

MON
616-005.4
A 6342
TES/MEM

Rubens de Aquino Filho

EFEITOS DO BUFLOMEDIL EM PACIENTES
SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO ARTERIAL DE
MEMBROS INFERIORES

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Clínica Médica

Uberlândia - 2001

SISBI/UFU



1000202913

Rubens de Aquino Filho

**EFEITOS DO BUFLOMEDIL EM PACIENTES
SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO ARTERIAL DE
MEMBROS INFERIORES**

Orientador :Prof. Dr. Aguinaldo Coelho da Silva
Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica:
Prof. Dr. Renato E. Sologuren Aché

A DEUS pelo conforto, tranqüilidade e alento nas horas difíceis.

À memória de meus queridos avós, Lindolpho e Cesilda, Vergílio e Rosa, eternamente em meu coração.

Aos meus pais Rubens e Maria Inês, pelo infindável amor com que me educaram e pelo esforço ímpar para minha formação médica.

À minha amada esposa Rosemeire, pelo amor sempre presente e pelo apoio sem tamanho durante a execução desta tese.

Aos meus filhos Daniel e Victor, razão da minha força para construir um futuro melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor José Carlos de Araújo Bessa, meu mestre e amigo, pelo constante apoio, amizade, incentivo, carinho, atenção e sugestões na elaboração deste trabalho.

Ao Professor Mário Augusto Freitas Azevedo pelo carinho e atenção sempre presente e inigualável estímulo ao estudo e progressão na vida acadêmica.

Ao Professor João Manoel Tannús Filho pelo apoio e sugestões na elaboração deste trabalho.

Ao Professor Ciro Gonçalves de Faria pelo companheirismo e ajuda nas realizações das revascularizações.

À amiga Dra. Kátia Kiomy Watanabe Ferreira pelo companheirismo e ajuda nas realizações das revascularizações.

Agradecimento especial aos residentes de Angiologia e Cirurgia Vascular Periférica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, particularmente ao Dr. João Porto Neto, Dr. Denis Eduardo Marques e Dra. Luciane Cristina Fernandes.

Aos bibliotecários Gerlaine Araújo Silva e Lindomar Santos pela atenção e tempo dedicados.

Ao setor de comutação bibliográfica em especial a Maria de Fátima Pereira e Wilmar Paiva do Carmo pela ajuda na obtenção das referências bibliográficas.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Professor Aguinaldo Coelho da Silva, orientador desta dissertação, pela infindável ajuda, atenção e sabedoria na elaboração e orientação deste trabalho.

LISTA DE ABREVIATURAS:

- ADP - difosfato de adenosina.
- ATP - trifosfato de adenosina.
- CK-BB - fração neural da CPK.
- CK-MB - fração muscular miocárdica da CPK.
- CK-MM - fração muscular esquelética da CPK.
- CPK - creatinofosfoquinase.
- DHL - desidrogenase lática.
- FC - Freqüência Cardíaca
- h - hora(s)
- HCUFU - Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.
- I.V. - intravenoso
- ITB - Índice tornozelo / braço
- min. - minuto(s)
- NADPH - fosfato de dinucleotídeo adenina-nicotina.
- P - fosfato rico em energia.
- PAM - pressão arterial média.
- PO₂ - pressão parcial de oxigênio.
- Pós-rev. - pós-revascularização.
- Pré-op. - pré-operatório.
- PSMI - pressão sistólica em membro inferior ao nível do tornozelo.
- PSMS - pressão sistólica em membro superior ao nível do braço.
- PVC - pressão venosa central.
- T - temperatura (°C)
- TGO - transaminase glutâmico-oxalacética.
- TGP - transaminase glutâmico-pirúvica.
- V.O. - via oral.

RESUMO

O processo isquêmico constitui-se em um evento extremamente danoso para os tecidos, resultando em lesões celulares de grau variável, podendo culminar com a morte dessas. Sabemos que o processo isquêmico inicia-se com a diminuição parcial ou total do suprimento sanguíneo e continua por um determinado tempo mesmo após a restauração do fluxo sanguíneo arterial.

Este trabalho foi realizado com o objetivo de conhecer os possíveis efeitos do cloridrato de buflomedil na isquemia transitória durante a revascularização arterial periférica em pacientes portadores de síndrome isquêmica crônica.

Foram estudados 21 pacientes portadores de síndrome isquêmica crônica de membros inferiores, com oclusão completa da artéria femoral superficial e reenchimento em artéria poplítea suprapatelar, de etiologia aterosclerótica e classificados como Fase IIb de Fontaine. Os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Angiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, entre janeiro de 1997 a dezembro de 1999. Treze pacientes eram do sexo feminino (61,90%) e oito do masculino (38,10%), com idades variando de 62 a 88 anos (média de 70,54 anos).

O diagnóstico do processo aterosclerótico, assim como o padrão da obstrução foi estabelecido pela avaliação clínica e pelo achado angiográfico.

Os pacientes foram divididos de modo não randomizado em dois grupos:

Grupo I (revascularização femoropoplítea + cloridrato de buflomedil);

Grupo II (revascularização femoropoplítea isolada).

A **CPK** e a **Temperatura cutânea** foram utilizadas para avaliar um possível efeito protetor proporcionado pelo cloridrato de buflomedil nos pacientes submetidos à revascularização arterial. A dosagem da **CPK** e a medida da **temperatura cutânea** foram feitas nos momentos pré-op., 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-revascularização.

O Grupo I apresentou temperaturas cutânea superiores ao Grupo II, nos vários momentos avaliados, porém essa diferença não foi estatisticamente significante.

Diferentemente da temperatura cutânea, os níveis de CPK encontrados no Grupo I, foram menores do que no Grupo II e essa diferença foi significante do ponto de vista estatístico.

Os nossos achados permitem as seguintes conclusões:

1 - O cloridrato de buflomedil parece exercer um papel protetor contra a isquemia transitória que surge em decorrência da cirurgia de revascularização arterial periférica.

2 - O cloridrato de buflomedil pode trazer benefício adicional aos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização arterial periférica, possivelmente por reduzir o grau de lesão celular decorrente da isquemia transitória do ato cirúrgico. Assim essa droga poderia ser utilizada como coadjuvante na cirurgia de revascularização arterial periférica.

ÍNDICE

Lista de abreviaturas	VI
Resumo	VII
1 - Introdução.....	01
1.1 - Fisiopatologia do Processo Isquêmico.....	03
1.2 - Clampeamento arterial em cirurgias vasculares.....	05
1.3 - Creatinofosfoquinase	07
1.4 - Cloridrato de Buflomedil	09
2 - Objetivos.....	15
3 - Casuística e Métodos.....	17
4 - Resultados.....	23
4.1 - Grupo I	24
4.2 - Grupo II	26
4.3 - Correlações	28
5- Discussão	33
6 - Conclusões	39
7 - Summary	41
8 -Referências Bibliográficas.....	44
9 - Anexo	55
Tabelas.....	56
Gráficos.....	67

1. INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

Os membros inferiores são constituídos na sua maior parte por tecido muscular, o qual é sensível à isquemia e pode liberar vários compostos bioquímicos na circulação decorrentes dessa isquemia. A fibra muscular constitui-se na menor unidade do músculo, é multinucleada e de tamanho variável (HAIMOVICI, 1999).

Independentemente da etiologia, o processo isquêmico agudo está na dependência da localização da obstrução, do tempo de obstrução, da presença de circulação colateral e de patologias, eventualmente, associadas. As complicações metabólicas, decorrentes da isquemia, acham-se presentes na ordem de 7,5%. A acidose metabólica constitui-se em uma complicação de grau variável e surge devido o acúmulo de ácido láctico e ácido pirúvico produzidos por diminuição de oxidação aeróbica, seguindo-se um aumento da glicólise anaeróbica. O pH e o CO₂ no sangue diminuem e há redução de bicarbonato e elevação dos níveis de potássio sérico (HAIMOVICI, 1979).

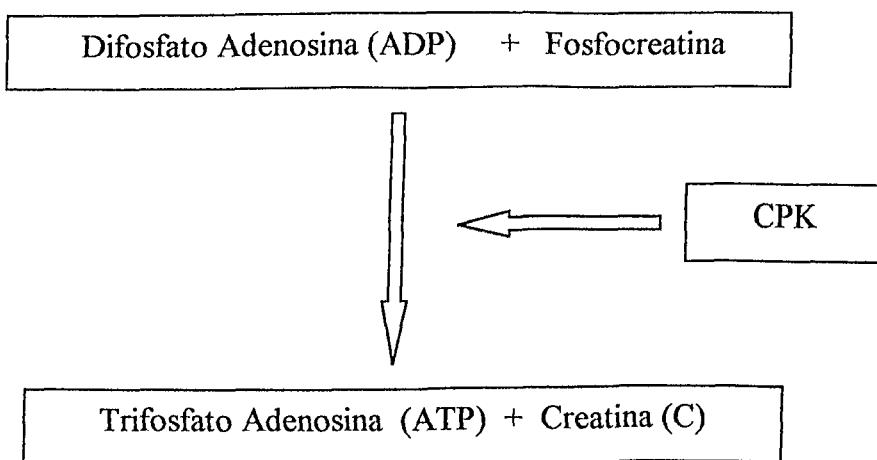
Além das alterações metabólicas acima descritas, após a revascularização cirúrgica há elevação do nível de CPK, sendo este achado uma consequência direta da lesão do músculo esquelético. Os níveis de CPK aumentam em todos os tipos de obstrução arterial, e este aumento está diretamente relacionado à gravidade da isquemia. O aumento de CPK também é observado nas isquemias transitórias provocadas pelo clampamento arterial nas cirurgias de revascularização de membros inferiores (SORLIE, HUSEBY, KLUGE, 1977).

Em casos de isquemia leve os níveis de CPK normalizam em um a dois dias, e em casos mais graves, podem persistir alteradas por meses. HARRIS et al. (1986), em estudos experimentais, observaram a normalização dos níveis de CPK mais lentamente que de outros metabólitos.

1.1 - FISIOPATOLOGIA DO PROCESSO ISQUÊMICO

1.1.1 - Bases metabólicas da lesão muscular

Na vigência de um processo isquêmico a lesão muscular ocorre por esgotamento das reservas de oxigênio e ATP tissular, com consequente predomínio do metabolismo anaeróbio. As reservas de ATP são mantidas por cerca de três horas, de acordo com a reação que se segue (HARRIS et al., 1986; KILIMNIK, 1965):



Segue-se uma diminuição progressiva de ATP e conversão do glicogênio em lactato. Segundo SUVAL et al. (1987), a microcirculação pode ser lesada com apenas trinta minutos de isquemia, o que é confirmado por alterações da membrana celular e presença de edema local. A lesão provocada pela isquemia extende-se também ao período da reperfusão e parece ser provocada pela reintrodução de moléculas de

oxigênio e produção secundária de oxidantes derivados da xantina oxidase (MCORD, 1985).

De acordo com DEL MAESTRO (1980) e HALLIWELL & GUTTERIDGE (1984), dessa interação do oxigênio e xantina-oxidase ocorre a formação de um superóxido e um peróxido de hidrogênio. Estes, sofrem uma reação catalisada pelo ferro presente na hemoglobina e transferrina (Reação de Haber-Weiss) gerando a formação de um íon hidroxila tóxico que desencadeia a peroxidação lipídica, alterando a permeabilidade do sarcolema e desencadeando efeito quimiotáctico nos leucócitos, o qual contribui para o aumento da lesão tecidual.

1.1.2 - Papel dos neutrófilos

Existem evidências de que os neutrófilos desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da lesão por isquemia-reperfusão. NOLTE et al. (1991), em modelos experimentais realizados em animais, demonstraram que no período de isquemia-reperfusão ocorre um grande aumento de leucócitos circulantes, assim como daqueles que aderem ao endotélio na região isquêmica reperfundida.

Os neutrófilos ativam a oxidase do fosfato de dinucleotídio adenina-nicotina (NADPH) que em presença de O₂ converte o NADPH citoplasmático em NADP⁺, H⁺ e 2O₂. Em seguida, os radicais de oxigênio podem ajudar na produção do íon hidroxila (•OH) que contribui para a lesão celular (HOBSON, MILAZZO, DURÁN, 1999).

Os neutrófilos possuem uma enzima, a mieloperoxidase, que utiliza o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), produzido pelos neutrófilos para formar ácido hipocloroso (HClO), o qual é mais tóxico que o superóxido (O₂⁻). A presença de mieloperoxidase nos músculos esqueléticos fala a favor do papel dos neutrófilos no processo isquemia-

reperfusão, já que a mieloperoxidase é uma enzima de predomínio nos neutrófilos (SMITH et al., 1989).

1.2 - CLAMPEAMENTO ARTERIAL EM CIRURGIAS VASCULARES

1.2.1 - Dados experimentais

STRANDNESS & PARRISH (1961) realizaram clampeamento transversal da aorta infra-renal de cães durante uma hora e observaram redução média de 23% nas pressões aórticas e 21% no débito cardíaco. Atribuíram tal achado ao fenômeno de redistribuição do sangue que ocorre no membro isquêmico. Notaram também a redução do volume sanguíneo circulante das patas posteriores dos cães após o clampeamento e restabelecimento do volume sanguíneo, sessenta segundos após o desclampeamento.

BAUE & McCLERKIN (1965), clampeando aorta de cães por um período de noventa minutos, encontraram acidose arterial e venosa sistêmicas e a presença de hipotensão arterial após o desclampeamento, sendo esta atribuída à perda do tônus vascular ocasionado por metabólitos ácidos.

ENGLER & ELLISON (1963) realizaram em cães o clampeamento e a ligadura de vários ramos da aorta infra-renal, resultando em hipotensão, hipoxia e acidose sistêmica. Estas complicações foram evitadas realizando-se um desvio através do ponto de clampeamento.

WINNINGER (1973) realizou em cães o clampeamento da artéria femoral e exclusão de todos os principais ramos abaixo desta e obteve queda de 35% no nível pressórico em relação ao achado anterior ao clampeamento, e também acidose sistêmica grave.

STIPA, CAVALLARO, PRIVITERA (1967) clampearam a artéria femoral de cães por um período de dez horas. Após o desclampeamento obtiveram acidose sistêmica progressiva, um aumento de 50% na circunferência do membro isquêmico, choque e óbito do animal.

LIM, BERGENTZ, LEWIS (1969), em trabalhos experimentais com cães, clampearam a aorta abaixo das artérias renais e ligaram as artérias lombares, mesentérica inferior, sigmoidéias, epigástricas inferiores, sacral, espermática e ovariana. Mantiveram a isquemia por um período de três horas. A seguir foi liberado o fluxo sanguíneo e analisadas mudanças metabólicas no sangue venoso dos membros inferiores. Encontraram importante acidose regional sem manifestações sistêmicas, como também um transitório e importante aumento no fluxo sanguíneo para o membro isquêmico, responsável pelo surgimento de hipotensão arterial (fenômeno hipovolêmico transitório). A hipotensão arterial foi evitada quando os animais foram previamente tratados com expansor plasmático (dextran), antes do desclampeamento arterial.

1.2.2 - Dados em seres humanos

O'DONNELL et al. (1967) estudaram trinta e cinco pacientes com obstrução arterial crônica. Ao determinar o pH da superfície muscular (porção medial do músculo gastrocnêmico) encontraram correlação entre a gravidade da isquemia e a queda de pH. Contudo, não foi detectada diferença no metabolismo do lactato, da glicose e do oxigênio entre os grupos controle e o grupo de claudicação. No grupo dos pacientes com dor de repouso e gangrena, encontraram níveis mais baixos de pH, aumento significativo de lactato e do consumo de glicose e oxigênio. Ressaltaram que, após a

revascularização aortofemoral e femoropoplítea os valores de pH eram semelhantes nos dois grupos.

SORLIE, HUSEBY, KLUGE (1977) realizaram um estudo das alterações metabólicas durante o clampeamento prolongado da artéria femoral comum para reconstrução femoropoplítea. Concluíram que o clampeamento femoral por um período de oitenta a cento e oitenta e cinco minutos agrava expressivamente a isquemia, confirmada pela queda do pH, elevação da PCO₂ e aumento do potássio do sangue venoso regional. A CPK atingiu um pico máximo entre oito e quinze horas, voltando ao normal dentro de cinco dias. O nível máximo de CPK correlacionou-se diretamente com o período de clampeamento da artéria femoral. Entretanto, essas alterações metabólicas não foram acompanhadas de manifestações clínicas. Valer dizer que os dados do estudo acima foram coletados no sangue venoso poplíteo do membro que estava sendo operado.

ANDERSSON et al. 1979 estudaram o choque que surge após o clampeamento e desclampeamento nas cirurgias reconstrutoras do setor aorto-ilíaco. O tempo de clampeamento aórtico variou de setenta e três a cento e dez minutos. Atribuíram o choque a presença hiperemia reativa, acidose metabólica e ao acúmulo de lactato nos tecidos musculares, além da hiperpotassemia.

1.3 - Creatinofosfoquinase (CPK)

A CPK é uma enzima de ocorrência intracelular com maior concentração mitocondrial, sendo responsável pela fosforilação do ADP. Nos ribossomos a reação é inversa, ocorrendo desfosforilação do ATP e liberação de fosfato rico em energia . Em

indivíduos saudáveis a concentração sérica da CPK está presente devido à destruição celular fisiológica (JACOBS & HELDT, 1964).

A CPK constitui-se em um dímero composto por subunidades derivadas do tecido muscular e cerebral. Três isoenzimas podem ser identificadas através da eletroforese: CK-MM presente no músculo esquelético, CK-MB no músculo cardíaco e CK-BB no tecido cerebral (EPPENGERGER, RICHTERICH, AEBI, 1964).

DAWSON & FINE (1967) demonstraram através da eletroforese do plasma de indivíduos normais que a maior atividade enzimática corresponde à fração CK-MM.

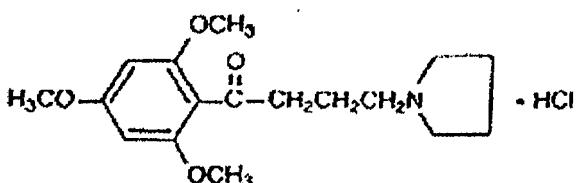
KLEIN, SHELL, SOBEL (1967) demonstraram que, em cães submetidos à isquemia miocárdica, 86% da atividade sérica de CPK corresponde à fração MM e 14% a fração MB. Quando os cães são submetidos a traumatismo da musculatura esquelética, a atividade de CK-MM gira em torno de 99%.

A CPK possui baixa especificidade mas alta sensibilidade, ou seja, pequenas alterações na musculatura esquelética são capazes de provocar elevações expressivas nos níveis séricos da referida enzima (AUN, 1985). A elevação da CPK ocorre na vigência de doenças musculares como a polimiosite e a dermatomiosite (HESS, 1964), na ingestão de álcool e barbitúricos (ESHCHR & ZIMMERMAN, 1967), em injeções intramusculares e ressecção muscular (KLEIN, SHELL, SOBEL, 1967), na hipopotassemia (VANHORN, DROTI, SCHWARTZ, 1970).

APLLE et al. (1984) verificaram em atletas maratonistas aumento crescente de CPK após a 1^a h, 24^a h, 48^a h, 72^a h após o término do exercício em relação ao valor basal.

1.4 - Cloridrato de Buflomedil

O Cloridrato de buflomedil constitui-se em uma droga vasoativa de ampla utilização em clínica geral e em doenças circulatórias periféricas desde 1976 (ANDREOZZI & LEPORE, 1990; CLISSOLD, LYNCH, SORKIN, 1984). Sua constituição química se expressa como 4(-1Pirrolidinil)-1-(2,4,6-trimetoxifenil)-1-butanona, conforme fórmula abaixo:



1.4.1 - Propriedades farmacodinâmicas

In vivo e *in vitro* o buflomedil parece exercer um efeito bloqueador por competição não seletiva nos receptores alfa-adrenérgicos (α_1 e α_2) da musculatura lisa das artérias o que resultaria em aumento da perfusão no tecido isquêmico (VANHOUTTE, 1984a; BACHAND & DUBOURG, 1990; CLISSOLD, LYNCH, SORKIN, 1984).

Segundo PEREGO et al. (1982), o buflomedil em dose única de 100mg intravenoso (I.V.) não produz mudanças estatisticamente significativas na pressão arterial média (PAM). Em modelos experimentais, cães anestesiados que receberam até 3mg/kg de buflomedil I.V. não apresentaram variações pressóricas significativas, porém com doses maiores (6 mg/kg) houve redução de 10 % nos níveis pressóricos (DUTEIL, 1975).

Quanto à freqüência cardíaca (FC), o seu aumento é dose dependente. Em estudo duplo cego, comparado com grupo placebo, constatou-se que o buflomedil I.V.

nas doses únicas de 0,75, 1,5 e 3 mg/kg, aumenta a FC, em 3,5%, 7,5% e 15%, respectivamente (EHRINGER, 1980). Segundo KUSHIKU et al. (1989), é possível que a elevação da FC se deva ao aumento da liberação de noradrenalina ocasionada pelo bloqueio de alfa-receptores, como também pela conseqüente estimulação de beta-receptores. O débito cardíaco aumenta com doses baixas de buflomedil por diminuição da resistência periférica e diminui com altas doses por efeito inotrópico negativo no músculo cardíaco. Pesquisas em seres humanos após infusão de 50 mg de buflomedil I.V., seguida de uma infusão contínua de $2,95 \pm 0,45$ mg/kg/dia da mesma droga, por um período de vinte e quatro a quarenta e oito horas, demonstrou-se haver uma diminuição do trabalho cardíaco da ordem de até 23 % em relação ao valor basal antes da utilização do buflomedil (GIOVANNINI, BOLDRINI, CHIARLA, 1986).

KUSHIKU et al. (1989) também analisaram os efeitos do buflomedil sobre o sistema cardiovascular em modelos experimentais (cães, coelhos e porcos da Guiné). Em cães, encontram aumento do fluxo sanguíneo cerebral, carotídeo, femoral e coronariano com doses de até 1,28 mg/kg. A partir desta dose há um leve declínio do fluxo nas referidas artérias. De acordo com autores acima, houve uma diminuição do fluxo renal, o que não foi demonstrado nos estudos de VANHOUTTE (1984b) e de MOORE et al. (1982).

Em estudos levados a efeito para avaliar a ação do buflomedil na microcirculação, SUNDER-PLASSMANN, MEBMER, BECKER (1981) e MANNARINO et al. (1989) determinaram a pressão parcial do oxigênio arterial (pO_2), por via transcutânea após doses de 3 mg/kg/dia administradas por via I.V. por um período de sete dias, e encontraram significante aumento da pO_2 arterial, mas sem alterações da pressão arterial de membros inferiores. Isso sugere que o fluxo sanguíneo aumenta devido à redução da resistência dos vasos na microcirculação.

De acordo com ENDRICH & MESSMER (1982), em cães, o buflomedil provoca uma diminuição do consumo de O₂ em até 25%, sem mudanças significativas no equilíbrio ácido-básico e na concentração de lactato (arterial, periférico, central).

BRAGA, COPPONI, CAGNETTA (1982), estudando coelhos utilizando drogas simpaticomiméticas (1,3-hidroxifenilisopropanolamina) para a indução de vasoespasmos, demonstraram que com doses únicas de 15mg/kg I.V. de buflomedil, além de impedir a indução de vasoespasma, aumentou o diâmetro da microcirculação de 18 a 75%. MESSMER (1982), com doses únicas de 6mg/kg I.V. de buflomedil, encontrou uma dilatação de vênulas pós-capilares e consequentemente aumento de fluxo no leito capilar. Além dos efeitos hemodinâmicos acima referidos, não podemos esquecer da ação hemorreológica que o buflomedil exerce na microcirculação, tais como: aumento da deformabilidade e diminuição da agregação dos eritrócitos, viscosidade do plasma e agregação plaquetária (CLISSOLD, LYNCH, SORKIN, 1987).

É conhecida a capacidade de deformabilidade que os eritrócitos possuem, pois tendo um diâmetro em torno de 7 μ conseguem transpor capilares com diâmetros de 5 μ. DORMANDY & ERNST (1981), em estudo duplo-cego, randomizado, grupo controle, com dose única de buflomedil (200mg I.V.), utilizaram técnicas de filtração para determinação de deformabilidade, e encontraram significante aumento de filtrabilidade eritrocitária. BRIGUGLIO et al. (1985) estudaram as propriedades hemorreológicas do cloridrato de buflomedil e observaram que a melhora da deformabilidade eritrocitária parece estar relacionada com aumento do ATP e diminuição de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).

O buflomedil provoca ainda uma discreta diminuição tanto na agregação dos polimorfonucleares quanto na produção de superóxidos, sendo essas ações benéficas nos tecidos isquêmicos (BOISSEAU et al., 1981).

NOLTE et al., (1981), em trabalhos experimentais com músculos estriados de hamsters, demonstraram que o buflomedil nas doses de 3 mg/kg em "bolus" I.V., após um período de quatro horas de isquemia muscular é capaz de diminuir consideravelmente o número de leucócitos circulantes, assim como aqueles que aderem ao endotélio vascular. Além disso, aumenta a área de capilares funcionantes na região isquêmica, produzindo assim maior integridade do leito microvascular.

In vitro dependendo da dose, o buflomedil tem a capacidade de inibir a agregação plaquetária, fato este também observado em voluntários saudáveis após de 2,5 mg/kg I.V., sendo constatado diminuição de até 30 % na agregação plaquetária induzida pela adrenalina. SINZINGER & WIRTHUMER-HOCHE (1985) demonstraram que uma única dose de 300 mg V.O. de buflomedil, em sangue de voluntários saudáveis, produz *in vitro* uma diminuição de adesão plaquetária induzida pelo ADP, mas não altera outros fatores como tromboxane B₂, proteínas plaquetárias e a sensibilidade plaquetária à ação antiagregante das prostaciclinas.

DALL'ANTONIA et al. 1986 estudaram a ação do buflomedil em pacientes ateroscleróticos com oclusão de artéria femoral superficial e reenchimento em artéria poplítea, documentada por angiografia. O seu efeito foi avaliado através da temperatura cutânea e da dosagem de ácido lático em veia femoral, após administração de 100 mg em dose única por via intra-arterial. Encontraram aumento de 1 a 2 °C na temperatura cutânea do membro estudado, assim como uma diminuição dos níveis de ácido lático no sangue venoso do mesmo membro, sem alteração no índice tornozelo/braço (pressão

sistólica de membro inferior ao nível do tornozelo / pressão sistólica de membro superior ao nível de braço, ITB= PSMI/PSMS). Estes dados sugerem, segundo os autores, ser o buflomedil uma droga de ação predominante no território da microcirculação, gerando um menor metabolismo anaeróbio.

1.4.2 - Propriedades farmacocinéticas

1.4.2.1 - Absorção

A farmacocinética do cloridrato de buflomedil tem sido investigada em pacientes saudáveis após administração da droga V.O. e I.V. e, também, em pacientes com doença renal e hepática (CLISSOLD, LYNCH , SORKIN, 1987). Por via oral, o tempo médio para atingir a concentração plasmática máxima demorou de 1,5 a 4,0 h, e sua biodisponibilidade alcança 50 a 80%. Não há diferença significativa entre a administração de 600 mg/dia em dose única ou fracionada. A alimentação não interfere na absorção e a administração intramuscular tem a mesma bioequivalência que a I.V. (GUNDERT-REMY et al., 1981).

1.4.2.2 - Metabolização

O cloridrato de buflomedil é de metabolização hepática, sendo que, após administração V.O., cerca de 20% da droga absorvida é metabolizada na primeira passagem hepática. Portanto, em indivíduos com doenças hepáticas é recomendado que se ajuste a dose administrada (GUNDERT-REMY et al., 1983).

1.4.2.3 - Excreção

Em voluntários saudáveis, após a administração de 150 a 450 mg por V.O. ou 50 a 200mg por via I.V., 12 a 28% da droga são excretados de forma inalterada pela via urinária e 13 a 22% na forma do metabólito paradesmetil em um período de 48 horas. Em cães, mais de 80% de uma dose de buflomedil, V.O. ou I.V. foi excretado pela via urinária e mais de 10% nas fezes. Estudos comparando curvas de tempo de concentração plasmática em indivíduos jovens, com idade média de 26 anos e em indivíduos com idade média de 68 anos sugerem que há uma diminuição da depuração da droga com aumento da idade. A metabolização hepática parece ser a principal via de eliminação, e deste modo, não seria necessário ajuste da dose em pacientes com função renal deprimida (depuração \geq 10 ml/min). Contudo, outros estudos são necessários em pacientes com insuficiência renal que tenham uma depuração $<$ 10 ml/min (GUNDER-TREMY et al., 1981).

2. OBJETIVOS

OBJETIVOS:

Avaliar os possíveis efeitos do cloridrato de buflomedil durante a cirurgia de revascularização de membros inferiores, em portadores de obstrução arterial crônica.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA

Foram estudados consecutivamente 21 pacientes portadores de síndrome isquêmica crônica de membros inferiores, com oclusão completa da artéria femoral superficial e reenchimento em artéria poplítea suprapatelar, de etiologia aterosclerótica e classificados como Fase IIb de Fontaine* (FONTAINE, 1954). Os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Angiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU), entre janeiro de 1997 a dezembro de 1999. Treze pacientes eram do sexo feminino (61,90%) e oito do masculino (38,10%), com idades variando de 62 a 88 anos (média de 70,54 anos).

O diagnóstico do processo aterosclerótico, assim como o padrão da obstrução foi estabelecido pela avaliação clínica e pelo achado angiográfico.

Não foram incluídos neste estudo pacientes que apresentassem:

- (a) níveis sanguíneos de CPK alterados no pré-operatório;
- (b) infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral no pré, per e pós-operatório;
- (c) trombose aguda do enxerto no pós-operatório;
- (d) drogas administradas por via intramuscular.
- (e) diabetes mellitus.

Condições estas que poderiam interferir nos resultados desse estudo.

*Fase IIb de Fontaine - claudicação intermitente incapacitante.

3.2. MÉTODOS

Os pacientes foram divididos de modo não randomizado em dois grupos:

Grupo I (revascularização femoropoplítea + buflomedil) e Grupo II (revascularização femoropoplítea isolada). O Grupo I constituiu-se de 10 pacientes (6 sexo feminino e 4 do masculino), com idade variando de 62 a 88 anos (média 71,72 anos). O Grupo II foi composto por 11 pacientes (7 do sexo feminino e 4 do masculino) com idade variando de 64 a 81 anos (média 69,36 anos). Os pacientes pertencentes ao Grupo I (revascularização femoropoplítea + buflomedil) foram previamente informados dos objetivos do trabalho e concordaram em receber o cloridrato de buflomedil concomitante ao tratamento cirúrgico proposto.

3.2.1. Pré-operatório

Foi coletada amostra de sangue venoso para a dosagem da **CPK** no período de doze a setenta e duas horas antes da revascularização cirúrgica. A amostra foi analisada no Laboratório de Análises Clínicas do HCUFU, através do equipamento Cobas Integra 900 Roche, utilizando kit COBAS INTEGRA CASSETE CREATINE KINASE (Indianapolis, In 46256, USA) com 250 testes por kit. No mesmo período procedeu-se a medida da **temperatura cutânea** com termômetro digital AG100-IMC BIOMEDICAL em região de hálux do membro que seria revascularizado (sensor de temperatura do termômetro foi colocado em contato com a pele, envolto em gaze e fixado com micropore, o membro foi envolto com algodão ortopédico e atadura de crepe e a leitura da temperatura foi feita uma hora após tal procedimento).

O Grupo I, atendendo ao protocolo do estudo, recebeu a droga cloridrato de buflomedil na dose de 3mg/kg/dia I.V. dividido em três infusões diárias, dose essa que está em concordância com a maioria dos trabalhos que utilizaram a droga em estudo.

Vale dizer que a administração da droga iniciou-se doze a setenta e duas horas antes da revascularização cirúrgica.

3.2.2. Per -operatório

Foi realizada antibioticoprofilaxia com cefalosporina de primeira geração (1,0 g/dose I.V. , três infusões diárias por quarenta e oito horas) de acordo com rotina do serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do HCUFU. Procedeu-se ainda a monitorização eletrocardiográfica, determinação da PAM em artéria radial, e da pressão venosa central (PVC) em veia jugular interna, a instalação do termômetro digital conforme descrito no pré-operatório para aferição da temperatura cutânea na 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h após o desclampeamento das artérias ao término da revascularização.

Para o procedimento anestésico utilizou-se o bloqueio lombar (raquianestesia) com cloridrato de bupivacaína isobárica.

Os Grupos I e II receberam heparinização sistêmica na dose padrão de 100 UI/kg/I.V., cinco minutos (min.) antes do clampeamento arterial.

Os Grupos I e II foram submetidos a revascularização femoropoplítea, sendo a artéria femoral comum à artéria doadora e a artéria poplítea suprapatelar a artéria receptora. O material utilizado como enxerto foi o poliéster entrelaçado revestido com colágeno bovino, produzido pela Boston Scientific|MEADOX®, modelo HEMASHIELD GOLD™(Knitted Microvel®Double Velour, Oakland, USA) de calibres de 6 e 8 mm. Foi cronometrado o tempo de clampeamento arterial em

ambos os grupos com o intuito de se verificar o tempo de isquemia transitória observada no ato cirúrgico.

3.2.3. Pós-operatório

Os Grupos I e II receberam heparinização profilática na dose de 5.000 UI por via subcutânea de 12/12 h durante o período de internação (média 7 dias). No Grupo I, manteve-se o cloridrato de buflomedil na mesma dose do pré-operatório durante um período de até 72 h após a liberação dos clampes arteriais. A **temperatura cutânea periférica** e as dosagens da **CPK** foram realizadas na 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h após o desclampeamento arterial. O membro revascularizado permaneceu protegido com algodão ortopédico e ataduras de crepe.

3.2.5. Análise estatística

A primeira análise efetuada foi a verificação da normalidade da distribuição dos dados através da prova “An analysis of variance test for normality” (SHAPIRO, WILK, 1965), onde encontramos o valor de $W= 0,84$, sendo o valor crítico $W=0,94$, indicando ser uma distribuição **não-normal**. Em seguida fez-se a transformação logarítmica dos dados e aplicada a mesma prova acima descrita e encontrou-se um valor de $W=0,668$, mostrando tratar-se de uma amostra de distribuição **não-normal**. De acordo com esses dados foram aplicados métodos não-paramétricos na análise estatística dos nossos resultados.

Aplicou-se o coeficiente de correlação por postos de Spearman (SIEGEL, 1975a) para analisar o comportamento de tempo de clampeamento em relação ao maior valor de **CPK** para cada paciente nos dois grupos.

Aplicou-se a Prova U de Mann-Whitney (SIEGEL, 1975c) para análise geral dos valores de **CPK** e **temperatura cutânea** nos vários momentos avaliados (pré-op., 1^ah, 6^ah, 12^ah, 24^ah, 48^ah e 72^ah pós-rev.) no Grupo I comparado ao Grupo II, assim como, para a análise geral dos valores de **CPK** e **temperatura cutânea** em dois momentos (pré-op.; 72^ah pós-rev.), no Grupo I em relação ao Grupo II.

A prova de Friedman (SIEGEL, 1975b) foi utilizada para análise geral dos valores de **CPK** e **temperatura cutânea** em todos os momentos avaliados (pré-op., 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-rev.) dentro de cada grupo. Ainda dentro de cada grupo aplicou-se a prova de Wilcoxon (SIEGEL, 1975d) para a análise dos valores de CPK em dois momentos (pré-op.; 72^a h pós-rev). Em todas as provas o nível significância adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

Conforme descrito anteriormente, os pacientes estudados foram divididos em dois grupos:

Grupo I – Revascularização femoropoplítea + Cloridrato de Buflomedil;

Grupo II – Revascularização femoropoplítea isolada.

Os dados avaliados nos dois grupos foram o **tempo de clampeamento** da artéria abordada, valores da **CPK** e da **temperatura cutânea** nos momentos pré-op., e na 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-rev..

4.1 - GRUPO I – Revascularização Femoropoplítea + Cloridrato de Buflomedil

4.1.1 - Tempo de clampeamento:

Conforme apresentado na tabela 1 (pág. 56) o tempo de clampeamento no Grupo I variou de 60 a 120 min. (média de 89,50 min.). O tempo de clampeamento arterial correlacionou-se com o maior valor de CPK de cada paciente de forma positiva ($r_s = 0,7523$), com significância estatística ($p = 0,012$).

4.1.2 - CPK :

Conforme observado na tabela 2 (pág. 57), todos os pacientes no pré-op. apresentaram níveis de CPK dentro de valores normais (até 70 u/l). Os valores obtidos em todos os momentos avaliados (pré-op. e 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-rev.) foram diferentes entre si em um mesmo paciente, o que foi verificado em todos os pacientes estudados . O maior valor de CPK obtido foi de 470,3 u/l na 24^a h (paciente nº 3).

Três pacientes: nº4 (80,7 u/l), nº8 (98,7 u/l) e nº10 (128 u/l) apresentaram o maior valor de CPK na 12^a h; três: nº2 (199 u/l), nº3 (470,3 u/l) e nº5 (223,3 u/l) na 24^a h; dois: nº1 (436,7 u/l) e nº6 (280,2 u/l) na 48^a h e dois: nº9 (30,8 u/l) e nº7 (115,1 u/l) na 6^a h.

O primeiro valor anormal de CPK foi obtida na 1^a h em 3 pacientes: nº 3 (215 u/l), nº5 (164 u/l) e nº6 (197 u/l); na 6^a h em seis: nº 1(299u/l), nº2 (121 u/l), nº4 (74,3 u/l), nº7 (115,1 u/l), nº8 (96,1 u/l) e nº10 (123 u/l); apenas em um paciente (nº 9) a CPK manteve-se dentro de valores em todos os momentos avaliados.

Cinco pacientes (nº 4, 5, 6, 7 e 8) tiveram os valores de CPK normalizados na 72^a h; os demais (nº 1, 2, 3, 9 e 10) mantiveram os valores de CPK alterados.

4.1.3 - Temperatura cutânea:

Conforme observado na tabela 3 (pág. 58), a menor temperatura registrada foi de 24°C no momento pré-op. (paciente nº 9) e a maior foi de 36,3°C na 24^a h (paciente nº 4). A maior temperatura registrada na 1^a h foi nos pacientes nº2 (35°C) e nº6 (33,2°C); na 12^a h nos pacientes de nº3 (35,1°C) e nº9 (35°C); na 24^a h nos pacientes de nº4 (36,3°C) e nº5 (36,2°C); na 48^a h no paciente nº 7 (35,7°C); na 72^a h e em dois pacientes de nº 8 (34°C) e nº10 (34,8°C).

Todos os pacientes do estudo apresentaram temperaturas cutâneas maiores na 72^a h em relação às registradas no pré-operatório.

4.2 - GRUPO II – Revascularização Femoropoplítea isolada

4.2.1 - Tempo de clampeamento:

Conforme apresentado na tabela 4 (pág. 59), o tempo de clampeamento no Grupo II variou de 60 a 120 min. (média de 82,27 min.). O tempo de clampeamento arterial correlacionou-se com o maior valor de CPK para cada paciente de forma positiva ($r_s = 0,3632$), porém sem significância estatística neste grupo ($p = 0,272$).

4.2.2 - CPK :

Conforme apresentado na tabela 5 (pág. 60) todos os pacientes no pré-operatório apresentaram valores de CPK dentro da normalidade (até 70u/l). Os valores obtidos em todos os momentos avaliados (pré-op., 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-rev.) foram diferentes entre si em um mesmo paciente, o que foi verificado em todos os pacientes estudados. O maior valor de CPK obtido foi de 1067,1 u/l na 24^a h (paciente nº 4).

O paciente nº 10 apresentou o maior valor de CPK na 1^a h (201,4 u/l), dois outros os de nº2 (27,8 u/l) e nº11 (87,7 u/l) na 6^a h; quatro: nº 1(103 u/l), nº5 (81 u/l), nº6 (516,8 u/l) e nº7 (762,4 u/l) na 12^a h; e quatro, nº 3 (376,9 u/l), nº4 (1067,1 u/l), nº8 (391,8 u/l) e nº9 (182,6 u/l) na 24^a h.

O primeiro valor anormal de CPK foi obtido na 1^a h em seis pacientes; os de nº3 (113,8 u/l), nº4 (276 u/l), nº6 (261 u/l), nº7 (202,3 u/l), nº9 (93,4 u/l), e nº10 (201,4 u/l); na 6^a h em quatro; nº1 (102,2 u/l), nº5 (78 u/l), nº8 (145 u/l) e nº11 (87,7 u/l),

apenas em um paciente (nº2), a CPK manteve-se dentro dos valores normais em todos os momentos avaliados.

Quatro pacientes (nº 1, 2, , 5 e 11) tiveram os valores CPK normalizados na 72^a h, os demais (nº 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10) mantiveram os valores de CPK alterados.

4.2.3 - Temperatura cutânea:

Conforme observado na tabela 6 (pág. 61), a menor temperatura registrada foi de 25°C no momento pré-op. (paciente nº 6) e a maior foi de 36,9°C na 12^a h (paciente nº 9). A maior temperatura registrada na 1^a h foi no paciente nº1 (30,2 °C), na 6^a h no paciente nº10 (35,7 °C), na 12^a h no paciente nº9 (36,9°C), na 24^a h em dois pacientes: nº3 (35,2°C) e nº4 (36,2°C); na 48^a h em quatro: nº2 (32,9°C), nº5 (31,5°C), nº7 (33,2°C) e nº8 (32,2°C); e na 72^a h em dois: nº6 (32,2°C) e nº11 (35,6°C).

Todos os pacientes do estudo apresentaram temperatura cutânea maior na 72^a h em relação às registradas no pré-operatório.

4.3 - CORRELAÇÕES

As correlações foram feitas entre o **tempo de clampeamento** da artéria abordada, os valores de **CPK** e da **temperatura cutânea** nos Grupos I e II.

4.3.1 - Tempo de clampeamento

O tempo de clampeamento arterial nos Grupos I e II está apresentado nas tabela 1 (pág. 56) e tabela 4 (pág. 59), respectivamente.

Para a análise estatística, foi empregada a prova U de Mann-Whitney, não sendo observado diferença significante entre os tempos de clampeamento no grupo I quando comparado com o Grupo II (gráfico 1, pág. 67). O tempo de clampeamento arterial de cada paciente apresentou correlação linear positiva com a CPK de maior valor nos dois grupos analisados: Grupo I ($r_s = 0,7523$); Grupo II ($r_s = 0,3632$), com significância estatística para o Grupo I ($P = 0,012$), porém sem significância no Grupo II ($p = 0,272$). Utilizou-se o teste de Spearman (SIEGEL, 1975a).

4.3.2 – Análise geral dos valores de CPK e temperatura cutânea

CPK – Grupos I e II

Com o objetivo de verificar diferenças entre os valores de CPK, obtidas nos Grupos I e II, foi aplicada a prova U de Mann-Whitney, considerando-se os diferentes momentos de tempo avaliados (pré-op., 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-rev.).

De acordo com os resultados apresentados na tabela 7 (pág. 62), observa-se que não foram encontradas diferenças significantes entre os valores de CPK, em cada momento de tempo avaliado, quando comparados os Grupos I e II.

Temperatura cutânea – Grupos I e II

Para a análise estatística dos valores de temperatura cutânea obtida nos Grupos I e II, foi aplicada a prova de U Mann-Whitney, considerando-se os diferentes momentos de tempo avaliados (pré-op., 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-rev.).

De acordo com os resultados apresentados na tabela 8 (pág. 63), observa-se que não foram encontradas diferenças significantes entre os valores de temperatura cutânea, em cada momento de tempo avaliado, quando comparados os Grupos I e II.

4.3.3 – Análise dos valores de CPK e temperatura cutânea dentro de cada grupo, nos vários momentos avaliados:

Procurando comparar os valores de CPK e temperatura cutânea em todos os momentos avaliados (pré-op. e 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-rev.), dentro de cada grupo, aplicamos a prova de Friedman (tabela 9, pág. 64) sendo observado diferenças estatisticamente significantes entre todos os momentos avaliados, conforme demonstrado abaixo:

CPK – Grupo I :

24^a h > 6^a h > 12^a h > 48^a h > 72^a h > 1^a h > pré-op.

De acordo com o esquema acima e o gráfico 2 (pág. 68), observa-se elevação dos valores da CPK a partir da 1^a h. A seguir, observa-se declínio dos níveis de CPK

até 72^a h. Saliente-se que o maior valor de CPK encontrado ocorreu por volta da 24^a h após o desclampeamento.

CPK – grupo II:

24^a h > 12^a h > 48^a h > 6^a h > 72^a h > 1^a h > pré-op.

De acordo com o esquema acima e o gráfico 2 (pág. 68), observa-se elevação dos níveis de CPK a partir da 1^a h. A seguir, nota-se uma curva ascendente até a 24^a h. A partir daí verifica-se uma queda dos níveis de CPK. Da mesma forma que no Grupo I, o pico de CPK aconteceu na 24^a h após o desclampeamento. Note-se que, os valores de CPK no Grupo II mantiveram-se em níveis mais elevados que no Grupo I em todos os momentos avaliados, após o desclampeamento.

Temperatura cutânea – Grupo I:

24^a h > 48^a h > 72^a h > 12^a h > 6^a h > 1^a h > pré-op.

De acordo com o esquema acima e o gráfico 3 (pág. 69) observamos que os pacientes do Grupo I iniciam o aumento de temperatura a partir da 1^a h pós-desclampeamento, atingindo o valor máximo em torno da 24^a h. A partir daí ocorreu um leve declínio até a 72^a h.

Temperatura cutânea – grupo II:

48^a h > 24^a h > 72^a h > 12^a h > 6^a h > 1^a h > pré-op.

De acordo com o esquema acima e o gráfico 3 (pág. 69), igualmente ao Grupo I, os pacientes do Grupo II iniciam aumento de temperatura a partir da 1^a h de

desclampeamento, porém atingem seu pico mais tarde (48^a h). A seguir há um leve declínio até a 72^a h.

Os valores de temperatura no Grupo II mantiveram-se em níveis menores quando comparados ao Grupo I em todos os momentos avaliados após o desclampeamento, porém essa diferença não foi estatisticamente significante ($p = 0,3258$).

4.3.4 - Análise geral dos valores pré-op. e da 72^a h pós-rev. de CPK e temperatura cutânea nos Grupos I e II.

CPK (pré-op. e 72^a h pós-rev.) nos Grupos I e II:

Foi aplicada a prova U de Mann-Whitney procurando verificar possíveis diferenças entre os valores obtidos de CPK, nos tempos pré-op. e da 72^a h pós-rev. nos dois grupos. De acordo com os resultados apresentados na tabela 10 (pág. 65), foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($p = 0,0036$) para os valores de CPK nos momentos pré-op. e na 72^a h pós-rev., em ambos os grupos, sendo os valores da 72^a h maiores que os pré-op..

Temperatura cutânea (pré-op. e 72^a h pós-rev.) nos Grupos I e II:

A temperatura cutânea foi também analisada empregando a prova U de Mann-Whitney nos momentos pré-op. e 72^a h pós-rev. não apresentando diferenças estatisticamente significantes ($p = 0,3258$), quando comparamos os dois grupos (tabela 10, pág. 65).

4.3.5 – Análise dos valores de CPK no pré-op. e na 72^a h. pós-rev. dentro de cada grupo.

Para a analise estatística dos valores da CPK no pré-op. e na 72^a h pós-rev. dentro de cada grupo, empregamos a prova de Wilcoxon.

De acordo com os resultados apresentados na tabela 11 (pág.66), observamos diferenças significantes entre os valores obtidos no pré-op. e na 72^a h pós-rev., em ambos os grupos. Ressalte-se que no Grupo II essa diferença foi mais expressiva (Grupo I - $p= 0,0469$; Grupo II - $p=0,0099$).

5. DISCUSSÃO

O processo isquêmico constitui-se em um evento extremamente danoso para os tecidos, podendo resultar dessa isquemia lesões celulares de grau variável, culminando com a morte celular. Sabemos que o processo isquêmico inicia-se com a diminuição parcial ou total do suprimento sanguíneo e continua mesmo após a restauração do fluxo arterial (HOBSON, MILAZZO, DURÁN, 1999).

Segundo SUVAL et al. (1987), a microcirculação pode ser lesada com apenas 30 minutos de isquemia o que é confirmado por alterações de membrana celular e presença de edema local. No nosso estudo, os Grupos I e II apresentaram tempo médio de isquemia provocada pelo procedimento cirúrgico de 89,50 e 82,27 min. respectivamente, o que, de acordo com o autor acima, é tempo suficiente para produzir lesões celulares. Em nosso estudo o tempo de clampeamento arterial apresentou correlação positiva com o maior valor de CPK de cada paciente, o que esta em concordância com o estudo de SORLIE, HUSEBY, KLUGE (1977).

Além da restauração do fluxo sanguíneo através da cirurgia e de outros procedimentos (angioplastia), podemos utilizar terapêuticas farmacológicas objetivando atenuar as lesões isquêmicas. O cloridrato de buflomedil tem se mostrado uma droga útil para tal fim. Este possui uma ação vasodilatadora através do bloqueio de receptores alfa-adrenérgicos, tanto no território arterial pré-occlusão quanto no leito distal e também nas artérias colaterais (VANHOUTTE, 1984b). Deste modo, essa droga proporciona um maior aporte sanguíneo ao território isquêmico por uma ação vasodilatadora predominante no território da microcirculação.

Como foi citado na introdução deste estudo, a CPK é uma enzima existente em todos os tecidos e de ocorrência intracelular, sendo sua maior concentração nos tecidos

musculares (KILIMNIK, 1965). A CPK participa do metabolismo energético da célula na reação de desfosforilação da fosfocreatina, transferindo o fosfato rico em energia para a formação de ATP. A CPK possui baixa especificidade, mas alta sensibilidade, ou seja, pequenas lesões na musculatura esquelética são capazes de provocar elevações expressivas nos níveis séricos da referida enzima (AUN, 1985). Como os membros inferiores são constituídos predominantemente por tecido muscular, elegemos a dosagem sérica da CPK para avaliação e acompanhamento do processo isquêmico a que estão sujeitos os tecidos durante a isquemia transitória que ocorre na revascularização arterial. Deste modo, é possível saber se houve ou não uma ação protetora proporcionada pelo cloridrato de buflomedil através da análise dos níveis séricos de CPK no Grupo I (revascularização femoropoplítea + buflomedil) quando comparado com o Grupo II (revascularização femoropoplítea isolada).

Em nosso estudo observamos uma diferença significativa entre os valores da CPK nos sete momentos avaliados (pré-op., 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-rev.) dentro de cada grupo. Essa diferença nos permite inferir que a isquemia consiste em um processo dinâmico onde a cada instante ocorrem alterações metabólicas traduzidas por lesão e recuperação celular, e consequentemente, com aumento e diminuição dos níveis séricos de CPK. Este fato está em concordância com os estudos realizados por SORLIE, HUSEBY, KLUGE (1977). Esses autores encontraram níveis máximos de CPK em torno da 8^a a 15^a h após a liberação dos clampes arteriais. Em nosso estudo, encontramos níveis máximos de CPK em torno da 24^a h após a restauração do fluxo arterial, nos dois grupos estudados. Acreditamos que essa diferença possa ser atribuída ao fato de que em nossa pesquisa a coleta para a dosagem enzimática foi realizada em sangue venoso periférico de membros superiores, enquanto

nos experimentos dos autores acima referidos, essa coleta foi realizada diretamente da veia poplítea do membro revascularizado. Sabe-se que a coleta de sangue na veia poplítea pode mostrar-se mais precisa, pois drena o sangue diretamente da musculatura isquêmica. Em nosso estudo, não realizamos tal manobra, pois implicaria em aumento no tempo cirúrgico. Além disso, a permanência de um cateter na veia poplítea por tempo prolongado, poderia constituir-se em um fator facilitador de trombose venosa profunda.

Observando o comportamento da CPK nos Grupos I e II (gráfico 2, pág.68), nos sete momentos avaliados (pré-op., 1^a h, 6^a h, 12^a h, 24^a h, 48^a h e 72^a h pós-rev.), verificamos que o Grupo I (revascularização femoropoplítea + buflomedil) apresentou menores níveis de CPK em relação ao Grupo II (revascularização femoropoplítea isolada). Este achado falaria a favor da ocorrência de uma menor lesão tissular no Grupo I, em relação ao Grupo II. Esta hipótese está respaldada nas observações de JACOBS & HELDT 1964.

A análise estatística comparativa dentro de cada grupo dos valores pré-operatórios e da 72^a h no que se refere à CPK demonstrou existir uma diferença significante entre os níveis de CPK dentro de cada grupo, sendo que no Grupo II essa diferença foi mais expressiva em relação ao Grupo I, o que nos leva a inferir que a lesão tecidual observada no Grupo I, tenha sido menor do que aquela encontrada no Grupo II.

Atribuímos os menores valores de CPK observados no Grupo I ao fato de o cloridrato de buflomedil poder exercer efeito protetor contra a isquemia, através de sua ação alfa-bloqueadora adrenérgica, antiagregante plaquetária, hemorreológicas, diminuição da massa circulante de leucócitos nos tecidos isquêmicos, aumento de

capilares funcionantes no período pós-isquemia e aumento de pO₂ arterial , dados estes já citados na introdução deste trabalho (CLISSOLD, LYNCH , SORKIN, 1984).

Fato surpreendente ocorreu com os pacientes nº9 no Grupo I e nº2 no Grupo II. Em ambos não se verificou aumento dos níveis de CPK acima da normalidade em todos os momentos avaliados. Tal fato poderia se dever ao desenvolvimento de uma extensa rede de circulação colateral, o que atenuaria o fenômeno isquêmico transitório decorrente do procedimento cirúrgico (HAIMOVICI, 1999).

Conforme descrito anteriormente, DALL'ANTONIA et al. (1986) estudaram o efeito do buflomedil em pacientes ateroscleróticos com oclusão de artéria femoral superficial e reenchimento em artéria poplítea. Encontraram aumento de 1°C a 2 °C na temperatura cutânea, assim como, diminuição dos níveis de ácido lático no membro estudado, sem alteração no índice tornozelo/braço. Estes dados, segundo os autores acima, sugeririam ser o buflomedil uma droga de ação predominante no território da microcirculação, gerando um menor metabolismo anaeróbio.

Sabendo-se que, se em um membro isquêmico for realizado qualquer procedimento que promova aumento de irrigação, obteremos um aumento da temperatura cutânea. Assim, escolhemos a temperatura cutânea para avaliação e acompanhamento do processo isquêmico transitório que ocorre durante o procedimento cirúrgico.

A análise estatística demonstrou que, a exemplo do ocorrido com a dosagem da CPK, os valores da temperatura cutânea mostraram diferenças significantes entre si, nos momentos avaliados, reforçando a hipótese do dinamismo do processo isquemia-reperfusão. Como foi apresentado no capítulo dos resultados, a temperatura cutânea máxima obtida no Grupo I, ocorreu próximo a 24^a h, e no Grupo II, na 48^a h. Tal fato

poderia ser explicado por uma possível ocorrência de vasoespasmose, que pode surgir nas primeiras horas após a manipulação cirúrgica, retardando o aquecimento do membro revascularizado. A diferença entre os Grupos I e II poderia ser explicada pelo simples fato de que o Grupo II não recebeu o cloridrato de buflomedil, que como sabemos é responsável pela inibição do vasoespasmose. Além disso, em concordância com DALL'ANTONIA et al. (1986), o Grupo I teria o território da microcirculação melhor perfundido do que o Grupo II, em decorrência exatamente do uso da droga vasodilatadora (cloridrato de buflomedil).

Observando o gráfico3 (pág. 69), podemos notar que nos dois grupos estudados a temperatura cutânea mostra-se semelhante no pré- op. A partir daí inicia-se um aumento progressivo de temperatura até a 24^a h no Grupo I e até a 48^a h no Grupo II, ocorrendo em seguida um leve declínio. Durante todo o estudo o Grupo I apresentou níveis mais elevados de temperatura em relação ao Grupo II. Embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significante, podemos inferir que a revascularização arterial associada ao uso do cloridrato de buflomedil proporcionou maior aporte sanguíneo no território isquêmico, estando este fato em concordância com as observações feitas por DALL'ANTONIA et al. (1986).

Acreditamos que a queda de temperatura observada nos Grupos I e II após alcançar o seu pico (24^a h e 48^a h, respectivamente), se deva ao desaparecimento do fenômeno de hiperemia reativa que ocorre após reperfusão tissular, fato este observado por ANDERSSON et al. (1979) e LIM, BERGENTZ, LEWIS (1969).

Como o nosso trabalho constitui-se em um estudo *quase-experimental* (não randomizado), julgamos importante a realização de um experimento clínico, para a confirmação dos resultados encontrados em nosso estudo.

6. CONCLUSÕES

Os nossos resultados permitem as seguintes conclusões:

- 1 - O cloridrato de buflomedil parece exercer um papel protetor contra a isquemia transitória que surge em decorrência da cirurgia de revascularização arterial periférica.
- 2 - O cloridrato de buflomedil pode trazer benefício adicional aos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização arterial periférica, possivelmente por reduzir o grau de lesão celular decorrente da isquemia transitória no ato cirúrgico. Assim, esta droga poderia ser utilizada como coadjuvante na cirurgia de revascularização arterial periférica.

7 - SUMMARY

The ischemic process consists in an extremely harmful event to the tissues. Cellular injuries having a variable degree can result from this ischemia and these injuries may cause their death.

It is known that the ischemic process starts with the partial or total reduction of the blood supply and goes on for a certain period of time even after the arterial blood flow restoration.

This research was done in order to analyze the **buflomedil hydrochloride** effects in the transitory ischemic during the peripheral arterial revascularization in patients who experienced the chronic ischemic syndrome.

Twenty-one patients carrying the low members chronic ischemic syndrome have been studied (IIb Fontaine phase), with the superficial femoral artery entire occlusion, and refilling in popliteal artery above knee joint, having arteriosclerotic etiology. The patients have been selected in Angiology clinical unit of the Medicine College Hospital belonging to the Federal University in Uberlândia (FMUFU), from January 1997 to December 1999. Thirteen was female (61,90%), and eight male (38,10%), with age ranging from 62 to 88 years (an average of 70,54 years old).

The arteriosclerotic process diagnosis as well as the obstruction standard were made by the clinic evaluation and arteriographic finding.

The patients were divided into two groups:

Group I (femoropopliteal revascularization and buflomedil hydrochloride);

Group II (isolated femoropopliteal revascularization).

The **CPK** and cutaneous temperature have been used to evaluate a possible protective effect caused by the buflomedil hydrochloride. The CPK dosage and **cutaneous temperature** measure occurred in the following moments: pre-operation,

first hour, sixth hour, twelfth hour, twenty-fourth hour, forty-eight hour and seventy-second hour post-revascularization.

The group I presented higher temperatures when compared to group II in the various moments, which were analyzed, although this difference wasn't statistically significant.

Differently from what was noticed in the cutaneous temperature, the CPK levels found in group I, were lower than in group II and this difference was statistically significant.

Our findings lead us to the following conclusions:

1 - Buflomedil hydrochloride seems to cause an additional tissue protection against transitory ischemia that appears as a consequence of the peripheral arterial revascularization surgery.

2 - We can assert that buflomedil hydrochloride caused additional benefits in patients who experienced the peripheral arterial revascularization, possibly for having decreased the cellular injuries, caused by the transitory ischemia during the surgery. Thus Buflomedil can be recommended as a co adjuvant in those patients who will experience the peripheral arterial revascularization.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSSON, J. et al. Metabolic changes in blood and skeletal muscle in reconstructive aortic surgery. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 189, p. 283-289, 1979.

APPLE, F.S. et al. Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners. **Clin. Chem.**, Washington, v. 30, p. 413-416, 1984.

ANDREOZZI, G.M.; LEPORE, R. Attività e tollerabilità di buflomedil ritardo nelle areriopatie obliteranti degli arti inferiori. **La Clinica Terapeutica**, Roma, v. 135, n.4 ,p. 273-281, 1990.

AUN, R. **Estudo dos níveis da creatinofosfoquinase sérica em pacientes portadores de oclusão arterial aguda dos membros.** 1985, 61 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

BACHAND, R.T.; DUBOURG, A.Y. A review of long term safety data with buflomedil. **The Journal of International Medical Research**, England, v. 18, p. 245-252, 1990.

BAUE, E.; MCCLERKIN, W.W. A study of shock: acidosis and the declamping phenomenon. **Ann Surg**, Philadelphia, v. 161, p.40, 1965.

BOISSEAU, M.R, et al. Hemorheological effects of buflomedil: action on shape and functions of the human neutrophilis. **Blood Vessel**, Basel, v. 28, p. 15-20, 1991.

BRAGA, P.C.; COPPONI, V.; CAGNETTA, G. The vaso-active effects of buflomedil (Loftyl) on rabbit ears. **Clinical Trials Journal**, Amsterdam, v. 17, p. 64-73, 1980.

BRIGUGLIO, F.; DI MARCO, V.; CIRCOSTA, C.; PADORANO, I.; RAGUSA, S., et al. Metabolic effects of buflomedil hydrochloride. **Journal of International Medical Research**, England, v. 13, p. 131-158, 1985.

CLISSOLD, S.P.; LYNCH, S.; SORKIN, S.M. Buflomedil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in peripheral and cerebral vascular diseases. **Drugs**, New York, v. 33, p. 430-460, 1987.

DAAL'ANTONIA, F. et al. Il buflomedil cloridrato nelle vasculopatie periferiche. **La clinica terapeutica**. Verona, v. 119, f.5, p. 379-385, 1986.

DAWSON, D.M; FINE, I.H. Creatine kinase in human tissues. **Arch Neurol**, Chicago, v. 16, p. 175:180, 1967.

DEL MAESTRO, R.F. An approach to free radical in medicine and biology. **Acta Physiol Scand**, Oxford, v. 492 (Suppl), p. 153, 1980.

DORMANDY, J.A.; ERNST, E. Effects of buflomedil on erythrocyte deformability. **Angiology**, Great Neck, v. 32, p. 714-716, 1981.

DUBOURG, L.A.; SCAMUFFA, R.F. An experimental overview of a new vasoactive drug: buflomedil HCL. **Angiology**, Great Neck, v. 32, p. 663-675, 1981.

DUTEIL, J.; HENRY, M.; BOUTET, G.; PESSONNIER, A.; ASSOUS, E.; et al. Effet du (triméthoxy-2-4-6) phenyl-(pyrrolidine-3) propylcétone ou LL1656, sur le debit femoral du Chien. **Thérapie**, Paris, v. 30, p. 207-219, 1975.

EHRINGER, H.; KONECECNY, U.; INGERLE, H.; MINAR, E.; WIETHOFF, E. Action of buflomedil on the blood flow of de calf and of the forefoot in patients with peripheral arterial obstructive disease. In: **World Congress of Angiology**, 1980, Athens, 1980.

ENGLER, H.S; ELLISON, L.T.; et al. Shock following release of aortic cross clamping. **Arch Surg**, Chicago, v. 86, p. 791, 1963.

ENDRICH, B, MESSMER, K. Microcirculatory effects of buflomedil in awake animal. **European Surgical Research**, Basel, v. 14, p. 91-92, 1982.

EPPENBERGER, M.; RICHTERICH, R.; AEBI, H. The ontogeny of creatine kinase isoenzymes. **Dev Biol**, New York, v. 10, p. 01-16, 1964.

ESHCHAR, B.J; ZIMMERMAN, H.J. Creatine phosphokinase in disease. **Am. J. Med. Sci**, Hagerstown, v. 65, p. 273-282, 1967.

FONTAINE, R. apud CLISSOLD, S.P; LYNCH, S.; SORKIN, S.M. Buflomedil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in peripheral and cerebral vascular diseases. **Drugs**, New York, v. 33, p. 430-460, 1987.

GIOVANNINI, I.; BOLDRINI, G.; CHIARLA, C. Cardio respiratory and metabolic effects of buflomedil: case reports. **Angiology**, Great Neck, v. 37(3 pt 1), p. 207-214, 1986.

GRAEBER, G.M; WOLF, R.E. Experimental small bowel infarction. **J. Surg. Res.**, New York, v. 37, p. 25-32, 1984.

GUNDERT-REMY, U.; WEBER, E.; LAM, G.; CHIOU, W.L.; MANN, W.; et al. The clinical pharmacokinetics of buflomedil in normal subjects after intravenous and oral administration. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 20, p. 459-463, 1981.

HAIMOVICI, H. Metabolic complications of acute arterial occlusions. **J. Cardiovasc Surg.**, Torino, v. 20, p. 349, 1979.

HAIMOVICI, H. Complicações metabólicas das obstruções arteriais agudas e isquemia dos músculos esqueléticos: Síndrome Mionefropático-Metabólica. In: HAIMOVICI, H. et al. **Cirurgia Vascular: Princípios e Técnicas**. Carlos Henrique de Araújo

Consendey, Giuseppe Taranto. 6. ed. Rio de Janeiro: Di-Livros, 1999. 1456p. p. 509-531.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. **Biochem**, London, v. 219, p. 1, 1984.

HARRIS, K.; WALKER, P.; et al. Metabolic response of skeletal muscle to ischemia. **Am J Physiol**, Bethesda, v. 250(19), p. H213-H220, 1986.

HESS, J.W; MAC', DONALD, R.P. Serum creatine phosphokinase activity in disorders of heart and skeletal muscle. **Ann. Int. Med**, Philadelphia, v. 60, p. 318-319, 1964.

HOBSON, R.W.; MILAZZO, V.J.; DURAN, W.N. Fisiopatologia da lesão por isquemia-reperfusão dos músculos esqueléticos. In: HAIMOVICI, H. et al. **Cirurgia Vascular: Princípios e Técnicas**. Carlos Henrique de Araújo Consendey, Giuseppe Taranto. 6. ed. Rio de Janeiro: Di-Livros, 1999. 1456p. p. 497-508.

IGNARRO, L.J.; BYMS, R.E.; WOOD, K.S. Endothelium-derived relaxing and contraction factors. **FASEB J**, Bethesda, v. 3, p. 2007-2018, 1989a.

JACOBS, H.; HELDT, H.W. High activity of creatine kinase in mitochondrial from muscle and evidence for a separate mitochondrial isoenzymes of creatine kinase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** London, v. 16, p. 516-521, 1964.

KILIMNIK, L. - La Phosphocreatin Kinase serique et Musculature. **Acta. Clin. Belg.**, Bruxelles, v. 20, p. 183-194, 1965.

KLEIN, M.S.; SHELL, W.E.; SOBEL, B.E. Serum creatine phosphokinase (CPK) isoenzymes after intramuscular injections, surgery, and myocardial infarction. Experimental and clinical studies. **Cardiovasc. Res.**, London, v. 7, p. 412-418, 1973.

KUSHIKU, K., et al. Cardiovascular actions of buflomedil and possible mechanisms involved. **Drug Res.**, Geneva, v. 39(I), n. 6, 1989.

LIM, R.C.; BERGENTZ, S.; LEWIS, D.H. Metabolic and tissue blood flow changes resulting from aortic cross-clamping. **Surgery**, St. Louis, v. 65, n. 2, p. 304-310, 1969.

MANNARINO, E., et al. Effect of buflomedil hydrochloride on local oxygen delivery in peripheral vascular disease. **Angiology**, Great Neck, v. 40, n. 6, p. 559-562, Jun. 1989.

MCCORD, J.M. Oxygen-derived free radical in postischemic tissue injury. **N Engl J Méd**, Boston, p. 312:359, 1985.

MOORE, N.; LECLERC, J.L.; SALIGAUT, C.; DAOUST, M.; BOISMURE, F. Action vasolilatrice comparée de cinq vasodilatateurs. **Jurnal de Pharmacologie**, Paris, v. 13, p. 423-430, 1982.

MÜLLER, R.; LEHRACH, F. Haemorheological role of platelet aggregation in hypercoagulability in microcirculation: therapeutical approach with pentoxifyline. **Pharmatherapeutica**, London, v. 2, p. 372-379, 1980.

NOLTE, D.; LEHR, H.A.; SACK F.U.; MESSMER K. Reduction of post-ischemic reperfusion injury by the vasoactive drug buflomedil. **Blood Vessels**, Basel, v. 28(Suppl 1), p. 8-14, 1991.

O'DONNELL, T.F. JR.; CLOWES, G.H.A. JR; et al. A metabolic approach to the evaluation of peripheral vascular disease. **Surg Gynecol Obstet**, Chicago, p. 144-151, 1977.

PEREGO, M.A.; SERGIO, G.; ESPUREO, M.; FRANCISCI, A.; ARTALE F. Haemodynamic and haemorheological effects of buflomedil in patients with peripheral occlusive arterial disease. **Current Medical Research and Opinion**, London, v. 8, p. 178-187, 1982.

SHAPIRO, S.S.; WILK, M.B. An analysis of variance test for normality. **Biometrika**, London, v.52, p. 3-4, 1965.

SIEGEL, S. Medidas de correlação em suas provas de significância. In: _____.
Estatística não-paramétrica: Para ciências do comportamento. São Paulo: Mc'Graw-Hill do Brasil, 1975a. 350p. p. 228-240.

SIEGEL, S. O caso de K amostras relacionadas. In: _____. **Estatística não-paramétrica: Para ciências do comportamento.** São Paulo: Mc'Graw-Hill do Brasil, 1975b. 350p. p. 189-196.

SIEGEL, S. O caso de duas amostras independentes. In: _____. **Estatística não-paramétrica: Para ciências do comportamento.** São Paulo: Mc'Graw-Hill do Brasil, 1975c. 350p. p. 131-144.

SIEGEL, S. O caso de duas amostras relacionadas. In: _____. **Estatística não-paramétrica: Para ciências do comportamento.** São Paulo: Mc'Graw-Hill do Brasil, 1975d. 350p. p. 84-93.

SINZINGER, H.; WIRTHUMER-HOCHEC. In vitro effects of busflomedil on parameters regulating haemostatic balance via the prostaglandin-system. **Vasa**, Bern, v. 14, p. 71-73, 1985b.

SMITH, J.K.; GRISHAM, G.B.; et al. Free radical defense mechanisms and neutrophil infiltration in postischemic skeletal muscle. **Am J Physiol**, Bethesda, v. 256, p. H789-H793, 1989.

SORLIE, D.; HUSEBY, N.E.; KLUGE, T. Ischaemia during arterial reconstructive surgery: biochemical changes as reflected in popliteal vein samples. **Scand J Thorac Cardiovasc Surg**, Stockholm, v. 11, p. 151, 1977.

STIPA, S.; CAVALLARO, A.; PRIVITERA, L. Treatment of shock following prolonged ischemia of the limbs. **J Cardiovasc Surg**, Torino, v. 8, p. 529, 1967.

STRANDNESS, D.E. JR; PARRISH, D.G.; BELL, J.W. Mechanism of declamping shock in operations on the abdominal aorta. **Surgery**, St. Louis, v. 50, p. 488, 1961.

SUNDER-PLASSMANN, L.; MEBMER, K.; BECKER, H.M. Tissue pO₂ and transcutaneous pO₂ as guidelines in experimental and clinical drug evaluation. **Angiology**, Great Neck, v. 32, p. 686-698, 1981.

SUVAL, W.D.; DURIN, W.N.; et al. Microvascular transport and endothelial cell alterations precede skeletal muscle damage in ischemia-reperfusion injury. **Am J Surg**, Newton, v. 154, p. 211-218, 1987.

VAN HORN, G.; DROTI, J.B.; SCHWARTZ, F.D. Hypokalemic myopathy and elevation of serum enzymes. **Arch. Neurol**, Chicago, v. 22, p. 544-547, 1970.

VANHOUTTE, P.M. Buflofmedil. In Scriabine A (Ed.) **New drugs annual: cardiovascular drugs**, Raven Press, New York, p. 211-224, 1984a.

VANHOUTTE, P.M. Cardiovascular pharmacology of buflomedil. **Bibliotheca Cardiologica**, Basel, v. 38, p. 209-221, 1984b.

WINNINGER, A. Biopathological disturbances in the revascularization state of ischemic limbs. **J Cardiovasc Surg**, Torino, v. 14,p. 640, 1973.

9. ANEXO

Tabela 1 -Tempo de clampeamento arterial no Grupo I

Grupo I	Tempo expresso em minutos
Paciente nº 1	120
" nº 2	90
" nº 3	110
" nº 4	80
" nº 5	100
" nº 6	90
" nº 7	60
" nº 8	80
" nº 9	75
" nº 10	95

SISBI/UFU
202913

Tabela 2 - CPK* em u/l obtida nos sete momentos de avaliação no Grupo I**

Grupo I	Pré-op.	1 ^a h	6 ^a h	12 ^a h	24 ^a h	48 ^a h	72 ^a h
Paciente nº 1	29,7	65,8	299	355,5	280,5	436,7	170,3
" nº 2	55	20,8	121	194	199	110	180
" nº 3	38,8	215	254	226	470,3	274,8	171
" nº 4	41,3	53,1	74,3	80,7	56,6	58,5	46,9
" nº 5	70	164	312,8	186,9	223,3	148,1	103,2
" nº 6	69,5	197	236,1	235	214,7	280,2	168,9
" nº 7	46	54	115,1	107	104,3	51,7	43,3
" nº 8	70	66	96,1	98,7	84,4	48,1	36,4
" nº 9	16,9	21,4	30,8	29,9	23,3	16,9	23
" nº 10	56	62	123	128	115	96	68

* CPK - creatinofosfoquinase

**u/l - unidades por litro

Tabela 3 - Temperatura cutânea em °C obtida nos sete momentos de avaliação no Grupo I

Grupo I	Pré-op.	1 ^a h	6 ^a h	12 ^a h	24 ^a h	48 ^a h	72 ^a h
Paciente nº 1	28	31,8	30	32,5	32,6	31,6	32,8
" nº 2	26,8	35	35	34	31	30	29
" nº 3	28	31,5	31	35,1	35	35	35
" nº 4	33,3	33,8	33	36,2	36,3	35	34
" nº 5	30,7	30,4	30,5	35,7	36,2	35,7	35,9
" nº 6	29,6	33,2	29	28	33	33,2	33
" nº 7	27	31,1	34,2	34,4	34,3	35,7	34,4
" nº 8	28	32	33	33,4	33	33,5	34
" nº 9	24	24	30	35	35	34,6	34,4
" nº 10	27	30	33	34,2	34,3	35	34,8

Tabela 4 - Tempo de clampeamento arterial no Grupo II

Grupo II	Tempo expresso em minutos
Paciente nº 1	60
" nº 2	80
" nº 3	120
" nº 4	110
" nº 5	80
" nº 6	60
" nº 7	90
" nº 8	85
" nº 9	60
" nº 10	70
" nº 11	75

Tabela 5 - CPK* em u/l obtida nos sete momentos de avaliação no Grupo II**

Grupo II	Pré-op.	1 ^a h	6 ^a h	12 ^a h	24 ^a h	48 ^a h	72 ^a h
Paciente nº 1	23,8	41,4	102,2	103	75	58	48
" nº 2	35	24	27,8	18,4	14	22,5	22,3
" nº 3	45	113,8	189,5	293	376,9	169,3	93,2
" nº 4	70	276	342,7	924,2	1067,1	907,6	514,7
" nº 5	30	29,1	78	81	57	33,9	38,8
" nº 6	50,3	261	334,9	516,8	387,4	225,1	77,7
" nº 7	70	202,3	532,3	762,4	680	532,3	480,3
" nº 8	22	48	145	241	391,8	273,5	200
" nº 9	70	93,4	96,5	175,3	182,6	114,7	128,6
" nº 10	70,3	201,4	189	192,6	179,5	124,9	93,8
" nº 11	28	58,3	87,7	81,9	71,9	69,1	21,3

*CPK - creatinofosfoquinase

**u/l - unidades por litro

Tabela 6 - Temperatura cutânea em °C obtida nos sete momentos de avaliação no Grupo II

Grupo II	Pré-op.	1 ^a h	6 ^a h	12 ^a h	24 ^a h	48 ^a h	72 ^a h
Paciente nº 1	26,5	30,2	30	29,9	30	29,6	30
" nº 2	29,3	28	30	32,1	32,8	32,9	31,9
" nº 3	31	29	32	32,2	35,2	35	32,3
" nº 4	29	30,5	35,3	34,2	36,2	33,6	34,5
" nº 5	30,4	29,7	30,5	30	28	31,5	31,1
" nº 6	25	24,5	28,1	30,8	30	31	32,2
" nº 7	25,5	25,1	30,5	28,5	33,1	33,2	32,2
" nº 8	25,5	26,7	30	31,7	32	32,2	31,8
" nº 9	29	33,2	29,4	36,9	36,6	33	33,4
" nº 10	27,6	33	35,7	35,6	30	31	32,3
" nº 11	29,1	31	30	32,4	34,4	35,2	35,6

Tabela 7 - Prova U de Mann-Whitney aplicada à *CPK nos Grupos I e II

CPK	Valor encontrado
CPK - Pré-op.	0,3072 (ns)
CPK - 1 ^a h	0,5495 (ns)
CPK - 6 ^a h	0,8603 (ns)
CPK - 12 ^a h	0,4597 (ns)
CPK - 24 ^a h	0,5674 (ns)
CPK - 48 ^a h	0,6472 (ns)
CPK - 72 ^a h	0,9159 (ns)

* - CPK - creatinofosfoquinase

** - significantes em nível de 0,05.

ns - não significante

Tabela 8 -Prova U de Mann-Whitney aplicada à temperatura cutânea nos Grupos I e II

TEMPERATURA	Valor encontrado
Temperatura - Pré-op.	0,9159 (ns)
Temperatura - 1 ^a h	0,0671 (ns)
Temperatura - 6 ^a h	0,3418 (ns)
Temperatura - 12 ^a h	0,0910 (ns)
Temperatura - 24 ^a h	0,4813 (ns)
Temperatura - 48 ^a h	0,0573 (ns)
Temperatura - 72 ^a h	0,0528 (ns)

* - significante em nível de 0,05

ns - não significante

Tabela 9 - Prova de Friedman aplicada à CPK* e à Temperatura cutânea nos Grupos I e II

Variáveis analisadas (CPK e Temperatura)	Valor encontrado
CPK - Grupo I	0,0000**
CPK - Grupo II	0,0000**
Temperatura - Grupo I	0,0001**
Temperatura – Grupo II	0,0001**

*CPK - creatinofosfoquinase

** - significantes em nível de 0,05

Tabela 10 - Prova U de Mann-Whitney - medidas pré-op. e 72^a h pós-rev. de CPK* e Temperatura cutânea

Variáveis analisadas (CPK e Temperatura)	Valor encontrado
CPK - pré-op. e 72 ^a h Grupos I e II	0,0036**
Temperatura - pré-op. e 72 ^a h Grupos I e II	0,3258 (ns)

*CPK - creatinofosfoquinase

** significantes em nível de 0,05.

ns - não significante

Tabela 11 - Prova de Wilcoxon aplicada às medidas de CPK* no pré-op. e 72^a h pós-rev. nos Grupos I e II

CPK	Valor encontrado
CPK - pré-op. e 72 ^a h Grupo I	0,0469**
CPK - pré-op. e 72 ^a h Grupo II	0,0099**

*CPK - creatinofosfoquinase

** - significantes em nível de 0,05.

GRÁFICO 1 - Tempo de clampeamento arterial nos Grupos I e II

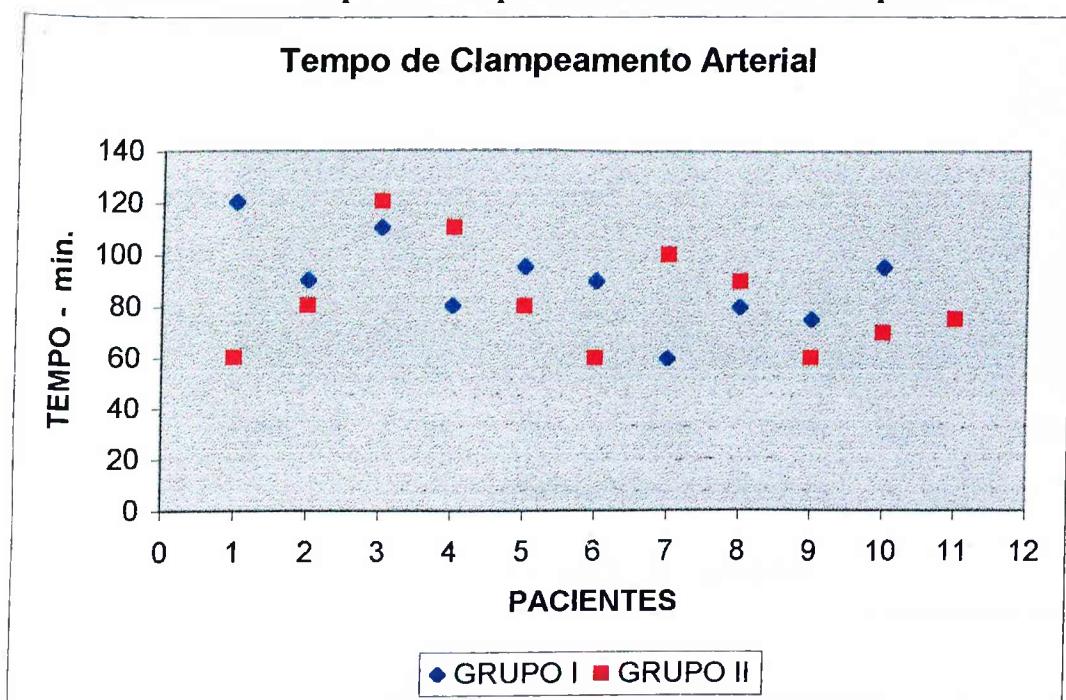
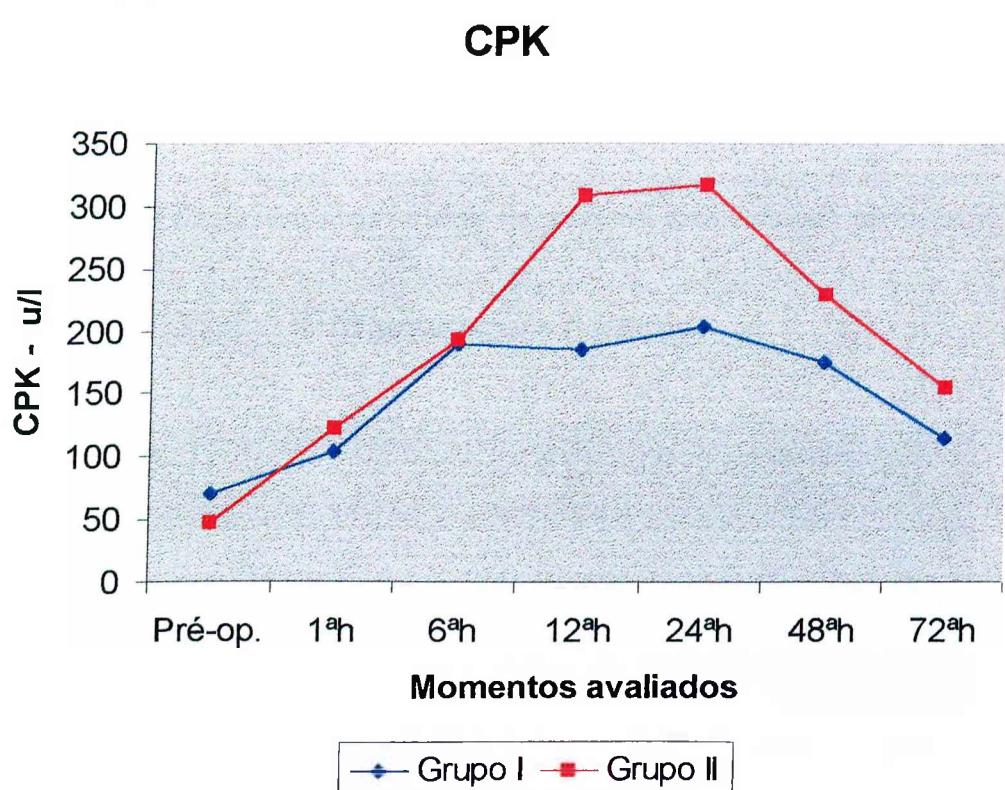
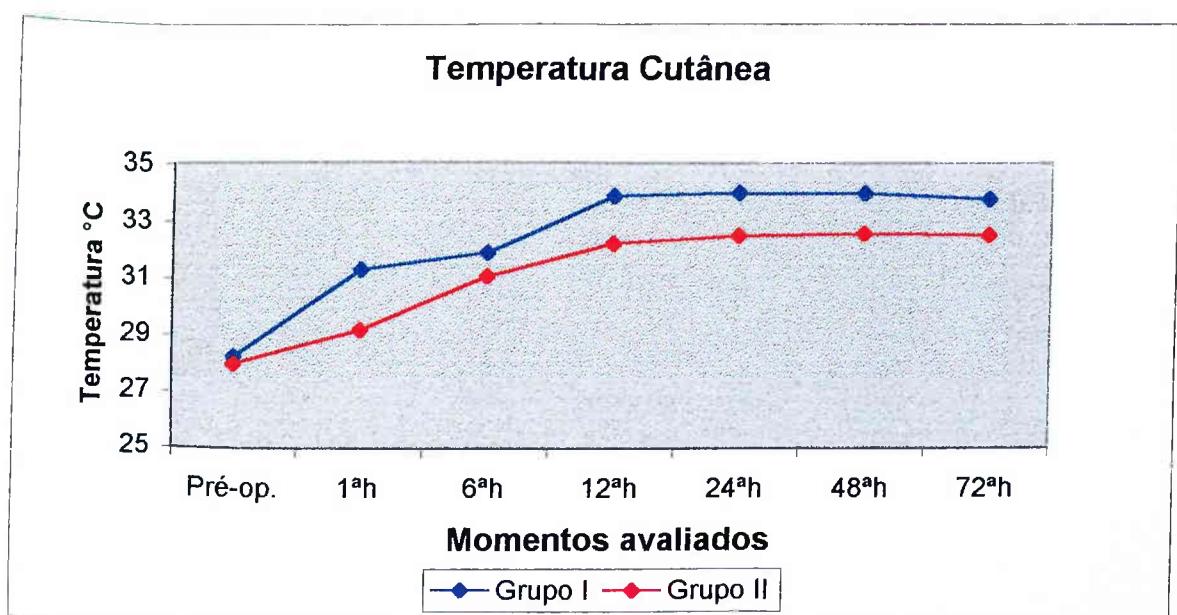


Gráfico 2 – Correlação entre os valores de CPK nos Grupos I e II



CPK- u/l - creatinofosfoquinase em unidades por litro

Gráfico 3 - Correlação entre os valores de temperatura cutânea nos Grupos I e II



FU-00012833-7