

Tolerância da placenta à parada circulatória umbilical normotérmica

Renato S. ASSAD *; Fan-Yen LEE **; Joseph SABIK *; Saralyn MACKENZIE **; Frank L. HANLEY **

RBCCV 44205-174

ASSAD, R. S.; LEE, F.-Y.; SABIK, J.; MACKENZIE, S.; HANLEY, F. L. - Tolerância da placenta à parada circulatória umbilical normotérmica. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 7(3):157-164, 1992.

RESUMO: O aumento da resistência vascular placentária e distúrbios de trocas gasosas freqüentemente ocorrem após a circulação extracorpórea (CEC) fetal. A utilização de um circuito convencional de CEC que exclua a placenta da circulação através do clameamento temporário do cordão umbilical pode proteger a vasculatura placentária dos estímulos que levam ao aumento da resistência vascular. Para avaliar a tolerância placentária à parada normotérmica do fluxo sanguíneo umbílico-placentário, 9 placentas de ovelhas isoladas *in-situ*, foram colocadas em CEC através da canulação dos vasos umbilicais, com fluxo médio de artéria umbilical de 214 ml/min/kg. Após 30 minutos de estabelecimento da CEC, a circulação placentária foi interrompida por 30 minutos, simulando o clameamento do cordão umbilical durante a CEC fetal total. Posteriormente, a circulação placentária foi restabelecida aos valores basais. A troca de gases placentária, o fluxo sanguíneo e a resistência vascular materno-placentários foram avaliados antes e depois da parada circulatória. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os gradientes transplacentários de pO_2 e pCO_2 , indicando que a interrupção do fluxo sanguíneo placentário por 30 minutos, em condições normotérmicas, não afeta a função placentária. Este modelo sugere um método alternativo para a aplicação clínica da CEC fetal, através da exclusão da circulação umbílico-placentária durante a CEC fetal, eliminando-se, assim, os efeitos deletérios da CEC nas trocas gasosas placentárias.

DESCRIPTORIOS: circulação extracorpórea fetal; cirurgia fetal; função placentária.

INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico intra-uterino de lesões congênitas, tais como hérnia diafragmática e obstruções do trato urinário tem sido aplicado com sucesso no homem^{12,18}. A aplicação desta abordagem para determinadas cardiopatias congênitas que se desenvolvem durante a vida fetal, em consequência da alteração do padrão normal de fluxo ou pressão intracardíacos^{9,28}, pode também ser superior ao tratamento cirúrgico neonatal convencional, seja ele paliativo ou definitivo. A circulação extracorpórea (CEC) fetal pode ser necessária para a realização da intervenção intra-uterina. Entretanto, o método ideal de CEC fetal não foi determinado ainda. Estudos da fisiopatologia da CEC fetal demonstram que a disfunção placentária constitui o principal fator

de morbidade⁴. A CEC fetal convencional, que inclui a perfusão placentária, acarreta um aumento da resistência vascular placentária, a qual determina uma perfusão placentária inadequada e conseqüentes distúrbios de trocas gasosas, que culminam em óbito fetal⁵.

Com o objetivo de evitar estas alterações placentárias durante a CEC fetal, foi desenvolvida a hipótese de que a exclusão da circulação umbílico-placentária do circuito da CEC fetal protegeria este leito vascular dos prováveis fatores etiológicos da disfunção placentária e, conseqüentemente, da acidose respiratória pós CEC fetal.

Neste estudo, foi utilizada uma preparação de CEC de placentas isoladas, a qual simula a hemodinâmica placentária durante a CEC fetal, para

Trabalho realizado no The Children's Hospital. Departamento de Cirurgia Cardiovascular. Harvard Medical School. Boston, USA.

* Do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. À época, médico pesquisador no Departamento de Cirurgia Cardiovascular do The Children's Hospital.

** Do The Children's Hospital.

Endereço para separatas: Renato Assad. Av. Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 44, Divisão Cirúrgica. 05403, São Paulo, SP, Brasil.

avaliar a função placentária após 30 minutos de parada circulatória normotérmica do fluxo sangüíneo umbílico-placentário. As trocas gasosas placentárias e o fluxo sangüíneo útero-placentário foram comparados antes e após a parada circulatória.

MATERIAL E MÉTODOS

1) Preparação do Animal

Foram estudadas 9 ovelhas prenhas com idade gestacional variando entre 125 a 145 dias. Os animais permaneceram em jejum durante 24 a 48 horas antes do experimento. A anestesia foi induzida com Ketamine I.M. (20 mg/kg) e mantida com inalação de mistura de 2% de halotano e 50% de óxido nítrico. Os vasos femorais foram cateterizados bilateralmente. Um dos cateteres arteriais foi posicionado na aorta torácica e utilizado para injeção de microesferas radioativas. Outros dois cateteres foram colocados em cada artéria femoral e utilizados para monitorizar pressão arterial, hematócrito, gases arteriais, e coletar amostras de referência durante a injeção de microesferas radioativas.

O feto foi exposto através de uma laparotomia mediana infra-umbilical e uma histerotomia de aproximadamente 10 cm de extensão. Os vasos femorais fetais foram, então, cateterizados, para infusão de drogas e monitorização da pressão arterial fetal. Foi iniciada a infusão de nitroprussiato de sódio (NTP) através da veia femoral fetal. A dose foi ajustada para reduzir a pressão arterial fetal até 60% dos valores basais, com o objetivo de suprimir o vaso-espasmo associado com a manipulação dos vasos umbilicais.

Uma laparotomia paraumbilical fetal foi realizada para se expor e isolar os vasos umbilicais dentro da cavidade abdominal. Após a dissecação, os vasos umbilicais foram canulados em direção à placenta. Este procedimento ocasionou o óbito fetal, porém o feto foi mantido no útero.

Todos os animais receberam cuidados de acordo com o "Guia de Cuidados e Uso de Animais de Laboratório", preparado pela Academia Nacional de Ciências dos EUA e publicado pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA

O protocolo experimental foi revisado e aprovado pela comissão de cuidados e uso de animais de laboratório do Children's Hospital, de Boston.

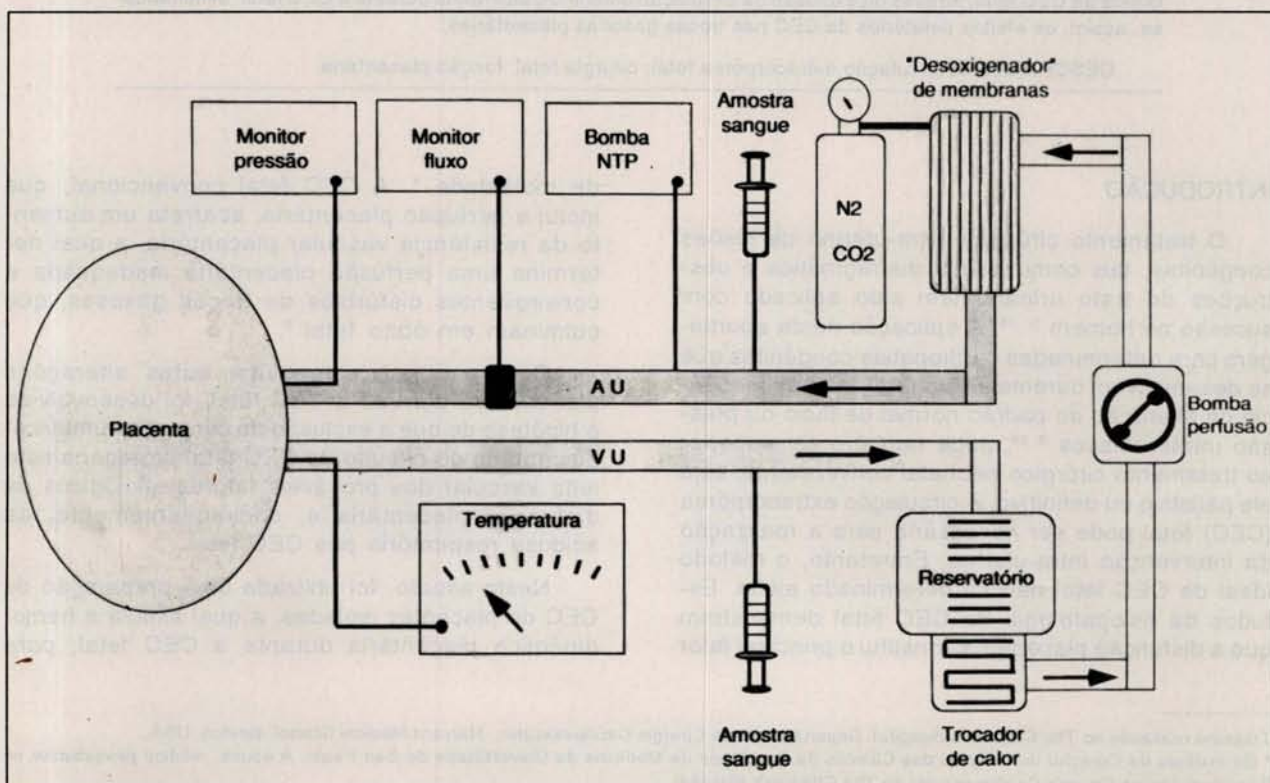


Fig. 1 - Representação esquemática do circuito da circulação extracorpórea do isolamento placentário. NTP: Nitroprussiato de sódio; AU: artéria umbilical; VU: veia umbilical.

2) Circuito Extracorpóreo

Após a canulação dos vasos umbilicais, a circulação placentária foi imediatamente restabelecida através de um circuito de CEC (Figura 1) com um fluxo médio de 214 ml/min/kg de peso fetal, similar ao fluxo fisiológico da artéria umbilical. O nitroprussiato de sódio foi utilizado novamente na linha arterial do circuito da CEC, com uma dose ajustada para se obter pressão normal de artéria umbilical. Quando a dose ideal foi atingida, a velocidade de infusão foi mantida constante.

Após a heparinização da ovelha (2 mg/kg), foram utilizados 700 ml de sangue venoso materno como solução de *priming*. Como o sangue materno apresenta o hematócrito em torno de 25%, sua utilização proporcionou uma hemodiluição moderada satisfatória para a CEC. Foi utilizado oxigenador de membranas infantil (Cobe Laboratories, Inc., Lakewood, EUA) no circuito para ajuste da temperatura, pO_2 , pCO_2 . Um tanque composto de 5% de CO_2 e 95% de N_2 foi utilizado para manter a gasometria arterial dentro dos limites fisiológicos do feto. O fluxo arterial da CEC foi medido com um transdutor eletromagnético (MVF-3100, Nihon Kohden, Tóquio, Japão) e a pressão de perfusão placentária foi medida através de um cateter (22 G) inserido no lume de uma das cânulas arteriais e conectado a um transdutor pré-calibrado (Stathan P231D, Gould, EUA). O retorno venoso das veias umbilicais era obtido através de simples sifonagem para um reservatório. A CEC foi realizada em normotermia, com fluxo não pulsátil.

3) Injeção de Microesferas

Microesferas radioativas com atividade específica de 10 mCi/g foram injetadas no cateter da aorta torácica de 6 ovelhas. As microesferas apresentavam um diâmetro de 14 ± 1 microns e eram marcadas com um dos seguintes radioisótopos: ^{46}Sc , ^{85}Sr , ^{141}Ce , ^{125}I , or ^{113}Sn (3-M Company e New England Nuclear, EUA). Cada injeção de microesferas consistia de aproximadamente 2.5×10^6 microesferas, para garantir pelo menos 400 microesferas por grama de tecido placentário¹⁵. A radioatividade das amostras de referência colhidas simultaneamente das artérias femorais direita e esquerda foi analisada com o objetivo de se avaliar a uniformidade da mistura das microesferas na corrente sanguínea.

A radiação gama da placenta foi registrada através de um contador Compugamma (LKB Wallac 1282, Turku, Finlândia) e um computador "Dell System 200". O fluxo sanguíneo placentário foi calculado conforme previamente descrito¹⁴. A resistên-

cia vascular placentária foi calculada através da razão entre a pressão arterial média materna e o fluxo sanguíneo placentário, de acordo com a lei de Ohm's, modificada para a aplicação de fluxo de líquidos.

4) Protocolo

O protocolo experimental foi iniciado 30 minutos após a finalização da preparação cirúrgica, com o fim de garantir a estabilidade da preparação.

As amostras para gasometria foram colhidas simultaneamente da artéria e veia umbilicais logo antes da parada normotérmica da circulação placentária. A circulação extracorpórea foi, então, interrompida por 30 minutos. Após a parada circulatória, a circulação placentária foi restabelecida aos valores basais com um fluxo médio de artéria umbilical de 206 ml/min/kg.

A função placentária foi novamente avaliada através de análise gasometria dos vasos umbilicais, comparando-se estes resultados aos valores basais.

O fluxo e a resistência vascular útero-placentários foram determinados durante 4 períodos distintos do experimento: condição basal, durante a CEC placentária, 25 minutos após a parada da circulação placentária, e após o restabelecimento da CEC placentária.

Ao final dos procedimentos, a ovelha foi sacrificada e a placenta foi dissecada para análise da radioatividade.

5) Análise Estatística

Os dados foram avaliados pela análise de variância. A significância estatística foi estabelecida ao nível de 5%. Os valores estão expressos como médias \pm desvio padrão das médias.

TABELA 1
PRESSÃO ARTERIAL FETAL, HEMATÓCRITO E
GASOMETRIA ARTERIAL: CONTROLES

Pressão arterial (mmHg)	Pré NTP: 57.6 \pm 1.8
	Pós NTP: 36.9 \pm 1.6
Hematócrito (%)	40 \pm 1.5
pH	7.31 \pm 0.03
PO_2 (torr)	16.3 \pm 1.6
PCO_2 (torr)	54.0 \pm 4.2
Saturação de O_2 (%)	23.0 \pm 4.2

Valores = média \pm desvio padrão das médias; N = 9; NTP: Nitroprussiato de sódio

TABELA 2
DADOS DE GASOMETRIA SANGÜÍNEA

	PRÉ-PARADA			PÓS-PARADA		
	AU	VU	VU-AU	AU	VU	VU-AU
pH	7.29 ± 0.01	7.33 ± 0.01		7.22 ± 0.01	7.25 ± 0.01	
PaO ₂ (torr)	27.9 ± 1.9	34.9 ± 2.9	+7.0 ± 1.6	30.2 ± 3.3	35.5 ± 3.7	+5.3 ± 1.1
PaCO ₂ (torr)	57.6 ± 2.6	50.7 ± 2.9	-6.9 ± 1.2	62.9 ± 2.7	55.4 ± 3.1	-7.6 ± 1.0
Sat. O ₂ (%)	44.1 ± 4.5	59.9 ± 5.2	+15.8 ± 3.2	43.7 ± 6.0	55.4 ± 5.9	+11.7 ± 2.2
H ₂ CO ₃ (mEq/L)	24 ± 0.6	24.1 ± 0.8		21.5 ± 0.7	21.1 ± 0.7	
BE	-0.7 ± 0.8	0.0 ± 1.0		-3.9 ± 1.1	-3.8 ± 1.0	

N = 9; Valores = Média ± desvio padrão das médias; AU = Artéria umbilical; VU = Veia umbilical; VU-AU = Gradiente transplacentário; Sat. O₂ = saturação de oxigênio; BE = excesso de bases.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra que os valores de pressão da artéria umbilical, gasometria arterial fetal e hematócrito obtidos antes do isolamento placentário estão dentro dos limites fisiológicos de fetos de ovelhas^{2, 10, 16}. A monitorização contínua da frequência cardíaca e pressão arterial materna mostraram que estes parâmetros permaneceram dentro dos limites fisiológicos durante todo o experimento.

1) Gasometria Sangüínea

Os valores pré-parada de pH, PO₂, PCO₂, saturação de O₂ e bicarbonato nas amostras colhidas do circuito da CEC estão nos limites fisiológicos

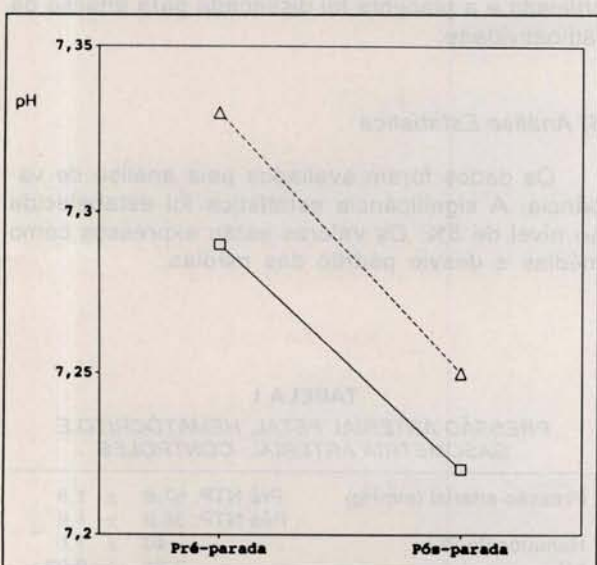


Fig. 2 - Médias dos valores de pH da artéria e veia umbilicais, pré e pós-parada (n=9). O perfusato é significativamente mais ácido após a parada circulatória normotérmica da placenta (p<0.01). Linha contínua: artéria umbilical; linha pontilhada: veia umbilical.

fetais. Após a parada circulatória da placenta, os níveis de gases arteriais permaneceram nos mesmos limites (Tabela 2 e Figuras 2 a 4). Os gradientes transplacentários de PO₂, PCO₂ e saturação de O₂ permaneceram inalterados após a parada circulatória (p > 0,31), com preservação da função placentária. Houve diferença estatisticamente significativa dos valores de pH sangüíneo e bicarbonato entre os períodos de pré e pós-parada circulatória, com certo grau de acidose após a parada (p < 0,01).

2) Fluxo Sangüíneo e Resistência Vascular Utero-Placentários

Os valores basais para estes parâmetros estão

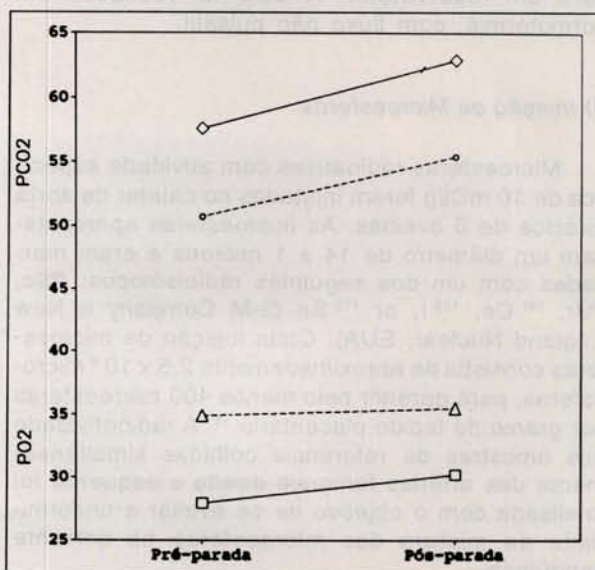


Fig. 3 - Média dos valores de PO₂ e pCO₂ da artéria e veia umbilicais antes e após a parada circulatória normotérmica da placenta (n=9). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os gradientes transplacentários pré e pós-parada circulatória (p>0.39). Linha contínua: artéria umbilical; linha pontilhada: veia umbilical.

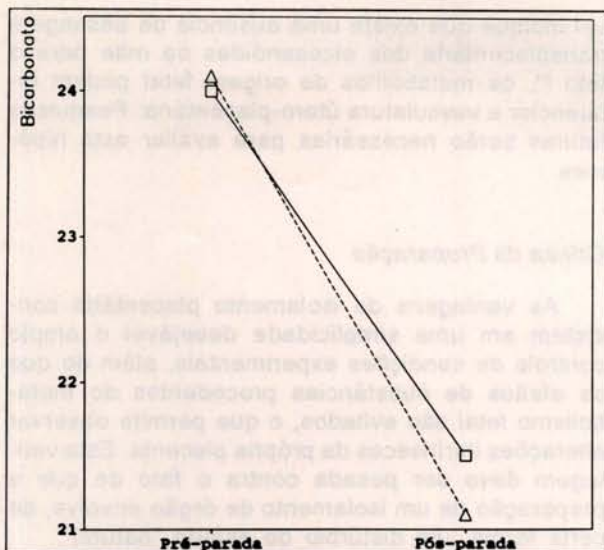


Fig. 4 - Média dos valores de bicarbonato da artéria e veia umbilicais antes e depois da parada circulatória normotérmica da placenta (n=9). O perfusato apresenta-se significativamente mais acidótico após a parada circulatória ($p < 0.02$). Linha contínua: artéria umbilical; linha pontilhada: veia umbilical.

COMENTÁRIOS

A aplicação clínica da cirurgia cardíaca fetal deve aguardar o desenvolvimento de um circuito de CEC, o qual não induza à disfunção placentária. Embora o mecanismo desta disfunção placentária seja recentemente esclarecido, o estímulo que desencadeia esta resposta indesejável não foi ainda identificado.

A interrupção do fluxo sanguíneo umbilico-placentário durante a CEC fetal poderia proteger o leito vascular placentário dos efeitos negativos da CEC, evitando-se, assim, a disfunção placentária. Isto demandaria o clameamento dos vasos umbilicais durante a CEC fetal convencional, induzindo

nos limites normais das ovelhas prenhas²⁰ (Tabela 3 e Figura 5). Durante as condições de CEC placentária, houve significativa queda no fluxo sanguíneo útero-placentário ($p = 0.03$), enquanto que o aumento associado da resistência vascular útero-placentária foi estatisticamente significativo apenas após a parada normotérmica da circulação placentária ($p < 0.01$).

Durante a parada normotérmica da circulação, houve certa recuperação destes valores, semelhante aos valores basais ($p = 0.21$), com tendência a valores menores de fluxo sanguíneo e resistência vascular mais elevada.

Os valores de fluxo sanguíneo e resistência vascular útero-placentários após a parada circulatória normotérmica não são estatisticamente diferentes dos valores pré-parada ($p > 0.41$), porém com tendência para um menor fluxo placentário após a parada circulatória.

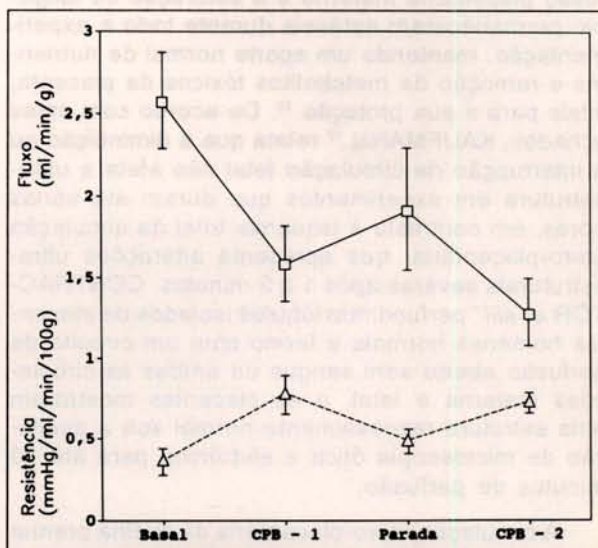


Fig. 5 - Média dos valores \pm desvio padrão das médias do fluxo sanguíneo e resistência vascular útero-placentários durante a condição basal, estabelecimento da CEC placentária, parada normotérmica e após o restabelecimento da perfusão extracorpórea placentária (n=6). Observe-se uma significativa queda do fluxo durante as condições de CEC placentária ($p < 0.03$), enquanto que o aumento associado dos valores de resistência vascular foi estatisticamente significativo apenas após a parada circulatória normotérmica ($p < 0.01$). Linha contínua: artéria umbilical; linha pontilhada: veia umbilical.

TABELA 3
DADOS DE FLUXO SANGÜÍNEO E RESISTÊNCIA VASCULAR ÚTERO-PLACENTÁRIOS

	BASAL	CEC - 1	PARADA	CEC - 2
Fluxo*	2.57 \pm 0.27	1.58 \pm 0.29	1.91 \pm 0.41	1.27 \pm 0.21
Resistência [†]	0.37 \pm 0.04	0.78 \pm 0.25	0.49 \pm 0.08	0.73 \pm 0.10

* ml/min/g; [†] mmHg/ml/min/100g; Valores = Médias \pm desvio padrão das médias; CEC 1 = circulação extracorpórea da placenta pré-parada circulatória; CEC 2 = circulação extracorpórea da placenta pós-parada circulatória.

à parada circulatória da placenta. A capacidade da placenta em resistir à parada circulatória normotérmica é desconhecida.

Neste estudo, a tolerância da placenta à parada umbilico-placentária foi testada utilizando-se um modelo de isolamento placentário. As trocas gasosas placentárias e o fluxo sanguíneo útero-placentário foram medidos antes e após a parada circulatória umbilico-placentária.

Nossos experimentos demonstram claramente que a função placentária pode ser preservada após 30 minutos de parada normotérmica da circulação umbilico-placentária. As trocas gasosas placentárias não evidenciaram prejuízo algum após o período de parada circulatória, um sinal indireto de tecido placentário viável. É importante enfatizar que a perfusão placentária materna e a saturação de oxigênio permaneceram estáveis durante toda a experimentação, mantendo um aporte normal de nutrientes e remoção de metabólitos tóxicos da placenta, vitais para a sua proteção¹³. De acordo com estes achados, KAUFMANN¹⁷ relata que a diminuição ou a interrupção da circulação fetal não afeta a ultra-estrutura em experimentos que duram até várias horas, em contraste à isquemia total da circulação útero-placentária, que apresenta alterações ultra-estruturais severas após 1 a 2 minutos. CONTRAC-TOR *et alii*⁷ perfundiram lóbulos isolados de placentas humanas normais a termo com um circuito de perfusão aberto sem sangue de ambas as circulações materna e fetal, e as placentas mostraram uma estrutura razoavelmente normal sob a avaliação de microscopia ótica e eletrônica para até 30 minutos de perfusão.

A circulação útero-placentária da ovelha prenha a termo não apresenta mecanismo auto-regulador¹¹. A diminuição do fluxo sanguíneo materno-placentário e o aumento na resistência vascular durante as condições de CEC podem estar associados com níveis elevados de substâncias vasoativas, tais como a tromboxane, que podem ser liberadas durante a CEC. Algumas evidências sugerem isto: 1) tem sido demonstrado em publicações anteriores que um aumento importante nos níveis séricos de tromboxane ocorre em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, durante e após a CEC^{1, 8, 20}; 2) a regulação do fluxo sanguíneo em ambos os lados da circulação placentária é altamente dependente do equilíbrio dos metabólitos dos eicosanóides^{6, 19, 24}; 3) sabe-se que a tromboxane e a prostaglandina E₂ causam a vasoconstricção placentária^{3, 19, 25, 26}.

É possível que um aumento nos níveis de tromboxane durante a CEC fetal possa causar as alterações observadas na circulação útero-placentária. Embora a informação atualmente disponi-

vel indique que existe uma ausência de passagem transplacentária dos eicosanóides da mãe para o feto²⁴, os metabólitos de origem fetal podem influenciar a vasculatura útero-placentária. Pesquisas futuras serão necessárias para avaliar esta hipótese.

Crítica da Preparação

As vantagens do isolamento placentário consistem em uma simplicidade desejável e amplo controle de condições experimentais, além do que os efeitos de substâncias procedentes do metabolismo fetal são evitados, o que permite observar alterações intrínsecas da própria placenta. Esta vantagem deve ser pesada contra o fato de que a preparação de um isolamento de órgão envolve, de certa forma, um distúrbio do estado "natural".

Os dois fatores principais de deterioração da preparação seriam: 1) O atraso entre a canulação dos vasos umbilicais e o restabelecimento da CEC da perfusão placentária; 2) os efeitos da circulação extracorpórea em si. No primeiro caso, este fator foi minimizado pela manutenção deste intervalo entre 3 e 8 minutos. Em relação à CEC, foi tentado simular as condições fisiológicas através da perfusão placentária com sangue (materno) e um fluxo normal de artéria umbilical. O trocador de gases no circuito da CEC simulou a respiração dos tecidos, removendo O₂ e acrescentando CO₂ ao sangue no circuito, a fim de fornecer gases sanguíneos fisiológicos para o leito vascular placentário.

O uso de NTP introduz um elemento não fisiológico neste modelo. Inicialmente, NTP foi administrado para o feto antes da manipulação dos vasos umbilicais para tornar possível a canulação dos mesmos. Posteriormente, o propósito do NTP durante a CEC da placenta foi atingir uma condição inicial tal que a resistência vascular placentária se apresentasse em níveis relativamente normais. Em condições de repouso, a vasculatura placentária apresenta-se próxima da dilatação máxima^{11, 21}. Neste estudo, o NTP foi infundido em doses progressivas até que a resistência vascular placentária atingisse níveis normais para um fluxo normal de artéria umbilical, simulando o tonus vascular normal da vasculatura umbilico-placentária em preparações crônicas^{22, 23, 27}. Com uso do NTP, condições basais normais da hemodinâmica placentária foram atingidas.

CONCLUSÕES

Este trabalho, juntamente com outros estudos

de alterações estruturais da perfusão de placentas isoladas, indica que uma adequada função placentária pode ser mantida durante a CEC fetal com exclusão da circulação umbilico-placentária por

30 minutos. Investigações futuras testando esta hipótese com a CEC fetal total serão necessárias para avaliar a aplicação clínica deste método na cirurgia cardíaca fetal.

RBCCV 44205-174

ASSAD, R. S.; LEE, F. Y.; SABIK, J.; MACKENZIE, S.; HANLEY, F. L. - Tolerance of placenta to normothermic umbilical circulatory arrest. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 7(3):157-164, 1992.

ABSTRACT: Elevation of placental vascular resistance (PVR) and depression of fetal gas exchange occurs after fetal cardiopulmonary bypass (CPB). Excluding the placenta from the CPB circuit may protect the placental vasculature from the unwanted stimuli which lead to elevated PVR. To evaluate this approach, 9 isolated in-situ sheep placentas were placed on CPB by cannulating the umbilical vessels, with a mean umbilical artery flow of 214 ml/min/kg. After 30 minutes of stable flow, placental circulation was arrested for 30 minutes, simulating the umbilical vessel clamp time during whole body fetal CPB. Placental circulation was then restored to baseline values. Placental gas exchange and maternal placental blood flow were evaluated before and after arrest. Interruption of blood flow to the placenta for 30 minutes under normothermic conditions does not affect placental function or maternal placental blood flow. It may be possible to exclude the placenta from the circulation during fetal CPB as a mean of eliminating the detrimental effects of CPB on placental gas exchange. This model suggests an alternative way of designing a scheme for clinical fetal CPB which may avoid the negatives effects of CPB on the placenta.

DESCRIPTORS: fetal cardiopulmonary bypass; fetal surgery; placental function.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ADDONIZIO, V. P.; SMITH, J. B.; STRAUSS, J. F.; COLMAN, R. W.; EDMUNDS, L. H. - Thromboxane synthesis and platelet secretion during cardiopulmonary bypass with bubble oxygenator. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79: 91-96, 1980.
- 2 ASSALI, N. S.; BRINKMAN, C. R.; NUWAYHID, B. - Comparison of maternal and fetal cardiovascular functions in acute and chronic experiments in the sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 120: 411-425, 1974.
- 3 BERMAN, W.; GOODLIN, R. C.; HEYMANN, M. A.; RUDOLPH, A. M. - Effects of pharmacologic agents on umbilical blood flow in fetal lambs in utero. *Biol. Neonate*, 33: 225-235, 1978.
- 4 BRADLEY, S. M.; HANLEY, F. L.; JENNINGS, R. W.; DUNCAN, B. W.; JESTER, J. A.; VERRIER, E. D. - Regional blood flows during cardiopulmonary bypass in fetal lambs: the effect of nitroprusside. *Circulation*, 82: III-413, 1990 (Resumo).
- 5 BRADLEY, S. M.; VERRIER, E. D.; DUNCAN, B. W.; LONGAKER, M. T.; TURLEY, K.; HARRISON, M. R.; HANLEY, F. L. - Cardiopulmonary bypass in the fetal lamb: effect of sodium nitroprusside. *Circulation*, 80: II-220, 1989 (Resumo).
- 6 CHALLSI, J. R. G.; DILLEY, S. R.; ROBINSON, J. S.; THORBURN, G. D. - Prostaglandins in the circulation of the fetal lamb. *Prostaglandins*, 11: 1041-1052, 1975.
- 7 CONTRACTOR, S. F.; EATON, B. M.; FIRTH, J. A.; BAUMAN, K. F. - A comparison of the effects of different perfusion regimes on the structure of the isolated human placental lobule. *Cell. Tissue Res.*, 237: 609-617, 1984.
- 8 FAYMONVILLE, M. E.; DEBY-DUPONT, G.; LARBUISSON, R.; DEBY, C.; BODSON, L.; LIMET, R.; LAMY, M. - Prostaglandin E₂, prostacyclin, and thromboxane changes during nonpulsatile cardiopulmonary bypass in humans. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 91: 858-866, 1986.
- 9 FISHMAN, N. H.; HOF, R. B.; RUDOLPH, A. M.; HEYMANN, M. A. - Models of congenital heart disease in fetal lambs. *Circulation*, 58:354-364, 1978.
- 10 GOETZMAN, B. W.; ITSKOVITZ, J.; RUDOLPH, A. M. - Fetal adaptations to spontaneous hypoxemia and

- responses to maternal oxygen breathing. *Biol. Neonate*, 46: 276-284, 1984.
- 11 GREISS, F. C. - Pressure-flow relationships in the gravid uterine vascular bed. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 96: 41-47, 1966.
- 12 HARRISON, M. R. & ADZICK, N. S. - The fetus as a patient. *Ann. Surg.*, 213: 279-291, 1991.
- 13 HEARSE, D. J. - Detection and prevention of tissue injury during hypoxia and ischemia. *Contr. Gynecol. Obstet.*, 13: 48-58, 1985.
- 14 HEYMAN, M. A.; CREASY, R. K.; RUDOLPH, A. M. - Quantitation of blood flow patterns in the foetal lamb in utero. In: COMLINE, K. S.; CROSS, K. W.; DAWES, G. S.; NATHANIELSZ, P. W. *Foetal and neonatal physiology*. Cambridge, Cambridge University Press, 1973. p. 129-135.
- 15 HEYMAN, M. A.; PAYNE, B. D.; HOFFMAN, J. I.; RUDOLPH, A. M. - Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 20: 55-79, 1977.
- 16 IWAMOTO, H. S. & RUDOLPH, A. M. - Effects of angiotensin II on the blood flow and its distribution in fetal lambs. *Circ. Res.*, 48: 183-189, 1981.
- 17 KAUFMANN, P. - Influence of ischemia and artificial perfusion on placental ultrastructure and morphology. *Contr. Gynecol. Obstet.*, 13: 18-26, 1985.
- 18 LONGAKER, M. T.; COLBUS, M. S.; FILLY, R. A.; ROSEN, M. A.; CHANG, S. W.; HARRISON, M. R. - Maternal outcome after open fetal surgery: a review of the first 17 human cases. *JAMA*, 265: 737-741, 1991.
- 19 NOVY, M. J.; PIASECKI, G.; JACKSON, B. T. - Effect of prostaglandins E₂ and F₂ on umbilical blood flow and fetal hemodynamics. *Prostaglandins*, 5: 543-555, 1974.
- 20 PARISI, V. M.; SALINAS, J.; STOCKMAR, E. J. - Placental vascular responses to nifedipine in the hypertensive ewe. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 161: 1039-1043, 1989.
- 21 PARISI, V. M. & WALSH, S. W. - Arachidonic acid metabolites and the regulation of placental and other vascular tone during pregnancy. *Semin. Perinatol.*, 10: 288-298, 1986.
- 22 PARISI, V. M. & WALSH, S. W. - Fetal placental vascular responses to prostacyclin after angiotensin II-induced vasoconstriction. *Am. J. Physiol.*, 257: 102-107, 1989.
- 23 PARISI, V. M. & WALSH, S. W. - Fetal vascular response to prostacyclin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 160: 871-878, 1989.
- 24 PARISI, V. M. & WALSH, S. W. - Fetoplacental vascular responses to prostacyclin after thromboxane-induced vasoconstriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 160: 502-507, 1989.
- 25 RANKIN, J. H. G. - Role of prostaglandins in the maintenance of the placental circulation. In: COCEANI, F. & OLLEY, P. M. *Advances in prostaglandin and thromboxane research*. New York, Raven Press, 1978. p. 221-229.
- 26 RUDOLPH, A. M. & HEYMAN, M. A. - Hemodynamic changes induced by blockers of prostaglandin synthesis in the fetal lamb in utero. In: COCEANI, F. & OLLEY, P. M. *Advances in prostaglandin and thromboxane research*. New York, Raven Press, 1978. p. 231-237.
- 27 SCHWARTZ, D. B.; PHERNETTON, T. M.; STOCK, M. K.; RANKIN, J. H. G. - Placental vascular responses to 6-keto-prostaglandin E₁ in the near-term sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 145: 406-410, 1983.
- 28 TURLEY, K.; VLAHAKES, G. J.; HARRISON, M. R.; MESSINA, L.; HANLEY, F.; UHLIG, P. N.; EBERT, P. A. - Intrauterine cardiothoracic surgery: the fetal lamb model. *Ann. Thorac. Surg.*, 34: 422-426, 1982.
- 29 WATKINS, W. D.; PETERSON, M. B.; KONG, D. L.; KONO, K.; BUCKLEY, M. J.; LEVINE, F. H.; PHILBIN, D. M. - Thromboxane and prostacyclin changes during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 84: 250-256, 1982.