral esquerda foi preparada, nos grupos com hipotermia profunda geral de indução externa e interna com período de parada circulatória total ou de baixo fluxo sanguíneo sistêmico, para a via arterial da circulação extracorpórea.

Em todos os cães foi realizada a sondagem vesical, com sonda apropriada, para controle da diurese.

A temperatura do cão, medida no esôfago, e da água contida na Unidade de Esfriamento e Aquecimento foram verificadas, constantemente, por meio de um tele-termômetro modelo 43 T D (YELLOW SPRINGS INSTRUMENT CO., INC.)

III. 2.1.6 - MANUTENÇÃO DA ANESTESIA

A anestesia foi mantida com citrato de fentanil (FENTANIL) intravenoso, na dose inicial de 2ml/Kg de peso corpóreo seguida de doses repetidas correspondentes a 1/3 da dose inicial. Desta maneira, os cães permaneceram entre o primeiro e o segundo planos do terceiro período anestésico. Doses repetidas, intravenosas, de brometo de pancurônio também foram necessárias a cada 30 minutos para evitar a recuperação do tônus muscular do cão.

III. 2.1.7 - VIA DE ACESSO

Em todos os cães foi realizada, por planos anatômicos e com cuidadosa hemostasia, a toracotomia - lateral direita através do quarto espaço intercostal.

A penetração na cavidade torácica foi feita através do espaço intercostal, seccionando-se os músculos intercostais a nível da borda superior da costela.

A toracotomia lateral direita foi realizada em duas etapas: na primeira etapa, à temperatura esofágica de 37° C, numa extensão de cinco centímetros , foi utilizada para retirada da biópsia pulmonar que serviu para o controle de cada cão e/ou grupo de cães. Após a retirada da biópsia pulmonar de controle, a pele, tecido celular subcutâneo e músculos foram aproximados com fios de algodão 00. À temperatura esofágica de 28° C, os pontos foram retirados e completada a segunda etapa, isto é, ampliou-se a toracotomia em uma extensão suficiente para uma adequada exposição do campo operatório.

III. 2.1.8 - BIÓPSIAS DO PULMÃO

Em cada animal foram realizadas seis biópsias na periferia do lobo pulmonar cardíaco direito , porção dorsomedial . As biópsias foram retiradas próximas umas das outras, de aproximadamente 0,5 cm. de largura por 0,8 cm. de comprimento, com bisturi lâmina 15 e pinça vascular "De Bakey".

A primeira biópsia foi retirada à temperatura esofágica de 37° C; a segunda a 28° C; a terceira a 20° C; a quarta a 20° C, após período de parada circulatória total ou de baixo fluxo sanguíneo sistêmico de 50 minutos e início do aquecimento; a quinta a 28 ° C de aquecimento e a sexta biópsia à temperatura esofágica de 37° C.

Os fragmentos foram fixados em solução de aldeído glutárico a 2,0 % em tampão de cacodilato de sódio (pH 7,4), para exame à microscopia eletrônica.

Os locais de retirada dos fragmentos foram suturados em chuleio simples com fio de catgut 4 -0 cromado.

III. 2.1.9 - CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Após a abertura do tórax, a veia âzigos foi laqueada e as veias cava foram dissecadas e reparadas com cadarços finos de algodão em seus segmentos extrapericárdicos. Os cadarços das veias cava foram passados através de tubos de látex, de modo a permitir a oclusão das mesmas em torno das cânulas de drenagem venosa.

A seguir, seccionou-se o pericárdio longitudinalmente, e as bordas do mesmo fixadas aos planos externos da incisão.

A aorta ascendente foi isolada e reparada - com cadarço fino de algodão. A seguir, foram feitas - duas suturas em bolsa com fio "ethibond" 3-0 (ETHICON M. IND. COM.), uma na aurícula direita e outra na parede do átrio direito próxima à veia cava inferior. Os fios das suturas em bolsas foram passados através de tubos de látex com a finalidade de garantirem a hemostasia ao redor das cânulas venosas. As cânulas foram introduzidas em ambas as veias cava, após a atriectomia e a auriculotomia, em cada espaço delimitado pelas bolsas.

A artéria femoral esquerda, previamente - dissecada e reparada com cadarços finos de algodão , foi utilizada para a via arterial da circulação extracorpórea.

A incoagulabilidade do sangue foi obtida pela administração de heparina na dose inicial de 3 mg / Kg. de peso corpóreo por via intra-atrial direita e complementada, quando necessário, a cada 60 minutos de perfusão na dose de 1 mg/kg. de peso corpóreo.

A canulação das veias cava foi realizada com tubos de polietileno com 1/4 de polegada de diâmetro interno. Na artéria femoral esquerda foi introduzida uma cânula de polietileno, previamente conectada a uma cânula metálica de diâmetro interno de 6 mm., que foi ligada à linha arterial do conjunto coração - pulmão artificial.

Quando necessário, durante a circulação extracorpórea, foram administradas drogas para correção dos desvios do estado ácido-básico do sangue.

Iniciada a circulação extracorpórea, foram - apertados os torniquetes das veias cava, interrompida a ventilação pulmonar e mantidos os pulmões insuflados - com uma pressão média de 15 cm de água.

Os procedimentos seguintes foram feitos de acordo com as técnicas utilizadas para hipotermia profunda de indução interna.

Nos casos em que ocorreu a fibrilação ventricular, foram os cães tratados com choque elétrico de até 30 W/s com corrente contínua por meio de um desfibrilador modelo 780-2 A (SANBORN COMPANY).

Durante as fases de uso da circulação extracorpórea colocou-se um catéter de polietileno no átrio

esquerdo, que foi conectado a um manômetro de água para medida de pressão, mantendo-a entre 10 a 15 centímetros de água e não a deixando ultrapassar de 10 centímetros de água além dos valores acima mencionados na fase final do experimento.

Terminado o experimento os animais foram sacrificados.

III. 2.1.10 - CONJUNTO CORAÇÃO - PULMÃO ARTIFICIAL

Utilizou-se para a movimentação do sangue a bomba de rolete tipo "De Bakey" fabricada nas oficinas do Instituto de Cardiologia do Estado de São Paulo.

Obteve-se a oxigenação do sangue com um oxigenador de bolhas modelo proposto por MAGALHÃES & JATENE, tamanho pediátrico, contendo um termopermutador incorporado integralmente ao oxigenador, fabricado nas oficinas do Centro de Tecnologia da Universidade Estadual de Campinas. (FIGURA 1).

Na câmara de desborbulhamento foram utilizadas esponjas de aço siliconizadas.

A tubulação empregada foi de polietileno com 1/4 de polegada de diâmetro interno para o circuito artério-venoso e para os aspiradores, com exceção das partes submetidas aos roletes da bomba arterial e dos aspiradores "intracardíacos" nas quais utilizaram-se tubos de látex de 3/8 de polegada de diâmetro interno.

III. 2.1.11 - PERFUSATO

O perfusato para os animais de experiência - dos grupos II e III foi constituído de uma solução de Ringer no volume de 500 ml. a qual acrescentou-se sulfato de magnésio a 10% 5ml., e 25 mg. de heparina. Não foi utilizado sangue durante a perfusão.

Em todos os casos utilizou-se oxigênio a 100% no oxigenador, durante a perfusão, com um fluxo de quatro litros de oxigênio por metro quadrado de superfície corpórea ($4 \text{ l/O}_2/\text{m}^2$).

O fluxo sanguíneo variou conforme a técnica de hipotermia profunda geral de indução externa e interna utilizada.

III. 2.1.12 - CARDIOPLEGIA

Em todas as técnicas de hipotermia profunda, a parada cardíaca foi induzida por solução de cardioplegia hiperpotássica, hiperosmótica e hipotérmica (à temperatura de 4º C) contendo: solução de Ringer Lactato 500 ml; solução de cloreto de potássio a 19,1 %, 4ml; solução de bicarbonato de sódio a 10%, 8 ml.; solução - de glicose a 50%, 15 ml e insulina simples 10 U.I..

A infusão da solução de cardioplegia foi feita, imediatamente após o pinçamento da porção ascendente da aorta, por punção direta da sua porção proximal com um catéter descartável no espaço delimitado por uma sutura em bolsa com fio "Ethibond" 5-0 guarnecido - com um torniquete plástico para controle da hemostasia. A solução de cardioplegia foi retirada do circuito extracorpóreo através de um aspirador colocado no interior do átrio direito.

O frasco contendo a solução de cardioplegia foi colocado à 1,36 m acima do coração, gerando assim uma pressão intra-aórtica aproximada de 100 mm. Hg. para garantir a perfusão das artérias coronárias.

Em média 100 a 150 ml. de solução foram

injetados, rapidamente, produzindo o cessamento da atividade mecânica e/ou elétrica do coração.

III. 2.1.13 - TÉCNICA DE HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA COM PARADA CIRCULATÓRIA TOTAL POR PERÍODO DE 50 MINUTOS (GRUPO I).

Os cães envolvidos entre dois cobertores de plástico, foram fixados adequadamente por meio de cordas finas apropriadas sobre a bandeja móvel da Unidade de Esfriamento e Aquecimento.

No reservatório da Unidade de Esfriamento e Aquecimento havia água à temperatura entre 29 a 49 C . Colocou-se, sobre os cães sacos de plástico contendo gelo. A seguir, procedeu-se à imersão parcial dos cães deixando para fora os membros e a cabeça. Procurou-se, com isso, evitar acidentes necrotizantes das extremidades. Iniciou-se o gotejamento lento por via intravenosa de dextran de peso molecular 40.000 na dose de 10 ml./Kg de peso corpóreo até a temperatura esofágica atingir 289 C.

Os cães foram ventilados com oxigênio a 100% com um volume corrente de 20 ml/Kg de peso corpóreo e uma frequência respiratória de 20 movimentos respiratórios por minuto, produzindo, desta maneira, uma alcalose respiratória. Na temperatura esofágica de 28,9 C foi retirado o cobertor de plástico superior, refeita a antissepsia com timerosal a 1:10.000 e ampliada a toracotomia direita. A veia âzigos foi laqueada e as veias cava dissecadas em seus segmentos extrapericárdicos e reparadas com cadarços finos de algodão. Os cadarços das veias cava foram passados através de tubos de látex, de modo a permitir a oclusão das mesmas. A seguir, foi seccionado o pericárdio longitudinalmente, sendo as bordas da serosa fixadas aos planos externos da incisão. A aorta ascendente foi isolada e reparada com cadarço fino de algodão. Realizou-se uma sutura em bolsa com fio "Ethibond" 5-0, na raiz da aorta ascendente para realização da cardioplegia, conforme já exposto.

Durante a fase de esfriamento por condução, para medida da pressão atrial, foi colocado um catéter de polietileno no átrio esquerdo, que foi conectado a um manômetro de água.

A incoagulabilidade do sangue foi obtida pela administração de heparina na dose inicial de 3mg/Kg. de peso corpóreo por via intra-atrial direita e repetida

a cada 60 minutos, quando necessário, 1mg/Kg de peso corpóreo.

Na temperatura esofágica de 22° C foi interrompido o esfriamento elevando-se a bandeja móvel da Unidade de Esfriamento e Aquecimento e retirados os sacos de plástico com gelo. O esfriamento prosseguia espontaneamente por um fenômeno de inércia térmica até a temperatura esofágica variável de 20 ° a 18° C.

As veias cava foram ocluídas, a aorta ascendente foi pinçada e iniciou-se a infusão da solução de cardioplegia. Realizou-se a atriotomia direita para a aspiração da solução de cardioplegia, e pequena atriotomia esquerda para descompressão das câmaras cardíacas esquerdas, apesar de previamente esvaziadas antes do pinçamento aórtico por meio de manobras compressivas delicadas do coração. Interrompeu-se a ventilação pulmonar e mantiveram-se os pulmões insuflados com uma pressão média de 15 cm. de água. Após 50 minutos de parada circulatória total, o ar foi aspirado da aorta ascendente e das câmaras cardíacas, e suturadas as atriotomias. Manteve-se o catéter de polietileno em átrio esquerdo para medida de pressão. Restabeleceu-se a ventilação pulmonar, nos parâmetros pré-hipotermia. Afrouxaram-se os cadarços das veias cava, retirando-se o pinçamento da aorta ascendente e iniciando-se a massagem cardíaca. O

aquecimento foi realizado pela imersão parcial do cão, sobre a bandeja móvel da Unidade de Esfriamento e Aquecimento na água, agora à temperatura de 45° C. Foram utilizados, também, sacos de plástico com água aquecida a 45° C, colocados sobre as regiões distantes do campo operatório.

Foram realizadas infusões, por via intra-atrial, de solução de cloreto de cálcio a 10% na dose de 2,5 a 5 ml, repetidas a cada 10 minutos quando necessário, e de solução de epinefrina (adrenalina) a 1:10.000, também por via intra-atrial, a cada cinco minutos quando necessário para produção de uma fibrilação grosseira após o que foi eletricamente convertida com um choque de 30 W/s. Um fio elétrodo de marcapasso - epimiocárdico foi suturado em parede anterior de ventrículo direito, conectado a um gerador de pulso externo, ligado sempre que havia bradicardia.

A massagem cardíaca foi mantida até obter-se uma contratilidade miocárdica efetiva. Os cães foram aquecidos até a temperatura esofágica de 37° C.

Drogas e/ou volume foram administrados, por via intravenosa, conforme o estado ácido-básico do sangue e os níveis de pressão no átrio esquerdo, respectivamente.

III. 2.1.14 - TÉCNICA DE HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA E INTERNA COM PARADA CIRCULATÓRIA TOTAL POR PERÍODO DE 50 MINUTOS (GRUPO II).

Os cães, envolvidos em dois cobertores de plástico, foram fixados adequadamente, por meio de cordas finas apropriadas, sobre a bandeja móvel da Unidade de Esfriamento e Aquecimento. A seguir, procedeu-se, conforme já exposto para a técnica de hipotermia profunda geral de indução externa (Grupo I), até a temperatura esofágica de 28° C, quando, foi interrompido o esfriamento por condução pela emersão da bandeja móvel da Unidade de Esfriamento e Aquecimento, retirado o cobertor de plástico superior, os sacos de plástico com gelo, repetida a antissepsia com timerosal a 1:10.000 e ampliada a toracotomia direita, do quarto espaço intercostal. A veia ázigos foi laqueada e as veias cava - dissecadas em seus segmentos extrapericárdico e reparadas com cadarços finos de algodão. Os cadarços das veias cava foram passados através de tubos de látex de modo a permitir a oclusão das mesmas. A seguir, foi seccionado o pericárdio longitudinalmente, sendo as bordas da serosa fixadas aos planos externo da incisão. A aorta ascendente foi isolada e reparada com cadarço

fino de algodão. Fez-se uma sutura em bolsa na raiz da aorta ascendente com fio "Ethibond" 5-0 para a realização da cardioplegia, conforme já exposto. Introduziu-se um catéter de polietileno no átrio esquerdo, que foi conectado a um manômetro de água para medida da pressão. A incoagulabilidade do sangue foi obtida pela administração de heparina na dose inicial de 3 mg/Kg de peso corpóreo por via intra-atrial direita e repetida a cada 60 minutos, quando necessário, 1 mg/Kg de peso corpóreo. Iniciada a circulação extracorpórea, foram apertados os torniquetes das veias cava, interrompida a ventilação pulmonar e mantidos os pulmões insuflados com uma pressão média de 15 cm de água.

Em todos os casos, utilizou-se oxigênio a 100% no oxigenador durante a perfusão, com um fluxo de $4 \text{ l/O}_2/\text{m}^2$ de superfície corpórea e um fluxo sangüíneo calculado de $2,5 \text{ l/min.}/\text{m}^2$ de superfície corpórea. A temperatura do perfusato foi mantida à 12°C abaixo da temperatura esofágica.

O esfriamento interno foi interrompido à temperatura esofágica de 22°C pela parada da circulação extracorpórea. O esfriamento prosseguiu espontaneamente por um fenômeno de inércia térmica até à temperatura esofágica variável de 20° a 18°C .

A linha arterial foi pinçada e depois de drenado livremente o sangue do cão para o oxigenador, pela linha venosa, a mesma foi a seguir pinçada.

Conectou-se a linha arterial à linha venosa e iniciou-se a recirculação lenta do perfusato, mantendo-o à temperatura de 23° C.

A aorta ascendente, previamente isolada e reparada com cadarço fino de algodão, foi pinçada e iniciada a infusão de solução de cardioplegia, conforme já exposto anteriormente.

Foram feitas pequenas atriotomias; direita, para a aspiração da solução de cardioplegia, e esquerda, para a aspiração das câmaras cardíacas esquerdas - por meio de uma sonda Foley, posicionada em ventrículo esquerdo e conectada a um aspirador "intracardíaco".

Após 50 minutos de parada circulatória total foi mantida a sonda Foley em ventrículo esquerdo conectada a um aspirador "intracardíaco" para a aspiração das câmaras cardíacas esquerdas quando o coração distendia. Restabeleceu-se o circuito extracorpóreo e reiniciou-se a circulação extracorpórea com um fluxo sanguíneo sistêmico de $1,0 \text{ l/min./m}^2$ de superfície corpórea, após retirada do ar da aorta ascendente, das câmaras

cardíacas e do pinçamento aórtico. Após a retirada do pinçamento da linha venosa, foi aumentado o fluxo sanguíneo sistêmico para $2,5 \text{ l/min./m}^2$ de superfície corpórea.

A temperatura do perfusato foi mantida a níveis não superiores a $39,5^\circ \text{C}$, com um gradiente de temperatura de 12°C entre as temperaturas esofágicas - e a do perfusato. Durante a fase de aquecimento interno, os pulmões foram reinsuflados periodicamente para a retirada de possíveis resíduos de ar, e a sonda Foley - mantida até obter-se uma contratilidade miocárdica efetiva, quando foi retirada. Manteve-se o catéter de polietileno em átrio esquerdo para medida de pressão - que foi mantida entre 10 a 15 cm. de água.

O aquecimento interno foi mantido até a temperatura esofágica de 34°C , quando foi restabelecida a ventilação pulmonar nos parâmetros pré-circulação extracorpórea. Interrompeu-se gradativamente a circulação extracorpórea, ao mesmo tempo que se fazia o aquecimento por indução externa, isto é, imersão parcial - da bandeja móvel no reservatório da Unidade de Esfriamento e Aquecimento que continha água a temperatura de 45°C . Manteve-se esta situação até a temperatura esofágica atingir 37°C .

Foram realizadas infusões por via intra-atrial de cloreto de cálcio a 10% na dose de 2,5 a 5 ml repetidas quando necessárias.

Um fio elétrico de marcapasso epimiocárdio - foi suturado em parede anterior do ventrículo direito , conectado a um gerador de pulso externo e ligado sempre que havia bradicardia.

Quando ocorreu fibrilação ventricular ou - atrial, a mesma foi eletricamente convertida com um choque de 30 W/s .

Quando necessário, drogas e volume foram - administrados por via intravenosa conforme os desvios - do estado ácido-básico do sangue e os níveis de pressão - do átrio esquerdo, respectivamente.

III. 2.1.15 - TÉCNICA DE HIPOTERMIA PROFUNDA
GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA E IN-
TERNA COM PERÍODO DE BAIXO FLU-
XO SANGUÍNEO ($0,5\text{l/min./m}^2$) -
SISTÊMICO DE 50 MINUTOS (GRUPO
III).

Os cães envolvidos em dois cobertores de plás-
tico foram fixados adequadamente por meio de cordas fi-
nas apropriadas sobre a bandeja móvel da Unidade de Es-
friamento e Aquecimento. A seguir, procedeu-se conforme
já exposto para a técnica de hipotermia profunda geral -
de indução externa (Grupo I) até a temperatura esofágica
de 28°C , quando foi interrompido o esfriamento por con-
dução. Os procedimentos a seguir já foram expostos para
a técnica de hipotermia profunda geral de indução exter-
na e interna (Grupo II) até a temperatura esofágica de
 22°C , quando foi interrompido o esfriamento interno, es-
tabilizada a temperatura do perfusato em 23°C e reduzi-
do o fluxo sanguíneo sistêmico para $0,5\text{ l/min./m}^2$ de su-
perfície corpórea, durante período de 50 minutos.

O esfriamento prosseguiu espontaneamente por
um fenômeno de inércia térmica até a temperatura esofági-
ca variável de 20° a 18°C .

A aorta ascendente, previamente isolada e re-
parada com cadarço fino de algodão, foi pinçada e

iniciou-se a infusão de solução de cardioplegia, conforme já exposto anteriormente.

Foram feitas pequenas atriotomias; direita-para a aspiração da solução de cardioplegia, e esquerda para aspiração das câmaras cardíacas esquerdas por meio de uma sonda Foley posicionada em ventrículo esquerdo e conectada a um aspirador "intracardíaco". Após 50 minutos de fluxo sanguíneo sistêmico reduzido, foi mantida a sonda Foley como acima exposto para aspiração das câmaras cardíacas esquerdas, quando o coração distendia. Aumentou-se o fluxo sanguíneo sistêmico para $1,0 \text{ l/min./m}^2$ de superfície corpórea, após retirada do ar da aorta ascendente e das câmaras cardíacas. Após a retirada do pinçamento da aorta ascendente, foi aumentado o fluxo sanguíneo sistêmico para $2,5 \text{ l/min./m}^2$ de superfície corpórea.

A temperatura do perfusato foi mantida a níveis não superiores a $39,5^\circ \text{C}$ com um gradiente de temperatura de 12°C entre as temperaturas esofágica e do perfusato.

Durante o aquecimento interno, os pulmões foram reinsuflados periodicamente para a retirada de possíveis resíduos de ar, e a sonda Foley mantida até obter-se uma contratilidade miocárdica efetiva, quando foi retirada. Conservou-se o catéter de polietileno em

âtrio esquerdo para medida de pressão que foi mantida entre 10 a 15 centímetros de água. O aquecimento interno foi mantido até a temperatura esofágica de 34º C quando foi restabelecida a ventilação pulmonar, nos parâmetros pré-circulação extracorpórea . Interrompeu-se gradativamente a circulação extracorpórea , ao mesmo tempo que se fazia o aquecimento por indução externa, isto é, imersão parcial da bandeja móvel no reservatório da Unidade de Esfriamento e Aquecimento, que continha água à temperatura de 45º C. Manteve-se esta situação até a temperatura esofágica atingir - 37º C.

Foram realizadas infusões por via intra - atrial de cloreto de cálcio a 10% na dose de 2,5 a 5 ml, repetidas quando necessárias.

Um fio elétrodo de marcapasso epimiocárdio foi suturado em parede anterior do ventrículo direito, conectado a um gerador de pulso externo e ligado sempre que havia bradicardia.

Quando ocorreu fibrilação ventricular ou atrial, a mesma foi eletricamente convertida com um choque de 30 W/s.

Quando necessário, drogas e volume foram - administrados, via intravenosa, conforme os desvios

do estado ácido-básico do sangue e os níveis de pressão no átrio esquerdo respectivamente.

III. 2.1.16 - MICROSCOPIA ELETRÔNICA

III. 2.1.16.1 - EQUIPAMENTO

A microscopia eletrônica foi feita utilizando um microscópio ZEISS , modelo EM9S - 2 da Seção de Microscopia Eletrônica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira".

III. 2.1.16.2 - TÉCNICA UTILIZADA

A. FIXAÇÃO

Imediatamente após a colheita do fragmento de pulmão, o mesmo foi colocado em fixador composto - de solução de aldeído glutárico a 2,0% em tampão cacodilato de sódio, com pH 7,4, permanecendo nesta solução pelo período mínimo de três horas, à temperatura ambiente.

Logo após, foi cortado em fragmentos menores, de aproximadamente 1 mm^3 , sob lupa, e colocado no fixador pelo período de uma hora.

B. PÓS - FIXAÇÃO

Após quatro horas de fixação os fragmentos passaram por três banhos, repetidos a intervalos de 10 minutos, em solução tampão de cacodilato de sódio com pH 7,4. Em seguida, o fragmento de pulmão foi fixado em solução de tetróxido de ósmio a 1,0% em tampão de cacodilato de sódio, durante 45 minutos, à temperatura ambiente.

C. IMPREGNAÇÃO POR SAL DE URÂNIO

Após fixação ósmica, os fragmentos foram lavados com tampão cacodilato, em banhos repetidos de 10 minutos de duração pelo período de 30 minutos. A seguir, os fragmentos foram submetidos ao processo de impregnação por acetato de uranila a 2,0% por tempo variável de duas a 12 horas.

D. DESIDRATAÇÃO

Os fragmentos de pulmão foram desidratados em bateria de etanol, com concentrações crescentes, e a última etapa da desidratação foi em acetona.

E. INFILTRAÇÃO E INCLUSÃO

Os fragmentos foram infiltrados com soluções progressivamente mais concentradas de acetona e POLYLITE 8001 e depois incluídos com POLYLITE 8001 puro, mantido durante dois dias em estufa a 60° C.

F. MICROTOMIA

Os cortes obtidos no micrótomo foram orientados, com o auxílio da microscopia óptica após coloração com azul de metileno e azur II, permitindo uma visão panorâmica do material que seria estudado à microscopia eletrônica.

Com esta finalidade escolheram-se cortes com 1,0 micrômetro de espessura. Os cortes escolhidos para microscopia eletrônica não apresentaram espessura

superior a, aproximadamente, 80 nanômetro.

Os cortes para microscopia eletrônica foram colhidos em grades de cobre de 400 malhas.

G. IMPREGNAÇÃO POR CHUMBO

Os cortes ultrafinos foram submetidos a impregnação com citrato de chumbo por sete minutos.

H. MICROSCOPIA

Os cortes foram examinados ao microscópio eletrônico ZEISS EM9S - 2 operando a 60 KV.

I. ELETROMICROGRAFIAS

As eletromicrografias, em negativo, foram obtidas utilizando no aparelho, filme rígido orthocromático Kodak Electron Image Film, SO 163, 7x7 cm.

IV - R E S U L T A D O S

Os dados referentes ao tempo de duração da perfusão para as técnicas de hipotermia profunda geral empregadas encontram-se na tabela II.

T A B E L A I I

VALORES MÉDIOS DO TEMPO TOTAL DE PERFUSÃO

GRUPO	Nº DE CÃES	TEMPO TOTAL DE PERFUSÃO
		VALOR MÉDIO (MINUTOS)
I	06	- 0 -
II	06	38,67 $\pm$ 2,58
III	06	39,67 $\pm$ 1,97 (50) = 89,67 $\pm$ 1,97

Os dados referentes ao tempo de esfriamento até 20° a 18° C e de aquecimento até a temperatura final de 37° C encontram-se na tabela III-

T A B E L A I I I

VALORES MÉDIOS DOS TEMPOS DE ESFRIAMENTO E AQUECIMENTO

GRUPO	TÉCNICA DE HIPOTERMIA PROFUNDA	TEMPO DE ESFRIAMENTO (VALOR MÉDIO MINUTOS)	TEMPO DE AQUECIMENTO (VALOR MÉDIO MINUTOS)
I	Hipotermia profunda geral de indução externa com parada circulatória total por período de 50 minutos	116,50 ± 2,74	112,17 ± 7,76
II	Hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória total por período de 50 minutos	externa 64,67 ± 6,06 interna 17,50 ± 1,38	interna 21,27 ± 1,47 externa (34 - 37°C) 21,50 ± 1,05
III	Hipotermia profunda geral de indução externa e interna com período de baixo - fluxo sanguíneo (0,5 l/min./m ²) sistêmico de 50 minutos	externa 58,67 ± 5,13 interna 17,83 ± 1,47	interna 21,83 ± 1,17 externa (34 - 37°C) 20,67 ± 1,21

Foram submetidos a microscopia eletrônica fragmentos de pulmão de todos os cães submetidos às técnicas de hipotermia profunda geral utilizadas.

55251BC

A microscopia eletrônica dos fragmentos pulmonares retirados nas várias temperaturas, nos diversos grupos, não mostrou as alterações classicamente descritas nos processos degenerativos de qualquer natureza. Estas alterações, mesmo em suas fases mais precoces seriam representadas por: vesiculação citoplasmática do endotélio capilar e aumento da atividade pinocitótica; alteração de forma e volume do retículo endoplasmático liso e mitocôndrias; alteração da relação entre as células endoteliais e sua lâmina basal; edema e rechaçamento das células endoteliais, permitindo a exposição da lâmina basal.

Os pneumócitos membranosos (tipo 1) mostrariam edema intracelular, entumecimento e vacuolização das mitocôndrias e do retículo endoplasmático, com conseqüente formação de extensões citoplasmáticas fazendo saliência na luz alveolar.

Os pneumócitos granulosos (tipo 2) mostrariam alterações degenerativas, semelhante às dos pneumócitos membranosos (tipo 1), somadas às alterações dos corpúsculos lamelares com sua ruptura.

Ocorreria, ainda, entumecimento da lâmina basal entre as células epiteliais e endoteliais como conseqüência da deposição de fluido de edema. Os complexos juncionais entre os pneumócitos granulosos (tipo 2) e membranosos (tipo 1) e das células endoteliais entre si apresentariam-se alargados ou não apareceriam.

A ocorrência da destruição do endotélio fa cilitaria a formação de trombos na luz dos vasos do interstício pulmonar.

Os resultados demonstraram a ausência de alterações morfológicas, à ultra-estrutura pulmonar , dos elementos componentes da barreira alvéolo-capilar em cada grupo e entre os grupos de cães. Passar-se-ã a demonstrar a ausência de alterações morfológicas, à microscopia eletrônica, das estruturas componentes da barreira alvéolo-capilar às mesmas temperaturas para os três grupos de cães, observando-se a seqüência em que foram retiradas as biópsias pulmonares.

À temperatura esofágica inicial de 37° C - observamos: luz capilar revestida por endotélio contínuo e com atividade pinocitótica; a junção entre as células endoteliais esta conservada; o interstício exi be numerosas fibras colágenas; a lâmina basal entre o endotélio e o epitélio é contínua; o pneumócito membrano so (tipo 1) esta preservado; o pneumócito granuloso (tipo 2) mostra corpúsculos lamelares conservados; as mitocôndrias têm sua forma e volume igualmente preser vados; o espaço alveolar sem fluido de edema.

FIGURA 2 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 37°C, representativa dos grupos I, II e III.

Luz capilar (C) revestida por endotélio (E) contínuo e com atividade pinocitótica; a junção entre as células endoteliais esta conservada (→); o interstício (I) exibe fibras colágenas; a lâmina basal (L) entre o endotélio e o epitélio é contínua; o pneumócito membranoso (P₁) está preservado; o espaço alveolar (EA) sem fluido de edema.

Aumento de 14.100 x.

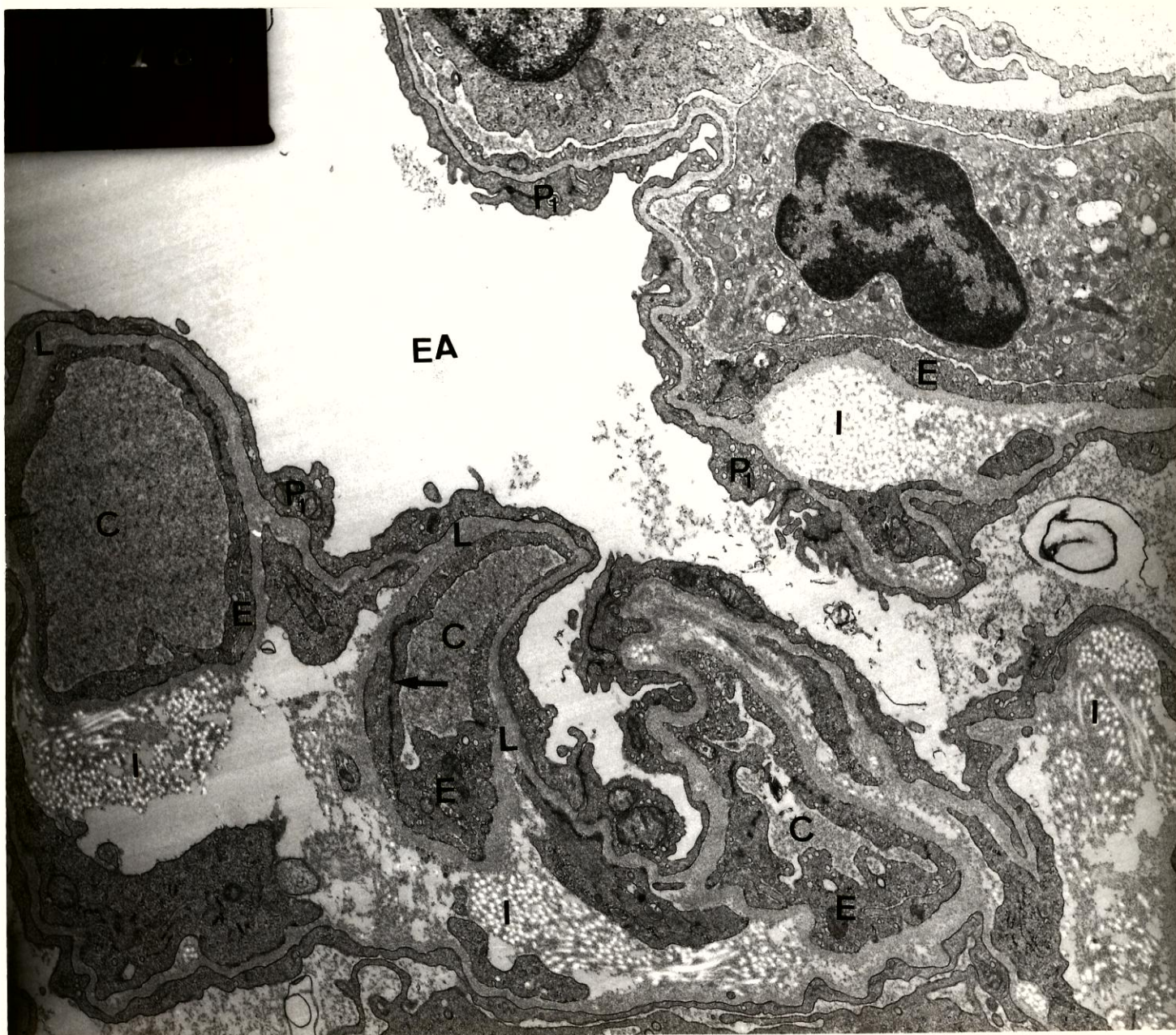


FIGURA 3 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 37º C, representativa dos grupos I, II e III.

O pneumócito granuloso (P_2) mostra corpúsculos lamelares (CL) conservados; as mitocôndrias (M) têm sua forma e volume preservados.

Aumento de 28.500 x.

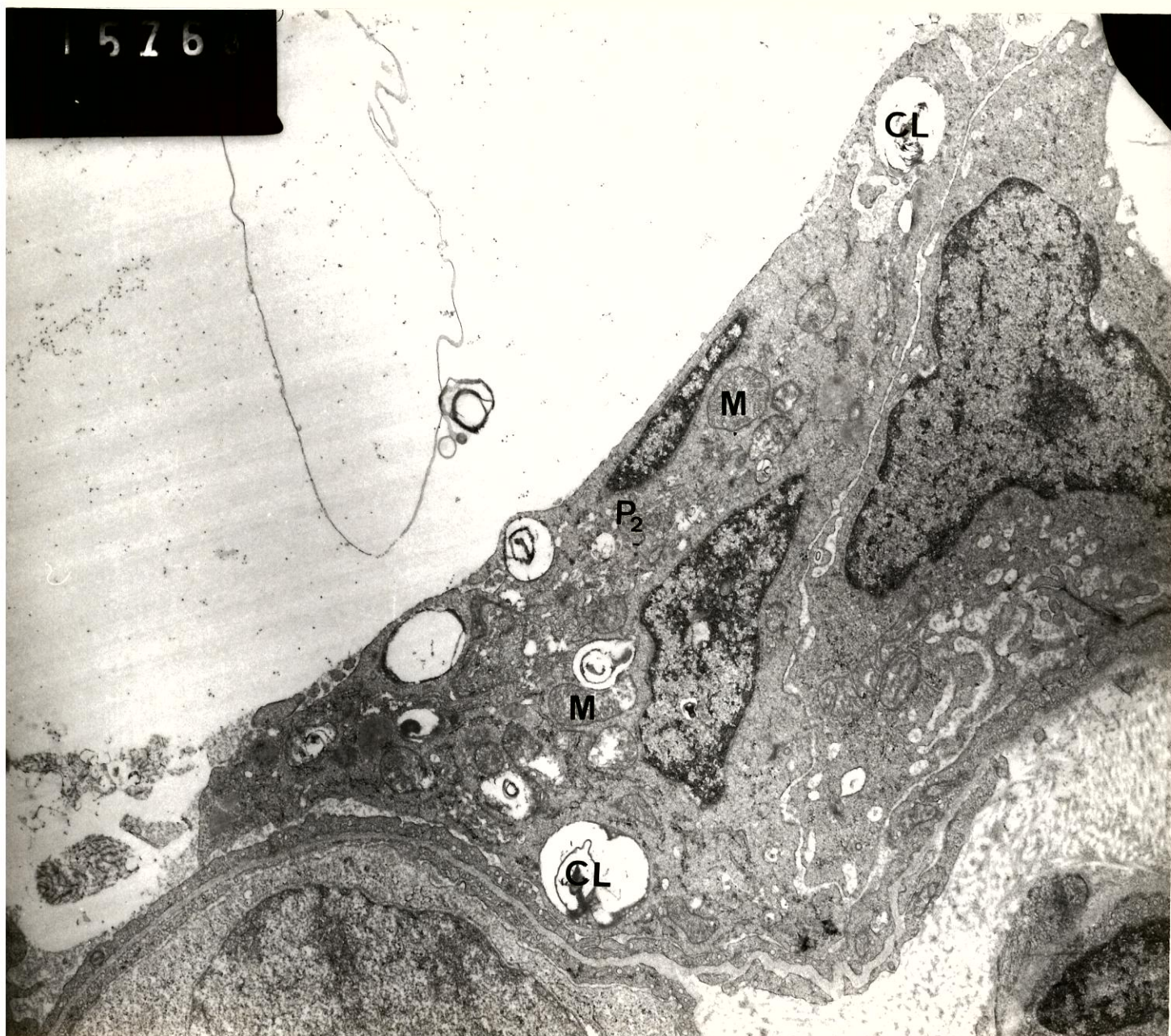


FIGURA 4 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 289 C, representativa dos grupos I , II e III.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); junção entre as células endoteliais ($\longrightarrow$); interstício (I); lâmina basal (L); pneumócito membranoso (P_1); pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.



FIGURA 5 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 28º C, representativa dos grupos I , II e III.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); junção entre as células endoteliais ($\longrightarrow$); interstício (I); lâmina basal (L); pneumócito membranoso (P_1); pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); mitocôndrias (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.

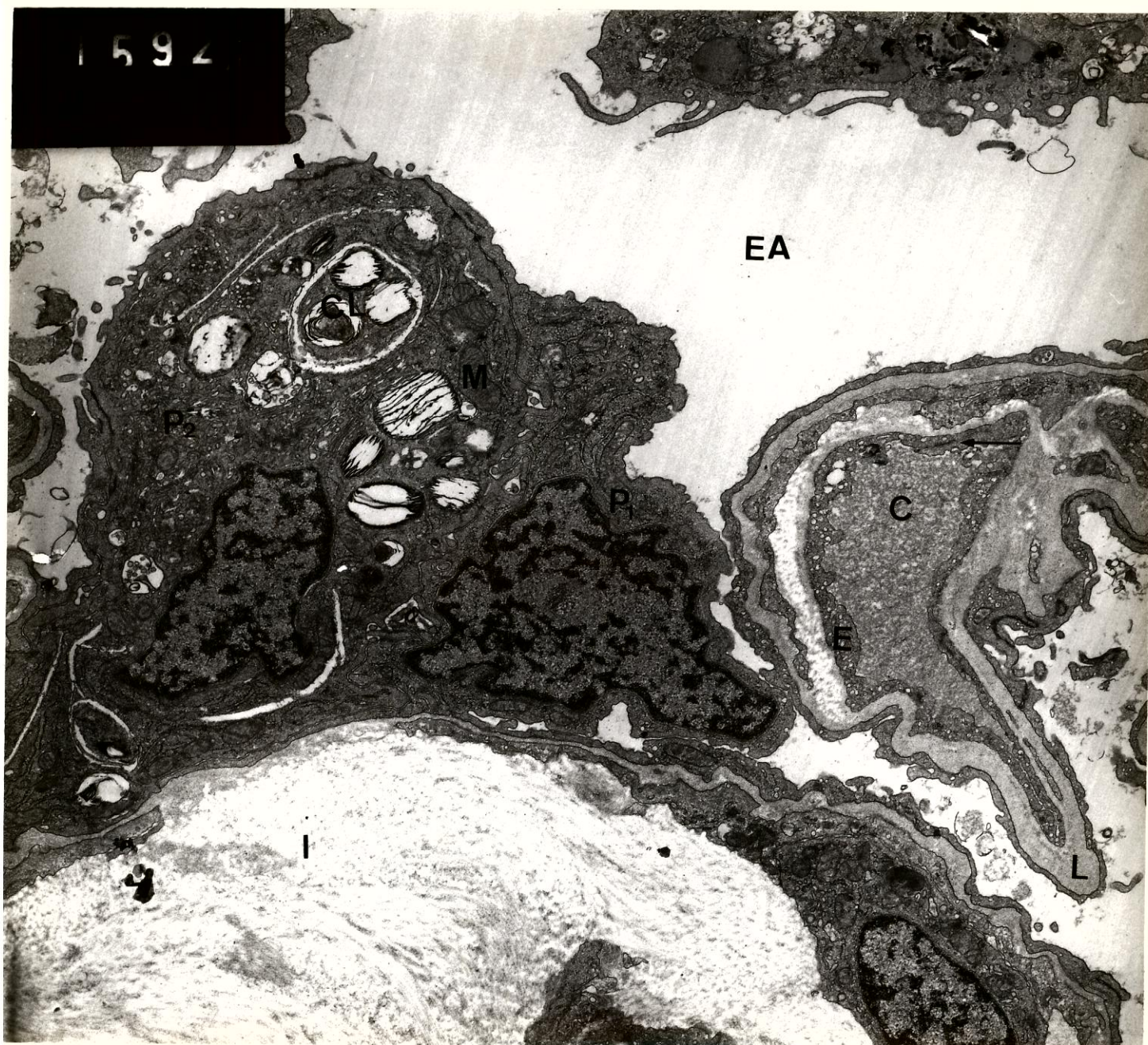


FIGURA 6 - Eletromicrografia do pulmão , correspondente à temperatura esofágica de 209 C, representativa do grupo I.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); junção entre as células endoteliais ($\longrightarrow$); interstício (I); lâmina basal (L); pneumócito membranoso (P_1); pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.



FIGURA 7 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 20º C, representativa do grupo II.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); junção entre as células endoteliais (→); interstício (I); pneumócito membranoso (P₁); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.

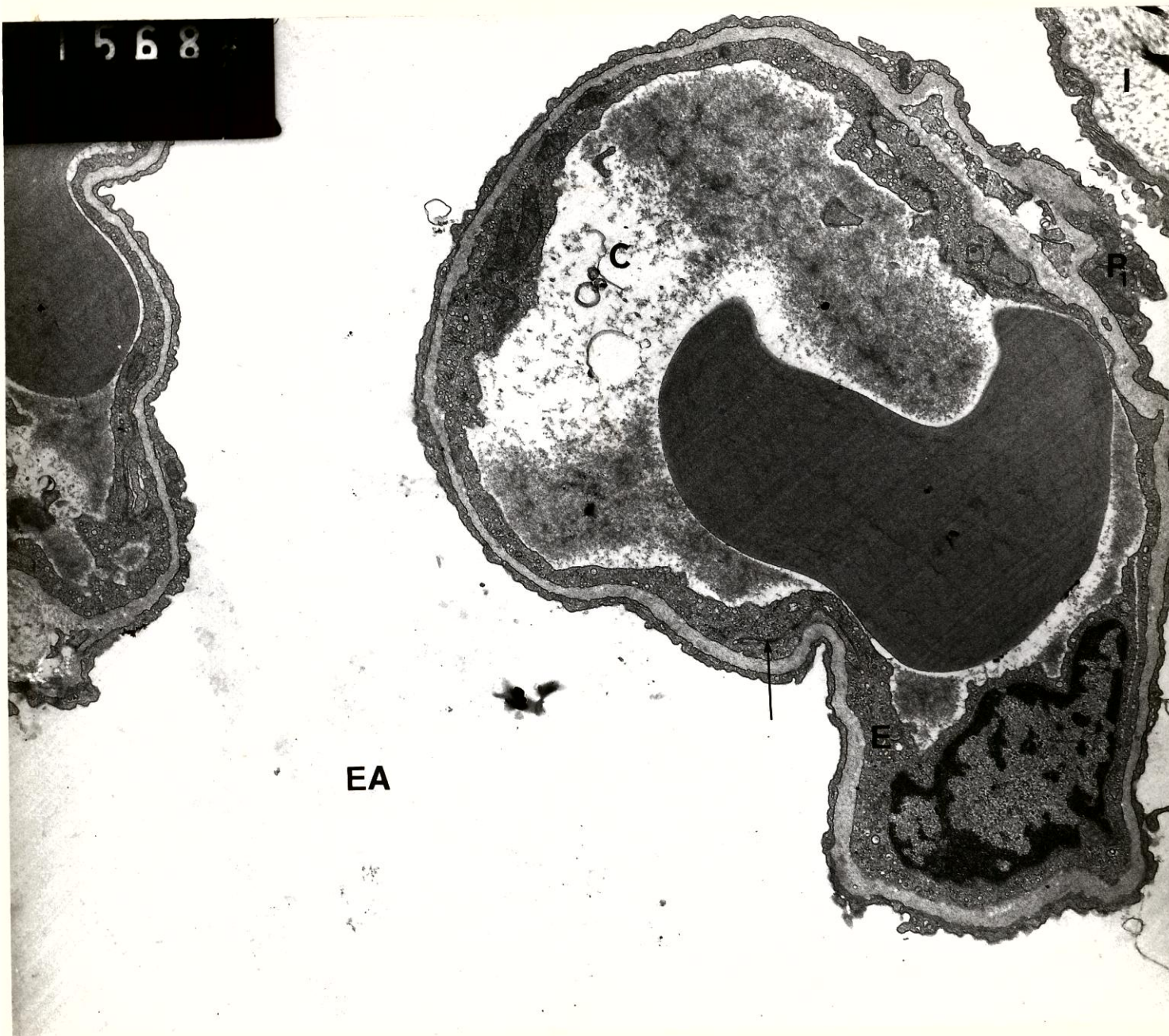


FIGURA 8 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 209 C, representativa do grupo II.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); interstício (I); pneumócito membranoso (P_1); pneumócito granuloso (P_2) ; corpúsculos lamelares (CL); lâmina basal (L); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 28.500 x.

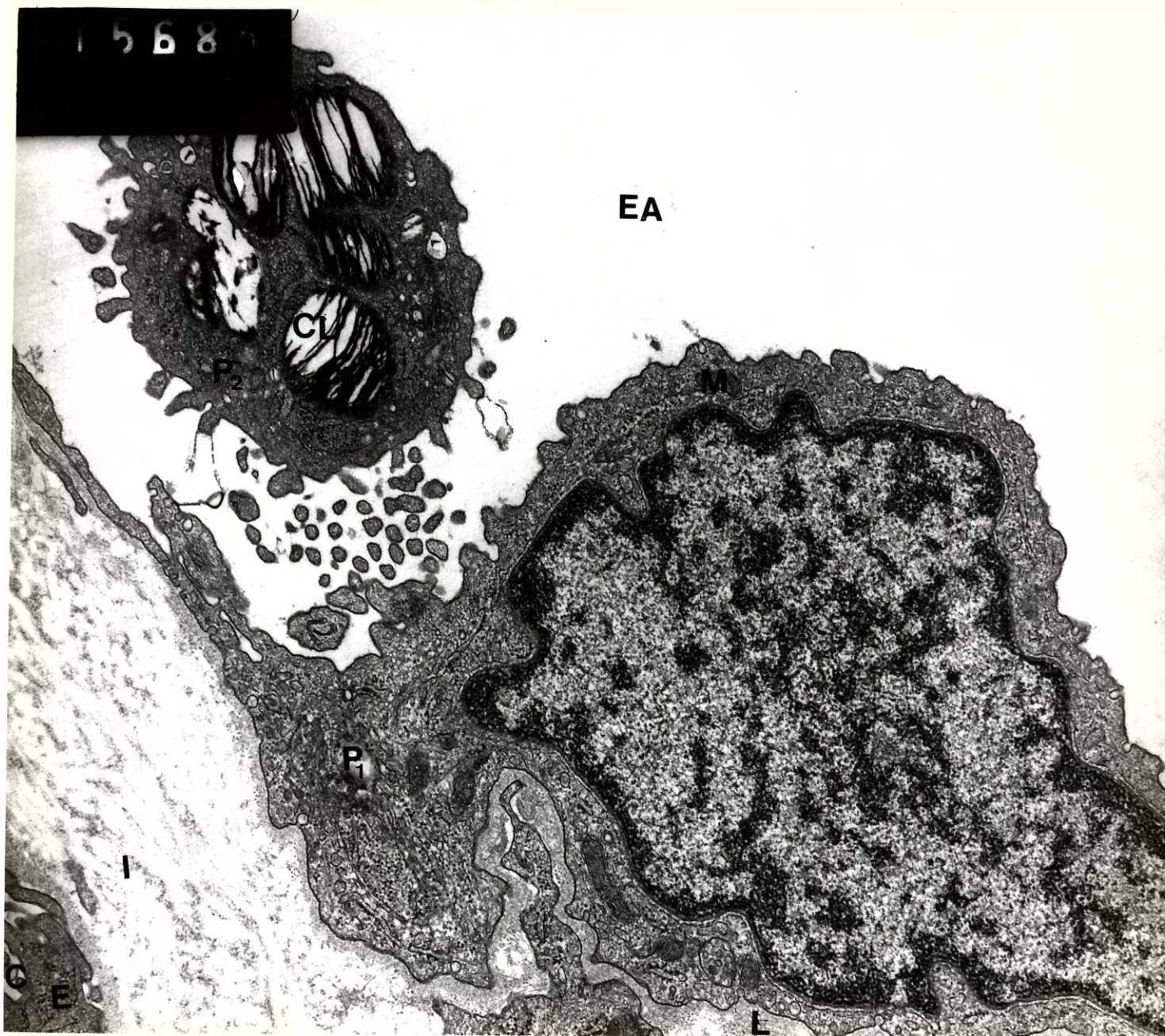


FIGURA 9 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 209 C, representativa do grupo III.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); junção entre as células endoteliais, (→); interstício (I); lâmina basal (L); pneumócito membranoso (P_1); pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.

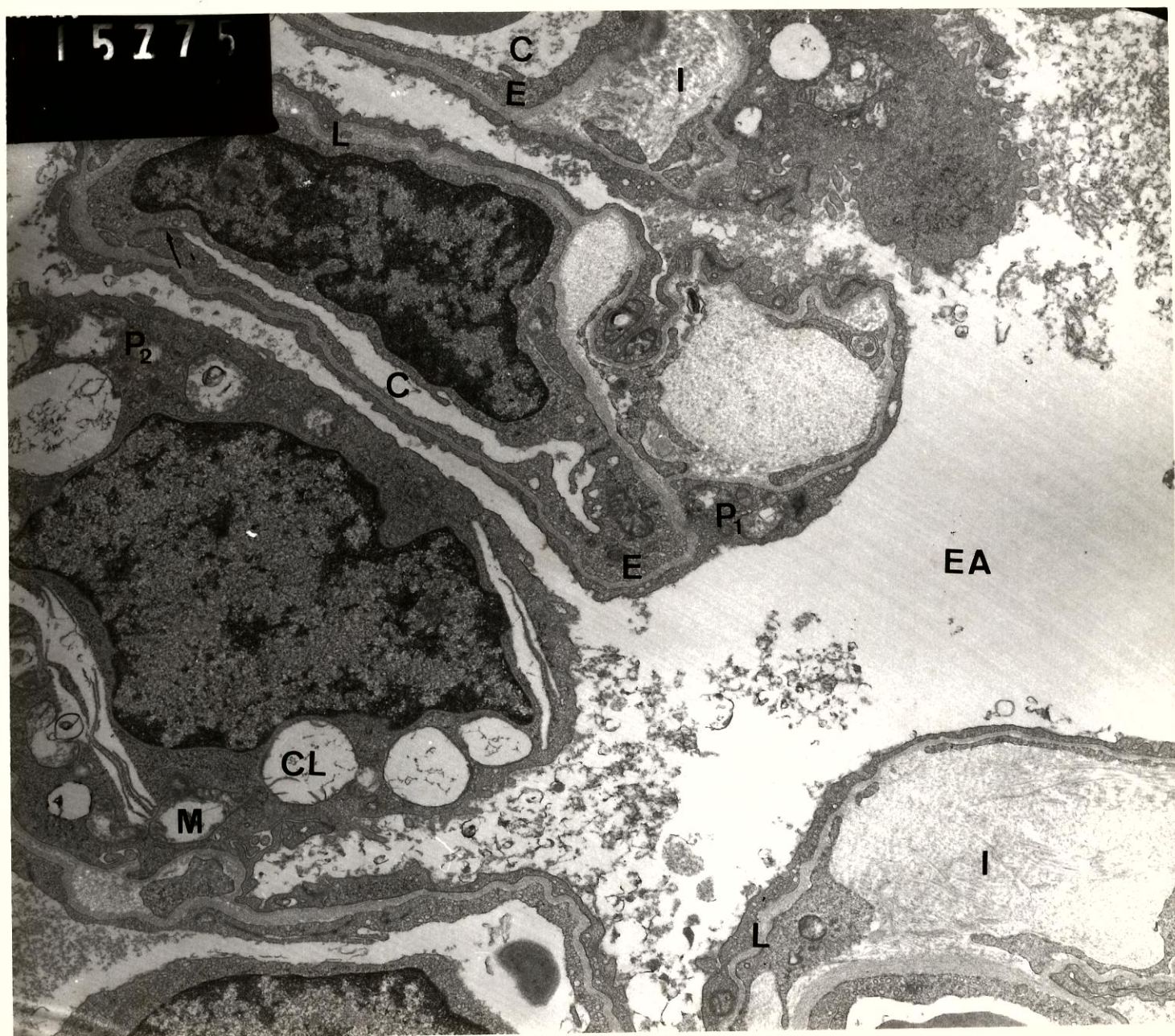


FIGURA 10 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 209 C. pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do grupo I. Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); junção entre as células endoteliais ($\longrightarrow$); interstício (I); lâmina basal (L), pneumócito membranoso (P_1); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.



FIGURA 11 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 20º C pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do grupo I . Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); junção entre as células endoteliais e epiteliais ($\longrightarrow$); interstício - (I); lâmina basal (L); pneumócito membranoso (P_1) ; pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.

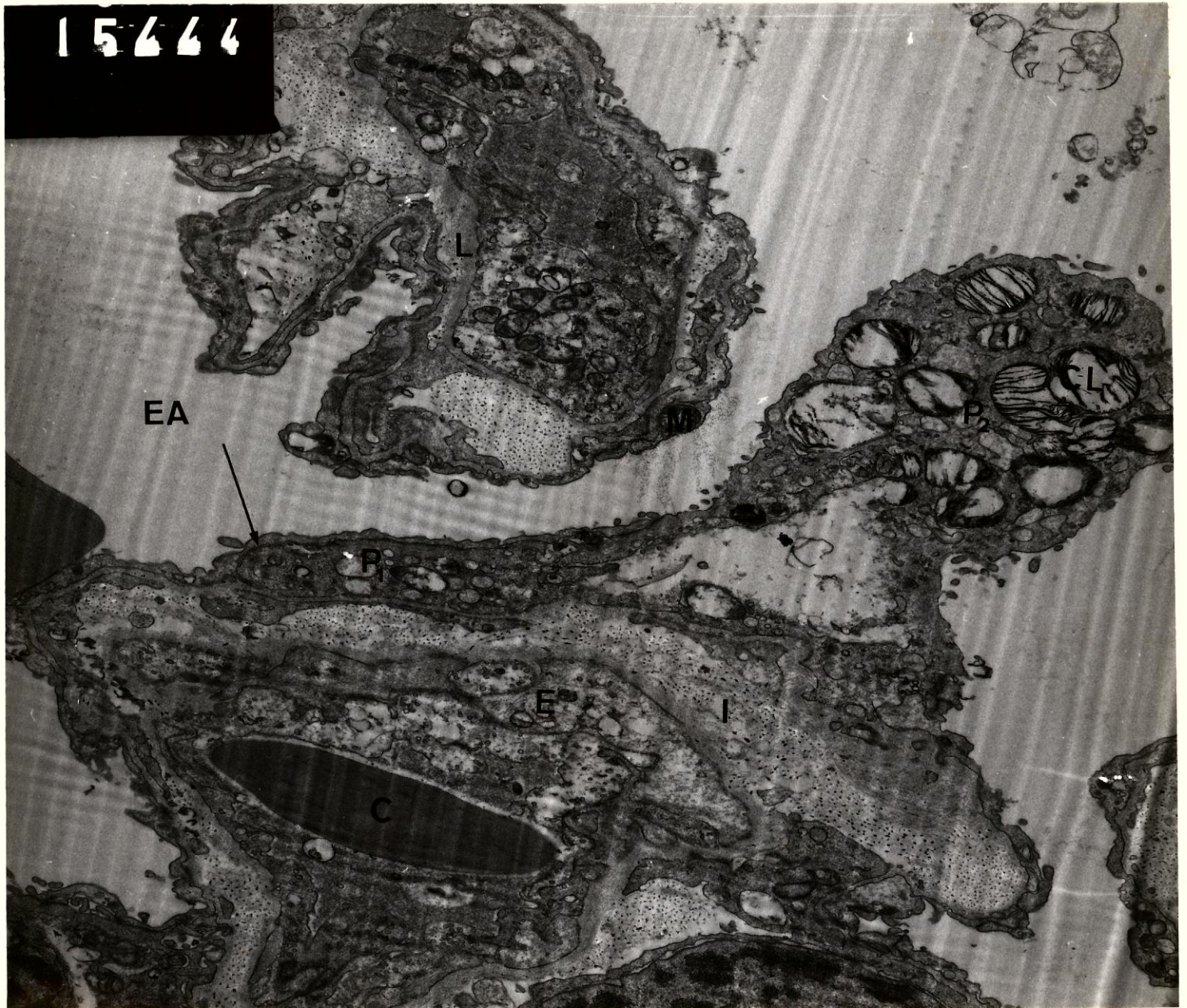


FIGURA 12 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 209 C. pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do grupo II. Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); lâmina basal (L) ; pneumócito membranoso (P₁); junção entre as células epiteliais (→); espaço alveolar (EA).

Aumento de 28.500 x.

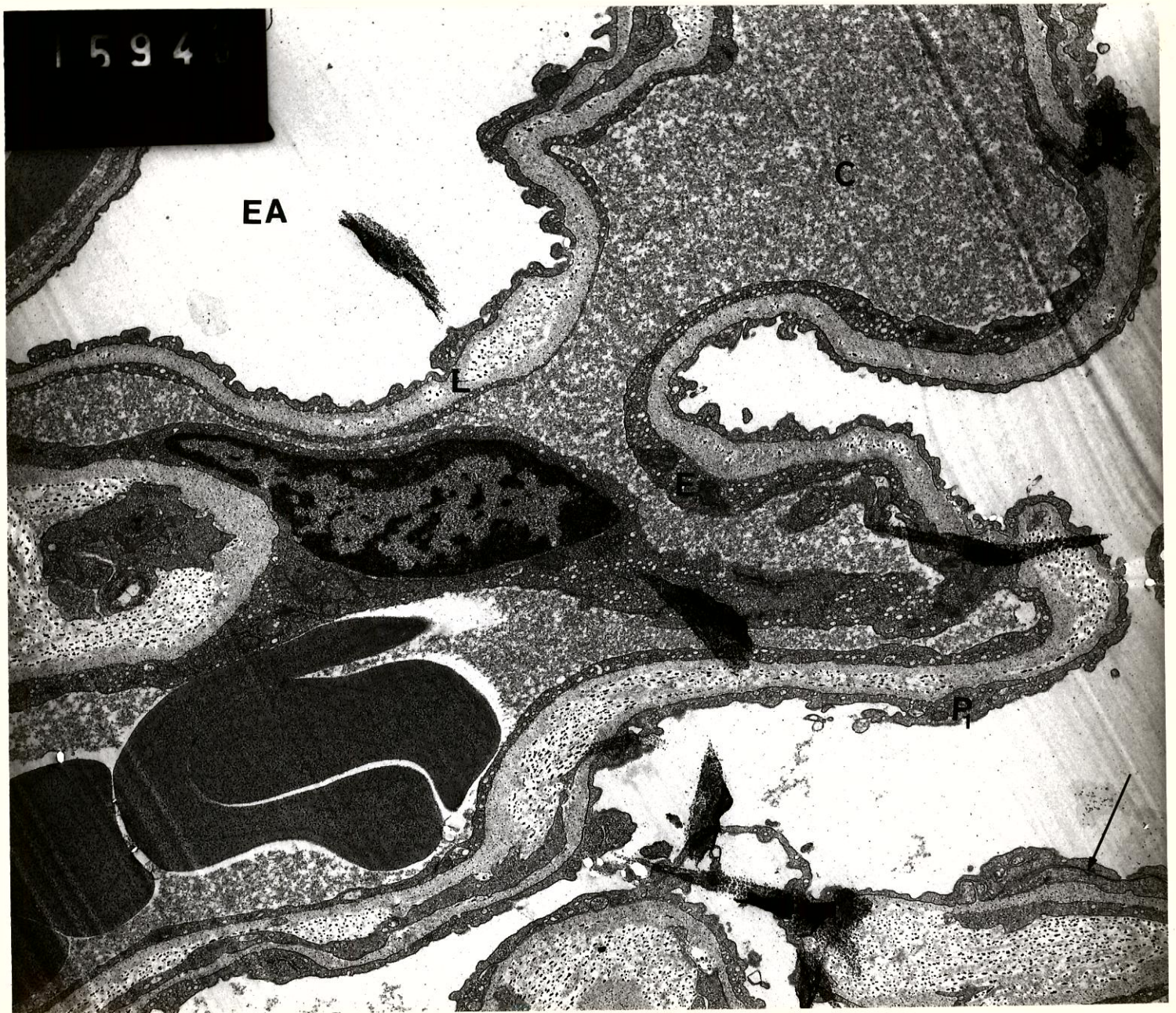


FIGURA 13 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 20º C. pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do grupo II.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); lâmina basal (L); mitocôndria (M); interstício (I) ; espaço alveolar (EA).

Aumento de 28.500 x.



FIGURA 14 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 209 C. pós período de baixo fluxo - sanguíneo sistêmico de 50 minutos, representativa do grupo III.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); lâmina basal (L) ; pneumócito membranoso (P_1) ; junção entre as células epiteliais ($\longrightarrow$) ; pneumócito granuloso (P_2) ; corpúsculos lamelares (CL); interstício (I); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 28.500 x.



FIGURA 15 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 20º C, pós período de baixo fluxo sanguíneo sistêmico de 50 minutos, representativa do grupo III.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); pneumócito membranoso (P_1); lâmina basal (L); junção entre as células epiteliais ($\longrightarrow$); interstício (I); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 28.500 x.

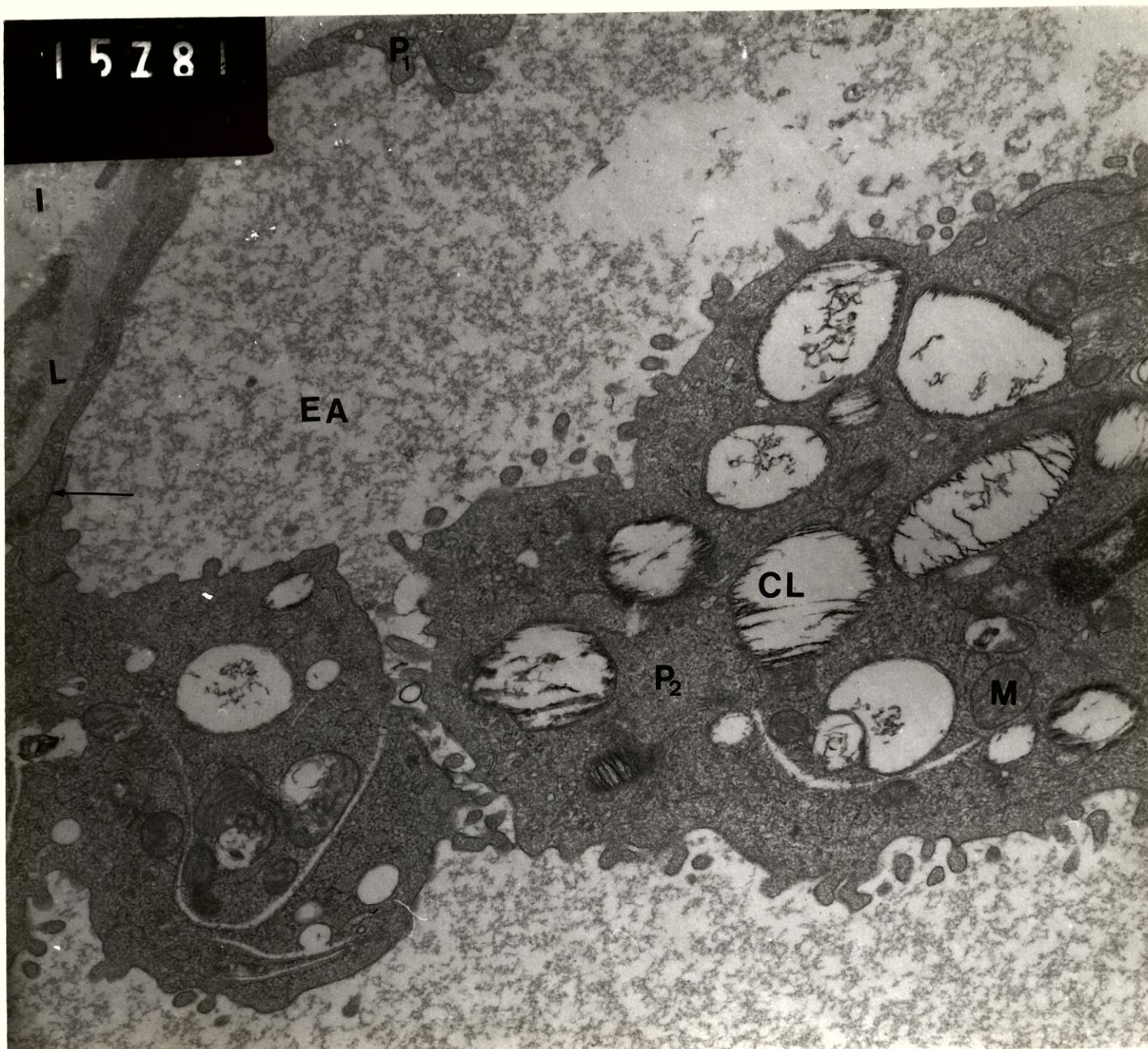


FIGURA 16 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 28,9 C. pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do grupo I.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); lâmina basal (L) ; pneumócito membranoso (P_1); junção entre as células epiteliais ($\longrightarrow$); pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); mitocôndria (M); interstício (I); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.

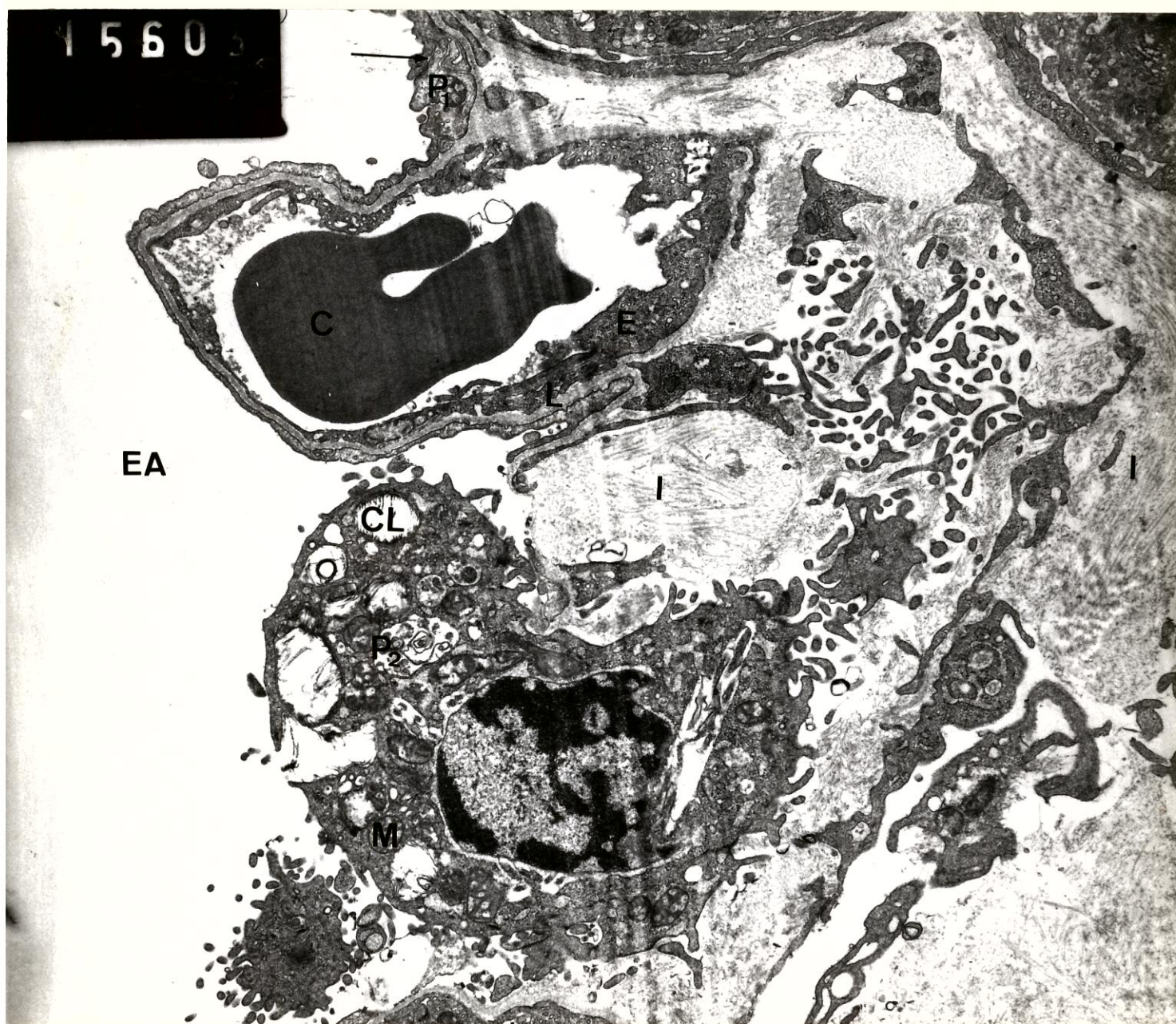


FIGURA 17 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 28º C, pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do Grupo II.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); lâmina basal (L) ;
pneumócito membranoso (P_1); pneumócito granuloso (P_2);
corpúsculos lamelares (CL); mitocôndria (M); interstí-
cio (I); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.

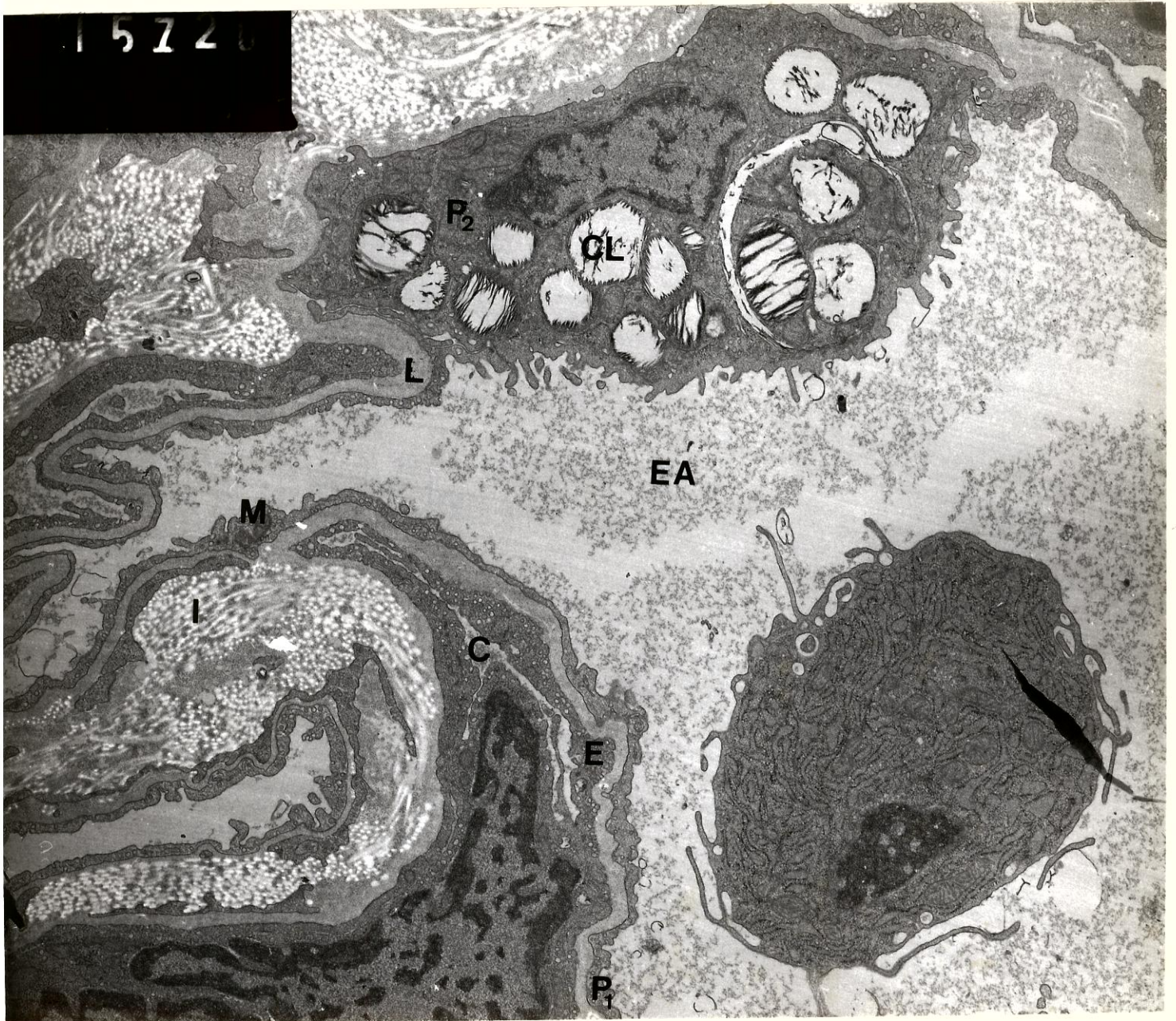


FIGURA 18 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 28º C, pós período de baixo fluxo sanguíneo sistêmico de 50 minutos, representativa do grupo III.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); lâmina basal (L); junção entre as células epiteliais (→); pneumócito membranoso (P_1); pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); interstício (I); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.

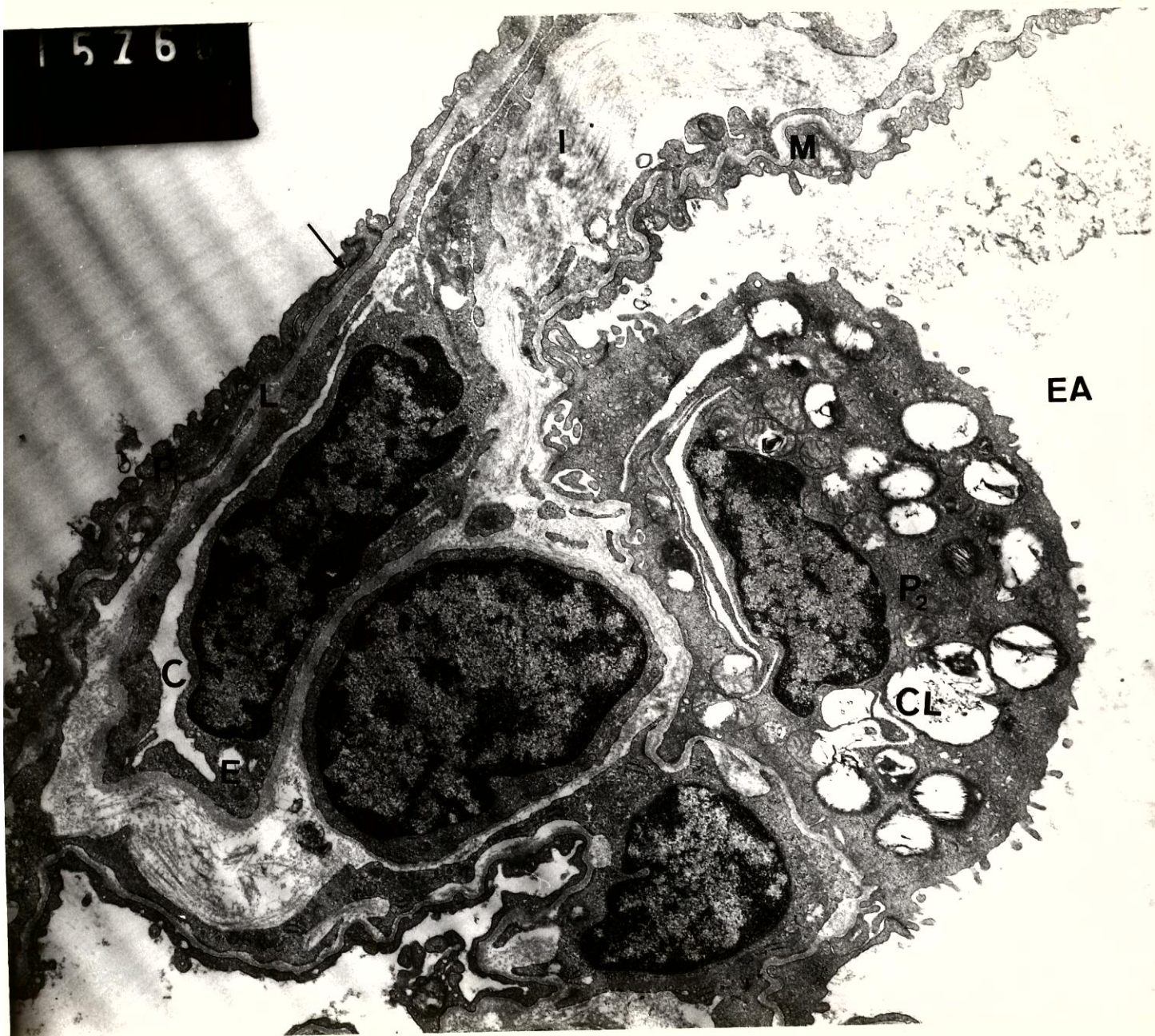


FIGURA 19 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 28º C. pós período de baixo fluxo sanguíneo sistêmico de 50 minutos, representativa do grupo III.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); lâmina basal (L) ; pneumócito membranoso (P₁); mitocôndria (M); interstício (I); espaço alveolar (EA).

Aumento de 28.500 x.



FIGURA 20 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 37º C pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do grupo I.

Apresenta as mesmas estruturas da figuras anteriores - que permanecem sem alterações.

Pneumócito granuloso (P_2); corpúsculos lamelares (CL); pneumócito membranoso (P_1); junção entre as células epiteliais ($\longrightarrow$); lâmina basal (L); mitocôndria (M); interstício (I); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.

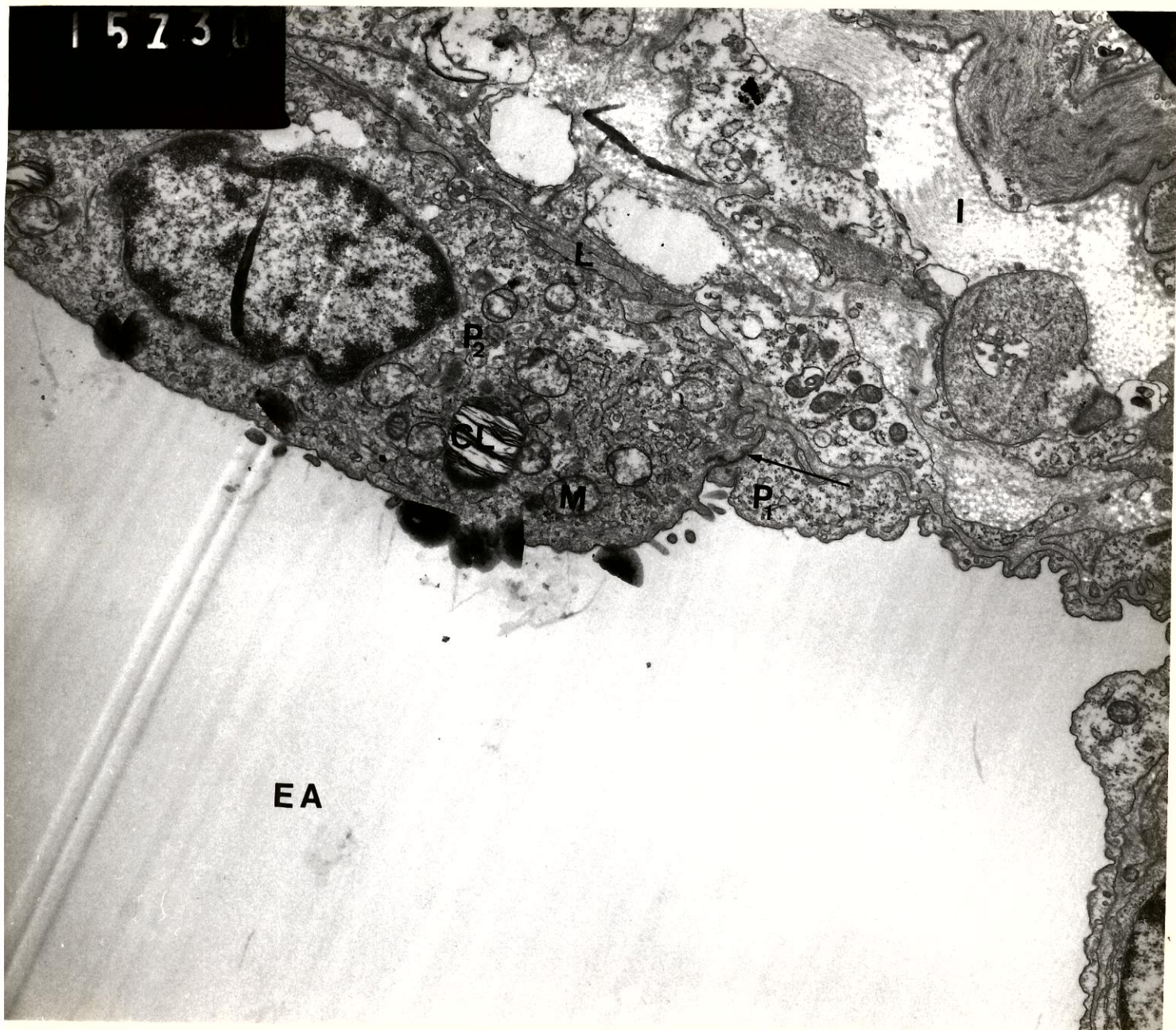


FIGURA 21 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 37º C. pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do grupo I. Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); lâmina basal (L) ;
junção entre as células epiteliais (→); pneumô-
cito membranoso (P₁); mitocôndria (M); espaço alveo-
lar (EA).

Aumento de 28.500 x.

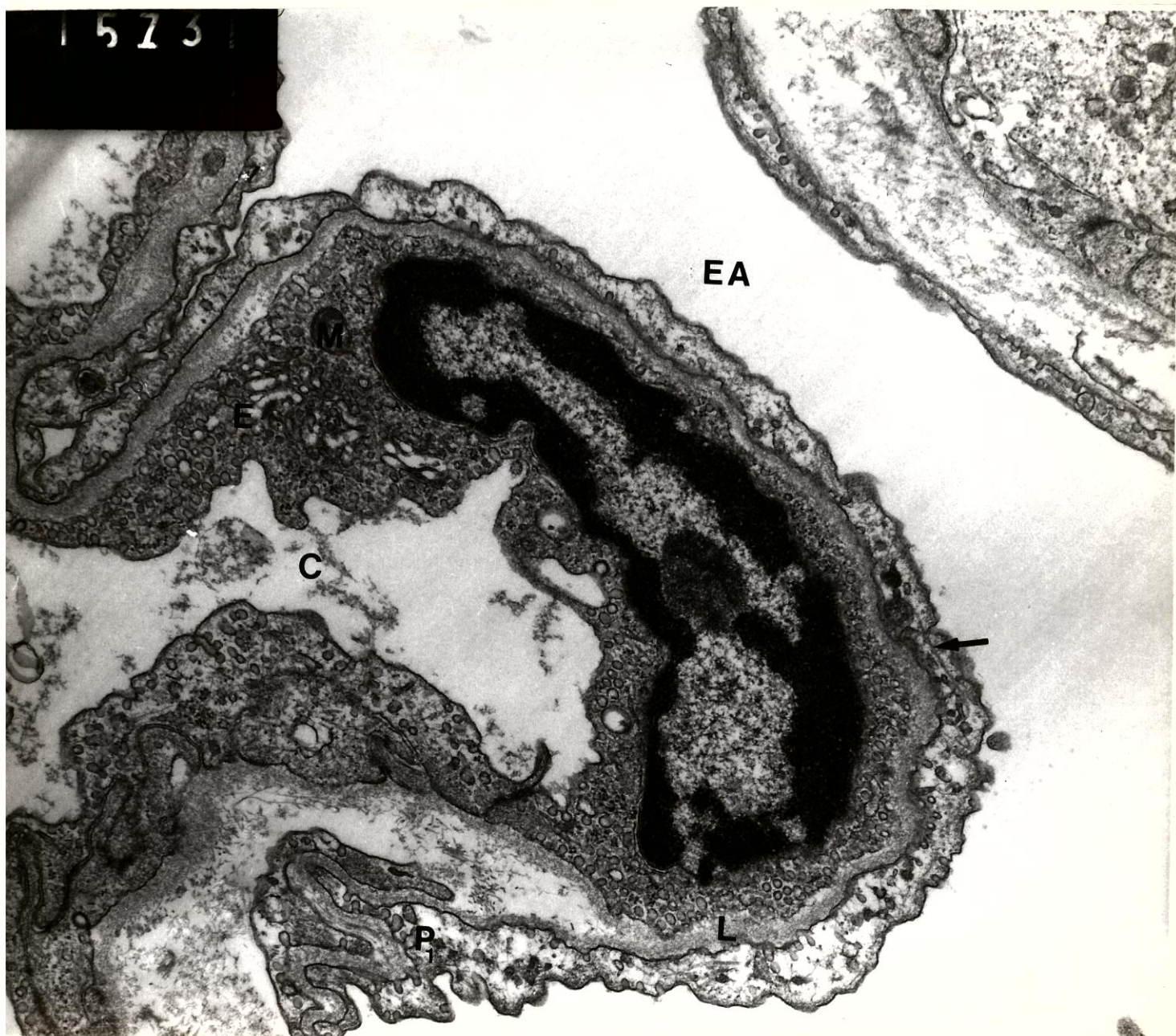


FIGURA 22 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 37º C. pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do Grupo II. Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); lâmina basal (L) ; pneumócito granuloso (P₂); corpúsculos lamelares (CL); interstício (I); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.

15724

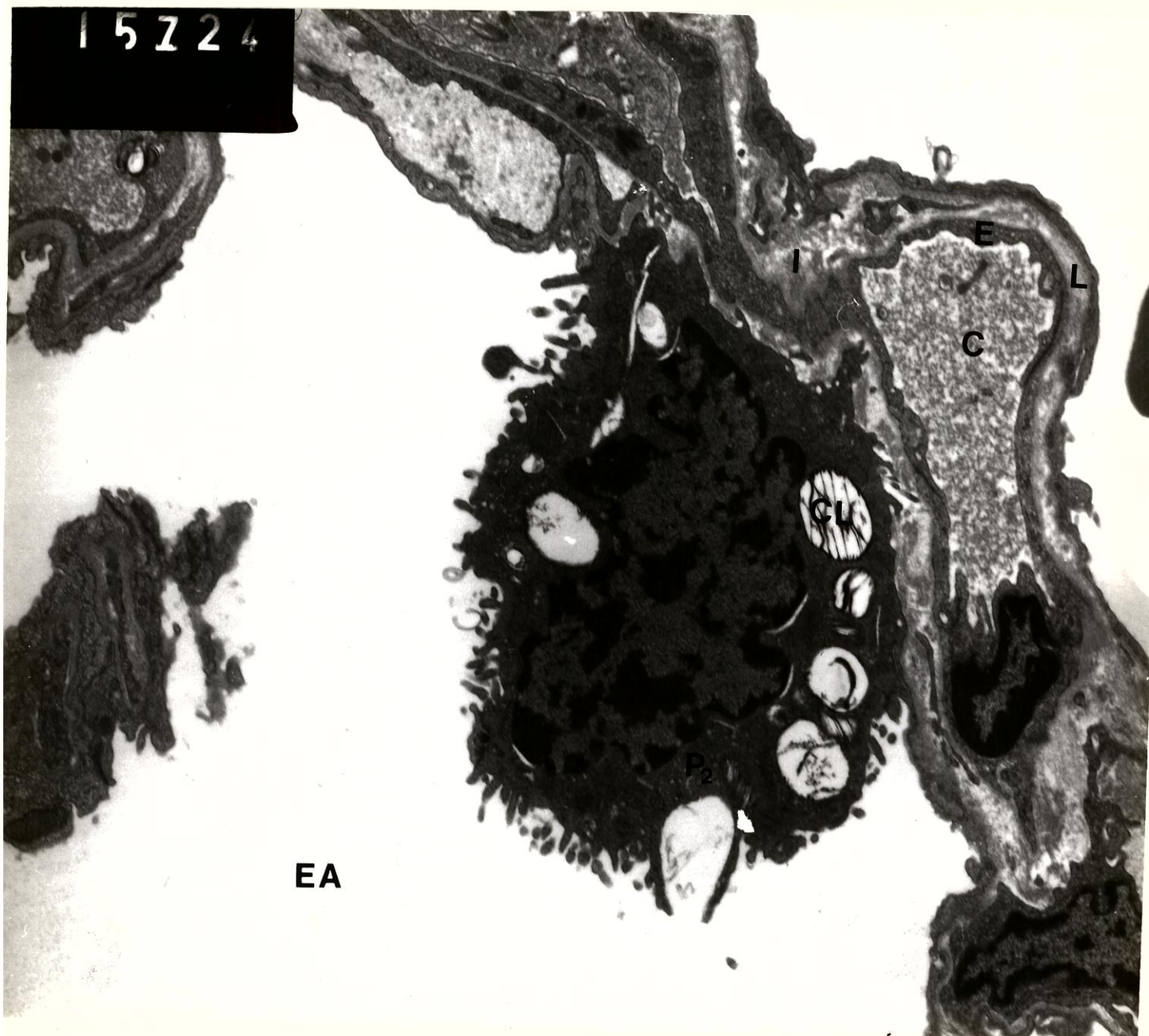


FIGURA 23 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 37º C, pós parada circulatória total por período de 50 minutos, representativa do grupo II.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Junção entre as células endoteliais (→); pneumócito membranoso (P₁); mitocôndria (M); espaço alveolar (EA).

Aumento de 24.000 x.

15727

EA

P

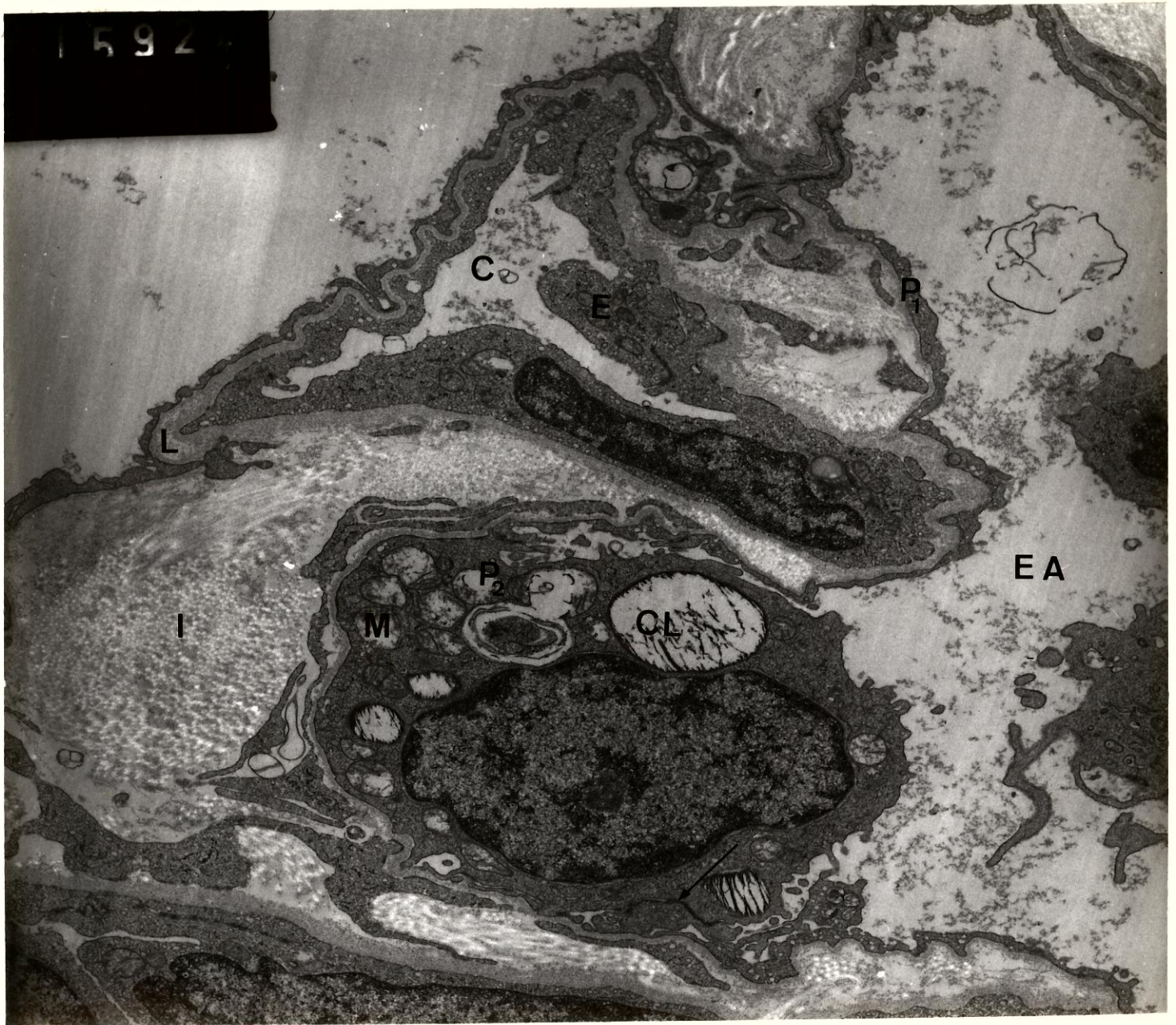


FIGURA 24 - Eletromicrografia do pulmão, correspondente à temperatura esofágica de 37º C. pós período de baixo fluxo - sanguíneo sistêmico de 50 minutos, representativa do grupo III.

Apresenta as mesmas estruturas das figuras anteriores que permanecem sem alterações.

Luz capilar (C); endotélio (E); lâmina basal (L) ; pneumócito granuloso (P₂), corpúsculos lamelares (CL); pneumócito membranoso (P₁); junção entre as células epiteliais (→); mitocôndria (M); interstício (I); espaço alveolar (EA).

Aumento de 14.100 x.



V - D I S C U S S Ã O

Como ficou demonstrado na introdução, apesar do considerável avanço nas últimas décadas, conseqüente à experiência acumulada e ao aperfeiçoamento das técnicas, métodos e cuidados pré e pós-operatórios, a insuficiência respiratória aguda, pós-cirurgias cardíacas realizadas com o auxílio de diferentes técnicas de indução à hipotermia profunda geral é uma complicação que pode ser destacada pela gravidade que o quadro pode assumir.

Enfatiza-se mais uma vez que a finalidade do presente trabalho foi a de evidenciar a morfologia, à microscopia eletrônica, das estruturas componentes da barreira alvéolo-capilar em termos convencionados e com as técnicas de indução à hipotermia profunda geral utilizadas.

Convencionou-se, também, que esta avaliação seria feita sempre por meio de biópsias periféricas intra-operatórias do lobo cardíaco direito do pulmão na sua porção dorsomedial , em cães mestiços, seqüenciais a diferentes níveis de temperatura. Estas considera - ções foram necessárias para que, ao se tecerem comentá - rios, seja possível apenas considerar os achados aqui expostos em face daqueles da literatura que, seja realmente pertinente . Além disso, evidentemente, deve ser levado em consideração que estas comparações são restritas ao tamanho e a topografia de um fragmento de biópsia.

Nos estudos realizados à microscopia eletrô nica, consoante às técnicas de indução à hipotermia - profunda geral utilizadas, não foram observadas altera ções morfológicas das estruturas componentes da barreira alvéolo-capilar, conforme passaremos a comentar.

V. 1. - ANÁLISE DOS RESULTADOS COM A TÉCNICA
DE HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDU
ÇÃO EXTERNA COM PARADA CIRCULATÓRIA
TOTAL POR PERÍODO DE 50 MINUTOS (GRUPO I).

A análise das alterações morfológicas des - critas na literatura são comentadas à luz da microsco - pia óptica, em estudos experimentais, e caracterizadas

por edema, colapso e congestão alveolar (FISHER e col., 1957; DePASQUALE e col., 1965 e STERN & BRAUN , 1970).

Estas alterações anátomo-patológicas descritas poderiam ser relacionadas provavelmente a um aumento da resistência venosa pulmonar que seria mediada por receptores alfa adrenérgicos (DePASQUALE e col., 1965 e STERN & BRAUN, 1970) ou a hipóxia do tecido pulmonar (FISHER e col., 1957).

Na prática clínica, a insuficiência respiratória aguda pós-cirurgia cardíaca, é relatada sem a respectiva comprovação morfológica (MOHRI e col ., 1968; DILLARD e col., 1971 e TAGUCHI e col., 1976).

No presente material, a nível de ultra-estrutura, o endotélio capilar não apresenta vesiculização citoplasmática e aumento da atividade pinocitótica . Não há alteração da forma e do volume do retículo endoplasmático liso e das mitocôndrias. Não há alteração da relação entre as células endoteliais e sua lâmina basal. Há ausência de fluido de edema e rechaçamento das células endoteliais, não permitindo a exposição da lâmina basal.

Os pneumócitos membranosos (tipo I) não - mostram edema intracelular, entumescimento e vacuolização

das mitocôndrias e do retículo endoplasmático com consequente ausência de formação de extensões citoplasmáticas, fazendo saliência na luz alveolar.

Os pneumócitos granulosos (tipo 2) não mostram alterações degenerativas; por conseguinte, as mitocôndrias são conservadas, bem como os corpúsculos lamelares.

Não há entumecimento da lâmina basal entre as células epiteliais e endoteliais. A lâmina basal permanece conservada. Os complexos juncionais entre os pneumócitos granulosos (tipo 2) e membranosos (tipo 1) e das células endoteliais, entre si, apresentam-se intactos.

O espaço intersticial mostra-se sem fluido - de edema.

Ausência de trombos na luz dos vasos do interstício pulmonar.

Em resumo, não foram observadas alterações - morfológicas, à microscopia eletrônica, das estruturas componentes da barreira alvéolo-capilar.

Estes resultados não são comparáveis com os achados da literatura, pois, como já foi enfatizado, a

finalidade do presente trabalho foi a de evidenciar o comportamento morfológico das estruturas pulmonares _ que integram a barreira alvéolo-capilar, à microscopia eletrônica, seqüenciais a diferentes níveis de temperatura.

V. 2. - ANÁLISE DOS RESULTADOS COM A TÉCNICA DE HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA E INTERNA COM PARADA CIRCULATÓRIA TOTAL POR PERÍODO DE 50 MINUTOS (GRUPO II).

Na técnica de hipotermia profunda geral de indução interna vários autores relatam, experimentalmente, a ocorrência de achados morfológicos, à microscopia óptica, caracterizados por edema, hemorragia intra-alveolar e intersticial, congestão veno-capilar e colapso de alvéolos, que provavelmente seriam devidos à liberação de substâncias vasoativas durante a perfusão (NEVILLE e col., 1961 e LESAGE e col., 1962); ou à diminuição da membrana tenso-ativa do pulmão, em perfusões prolongadas (ASHMORE e col., 1964; MILLER & KUENZIG, 1968 e DEAL e col., 1970).

Vários autores admitem que a oclusão da aorta ascendente durante a circulação extracorpórea determina

uma elevação da pressão nas cavidades esquerdas e, conseqüentemente, hipertensão nos capilares e vênulas pulmonares, a qual é responsável pela hemorragia e pelo edema vistos à microscopia óptica (TREDE e col., 1961 e MILLER & KUENZIG, 1968).

As alterações, provavelmente, também seriam devidas à isquemia do tecido pulmonar (MILLER & KUENZIG, 1968); ou pelo estado de choque hemorrágico que, muitas vezes, se apresenta durante a circulação estracorpórea (LESAGE e col., 1962; LESAGE e col., 1966 ; RATLIFF e col., 1970; RATLIFF e col., 1971 e WILSON e col., 1971); ou ao tempo prolongado de perfusão - (ASHMORE e col., 1964); ou ainda à embolia pulmonar - (MILLER & KUENZIG, 1968).

A implicação da natureza do perfusato na gênese das lesões pulmonares também tem sido investigada e aventada a hipótese do sangue homólogo utilizado , pelas alterações morfológicas pulmonares observadas à microscopia óptica (LESAGE e col., 1962).

A hipotermia, sobretudo com o esfriamento rápido, também seria responsável pelas alterações morfológicas pulmonares, consecutivas à formação de agregados intravasculares, observadas experimentalmente - (GRUPTA & BASU, 1964); e na prática clínica (TILNEY & HESTER, 1967).

No material estudado, a técnica de hipotermia profunda geral de indução interna, não foi utilizada isoladamente, mas, sim, associada à indução externa nas suas fases inicial e final, o que nos leva a períodos mais curtos de indução interna (circulação extracorporea). Do exposto, são válidos estes comentários pela possibilidade da ocorrência de alteração na morfologia das estruturas pulmonares componentes da barreira alvéolo-capilar, decorrente do seu emprego na técnica de hipotermia profunda, ora em estudo.

Enfatiza-se, novamente, que a finalidade do presente trabalho é a de evidenciar a morfologia, à microscopia eletrônica, das estruturas pulmonares componentes da barreira alvéolo-capilar sequenciais à diferentes níveis de temperaturas.

Em face do exposto, os resultados morfológicos não podem ser comparados com os dados da literatura que foram interpretadas à luz da microscopia óptica. Se tivessem sido observadas, neste estudo, alterações morfológicas, à microscopia eletrônica, das estruturas pulmonares componentes da barreira alvéolo-capilar, estas poderiam ser consubstanciadas em base de fatos fisiológicos, farmacológicos e mecânicos.

Experimentalmente, com a técnica de indução à hipotermia profunda geral, ora em discussão, autores relatam a ocorrência de achados morfológicos, à microscopia óptica, caracterizados por agregados fibrino-plaquetários, marginalização leococitária, entumecimento das células endoteliais e hemorragia intersticial e alveolar, que provavelmente seriam devidos à liberação de substâncias vasoativas (HILL e col., 1975).

Face à microscopia eletrônica, outros autores relatam a ocorrência dos mesmos achados morfológicos, conseqüentes, provavelmente, também à liberação de substâncias vasoativas e que tenderiam a se agravarem no período pós-operatório (HILL e col., 1976).

Na prática clínica, a ocorrência da insuficiência respiratória aguda pós-cirurgia cardíaca, sem a respectiva comprovação morfológica é citada pelos autores (BARRATT-BOYES e col., 1971; MORI e col., 1972; MURAOKA e col., 1974; RITTENHOUSE e col., 1974; STEWART e col., 1974 e BARASH e col., 1976)..

Vários autores, consubstanciaram-na baseados em deficiências da técnica cirúrgica e dos cuidados pós-operatórios (BARRATT-BOYES e col., 1971; STEWART e col., 1974 e KIRKLIN e col., 1981); ou ao tempo de perfusão (MURAOKA e col., 1974).

No material ora estudado, não se observam alterações morfológicas, à microscopia eletrônica, das estruturas pulmonares componentes da barreira alvéolo-capilar, conforme já citado nos comentários para o GRUPO I.

V. 3. - ANÁLISE DOS RESULTADOS COM A TÉCNICA DE HIPOTERMIA PROFUNDA GERAL DE INDUÇÃO EXTERNA E INTERNA COM PERÍODO DE BAIXO FLUXO SANGUÍNEO ($0,5 \text{ l/min./m}^2$) SISTÊMICO DE 50 MINUTOS (GRUPO III).

Pela análise dos dados da literatura, na prática clínica, vários autores relatam a presença da insuficiência respiratória aguda pós-cirurgia cardíaca - (KIRKLIN e col., 1973; INGERSOLL e col., 1975; KIRKLIN e col., 1976 e KIRKLIN e col., 1981).

Outros autores, na prática clínica mostram, à microscopia óptica, alterações morfológicas pulmonares caracterizadas por edema e colapso alveolar e as atribuem a anomalias pulmonares pré-existentes ou à gravidade das cardiopatias congênitas submetidas a correção cirúrgica que levariam no período pós-operatório a uma deterioração da função cardíaca, e como consequência às alterações pulmonares (INGERSOLL e col., 1975).

Outros autores como (KIRKLIN e col., 1973 e KIRKLIN e col., 1976) responsabilizam a insuficiência respiratória aguda, pós cirurgia cardíaca, a fatores - imunológicos ou a deficiências técnicas na correção - das cardiopatias bem como nos cuidados pós-operatórios sem a respectiva comprovação morfológica (KIRKLIN e col., 1981).

No material analisado não se observa, face à microscopia eletrônica, alterações das estruturas - pulmonares componentes da barreira alvéolo-capilar , conforme salientado nos comentários para o GRUPO I.

Os resultados obtidos neste material experimental permitem inferir morfológicamente, face à microscopia eletrônica, a ausência de alteração da membrana tenso-ativa, porque há preservação dos corpúsculos lamelares dos pneumócitos granulosos (tipo 2) que seriam os responsáveis pela sua elaboração, evitando - desta forma que a pressão capilar suplante a pressão - intra-alveolar, resultando em transudação do plasma e conseqüente edema intersticial e intra-alveolar, corroborados pelas observações de vários autores (BENSCH e col., 1964; LEESON & LEESON, 1964; SOROKIN, 1967 ; CAMISHION e col., 1968; BALIS e col., 1969 e SOBONYA e col., 1972); a ausência de alteração da permeabilidade capilar que resultaria em edema intersticial e intra - alveolar (BALIS e col., 1969 e ORTEGA e col., 1970) ;

bem como a provável ausência de alteração da capacidade de difusão gasosa pela barreira alvéolo-capilar - (GEHR e col., 1978), posto que no material estudado - com o emprego de diferentes técnicas de indução à hipotermia profunda geral não se observaram alterações da morfologia e da relação das estruturas pulmonares , entre si, componentes da barreira alvéolo-capilar.

O estudo morfológico dos grupos I, II e III não mostrou alterações, face à microscopia eletrônica, das estruturas componentes da barreira alvéolo-capilar, tendo em vista que os fragmentos de biópsia dos pulmões no presente estudo não apresentaram alterações às diferentes técnicas de indução à hipotermia profunda geral.

VI - C O N C L U S Õ E S

O estudo experimental, em cães, das estruturas componentes da barreira alvéolo-capilar com as técnicas de indução à hipotermia profunda geral (hipotermia profunda geral de indução externa com parada circulatória total por período de 50 minutos; hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória total por período de 50 minutos; hipotermia profunda geral de indução externa e interna com período de baixo fluxo sanguíneo ($0,5 \text{ l/min./m}^2$) sistêmico por período de 50 minutos), permite as seguintes conclusões:

1 - A técnica de hipotermia profunda geral de indução externa com parada circulatória total por período de 50 minutos não mostra alterações morfológicas, evidenciadas à microscopia eletrônica, das estruturas

pulmonares componentes da barreira alvéolo-capilar ,
seqüenciais aos diferentes níveis de temperatura estudada;

2 - A técnica de hipotermia profunda geral de indução externa e interna com parada circulatória - total por período de 50 minutos, não mostra alterações morfológicas, evidenciadas à microscopia eletrônica , das estruturas pulmonares componentes da barreira alvéolo-capilar, seqüenciais aos diferentes níveis de temperatura estudada;

3 - As técnicas de hipotermia profunda geral de indução externa e interna com período de baixo fluxo sangüíneo ($0,5 \text{ l/min./m}^2$) sistêmico de 50 minutos , não mostra alterações morfológicas, evidenciadas à microscopia eletrônica, das estruturas pulmonares componentes da barreira alvéolo-capilar, seqüenciais aos diferentes níveis de temperatura estudada;

4 - As técnicas de indução à hipotermia profunda geral utilizadas não apresentaram alterações, à microscopia eletrônica, das estruturas componentes da barreira alvéolo-capilar, seqüenciais aos diferentes níveis de temperatura estudada.

VII - R E F E R Ê N C I A S B I B L I O
G R Á F I C A S

ASHMORE, P.G.; WAKEFORD, J. & HARTERRE, D. - Pulmonary complications of profound Hypothermia with circulatory arrest in the experimental animal. Can. J. Surg. , 7:93-96, 1964.

BALIS, J.U.; COX, W.D.; PIFARRÉ, R.; LYNCH, R. & NEVILLE, W.E. - The role of pulmonary hypoperfusion and hypoxia in the postperfusion lung syndrome. Ann. Thorac Surg., 8:263-273, 1969.

BARASH, P.G.; BERMAN, M.A.; STANSEL JR., H.C.; TAINER, N.S. & CRONAU, L.H. - Markedly improved pulmonary - function after open heart surgery in infancy utilizing surface cooling, profound hypothermia, and circulatory arrest. Am. J. Surg., 131:499-503, 1976.

BARRATT-BOYES, B.G.; SIMPSON, M. & NEUTZE, J.M. -

Intracardiac Surgery in neonates and infants using deep hypothermia with surface cooling and limited Cardiopulmonary bypass. Circulation, 43 & 44 (Suppl. 1): I-25 - I-30, 1971.

BENSCH, F.K.; SCHAEFER, K. & AVERY, M.E. - Granular pneumocytes: electron microscopic evidence of their exocrine function. Science, 145:1318-1319, 1964.

BIGELOW, W.G.; LINDSAY, W.K. & GREENWOOD, W.F. -
Hypothermia - Its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. Ann.Surg., 132 : 849-866, 1950.

BOEREMA, I.; WILDSCHUT, A.; SCHMIDT, W. J.H. &
BROCHUYSEN, L. - Experimental research into Hypothermia as an aid in the surgery of the Heart. Arch. Chir. Neerl., 3:25-34, 1951.

CAMISHION, R.C.; FRAIMOW, W.; KELSEY, D.M.; TOKUNAGA, K.; DAVIES, A.L.; JOSHI, P.; CATHCART, R. & PIERRUCCI, L. - Effect of partial and total cardiopulmonary bypass with whole blood or hemodilution priming on pulmonary surfactant activity. J.Surg. Res., 8 : 1-6, 1968.

- DEAL, C.W.; WARDEN, J.C. & MONK, I. - Effect of Hypothermia on lung compliance. Thorax, 25:105 - 109, 1970.
- DELORME, E.J. - Experimental cooling of the Blood stream. Lancet, 263:914-915, 1952.
- DePASQUALE, N.P.; BURCH, G.E. & HYMAN, A.L. - Pulmonary venous responses to immersion hyperthermia and hypothermia. Am. Heart J., 70:486-493, 1965.
- DILLARD, D.H.; MOHRI, H. & HESSEL, E.A.II - Correction of total anomalous pulmonary Venous drainage in infancy utilizing deep hypothermia with total circulatory arrest. Circulation, 35-36 (suppl. 1) : 105-110, 1967.
- DILLARD, D.H.; MOHRI, H. & MERENDINO, K.A. - Correction of heart disease in infancy utilizing deep Hypothermia and total circulatory arrest. J.Thorac Cardiovasc. Surg., 61:64-69, 1971.
- FISHER, E.R.; FEDOR, E.J. & FISHER, B. - Pathologic and Histochemical observations in experimental hypothermia. A.M.A. Arch. Surg., 75:817-827, 1957.

GEHR, P.; BACHOFEN, M. & WEIBEL, E.R. - The normal Human Lung: ultrastructure and morphometric - estimation of diffusion capacity. Respir. Physiol., 32:121-140, 1978.

GOLLAN, F. - Extracorporeal cooling In: GOLLAN, F., ed. Physiology of Cardiac Surgery - Hypothermia - Extracorporeal Circulation and Extracorporeal Cooling. Springfield, Charles C. Thomas, 1959 , pp. 47-77.

GOLLAN, F. - Hypothermia for intracardiac surgery . In: GOLLAN, F., ed. Physiology of Cardiac Surgery - Extracorporeal Circulation and Extracorporeal Cooling. Springfield, Charles C. Thomas, 1959 , pp. 7-8.

GRUPTA, S. & BASU, A.K. - Rapid Hypothermia and intravascular aggregation in total body perfusion. Acta. Chir. Scand., 128:678-682, 1964.

HILL, D.G.; AGUILLAR, M.J.; KOSEK, J.C. & HILL, J.D. - Corticosteroids and prevention of pulmonary damage following Cardiopulmonary Bypass in puppies. Ann. Thorac. Surg., 22:36-40, 1976.

HILL, D.G.; LANEROLLE, P.; HEIDEN, D.; AGUILLAR, M.J.
 & GERBODE, F. - Protection from lung damage by
 blood filtration during deep hypothermia in puppies.
J.Thorac. Cardiovasc. Surg., 70:133-138, 1975.

INGERSOLL, I.; LELL, W.; ALLARDE, R. & CORSSSEN, G. -
 The role of profound hypothermia in infants under-
 going surgical correction of complicated heart -
 defects. Anesth & Analg., 54:660-668, 1975.

KIRKLIN, J.K.; BLACKSTONE, E.H.; KIRKLIN, J.W.; MCKAY,
 R.; PACIFICO, A.D. & BARGERON, L.M. - Intracardiac
 surgery in infants under age 3 months: Incremental
 risk factors for Hospital Mortality. Am. J .
Cardiol., 48:500-506, 1981.

KIRKLIN, J.W.; LELL, W.A.; BAXLEY, J.G. & APPELBAUM ,
 A. - Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery .
 In: SABSTON, D.C., SPENCER, F.C., ed. Gibbons
Surgery of the Chest. Philadelphia W.B. Saunders,
 1976, pp. 846-866.

KIRKLIN, J.W.; PACIFICO, A.D.; HANNAH III, H. &
 ALLARDE, R.R. - Primary definitive intracardiac
 operations in infants: intraoperative support -
 techniques. In: KIRKLIN, J.W., ed. Advances in
Cardiovascular Surgery. New York, Grune & Stratton,
 1973, pp. 85-99.

- LEESON, T.S. & LEESON, C.R. - A Light and Electron Microscope Study of developing respiratory tissue in the rat. J.Anat., 98:183-193, 1964.
- LESAGE, M.A.; SEALY, W.C.; YOUNG JR., W.G. & LEE, J.M. - Experimental studies on profound hypothermia induced and reverted With a pump Oxygenator . Ann.Surg., 156:831-844, 1962.
- LESAGE, M.A.; TSUCHIOKA, H.; YOUNG JR., W.G. & SEALY, W.C. - Pathogenesis of pulmonary damage during Extracorporeal perfusion. Arch. Surg., 93:1002-1008, 1966.
- MILLER, D.R. & KUENZIG, M.C. - Pulmonary changes - Following normothermic and profound hypothermic perfusion in dogs. J.Thorac.Cardiovasc. Surg. , 56:717-731, 1968.
- MOHRI, H.; BARNES, R.W.; WINTERSCHIED, L.C.; DILLARD, D.H. & MERENDINO, K.A. - Challenge of prolonged suspended animation: A Method of surface - induced deep hypothermia. Ann.Surg., 168:779-787, 1968.
- MOHRI, H.; HESSEL, E.A.; NELSON, R.J.; MATANO, I . ; ANDERSON, H.N.; DILLARD, D.H. & MERENDINO, K.A. - Use of Rheomacrodex and hyperventilation in prolonged circulatory arrest under deep Hypothermia induced by surface cooling - Method for open heart surgery in Infants. Am.J.Surg., 112:241-250, 1966.

- MOHRI, H. & MERENDINO, K.A. - Hipotermia con circulacion extracorporea o sin ella. In: GIBBON, J.H.; SABISTON, D.C.; SPENCER, F.C., ed. Cirugia Torácica. Barcelona, Salvat Editores, S.A., 1971, pp. 690-722.
- MORI, A.; MURAOKA, R.; YOKOTA, Y.; OKAMOTO, Y.; ANDO, F.; FUKUMASU, H.; OKU, H.; IKEDA, M.; TANI, H. & HISAKA, Y. - Deep Hypothermia combined with cardiopulmonary bypass for cardiac surgery in neonates and infants. J.Thorac. Cardiovasc.Surg., 64:422-429, 1972.
- MURAOKA, R.; HIKASA, Y.; SHIROTANI, H.; MORI, A. ; OKAMOTO, Y.; KOIE, H.; ABE, K.; YOKOTA, M.; SHIRAI, O. & KONISHI, Y. - Open heart surgery in infants under two years of age using deep Hypothermia with surface cooling and partial cardiopulmonary bypass. J. Cardiovasc. Surg., 15:231-241, 1974.
- NEVILLE, W.E.; OZ, M.; KAMEYA, S.; BLOOR, B. & CLOWES JR., G.H.A. - Profound hypothermia and complete circulation interruption - Experimental and clinical physiological observations. Arch.Surg., 82:108-119, 1961.
- ORTEGA, P.; UHLEY, H.N.; LEEDS, S.E.; FRIEDMAN, M. & SAMPSON, J.J. - Serial electron and light microscopic studies on the dog lung in chronic experimental pulmonary edema. Am.J.Pathol., 60:57-73, 1970.

- RATLIFF, N.B.; WILSON, J.W.; HACKEL, D.B. & MARTIN JR.,
A.M. - The lung in hemorrhagic shock II. observations
on alveolar and vascular ultrastructure. Am. J .
Pathol., 58:353-373, 1970.
- RATLIFF, N.B.; WILSON, J.W.; MIKAT, E.; HACKEL, D.B. &
GRAHAM, T.C. - The lung in Hemorrhagic shock. IV .
the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocy-
tes. Am. J.Pathol., 65:325-334, 1971.
- RITTENHOUSE, E.A.; MOHRI, H.; DILLARD, D.H. & MERENDINO,
K.A. - Deep hypothermia in cardiovascular surgery .
Ann. Thorac.Surg., 17:63-98, 1974.
- SOBONYA, R.E.; KLEINERMAN, J.; PRIMIANO, F. & CHESTER ,
E.H. - Pulmonary changes in cardiopulmonary bypass :
short -term effects on granular pneumocytes. Chest.,
61:154-158, 1972.
- SOROKIN, P.S. - A morphologic and cytochemical study on
the great alveolar cell. J. Histochem. Cytochem. ,
14:884-897, 1967.
- STERN, S. & BRAUN, K. - Pulmonary arterial and venous -
response to cooling: role of alpha - adrenergic -
receptors. Am.J.Physiol., 219:982-985, 1970.

STEWART, D.J.; SLOAN, I.A. & JOHNSTON, A.E. - Anaesthetic management of infants undergoing profound hypothermia for surgical correction of congenital heart defects. Canad. Anaesth. Soc.J., 21:15-22, 1974.

TAGUCHI, K.; FUJIMURA, K.; KATO, K.; SUSUKI, A.; HIRAO, M.; SHIOTE, H.; KATO, E.; NAKAGAKI, M.; KADO, S. ; MOCHIZUKI, T. & TAKAMURA, K. - Surgical treatment of congenital heart disease with special reference to the application of hypothermia. Ann.Thorac.Surg. , 21:296-303, 1976.

TILNEY, N.L. & HESTER, W.J. - Physiologic and histologic changes in the lungs of patients dying after prolonged cardiopulmonary bypass: An inquiry into the nature of post - perfusion lung. Ann. Surg. , 166:759-766, 1967.

TREDE, M.; FOOT, A.V. & MALONEY JR., J.V. - Pathophysiologic aspects of profound hypothermia with extracorporeal circulation. Ann.Surg., 154:210-224, 1961.

WILSON, J.W.; RATLIFF, N.B.; MIKAT, E.; HACKEL, D.B. ; YOUNG, W.G. & GRAHAM, T.C. - Leukocyte changes in the pulmonary circulation. A mechanism of acute pulmonary injury by various stimuli. Chest, 59:36-39, 1971.