

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO - CARDIOLOGIA
MESTRADO E DOUTORADO

AVALIAÇÃO ULTRA-ESTRUTURAL DA PRESERVAÇÃO MIOCÁRDICA
COM SOLUÇÃO CARDIOPLÉGICA HIPERCALÊMICA
HIPOTÉRMICA E COM NIFEDIPINA

ORLANDO C. B. WENDER

Dissertação apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em
Medicina Interna - Área de
Concentração - Cardiologia, da
Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, como requisito
para a obtenção do grau de
MESTRE EM CARDIOLOGIA.

MED
T
WG169
W469a
1987

Orientador:
Prof.Dr. Darcy de Oliveira Ilha

Porto Alegre, RS, Brasil,
Março de 1987.

A

Viviane.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pela orientação e ensinamentos.

Aos Professores e colegas Adamastor H. Pereira, Fernando A. Lucchese, Gilberto Barbosa, Ivo Nesralla, Jair Saadi, João Ricardo Sant'Anna, Paulo R. Prates, Renato A. K. Kalil e Silvia R. Vieira por terem me dado a oportunidade de aprender Cirurgia Cardiovascular.

Aos colegas do Departamento de Ciências Morfológicas da UFRGS pela amizade e apoio.

Aos Professores Severo Barros, Chefe do Departamento de Patologia e Maurício Andujar, Responsável pelo Setor de Microscopia Eletrônica, Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, pelo preparo e interpretação do material.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Cardiologia, da UFRGS, por terem me dado a oportunidade de freqüentá-lo.

Ao Professor Darcy de Oliveira Ilha, pela amizade, exemplo e orientação no presente trabalho.

Ao Professor Luiz F. Schneider pela colaboração no preparo do material.

Ao biólogo José Roberto Goldim pela avaliação estatística.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1	34
Figura 2	34
Figura 3	34
Figura 4	34
Figura 5	34
Figura 6	34
Figura 7	37
Figura 8	37
Figura 9	37
Figura 10	37
Figura 11	37
Figura 12	37

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela I	22
Tabela II	25
Tabela III	29
Tabela IV	31

MED
T
WG169 W469a 1987

05920755

[000130599] Wender, Orlando Carlos Belmonte.
Avaliacao ultra-estrutural da preservacao
miocardica com solucao cardioplegica
hipercalemica hipotermica e com nifedipina.
1987. xii, 51 f. : il.

S U M Á R I O

	Página
DEDICATÓRIA	ii
AGRADECIMENTOS	iii
LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABELAS	vi
RESUMO	ix
SUMMARY	xi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1. Metabolismo cardíaco	4
2.2. A isquemia e o cálcio	6
2.3. Reperfusão	8
2.4. A solução cardioplégica	11
2.5. Antagonistas do cálcio na cardioplegia	13
2.6. A ultra-estrutura na isquemia miocárdica	17
3. PACIENTES E MÉTODOS	20
3.1. Pacientes	20
3.2. Técnica anestésica	21
3.3. Circulação extracorpórea	23
3.4. A solução cardioplégica	24
3.5. Coleta do material para microscopia	24
3.6. Microscopia eletrônica	26
3.7. Análise dos dados	27

	Página
4. RESULTADOS	28
4.1. Cirúrgicos	28
4.2. Ultra-estruturais	32
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÕES	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

RESUMO

A isquemia do miocárdio provoca injúria das células miocárdicas, que abrangem desde grau mínimo, como edema intracelular, até grau severo, como ruptura da membrana nuclear. Para a realização de cirurgias cardíacas que exigem pinçamento aórtico, são descritos vários métodos de proteção do coração, sendo a solução cardioplégica hipercalêmica hipotérmica o mais utilizado.

Foram avaliados 11 pacientes submetidos a cirurgia da válvula aórtica, divididos em 2 grupos. Grupo I: 6 pacientes, 4 homens e 2 mulheres com média de idade de $54,3 \pm 8,6$ anos; neste grupo usou-se solução cardioplégica padrão. Grupo II: 5 pacientes, 3 mulheres e 2 homens, com idade de $48,2 \pm 16,7$ anos, neste grupo adicionaram-se $250 \mu\text{g/L}$ de Nifedipina (BAY 1040) à solução cardioplégica padrão.

Os resultados clínicos foram considerados quanto à mortalidade hospitalar, incidência de arritmias e baixo débito cardíaco. A avaliação ultra-estrutural foi realizada em biópsias de ventrículo esquerdo obtidas em 3 momentos do procedimento cirúrgico: 1) previamente ao pinçamento aórtico;

2) ao final do período isquêmico e 3) aos 10 minutos de reperfusão.

A avaliação clínica não mostrou diferença entre os grupos I e II ao compararmos os parâmetros estudados.

A microscopia eletrônica mostrou proteção miocárdica adequada durante a isquemia no Grupo I e a adição de nifedipina no Grupo II apresentou preservação menos eficaz. Na reperfusão se observou injúria isquêmica em ambos os grupos, mais severas que as observadas ao fim do período isquêmico.

Concluimos que o emprego de solução cardioplégica hipercalêmica hipotérmica, durante o período isquêmico, oferece adequada preservação miocárdica, que não foi melhor com a adição de nifedipina.

SUMMARY

The myocardial ischemic causes myocardial cell injury that varies from a minimal grade, like intracellular edema, till a severe grade, like nuclear membrane rupture. During open heart surgeries with aortic cross-clamping several methods of myocardial protection have been described but the most used is the hypothermic hyperkalemic cardioplegia solution.

Eleven patients submitted to aortic valvular surgery were evaluated, divided in two groups. Group I: 6 patients, 4 men and 2 women, mean age 54.3 ± 8.6 years; in this group standard cardioplegic solution was used. Group II: 5 patients, 2 men and 3 women, mean age 48.2 ± 6.7 years. In this group 250 ug/L of Nifedipine (BAY 1040) was added to the standard solution.

The clinical features considered were the hospitalar mortality, the incidence of arrhythmias and of low cardiac output. For ultrastructural evaluation a biopsy specimen was obtained from the left ventricle at three moments of the surgical procedure: 1st) before the aortic clamping; 2nd) at

the end of ischemic period; 3rd) 10 minutes after beginning reperfusion.

The clinical evaluation did not show any difference between groups I and II if we compare the parameters studied.

The electronic microscopy showed adequate myocardial protection during ischemia in group I and the addition of nifedipine in group II showed inadequate preservation. In the reperfusion period we observed ischemic injury in both groups more severe than that observed at the end of the ischemic period.

We conclude that the use of hypothermic hiperkalemic cardioplegic solution during the ischemic period gives an adequate myocardial preservation which was not improved with the addition of nifedipine.

1. INTRODUÇÃO

A proteção do miocárdio durante os períodos de parada isquêmica do coração é um dos maiores problemas da cirurgia cardíaca. Com o intuito de diminuir a mortalidade e a morbidade associados à isquemia miocárdica, uma variedade de métodos, que diminuem os efeitos indesejados dessa isquemia, têm sido usados através dos anos. As primeiras cirurgias intracardiácas foram realizadas em normotermia, com coração batendo, sendo o órgão perfundido com baixo fluxo sanguíneo. Usou-se também a perfusão contínua, por canulação direta das artérias coronárias, quando a cirurgia era realizada na válvula aórtica ou, quando esta era competente, através de uma perfusão coronária contínua. Shumway e Griepp e cols. (1973, 1959) introduziram a proteção miocárdica hipotérmica, advogando o pinçamento aórtico único durante o ato cirúrgico, através da lavagem contínua do saco pericárdico com solução salina gelada. Na década de 60 o método mais usado foi o da isquemia cardíaca intermitente, com hipotermia moderada, no qual o cirurgião trabalha com a aorta pinçada por períodos de 15 a 30 minutos e retorna à perfusão coronária por períodos de 3 a 5 minutos. Nos últimos anos a técnica mais usada e

difundida é a perfusão cardíaca com solução cardioplégica hipercalêmica e hipotérmica. Muito se discute sobre qual a sua composição ideal, de tal forma que apenas no período de 1979 a 1984 foram publicados na literatura de língua inglesa 241 artigos, entre trabalhos clínicos e experimentais, abordando os mais diferentes aspectos desta técnica de proteção (Clark e cols. 1977, Clark e cols. 1979b, Ebert 1978, Griep e cols. 1973, Littlefield e cols. 1960, McGoon 1985, Nesralla, 1976).

A cardioplegia clínica foi introduzida por Melrose em 1955, através do emprego de uma solução hipertônica e hipercalêmica, resfriada, a qual se destinava a produzir a parada cardíaca e proteger o miocárdio durante o período isquêmico. Entretanto, os resultados clínicos foram inexpressivos e o conceito de parada induzida foi temporariamente abandonado. Foi em 1973 que Gay e Ebert, nos EUA, reiniciaram o uso da cardioplegia, a qual era composta por praticamente os mesmos elementos usados por Melrose, mas em concentrações diferentes. Seus resultados foram muito satisfatórios. A partir de então, começou o uso generalizado da solução potassêmica, cristalóide e hipotérmica para a proteção do miocárdio. Muitas divergências persistem em relação à composição ideal da solução cardioplégica (Buckberg 1979, Catinella e cols. 1983, Kalil e cols. 1985, Lucchese e cols. 1980).

Nos últimos anos houve um rápido crescimento de idéias com relação ao envolvimento do cálcio na progressão dos eventos do episódio isquêmico e que aumentam na reperfusão e reoxigenação. Foram Shen e Jennings (1972a, 1972b), os primeiros autores a correlacionar o dano tecidual no

miocárdio isquêmico e na reperfusão, com a entrada maciça de cálcio para dentro da célula. Clark (1977) demonstrou experimentalmente que a nifedipina prevenia o acúmulo intracelular de cálcio em corações de rato perfundido isoladamente sujeito a isquemia.

Na literatura encontram-se vários trabalhos avaliando os efeitos dos antagonistas do cálcio na isquemia miocárdica e na reperfusão, mas não clínicos, ou se realizados em humanos, os parâmetros usados para avaliar essa isquemia foram feitos através de métodos indiretos.

A presente pesquisa tem por objetivo avaliar clínica e diretamente, através de estudo ultra-estrutural, a proteção conferida ao miocárdio isquêmico e no período de reperfusão, comparando duas soluções cardioplégicas: a solução cardioplégica padrão e quando se adiciona nifedipina a esta solução.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Metabolismo Cardíaco

As cirurgias cardíacas que requerem a interrupção da perfusão coronariana implicam em isquemia miocárdica. Esta é definida como uma condição de diminuição da oferta de oxigênio secundária a uma redução na perfusão, devendo diferenciar-se de hipóxia que é uma condição de diminuição de oxigênio não obstante uma perfusão adequada, e anóxia que é uma condição de ausência completa de oxigênio, apesar de perfusão adequada (Hillis 1977).

No coração perfundido, a energia é produzida através de metabolismo aeróbico. Em condições normais (normóxia) as duas maiores fontes de energia são a glicose e os ácidos graxos. O oxigênio, vindo ao coração através do sistema coronário, produz 36 moles de trifosfato de adenosina (ATP) para cada mol de glicose metabolizada, através da fosforilação oxidativa ao nível da mitocôndria. Na isquemia, a energia produzida no miocárdio, através de metabolismo anaeróbico, fica reduzida a apenas 2 moles de trifosfato de adenosina

(ATP) para cada mol de glicose metabolizada (Belardinelli e cols. 1978, Buckberg 1979, Katz e Tada 1972, Levitsky e Feinberg 1975, Nayler, 1981).

A insuficiência na produção de mais energia durante a isquemia ocorre porque há necessidade de oxigênio para que o piruvato, produzido na glicólise, entre no ciclo de Krebs. Na ausência de oxigênio o piruvato é convertido em ácido láctico. O acúmulo de ácido láctico faz cair o pH intracelular. A acidose intracelular inibe a atividade da fosfrutoquinase, a qual é fundamental na utilização da glicose, tanto na via aeróbica, como anaeróbica, resultando em acúmulo de glicose-6-fosfato e frutose-6-fosfato. Isto não ocorre na perfusão anóxica do coração, como é visto nas preparações tipo Langerdorf. Nestas, o lactato é lavado e não há inibição da fosfofrutoquinase, de tal forma que continua a produção de energia através da via anaeróbica.

Na cirurgia, com aorta pinçada, não há lavagem do lactato e dados obtidos de preparações tipo Langerdorf não são aplicáveis (Henry e cols. 1977, Levitsky e Feinberg 1975, Rosenkranz e cols., 1983).

O efeito predominante da isquemia é a inadequada produção de energia e a inibição dos sistemas que mantêm os gradientes de sódio, potássio, cálcio e magnésio ao nível da membrana celular e organelas. A bomba de sódio é responsável pela regulação do volume celular; o mau funcionamento desta, leva a entrada de sódio para dentro da célula e diminui o gradiente intra-extracelular, há despolarização da membrana e o coração permanece parado. Com o aumento do potássio extracelular, cálcio extracelular pode entrar na célula mais rapidamente. O aumento da concentração de cálcio

citoplasmático aumenta a demanda metabólica, porque há necessidade de energia para bombear o cálcio para fora da célula e manter o gradiente transcelular. A insuficiência de bombear o cálcio pode levar a uma eventual contratatura. O magnésio, íon predominantemente intracelular é um co-fator essencial na função de determinadas enzimas da cadeia respiratória. Hipomagnesemia intracelular pode restringir a disponibilidade de energia no período pós-isquêmico (Coraboeuf 1978, Hillis e cols. 1977, Katz e cols. 1972, Mattiazzi e cols. 1979).

2.2. A Isquemia e o Cálcio

O acoplamento eletromecânico parece depender fundamentalmente da dinâmica do íon cálcio. Durante a despolarização da membrana, isto é, durante o potencial de ação cardíaco, o íon cálcio flui através da membrana para o citoplasma na fibra muscular cardíaca. Esse influxo direto e indireto (possivelmente por uma liberação regenerativa de Ca do retículo sarcoplasmático) causa um aumento na concentração de íons cálcio livre no mioplasma. No músculo relaxado, essa concentração é na ordem de 10^{-7} M. Durante a excitação, o cálcio citoplasmático livre aumenta em uma a duas vezes de magnitude, o que permite o acoplamento do cálcio a troponina levando à contração miofibrilar. Um sistema de transporte, do retículo sarcoplasmático, com alta afinidade pelo íon cálcio reduz a concentração citoplasmática de cálcio livre e isso

leva ao relaxamento das proteínas contráteis. Os íons cálcio são então estocados no retículo sarcoplasmático. Para evitar um excesso de cálcio no retículo sarcoplasmático e na mitocôndria, o íon é bombeado, via sarcolema, para fora da célula, aparentemente por um sistema de transporte que envolve a troca de sódio externo por cálcio citoplasmático (Gomes e Cols. 1980, Renter 1974).

Shen e Jennings (1972a, 1972b) fizeram os primeiros relatos mostrando o envolvimento do íon cálcio na progressão de eventos que são precipitados por um episódio isquêmico e que aumentam na reperfusão e reoxigenação. Trabalhando em cachorros, eles demonstraram que após 60 minutos de isquemia, não havia aumento significativo do cálcio no citoplasma, mas que após 40 minutos de isquemia seguidos por 10 minutos de reperfusão, havia grande aumento de cálcio no interior das células injuriadas.

John Watts e colaboradores (Watts e cols. 1980) trabalhando com corações de ratos isolados mostraram que a reperfusão após 25 minutos de isquemia, provocou uma disfunção mecânica no miocárdio 23% superior a do grupo controle e que o cálcio celular estava aumentado 2,3 vezes. Se a reperfusão era iniciado com verapamil ou com solução que continha pouco cálcio, não se alterava a função em comparação com os corações reperfundidos com a solução controle. Quando foi colocado verapamil, antes e durante isquemia, houve melhora da função cardíaca e o cálcio celular estava reduzido. Aparentemente o verapamil melhora a função, mais por diminuir a demanda energética durante a isquemia, do que por bloquear o influxo de cálcio durante a reperfusão.

Nayler (1981) fez uma importante avaliação do papel do cálcio no miocárdio isquêmico. Trabalhando com coelhos testou a hipotermia, a redução no cálcio extracelular, a introdução de um antagonista do cálcio (verapamil) e ainda o "paradoxo do cálcio" (perfusão com solução contendo menos do que 10^{-7} M de cálcio). A hipotermia teve um efeito protetor com relação ao acúmulo de Ca ao nível mitocondrial. A perfusão com baixas concentrações de Ca também tem efeito benéfico a nível mitocondrial, assim como pré-tratamento com verapamil. A reintrodução de cálcio após um período de perfusão com solução com baixa concentração desse íon, mostrou um aumento no cálcio mitocondrial. Com esses resultados observou-se que o acúmulo de cálcio ao nível das mitocôndrias foi causado pela reperfusão pós-isquêmica ou pela reintrodução de cálcio depois de um período de perfusão com pouco cálcio, esse acúmulo foi acompanhado por uma deterioração da função mitocondrial. Não há uma explicação fácil de como e porque esse influxo excessivo de cálcio ocorre durante a reperfusão.

2.3. Reperfusão

Nos últimos 15 anos tem-se dado muita importância ao momento em que volta a normalidade o fluxo sanguíneo coronariano. O momento da reperfusão pode induzir paradoxalmente, a extensão do dano isquêmico. A nível ultra-estrutural, as alterações isquêmicas iniciais, tais como: edema celular, desaparecimento das partículas de glicogênio,

edema mitocondrial, destruição de cristas mitocondriais, alterações nucleares e do retículo sarcoplasmático, podem ser revertidas com a reperfusão. Alterações ultra-estruturais isquêmicas mais severas, como distorção de linhas Z, rupturas de miofibrilas, desenvolvimento de matrizes amorfas nas mitocôndrias, ou seja, lesões irreversíveis, podem ser pioradas com a reperfusão levando à contratura, ruptura celular por edema, alterações severas no sistema microfibrilar e ruptura de mitocôndrias. Essas são as razões pelas quais é importante a proteção durante a isquemia (Engelman e cols. 1976, Hearse 1977, Kao e col. 1986). Foram Shen e Jennings (1972a, 1972b) os primeiros autores que demonstraram, com avaliação ultra-estrutural, que a reperfusão provocava injúria miocárdica, como edema celular, alterações mitocôndrias e lesão no sistema microfibrilar.

Hearse (1977, 1974, 1978) e Nayler (1982) com seus colaboradores, foram os responsáveis pela popularização do conceito da injúria da reperfusão que eles definem como morte ou lesão celular causada pela reperfusão em contraste com morte ou lesão celular causada pela isquemia que a precedeu. Paradoxalmente o miocárdio, para continuar viável, necessita da reperfusão.

Em revisão sobre a injúria da reperfusão, Nayler e colaboradores (1986) evidenciaram que a situação é bastante complexa e que vários são os fatores envolvidos na progressão de lesão reversível a irreversível, tais como temperatura, duração do episódio isquêmico, grau de isquemia e composição da solução na reperfusão. O efeito da reperfusão após longos períodos de isquemia, depende se há ou não células lesadas.

Nas células lesadas, a reperfusão pode acelerar sua morte, pois nessas circunstâncias há um rápido acúmulo de cálcio e alterações grosseiras na ultra-estrutura, tais como: descontinuidade do sarcolema, edema mitocondrial, depleção do glicogênio e marginalização da cromatina nuclear. O cálcio acumulado é de origem extracelular, a sua via de entrada não está definida.

Metzdorff e A. Starr (1986) e Rousou e cols. (1982), após observações clínicas em corações que eram reperfundidos antes de um aquecimento adequado recobrava a função em piores condições do que corações reperfundidos em normotermia. Testaram essa hipótese em miocárdio isolado de rato e mostraram que a reperfusão hipotérmica pós-isquemia é deletérea à integridade celular e à recuperação funcional do coração.

Rosenkranz e Buckberg (1983) revisando seu estudo sobre proteção miocárdica concluem que durante a reperfusão cirúrgica, o cirurgião tem importante papel na prevenção e na reversão do dano da reperfusão. Seus últimos trabalhos (Sjostrand e cols. 1986, Allen e cols, 1986a e 1986b). mostraram que atuando-se na pressão da reperfusão, na maneira em que é feita a descompressão das cavidades cardíacas, na duração e, principalmente, na composição do reperfusato a lesão miocárdica pode ser significativamente atenuada, na medida em que pode controlar a temperatura e a composição da solução sangüínea.

2.4. A Solução Cardioplégica

Devido à interrupção da perfusão coronária nas cirurgias cardíacas com pinçamento aórtico, várias medidas têm sido tomadas para evitar ou reduzir o dano isquêmico do miocárdio.

Um dos métodos mais difundidos é a cardioplegia farmacológica, que tem por objetivo evitar as consequências da isquemia, produzindo um ambiente no qual a demanda energética é reduzida, enquanto a energia é produzida para suprir essa demanda. Para Buckberg (1979), os principais pré-requisitos para o uso clínico de uma solução cardioplégica são:

- a) proteger o coração do dano isquêmico mais do que produzir dano em virtude de sua composição;
- b) distribuição em todas as regiões do miocárdio em quantidade suficiente para produzir os efeitos desejados;
- c) propiciar condições de que possa ser de uso repetitivo, se necessário, para cirurgias longas e
- d) que tenha sido testada adequadamente nos laboratórios em condições semelhantes à prática clínica.

Melrose e cols. (1955) defendia que o uso de uma solução sangüínea normotérmica com citrato de potássio, hipertônica, gelada com pH 7,8 produziria parada cardíaca e facilitaria a cirurgia cardíaca. Os resultados clínicos com a solução de Melrose foram desapontadores e o uso de cardioplegia clínica foi abandonada por duas décadas. Esse mau resultado foi

devido mais às altas concentrações de seus constituintes, principalmente potássio (20U mEq/l), do que a inadequada composição.

A partir dos estudos de Reidemeister (1967), Kirsch (1972) e Hearse (1976) e seus colaboradores, na Europa, e por Gay e Ebert (1973) nos Estados Unidos, recomeçou-se o uso de cardioplegia.

Muitos trabalhos apareceram a partir de então, em busca da solução cardioplégica ideal. O grande problema reside no fato de aplicar princípios fisiológicos sólidos a modelos diferentes daqueles em que os princípios foram desenvolvidos. Em corações excisados a solução cardioplégica fixa o meio extracelular e ali permanece enquanto a aorta está pinçada.

Em vivo, o fluxo sangüíneo coronário colateral lava a solução cardioplégica. Este fluxo colateral aumenta durante a parada, especialmente em corações hipertróficos e em doenças das artérias coronárias (Bretschneider 1980).

Ellis e Ebert (1977) estudaram os efeitos da cardioplegia potassêmica em corações de cachorros, nos quais tinha sido induzida a hipertrofia ventricular esquerda. Foram feitos quatro grupos e estudados depois de uma hora de isquemia global. Trifosfato de adenosina foi melhor preservado nos grupos em que a perfusão foi hipotérmica com ou sem potássio. Porém, Kay e cols. (1978) mostraram que a combinação de hipotermia, potássio e procaína era significativamente superior a outras combinações testadas.

Wright e colaboradores (1978), estudaram a solução cardioplégica potassêmica em normotermia, usando cães. Provocaram 60 minutos de pinçamento aórtico seguido de 30 minutos de reperfusão. Foi feito estudo da contratilidade e

do metabolismo. A função ventricular e preservação dos compostos de grande energia do miocárdio, foram significativamente melhores quando se usou cardioplegia com potássio, comparando-a com o grupo que não usou cardioplegia. Mas foi observada depressão da contratilidade seguida de isquemia e reperfusão, sugerindo que só a cardioplegia potassêmica não dava uma proteção intra-operatória adequada.

A partir de então, vários trabalhos clínicos e experimentais, avaliando diversos parâmetros, mostram a boa proteção miocárdica oferecida pela solução cardioplégica hipercalêmica, hipotérmica. (Matsuda e cols. 1986, Moram e cols. 1986, Pereira e cols. 1981, Pereira e cols. 1983, Roe e cols 1977, Heydorn e cols. 1979).

2.5. Antagonistas do Cálcio na Cardioplegia

A partir de estudos experimentais, foi que Clark e cols. (1977), demonstraram que a nifedipina prevenia o acúmulo intracelular de cálcio, em músculo cardíaco de animais sujeitos à isquemia. A hipótese foi testada em cachorro com modelo análogo ao usado em cirurgia cardíaca. No grupo em que foi usada a nifedipina, as alterações isquêmicas, observadas ao microscópio ótico, foram menos importantes que as do grupo controle. Neste grupo, todos os cães (n=7) não suportaram a saída de perfusão, apesar do uso de agentes inotrópicos, enquanto no grupo tratado todos (n=6) os cachorros saíram de

perfusão, alguns usando agentes inotrópicos e/ou cloreto de cálcio.

P. Henry e R. Clark juntamente com seus colaboradores, publicaram vários trabalhos (Christlieb e cols. 1981, Clark e cols. 1981c, Clark e cols. 1979b, Clark e cols. 1979a, Henry e cols. 1979, Henry e cols. 1978), experimentais, demonstrando que a nifedipina tinha efeito benéfico na proteção do miocárdio isquêmico, tanto a nível hemodinâmico como estrutural. Mageé e cols. (1979), também trabalhando com cães, fazendo avaliações funcionais e microscópicas, compararam a proteção miocárdica com nifedipina e potássio, e seus resultados demonstraram que a nifedipina, quando usada em doses suficientes para causar cardioplegia, resultava em boa preservação do miocárdio, a nível estrutural, quando sujeito a isquemia global.

W. Nayler e cols. (1980), fizeram uso de verapamil, nifedipina e propranolol, com o objetivo de testar se o uso profilático dessas drogas oferecia proteção sobre a função mitocondrial de corações isquêmicos e reperfundidos de ratos. No grupo que não recebeu drogas, quando sujeito a isquemia, havia depleção dos estoques de ATP e outros fosfatos, aumentando o cálcio citoplasmático e mitocondrial, e comprometimento da fosforilação oxidativa, sendo que, na reperfusão, esses eventos aumentavam. No grupo tratado com verapamil, nifedipina e propranolol havia uma melhor proteção contra a isquemia e um menor aumento do cálcio citoplasmático e mitocondrial.

No início da década de 80, G. Magovern e cols. (1981), usando cães, fizeram modelo semelhante à cirurgia cardíaca e compararam a proteção do coração durante a isquemia, usando

solução cardioplégica potassêmica e quando era associada nifedipina. O grupo que recebeu cardioplegia com nifedipina, apresentou uma redução do conteúdo miocárdico de água, pressão de átrio esquerdo menor e uma complacência miocárdica reduzida em relação ao grupo controle. A nível estrutural, biópsias feitas antes e depois da isquemia foram inconclusivas.

Foi em 1981 que Clark e cols. (1981a, 1981b) publicaram seus primeiros trabalhos clínicos com nifedipina em uma solução cardioplégica hipotérmica, hipercaleêmica, alcalótica e hiperosmolar. Todos os pacientes da série eram de alto risco, tinham patologias variadas. A avaliação foi através de ventriculografia, enzimas, Holter e parâmetros hemodinâmicos. A liberação de CK-MB foi significativamente menor no grupo da nifedipina. Quase todos os parâmetros hemodinâmicos foram melhores após uso da cardioplegia com nifedipina e a incidência de injúria miocárdica, determinada pela cintilografia com pirofosfato, foi menor. Clark e Magovern (Clark e cols. 1983, Clark e cols. 1985), publicaram seus resultados clínicos, em serviços diferentes, com a nifedipina na cardioplegia e praticamente confirmaram os resultados acima.

Johnson e cols. (1982), usando modelo de carneiro, avaliou a prevenção da função miocárdica regional, preservação dos fosfatos de alta energia e a ultra-estrutura em miocárdio sujeitos a isquemia global a temperatura de 12°C, comparando a parada isquêmica potassêmica. Nesse mesmo ano W. Nayler e S. Boe com cols. (1982) mostravam em trabalhos experimentais, que a nifedipina em combinação com

soluções cardioplégicas hipercalêmicas, hipotérmicas tinha efeito protetor e diminuía o sequestro miocárdico de cálcio.

F. Yamamoto e cols. (1983a), avaliou o uso da nifedipina na solução cardioplégica St. Thomas. Trabalhou com músculo cardíaco de rato e mostrou que na parada isquêmica normotérmica (37°C), a nifedipina na solução St. Thomas melhorou a proteção. Esses resultados não se confirmaram em hipotermia (20°C). Os mesmos autores têm resultados semelhantes com verapamil (Yamamoto e cols. 1983b).

T. Ferguson e James Cox com cols. (1986) estudaram os efeitos eletrofisiológicos da nifedipina em modelo experimental e observaram que a administração da droga, na solução cardioplégica hipotérmica, hipercalêmica rotineiramente usada, provocou um encurtamento no tempo de parada elétrica e prolongava a sua duração quando havia nifedipina na solução cardioplégica. A ocorrência de atividade elétrica de baixa amplitude também foi reduzida no grupo da nifedipina.

W. Flameng (1976) e G. Christakis (1986), juntamente com seus colaboradores, publicaram trabalhos clínicos, prospectivos com antagonistas do cálcio, fizeram avaliações de parâmetros enzimáticos e clínicos. O primeiro grupo mostrou que a degradação de nucleotídeos durante a isquemia podia ser prevenida pela adição de nifedipina à solução cardioplégica. G. Christakis usou diltiazem e observou que no grupo da solução cardioplégica que continha o antagonista do cálcio, havia uma injúria isquêmica perioperatória menor, o metabolismo cardíaco mais adequado e prevenia hipertensão e taquicardia no pós-operatório. Entretanto, a função sistólica era muito deprimida e havia uma maior incidência de bloqueio

atrioventricular concluindo que o uso deve ser com cautela em pacientes com disfunção ventricular. Já A. Guffin e cols. (1986), trabalhando com verapamil em pacientes com cardiopatia isquêmica e função ventricular normal, mostraram que, quando a droga era colocada na cardioplegia, os paciente tiveram uma maior necessidade de marcapasso e agentes miotrópicos na saída da perfusão.

2.6. A Ultra-Estrutura na Isquemia Miocárdica

A microscopia eletrônica é um dos poucos métodos capazes de avaliar diretamente as alterações produzidas no miocárdio durante a parada isquêmica. Foi L. Vitali-Mazza e cols. (1969), os primeiros autores a publicarem resultados de avaliação ultra-estrutural, em humanos, durante o pinçamento aórtico. Nesse trabalho, em que estudaram 7 pacientes portadores de doença cardíaca congênita acianótica, descreveram muito bem as alterações, ao nível da miofibrila, sarcolema, disco interacalar, retículo sarcoplasmático, glicogênio, aparato de Golgi e, principalmente ao nível da mitocôndria, sendo que nesta organela, relataram seis tipos de alterações, desde edema discreto até condensação da matriz.

C. de Gasparis e cols. (1970) mostraram, em pacientes com patologias congênitas e valvulares, submetidos à parada isquêmica, que a mitocôndria era a primeira organela a se alterar e as alterações eram dependentes do tempo de

isquemia. As biópsias eram feitas imediatamente após a parada em intervalos não regulares.

J. Schaper e cols. (1977), avaliaram as alterações ultra-estruturais durante a isquemia, em um grupo de pacientes com patologias variadas. A parada cardíaca era feita com cardioplegia e a temperatura corporal ficava entre 28-30°C. As biópsias eram tomadas ao início da circulação extracorpórea, ao fim do período isquêmico e a última biópsia era feita após a reperfusão. Na sua avaliação observou-se uma boa correlação entre a duração da isquemia e o grau do dano ultra-estrutural. Quando o tempo de isquemia era menor que 40 minutos todas as alterações foram revertidas, isquemia entre 40-60 minutos algumas células apareceram com danos irreversíveis, e este número aumentou significativamente quando o tempo de isquemia foi maior que 60 minutos. No entanto, Engedal e cols. (1978) não observaram correlação entre injúria das estruturas celulares e o tempo de pinçamento aórtico, em pacientes com hipertrofia ventricular.

W. Flameng e cols. (1980) descreveram uma avaliação semiquantitativa da ultra-estrutura das mitocôndrias. Conforme o dano nesta organela, era dado um grau, numa escala de 0 a 4. Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia valvular, em um grupo a proteção foi feita com hipotermia tópica e outro com pinçamento intermitente. Concluíram que não havia injúria subcelular significativa no grupo que foi feita hipotermia tópica durante 60 minutos de isquemia e no grupo que foi feito clampeamento intermitente, o subendocárdio era bem preservado com períodos de isquemia até 106 minutos, no entanto, depois de 60 minutos de pinçamento

aórtico, o dano intracelular aumenta progressivamente no subepicárdio.

Carvalho e cols. (1981) estudaram, a nível ultra-estrutural, pacientes com patologias congênitas e adquiridas, a proteção oferecida ao miocárdio isquêmico pela cardioplegia, comparando com a parada cardíaca anóxica hipotérmica. As amostras foram retiradas antes e após 60 minutos do término da circulação extracorpórea. Suas conclusões mostraram que o dano miocárdico foi leve no grupo da cardioplegia e grave no grupo da hipotermia. Neste grupo as alterações mitocondriais foram mais evidentes.

Critérios bem estabelecidos a nível ultra-estrutural, funcional e bioquímico, em relação à caracterização da reversibilidade ou irreversibilidade da injúria isquêmica foi obtida por J. Schaper e cols. (1977), trabalhando com cães. Os mesmos autores (1980, 1985) publicaram resultados clínicos com esses critérios de avaliação.

3. PACIENTES E MÉTODOS

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, no período de julho a dezembro de 1986, foram estudados, prospectivamente, 12 pacientes portadores de patologia da válvula aórtica. Dividiu-se em dois grupos de seis, para estudar dois tipos de solução cardioplégica. Nos seis primeiros (Grupo I) usou-se a solução cardioplégica hipercalêmica hipotérmica, solução padrão, e nos últimos seis (Grupo II), adicionou-se nifedipina à solução. Para entrar no estudo seguiram-se os seguintes critérios: a) idade superior a 21 anos; b) cirurgia de caráter eletivo e c) não existência de outra patologia miocárdica associada.

3.1. Pacientes

No grupo I a faixa etária variou de 39 a 62 anos (54.4 ± 8.6). Quatro pacientes (66,6%) eram do sexo masculino e

dois do sexo feminino. Dois pacientes tinha insuficiência aórtica isolada, dois estenose aórtica isolada e dois apresentavam dupla lesão valvular. O eletrocardiograma de todos os pacientes, neste grupo, mostrava ritmo sinusal; dois pacientes tinham alterações inespecíficas da repolarização ventricular; um paciente, bloqueio atrioventricular de 1º grau e um tinha bloqueio de ramo esquerdo. A classe funcional (NYHA) era II em três pacientes e III em três pacientes (Tabela I). Todos faziam uso de digoxina e quatro também usavam diurético.

No grupo II um paciente foi excluído do grupo, pois, no transoperatório, além da patologia valvular, havia dissecação da aorta. A faixa etária variou de 22 a 67 anos ($48,2 \pm 16,7$ anos). Em relação ao sexo, 2 pacientes (40%) eram do sexo masculino e 3 pacientes (60%) eram do sexo feminino. Neste grupo, três pacientes tinham insuficiência aórtica e dois estenose aórtica. O eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal em todos os pacientes; um paciente apresentava alterações primárias da repolarização ventricular. A classe funcional (NYHA) era II em três pacientes e III em dois pacientes (Tabela I). Assim como no grupo I todos pacientes recebiam digoxina, dois recebiam diurético concomitantemente.

3.2. Técnica Anestésica

A pré-medicação anestésica, que o paciente recebia 45 minutos antes do início da cirurgia, tanto no grupo II como

T A B E L A I

COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS NOS DOIS GRUPOS

VARIÁVEL	GRUPO I (N=6)	GRUPO II (N=5)
IDADE (ANOS)	54,5± 8,6	48,2±16,7
SEXO		
MASCULINO	4	2
FEMININO	2	3
DIAGNÓSTICO		
ESTENOSE AÓRTICA	2	2
INSUFICIÊNCIA AÓRTICA	2	3
DUPLA LESÃO	2	-
ECG (PRÉ-OPERATÓRIO)		
RITMO SINUSAL	6	5
ALT. INESP. REPOLARIZAÇÃO	2	1
BLOQUEIO AV 1º GRAU	1	-
BLOQUEIO RAMO ESQUERDO	1	-
CLASSE FUNCIONAL (NYHA)		
II	3	3
III	3	2

OBS. DIFERENÇAS NÃO SIGNIFICATIVAS ENTRES OS DOIS GRUPOS
($P > 0,05$).

no grupo I, foi feita com solução de morfina (0,25 mg/Kg) e atropina (0,25 a 0,50 mg). A indução anestésica foi feita com tiopental sódico (3.5 mg/Kg), brometo de pancurônio (0,1 mg/Kg) e fentanil (10 mg/Kg)). A manutenção da anestesia foi feita com fentanil (10 mg/Kg) e halothano (0,5 a 1,25%). Durante o período de circulação extracorpórea, se usou fentanil (5 mg/Kg), diazepam (0,15 mg/Kg) e tiopental sódico (2 mg/Kg). A infusão de líquidos no transoperatório foi de 3 ml/Kg/h e a solução usada foi Ringer lactato e glicose a 5%.

3.3. Circulação Extracorpórea

Para circulação extracorpórea e para infusão de cardioplegia utilizou-se máquina com bombas de roletes, modelo Macchi 4, com oxigenadores descartáveis, de bolhas, modelo DMG adulto, assim como reservatório DMG. No grupo II o reservatório de cardioplegia era envolto em papel alumínio, para proteção da luz, já que a nifedipina é fotosensível. A instalação da circulação extracorpórea foi feita após heparinização (4 mg/Kg) por via intravenosa. A cânulação arterial foi feita na aorta ascendente e a drenagem venosa foi feita com cânula única colocada no átrio direito. Todos os pacientes foram operados em hipotermia moderada (28-30°C), com fluxo de 2.2 a 2.4 l/min/m², drenagem do ventrículo esquerdo via átrio esquerdo, e o saco pericárdico era irrigado com solução salina gelada durante o período isquêmico.

3.4. Solução Cardioplégica

No Grupo I usou-se a solução cardioplégica hipercaleêmica hipotérmica conforme fórmula da Tabela II. No grupo II foi usada a mesma solução com o acréscimo de nifedipina (BAY 1040) na dose de 250 $\mu\text{g}/\text{l}$ da solução.

Após o pinçamento da aorta fazia-se a aortotomia e se injetava a solução cardioplégica nos dois óstios coronários, 300 ml/m^2 , na primeira infusão e 200 ml/m^2 após 30 minutos de isquemia. Para a infusão utilizaram-se cânulas metálicas com curvatura de 103° (coronária direita) e de 60° (coronária esquerda). A solução cardioplégica não foi aspirada no átrio direito, sendo permitido o seu retorno ao oxigenador.

3.5. Coleta do Material para Microscopia

O material para estudo ultra-estrutural foi obtido em três períodos da cirurgia. A primeira biópsia foi feita logo após o início da circulação extracorpórea, com o coração perfundido e mantida a atividade elétrica e contrátil. A segunda biópsia foi realizada ao fim do período isquêmico, previamente à reperfusão. A terceira biópsia foi obtida após 10 minutos do início da reperfusão, ainda em circulação

T A B E L A I I

PREPARO DA SOLUÇÃO CARDIOPLÉGICA *

COMPOSIÇÃO	QUANTIDADE
RINGER R3 (ml)	500
SOL. GLICOSE 5% (ml)	500
CLORETO DE MAGNÉSIO (g)	3.253
CLORETO DE POTÁSSIO (g)	1.183
CLORIDRATO DE PROCAÍNA (mg)	272
BICARBONATO DE SÓDIO MOLAR (ml)	7
T O T A L (ml)	1.007

* NOS PACIENTES DO GRUPO II FOI USADA ESTA SOLUÇÃO ACRES-
CIDA DE 250 UG DE NIFEDIPINA (BAY 1040).

' PH = 7.8 , OSMOLARIDADE = 356 mOsm.

extracorpórea. As amostras foram retiradas da parte inferior da parede anterior do ventrículo esquerdo. O material foi coletado com agulha Tru-Cut (Laboratórios Travenol). Todos os espécimens foram obtidos de lugares idênticos. Imediatamente após a obtenção do material era feita a fixação em glutaraldeído e cortado em fragmentos de aproximadamente 1 mm, as porções mais próximas do epicárdio e do endocárdio eram desprezadas. O restante do material era fixado em glutaraldeído a 4% num reservatório de isopor com gelo. A seguir foram feitas quatro lavagens em sacarose com tampão cacodilato 0.4 M em pH 7.4 por 90 minutos, sendo então lavados em solução fisiológica com sacarose. Logo após o material foi desidratado em álcool e incluído em Araldite.

3.6. Microscopia Eletrônica

Foram feitos cortes semifinos de, no mínimo, 5 fragmentos de cada amostra, corados com azul de toluidina e observados ao microscópio ótico. Os cortes ultrafinos foram obtidos de, no mínimo, dois fragmentos e escolhidos pela avaliação ótica. Foram contrastados em acetato de uranila a 7%, com metanol, durante 5 minutos e posteriormente em solução de citrato de chumbo por mais 5 minutos. A seguir, foram observados e fotografados em microscópio eletrônico Zeiss EM 10.

3.7. Análise dos dados

Os dados clínico-cirúrgicos foram analisados através de estatística descritiva, utilizando-se média (\bar{x}) e desvio padrão (s). Foi utilizado teste t para dados não pareados com nível de significância de 5% (Berquó 1981).

Os dados ultra-estruturais foram analisados qualitativamente devido as suas características próprias.

4. RESULTADOS

4.1. Cirúrgicos

a) Grupo I - O tempo de circulação extracorpórea foi de 62,3 ($\pm 13,3$) minutos (Tabela III). O tempo de isquemia foi 40,6 ($\pm 8,1$) minutos. A média do volume injetado da solução cardioplégica foi de 657 (± 132) ml, sendo que em quatro pacientes a dose foi única e em dois pacientes foram feitas duas infusões. A temperatura retal no momento da reperfusão foi 35,0°C ($\pm 0,3$). Imediatamente após a abertura da pinça da aorta, dois pacientes, espontaneamente, voltaram a apresentar ritmo sinusal, três pacientes necessitaram de cardioversão única e um paciente fez fibrilação ventricular e necessitou de cardioversão tripla. Dois pacientes não apresentaram nenhum tipo de arritmia no período pós-isquemia; três pacientes apresentaram extra-sístoles ventriculares e um apresentou bloqueio atrioventricular total, mas reverteu espontaneamente antes do fechamento do tórax. Cinco pacientes necessitaram de nitroprussiato de sódio ao fim da circulação extracorpórea para reposição de volume (Tabela IV). A

T A B E L A I I I

VARIÁVEIS TRANSOPERATÓRIAS

VARIÁVEL	GRUPO I N ± DP	GRUPO II N ± DP
TEMPO DE CEC (min)	62,3±13,3	61,4±5,5
TEMPO DE ISQUEMIA (min)	40,7± 8,1	39,4±7,1
VOLUME DE CARDIOPLEGIA(ml)	657±132	600±146
TEMP. RETAL REPERFUSÃO (°C)	35,0± 0,3	35,1±0,2

CEC = CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

DIFERENÇAS NÃO SIGNIFICATIVAS, ENTRE OS DOIS GRUPOS
(p > 0,05)

interrupção da circulação extracorpórea ocorreu sem dificuldade em todo o grupo. Não se identificou, em nenhum caso, síndrome de baixo débito, no período perioperatório. Todos os pacientes tiveram alta hospitalar.

b) Grupo II - O tempo de circulação extracorpórea foi de 61,4 ($\pm 5,5$) minutos e o tempo de isquemia foi 39,4 ($\pm 7,1$) minutos. A média do volume injetado da solução cardioplégica foi de 600(± 146) ml; três pacientes receberam dose única e em dois a dose foi dupla (Tabela III). A temperatura retal no momento da reperfusão foi 35,1 ($\pm 0,2$)°C. Quatro pacientes voltaram ao ritmo sinusal no momento da reperfusão. Destes, dois fizeram fibrilação ventricular instantes após e necessitaram de cardioversão para voltar a ter atividade elétrica; em um, a cardioversão foi única e noutro, a cardioversão foi tripla (Tabela IV). O último paciente do grupo apresentou fibrilação ventricular imediatamente após a retirada da pinça da aorta e necessitou de cardioversão única. Três pacientes não desenvolveram nenhum tipo de arritmia no período pós-isquemia; um paciente fez bigeminismo e voltou a ritmo sinusal espontaneamente, antes de sair da sala de cirurgia e um paciente desenvolveu extrassístoles supraventriculares. Três pacientes necessitaram de nitroprussiato de sódio para reposição de volume. Também neste grupo, todos os pacientes saíram bem da circulação extracorpórea e não desenvolveram baixo débito no pós-operatório. Não houve óbitos até a alta hospitalar.

TABELA IV

DADOS CIRÚRGICOS APÓS REPERFUSÃO

EVENTO	GRUPO I	GRUPO II
CONVERSÃO A RITMO SINUSAL		
ESPONTÂNEA	2	4*
CV ÚNICA	3	1
CV MÚLTIPLA	1	-
NITROPRUSSÍATO DE SÓDIO	5	3
EXTRASSÍSTOLES	3	1
BAV TOTAL	1	-
BIGEMINISMO	-	1

CV = CARDIOVERSÃO, BAV = BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR

* DOS 4, 2 PACIENTES DESENVOLVERAM FIBRILAÇÃO VENTRICULAR APÓS ESTAREM EM RITMO SINUSAL E NECESSITARAM DE CARDIOVERSÃO

4.2. Ultra-Estruturais

A ultra-estrutura das células miocárdicas foi avaliada usando o material obtido pelas biópsias realizadas em três situações:

- a) no período pré-isquêmico;
- b) ao fim do período isquêmico;
- c) aos 10 minutos de reperfusão.

a) Biópsias pré-isquemia: A avaliação das células obtidas nestas biópsias, tanto no Grupo I como no Grupo II, mostram características ultra-estruturais típicas de miocárdio não isquêmico. As mitocôndrias não apresentavam edema, a matriz era densa e as cristas estavam intactas. O núcleo mostrava a cromatina distribuída regularmente. Os sarcômeros do sistema microfibrilar estavam preservados. O glicogênio estava preservado e com distribuição homogênea. Os discos intercalares e os túbulos T tinham morfologia normal (Figuras 1 e 2).

b) Biópsias ao fim da isquemia: Em relação às células observadas no Grupo I, não houve alteração das mitocôndrias; estavam muito bem preservadas, sem edema e sem ruptura de cristas. A cromatina nuclear estava bem distribuída. O sistema microfibrilar se apresentou bem conservado com poucas bandas apresentando contração. Ocorreu edema intercelular localizado ao nível dos discos intercalares. Os túbulos T apresentaram-se ligeiramente dilatados. O glicogênio estava mantido (Figuras 3 e 4).

FIGURA DE 1 A 6
MICROGRAFIAS DE MÚSCULO CARDÍACO
CORRESPONDENTES A PACIENTES DO GRUPO I

FIGURA 1 - Mostra núcleo (N), sistema microfibrilar (F), mitocôndrias (M) com aspectos normais e grande quantidade de grânulos de glicogênio (G). Membrana basal (seta) e espaço intersticial (E). X 10.500.

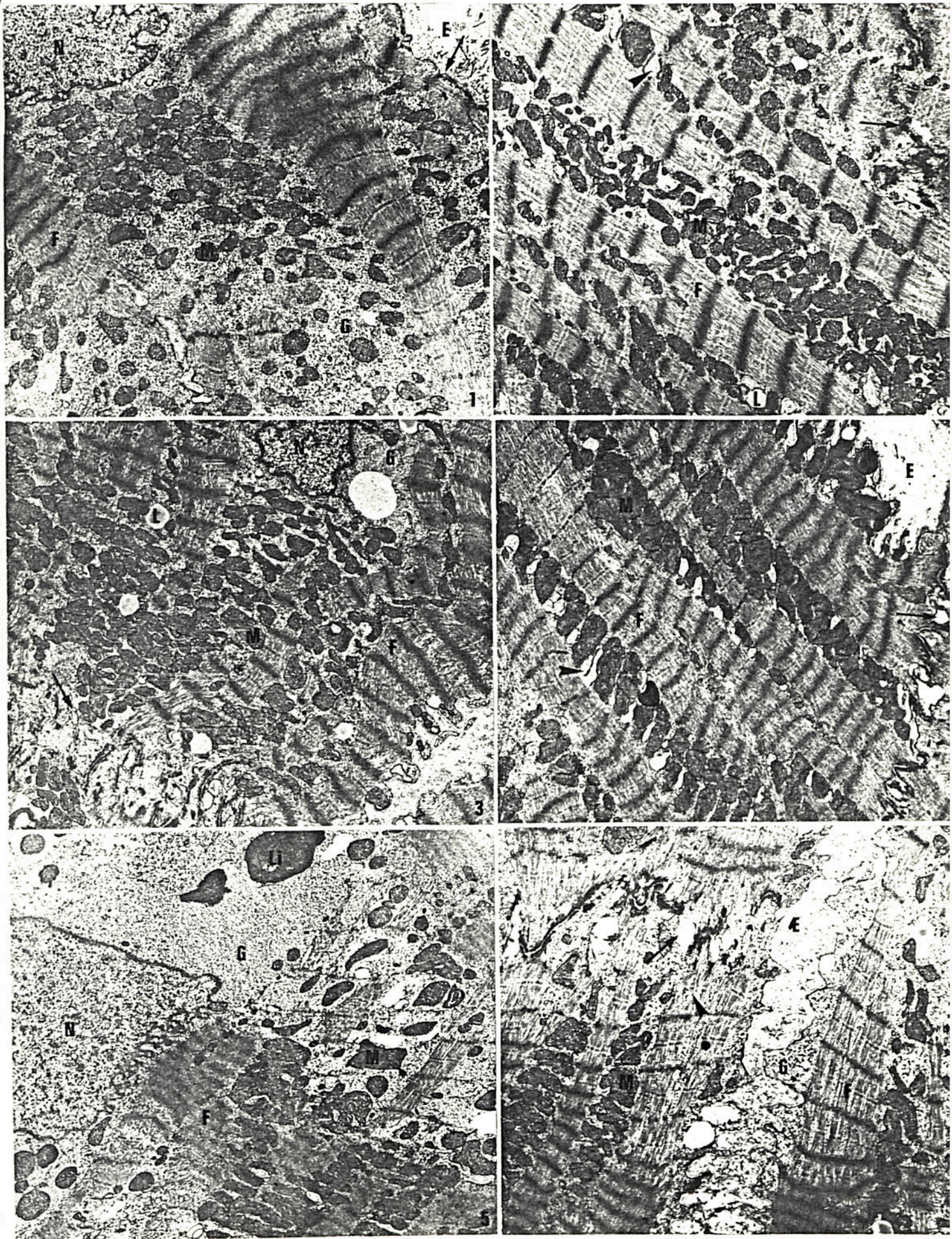
FIGURA 2 - Mostra sistema microfibrilar (F), mitocôndria (M), túbulos T (cabeça de seta), disco intercalar (seta) com aspecto normal. Grânulos de lipídio (L). X 9.600.

FIGURA 3 - Mostra núcleo (N), mitocôndria (M), sistema microfibrilar (F) de aspectos normais, glicogênio bem preservado (G), disco intercalar (seta) apresentando alguns espaços intercelulares. Grânulos de lipídio (L). X 8.300.

FIGURA 4 - Mostra sistema microfibrilar (F), mitocôndrias (M) bem preservadas, o disco intercalar (seta) mostra diversos espaços intercelulares e túbulos T (cabeça de seta) ligeiramente dilatados. Espaço intersticial (E). X 8.300.

FIGURA 5 - Mostra núcleo (N), mitocôndrias (M) bem preservadas. Grânulos de glicogênio (G) ligeiramente diminuídos. Sistema microfibrilar (F) mostrando bandas contraídas ao lado de bandas de sarcômeros relaxados. Corpúsculo denso (Li) semelhante a lisosomo. X 8.000.

FIGURA 6 - Mostra mitocôndrias (M) bem preservadas, diminuição sensível do glicogênio (G), sistema microfibrilar (F), com bandas de sarcômeros relaxadas e outras bandas contraídas. Áreas de afastamento de microfibrilas (cabeça de seta). Disco intercalar (seta) mostrando diversos espaços intercelulares. Espaço intersticial (E). X 8.300.



No material proveniente dos pacientes do Grupo II, a avaliação ultra-estrutural mostrou uma acentuada diminuição do glicogênio em todos os casos. Havia edema intracelular moderado, provocando afastamento de filamentos de actina e miosina ao nível do sistema microfibrilar. Havia grupos de sarcômeros em contração, paralelamente a sarcômeros relaxados. Os túbulos T apresentavam-se dilatados. As mitocôndrias e o núcleo estavam bem preservados em todos os casos (Figuras 7 e 8).

c) Biópsias após 10 minutos de reperfusão: A observação ultra-estrutural das células do grupo I não mostrou diferença nas mitocôndrias, as quais eram iguais às observadas no período final da isquemia. Os núcleos observados também eram iguais. O sistema microfibrilar tinha alterações importantes; bandas de sarcômeros contraídos ao lado de sarcômeros relaxados. Em relação às biópsias pré-isquemia, e ao fim da isquemia, o glicogênio estava diminuído. O edema dos túbulos T permaneceu estável (Figura 5 e 6). Em um caso (nº6) algumas células apresentavam ruptura total do sistema microfibrilar, grande edema intracelular, mitocôndrias edemaciadas, com clarificação da matriz e ruptura de cristas; o núcleo apresentava marginalização e condensação da cromatina (Figura 11).

Nas células do grupo II as mitocôndrias se apresentavam bem preservadas. Havia discreto edema nuclear. No sistema microfibrilar se identificavam bandas de sarcômeros contraídos ao lado de grandes bandas de sarcômeros relaxados. Havia acentuada diminuição do glicogênio. O edema intracelular era mais acentuado (Figuras 9 e 10). Como no Grupo I, em um caso (nº10), se identificava ruptura total de

FIGURAS DE 7 A 12
MICROGRAFIAS DE MÚSCULO CARDÍACO DE PACIENTES
DO GRUPO II E DO GRUPO I (Fig. 11).

FIGURA 7 - Mostra núcleo (N) e mitocôndrias (M) de aspectos normais. Grânulos de glicogênio (G) bastante diminuídos. Sistema microfibrilar (F) mostra bandas de sarcômeros contraídos e outros relaxados, onde se observa separação das microfibrilas (cabeça de seta) e disco intercalar (seta) mostrando diversos espaços intercelulares. Grânulo denso (Li) semelhante a lisosomo. Espaço intersticial (E). X 7.500.

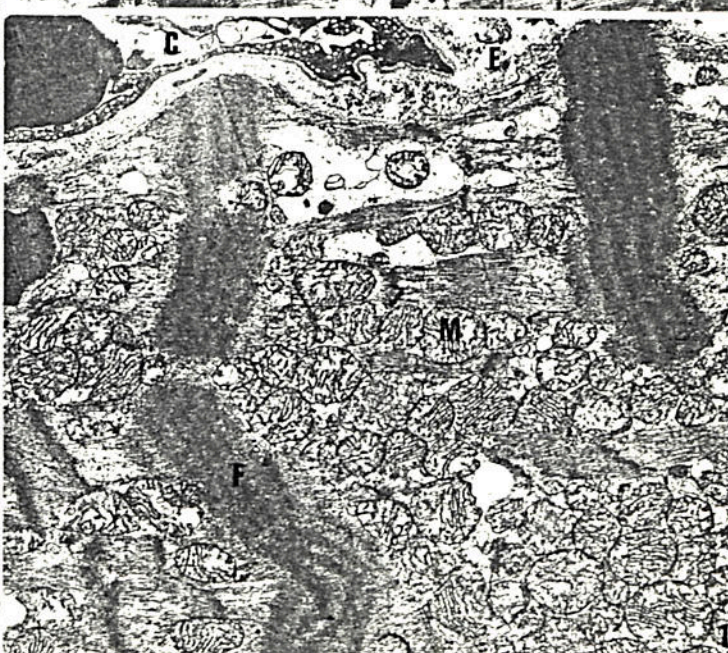
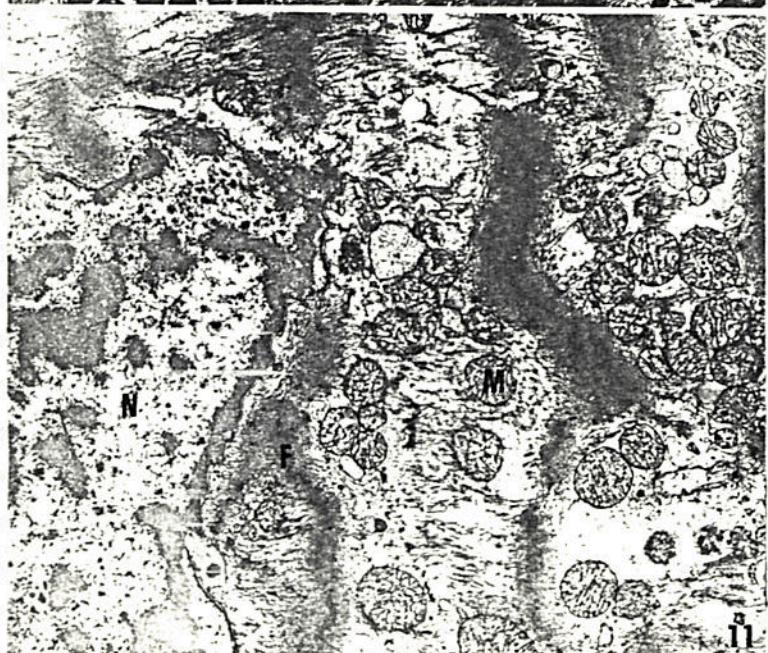
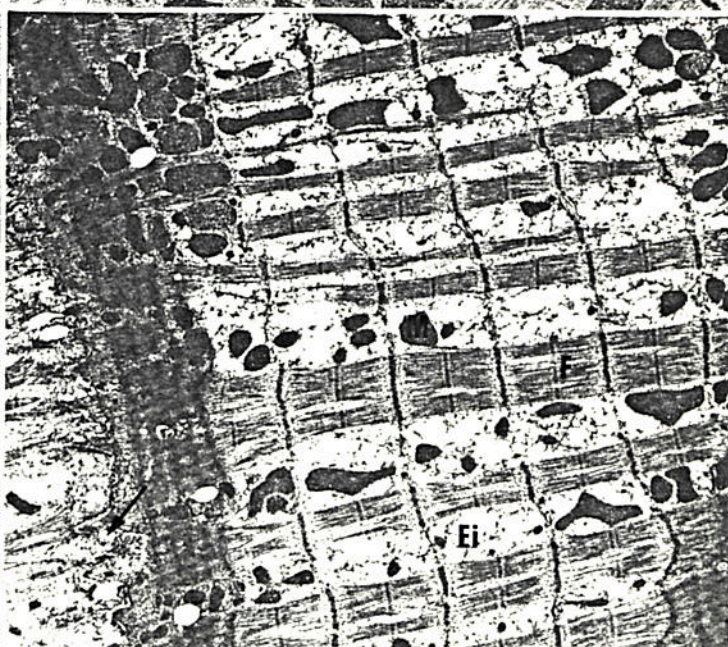
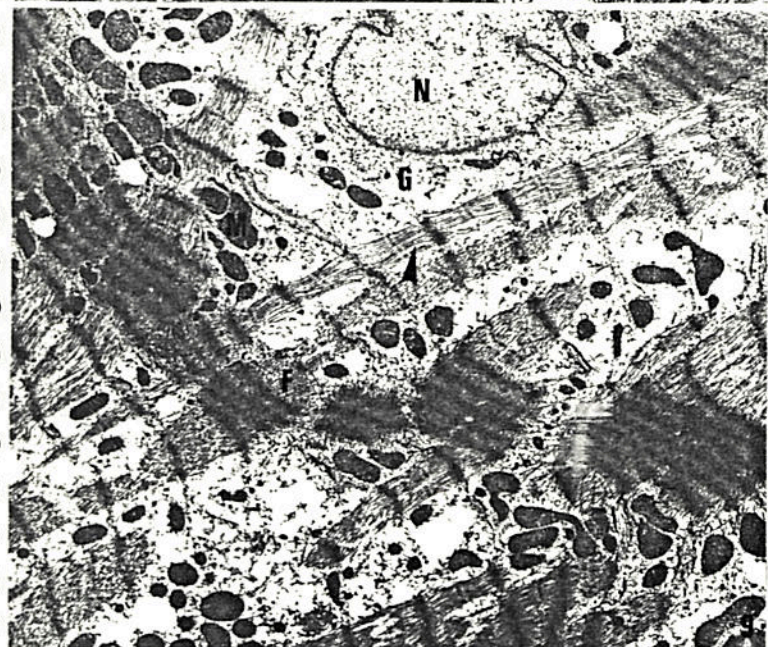
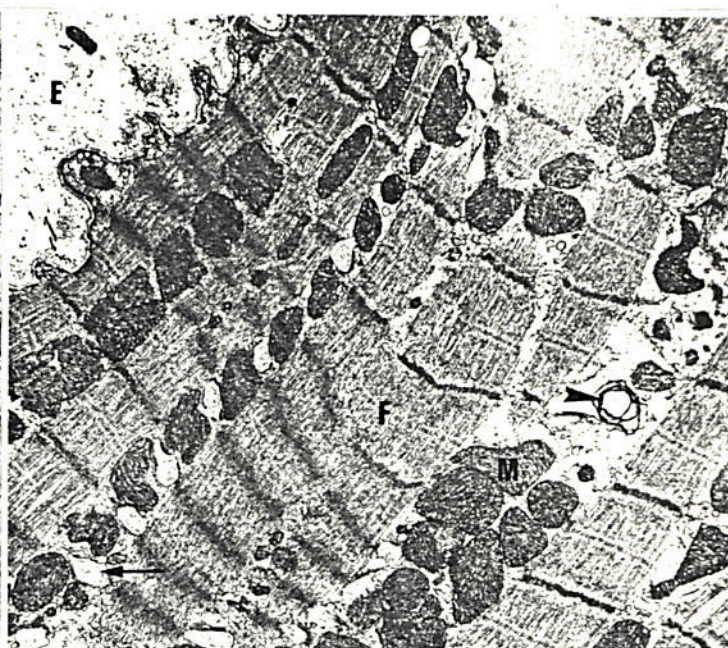
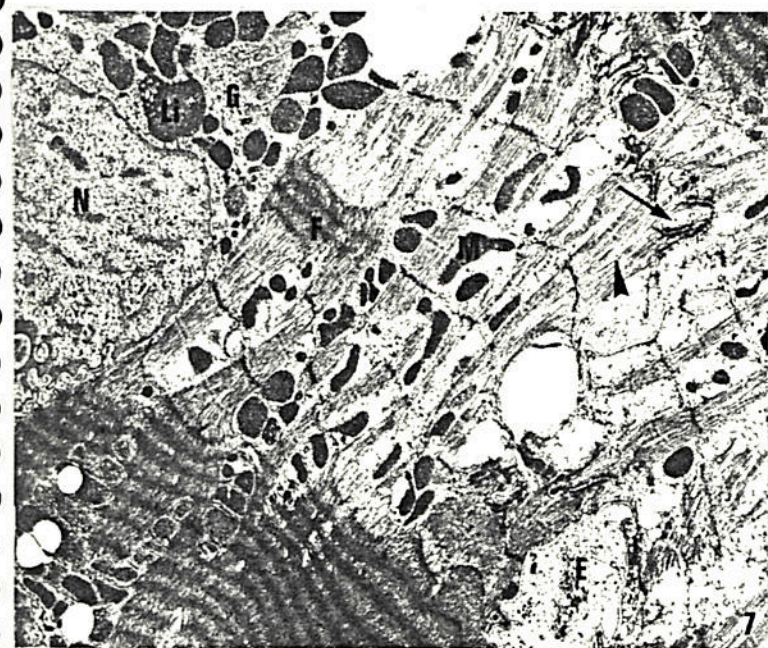
FIGURA 8 - Mostra mitocôndrias (M) e sistema microfibrilar (F) de aspecto normal, túbulos T (seta) ligeiramente dilatados. Figura mielínica (cabeça de seta), espaço intersticial (E). X 12.600.

FIGURA 9 - Mostra mitocôndrias (M) de aspectos normais, núcleo (N) de aspecto claro (edema), grânulos de glicogênio (G) praticamente ausentes, sistema microfibrilar (F) com estreitas bandas de sarcômeros contraídos, ao lado de bandas de sarcômeros relaxados, onde observa-se uma separação (cabeça de seta) das miofibrilas. X 8.500

FIGURA 10 - Mostra mitocôndria (M) de aspecto normal, sistema microfibrilar (F) com pequenas bandas de sarcômeros contraídos ao lado de largas bandas de sarcômeros relaxados, com aumento acentuado do espaço intracelular (Ei). Disco intercalar (seta). X 10.000.

FIGURA 11 - Mostra núcleo (N) apresentando marginalização e aglomeração da cromatina, mitocôndrias (M) com a matriz mais clara e desorganização das cristas e o sistema microfibrilar (F) totalmente desorganizado. X 9.500

FIGURA 12 - Mostra mitocôndrias (M) apresentando desorganização das cristas com a matriz menos densa e o sistema microfibrilar (F) completamente alterado. Espaço intersticial (E). Capilar (C). X 10.000.



5. DISCUSSÃO

Após o trabalho pioneiro de Melrose e cols. (1955) e das modificações feitas por Reidemeister (1967), Kirsch (1972), Hearse (1976) e Gay e Ebert (1973) muito se tem estudado com relação ao uso e, principalmente, a composição da cardioplegia. Em cirurgia realizada sobre a válvula aórtica, o emprego da solução cardioplégica hipercalêmica hipotérmica hiperosmolar tem aceitação universal, persistindo a discussão sobre a adição de agentes que possam aumentar a sua proteção.

O uso de antagonistas do cálcio na proteção do miocárdio tem sido defendido por Clark (1981a, 1981b, 1983, 1985, 1981c, 1977, 1979b), Magovern, (1981), Flameng (1976) e advogam, principalmente o primeiro grupo, a adição de nifedipina na solução cardioplégica. Todos os seus trabalhos sugerem que os antagonistas do cálcio têm um efeito benéfico na proteção miocárdica. Johnson e cols. (1982) não observaram vantagens no uso da nifedipina na solução cardioplégica potassêmica.

A boa preservação do miocárdio nos períodos isquêmicos usando-se solução cardioplégica hipercalemica, hipotérmica, hiperosmolar está muito bem demonstrada, inclusive com estudos ultra-estruturais, por uma série de trabalhos que são, na sua maioria, estudos experimentais (Engelmann e cols. 1976, Ellis e cols. 1977, Roe e cols. 1977, Wright e cols. 1978, Heydorn e cols. 1979, Matsuda e cols. 1986). Embora todos os estudos anteriores apresentem um modelo experimental muito adequado, os seus resultados não podem ser aplicados ou propostos clinicamente. Os problemas de comparar achados de estudos feitos em animais têm sido muito bem discutidos por Shaper, Buckberg e Hearse com seus colaboradores (Shaper e cols. 1977, Buckberg 1979, Hearse, 1977).

A microscopia eletrônica é considerada um método muito sensível para detectar dano celular precocemente durante cirurgia cardíaca. Engedal (1978) e Flameng (1980) e cols. avaliaram com estudos ultra-estruturais a proteção oferecida ao miocárdio humano usando-se hipotermia no período isquêmico da cirurgia. Seus resultados mostraram uma preservação adequada das organelas. Moran e cols. (1986), com métodos semelhantes aos usados no presente estudo, avaliaram a ultra-estrutura celular, no período isquêmico, de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, fazendo a proteção com solução cardioplégica e hipotermia. Seus resultados mostraram uma adequada preservação miocárdica.

Existe muita dificuldade em avaliar clinicamente o dano provocado durante a isquemia. A imensa maioria dos estudos são feitos com métodos indiretos, tais como quantificação enzimática, estudos hemodinâmicos e estudos radioisotópicos. No presente trabalho, se fôssemos avaliar apenas o resultado

clínico da proteção, poderíamos dizer que, tanto no grupo em que foi usada a solução cardioplégica padrão, como no grupo em que adicionou-se nifedipina à solução, a proteção foi extremamente adequada na medida em que todos pacientes facilmente saíram da circulação extracorpórea, não houve síndrome de baixo débito e não houve óbito até alta hospitalar.

A homogeneidade da amostra e do processamento permite interpretar as alterações morfológicas como decorrência do ato cirúrgico, assim sendo, foi escolhida uma avaliação comparativa dos resultados. Avaliando-se diretamente o miocárdio, através de estudo ultra-estrutural, observou-se, tanto no grupo I como no grupo II, nas biópsias obtidas antes da isquemia, células com morfologia muito bem preservada.

No presente trabalho, os resultados obtidos com a solução cardioplégica padrão (Grupo I), hipotermia sistêmica moderada (28-30 °C) e hipotermia tópica, foram muito bons já que, além dos resultados clínicos, a ultra-estrutura mostrou excelente preservação subcelular a nível mitocondrial, sistema microfibrilar e nuclear, e uma ótima preservação do glicogênio. No material estudado neste segmento não havia nenhum sinal de injúria moderada ou irreversível pelos critérios de Schaper e cols. (1977).

Nos estudos experimentais de Clark e P. Henry com seus colaboradores (1977, 1979b, 1981c, 1985, 1979, 1978), preconizando o uso da nifedipina, os métodos de avaliação foram todos indiretos. Em um único trabalho (Clark e cols. 1977) houve avaliação morfológica, com microscopia ótica e fixação em formalina. mesmo com técnica tão rudimentar de avaliação, aprareceram sinais de injúria, embora menos

significativos, se comparados com o grupo controle em que a nifedipina não foi adicionada à solução cardioplégica. G. Magovern e cols. (1981) fizeram avaliação ultra-estrutural e hemodinâmica em estudos experimentais. Embora obtivessem melhores resultados do ponto de vista hemodinâmico com a adição da nifedipina à solução cardioplégica, não conseguiram demonstrar diferença significativa em termos morfológicos, usando avaliação pela microscopia Eletrônica.

Esses mesmos autores, em trabalhos clínicos com avaliação indireta, tiveram melhores resultados com a adição da nifedipina à solução cardioplégica.

Yamamoto e cols. (1983a, 1983b, 1983c), trabalhando com nifedipina, diltiazem e verapamil, experimentalmente, observaram efeito protetor destes antagonistas do cálcio somente em normotermia (37°C). Quando a temperatura era reduzida, estes fármacos tinham efeito protetor adicional em relação à solução cardioplégica padrão, sugerindo que estas drogas não atuam em condições hipotérmicas, talvez por bloqueio da ação ou inativação da droga. Flameng e cols. (1986) mostraram, com avaliação indireta, que a adição da nifedipina poderia ser vantajosa apenas nos casos em que haja dificuldade em se fazer hipotermia e, mesmo assim, não há evidência clínica deste benefício.

Em nosso trabalho, se observarmos apenas os resultados cirúrgicos, como retorno a ritmo sinusal, arritmias e mortalidade, a adição da nifedipina à solução cardioplégica, na dose proposta não modifica a proteção. No entanto, se observarmos as biópsias do Grupo II ao fim do período isquêmico, notam-se alterações celulares que não aparecem nos espécimens equivalentes do Grupo I em que se usou solução

cardioplégica padrão. Essas alterações, como diminuição do glicogênio, acentuação do edema, maior número de sarcômeros relaxados em relação aos contraídos, embora sejam reversíveis nos mostram que a nifedipina não tem efeito aditivo na proteção miocárdica durante a isquemia. A proteção oferecida pela solução com nifedipina foi pior quando comparada com a solução padrão.

No presente estudo as alterações ultra-estruturais mais evidentes ocorreram no material obtido aos 10 minutos da reperfusão. No grupo em que foi usada a solução cardioplégica padrão (Grupo I) observaram-se lesões leves a moderadas, todas com condições de reversibilidade, com exceção de um caso em que algumas células apresentavam lesões com características de irreversibilidade, como ruptura de sarcômeros, núcleo com marginalização e aglomeração de cromatina, mitocôndrias edemaciadas com ruptura de cristas. No grupo em que adicionou-se nifedipina à solução cardioplégica, também houve piora das lesões que, neste grupo, já estavam presentes nas biópsias ao fim da isquemia. Mas, pelos critérios de Schaper, as lesões poderiam ser classificadas como moderadas. Neste grupo, também em um paciente apareceram algumas células com injúria severa e lesões irreversíveis, mas a maioria das células mostraram uma preservação adequada da morfologia.

Os achados acima nos mostram que tanto no Grupo I como no Grupo II a reperfusão acentuou a injúria isquêmica como evidenciaram outros autores (Hearse, 1977, 1974, 1978 e Nayler 1982, 1986). Apesar dos cuidados transoperatórios, como temperatura, pressão arterial, propostos por Metzdorff (1986) e Rosenkranz (1983) terem apresentado bons resultados clínicos, não foram suficientes para evitar os danos

morfológicos. A adição da nifedipina no período isquêmico também não evitou a piora das lesões no momento da reperfusão. Buckberg e seus colaboradores (1979, 1983, 1986, Allen 1986a, 1986b) têm investigado muito esta fase. Relataram que parâmetros como pressão de reperfusão, de descompressão de cavidades cardíacas, duração do período isquêmico, devem ser observados, mas que o mais importante foi a composição da solução para a reperfusão.

Como nos trabalhos de Hearse, Nayler e Buckberg, o nosso estudo mostrou que a injúria isquêmica maior ocorreu nas fases precoces da reoxigenação. No momento em que entendermos melhor os eventos que ocorrem durante a reperfusão, certamente diminuirão as lesões por ela provocadas.

6. CONCLUSÕES

Com os dados obtidos neste trabalho, pode-se concluir que:

- 1) Em hipotermia sistêmica moderada (28-30°C), com irrigação do saco pericárdico com solução salina gelada e usando-se a solução cardioplégica padrão há uma adequada preservação do miocárdio durante o período isquêmico.
- 2) Durante o período isquêmico, a adição de nifedipina à solução cardioplégica oferece uma preservação miocárdica menos eficaz do que a solução cardioplégica padrão.
- 3) Nas condições do presente estudo, a reperfusão aumenta a injúria pré-existente no miocárdio isquêmico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, B.S.; BUCKBERG, G.D.; SCHWAIGER, M.; YEATMAN, L.; TILLISCH, J.; RAWATA, N.; MESSENGER, J.; LEE, C. Studies of controlled reperfusion after ischemia. Early recovery of regional wall motion in patients following surgical revascularization after eight hours of acute coronary occlusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 92:636-48, 1986a.
- _____. Studies of controlled reperfusion after ischemia. Reperfusate compositions: Benefits of marked hypocalcemia and diltiazem on regional recovery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 92:564-72, 1986b.
- _____. Studies of controlled reperfusion after ischemia. Immediate functional recovery after six hours of regional ischemia by careful control conditions of reperfusion and composition of reperfusate. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 92:621-35, 1986.
- BELARDINELLI, L.; SANT'ANNA, J.R.; MATTOS, E.; LUCCHESI, F. Metabolismo do coração isquêmico. Caracterização bioquímica da isquemia miocárdica. Arq. Bra. Cardiol., 31:1-6, 1978.
- BERQUÓ, E.S.; SOUZA, J.M.P.; GOTLIEB, S.L.D. Bioestatística. São Paulo, EPU, 1981.
- BOE, S.L.; DIXON, C.M.; SAKERT, T.A.; MAGOVERN, G.J. The control of myocardial Ca sequestration with nifedipine cardioplegia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 84:678-84, 1982.
- BRETSCHNEIDER, H.J. Myocardial protection. Thorac. Cardiovasc. Surg., 28:295-302, 1980.
- BUCKBERG, G.D. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. Thorac Cardiovasc Surg., 77:803-15, 1979.
- CARVALHO, R.G.; HOFMEISTER, R.M.; RIBEIRO, E.J.; BROFMAN, P.R.; LOURES, D.; LACERDA, F.S.; CUNHA, G.P. Microscopia Eletrônica: parada cardíaca anóxica hipotérmica (30°) e cardioplegia. Arq. Bras. Cardiol., 37:155-65, 1981.

- CATINELLA, F.P.; CUNINGHAM, J.N.; KNOPP, E.A.; LASCHINGER, J.C.; SPENCER, F.C. Preservation of myocardial ATP. Comparison of blood vs. crystalloid cardioplegia. Chest, 83:650-4, 1983.
- CLARK, R.E.; CHRISTLIEB, I.Y.; FERGUSON, I.B.; WELDON, C.S.; MARBARGER, J.P.; SOBERL, B.E.; ROBERTS, R.; HENRY, P.D.; LUBBROOK, P.A.; BIELLO, D.; CLARK, B.K. Laboratory and initial clinical studies of nifedipine, a calcium antagonist for improved myocardial preservation. Ann. Surg., 193:719-32, 1981a.
- _____. The first american clinical trial of nifedipine in cardioplegia. A report of the first 12 months experience. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 82:848-59, 1981b.
- _____. Nifedipine cardioplegia experience: results of a 3-year cooperative clinical study. Ann. Thorac. Surg., 36:654-63, 1983.
- _____. Use of nifedipine to decrease ischemic-reperfusion injury in the surgical setting. Am. J. Cardiol., 55:125-38B, 1985.
- _____. Myocardial preservation with nifedipine: a comparative study at normothermia. Ann. Thorac. Surg., 31:3-20, 1981c.
- _____. Pharmacological preservation of the ischemic heart. Ann. Thorac. Surg., 24:304-14, 1977.
- _____. Nifedipine: a myocardial protective agent. Am. J. Cardiol., 44:825-31, 1979b.
- _____. Reduction of consequences of ischemia and preservation of myocardium with nifedipine. (Abstract). Am. J. Cardiol., 43:362, 1979a.
- CORABOEUF, E. Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues. Am. J. Physiol., 234:H101-16, 1978.
- EBERT, P.A. Aspects of myocardial protection. Ann. Thorac. Surg., 26:495-6, 1978.
- ELLIS, R.J.; PRYOR, W.; EBERT, P.A. Advantages of potassium cardioplegia and perfusion hypothermia in left ventricular hypertrophy. Ann. Thorac. Surg., 24:299-306, 1977.
- ENGENDAL, H.; SKAGSTH, E.; SAETERSDAL, S.; MYKLEBUST, R. Cardiac hypothermia by ultrastructural studies in man. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 75:548-54, 1978.
- ENGELMAN, R.M.; BAUMANN, G.; BOYD, A.D.; KAPLAN, F. Myocardial injury associated with potassium arrest. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 22:557-71, 1976.
- _____. Myocardial reperfusion, a cause of ischemic injury during cardiopulmonary bypass. Surgery, 80:266-76, 1979.
- FLAMENG, W.; DE MEYERE, R.; DAENEN, W.; SERGEANT, P.; NGALIKPIMA, V.; GEBOERS, J.; SUY, R.; STALPAERT, G.

nifedipine as an adjunct to St. Thomas Hospital cardioplegia. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 91:723-31, 1976.

_____. Ultrastructural and cytochemical correlates of myocardial protection by cardiac hypothermia in man. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 79:413-24, 1980.

FERGUSON, T.B.; DAMIANO, R.J.; SMITH, P.K.; BUHRMAN, W.E.; COX, J.L. The electrophysiological effects of calcium channel blockade during standard hyperkalemic cardioplegic arrest. Ann. Thorac. Surg., 41:622-9, 1986.

GASPERIS, C.; MIANI, A.; DONATELLI, R. Ultrastructural changes in human myocardium associated with ischemic arrest. J. Mol. Cell. Cardiol., 1, 169-74, 1970.

GAY, W.A. & EBERT, P.A. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. Surgery, 74:284-98, 1973.

GOMES, D.M.; CALONGE, H.C.F.; ZERBINI, E.J. Cardiologia: bases ultra-estruturais, bioquímicas e farmacodinâmicas. Arq. Bras. Cardiol., 34:143-7, 1980.

_____. Alterações ultramicroscópicas e enzimáticas mitocondriais, produzidas no miocárdio pela parada cardíaca anóxica. Arq. Bras. Cardiol., 26:383-404, 1973.

GRIEPP, R.B.; STINSON, E.B.; SHUMWAY, N.E. Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 66:731-41, 1973.

GUFFIN, A.V.; KATES, R.A.; HOLBROOK, G.M.; JONES, E.L.; KAPLAN, J.A. Verapamil and myocardial preservation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Ann. Thorac. Surg., 41:587-91, 1986.

GUYTON, R.A.; DORSEY, L.M.; COLGAN, T.K.; HATCHER, C.R. Calcium-channel blockade as an adjunct to heterogeneous delivery of cardioplegia. Ann. Thorac. Surg., 35:626-32, 1983.

HEARSE, D.J. Reperfusion of the ischemic myocardium. J. Mol. Cell. Cardiol., 9:605-16, 1977.

_____. Ultrastructural damage associated with reoxygenation of the anoxic myocardium. J. Mol. Cell. Cardiol., 7:315-24, 1974.

_____. The oxygen paradox and the calcium paradox: two facets of the same problem? J. Mol. Cell. Cardiol., 10:641-8, 1978.

_____. Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation, 54:193-202, 1976.

- HENRY, P.D.; SHUCHLEID, R.; CLARK, R.E.; PEREZ, J.E. Effect of nifedipine on myocardial ischemia: analysis of collateral flow, pulsatile heart and regional muscle shortening. Am. J. Cardiol., 44:817-24, 1979.
- _____. Effects of nifedipine on myocardial perfusion and ischemic injury in dogs. Circ. Res., 43:372-80, 1978.
- _____. Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart. Am. J. Physiol., 223:H677-84, 1977.
- HEYDORN, W.H.; MOORES, W.Y.; MACK, J.; DEMBITSKY, W. The importance of hyperkalemia in a cold perfusion solution: a correlative study examining myocardial function, metabolism, tissue gases, and substrates. Ann. Thorac. Surg., 28:182-9, 1979.
- HILLIS, L.D. & BRAUNWALD, E. Myocardial ischemia. N. Engl. J. Med., 296:971-8, 1977.
- JOHNSON, R.G.; JACOCKS, M.A.; ARETZ, T.H.; GEFFIN, G.A.; O'KEEFE, D.D.; DeBOER, L.W.V.; GUYTON, R.A.; FALLON, J.T.; DAGGETT, W.M. Comparison of myocardial preservation with hypothermic potassium and nifedipine arrest. Circulation, 66(supl. 1):73-80, 1982.
- KALIL, R.A.K.; VITOLA, D.; PEREIRA, E.M.; BERTOLETTI, V.E.; LUCCHESI, F.A.; PRATES, P.R.; SANT'ANNA, J.R.; NESRALLA, I.A. Proteção miocárdica em cirurgia cardíaca. Estudo comparativo de 3 métodos. Arq. Bras. Cardiol., 45:353-6, 1985.
- KAO, R.L. & MAGOVERN, G.J. Prevention of reperfusional damage from ischemic myocardium. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 91:106-14, 1986.
- KATZ, A.M. & TODA, M. The "Stone Heart": a challenge to the biochemist. Am. J. Cardiol., 29:578-80, 1972.
- KAY, H.R.; LEVINE, F.H.; FALLON, J.T.; GROTT, G.J.; BUTCHART, E.G.; RAD, S.; McENANY, M.T.; AUSTEN, W.G.; BUCKLEY, M.J. Effects of cross-clamp time, temperature, and cardioplegic agents on myocardial function after induced arrest. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 76:590-603, 1978.
- KIRSCH, U.; KALMAR, P.; RODEWALD, G. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 63:121-30, 1972.
- LEVITSKY, S & FEINBERG, H. Biochemical changes of ischemia. Ann. Thorac. Surg., 20:21-9, 1975.
- LITTLEFIELD, J.B.; LOWICKI, E.M.; MULLER, W.H.; Experimental left coronary artery perfusion through an aortotomy during cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 40:658, 1960.
- LUCCHESI, F.A.; SANT'ANNA, J.R.; KALIL, R.A.; PRATES, P.R.; NESRALLA, I.A. Análise crítica e resultados da cardioplegia

- como método de preservação miocárdica. Arq. Bras. Cardiol., 35:81-6, 1980.
- MAGEE, P.G.; FLAHERTY, J.T.; BIXLER, T.J.; GLOWE, D.; GARDNER, T.J.; BULKLEY, B.H.; GOTT, V.L. Comparison of myocardial protection with nifedipine and potassium. Circulation, 60(suppl.1):151-7, 1979.
- MAGOVERN, G.J.; DIXON, C.M.; BUBKHOLDER, J.A. Improved myocardial protection with nifedipine and potassium-based cardioplegia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 82:239-44, 1981.
- MATSUDA, H.; MAEDA, S.; HIROSE, H.; NAKAND, S.; SHIRAKURA, R.; KANEKO, M.; KADOBA, K.; KAWASHIMA, Y. Optimum dose of potassium cardioplegia for patients with chronic aortic valve disease: determination by left ventricular mass. Ann. Thorac. Surg., 41:22-6, 1986.
- MATTIAZZI, A.R.; CINGOLANI, H.E.; CASTUMA, E.S. Relationship between calcium and hydrogen ions in heart muscle. Am. J. Physiol., 237:H497-503, 1979.
- MAZZA, L.V.; ANVERSA, P.; MORGUTTI, L.; TOSO, R. Changes of the myocardial ultrastructure during open heart surgery with extracorporeal circulation. J. Cardiovasc. Surg., 10:212-28, 1969.
- McGOON, D.C. The ongoing quest for ideal myocardial protection a catalog of the recent English literature. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 89:639-53, 1985.
- MELROSE, D.G.; FREYER, B.; BENTALL, H.H.; BAKER, J.B.E. Elective cardiac arrest. Lancet, 2:21, 1955.
- METZDORFF, M.T.; GRUNKEMEIER, G.L.; STARR, A. Effects of initial reperfusion temperature on myocardial preservation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 91:545-50, 1986.
- MORAN, S.V.; CHUAQUI, B.; IRARRAZAVAL, M.J.; THONSEM, P.; NAVARRO, M.; URZUA, J.; MATURANA, G. Ultrastructural myocardial preservation during coronary artery surgery: a controlled, prospective, randomized study in humans. Ann. thorac. Surg., 41:79-84, 1986.
- NAYLER, W.G. The role of calcium in the ischemic myocardium. Am. J. Physiol., 102:262-70, 1981.
- _____. Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. Am. J. Cardiol., 46:242-8, 1980.
- _____. Hypoxia and calcium. J. Mol. Cell. Cardiol., 11:683-706, 1979.
- _____. Protection of the myocardial against postischemic reperfusion damage. The combined effect of hypothermia and nifedipine. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 84:897-905, 1982.

- _____. Reperfusion injury: laboratory artefact or clinical dilemma? Circulation, 74:215-21, 1986.
- NESRALLA, I.A. Preservação miocárdica durante o clampeamento aórtico em cirurgia cardíaca. Estudo do perfil metabólico da normotermia e da hipotermia seletiva. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1976. 71f. Tese Livre Doc. Cirurgia Cardiovascular.
- PEREIRA, S.N.; RIBEIRO, C.T.; TABONE, E.J.; ANDUJAR, M.B. SANTOS, M.N.; BARROS, S.S.; MARQUES, R.S.; RAISER, A.G. Proteção do miocárdio em cirurgia cardíaca. Estudo experimental. Arq. Bras. Cardiol., 36:391-5, 1981.
- _____. Proteção do miocárdio em cirurgia cardíaca. Comparação entre duas soluções cardioplégicas. Arq. Bras. Cardiol., 40:255-8, 1983.
- REIDEMEISTER, J.C.; HEBERER, G.; BRETSCHENEIDER, H.J. Induced cardiac arrest by sodium, and calcium depletion and application of procaine. Intern. Surg., 47:535-40, 1967.
- REUTER, H. Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium. Mechanisms and physiological significance. Circ. Res., 34:599-605, 1974.
- ROE, B.B.; HUTCHINSON, J.C.; FISHMAN, N.H.; ULLYOT, D.J.; SMITH, D.L. Myocardial protection with cold, ischemic, potassium-induced cardioplegia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 73:366-74, 1977.
- ROSENKRANZ, E.R. & BUCKBERG, G.D. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. J. Am. Coll. Cardiol., 1:1235-46, 1983.
- ROUSOU, J.H.; DOBBS, W.A.; MEERAN, M.K.; ENGELMAN, R.M. The temperature dependence of recovery of metabolic function following hypothermic potassium cardioplegic arrest. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 83:117-21, 1982.
- SCHAPER, J.; HEHRLEIN, F.; SCHLEPPER, M.; THIEDEMANN, K.U. Ultrastructural alterations during ischemia and reperfusion in human heart during cardiac surgery. J. Mol. Cell. Cardiol., 9:175-89, 1977.
- _____. Ultrastructural, functional, and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischemic injury: a study on the effects of global ischemia on the isolated dog heart. J. Mol. Cell. Cardiol., 11:521-41, 1977.
- _____. Ultrastructural evaluation of the effects of global ischemia and reperfusion on human myocardium. Thorac. Cardiovasc. Surg., 28:337-42, 1980.
- _____. The effect of retrograde perfusion of cardioplegic solution in cardiac operation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 90:882-7, 1985.

- SHEN, A.C. & JENNINGS, R.B. Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. Am. J. Physiol., 67:417-40, 1972a.
- _____. Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. Am. J. Physiol., 67:441-52, 1972b.
- ^SJOSTRAND, F.; OKAMOTO, F.; BUCKBERG, G.D.; YOUNG, H.; BUGYI, H.; BEYERSDORF, F.; BARNARD, J.; ALLEN, B.S.; LEAF, J. Studies of controlled reperfusion after ischemia. Electron microscopic studies: importance of embedding techniques in quantitative evaluation of cardiac mitochondrial structure during regional ischemia and reperfusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 92:513-24, 1986.
- SHUMWAY, N.E.; LOWER, R.R.; STOFER, R.C. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. Surg. Gynecol. Obstetr., 109:750- , 1959.
- STUDIES of controlled reperfusion after ischemia. When is cardiac muscle damaged irreversibly? J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 92:483-7, 1986.
- VINTEN-JOHANSEN, J.; BUCKBERG, G.D.; OKAMOTO, F.; ROSENKRANZ, E.R.; BUGYI, H.; LEAF, J. Studies of controlled reperfusion after ischemia. Superiority of surgical versus medical reperfusion after regional ischemia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 92:525-34, 1986.
- WATTS, J.A.; KOCH, C.D.; LANOUE, K.F. Effects of Ca antagonism on energy metabolism: Ca and heart function after ischemia. Am. J. Physiol., 238:H909-16, 1980.
- WRIGHT, R.N.; LEVITSKY, S.; RAO, K.S.; HOLLAND, C.; FEINBERG, H. Potassium cardioplegia. An alternate method of intraoperative myocardial protection. Arch. Surg., 113:976-80, 1978.
- YAMAMOTO, F.; MANNING, A.S.; BRAIMBRIDGE, M.V.; HEARSE, D.J. Nifedipine and cardioplegia; rat heart studies with the St. Thomas' cardioplegic solution. Cardiovasc. Res., 17:719-27, 1983a.
- _____. Calcium antagonists and myocardial protection: Diltiazem during cardioplegic arrest. Thorac. Cardiovasc. Surg., 31:369-73, 1983b.
- _____. Cardioplegia and slow calcium-channel blocker. Studies with verapamil. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 86:252-61, 1983c.

E R R A T A

AVALIAÇÃO ULTRA-ESTRUTURAL DA PRESERVAÇÃO MIOCÁRDICA
COM SOLUÇÃO CARDIOPLÉGICA HIPERCALÊMICA
HIPOTÉRMICA E COM NIFEDIPINA

DR. ORLANDO C. B. WENDER

1 9 8 7

Página 35 - última linha:

Em vez de: total de...

Leia-se: total de alguns sarcômeros, mitocôndrias com
cristas rotas e clarificação da matriz (Figura 12).

Página 41 - 16ª linha:

Em vez de: estes fármacos tinham efeito protetor...

Leia-se: estes fármacos não tinha efeito protetor...