

DISTRIBUIÇÃO DOS LÍQUIDOS ORGÂNICOS DURANTE A HIPOTERMIA PROFUNDA DE INDUÇÃO EXTERNA (*)

Estudo experimental em porcos de um mês de idade

DR. O. M. GOMES (**)
DR. A. H. AYOUB (***)
DR. W. T. KWANG (***)
DR. J. KIEFFER (****)
DR. E. J. ZERBINI (*****)

AP 22065

São estudadas, em porcos de um mês de idade, as alterações determinadas pela hipotermia profunda na distribuição dos líquidos orgânicos. Para estudo do volume plasmático foram empregadas a técnica de diluição da albumina marcada com o radioiodo 131 e para a determinação da massa eritrocitária a diluição de hemácias com o ⁵¹Cr. O espaço extracelular foi estudado empregando-se o radiobromo 82.

Os resultados obtidos demonstraram que durante o esfriamento a 20°C os volumes plasmáticos e extracelular diminuem, permanecendo inalterada a massa eritrocitária. Com o reaquecimento o volume plasmático tende a aumentar, ultrapassando os valores basais, sem que se normalize o volume extracelular ou se altere a massa eritrocitária.

Dentre as alterações metabólicas produzidas pela hipotermia tem-se referido a ocorrência de hiperglicemia (1,27), diminuição do consumo de oxigênio (2,20) e tendência para acidose metabólica (5). Alterações funcionais renais e diminuição da função hepática foram igualmente demonstradas (4,21). Estudos de hemodinâmica mostraram que a hipotermia produz as seguintes modificações: diminuição do dé-

(*) Trabalho realizado no Instituto do Coração da FMUSP, no Departamento de Patologia e Clínica Médica da FMVZ-USP e no Laboratório de Radioisótopos da Divisão de Radiobiologia do Instituto de Energia Atômica.

(**) Prof Assistente do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

(***) Acadêmicos da FMUSP.

(****) Chefe da Divisão de Radiobiologia do I.E.A.

(*****). Prof. Titular de Clínica Cirúrgica da FMUSP.

bito cardíaco, aumento da resistência periférica e diminuição da pressão venosa central; o fluxo sanguíneo decresce significativamente na periferia, aumentando nos territórios cerebral e esplânico em geral (6,19,24).

Os eletrolitos mais estudados em hipotermia profunda tem sido o K^+ , Na^+ e Ca^{++} ; os dados divulgados atestam que as concentrações do sódio e do cálcio permanecem inalterados, enquanto que a do potássio plasmático diminui durante o esfriamento (5,21). Alguns autores, no entanto demonstram que o potássio não se altera durante o esfriamento (17,28).

As crianças, principalmente os neonatos, respondem a agressão cirúrgica com alterações metabólicas diferentes das encontradas nos adultos (7,10,22), sendo que tal fenômeno é atribuído de modo particular às diferentes concentrações de água extracelular encontradas num e outro organismo (14,15).

A hipotermia profunda de indução externa, nos moldes atualmente propostos, aplica-se apenas aos indivíduos com peso corpóreo inferior a 10 kg, tendo merecido especial destaque a importância do equilíbrio volêmico para a recuperação desses pequenos pacientes, principalmente na fase de reaquecimento, quando o coração encontra-se hipotônico (23)

O presente trabalho descreve as alterações ocorridas na distribuição compartimental dos líquidos orgânicos, determinadas em porcos de um mês de idade pela hipotermia profunda de indução externa.

METODO

Foram estudados 6 porcos de um mes de idade, sem especificações de cor ou sexo e com pesos variáveis entre 9.450 e 13.100 kg.

A anestesia foi induzida pela injeção venosa de pentobarbital sódico (Nembutal) na dose de 10 mg/kg de peso corpóreo, e mantida com éter anestésico administrado com o vaporizador universal de Takaoka; administrou-se também o iodeto de galamina para evitar o aparecimento de tremores musculares. Após anestesiados, os animais foram traqueostomizados e submetidos a entubação traqueal, para manutenção de ventilação controlada com o respirador automático de Takaoka.

As pressões arterial média e venosa central, obtidas por meio de catéteres introduzidos através da artéria carótida esquerda e veia jugular homolateral, foram continuamente indicadas em manômetros de mercúrio e de água, respectivamente. A temperatura retal foi controlada por termômetro especial e a atividade cardíaca por registros eletrocardiográ-

ficos. Os animais foram pesados antes do esfriamento e ao final do reaquecimento.

Técnica de hipotermia — Para o esfriamento e aquecimento dos animais empregou-se sistema especialmente construído (28) composto de duas unidades, sendo que a de esfriamento consta de um reservatório com capacidade para 100 litros de água, dotado de sistema de refrigeração que permite rápido congelamento da água no seu interior; possui, ainda, uma bandeja facilmente deslocada por sistema hidráulico, possibilitando a imersão e emersão dos animais nas diferentes fases da experiência (Fig. 1). A uni-

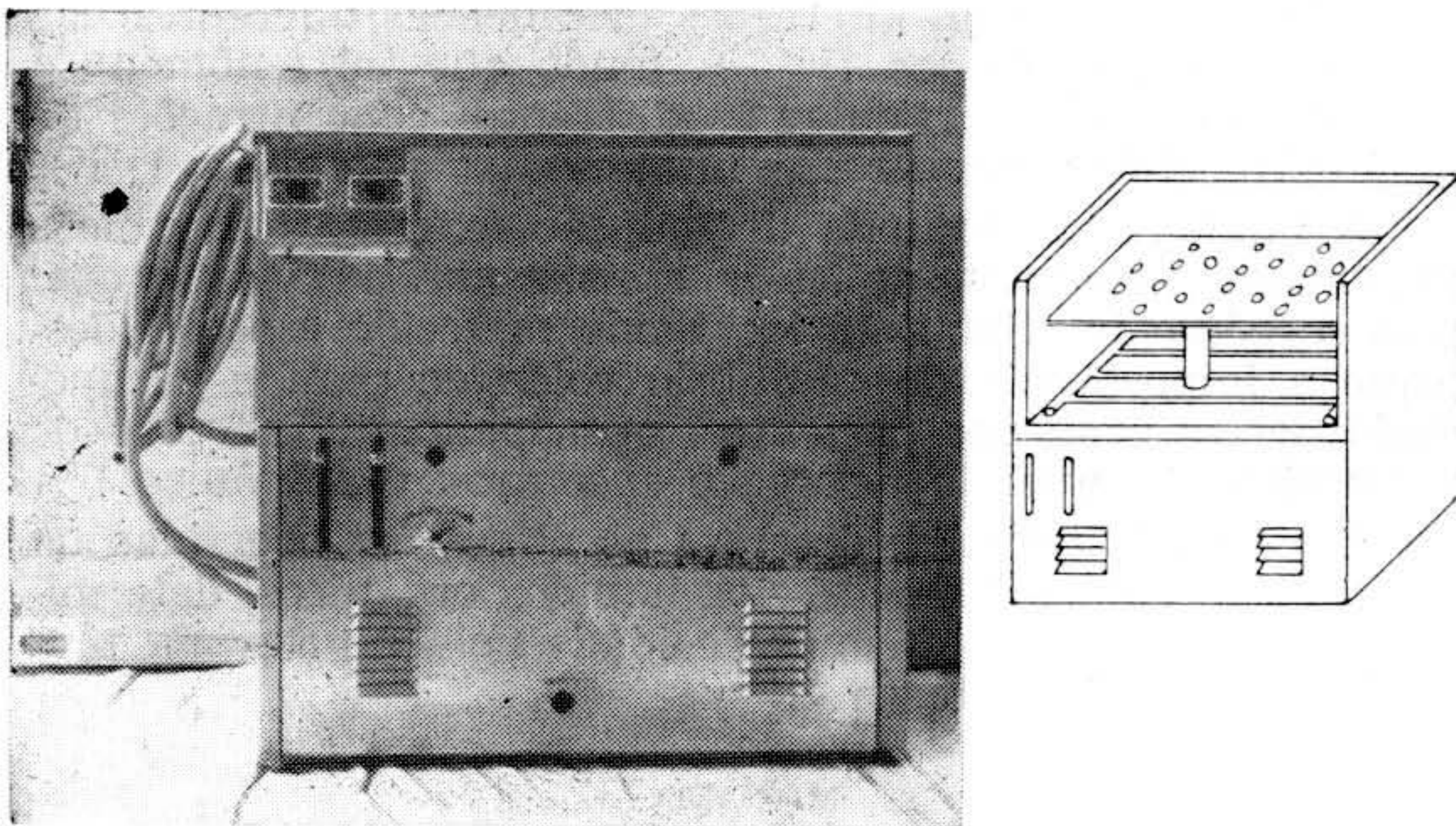


FIGURA 1
Unidade de esfriamento

dade de aquecimento consta de reservatório com capacidade, também, para 100 litros de água, equipado com resistência especial de 5.000 watts.

Estando o animal suficientemente anestesiado e hiperventilado, a bandeja da mesa de esfriamento foi baixada e o mesmo imerso em água a 4°C, ficando expostas as extremidades distais dos membros, a boca, os olhos e o terço anterior do tórax; uma delgada lâmina de plástico, cobrindo a mesa, impediu o contato direto da água com o corpo do animal. Quando a temperatura retal atingiu 22°C a bandeja foi elevada, deixando imerso apenas o dorso do animal.

Os animais foram deixados com temperatura retal de 20°C (variável entre 19 e 21°C) durante 30 minutos e posteriormente imersos em água aquecida a 40°C, para o reaquecimento, que cessou quando a temperatura retal retornou a 36,5°C.

Durante toda experiência, os animais receberam apenas as soluções necessárias a administração dos radioindicadores, dos agentes anestésicos e de bicarbonato de sódio a 10% (0,5 ml/kg, quando a temperatura atingiu 25°C). Evitou-se a reposição de volume, mesmo quando pareceu necessária, a julgar pelos dados do controle hemodinâmico.

Análise da distribuição de líquidos orgânicos — A massa eritrocitária foi medida pela técnica de diluição de hemácias marcadas com o Cr⁵¹ (25). O volume plasmático foi determinado com a albumina marcada com o radioiodo 131 (11). O Br⁸² foi usado para determinar o espaço bromo (8). A escolha deste indicador deveu-se ao fato do espaço bromo ser aceito como representativo do espaço extracelular (29) e a técnica ser reproduzível com erro ao redor de 5%.

Para as determinações seqüenciais e para que cada animal fosse seu próprio controle, empregou-se a técnica de reinjeção dos isótopos, ou seja, em cada nova determinação recorreu-se a nova administração do indicador.

Todas as determinações de radioatividade foram realizadas com um detector de cintilação de poço, conectado a um contador-analisador marca Nuclear-Chicago, modelo 8725.

Determinou-se também o hematócrito corpóreo, para controle adicional das variações do volume plasmático e da massa eritrocitária.

As determinações foram realizadas em amostras de sangue colhidas antes do esfriamento (basal), aos 20°C de temperatura retal e após o reaquecimento (36,5°C).

RESULTADOS

Dos 6 animais estudados, 2 faleceram durante o reaquecimento (experiências ns. 4 e 5) e 1 aproximadamente 3 horas após o reaquecimento (experiência n.º 3); os demais (ns. 1, 2 e 5) sobreviveram sem apresentar problemas clinicamente diagnosticáveis, sendo controlados até 3 meses após a experiência.

Todos os animais puderam ser esfriados, sem que apresentassem arritmias importantes como estrassístoles ou fibrilação ventricular. Em toda as experiências a frequência cardíaca declinou proporcionalmente com o esfriamento.

O peso de cada animal, após a experiência, foi praticamente idêntico ao valor inicial (Quadro I).

O Quadro II apresenta os resultados correspondentes às determinações do hematócrito e da massa eritrocitária, verificando-se que este parâmetro permaneceu praticamente invariável, enquanto que o hematócrito elevou-se de 31,10% para 40,25%, em média, do início da experiência para o es-

QUADRO I
VARIAÇÃO DO PESO CORPÓREO
(em Kg)

Animal N.º	P E S O	
	Inicial	Final
1	11,150	11,200
2	9,450	9,400
3	11,900	11,870
4	11,800	11,720
5	11,000	11,050
6	13,100	13,100
Média	11,400	11,390

QUADRO II
VARIAÇÕES DO VOLUME PLASMÁTICO

Animal N.º	VOLUME PLASMÁTICO — % PESO CORPÓREO		
	Basal — 36,5°C	20°C	Recuperação — 36,5°C
1	6,10	4,03	7,01
2	6,07	4,66	6,55
3	5,18	4,43	6,46
4	6,17	3,70	—
5	5,82	4,80	—
6	5,10	3,78	5,85
Médias	5,72	4,28	6,46

QUADRO III
VARIAÇÕES DA MASSA ERITROCITÁRIA E DO HEMATÓCRITO

Animal N.º	BASAL		20°C		RECUPERAÇÃO (36,5°C)	
	M. Erit. *	Hto (%)	M. Erit.	Hto (%)	M. Erit.	Hto (%)
1	2,15	25,0	1,95	34,0	2,20	23,0
2	5,05	35,0	5,25	44,0	4,10	32,0
3	4,37	33,0	4,56	42,5	4,45	32,0
4	2,10	27,5	1,82	38,0	—	—
5	2,75	34,0	3,00	42,0	—	—
6	3,50	32,0	3,55	41,0	2,50	30,0
Médias	3,32	31,10	3,36	40,25	3,31	29,25

* % Peso Corpóreo.

friamento a 20°C, declinando para 29,25% após o reaquecimento. Essas variações do hematócrito estão de acordo com as modificações do volume plasmático (Quadro III) que declinou de 5,72% do peso corpóreo para 4,28%, do início para o término do esfriamento, respectivamente, subindo para 6,46 do peso corpóreo, em média, após a recuperação (36,5°C).

O volume extracelular variou, em média, de 19,69 para 15,04 e 17,16% do peso corpóreo, do início para o esfriamento a 20°C e posterior recuperação a 36,5°C, respectivamente (Quadro IV). A figura 2 apresenta as curvas cons-

QUADRO IV
VARIACÕES DO VOLUME EXTRACELULAR

Animal N.º	Peso (em kg)	VOLUME EXTRACELULAR — % PESO CORPÓREO		
		Basal — 36,5°	20°C	Recuperação — 36,5°C
1	11,150	19,73	16,06	14,34
2	9,450	26,45	22,21	32,79
3	11,900	15,96	11,77	8,39
4	11,800	16,94	13,55	—
5	11,000	20,90	14,54	—
6	13,100	18,20	12,14	13,14
Médias	11,400	19,69	15,04	17,16

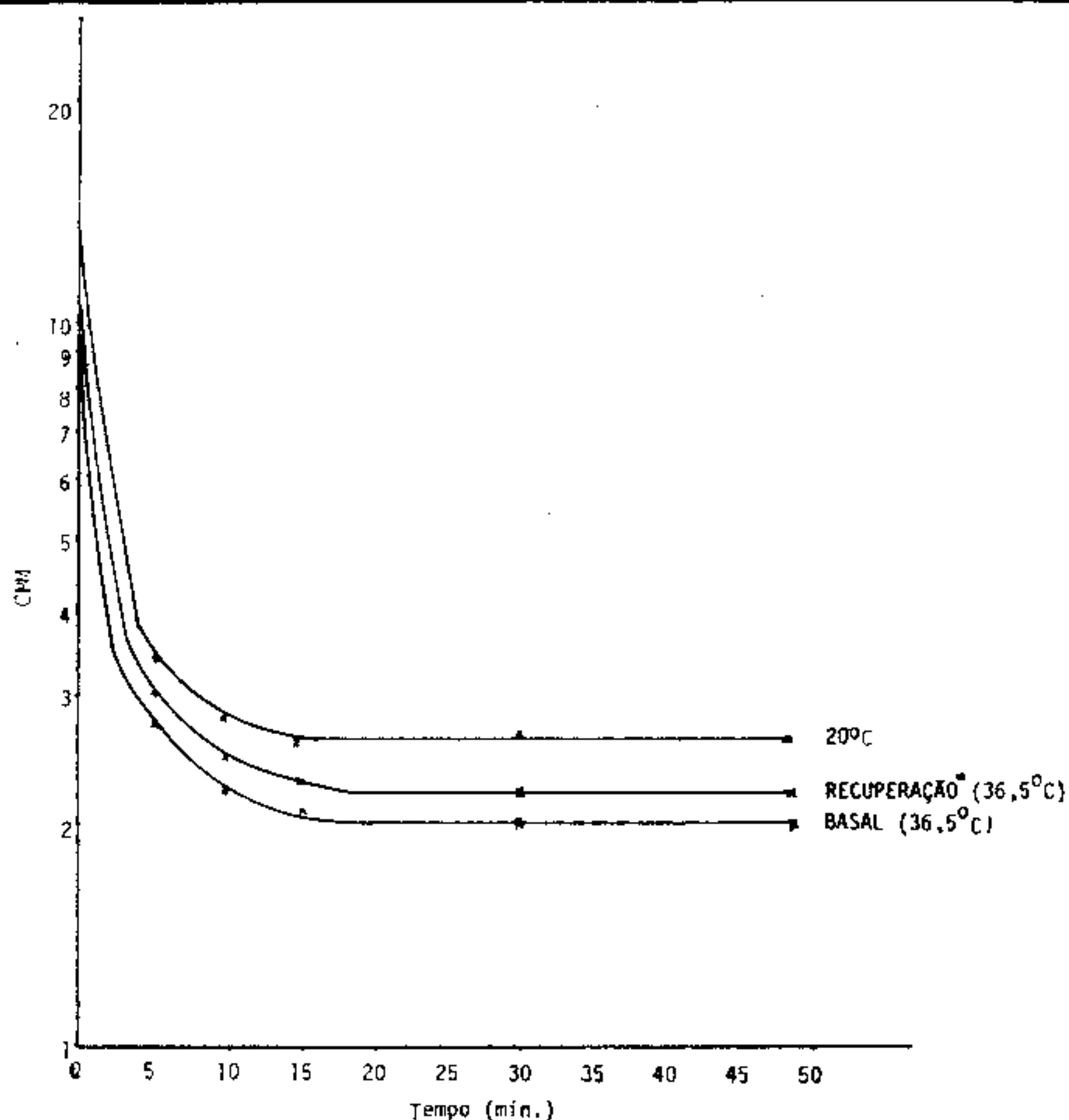


FIGURA 2

Varição do espaço extracelular

truídas com os valores médios das determinações do radio-bromo 82.

A figura 3 representa a variação porcentual do volume plasmático e a figura 4 apresenta um histograma de comparação entre as variações dos diferentes parâmetros estudados.

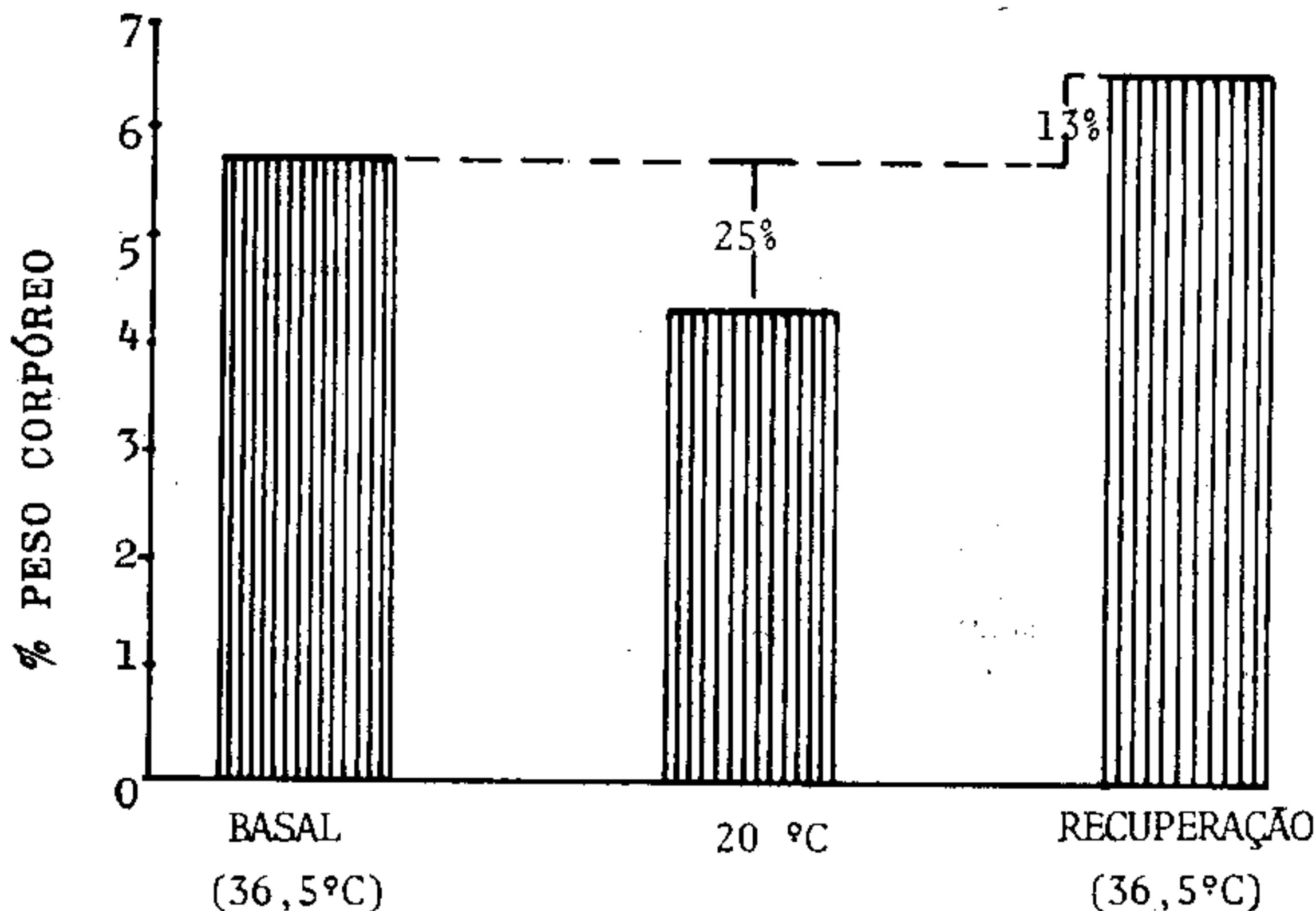


FIGURA 3
Variação do volume plasmático

COMENTÁRIOS

A análise dos resultados obtidos demonstra que o esfriamento determina hemoconcentração, por redução do volume plasmático, permanecendo inalterada a massa eritrocitária. No reaquecimento o volume plasmático aumenta, tendendo a ultrapassar os valores registrados em condições basais. Esses dados estão de acordo com os resultados encontrado por D'Amato (13) e Fedor e Fisher (16), estudando em cães, e Barbour e col. (9) estudando em macacos e ratos. Estes autores atribuíram o fenômeno às alterações da pressão intracapilar produzida pela ação da temperatura nas arteríolas. Ganong e col. (18) e Swingle e col (26) acreditam que o fato se deva a ação de hormônios da córtex adrenal na membrana celular.

Os estudos sobre a distribuição da água, feitos em biópsias musculares em macacos, ratos (9), e cães (12) mostram aumento da água total com expansão do compartimento intracelu-

lar, fatos que os autores atribuem à fuga de água do compartimento intracelular. Na presente investigação não ocorreu aumento da água total, como se pode inferir da invariabilidade significativa do peso corpóreo. O espaço extracelular, no entanto, apresentou importante redução de volume, ocorrendo em todos os animais e com valor médio de 23.4% do valor inicial; no final do reaquecimento, três dos animais ainda exibiram diminuição desse espaço da ordem de 33.4% do valor inicial, ao passo que um deles apresentou aumento do volume extracelular, com expansão de cerca de 44.0% do valor basal.

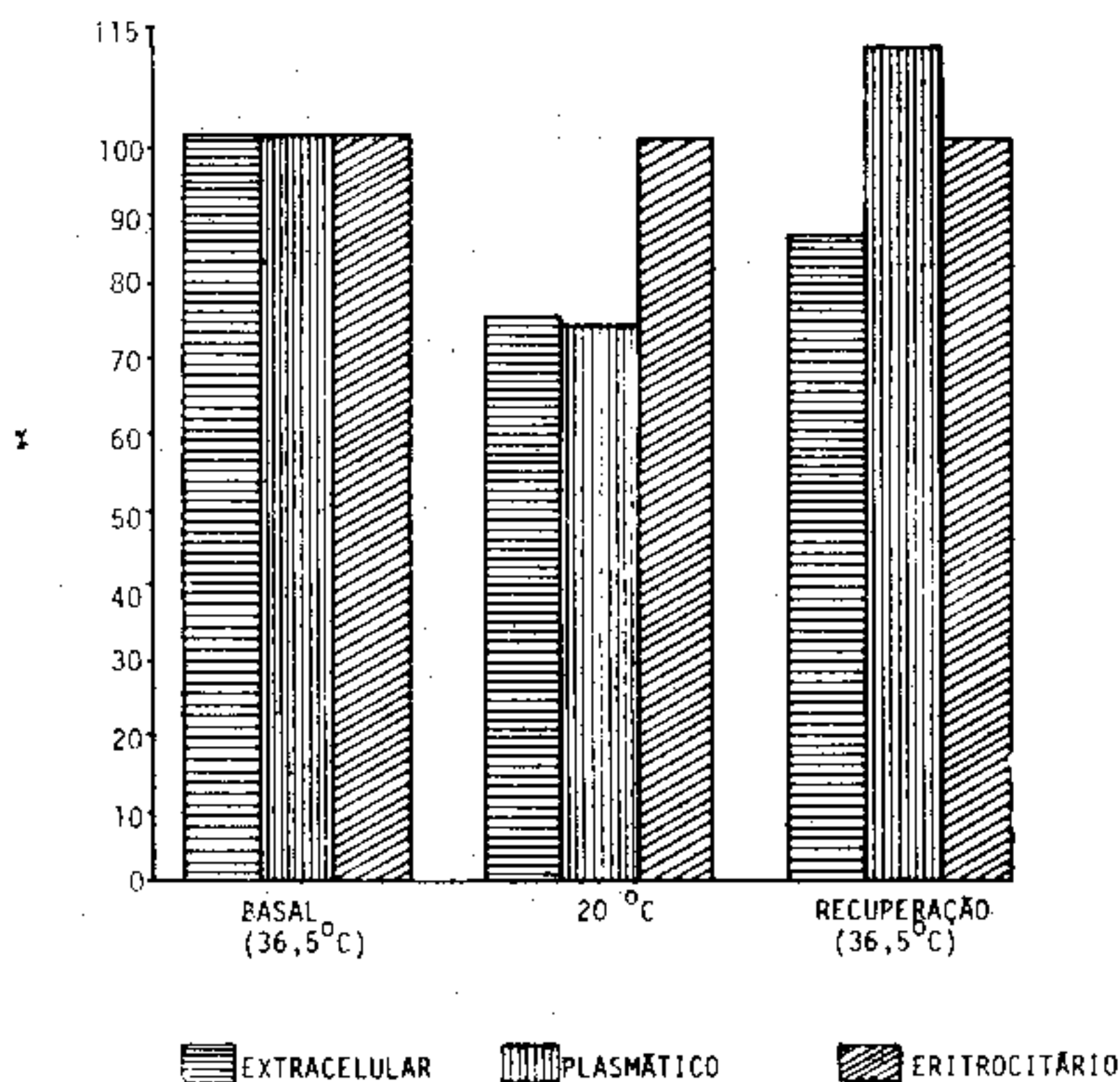


FIGURA 4

Varição comparativa dos volumes extracelular, plasmático e eritrocitário

A comparação das variações de volumes ocorridas permite seja concluído que a hipotermia profunda determina o desvio de água dos compartimentos intravascular e intersticial para o intracelular, sendo que tais alterações tendem a se inverter ao final do reaquecimento, com aumento do volume plasmático acima dos valores basais.

A diminuição do volume plasmático e a hemoconcentração resultante, determinadas pela hipotermia profunda, podem ser responsabilizadas pela elevada mortalidade ocorrida (50%), atuando, provavelmente, através da diminuição do débito cardíaco e da obstrução capilar pelo fenômeno de empilhamento de hemácias. O aumento da água intracelu-

lar, por outro lado, agrava a morbidade do processo, predispondo a alterações neurológicas importantes. Tais alterações tem sido notificadas em pesquisas que estudam as modificações da atividade cortical durante a hipotermia.

As alterações na distribuição compartimental dos líquidos orgânicos, conforme demonstradas, poderiam, em bases teóricas, ser evitadas pela administração de substâncias que elevassem o poder osmótico e oncótico do plasma ou, preferivelmente, de todo o espaço extracelular, já tendo-se relatado o emprego do dextran de baixo peso molecular com essa finalidade (23). Tal medida, contudo, impõe estrita vigilância dos parâmetros hemodinâmicos, para impedir o aparecimento de falência miocárdica e edema agudo pulmonar, face à probabilidade de aumento exagerado do volume intravascular durante o reaquecimento. Esses aspectos constituem o motivo de investigações ora em desenvolvimento.

SUMMARY

ORGANIC FLUID DISTRIBUTION DURING SURFACE INDUCED DEEP HYPOTHERMIA

The alterations determined by deep hypothermia in the organic fluid distribution were studied in one month aged pigs. Plasma volume were determined with ¹³¹I albumin and erythrocyte mass were measured with Cr51 — labeled erythrocytes. Extracellular space were determined with Br82.

The results demonstrated that during cooling at 20°C plasmatic and extracellular volumes are reduced and erythrocyte mass remain unaltered. With heating the plasmatic volume tends to increase, exceeding the basal values, without normalization of the extracellular volume or alteration of the erythrocyte mass.

REFERÊNCIAS

1. Bigelow W G, Mustard W T, & Evans J G — Some physiologic concepts of hypothermia and their applications to cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 28:463, 1954.
2. Bjork V O & Holmdahi M H — The oxygen consumption in man under deep hypothermia and the safe period of circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 42:392, 1961.
3. Bernhard W P, Cahii G W — The rationale of surgery under hypothermia in certain patients with severe hepatocellular disease. *Ann Surg* 145:289, 1957.
4. Bernhard W F, Schwartz H F & Gross R E — Metabolic alterations associated with profound hypothermia and extracorporeal circulation in dog and man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 42:793, 1961.
5. Beavers W R & Rogers J T Jr — Hypothermia: Alterations in cardiac and skeletal muscle electrolytes. *Am J Physiol* 196:706-708, 1959.
6. Berne R M — Myocardial function in hypothermia. *Circ Res* 2:90, 1954.
7. Bennet E J, Daughety M J & Jenkins M T — Fluid requirements for neonatal anesthesia and operation. *Anesthesiology* 32:343-350, 1970.
8. Brodie B B, Brand E & Leshin S — The use of bromide as a measure of extracellular fluid. *J Biol Chem* 130:555, 1939.
9. Barbour H G, McKay E A & Griffith W P — Water shifts in deep hypothermia. *Am J Physiol* 140:9, 1943.

10. Colle E & Paulsen E P — Response of the newborn to major surgery. I. Effects on water electrolyte and nitrogen balances. *Pediatrics*, 23:1063-1084, 1959.
11. Crispell E R, Porter B & Nieset R T — Studies of plasma volume using human serum albumin tagged with radioactive iodine 131. *J Clin Invest* 29: 513, 1950.
12. D'Amato H E & Hegnauer A H — Blood volume in the hypothermic dog. *Am J Physiol* 173:100, 1953.
13. D'Amato H E — Thiocyanate space and the distribution of water in the musculature of the hypothermic dog. *Am J Physiol* 172:143-147, 1954.
14. Fellers F X, Barnett H L, Hare K & Mcnamara H — Change in thiocyanate and sodium spaces during growth. *Pediatrics*, 3:622-629, 1949.
15. Fleyner L B, Wilde W S, Proctor N K, Cowie D B, Vosburgh C J & Helman L M — The estimation of extracellular and total body water in the newborn human infant with radioactive sodium and deuterium oxide. *J Pediat* 30:413, 425, 1947.
16. Fedor E J & Fisher B — Simultaneous determination of blood volume with Cr51 and T-1824 during hypothermia and rewarming. *Am J Physiol* 196: 703-705, 1959.
17. Fisher B, Fedor E J & Lee S H — Rewarming following hypothermia of two to twelve hours. II. Some metabolic effects. *Ann Surg* 148:32-43, 1958.
18. Ganong W H, Bernhard W H & McMurrey J D — The effect of hypothermia on the output of 17-hydroxycorticoids from the adrenal vein in the dog. *Surgery*, 38:506-512, 1955.
19. Hegnauer A H & D'Amato H E — Oxygen consumption and cardiac output in the hypothermic dog. *Am J Physiol* 178:138-141, 1954.
20. Kirklin J W, Dawson B, Devloo R A, Theye R A — Open intracardiac operation: Use of circulatory arrest during hypothermia induced by blood cooling. *Ann Surg* 154:769, 1961.
21. Moyer J H, Morris G & De Bakey M E — Hypothermia: I. Effect on renal hemodynamics and on excretion of electrolytes in dog and man. *Ann Surg* 145: 26, 1957.
22. Maclean E C & Paulsen E P — The response of the newborn to major surgery: urinary electrolyte, nitrogen and water losses. *Amer J Dis Child* 96:473-485, 1958.
23. Mohri H, Dillard D H, Crawford E W, Martin W E & Merendino K A — Method of surface-induced deep hypothermia for open-heart surgery in infants. *J Thorac cardiovasc Surg* 58:262, 1969.
24. Neville W E, Shinobu K, Oz M, Bloor B & Clowes C G A Jr — Profound hypothermia and complete circulation interruption. *Arch Surg* 82:108, 1961.
25. Sterling K & Gray S J — Determination of the circulating red cell volume in man by radioactive chromium. *J Clin Invest* 29:1614, 1950.
26. Swingle W W, Da Vanzo J, Fedor E J, Crossfield H C, Glenister D, Osbourne M & Wagle G — Plasma volume and electrolyte changes induced by 2-methyl-9 alpha fluorohydrocortisone in fasted adrenalectomised dogs. *Proc Soc Exp Biol & Med* 97:416-419, 1958.
27. Winn V — Electrolyte disturbance associated with failure to metabolise glucose during hypothermia. *Lancet* 2:575-578, 1954.
28. Gomes O M, Tsuzuki S, Rocha M S C, Verginelli C, Bittencourt D, Freitas-Neto A G, Filgueira T E, Kwang W T, Amaral R V A, & Zerbini E J — Hipotermia profunda de indução externa, com parada cardíaca anóxica e perfusão coronária seletiva no início da fase de reaquecimento. *Rev Bras Anest* 23, 1972.
29. Morgan A P, Boyden C M & Moore F D — Radioisotope dilution techniques for measurement of body composition in health and disease. *Radiol clin North Amer* 5:193, 1967.