

Efeitos da pentoxifilina sobre as plaquetas e hemodinâmica de pacientes com valvopatias adquiridas, operados com circulação extracorpórea

José Manoel TANNUS FILHO *, João José CARNEIRO **, Carlos Eli PICCINATO *,
Walter Villela Andrade VICENTE **, Alfredo José RODRIGUES **, Solange BASSETO **,
Albert Amin SADER **

RBCCV 44205-307

Tannus Filho J M, Carneiro J J, Piccinato C E, Vicente W V A, Rodrigues A J, Basseto S, Sader A A - Efeitos da pentoxifilina sobre as plaquetas e hemodinâmica de pacientes com valvopatias adquiridas, operados com circulação extracorpórea. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996; 11 (3): 175-82.

RESUMO: Pentoxifilina (Trental®), vasodilatador com ação reológica, foi administrada a valvopatias adquiridas (7 pacientes - 2 reoperações), antes (1.200mg v.o./dia/3 dias) e durante a operação (1mg/kg/90 min e.v.) a fim de avaliar seus efeitos sobre as plaquetas e hemodinâmica (grupo pentoxifilina - GP) Oxigenadores de bolhas, hipotermia moderada e cardioplegia sanguínea, fria, intermitente foram usados. Hematócrito, hemoglobina, número de plaquetas e índice de agregados plaquetários circulantes, perdas sanguíneas, volume de transfusões e débito cardíaco, entre outras variáveis, foram seguidos até a 12ª hora do p.o.. Os resultados foram comparados com os de um grupo controle (GC) (6 pacientes - 1 reoperação) através de testes não paramétricos de Wilcoxon e Mann Whytnei). A pentoxifilina, protegendo as plaquetas, determinou melhores condições de coagulação e menor sangramento p.o. Entretanto, seu efeito vasodilatador foi reduzido ou nulo, sem nenhum benefício para a circulação periférica, resistência vascular sistêmica e débito cardíaco.

DESCRIPTORIOS: Doenças das valvas cardíacas, cirurgia. Circulação extracorpórea. Pentoxifilina, farmacologia. Agregação plaquetária, efeito de drogas. Hemodinâmica, efeito de drogas.

INTRODUÇÃO

A circulação extracorpórea (CEC), utilizada em operações cardíacas, determina alterações deletérias na hemodinâmica e hemostasia (1-4).

A exposição sanguínea às superfícies artificiais, a presença da interface gás-sangue dos oxigena-

dores de bolhas e as lesões vasculares são potentes estímulos para a ativação, adesão e agregação plaquetárias, como observado por FRIDEMBERG et al. (5) e HARKER et al. (6). Desse modo, ocorrerá maior formação de microagregados, plaquetopenia e disfunção plaquetária, o que contribui sobremaneira para hemorragia no período pós-operatório imediato (5-9).

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia Torácica e Cardiovascular. Departamento de Cirurgia, Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo e na Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

Apresentado ao 23º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca. Recife, PE, 20 a 23 de março, 1996.

* Da Universidade Federal de Uberlândia, MG.

** Da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP.

Endereço para correspondência: José Manoel Tannus Filho. Depto. de Operação, Ortopedia e Traumatologia - 9º andar - Campus Universitário - Ribeirão Preto, São Paulo, SP, Brasil - CEP 14048-900 - Telefax: (016) 633-0836.

Além disso, a atividade simpática, já acentuada pela própria cardiopatia, exacerba-se durante a CEC, resultando na elevação da resistência vascular sistêmica^(10,11), e na conseqüente redução do débito cardíaco⁽¹²⁾, dificultando a recuperação hemodinâmica dos pacientes.

Drogas antiplaquetárias e vasodilatadoras foram testadas por inúmeros pesquisadores⁽¹²⁻¹⁵⁾, na tentativa de reduzir estes efeitos deletérios da CEC.

O presente estudo tem por finalidade avaliar os efeitos antiplaquetários e hemodinâmicos da pentoxifilina, também conhecida por seus efeitos reológicos, em pacientes com valvopatias adquiridas e submetidos a intervenções cirúrgicas com auxílio da CEC.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 13 pacientes portadores de valvopatias adquiridas. Seis (2 masculinos) formaram o Grupo Controle (G.C.) e 7 (3 masculinos), o Grupo Pentoxifilina (G.P.). A idade variou de 18 a 62 anos (média 47,3) no 1º e de 22 a 75 anos (média 37,1) no 2º.

Nenhum paciente era diabético, tabagista, nem fazia uso de drogas antiplaquetárias e anticoagulantes. Todos apresentavam normalidade da função contrátil do ventrículo esquerdo.

O diagnóstico clínico da cardiopatia foi confirmado pelos achados eletrocardiográficos, radiológicos, ecocardiográficos e estudo hemodinâmico. (Tabelas 1 e 2).

Todos os pacientes foram operados com CEC, utilizando-se bomba de roletes (Mod. IC 5/87) e oxigenador de bolhas (Macchi Engenharia Biomédica Ltda.). O fluxo não pulsátil foi controlado de acordo com a superfície corporal e temperatura esofágica (hipotermia moderada de 28°C a 32°C).

Empregou-se hemodiluição cristalóide (até 30 ml/kg peso ou hematócrito de 27%), com o aproveitamento do perfusato restante.

Cardioplegia sangüínea fria intermitente (4°C, 5 a 10 ml/kg peso) foi infundida com módulo apropriado (Macchi Engenharia Biomédica Ltda.) a cada 20 minutos.

A anticoagulação sistêmica foi feita com heparina (Liquemine-Roche), na dose de 3 mg/kg peso. Doses adicionais foram administradas para manter o tempo de coagulação ativado (TCA) acima de 400 segundos. A neutralização da heparina foi conseguida com sulfato de protamina na proporção de 1,3:1.

A hidratação pós-operatória foi mantida na base de 500 ml/m² de superfície corporal nas primeiras 20 horas e 700 ml/m² de superfície corporal, a seguir.

Transfusões de sangue (papa e/ou plasma) foram realizadas de acordo com os parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais, para manter valores mínimos de hemoglobina de 10g/100ml e hematócrito de 35%.

Foram realizadas 3 reoperações por recidiva das valvopatias (1 no G.C.) e os tempos de operação, de CEC e de pinçamento aórtico foram semelhantes entre os grupos (Tabelas 1 e 2).

As determinações do número de plaquetas (NP)⁽¹⁶⁾ índice de agregados plaquetários circulantes (IAPC)⁽¹⁷⁾, tempo de sangramento (TS)⁽¹⁸⁾, hemoglobina (Hb) e hematócrito foram realizadas nas seguintes etapas:

- Período pré-operatório (P1) - com uma etapa (EO)
- Período intra-operatório (P2) - subdivididos em 3 etapas:

E1 - 5 minutos de CEC
E2 - 30 minutos de CEC
E3 - 30 minutos pós-CEC

TABELA 1

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO PENTOXIFILINA, QUANTO AO DIAGNÓSTICO (D), PROCEDIMENTO CIRÚRGICO (PC) E TEMPOS DE OPERAÇÃO (TC), CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA (CEC) E PINÇAMENTO AÓRTICO (PA)

PACIENTE	D	PC	TC (min)	CEC (Min)	PA (min)
M.A.P.A.	Re.Em+DLT	Prótese mecânica e biológica	420	140	83
J.G.P.	DLM+IAo+IT	Prótese mecânica e plastia tricúspide	360	191	139
R.H.V.	Re.Em+DLAo	Próteses mecânicas	355	175	146
A.S.	IM	Plastia mitral	220	75	62
R.I.S.	IAo	Prótese mecânica	270	80	70
L.H.A.	EM	Plastia mitral	150	100	86
A.A.	EM	Prótese mecânica	300	100	86
Mediana			300	100	83

DLT = dupla lesão tricúspide; DLM = dupla lesão mitral; IAo = Insuficiência aórtica; IM = insuficiência mitral

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DO GRUPO CONTROLE, QUANTO AO DIAGNÓSTICO (D), PROCEDIMENTO CIRÚRGICO (PC) E TEMPOS DE OPERAÇÃO (TC), CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA (CEC) E PINÇAMENTO AÓRTICO (PA)

PACIENTE	D	PC	TC (min)	CEC	PA
D.A.R.	DLAo	Prótese mecânica	250	95	71
D.H.	EM+IT	Próteses biológicas	300	105	90
M.C.B.	Re.EMo	Prótese mecânica	335	100	76
N.R.N.	EM	Plastia mitral	180	53	28
M.P.	DLAo	Prótese mecânica	330	107	85
A.D.C.	EM	Prótese mecânica	260	90	75
Mediana			300	100	83

DLT = dupla lesão tricúspide; DLM = dupla lesão mitral; IAo = insuficiência aórtica; IM = insuficiência mitral

- **Período pós-operatório (P3)** - subdividido em 2 etapas:

E4 - 1ª hora de pós-operatório
E5 - 1º dia de pós-operatório

As perdas sanguíneas e transfusões de papa de hemácias e/ou plasma foram monitoradas até a 12ª hora do pós-operatório.

As variáveis hemodinâmicas (débito cardíaco, resistência vascular sistêmica, pressões arterial média, atriais direita e esquerda e frequência cardíaca), assim como as temperaturas do hálux e do esôfago também foram avaliadas em diferentes etapas:

- **Período pré-operatório (P1)** - etapa E0 (pré-anestesia)
- **Período intra-operatório (P2)** - subdividido em 7 etapas: E1 (pós-anestesia), E2 (pré-CEC), E3 (fase de esfriamento da CEC), E4 (fase de manutenção da CEC), E5 (final da CEC), E6 (pós-CEC), E7 (final da operação).
- **Período pós-operatório (P3)** - subdividido em 12 etapas (E8 a E19), correspondentes a cada hora após o término da operação.

O débito cardíaco (DC) foi medido, pela técnica da termodiluição descrita por GANS e SWAN⁽¹⁹⁾ e a resistência vascular sistêmica (RVS) foi calculada pela fórmula:

$$RVS = \frac{PAM - PAD}{DC} \times 80$$

A pressão de átrio esquerdo (PAE) foi monitorizada através de cateter introduzido diretamente no átrio esquerdo pela técnica de Sader*

A administração da pentoxifilina iniciada 3 dias antes da operação (1.200 mg vo/dia) foi mantida no intra e pós-operatório por infusão endovenosa (1

mg/kg peso). Cada dose foi diluída para 60 ml de solução glicosada 5% e administrada em 90 minutos, repetida a cada 6 horas, a partir da indução anestésica.

A análise estatística dos dados obtidos foi realizada através dos testes não paramétricos de Wilcoxon e de Mann-Whitney. O nível de significância foi estabelecido em 0,10.

RESULTADOS

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, quanto a idade, peso, altura, superfície corporal e tempo de operação, CEC e de pinçamento aórtico.

A Tabela 3 contém os valores do NP, IAPC e TS. Ambos os grupos apresentaram reduções significativas do NP nas etapas E1, E2, E3, E4 e E5 em relação aos valores pré-operatórios (EO). Entretanto, ele foi significativamente superior no G.P. nas etapas E2, E3, E4 e E5.

Houve redução do IAPC (normal de 0,80 a 1,00) em todas as etapas no G.C., enquanto no G.P. ela ocorreu apenas nas etapas E1, E2 e E3. Todavia, o IAPC foi maior no G.P. aos 30 minutos e após a CEC (Tabela 3).

O TS mostrou-se alargado nos dois grupos nas etapas de E1 a E4, com volta aos valores basais no 1º dia após a operação (E5). Ele foi significativamente menor no grupo tratado aos 30 minutos e após a perfusão (E2 e E3), assim como no 1º dia após a operação (Tabela 3).

As perdas sanguíneas e os volumes de transfusões, acumulados nas 1ª, 6ª e 12ª horas de pós-operatório, foram significativamente menores no G.P. (Tabela 4).

A R.V.S do G.C. apresentou elevação significativa nas fases de esfriamento, manutenção, final

* Sader A.A: Manometria do átrio esquerdo no P.O. de operação cardíaca. Trabalho apresentado ao XXIX Congresso Brasileiro de Cardiologia. Fortaleza, 1973.

TABELA 3
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES MEDIANOS DO NÚMERO DE PLAQUETAS ($\times 1000 \text{ MM}^3$), ÍNDICE DE AGREGADOS PLAQUETÁRIOS CIRCULANTES E TEMPO DE SANGRAMENTO (SEG), DOS GRUPOS CONTROLE (GC) E PENTOXIFILINA (GP)

ETAPA	NP		IAPC		TS	
	GC	GP	GC	GP	GC	GP
E0	226,0	200,0	0,92	1,00	97,5	105,0
E1	117,5+	130,0+	0,57+	0,65+	265,0+	145,0+
E2	87,5+	125,0*	0,37+	0,70+*	400,0+	170,0+*
E3	75,0+	102,0+*	0,55+	0,80+*	225,0+	135,0+*
E4	78,7+	117,0+*	0,77+	0,80	171,5+	120,0+
E5	110,0+	137,5+*	0,82+	0,90	120,0	100,0+

+ = diferença estatisticamente significativa em relação à etapa E0 ($p < 0,10$)

* = diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,10$)

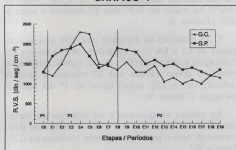
TABELA 4
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES MEDIANOS DAS PERDAS SANGÜINEAS (ML) E VOLUMES DE TRANSFUÇÕES DE SANGUE E/OU PLASMA (ML), ACUMULADAS NAS 1ª, 6ª E 12ª HORAS DE PÓS-OPERATÓRIO DOS GRUPOS CONTROLE (GC) E PENTOXIFILINA (GP)

HORAS (h)	PERDAS SANGÜINEAS		TRANSFUÇÕES SANGÜINEAS	
	GC	GP	GC	GP
0-1 h	116,7	65,0*	308,3	84,2*
0-6 h	237,8	117,1*	511,6	167,1*
0-12 h	304,6	155,7*	565,0	167,1*

* = diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,10$); GC = Grupo Controle; GP = Grupo Pentoxifilina

e após CEC, comparativamente ao valor basal, enquanto que no G.P. ela aumentou somente na fase de manutenção (E4). Entretanto, neste grupo, ela permaneceu mais elevada da 1ª à 4ª hora, para depois reduzir até a 12ª hora. Não houve, porém, diferença significativa entre os grupos em nenhuma das etapas do estudo (Gráfico 1).

GRÁFICO 1

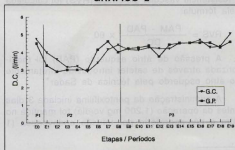


Resistência vascular sistêmica (R.V.S. - div/seg/cm²) em mediana, dos grupos controle (G.C.) e pentoxifilina (G.P.) nas diferentes etapas dos períodos pré, intra e pós-operatório.

O D.C. foi significativamente maior no G.C. após a indução anestésica e pré CEC. Em ambos os grupos, em nenhum momento do pós-operatório registraram-se valores do D.C. significativamente mais elevados que os basais (Gráfico 2).

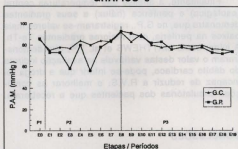
Não houve diferenças significantes entre a pres-

GRÁFICO 2



Débito cardíaco (DC - l/min) em mediana, dos grupos controle (G.C.) e pentoxifilina (G.P.) nas diferentes etapas dos períodos pré, intra e pós-operatório.

GRÁFICO 3



Pressão arterial média (P.A.M. - mmHg) em mediana, dos grupos controle (G.C.) e pentoxifilina (G.P.) nas diferentes etapas dos períodos pré, intra e pós-operatório.

são arterial sistêmica nos dois grupos (Gráfico 3), e a frequência cardíaca foi mais elevada no G.C. no período pré-operatório e após a indução anestésica, invertendo-se na etapa pós CEC e ao final da operação.

Não houve correlação entre a queda e a elevação das temperaturas do esôfago (Te) e do hálux (Th) em ambos os grupos, sendo esta última significativamente menor no G.P. a partir da 4ª hora de pós-operatório. O gradiente Te-Th, acompanhando as variações da temperatura do hálux, foi maior no G.P. da 6ª até a 12ª hora (Gráfico 4).

COMENTÁRIOS

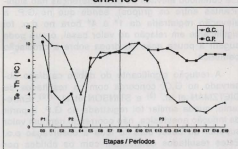
A pentoxifilina é uma metilxantina com efeitos hemoreológicos e antiplaquetários bem conhecidos, porém com ação vasoativa e hemodinâmica controversa (20-29).

A análise dos resultados obtidos com a contagem das plaquetas concorda com os dados descritos por vários pesquisadores (5, 7, 8, 13, 14, 30). Houve redução do número de plaquetas no início da CEC (hemodiluição), que se manteve até o pós-operatório. Entretanto, no G.P. esta redução foi significativamente menor em E2, E3, E4 e E5. O índice de agregados plaquetários foi menor no G.C. em todas as etapas do estudo, sendo significativamente maior no G.P. em E2 e E3, o que demonstra a proteção da droga contra a maior ativação plaquetária *in vivo*.

O alargamento do tempo de sangramento (> 300 segundos), descrito por muitos autores (6,31-33) relacionado às alterações plaquetárias durante a CEC, foi significativamente maior no G.C. em E2, E3 e E4, evidenciando melhor função plaquetária no G.P.

HARKER et al. (6) e ZUHDÍ et al. (30) demonstraram que a hemodiluição é a responsável pela queda nos valores da hemoglobina e do hematócrito,

GRÁFICO 4



Gradientes das temperaturas do esôfago e do hálux (Te - Th - °C), em mediana, dos grupos controle (G.C.) e pentoxifilina (G.P.) nas diferentes etapas dos períodos pré, intra e pós-operatório.

durante a CEC, fato também observado no presente estudo. Entretanto, considerando-se que a hemodiluição foi igual e constante em ambos os grupos, níveis mais elevados de hematócrito e hemoglobina encontrados no G.P. podem ser explicados pelo menor sangramento registrado em seus pacientes (Tabela 5).

Por outro lado, vários autores (31-35) correlacionaram as perdas sanguíneas aos traumas vasculares e dos componentes do sangue. HANKER et al. (8) e GARCIA et al. (36) demonstraram que o sangramento também guarda relação estreita com o número e função das plaquetas circulantes. Neste estudo o G.P. apresentou maior número de plaquetas e índice de agregados plaquetários circulantes, o que demonstra a ação protetora da pentoxifilina sobre estes elementos e explica o menor sangramento observado no referido grupo.

A resistência vascular sistêmica elevou-se em ambos os grupos durante a CEC, sendo estes resultados semelhantes ao de vários autores (4, 10, 11).

TABELA 5
DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES MEDIANOS DA HEMOGLOBINA (Hb) E DO HEMATÓCRITO (HcT), DOS GRUPOS CONTROLE (GC) E PENTOXIFILINA (GP)

ETAPA	Hb		HcT	
	GC	GP	GC	GP
E0	14,9	13,7	41,0	40,0
E1	9,8+	9,8+	29,0+	30,0+
E2	9,2+	11,4+*	28,5+	34,0+*
E3	10,1+	11,8+*	29,5+	34,0+
E4	12,1+	13,5	34,0	39,0
E5	12,4+	12,1	38,0	36,0

+ = diferença estatisticamente significativa em relação à etapa E0 (p<0,10); * = diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p<0,10); GC = Grupo Controle; GP = Grupo Pentoxifilina.

Ela continuou elevada no p.o. (diferenças não significantes entre os grupos), sendo que no G.P. a elevação registrada da 1ª à 4ª hora no p.o. foi significativa em relação ao valor basal, o que pode sugerir a pouca ação da droga sobre a circulação periférica.

A redução significativa do débito cardíaco observado no G.C. concorda com os resultados de DIETZMAN et al. (3) e STINSON et al. (12). Entretanto, queda similar foi registrada no G.P. a partir da indução anestésica, não ocorrendo nenhum valor superior ao basal durante toda a observação p.o. Estes resultados contrastam com os obtidos por STINSON et al. (12) e KOUCHOUKOS et al. (39) com outras drogas vasodilatadoras, que são responsáveis por aumentos de débito cardíaco em pacientes operados com CEC.

SAKURAI & KOMAREK (28) e WATANABE et al. (29) relataram redução da pressão arterial sistêmica com a infusão e.v. de pentoxifilina além de postularem uma possível ação inotrópica. O presente estudo não demonstra tais efeitos, concordando com os resultados de EKESTRÖM et al. (24).

Finalmente, a análise das temperaturas central (esofágica) e periférica (hálux) e seus gradientes demonstra que, no G.P., registraram-se valores mais baixos na periferia, com maiores gradientes Te-Th. A julgar como MATTHEWS et al. (40), que demonstraram o valor destas variáveis na avaliação indireta do débito cardíaco, pode-se inferir que a droga foi incapaz de reduzir a R.V.S. e melhorar as condições circulatórias dos pacientes que a receberam.

CONCLUSÕES

A pentoxifilina, nas doses e técnicas de administração utilizadas, mostrou-se eficaz para, mantendo maior número de plaquetas e reduzindo a formação de agregados plaquetários, permitir melhor hemostasia e menor perda sangüínea no período de pós-operatório.

Por outro lado, apresentou reduzido ou nenhum efeito vasodilatador, sendo incapaz de, diminuindo a pós-carga, aumentar significativamente o débito cardíaco reduzido pela CEC.

RBCCV 44205-307

Tannus Filho J M, Carneiro J J, Piccinato C E, Vicente W V A, Rodrigues A J, Basseto S, Sader A A - Effects of pentoxifylline on platelets and hemodynamic of patients with acquired valvopathies, operated on with extracorporeal circulation. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1996; 11 (3):175-82.

ABSTRACT: Pentoxifylline (Trental®), vasodilator with rheologic action, was administered to patients with acquired valvopathies (7 pt - 2 reoperations) before (1,200 mg p/day/3 days) and during the surgery (1 mg/kg/90 min, i.v.) to evaluate its effects on the platelets and hemodynamic. Bubble oxygenators, moderate hypothermia and intermittent cold blood cardioplegia were used. Hematocrit, hemoglobin, circulating platelets and aggregate platelets index, blood loss and transfusion and cardiac output were followed among other variables till the 12th post-op. hour. They were compared with a control group (6 pt - 1 reoperation) by non parametric tests of Wilcoxon and Mann Whitney. Pentoxifylline, protecting the platelets, has determined better conditions of coagulation and small post-op bleeding. However, its vasodilator effect was reduced or absent, without any benefit on the periferic circulation, systemic vascular resistance and cardiac output.

DESCRIPTORS: Heart valve diseases, surgery, Extracorporeal circulation, Pentoxifylline, pharmacology, Platelet aggregation, drug effects, Hemodynamic, drug effects.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Blomback M, Noren I, Senning A - Coagulation disturbances during extracorporeal circulation and the post-operative period. *Acta Chir Scand* 1964; 127: 433-9
- 2 Bick R L - Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: pathophysiology, prevention, diagnosis and management. *Semin Thromb Hemost* 1976; 3: 59-82.
- 3 Dietzman R H, Ersek R A, Lillehei C W, Castaneda A R, Lillehei R C - Low output syndrome: recognition and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 57: 138-50.
- 4 Matthews H R, Meade J B, Evans C C - Significance of prolonged peripheral vasoconstriction after open-heart surgery. *Thorax* 1974; 29: 343-8.
- 5 Friedenberg W R, Myers W O, Beathard J, Kummer D J, Sautter R D - Platelet dysfunction associated with

- cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 298-305.
- 6 Harker L A, Malpass T E, Bronson H E, Hassel E, Slichter S J - Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective granule release. *Blood* 1980; 56: 824-34.
- 7 Dutton R C, Edmunds Junior L H, Hutchinson J C, Roe B B - Platelet aggregate emboli produced in patient during cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 67: 258-65.
- 8 De Leval M R, Hill J D, Mielke C H, Macur M F, Gerbode F - Blood platelets and extracorporeal circulation: kinetic studies on dogs on cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 144-50.
- 9 Gomes M M & Mc Goon D C - Bleeding patterns after open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970; 60: 87-97.
- 10 Sanger P W, Robicsek F, Taylor F, Rees T T, Stan R E - Vasomotor regulation during extracorporeal circulation and open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40: 355-71.
- 11 Gordon R J, Ravin M, Daicoff G R - Changes in arterial pressure, viscosity and resistance during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 552-61.
- 12 Stinson E B, Holloway E L, Derby G C, Copeland J G, Beulher D L, Griepff B R - Control of myocardial performance early after open-heart operations by vasodilator treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 523-59.
- 13 Nuutinen L S, Pihlajaniemi R, Saarela E, Karkola P, Hollmen A - The effect of dipyridamole on the thrombocyte count and bleeding tendency in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 295-301.
- 14 Kevin H T, Christakis G T, Weisel R D et al. - Dipyridamole preserved platelets and reduced blood after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 332-41.
- 15 Aren C, Pedersen K, Radegran K - Effects of prostacyclin on platelet activation and postoperative blood loss in coronary bypass. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 49-54.
- 16 Brecher G & Cronkite E - Morphology and enumeration of blood platelets. *J Appl Physiol* 1950; 3: 365-77.
- 17 Wu K K & Hoak J C A - A new method for the quantitative detection of platelets aggregates in the patients with arterial insufficiency. *Lancet* 1974; 19: 924-6.
- 18 Duke W W - The relation of blood platelets to hemorrhagic disease: description of a method for determining the bleeding time and coagulation time and a report of three cases of hemorrhagic disease relieved by transfusion. *JAMA* 1910; 14: 1185-9.
- 19 Gans W & Swan H J - Measurement of blood by thermodilution. *Am J Cardiol* 1972; 29: 241-6.
- 20 Müller R & Lehrach F - Haemorrhological and cerebrovascular disease: multifunctional approach with pentoxifylline. *Current Med Res Opin* 1981; 7: 253-63.
- 21 Nishio T, Toshima Y, Matsumo Y - Effects of pentoxifylline on cell shape, ATP content and deformability in rabbit erythrocytes under hyperosmolar conditions. *Int J Biochem* 1982; 14: 915-20.
- 22 Schneider R, Schmid-Schoenbein H, Kiesewetter H - The rheological efficiency of parenteral pentoxifylline (T R) in patients with ischemic brain lesion. *Eur Neurol* 1983; 22: (Suppl.1) 98-104.
- 23 Nenci G G - Effect of pentoxifylline on platelet aggregation. *Pharmatherapeutica* 1981; 2: 532-8.
- 24 Ekeström S, Liljeqvist L, Nordhus O - Central haemodynamics and coronary arterial blood flow after administration of pentoxifylline to patients with coronary artery disease. *Methods Clin Pharmacol* 1978; 3: 233-8.
- 25 Nordhus O, Ekeström S, Liljeqvist L - Effects of pentoxifylline on central hemodynamics in patients with congestive heart failure. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 20: 217-20.
- 26 Oropello J M, Amin D, Klapholtz A et al. - Effects of pentoxifylline on hemodynamics, oxygen transport, and tissue metabolism in experimental severe hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991; 19: 1540-4.
- 27 Suren A, Bauer F R, Rosekranz B, Bircher J - Effect of pentoxifylline on liver plasma flow in normal man. *J Clin Pharmacol* 1991; 41: 233-7.
- 28 Sakurai M L & Komarek J - Comparative studies of 3,7 dimethyl-1-(5-oxo-hexyl) xantine and theophylline on cardiac function. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1974; 209: 342-8.
- 29 Watanabe H, Furukawa Y, Chiba S - Cardiovascular effects of aminophylline and pentoxifylline on intact dogs and isolated dog atria. *Jap Heart J* 1982; 23: 235-43.
- 30 Zuhdi N, Carey J, Greer A E - Hemodilution and coagulation factors in extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 43: 816-21.
- 31 Bachmann F, Mc Kenna R, Cole E R, Najafi H - The hemostatic mechanism after open-heart surgery: I. Studies on plasma factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 76-82.
- 32 Mohr R, Golan M, Rosner E, Goor D, Ramot B - Effect

- of cardiac on platelets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; 92: 715-59.
- 33 Mezzano D, Habash J, Aranda E et al. - Thrombocytopenia and platelet dysfunction during and after surgery with extracorporeal circulation. *Sangre* 1986; 31: 425-34.
- 34 Perkins H, Osborn J J, Gerbode F - Management of abnormal bleeding following extracorporeal circulation. *Ann Intern Med* 1959; 51: 658-67.
- 35 Gibbon Junior J H & Camishion R C - Problems in hemostasis associated with extracorporeal circulation. *Ann New York Acad Sci* 1964; 115: 195-8.
- 36 Garcia J B, Pakrashi B C, Mary D A, Tandon R K, Ionescu M I - Postoperative blood loss after extracorporeal circulation for heart valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65: 487-95.
- 37 Zucker M B & Borelli J - Viscous metamorphosis produced by chilling and by clotting. Failure to find specific defect of viscous metamorphosis in PTA syndrome. *Thromb Diath Haemorrhagy* 1960; 4: 425-32.
- 38 Heidrich H, Paepfer M, Barcow D, Scharlt M - The effect of pentoxifylline on central and peripheral haemodynamic: an experimental study. *Z Kardiol* 1976; 65: 385-91.
- 39 Kouchoukos N T, Sheppard L C, Kirkljn J W - Effect of alterations in arterial pressure on cardiac performance early after open intracardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 563-9.
- 40 Matthews H R, Meade J B, Evans C C - Peripheral vasoconstriction after open-heart surgery. *Thorax* 1974; 29: 338-42.
- 41 ...
- 42 ...
- 43 ...
- 44 ...
- 45 ...
- 46 ...
- 47 ...
- 48 ...
- 49 ...
- 50 ...
- 51 ...
- 52 ...
- 53 ...
- 54 ...
- 55 ...
- 56 ...
- 57 ...
- 58 ...
- 59 ...
- 60 ...
- 61 ...
- 62 ...
- 63 ...
- 64 ...
- 65 ...
- 66 ...
- 67 ...
- 68 ...
- 69 ...
- 70 ...
- 71 ...
- 72 ...
- 73 ...
- 74 ...
- 75 ...
- 76 ...
- 77 ...
- 78 ...
- 79 ...
- 80 ...
- 81 ...
- 82 ...
- 83 ...
- 84 ...
- 85 ...
- 86 ...
- 87 ...
- 88 ...
- 89 ...
- 90 ...
- 91 ...
- 92 ...
- 93 ...
- 94 ...
- 95 ...
- 96 ...
- 97 ...
- 98 ...
- 99 ...
- 100 ...