

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS DA CIRURGIA CARDÍACA

REVISÃO SOBRE A PATOGENIA E BASES PARA TRATAMENTO

LINEU CESAR WERNECK *

DANTON R. ROCHA LOURES **

No decurso da cirurgia cardíaca com circulação extra-corpórea (CEC) grande número de fatores entram em jogo. Além do ato cirúrgico em si, são necessários outros cuidados, principalmente no que tange à oxigenação sanguínea¹⁹, à pressão arterial^{5, 63} e à formação de microêmbolos^{1, 4, 31, 47, 64}, que irão influir diretamente na patogênese das anormalidades neurológicas encontradas no pós-operatório.

A incidência das complicações neurológicas varia conforme o autor. Dentre as complicações encontramos comumente alterações psiquiátricas e neurológicas como confusão mental, delírio, alterações nas funções cognitivas, hemiplegias, convulsões, alterações visuais, coma e morte^{13, 23, 31, 42, 58}. Algumas séries chegam a apresentar 53% de complicações imediatas, embora a maioria dos pacientes recuperem-se totalmente^{13, 23, 42, 63}.

Nesta breve revisão, tentaremos descrever os tipos de complicações encontradas em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, sob o ponto de vista vascular cerebral.

M A T E R I A L

No período de setembro de 1971 a julho de 1973, foram submetidos a cirurgia cardíaca 320 pacientes, cuja idade variou entre 1 a 82 anos, com uma média de 38,7 anos. As patologias, cujas indicações motivaram as intervenções cirúrgicas encontram-se relacionadas na tabela 1. Destes 320 pacientes, 310 foram submetidos a circulação extracorpórea, com um tempo médio de perfusão de 45 minutos.

Trabalho realizado no Centro Neurológico e Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Santa Cruz, Curitiba, Paraná: * Auxiliar de Ensino do Departamento de Medicina (Neurologia) da Universidade Federal do Paraná; ** Auxiliar de Ensino do Departamento de Cirurgia (Cirurgia Cardiovascular) da Universidade Federal do Paraná.

| Patologia | N.º de casos | |
|-------------------------------|--------------|-----|
| Adquirida | | |
| valvopatias | 105 | |
| coronárias | 63 | |
| bloqueio A-V total (B.A.D.F.) | 60 | |
| outros | 20 | 248 |
| Congênita: | | |
| cianóticos | 33 | |
| não cianóticos | 39 | 72 |

Tabela 1 — Patologia cardíaca nos 320 pacientes operados

Ocorreram complicações neurológicas severas em 24 pacientes (Tabela 2) com uma incidência total de 7,8%. No que tange à natureza das complicações assinalamos, em primeiro lugar, embolia aérea seguida de isquemia cerebral, como mostra a tabela 3.

| Patologia | N.º de casos | |
|----------------------------|--------------|----|
| Adquirida: | | |
| valvopatias | 9 | |
| coronárias | 6 | |
| bloqueio átrio-ventricular | 1 | 16 |
| Congênita: | | |
| cianótica | 4 | |
| não cianótica | 4 | 8 |

Tabela 2 — Correlação das complicações neurológicas da cirurgia com o tipo de patologia cardíaca.

| | N.º de casos |
|--------------------|--------------|
| Embolia aérea | 10 |
| Isquemia cerebral | 6 |
| Embolia gordurosa | 2 |
| Embolia de cálculo | 2 |
| Hipertensão venosa | 1 |
| Diversos | 3 |

Tabela 3 — Prováveis etiologias das complicações neurológicas nos 24 casos.

COMENTÁRIOS

O sistema nervoso central possui um mecanismo de controle do fluxo sanguíneo cerebral independente do resto do organismo, com seus sistemas intrínsecos de autoregulação. O fluxo sanguíneo cerebral (CBF — Cerebral blood flow) é, em média, de 50 ml/100 gr. de cérebro, pelo método de Kety e Schmidt, usando um gás inerte e representa 15% do débito cardíaco, ou seja, em média, 750 ml/minuto²⁵. Desde longa data, vários pesquisadores tentaram correlacionar as alterações do CBF e seu controle através de nervos periféricos pertencentes ao sistema nervoso autônomo. Um estudo conseguiu evidenciar duplo controle da circulação cerebral, indicando que os vasos extra-parenquimatosos estariam controlados pelo estímulo nervoso simpático, enquanto que os intra-parenquimatosos dependeriam das demandas energéticas e metabólicas¹⁷. Até o momento não existem provas convincentes de que os nervos descritos atuem no controle do CBF^{57, 62}.

Outros estudos demonstraram que, durante as variações da pressão arterial, o CBF permanecia constante, indicando a existência de mecanismo autorregulador, localizado na parede das artérias. A pressão arterial pode cair até um terço do normal, sem afetar o CBF, por diminuição da resistência vascular. Logo que a dilatação arterial for máxima no cérebro inteiro, a resistência vascular é mínima e a autoregulação então não é mais possível. Neste momento, o CBF torna-se função linear da pressão arterial. Nesta fase, a artéria deixa de responder aos outros tipos de vasoconstritores^{5, 25}.

Para estudar o CBF existem várias técnicas, baseadas no método do gás inerte, utilizando óxido nitroso^{25, 27}, kriptônio 85¹⁰ ou xenônio 133^{7, 22, 27, 45, 51}, sendo este último o mais utilizado no momento. Dentre os fatores que influem na auto-regulação do CBF, temos o dióxido de carbono arterial e oxigênio: o primeiro causa vasodilatação por relaxamento da parede arterial e, o segundo, vasoconstrição^{25, 54}. O dióxido de carbono causa dilatação porque altera o pH do tecido periarterial; o oxigênio, propiciando aumento do pH, ocasiona mecanismo inverso, com vasoconstrição, embora com ação bem mais limitada^{50, 54}. Com a demonstração destes fatos, foi proposta terapêutica vasodilatadora para os déficits de perfusão cerebral, como por exemplo infarto cerebral. Alguns autores relataram bom resultado no passado, utilizando o método de Kety-Schmidt na avaliação. Este método afere o CBF total do hemisfério^{24, 30, 32, 34, 36}. Com os trabalhos que se seguiram, verificando o CBF regional, o resultado foi diferente, não reproduzindo os achados anteriores com o dióxido de carbono. Neste método, durante o repouso algumas áreas mostraram hiperemia máxima (perfusão luxuriosa)^{21, 25, 50} e durante a administração de CO₂ ocorreu diminuição do CBF na área isquêmica (roubo intracerebral)^{3, 9, 40, 50, 72}.

Chamamos de perfusão luxuriosa a hiperemia na área do infarto ou isquemia cerebral. Na fase de hiperemia reativa, entram em ação conexões artério-venosas maiores que os capilares, que normalmente encontram-se ocluídos, sendo que experimentalmente permitem a passagem de êmbolos de até 76 micras⁵². Acredita-se que existe uma paralisia vasomotora na área isquêmica,

produzida pela acidose tissular, através do acúmulo de ácido láctico, dióxido de carbono e outros produtos da degradação tecidual^{21, 26, 59}. A acidose, agindo na parede arterial, causaria paralisia vasomotora com dilatação e ausência de resposta aos estímulos fisiológicos normais, como pressão arterial, dióxido de carbono e oxigênio. Como o restante do hemisfério é normal, responde normalmente a estes estímulos, principalmente ao dióxido de carbono, com vasodilatação. A vasodilatação do tecido cerebral normal ocasiona aumento de seu leito vascular e diminui a sua resistência. A área que se encontra isquêmica perde a sua capacidade reativa vascular e estando em dilatação máxima, não acompanha o tecido cerebral normal. As colaterais que forneciam sangue para a área infartada deixam de fazê-lo, porque a pressão de perfusão do tecido cerebral normal passa a ser menor que o da zona isquêmica. Neste momento ocorre desvio de sangue da área infartada para o tecido normal, pela diferença de pressão (resposta paradoxal)^{9, 49, 50}. Outra hipótese mais recente, ainda não aceita pela maioria dos autores, tenta explicar o desvio de sangue da área isquêmica para o tecido normal durante a terapêutica vasodilatadora, pelo aumento da pressão intracraniana durante a administração de CO₂. Ao ocorrer dilatação, o volume de sangue cerebral intravascular aumenta e comprime as áreas infartadas, que perderam a sua capacidade vasomotora⁶.

Os fenômenos descritos acima refletem hipóxia tissular, com diminuição do consumo de oxigênio cerebral e conseqüente acidose tissular. Esta acidose foi amplamente demonstrada, dosando-se ácido láctico no líquido⁴⁸, no córtex cerebral⁴³ e nos vasos que deixam a córtex^{48, 65}.

Durante a circulação extra-corpórea (CEC) foi demonstrado que à medida que aumenta o tempo de perfusão, aumenta o PaO₂, cai progressivamente o PaCO₂ e pO₂ do líquido céfalorraqueano, indicando desequilíbrio do fluxo sanguíneo provocado pela hipocapnia e conseqüente diminuição do CBF, com hipóxia cerebral progressiva¹⁹. Além das dificuldades de oxigenação⁵³, os oxigenadores artificiais propiciam a formação de grande número de micro-êmbolos durante o período de CEC, como foi amplamente demonstrado nos estudos de necrópsia¹, filtros de fibra de vidro⁶⁴, filtros de metais^{4, 42} e ultra-som^{4, 12, 47}. Dependendo de seu tamanho, o êmbolo é retido nos capilares cerebrais, conforme foi demonstrado experimentalmente no cão⁵². Em um dos estudos realizados com auxílio de ultra-som, houve importante queda do CBF em 25%, diminuição do consumo cerebral médio de oxigênio (CMRO₂) em 45% e baixa do consumo de glicose (CMRG₁) em 60%. Com interposição de filtros, o CBF permaneceu constante, com discreta queda do CMRO₂ (4%) e do CMRG₁ (16%), que retornaram à linha de base inicial após 90 minutos. Os autores concluem que durante os procedimentos cirúrgicos com CEC existe depressão do metabolismo cerebral e CBF, que não são imediatamente reversíveis⁴. Quanto maior a duração da perfusão extra-corpórea, maior a possibilidade de se formarem êmbolos e, conseqüentemente, distúrbios neurológicos no pós-operatório^{12, 23, 63}. Além dos êmbolos formados na CEC, dependendo do tipo de cirurgia, podem ocorrer embolias gordurosas ou aéreas, com sintomatologia variável no pós-operatório⁶⁷.

Outro fator na gênese das complicações neurológicas da cirurgia cardíaca é a hipotensão por tempo acima do tolerado pelo cérebro durante a CEC ou quando o paciente é recolocado em sua própria circulação^{42, 63}. Esta hipotensão poderá ocasionar lesões circunscritas ou generalizadas, conforme o tempo da mesma^{5, 63}. Estudos fisiológicos avaliando a tradução elétrica da atividade cortical, através do eletrencefalograma durante e após a cirurgia cardíaca com CEC, demonstraram lentificação e até supressão da atividade cerebral⁶³. O eletrencefalograma tem pouco valor para detectar alterações imediatas transoperatórias, pois ocorre algum tempo até que o cérebro consuma toda a sua energia e surjam os padrões anormais, mormente quando o paciente está sendo operado sob anestesia e hipotermia^{2, 68, 69}. Estudos experimentais com auxílio de microscopia eletrônica, revelaram alterações sub-celulares em neurônios e células gliais, quando havia redução do CBF em níveis sub-normais, principalmente quando era empregada CEC do tipo não pulsátil⁷¹.

Acreditava-se até a pouco tempo que durante a parada circulatória ou diminuição do CBF, produzir-se-iam alterações no transporte iônico celular pela falta de energia, com edema endotelial e nas células gliais perivasculares, reduzindo ainda mais o fluxo sanguíneo¹¹. Vários experimentos em animais, com interrupção do CBF, demonstraram boa recuperação dos mesmos, tolerando paradas cardíacas de até 10 minutos, com alterações mínimas, desde que fosse mantido bom fluxo sanguíneo cerebral após a recuperação^{5, 39, 40}. Nestes trabalhos, foram verificados dois tipos de lesões patológicas, sendo o primeiro ao nível do tronco cerebral e que ocorria somente se o tempo sem perfusão era maior que 10 minutos. O segundo tipo é encontrado na cortex cerebral, quando existe hipotensão pós-parada cardíaca que leva à diminuição da circulação encefálica e foi responsabilizada pelas alterações clássicas encontradas nos estudos anteriores^{5, 15, 40}. Portanto, um fator decisivo na produção das lesões é a hipotensão pós-parada cardíaca, pois os animais em que o coração foi protegido contra a hipotensão, não apresentaram lesões corticais difusas^{39, 40}. Recentemente foi demonstrado que a patogenia das lesões isquêmicas cerebrais está na dependência direta das alterações hematológicas ao nível capilar cerebral, com agregação dos eritrócitos, responsáveis pelo aumento da viscosidade sanguínea durante o baixo CBF ou na ausência do mesmo¹¹. Com a queda do CBF, ocorre estase ao nível capilar, os vasos entram em colapso e o EEG torna-se plano. Em 3 minutos os eritrócitos se agregam, em 5-10 minutos formam-se micro-êmbolos e entre 10-15 minutos existe separação dos elementos, transformando-se o sangue em soro e coágulo. Se a ressuscitação é possível nos primeiros 3 minutos é difícil depois de 3-5 minutos e impossível após esse tempo. Não é possível conseguir reperfusão nessa fase²⁰. Esta dificuldade de perfusão não é influenciada pela heparina, é inversamente relacionada à pressão de perfusão e reduzida pela hemodiluição aguda com solução salina¹¹. Uma das hipóteses para explicar as alterações que ocorrem na microvasculatura cerebral seria a liberação secundária de produtos do catabolismo anaeróbico cerebral, atuando sobre a parede dos vasos¹⁵.

No que tange à terapêutica das lesões cerebrais, baseados nos fatos expostos acima, verificamos que existe a possibilidade de ocorrer isquemia cerebral de dois tipos: com oclusão arterial (êmbolos) e sem oclusão arterial (hipotensão)⁵⁰. Tentaremos analisar o efeito dos métodos terapêuticos empregados no momento.

A) LESÕES ISQUEMICAS COM OCLUSÃO OCULAR

1) *Aumento da pressão arterial de perfusão* — Conforme discutimos anteriormente, existe paralisia vasomotora na área lesada e, ao produzir-se vasoconstrição cerebral difusa no tecido normal, há indiretamente aumento do fluxo sanguíneo na área isquêmica, pelo desvio do sangue para os vasos, com acidose tecidual e menor resistência vascular^{3, 9, 70}. Este fato foi comprovado através de medidas do fluxo sanguíneo, com substâncias vasoconstritoras, como a aminofilina^{16, 61}. Embora faltem estudos clínicos com número adequado de pacientes, a impressão é de que nos normotensos, com sinais de isquemia cerebral, a hipertensão teria um efeito benéfico, sendo inclusive recomendado o uso deliberado de hipertensores para prevenir queda da pressão arterial e reduzir a morbidade e mortalidade pós-operatória^{9, 63}.

2) *Hiperventilação* — Sua base fisiológica é mais ou menos idêntica ao item anterior, pois ao baixar o PaCO₂, há vasoconstrição cerebral difusa e "shunt" de sangue para as áreas isquêmicas. Este processo também produz alterações do pH ao nível arterial, com paralisia vasomotora, permitindo melhores condições metabólicas, pois o oxigênio é altamente difusível^{21, 72}. Isto foi demonstrado em pacientes com hipertensão intracraniana severa, sendo considerado um método heróico no manejo da descompensação aguda. Períodos prolongados de hiperventilação não mostraram alterações convincentes nos pacientes com infarto cerebral, trauma encefálico ou endarterectomia de carótida^{32, 54}.

3) *Agentes trombolíticos* — O interesse é unicamente para pesquisas futuras e nada convincente quanto a sua eficácia no momento⁵⁰.

4) *Cirurgia vascular* — Mortalidade muito alta na fase aguda dos infartos, pela transformação de infartos isquêmicos em hemorrágicos e edema cerebral incontrolável⁵⁰.

5) *Oxigenação hiperbárica* — Produz melhoria acentuada dos déficits neurológicos durante a exposição ao oxigênio em câmara hiperbárica, mas logo que os doentes são retirados da mesma, o déficit retorna⁵⁰.

6) *Barbituratos e hipotermia* — Os barbitúricos ocasionam bloqueio metabólico em trabalhos experimentais, sendo que existe a possibilidade de utilizar esta propriedade farmacológica para proteger os neurônios do catabolismo anaeróbico. Em coelhos e cães, os resultados dos estudos foram muito bons animando a prosseguir esta linha de investigação no homem^{66, 73}. Desde longa data se conhece o efeito da hipotermia para reduzir o metabolismo cerebral^{50, 66, 68}. Não existe concordância se a melhoria clínica é pro-

duzida pela diminuição do edema ou pela depressão metabólica⁸. A hipotermia tem sido empregada em complicações neurológicas graves onde se prevê evolução mais crônica, e também quando as mesmas são acompanhadas de hipertermia e hipermetabolismo. Ainda está em estudo o seu real valor⁴⁷.

7) *Dextran* — Como o dextran impede a agregação eritrocitária e plaquetária, foi tentado em pacientes com isquemia cerebral. Os primeiros relatos foram animadores, mas o número de casos foi pequeno, com diferença mínima favorável¹⁴ e outros estudos falharam em comprovar este achado³.

8) *Manitol, uréia e sorbitol* apresentam algum resultado pela redução do edema. O efeito de rebote no edema cerebral pela uréia e sorbitol, está ocasionando o seu abandono. Os resultados não são conclusivos^{32, 50}.

9) *Corticoesteróides* propiciam melhores resultados atuando sobre o edema cerebral. A melhoria da evolução clínica é marcante quando o edema cerebral é preponderante^{18, 46, 50}, embora alguns estudos experimentais não confirmem este fato⁶⁰.

10) *Anticoagulantes* — Diferentes são as opiniões sobre sua ação. No momento estão sendo indicados somente durante as trombozes em evolução e considerados de grande risco nas trombozes já presentes⁴¹.

11) *Vasodilatadores* — Este é um dos tópicos mais discutidos na atualidade²⁸. Os trabalhos realizados até a alguns anos apresentavam um “valor indiscutível”, conforme o método empregado. Utilizavam a medida do fluxo sanguíneo hemisférico total, que incluía as áreas de infarto e as normais^{24, 30, 32, 34}. Como vimos no início, o cérebro normal responde aos vários estímulos fisiológicos, como dióxido de carbono^{10, 21, 25, 26, 27, 49}, papaverina²⁵, acetazolamida⁵⁶ e hexobendine³⁶. Os estudos favoráveis apregoam este tipo de tratamento^{24, 30, 32, 34, 36}, sendo os pacientes estudados 3-4 dias após o episódio inicial. Quando esta mesma terapêutica foi avaliada através do fluxo sanguíneo cerebral regional, foi demonstrado que, além de não funcionar, na maioria dos casos, era prejudicial. Nos locais com acidose tecidual já existe dilatação vascular máxima e a terapêutica empregada ocasionava acentuada queda do fluxo sanguíneo na área isquêmica, revertendo à perfusão luxuriosa ou hiperemia reativa^{3, 9, 44, 56, 72}. Aparentemente, mesmo que aumente o fluxo na zona infartada, não existe estudo clínico convincente da sua eficácia, em relação à morbidade e mortalidade²⁹. Além de causar aumento da tensão arterial e do débito cardíaco quando é utilizado o carbogênio, segue-se hipotensão pós-hipocápnic, que dura vários minutos e pode ser prejudicial ao paciente²⁹. Talvez uma indicação seja o fenômeno de diasquise ou vaso-constricção contra-lateral, que ocorre principalmente nas pessoas idosas. Este fenômeno consiste em vasoconstricção e diminuição do fluxo sanguíneo no hemisfério não atingido e seria mediado por transmissores químicos³⁵. Ainda assim, o assunto está em estudo e não existem provas convincentes de efeitos benéficos.

12) *Glicérol* — Esta substância utilizada recentemente em acidentes vasculares encefálicos, demonstrou bom resultado em alguns casos, apesar de

ter sido utilizada alguns dias após o episódio inicial de isquemia. O glicerol é uma substância que tende a permanecer no sistema vascular, causando hiperosmolaridade e conseqüente redução do edema cerebral. O pouco que penetra na barreira hematoencefálica interfere no mecanismo de fosforilação oxidativa, produzindo uma diminuição do quociente respiratório do hemisfério, por sua própria oxidação. É uma substância que promete bons resultados, sendo que existem poucos estudos clínicos na atualidade^{33, 38}.

B) LESÕES ISQUÊMICAS SEM OCLUSÃO OCULAR

Nestes tipos de lesões, a principal preocupação refere-se ao edema cerebral, sendo empregados todos os meios descritos anteriormente, como corticoesteróides, manitol, glicerol, hiperventilação, redução do consumo de oxigênio com barbitúricos ou hipotermia, redução da acidose perivascular reduzindo o PaCO₂. Após a redução do edema, pode-se tentar aumentar o fluxo sanguíneo, aumentando a pressão arterial sistêmica, embora com certo risco^{38, 50}.

Ainda é muito confuso o manejo destes doentes e acreditamos que a melhor medida terapêutica é de caráter preventivo, *utilizando filtros no oxigenador, evitando perfusões e hipotensões prolongadas, operando sob hipotermia e procurando manter os pacientes dentro dos padrões metabólicos normais.*

RESUMO

São relatadas as complicações neurológicas assinaladas em 320 pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, com uma incidência de 7,8%. As etiologias mais comuns encontradas foram a embolia aérea (4,0%) e isquemia cerebral após hipotensão sistêmica (2,4%). Os autores analisam a patogenia das complicações cerebrais e tentam correlacioná-las com o fluxo sanguíneo cerebral, com o metabolismo cerebral e com a dinâmica dos pequenos vasos cerebrais. Uma revisão a respeito dos métodos para tratamento da isquemia cerebral é apresentada.

SUMMARY

Neurological complications of heart surgery. A review about the pathogenesis and treatment bases.

The neurological complications following 320 heart surgery, with an incidence of 7,8% are reported. The most common etiology were air embolus (4,0%) and cerebral ischaemia following hypotension (2,4%). The authors analyse the pathogenesis of the cerebral complication and attempt to correlate it with the cerebral blood flow, brain metabolism and dynamics of the small cerebral vessels. A revision about the most common methods of treatment of cerebral ischaemia is made.

REFERÊNCIAS

1. ALLARDYCE, D. B.; YOSHIDA, S. H. & ASHMORE, P. G. — The importance of microembolism in the pathogenesis of organ dysfunction caused by prolonged use of the pump oxygenator. *J. Thoracic & Cardiovas. Surg.* 52:706, 1966.
2. AREFEL, G.; WEISS, J. & DuBOUCHET, N. — EEG findings during open heart surgery with extra-corporeal circulation. *In Meyer, J. S. e Gastaut, H. — Cerebral Anoxia and the Electroencephalogram*, Charles C. Thomas, Springfield (Illinois), 1961.
3. BRAWLEY, B. W.; STRANDNESS Jr., E. & KELLY, W. A. — The physiologic response to therapy in experimental cerebral ischemia. *Arch. Neurol.* (Chicago) 17:80, 1967.
4. BRENNAN, R. W.; PATTERSON, R. H. & KESSLER, J. — Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass: evidence of microembolic encephalopathy. *Neurology* (Minneapolis) 21:665, 1971.
5. BRIERLEY, J. B. — Systemic hypotension: neurological and neuropathological aspects. *In Modern Trends in Neurology*. Vol. 5, Appleton-Century-Crofts, London, 1970, pág. 164.
6. BROCK, M. — Patogenia dos acidentes vasculares cerebrais em função dos conhecimentos atuais sobre circulação regional do encéfalo. Resumo do V Congresso Brasileiro de Neurologia, São Paulo, Julho 1972.
7. CARTER, C. C.; EICHLING, J. O.; DAVIS, D. O. & PERPOGOSSIAN, M. M. — Correlation of regional cerebral blood flow with regional oxygen uptake using O^{15} method. *Neurology* (Minneapolis) 22:755, 1972.
8. CLASEN, R. A.; PANDOLFI, S. & HASS, G. M. — Interrupted hypothermia in experimental cerebral edema. *Neurology* (Minneapolis) 20:279, 1970.
9. FIESCHI, C.; AGNOLI, A.; BATTISTINI, N.; BOZZAO, L. & PRENCIPE, M. — Derangement of regional cerebral blood flow and of its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions. *Neurology* (Minneapolis) 18:1166, 1968.
10. FIESCHI, C.; AGNOLI, A.; BATTISTINI, N. & BOZZAO, L. — Regional cerebral blood flow in patients with brain infarcts. *Arch. Neurol.* (Chicago) 15:653, 1966.
11. FISCHER, E. G. & AMES, A. — Studies on mechanisms of impairment of cerebral circulation following ischemia: effect of hemodilution and perfusion pressure. *Stroke* 3:538, 1972.
12. FIESCHER-WILLIAMS, M.; GOTTSCHALK, P. G. & BROWELL, J. N. — Transient cortical blindness. *Neurology* (Minneapolis) 20:353, 1970.
13. GILMAN, S. — Cerebral disorders after open-heart operations. *New Engl. J. Med.* 272:489, 1965.
14. GILROY, J.; BARNHART, M. I. & MEYER, J. S. — Treatment of acute stroke with dextran 40. *J.A.M.A.* 210:293, 1969.
15. GINSBERG, M. D. & MYERS, R. E. — The topography of impaired microvascular perfusion in the primate brain following total circulatory arrest. *Neurology* (Minneapolis) 22:998, 1972.
16. GOTTSTEIN, U. & PAULSON, O. B. — The effect of intracarotid aminophylline infusion on the cerebral circulation. *Stroke* 3:560, 1972.
17. HARPER, A. M.; DESHMUK, V. D.; ROWAN, J. O. & JENNETT, B. — The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. *Arch. Neurol.* (Chicago) 27:1, 1972.
18. HARRISON, M. J. G. & RUSSELL, R. W. — Effect of dexamethasone on experimental cerebral infarction in the gerbil. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 35:520, 1972.
19. HASBROUCK, J. D. & RIGOR, B. M. — The oxygen tension of cerebrospinal fluid during cardiopulmonary bypass. *J. Thoracic & Cardiovas. Surg.* 58:754, 1969.
20. HEKMATPANAH, J. — Cerebral blood flow dynamics in hypotension and cardiac arrest. *Neurology* (Minneapolis) 23:174, 1973.

21. HOEDT-RASMUSSEN, K.; SKINHOJ, E.; PAULSON, O.; EWALD, J.; BJERRUM, J. K.; FAHRENKRUG, A. & LASSEN, N. A. — Regional cerebral blood flow in acute apoplecy (the luxury perfusion syndrome of brain tissue). Arch. Neurol. (Chicago) 17:271, 1967.
22. JAFFE, M. E.; McHENRY, L. C. & GOLDBERG, H. I. — Regional cerebral blood flow measurement with small probes. Neurology (Minneapolis) 20:225, 1970.
23. JAVID, H.; TUFO, H. M.; NAJAFI, H.; DYE, W. S.; HUNTER, J. A. & JULIAN O. C. — Neurological abnormalities following open-heart surgery. J. Thoracic & Cardiovasc. Surg. 58:502, 1969.
24. KOGURE, K.; FUJISHIMA, M.; SCHEINBERG, P. & REINMUTH, O. M. — Effects of changes in carbon dioxide pressure and arterial pressure on blood flow in ischemic regions of the brain in dogs. Circulation Research 24:557, 1969.
25. LASSEN, N. A. — Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiological Reviews 19:183, 1959.
26. LASSEN, N. A. — The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. Lancet 2:1113, 1966.
27. McHENRY Jr., L. C. — Cerebral blood flow. New Engl. J. Med. 274:82, 1966.
28. McHENRY Jr., L. C. — Cerebral vasodilator therapy in stroke. Stroke 3:686, 1972.
29. McHENRY, L. C.; GOLBERG, H. I.; JAFFE, M. E.; KENTON III, E. J.; WEST, J. W. & COOPER, E. S. — Regional cerebral blood flow. Arch. Neurol. (Chicago) 27:403, 1972.
30. McHENRY, L. C.; JEFFE, M. E.; KAWAMURA, J. & GOLBERG, H. I. — Effect of papaverine on regional blood flow in focal vascular disease of the brain. New Engl. J. Med. 282:1167, 1970.
31. MEYER, J. S.; CHARNEY, J. Z.; RIVERA, V. M. & MATHEW, N. T. — Cerebral embolization; prospective clinical analysis of 42 cases. Stroke 2:541, 1971.
32. MEYER, J. S.; FUKUUCHI, Y.; SHIMAZU, K.; OHUCHI, T. & ERICSSON, A. D. — Abnormal hemispheric blood flow and metabolism in cerebrovascular disease: therapeutic trials with 5% CO₂ inhalation, hyperventilation and intravenous infusion of THAM and mannitol Stroke 3:157, 1972.
33. MEYER, J. S.; FUKUUCHI, Y.; SHIMAZU, K.; OHUCHI, T. & ERICSSON, A. D. — Effect of intravenous infusion of glycerol on hemispheric blood flow and metabolism in patients with acute cerebral infarction. Stroke 3:168, 1972.
34. MEYER, J. S.; GOTOH, F.; GILROY, J. & NARA, N. — Improvement in brain oxygenation and clinical improvement in patients with strokes treated with papaverine hydrochloride. J.A.M.A. 194:957, 1965.
35. MEYER, J. S.; KANDA, T.; FUKUUCHI, Y.; SHIMAZU, K.; DENNIS, E. W. & ERICSSON, A. D. — Clinical prognosis correlated with hemispheric blood flow in cerebral infarction. Stroke 2:383, 1971.
36. MEYER, J. S.; KANDA, T.; SHINOHARA, Y.; FUKUUCHI, Y.; SHIMAZU, K.; ERICSSON, A. D. & GORDON, W. H. — Effect of hexabendine on cerebral hemispheric blood flow and metabolism. Neurology (Minneapolis) 21:691, 1971.
37. MEYER, J. S.; SAWADA, T.; KITAMURA, A. & TOYODA, M. — Cerebral oxygen, glucose, lactate and pyruvate metabolism in stroke. Therapeutic considerations. Circulation 37:1036, 1968.
38. MEYER, J. S.; TERAURA, T.; MARX, P.; HASHI, K.; & SAKAMOTO, K. — Brain swelling due to experimental cerebral infarction. Changes in vasomotor capacitance and effects of intravenous glycerol. Brain 95:833, 1972.
39. MILLER, J. R. & MYERS, R. E. — Neurological effects of systemic circulatory arrest in the monkey. Neurology (Minneapolis) 20:715, 1970.
40. MILLER, J. R. & MYERS, R. E. — Neuropathology of systemic circulatory arrest in adult monkeys. Neurology (Minneapolis) 22:888, 1972.
41. MILLIKAN, C. H. — Reassessment of anticoagulant therapy in variou types of occlusive cerebrovascular disease. Stroke 2:201, 1971.

42. MILLIKAN, C. H. — Summary of the eight Princeton Conference on cerebral vascular diseases (january 5-7, 1972, Nassau Tavern, Princeton, New Jersey). *Stroke* 3:105, 1972.
43. OLESEN, J. — Total CO₂, lactate and pyruvate in brain biopsies taken after freezing the tissue in situ. *Acta Neurol. Scandinav.* 46:141, 1970.
44. OLESEN, J. & PAULSON, O. B. — The effect of intra-arterial papaverine on the regional cerebral blood flow in patients with stroke or intracranial tumor. *Stroke* 2:148, 1971.
45. OLESEN, J.; PAULSON, O. B. & LASSEN, N. A. — Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intra-arterially injected 133 Xe. *Stroke* 2:519, 1971.
46. PATTEN, B. M.; MENDELL, J.; BRUUN, B.; CURTIN, W. & CARTER, S. — Double-blind study of the effects of dexamethasone on acute stroke. *Neurology (Minneapolis)* 22:377, 1972.
47. PATTERSON, R. H. & KESSLER, J. — Microemboli during cardiopulmonary bypass detected by ultrasound. *Surg. Gyn. & Obst.* 129:505, 1969.
48. PAULSON, G. W.; LOCKE, G. E. & YASHON, D. — Cerebral spinal fluid lactic acid following circulatory arrest. *Stroke* 2:565, 1971.
49. PAULSON, O. B. — Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. *Neurology (Minneapolis)* 20:63, 1970.
50. PAULSON, O. B. — Cerebral apoplexy (stroke): pathogenesis, pathophysiology and therapy as illustrated by regional blood flow measurements in the brain. *Stroke* 2:327, 1971.
51. POTCHEN, E. J.; DAVIS, D. O.; WHARTON, T.; HILL, R. & TAVERAS, J. M. — Regional cerebral blood flow in man: a study of the xenon 133 washout method. *Arch. Neurol. (Chicago)* 20:378, 1969.
52. PROSENZ, P. — Investigations on the filter capacity of the dog's brain. *Arch. Neurol. (Chicago)* 26:479, 1972.
53. RACE, D.; DEDICHEN, H. & SCHENK, W. G. — Regional blood flow during dextran-induced normovolemic hemodilution in the dog. *J. Thoracic & Cardiovasc. Surg.* 53:578, 1967.
54. RAICHLE, M. E. & PLUM, F. — Hyperventilation and cerebral blood flow. *Stroke* 3:566, 1972.
55. REES, J. E.; DUBOULAY, G. H.; BULL, J. W. D.; MARSHALL, J.; RUSSELL, R. W. & SYMON, L. — The comparative analysis of isotope clearance curves in normal and ischemic brain. *Stroke* 2:444, 1971.
56. REGLI, F.; YAMAGUCHI, T. & WALTZ, A. G. — Effects of acetazolamide on cerebral ischemia and infarction after experimental occlusion of middle cerebral artery. *Stroke* 2:456, 1971.
57. ROSENBLUM, W. I. — Neurogenic control of cerebral circulation. *Stroke* 2:429, 1971.
58. SACHDEV, N. S.; CARTER, C. C.; SWANK, R. L. & BLACHLY, P. H. — Relationship between post-cardiotomy delirium, clinical neurological changes and EEG abnormalities. *J. Thoracic & Cardiovasc. Surg.* 54:557, 1967.
59. SHINOHARA, Y. — Mechanism of chemical control of cerebral vasomotor activity. *Neurology (Minneapolis)* 23:186, 1973.
60. SIEGEL, B. A.; STUDER, R. K. & POTCHEN, E. J. — Steroid therapy of brain edema. *Arch. Neurol. (Chicago)* 27:209, 1972.
61. SKINHOJ, E. & PAULSON, O. B. — The mechanism of action of aminophylline upon cerebral vascular disorders. *Acta Neurol. Scandinav.* 46:129, 1970.
62. SKINHOJ, E. — The sympathetic nervous system and the regulation of cerebral blood flow in man. *Stroke* 3:711, 1972.
63. STOCKARD, J. J.; BICKFORD, R. G. & SCHAUBLE, J. F. — Pressure-dependent cerebral ischemia during cardiopulmonary bypass. *Neurology (Minneapolis)* 23:521, 1973.

64. SWANK, R. L.; HIRSCH, H.; BREUER, M. & HISEN, W. — Effect of glass wool filtration on blood during extracorporeal circulation. *Surg. Gyn. Obst.* 117:547, 1963.
65. SYMON, L.; DORSCH, N. W. C. & GANZ, J. C. — Lactic acid efflux from ischaemic brain: an experimental study. *J. Neurol. Sci.* 17:411, 1972.
66. TABADDOR, K.; GARDNER, T. J. & WALKER, A. E. — Cerebral circulation and metabolism at deep hypothermia. *Neurology (Minneapolis)* 22:1065, 1972.
67. THOMAS, J. E. & AYYAR, R. — Systemic fat embolism. *Arch. Neurol. (Chicago)* 26:517, 1972.
68. van LEEUWEN, W. S.; MECHELSE, K.; KOK, L. & ZIERFUSS, E. — EEG during heart operation with artificial circulation. *In Meyer & Gastaut — Cerebral Anoxia and the Electroencephalogram.* Charles C. Thomas, Springfield (Illinois), 1961.
69. WIEDERHOLT, W. C.; LOCKE, G. & YASHON, D. — Hypotension and its effect on EEG activity in the dog. *Neurology (Minneapolis)* 22:717, 1972.
70. WISE, G.; SUTTER, R. & BURKHOLDER, J. — The treatment of brain ischemia with vasopressor drugs. *Stroke* 3:135, 1972.
71. WRICHT, G. — Ultrastructural changes in dog brains immediately following non-pulsatile extracorporeal circulation and prolonged anaesthesia. *Br. J. Exp. Path.* 53:501, 1972.
72. YAMAGUCHI, T.; REGLI, F. & WALTZ, A. — Effect of PaCO₂ on hyperemia and ischemia in experimental cerebral infarction. *Stroke* 2:139, 1971.
73. YATSU, F. A.; DIAMOND, I.; GRAZIANO, C. & LINDQUIST, P. — Experimental brain ischemia protection from irreversible damage with a rapid-acting barbiturate (Methohexital). *Stroke* 3:726, 1972.

Centro Neurológico — Hospital Santa Cruz — Rua do Rosário 144 — 80000 Curitiba, PR — Brasil.