

ROBERTO GOMES DE CARVALHO

AVALIAÇÃO DA ULTRAESTRUTURA DO  
MIOCÁRDIO HUMANO APÓS AS  
PARADAS CARDÍACAS ANÓXICA, HIPO-  
TÉRMICA (30° C) E CARDIOPLÉGICA.

Tese apresentada  
na conclusão do  
Curso de Pós - Graduação  
em Cardiologia,  
em Nível de Mestrado,  
pela Universidade  
Federal do Paraná

Curitiba - 1980

Quero externar o meu reconhecimento  
ao Prof. Euryclides de Jesus Zerbini,  
marco da cirurgia cárdio-vascular e  
exemplo de trabalho, competência e  
seriedade.

A meus pais, Paulo José e  
Maria do Carmo, sempre grato.

À minha esposa, Margery, pelo  
incentivo e compreensão.

## AGRADECIMENTOS

- \* Ao Prof. Dr. Flávio Suplicy de Lacerda Júnior, pela sua orientação, apoio e compreensão durante cada momento, ao longo do curso de Pós-Graduação.
- \* Ao Prof. Dr. Gastão Pereira da Cunha, pelo apoio, incentivo e interesse dispensados tanto durante o curso de Pós-Graduação como na fase de elaboração deste trabalho.
- \* Ao Prof. Dr. Danton R. da Rocha Loures, sempre amigo, responsável pela minha formação em cirurgia cardíaco-vascular.
- \* Ao Centro de Microscopia Eletrônica da Universidade Federal do Paraná, na pessoa do Diretor Prof. Dr. Orlando Teodorico de Freitas, permitindo o uso do laboratório e do microscópio eletrônico.
- \* Ao Dr. Mário Márcio Negrão e Robin Mário Hofmeister pelo auxílio no preparo do material para microscopia eletrônica.
- \* Ao Prof. Dr. Otoni Moreira Gomes, pela orientação inicial do trabalho.
- \* Aos Drs. Hamilton Calderari Leal e Adel Bark, pelo muito que contribuíram no início da minha formação cirúrgica.
- \* Aos Drs. Paulo Roberto Brofman e Edison José Ribeiro, colegas de trabalho, pela compreensão da minha ausência.
- \* À Sra. Ieda Maria Alves Pereira, pelo laborioso serviço de datilografia.

- \* À Srta. Suzana Castilho, pelo trabalho de ordenação bibliográfica.
- \* À Srta. Janice Janet Persuhn pela correção deste vernáculo.
- \* A todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho.
- \* A meus amigos.

Nota de reconhecimento - CAPES/UFPr. - teses.

## S U M Á R I O

I.	INTRODUÇÃO	1
II.	CASUÍSTICA	9
	MÉTODO	
III.	RESULTADOS	24
IV.	DISCUSSÃO	38
V.	RESUMO E CONCLUSÕES	45
VI	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

## I . INTRODUÇÃO

Com o advento e melhor conhecimento da fisiologia da circulação extracorpórea e o uso de oxigenadores aperfeiçoados, foi possível aumentar o tempo em que o paciente pode ser mantido no sistema coração-pulmão artificial com segurança cada vez maior.

Para que a cirurgia cardíaca possa ser realizada com facilidade e precisão, é desejável que o campo cirúrgico fique livre de sangue e que o coração fique vazio, se possível, flácido.

O método mais simples para se conseguir estes benefícios é o simples pinçamento da aorta, levando o coração à parada por anóxia.

Apesar do valor do método, pela sua simplicidade, vários autores como Balibrea e cols.<sup>1</sup>, Stolte e cols.<sup>59</sup>, Sunamori e cols.<sup>60</sup>, Sharma e cols.<sup>56</sup>, Burdette e Ashford<sup>9</sup>, Lichtig e Brooks<sup>18</sup>, Jennings e Ganote<sup>34</sup>, Stemmer e cols.<sup>57</sup>,<sup>58</sup>, Engedal e cols.<sup>18</sup>, Kottmeier e Wheat<sup>36</sup>, McCallister e cols.<sup>44</sup>, Gomes e cols.<sup>28</sup>, Gomes<sup>29</sup>, Mulch e cols.<sup>47</sup> observaram que a anóxia leva a alterações de ultraestrutura das miofibrilas e principalmente dos mitocôndrios.

Alguns autores,<sup>46, 1, 59, 60, 9</sup> verificaram que a primeira estrutura a se alterar a nível celular é o mitocôndrio. Balibrea e cols.<sup>1</sup> submeteram cinco cães em regime de anóxia e notaram que, após trinta minutos, havia edema dos sarcotúbulos e os mitocôndrios estavam arredondados e edemaciados. A matriz mitocondrial estava mais clara assim como as cristas mitocondriais. Após sessenta minutos de anóxia, as modificações nos mitocôndrios eram mais evidentes como: rotura e perda das cristas, degeneração lamelar do mitocôndrio e rotura da membra

na externa do mesmo.

Berkaloff <sup>5</sup> descreveu que o mitocôndrio possui matriz densa, com alguns grânulos mitocondriais e cristas que se formam a partir da membrana interna e a membrana externa faz trocas iônicas com o retículo endoplasmático. Nas cristas estão localizadas as partículas elementares responsáveis pelo metabolismo aeróbio do mitocôndrio (cadeia respiratória). Para a transformação da adenosina difosfato (ADP) em adenosina trifosfato (ATP) é necessária a presença de moléculas de oxigênio ( $O_2$ ), além de outras substâncias. O ATP é a fonte de energia para a contração muscular, onde há o deslizamento do miofilamento fino (actina) sobre o miofilamento grosso (miosina). Na ausência de  $O_2$ , o metabolismo é anaeróbio e o produto final é o ácido lático (fermentação).

Mazza e cols. <sup>43</sup> estudaram pacientes submetidos à correção cirúrgica de diversas cardiopatias congênitas, em que utilizaram a parada cardíaca anóxica. Observaram que os mitocôndrios se alteraram em diversas formas. A partir destas modificações descreveram seis tipos: a) edema discreto com preservação da estrutura; b) perda dos grânulos mitocondriais; c) clareamento localizado da matriz; d) clareamento total da matriz; e) degeneração mielínica; f) condensação uniforme da matriz.

Em 1966, Kottmeier e Wheat, <sup>36</sup> em estudos realizados em cães, demonstraram cinco tipos de alterações mitocondriais: a) clareamento da matriz com fragmentação das cristas; b) perda dos grânulos mitocondriais; c) degeneração lamelar das cristas; d) geração granular; e) formação condrosférica. Os autores afirmaram ser o mitocôndrio a organela mais importante, porque é a primeira a sofrer alterações e também a responsável pela produção de energia para a contração do complexo actina-miosina.

Flameng e cols. <sup>23</sup> analisando 21 pacientes subme

tidos à substituição valvar, descreveram avaliação semiquantitativa das alterações mitocondriais, ou seja; a) normal; b) normal a estrutura da matriz e cristas, mas ausência de grânulos de depósito; c) perda dos grânulos da matriz e clareamento da mesma, mas com conservação das cristas; d) perda dos grânulos da matriz e clareamento uniforme da mesma e rotura das cristas; e) perda dos grânulos da matriz, rotura das cristas e perda da integridade do mitocôndrio.

Além do mitocôndrio outras estruturas se alteram com a anóxia miocárdica. As miofibrilas perdem seu alinhamento. As bandas Z são irregulares e em alguns casos mais eletrodensas e espessas. Às vezes pode haver hipercontração das bandas, alteração descrita por Engedal e cols.<sup>18</sup>. Em contrapartida, Olmesdahl e cols.<sup>49</sup> relataram que estas bandas contraídas seriam artefatos.

Outro elemento a se alterar é a cromatina nuclear que pode estar marginada e/ou agrupada.<sup>60, 9, 54, 57, 44, 58</sup> Estas alterações nucleares são frequentes quando a anóxia é mais prolongada.

Em 1973, Gomes e cols.<sup>28</sup> descreveram que a dilatação dos sarcotúbulos (sistema T) já é sinal de lesão da ultraestrutura, assim como o aumento do espaço do sarcoplasma, trazendo edema intracelular.

A diminuição ou ausência dos grânulos de glicogênio indica alteração celular produzida pela anóxia. Mas Ferrans<sup>21</sup> observou que o uso do tampão fosfato é melhor que o cacodilato, tendo em vista que o primeiro é melhor corado com solução de citrato de chumbo. Este fato também foi observado por Engedal e cols.<sup>18</sup>.

Além das alterações morfológicas, alguns autores relacionaram com distúrbios metabólicos e enzimáticos,<sup>44, 28,</sup>

29, 56 função miocárdica, 59, 18, 57, 55 dosagens de adenosina trifosfato (ATP)<sup>54</sup> e Laberte e cols.<sup>37</sup> correlacionaram a ultra-estrutura com elevação de segmento S-T. Verificou-se que estes estudos estavam relacionados com a integridade da célula a nível subcelular.

Todas as alterações descritas ocorreram com parada cardíaca anóxica normotérmica. Este procedimento foi utilizado por tempos cada vez mais longos, chegando até a 90 minutos. Observou-se que, nos atos cirúrgicos mais prolongados, nas associações de entidades cardíacas, na função ventricular esquerda comprometida, os resultados eram desastrosos com aumento da síndrome de baixo débito cardíaco e mortalidade.<sup>48</sup>

Para diminuir as complicações decorrentes da anóxia induzida pelo clampeamento aórtico, vários métodos foram introduzidos, como: perfusão das artérias com sangue em normotermia ou hipotermia, perfusão das artérias coronárias em períodos intermitentes com pressão sistêmica ou baixa pressão, hipotermia geral moderada, hipotermia profunda, fibrilação ventricular induzida, parada cardíaca anóxica intermitente com períodos de reperfusão e parada cardíaca química.

Alguns desses métodos não são mais empregados por serem deletérios ao miocárdio. A perfusão das artérias coronárias necessita da cateterização dos estios coronários. Esta manobra pode lesar a íntima do vaso, ou mesmo perfundir uma só artéria que às vezes pode não ser dominante.<sup>12</sup>

Na fibrilação ventricular induzida não há distribuição equitativa do sangue em todo miocárdio, principalmente no plexo subendocárdico, onde é maior a resistência arteriolar ao fluxo sanguíneo coronário. Este quadro se agrava nos corações com hipertrofia ventricular esquerda ou na presença de placas ateromatosas depositadas nas artérias coronárias.<sup>7</sup>

O método mais utilizado, atualmente, é a hipotermia geral moderada a 30°C, associada a períodos curtos de parada cardíaca anóxica (10 a 15 minutos).

Em algumas situações é impossível empregar tal método, tendo em vista a necessidade do clampeamento mais prolongado da aorta. Em 1955, Melrose e cols.<sup>46</sup> utilizaram o citrato de potássio na raiz da aorta, para induzir a parada cardiaca. Esta técnica foi alvo de vários conflitos e ficou abandonada por muitos anos. Em 1973, Gay e Ebert<sup>26</sup> a empregaram novamente, sendo que a droga usada foi cloreto de potássio. Sob aspecto experimental, este método levou a bons resultados.

Alguns autores como: Cunningham e cols.,<sup>13</sup> Gharagozloo e cols.,<sup>27</sup> Fortuna e cols.,<sup>25</sup> Ellis e cols.,<sup>17, 16</sup> Rosenfeldt e cols.,<sup>52</sup> Hearse e cols.,<sup>32</sup> Roberts e cols.,<sup>51</sup> Salerno e cols.,<sup>53</sup> Tucker e cols.,<sup>61</sup> Engelman e cols.,<sup>20, 19</sup> Barner e cols.,<sup>3, 2</sup> Heydorn e cols.,<sup>33</sup> Behrendt e cols.,<sup>4</sup> Buckberg,<sup>8</sup> Lucas e cols.,<sup>39</sup> Fischer e cols.,<sup>22</sup> Braile e cols.,<sup>6</sup> observaram bons resultados com emprego da solução cardioplégica.

Segundo Berkloff,<sup>5</sup> o fornecimento de energia para a contração muscular é fornecida pela adenosina trifosfato (ATP). Uma molécula de glicose, através do metabolismo aeróbico, irá produzir 36 moléculas de ATP, e através do metabolismo anaeróbico produzirá apenas duas moléculas de ATP. Em casos de importante e prolongada isquemia, há interferência de alguns fatores como : a) substrato inadequado (glicose e glicogênio); b) acúmulo de lactato; c) ph inapropriado; d) inibição de algumas enzimas como a fosfofrutoquinase.

Buckberg<sup>8</sup> relatou que o consumo de energia está diretamente relacionado ao: 1) acoplamento eletromecânico; 2) tensão intramiocárdica e 3) temperatura do miocárdio. A hipotermia diminui a energia para o acomplamento eletromecânico.

Por exemplo: à temperatura de 37°C é necessário 1 ml de  $O_2$  para cada 100 g de ventrículo esquerdo, e a de 22° C a quantidade de  $O_2$  para 100 g de ventrículo na unidade de tempo é 0,3 ml.

Quando a parada se dá por anóxia o trabalho eletromecânico esgota todas as energias. Um pouco desta energia é utilizada na bomba sódio e potássio, para manter este último íon no compartimento intracelular.

A falta de suprimento sangüíneo leva à isquemia e em virtude de tal fato não há  $O_2$ , impedindo a formação de ATP. Nestas circunstâncias, ocorrerá falta de energia e na ausência do  $O_2$ , pelo processo de fermentação, o piruvato é convertido em ácido lático. Com a presença do ácido lático, haverá diminuição do ph intracelular. A acidose intracelular levará à inibição das enzimas bloqueando a transformação do ADP em ATP.

Os ions sódio ( $Na^+$ ), potássio ( $K^+$ ), cálcio ( $Ca^{++}$ ) e magnésio ( $Mg^{++}$ ) jogam importante papel na isquemia miocárdica. A bomba de  $Na^+$  é reponsável pela regulação do volume celular. Em caso de entrada maior de  $Na^+$  ocorrerá edema intracelular. Se a concentração do gradiente de potássio intracelular com o extracelular ( $K^{+ic}/K^{+ec}$ ) estiver diminuído, haverá parada dos batimentos cardíacos pela despolarização da membrana. O íon  $Ca^{++}$  é responsável pela contração muscular. Em caso de hipercalcemia intracelular ocorrerá maior atividade de acoplamento eletromecânico, com maior gasto de energia. O  $Mg^{++}$  está relacionado com a "respiração celular". Se os índices forem baixos no espaço intracelular, haverá menor metabolismo aeróbio da fibra miocárdica.

Basicamente, a importância da solução cardioplégica hiperpotássica é a indução da parada cardíaca instantânea do coração em diástole por despolarização rápida da membrana celular. Conseqüentemente, não haverá gasto de energia, permanecendo o miocárdio com boa reserva para a sua recuperação após a isquemia. A baixa temperatura da solução cardioplégica é outro

fator básico, uma vez que diminui o consumo de oxigênio pela diminuição do metabolismo celular.

Ainda não há uma solução cardioplégica definida. Ellis e cols.<sup>17</sup> e Tucker e cols.<sup>61</sup> relataram que não há diferença quanto à quantidade de potássio, mas consideraram a importância da hipotermia.

Roberts e cols.<sup>51</sup> Heydorn e cols.<sup>33</sup> Ellis e cols.<sup>16</sup> e Engelman e cols.<sup>19</sup> observaram que as soluções, contendo doses hiperpotássicas, protegem melhor o miocárdio. Ghargozloo e cols.,<sup>27</sup> em experiência realizada em ratos, observaram que a melhor proteção ocorre em dosagens de 24 a 34 miliequivalentes por litro de potássio. Neste estudo os autores utilizaram doses de até 200 miliequivalentes por litro de potássio.

Foglia e cols.<sup>24</sup> e Heydorn e cols.<sup>33</sup> chamam atenção para a osmolaridade da solução, relatando que a mesma deve ser hiperosmolar. Nesta concentração evitaria o edema celular.

Vários autores<sup>22, 15, 27, 52, 51, 21, 39</sup> relatam os resultados das experiências com solução cardioplégica associada a estudos da ultraestrutura do miocárdio. Mas a maior parte destas análises são realizadas em animais, sendo poucos os estudos em corações humanos.<sup>43, 22, 15</sup> Na literatura nacional Gomes e cols.<sup>30</sup>, em atualização sobre cardioplegia, descreveram noções ultraestruturais, bioquímicas e farmacodinâmicas. Gomes desenvolveu estudos experimentais sobre ultraestrutura do miocárdio, após parada anóxica<sup>28</sup> e associada à parada hipotérmica a 20°C.<sup>29</sup>

No presente estudo procurou-se analisar as alterações ultraestruturais produzidas pela parada cardíaca anóxica hipotérmica a 30°C, bem como a influência da solução cardioplégica hiperpotássica e hipotérmica sobre o miocárdio humano.

## II. CASUÍSTICA

## II.1. CASUÍSTICA

No Hospital Evangélico de Curitiba foram estudados pacientes portadores de cardiopatias, submetidos à correção cirúrgica com o auxílio de circulação extracorpórea.

Os doentes foram divididos em dois grupos:

Grupo A - Constituição de quatro pacientes, nos quais a parada cardíaca anóxica foi utilizada sob hipotermia moderada a 30° C.

Grupo B - Constituído de cinco pacientes, nos quais, além da parada cardíaca anóxica hipotérmica a 30°C, utilizou-se solução hiperpotássica, hipotérmica a 4° C (solução cardioplégica).

Em ambos os grupos foi colhido material para estudo de ultraestrutura, antes de se iniciar a circulação extracorpórea e após 60 minutos do término da mesma.

Não houve qualquer seleção prévia de pacientes para este estudo e os casos foram escolhidos inteiramente ao acaso.

As idades dos pacientes no grupo A variaram de 8 a 73 anos, sendo a média de 35,2 anos.

No grupo B, as idades variaram de 14 a 63 anos, com média de 46,6 anos.

Três pacientes (75%) eram do sexo masculino no grupo A e um (25%) do sexo feminino (tabela I).

No grupo B, três pacientes (60%) eram do sexo masculino e dois (40%) do sexo feminino.

Predominou a cor branca na casuística estudada, sendo que em ambos os grupos, todos os pacientes (100%) eram da raça branca (tabela I).

Os diagnósticos pré-operatórios dos pacientes do grupo A foram: valvopatia aórtica em dois pacientes (casos 1

e 4), sendo que em um deles (caso 1), a insuficiência aórtica era predominante e em outro (caso 4) dupla lesão aórtica; t $\acute{e}$ t $\grave{r}$ a de de Fallot (caso 3), com comunica $\c$ o inter-atrial associada, e insufici $\hat{e}$ ncia coron $\acute{a}$ ria em um caso (caso 2) (tabela II).

Os diagn $\acute{o}$ sticos pr $\acute{e}$ -operat $\acute{o}$ rios dos pacientes do grupo B foram: insufici $\hat{e}$ ncia mitral associada  $\hat{a}$  insufici $\hat{e}$ ncia tric $\acute{u}$ spide funcional em um caso (caso 1) e os demais (casos 2, 3, 4 e 5) era insufici $\hat{e}$ ncia coron $\acute{a}$ ria. O caso 3 apresentava les $\tilde{a}$ o de tronco de art $\acute{e}$ ria coron $\acute{a}$ ria esquerda (tabela II).

Observa $\c$ o: As abreviaturas, siglas e conven $\c$ o $\tilde{e}$ s utilizadas no presente trabalho foram as seguintes:

Ao	- Aorta
BC	- Banda contra $\acute{i}$ da
Br	- Branca
CEC..	- Circula $\c$ o extracorp $\acute{o}$ rea
DI	- Disco intercalado
DLAo	- Dupla les $\tilde{a}$ o a $\acute{o}$ rtica
F	- Feminino
IAo	- Insufici $\hat{e}$ ncia a $\acute{o}$ rtica
ICo	- Insufici $\hat{e}$ ncia coron $\acute{a}$ ria
IM	- Insufici $\hat{e}$ ncia mitral
IT	- Insufici $\hat{e}$ ncia tric $\acute{u}$ spide
M	- Masculino
Mf	- Miofibrila
MI	- Mitoc $\hat{o}$ ndrio
Min	- Minuto
N	- N $\acute{u}$ cleo
N $^{\circ}$	- N $\acute{u}$ mero
NU	- Nucl $\acute{e}$ olo
S	- Sarc $\acute{o}$ mero
SP	- Sarcoplasma
ST	- Sarcot $\acute{u}$ bulo

TCE - Tronco de artéria coronária esquerda  
TF - Tétrade de Fallot  
X - Aumento  
Z - Banda Z

## II.2. MÉTODO

### II.2.1. Técnica Cirúrgica

#### a) Preparo do paciente

Ao chegar à sala de operações, o paciente é pesado, em decúbito dorsal, e colocado na mesa cirúrgica.

Sob infiltração local com solução de novocaína a 1%, a veia basílica ou cefálica e a artéria radial do lado esquerdo são dissecadas na região do cotovelo e do punho, respectivamente. Os vasos são canulados com catéter de polietileno, o mais calibroso possível. O catéter venoso é adaptado ao manômetro de água. O catéter arterial ao manômetro de mercúrio. A veia venosa é utilizada para controle contínuo da pressão em território da veia cava superior, para a colheita de amostras, transfusão de sangue e introdução de líquidos e medicamentos. A via arterial possibilita a verificação contínua de pressão arterial média e permite a retirada de amostras de sangue para exames de laboratório. Antes da indução da anestesia, são determinados em sangue arterial os seguintes parâmetros: pH,  $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$  e correspondente à saturação de  $\text{O}_2$ , excesso ou déficit de bases sangüíneas, taxa de hemoglobina, hematócrito e sódio ou potássio plasmático. A bexiga urinária é cateterizada, com sonda de Foley, para o controle da diurese.

Em seguida, o paciente é lavado com lauril-sulfato de sódio (Fisohex), depois com álcool e finalmente recebe solução de etilmercuriotiossalicilato de sódio (Mertiolate), na face anterior do pescoço, tórax, abdome e membros inferiores e é protegido com campos duplos que limitam as áreas operatórias.

#### b) Anestesia

A indução pré-anestésica é realizada com os seguintes medicamentos:

- Pentobarbital, 3 mg/kg de peso corporal, no máximo de 100mg por via oral, duas horas antes da intervenção.

- Petidina, 2mg/kg de peso corporal, no máximo de 100 mg por via intramuscular, uma hora antes da intervenção, associada a - Prometazina, 1 mg/kg de peso corporal, no máximo de 50mg, e a - Atropina, de 0,25 de mg a 0,5 mg, na hora da indução.

Indução e manutenção da anestesia - A anestesia é induzida com tiopental sódico (Thionembatal), por via venosa, em solução a 2,5%. Após relaxamento muscular completo, obtido com succinilcolina a 1% na dose de 1,5mg/kg de peso corporal, por via venosa, o doente é entubado e iniciada a respiração controlada com respirador de volume para anestesia, marca Monaghan 300. A anestesia é mantida com bromoclorotrifluoretano (Fluotane), administrado através de vaporizador. Durante a circulação extracorpórea, os pulmões permanecem inativos e desinflados, e a anestesia se mantém com tiopental sódico, na dose aproximada de 2 mg/kg de peso corporal e com Pancuronium, na dose de 0,05 a 0,10 mg/kg de peso corporal para continuação do relaxamento muscular.

Regressão da anestesia- Ao final da cirurgia, a ventilação pulmonar continua com oxigênio puro. Todos os pacientes permaneceram com a sonda endotraqueal e a respiração assistida com respirador automático de pressão marca "Bird" tipo "Mark 8 ou 9". O tempo de assistência respiratória foi variável de acordo, principalmente, com o estado funcional pulmonar - no pré-operatório.

#### c) Controle laboratorial

Durante toda a cirurgia e no período de pós-

operatório imediato, foram realizadas determinações laboratoriais para controle de ventilação pulmonar e do estado metabólico do sangue. O equilíbrio ácido - básico foi avaliado por três parâmetros: pH,  $pCO_2$ , D.B. ou respectivamente, potencial de hidrogeniônico, pressão parcial de gás carbônico e diferença em base (D.B.) ou "base -excess" ou ainda "B.E."

Para isto, empregou-se o modelo analisador de pH e de gases sanguíneos, fabricados pela "Instrumentation Laboratory", modelo 213 e 214. Para determinação de "Base-excess", ou seja, de excesso ou deficit de bases em miliequivalentes por litro de sangue total, empregou-se o Nomograma de alinhamento.

Além destes parâmetros, foram determinados, comitadamente, a tensão parcial de oxigênio ( $pO_2$ ) e a correspondente saturação do sangue e o hematócrito. As determinações laboratoriais sempre foram feitas de sangue arterial.

As determinações das concentrações de sódio e potássio plasmáticos, foram feitas no analisador fabricado pela "Gallenkamp".

#### d) Via de acesso

Todos os pacientes foram operados pela via mediana longitudinal transesternal. Com o paciente em decúbito dorsal, a incisão mediana longitudinal vai desde a fúrcula esternal até a altura do apêndice xifóide em sua extremidade inferior.

A pele e o tecido celular subcutâneo são incisados com bisturi. Hemostasia dos vasos sangrantes com eletrocoagulação. O esterno é aberto com serra vibratória e a hemostasia de medula óssea com cera de osso, na incisão mediana. Abertos os planos parietais, incisado amplamente o pericárdio com bisturi elétrico, é exposto o coração. As pleuras não são aber-

tas nesta via de acesso.

Nos pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, foi usada a veia safena interna, retirada mediante in cisão longitudinal na coxa esquerda.

#### e) Circulação extracorpórea

As veias cavas superior e inferior são dissecadas e contornadas por cadarços de algodão, passados através de borracha, criando-se deste modo, um torniquete que permitirá a sua oclusão. Com fio de Mersilene nº 00 (2 cm) montado em agulha atraumática de 2,5 cm, faz-se uma sutura em bolsa na base da aurícula direita, e as duas extremidades do fio são passadas através de um tubo de borracha para servir de torniquete. Uma segunda sutura, em bolsa, semelhante a anterior, é feita no átrio direito, próximo à veia cava inferior.

O vasos femorais são preparados para circulação extracorpórea. É feita uma incisão de 3 a 4 cm. de comprimento, na região ínguino crural esquerda, paralela à arcada inguinal, para a exposição da croça da veia safena que é cateterizada por um tubo de polietileno, introduzido até a veia cava inferior e usado para o controle da pressão venosa neste vaso e in trodução de líquidos.

A artéria femoral esquerda é dissecada desde o ligamento inguinal até a artéria profunda e é contornada por cadarço de algodão. Terminadas as dissecções, o paciente é heparinizado por punção no átrio direito e injeção de solução de heparina com a dosagem de 4mg/kg de peso corporal.

A artéria femoral esquerda é pinçada com pinça de Potts, aberta transversalmente e cateterizada por catéter de polivinil marca "Bardic", o qual será conectado à linha arterial do conjunto coração - pulmão artificial. A seguir, ambas as veias cavas são cateterizadas com tubos de plástico, marca "Bardic", in

trôduzidos através das suturas em bolsa de átrio direito, após atriotomia. Os torniquetes da bolsa são apertados, e as cânulas conectadas com a linha venosa do aparelho.

Em todos os casos, para a perfusão, foi utilizado o conjunto coração - pulmão artificial constituído por bomba arterial de rolete, três aspiradores e oxigenador de bombas, descartável, marca "Willian Harvey".

O volume extracorpóreo inicial da perfusão foi constituído de: sangue, Ringer-Lactato, Manitol, bicarbonato de sódio a 10% e antibiótico tipo cefalotina.

Foi realizada parada cardíaca anóxica por pinçamento da aorta ascendente em todos os casos. Em ambos os grupos (A e B), a temperatura do paciente atingiu 29°-30°C, medida por eletrodo introduzido no reto, e lida ao teletermômetro marca "Yellow Springs".

#### f) Tática operatória

Estabelecida a circulação extracorpórea, a guarda-se a estabilização das pressões venosa e arterial. Em seguida, apertam-se os torniquetes das veias e interrompe-se a ventilação pulmonar e os pulmões permanecem desinsuflados. É feito o pinçamento da aorta ascendente. Para acesso à valva mitral, abre-se o átrio esquerdo por incisão longitudinal, aspirado o sangue proveniente das veias pulmonares, é realizada a inspeção da cavidade atrial esquerda e da aurícula esquerda, para verificar a presença de trombos.

Na paciente com insuficiência mitral (caso 1, grupo B), uma vez decidida a substituição da valva, fez-se uma incisão com bisturi na lacínea aórtica a 5 mm do anel valvare, a seguir, ressecada com tesoura, ao mesmo tempo que se seccionam as cordoalhas correspondentes e o músculo papilar anterior, deixando-se surgir pequena aba de lacínea, para maior resistên

cia dos pontos que serão passados no anel mitral. Igual manobra é realizada com a lacínea mural e o seu aparelho subvalvar. Neste caso foi usada prótese biológica marca "Ionescu Shiley" nº 27 mm. A fixação da prótese no anel da paciente foi realizada por meio de pontos separados em "U", com fio de "Mersilene" nº 00, com agulha atraumática arterial curva de 2 cm. Completada a fixação da prótese, com auxílio da pinça de "Winter", mantém-se a mesma insuficiente e abre-se a pinça de aorta com retorno dos batimentos cardíacos e eliminação de todo o ar da cavidade ventricular esquerda. Se o coração retornar em fibrilação ventricular, são dados choques elétricos, tantos quantos necessários para retorno dos batimentos. O átrio esquerdo é suturado com fio de "Mersilene 00", em chuleio contínuo. Antes do final da sutura procede-se a insuflação dos pulmões para retirada de ar, do átrio esquerdo.

No paciente com lesão aórtica (casos 1 e 4 - grupo A), foi realizada substituição por prótese metálica com disco de carvão pirolítico, tipo Lillehei - Kaster nº 20A ( caso 1) e Omniscience nº 18A (caso 4). Para tanto, a aorta foi aberta por incisão transversa, permitindo boa exposição do aparelho valvar, parede interna da aorta e óstios coronários. As lacíneas foram seccionadas, deixando-se estreita borda valvar junto à base, para apoio do suporte. A prótese foi fixada com pontos separados em "U", de "Mersilene" 00, com agulha atraumática arterial. Completada a substituição valvar, a aorta foi suturada em um plano com fio monofilamentado tipo "Prolene" nº 0000, tendo-se de realizar as manobras para a remoção de ar aprisionado no ventrículo esquerdo e aorta ascendente.

Nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, por meio de pontes de safena (casos 2 - grupo A e 2, 3, 4 e 5 - grupo B), o enxerto venoso foi cuidado-

samente preparado, sendo fixado entre a aorta e o segmento da artéria coronária distal à lesão. A extremidade do enxerto suturada à coronária foi seccionada longitudinalmente. A sutura foi realizada em fio monofilamentado tipo "Prolene" nº 000000, em sutura contínua, sendo que o término da sutura permaneceu na parede lateral do vaso. A anastomose da aorta foi feita removendo-se pequeno fragmento circular da aorta, em posição adequada e realizando a fixação do enxerto por meio de sutura contínua com fio monofilamentado tipo "Prolene" nº 00000, sendo observados os detalhes técnicos indispensáveis ao bom posicionamento, permeabilidade e continência das pontes, citados por Oliveira (1972).<sup>48</sup> Em casos de mais pontes, todas foram realizadas com a mesma técnica, ou com anastomoses multisequenciais.<sup>31</sup>

Na paciente de Tétrade de Fallot (caso 3-grupo A), o ventrículo direito foi incisado no seu sentido longitudinal, como também o anel fibroso. Após, foram passados pontos em "U", de "Mersilene" nº 000, na borda da comunicação interventricular. Estes pontos foram passados na placa de "Teflon" de diâmetro igual ao do defeito septal. A seguir, a via de saída e artéria pulmonar foram incisadas. Segmento de "Dacron" em forma de losango, foi suturado com fio monofilamentado tipo "Prolene" nº 00000, nos bordos do ventrículo direito e artéria pulmonar. Esta manobra permitiu aumentar a via de saída do ventrículo direito. Cuidados foram tomados para a retirada de ar das cavidades esquerdas.

Terminada a correção das lesões, são afrouxados os cadarços das veias cavas e ventilados os pulmões, mantendo-se o paciente em perfusão parcial por alguns minutos, após o que, é parada a perfusão. São retirados os cateteres venosos e as suturas em bolsas apertadas e amarradas. Retira-se o catéter arterial e faz-se a sutura, em chuleio, da artéria femoral, com fio monofilamentado tipo "Prolene" nº 00000.

A heparina é então neutralizada pelo sulfato de protamina, diluído em solução glicosada a 5%, 200 ml gota a gota endovenoso, na dose de 2mg de protamina para 1 mg de heparina.

Após cuidadosa revisão da hemostasia, são cauterizados os bordos do pericárdio, que é parcialmente fechada com dois ou três pontos de fio de algodão nº 00. O esterno, na incisão mediana, é aproximado com seis fios de aço, passados através de sua espessura. O plano muscular é suturado com pontos separados de "catgut" cromado nº 0; a seguir, pontos de "catgut" simples nº 00, no subcutâneo; sutura da pele com pontos de "monomylon" nº 0000 e proteção com curativo seco. A drenagem é realizada em mediastino anterior e sob aspiração contínua.

#### g) Balanco sangüíneo e hídrico

As perdas sangüíneas foram reavaliadas através: a) da medida do volume aspirado bem como do volume das amostras retiradas para dosagens laboratoriais; b) da pesagem das gases e compressas e do cálculo aproximado da quantidade de sangue nos campos cirúrgicos. A administração de sangue foi realizada com base nas perdas. O controle foi feito através das pressões venosas, arterial, atrial esquerda e pelo hematócrito. Utilizou-se sangue total conservado com ACD, num tempo máximo de 72 horas. Após cada 500 ml de sangue transfundido, foram administrados 100 mg de gluconato de cálcio a 10%.

As perdas hídricas foram avaliadas de acordo com a diurese, com a perspiração e com a eliminação pulmonar. O controle foi através do balanço hídrico, da avaliação clínica, do estado de hidratação, bem como pelo hematócrito.

#### h) Preparo do material para Microscopia Eletrônica de Transmissão.

O fragmento do miocárdio é colhido da região

anterior do ventrículo esquerdo antes e após 60 minutos da circulação extracorpórea. Imediatamente é colocado no fixador com uma parte glutaraldeído a 4% (400 mOsm) e uma parte em cacodilato a 0.15M (300 mOsm).

Este material, ao chegar no Centro de Microscopia Eletrônica (Centro Politécnico), é cortado em fragmentos de aproximadamente  $1 \text{ mm}^2$ . A seguir, é colocado novamente em glutaraldeído a 4% (400 mOsm) e cacodilato a 0.15 M (300 mOsm, pelo tempo de 1 a 2 horas). Após, é lavado com cacodilato a 0.15M - mais 0.2g de cloreto de sódio a 100% (como tampão), pelo tempo de 15 minutos. Após fixação é feita com ácido ôsmico -2% e tampão cacodilato a 0.30M, pelo tempo de 30 minutos. A sua lavagem é realizada com cacodilato a 0.15 M e 0.2g de NaCl a 100%, durante 15 minutos.

A coloração do material é realizada com acetato de uranila a 2%, pelo tempo de 12 a 18 horas, e a seguir é lavado em água destilada por 5 minutos.

A desidratação da amostra se dá através de : álcool em concentrações crescentes de álcool - água (álcool 30%, 50%, 70%, 90%, 100%, 100%, 100%) pelo tempo de 5 minutos em cada gradiente. A seguir, é usada a acetona pura (a 100%), em três passagens de 5 minutos cada uma.

A embebição é feita em quatro etapas:

- I - resina - 25% + acetona 75%
- II - resina - 50% + acetona 50%
- III - resina - 75% + acetona 25%
- IV - resina - a 100%.

As etapas I , II e III são realizadas pelo tempo de 6 horas e a etapa IV por 12 horas.

A inclusão do material é realizada em cápsulas de gelatina (deixando 12 horas à temperatura ambiente e então são colocados em estufa a  $55^{\circ} \text{ C}$ , pelo tempo de 12 horas).

O preparo da resina é feito com Polylyte T208 a 80%. Esta preparação é mantida a 4°C até a fase de álcool a 70%.

Após o preparo do bloco, este é cortado no ultramicrotomo, marca Bausch e Lomb e corado com solução de Reynolds.<sup>50</sup> Após, o material é analisado ao microscópio eletrônico marca Philips tipo EM 300, onde são observados os mitocôndrios e suas cristas, miofibrilas e núcleo com sua cromatina. De cada material são tiradas três microfotografias com aumento de 16.520 vezes.

#### i) Técnica de cardioplegia

No grupo B, estando o paciente em desvio circulatório total, a temperatura retal atingindo 30°C, a ventilação pulmonar foi interrompida. Realizada sutura em bolsa com fio monofilamentado do tipo "Prolene" 0000, na raiz da aorta, passando através de tubo de borracha, e introduzida cânula de plástico nº 12 e conectada ao terceiro aspirador do sistema coração - pulmão artificial. Em circuito com este aspirador, foi introduzido, por inversão da bomba de rolete, a solução cardioplégica, sob a pressão de 250 a 300 mmHg. Esta manobra foi realizada logo após o clampeamento aórtico.

A solução cardioplégica não retornava ao oxigenador, pois era retirada do campo operatório através de aspirador externo, introduzido no átrio direito após a atriotomia, com bisturi lâmina nº 11.

Durante a administração da solução cardioplégica, deve-se observar a tensão da parede da aorta. Uma aorta flácida, significa pressão abaixo de 70 mmHg, inadequada para garantir a distribuição de solução por toda a rede coronária.

A média de volume injetado foi de 400 ml. Doses adicionais foram injetadas, quando observou-se atividade elêtri

ca do coração, ou após 45 minutos de parada anóxica.

Os sinais de uma cardioplegia efetiva são: aspecto "lavado" do sangue, que retorna pelo seio coronário e para da quase instantânea da atividade elétrica ou mecânica do coração. As cavidades esquerdas são drenadas pela ponta de ventrículo esquerdo ou aorta.

Antes do término do tempo intracardíaco, inicia-se o aquecimento gradual do paciente. Terminado o fechamento da aorta, átrio esquerdo ou ventrículo direito, a aorta é despinçada lentamente, restabelecendo a circulação coronária. A seguir, retira-se o ar das cavidades esquerdas.

Despinçada a aorta, o coração volta a bater espontaneamente, a menos que a temperatura ainda não tenha alcançado 34°C e/ou pressão arterial média abaixo de 70 mmHg. Nesta circunstância, poderá ocorrer fibrilação ventricular. Após correção da hipovolemia e aumento da temperatura, realiza-se cardioversão elétrica com choque de 20 a 30 watts/seg.

Após retorno dos batimentos cardíacos, o torniquete das veias cavas são afrouxados e reiniciada a ventilação pulmonar. Em casos de insuficiência ventricular esquerda, utilizam-se drogas estimulantes, alfa-adrenérgicas com Dopamina, na dose de 4 a 5  $\mu$ g/kg de peso corporal na unidade de tempo.

Solução cardioplégica - A solução cardioplégica utilizada contém 20 mEq/l de potássio, 12.5 g de glicose, 16 g de manitol e 500 g de hidrocortisona, bicarbonato de sódio a 10% - 3.6 mEq/l. O ph da solução é de 7.66, osmolaridade de 380 mOsm e temperatura de 4°C (quadro I).

A solução cardioplégica é preparada no momento da abertura do tórax e o frasco é colocado em gelo, com água fria, em caixas térmicas, até ser utilizada.

### III. RESULTADOS

### III.1. ALTERAÇÕES ULTRAMICROSCÓPICAS

#### III.1.1. Avaliação ultramicroscópica nos pacientes do grupo A (parada cardíaca hipotérmica - 30°C).

Em todos os casos, exceto caso 2, o material colhido antes da circulação extracorpórea tinha aspecto normal (figuras 1,4 e 7).

No caso 2, o material apresentava as seguintes alterações : os mitocôndrios tinham sua matriz clareada; as cristas estavam rotas. Os sarcotúbulos estavam aumentados de diâmetro. O restante das organelas tinha aspecto normal.

Os aspectos ultramicroscópicos do miocárdio de pacientes submetidos à circulação extracorpórea, com parada cardíaca anóxica hipotérmica - 30°C , eram os seguintes:

Caso 1 - Na maioria dos mitocôndrios houve perda dos grânulos da matriz; clareamento da mesma e rotura das cristas. Havia edema desta organela. Os grânulos de glicogênio estavam ausentes no sarcoplasma. As fibrilas estavam intactas.

Caso 2 - Alguns mitocôndrios tinham rotura da membrana externa. Havia edema intracelular por clareamento do sarcoplasma. Miofibrilas apresentavam seus miofilamentos e o núcleo com cromatina marginada. O disco intercalado estava roto.

Caso 3 - Os mitocôndrios estavam edemaciados com matriz bem menos densa e havia rotura das cristas mitocondriais. Nas miofibrilas, a banda

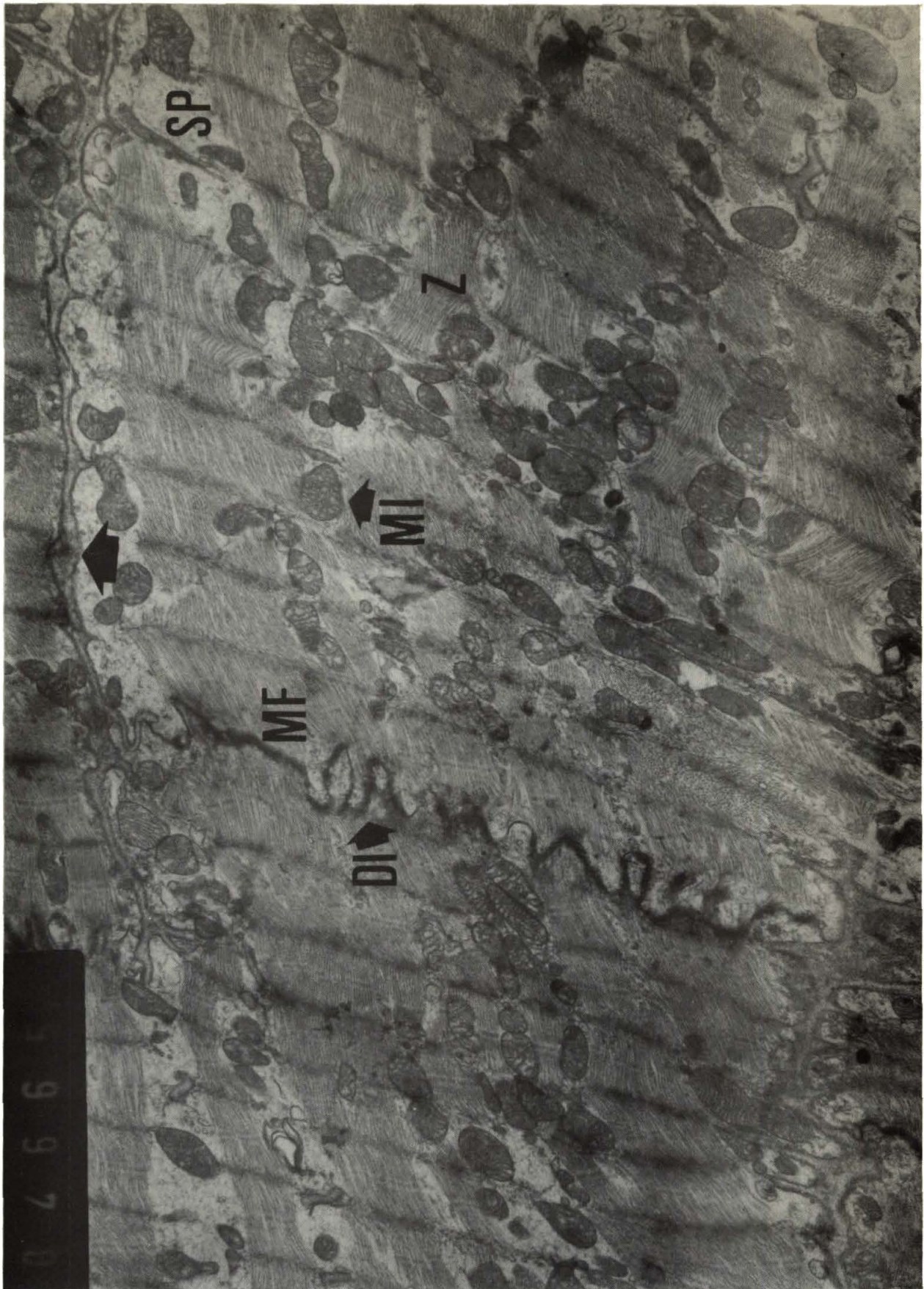


Figura 1 - Grupo A (caso 3). Fotomicrografia pré-circulação extracorpórea, mostrando a integridade do disco intercalado (DI) e miofibrila (MF); matriz dos mitocôndrios (MI) densa e cristas preservadas. Ultraestrutura normal. Z= banda Z; SP = sarcoplasma; flecha in dica o sarcolema (aumento de 15.630x).



Figura 2 - Grupo A (caso 3) - Fotomicrografia pós-circulação extracorpórea, revelando alterações em mitocôndrios (MI) com clareamento da matriz, rotura das cristas, rotura da membrana externa (flecha maior). As miofibrilas (MF) estão em desalinhamento com as bandas Z. Entre os dois asteriscos, presença de sarcômero (S) alterado. Núcleo (N) com marginação da cromatina assim como agrupamentos da mesma (flechas menores). Ultraestrutura alterada. NU = nucléolo. (Aumento = 15.620x).

Z se encontrava mais espessa e irregular. Havia um sarcômero com destruição de suas miofibrilas. Os grânulos do glicogênio estavam ausentes. A cromatina nuclear estava marginada e havia presença de agrupamentos de cromatina dentro do núcleo (figura 2).

Caso 4 - O núcleo tinha aspecto lobulado, havia clareamento da matriz mitocondrial com cristas mais rarefeitas. Os mitocôndrios se encontravam edemaciados. As miofibrilas apresentavam hipercontração das bandas Z. Estes bordos eram irregulares. O núcleo estava aumentado de tamanho com distribuição irregular de sua cromatina (agrupada e marginada). Havia também edema intracelular e aumento do diâmetro dos sarcotúbulos (figura 3).

### III.1.2. Avaliação ultramicroscópica nos pacientes do grupo B (parada cardíaca cardioplégica).

Caso 1 - Havia edema dos mitocôndrios e alguns com ruptura das cristas. Os grânulos de glicogênio eram mais numerosos que o material colhido antes da circulação extracorpórea. As miofibrilas e núcleo eram normais (figura 5).

Caso 2 - Não havia alterações mitocondriais. Havia discreto edema intracelular e capilar, por aumento do espaço entre a membrana externa e interna do endotélio. As miofibrilas, núcleo e sua cromatina, disco intercalado e sarcotúbulos eram normais.

Caso 3 - As cristas mitocondriais estavam íntegras, mas com discreto edema dos mitocôndrios. Os grânulos de glicogênio estavam presentes em maior número que o material colhido antes da circulação extracorpórea. As miofibrilas estavam preservadas, assim como o disco intercalado. O núcleo apresentava cromatina bem distribuída e o sarcoplasma estava menos denso (figura 6).

Caso 4 - Mitocôndrios, miofibrilas, disco intercalado e núcleo tinham aspecto normal. Somente o sarcoplasma pouco menos denso perto do núcleo. Discreto edema intracelular. Houve aparecimento de grânulos de glicogênio (figura 8). Neste caso, o material colhido antes da circulação extracorpórea apresentava-se pouco alterado, às custas dos mitocôndrios (perda de densidade de matriz e rotura das cristas) e ausência dos grânulos de glicogênio (figura 7).

Caso 5 - Alguns mitocôndrios tinham rotura das cristas e clareamento da matriz. Os grânulos de glicogênio eram quase ausentes. Disco intercalado e núcleo eram normais.

A avaliação ultramicroscópica dos mitocôndrios está reunida no quadro IV. Este critério foi descrito por Flameng e cols.<sup>23</sup>. Segundo os autores, é um método semiquantitativo de avaliação dos mitocôndrios, por serem estas organelas as primeiras a se alterarem com a anóxia.<sup>1, 56, 9, 37</sup>



Figura 3 - Grupo A (caso 4). Fotomicrografia pós-circulação extracorpórea mostrando aumento do espaço do sarcoplasma (SP); alterações dos mitocôndrios como clareamento da matriz e rotura das cristas. Núcleo (N) com cromatina marginada. A chave, na parte inferior da figura, evidencia hipercontração das bandas. DI= disco intercalado. Ultraestrutura alterada. (Aumento = 15.620x).

### III. 2. Evolução pós-operatória

A tabela III revela o tempo médio de circulação extracorpórea. Nos pacientes do grupo A, foi de 67 minutos e o de parada anóxica de 38,8 minutos. Neste grupo, três doentes necessitaram de suporte inotrópico. O tempo de circulação extracorpórea e o de para anóxica, em pacientes do grupo B, foi de 77,8 minutos e 45,2 minutos, respectivamente. Neste grupo, somente o caso 5 necessitou de suporte inotrópico.

Nos pacientes do grupo A (parada cardíaca hipotérmica), boa evolução tardia e imediata estiveram presentes em apenas dois doentes (casos 1 e 3). Dois pacientes (50%) faleceram. No caso (2) o óbito ocorreu na 10<sup>a</sup>. hora de pós-operatório por severo quadro de insuficiência ventricular esquerda. Em outro caso (4), o paciente faleceu após 6 dias do ato operatório (Tabela IV).

Nos pacientes do grupo B (parada cardíaca cardioplégica), boa evolução imediata e tardia ocorreram em quatro pacientes (casos 1, 2, 3 e 4). No caso 5, houve quadro de síndrome de baixo débito cardíaco com vários períodos de fibrilação ventricular, nas primeiras horas de pós-operatório. Ainda neste caso, houve deiscência total da ferida operatória, sendo necessária toracoplastia. Após este ato cirúrgico, cursou com mediastinite. A evolução pós-operatória tardia foi boa (Tabela IV).

Segundo Maloney e cols.<sup>41</sup>, o dano sofrido pelo miocárdio em consequência à anóxia durante a cirurgia cardíaca é classificado em três estágios: nenhum ou leve, moderado e grave (quadro II).

Quando nenhum paciente após a circulação extracorpórea ou no pós-operatório imediato, necessita de suporte inotrópico, o dano miocárdico produzido pela parada anóxica é considerado leve ou ausente. Mas se existe síndrome de baixo débito, necessitando de suporte inotrópico no pós-operatório, em 15 a 50% dos pacientes, e a mortalidade não ultrapasse 10%, o dano miocárdico é considerado moderado. Entretanto, se a maioria dos pacientes, ou seja mais que 50% necessitar suporte adrenérgico e a mortalidade ultrapassar 10%, o dano miocárdico será considerado grave.

Nos pacientes do grupo A, o suporte inotrópico foi necessário em 75% (3 casos) e a mortalidade foi de 50% (2 casos).

Nos pacientes do grupo B, 20% (1 paciente), foi necessário suporte adrenérgico e neste grupo não houve mortalidade (quadro III).

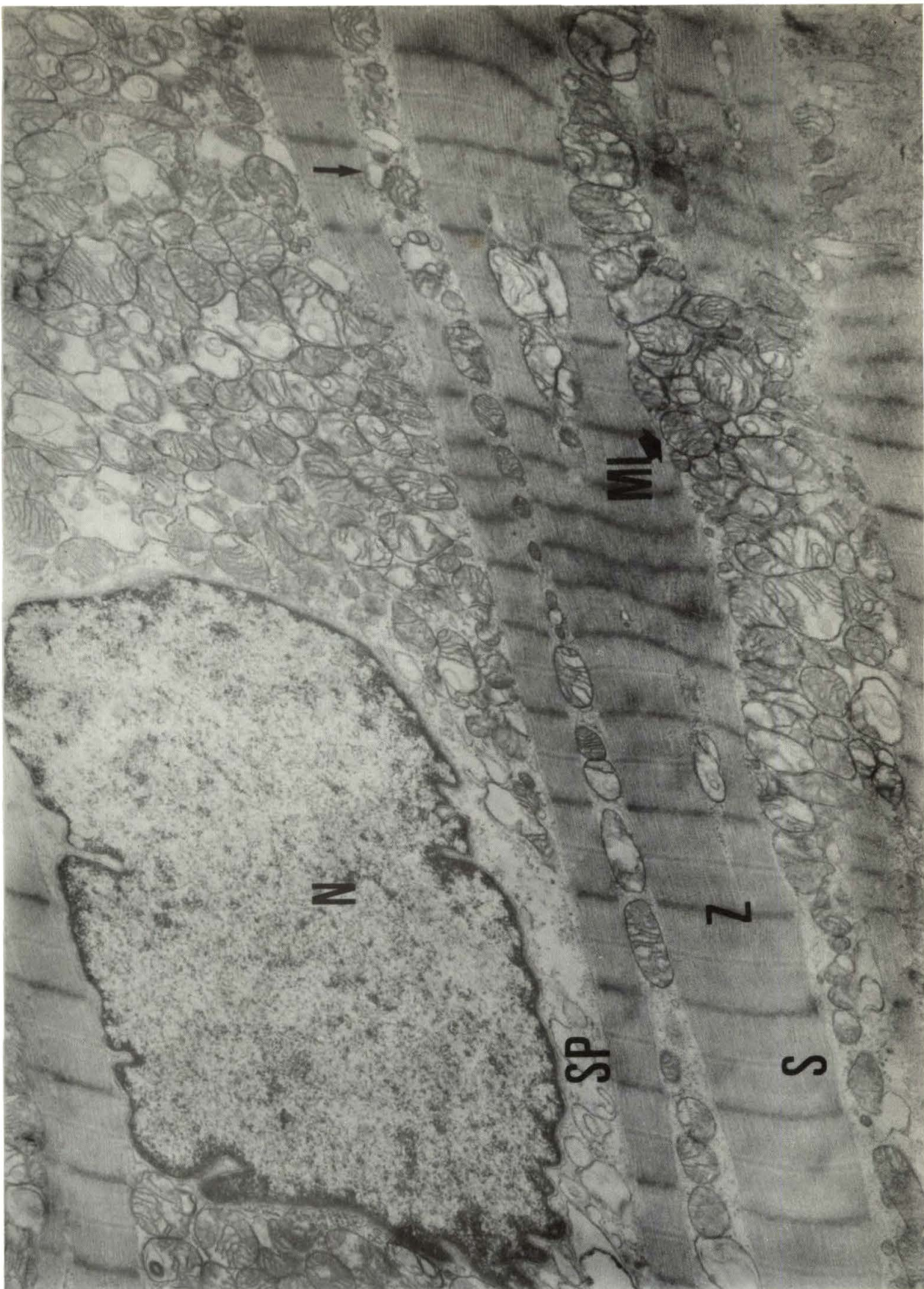


Figura 4 - Grupo B (caso 1) - Fotomicrografia pré-cirruclação extracorpórea evidenciando mitocôndriôs (MI), sendo que alguns estão alterados; banda Z (Z), sarcômero e sarcoplasma (SP) íntegros. Núcleo (N) com distribuição regular de sua cromatina. Sarcotúbulo de diâmetro conservado (flecha). Ultraestrutura considerada preservada. (Aumento = 14.700x).

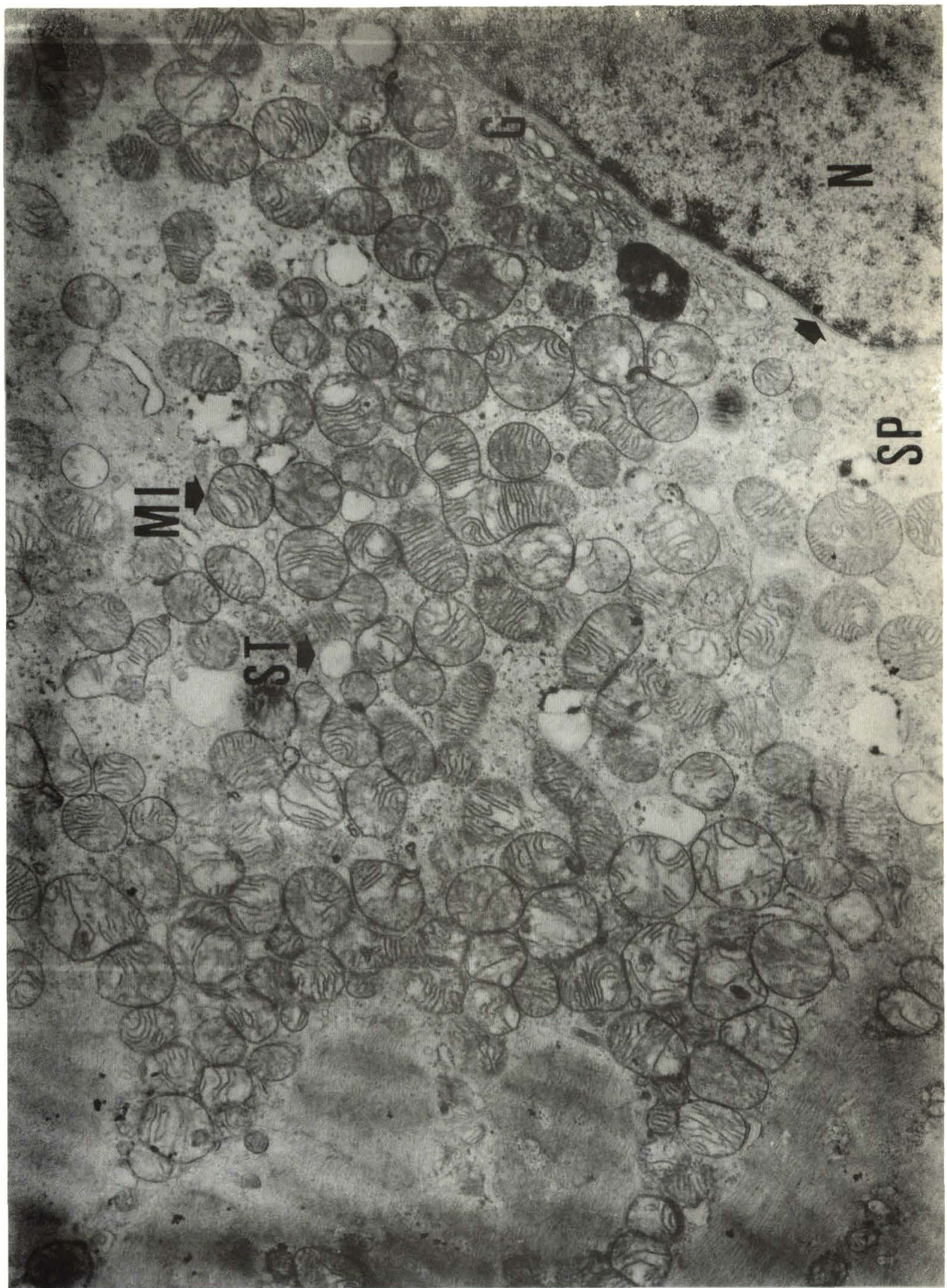


Figura 5 - Grupo B(caso 1)- Fotomicrografia pós-circulação extracorpórea, revelando aumento do sarcoplasma (SP), discreto aumento do diâmetro do sarcotúbulo (ST). Os mitocôndrios (MI) estão preservados, mas pouco edemaciados. Núcleo (N) com distribuição regular de sua cromatina. Membrana nuclear dupla (flecha curta); nucléolo (flecha longa); G = aparelho de Golgi. Ultraestrutura preservada em relação a figura 4. (Aumento =14.700x).

T A B E L A I

CASUÍSTICA - Identificação, idade, sexo, cor.  
Parada cardíaca hipotérmica-30°C.

GRUPO A (Parada cardíaca hipotérmica 30°C)				
Nº	INICIAIS	IDADE	SEXO	COR
1	L.C.L.	20	M	Br
2	H.F.B.	73	M	Br
3	H.R.S.	9	F	Br
4	J.M.O.	39	M	Br
GRUPO B (Parada cardíaca cardioplégica)				
Nº	INICIAIS	IDADE	SEXO	COR
1	M.R.L.	14	F	Br
2	H.C.R.	43	M	Br
3	J.G.	63	M	Br
4	R.C.R.	50	F	Br
5	O.R.F.	63	M	Br

## T A B E L A II

CASUÍSTICA - Diagnóstico, data da operação, intervenção realizada.

GRUPO A (Parada cardíaca hipotérmica 30°C)			
Nº	DIAGNÓSTICO	DATA OP.	OPERAÇÃO
1	IAo	29.8.79	Prótese de Lillehei-Kaster nº 22A.
2	ICo	05.9.79	Ponte de safena Ao-descendente anterior+ Ao coronária direita
3	T.F.	21.9.79	Correção total c/ampliação de via de saída de ventrículo direito.
4	DLAo	22.5.80	Prótese de Omniscience nº 18A.
GRUPO B (Parada cardíaca cardioplégica)			
Nº	DIAGNÓSTICO	DATA OP.	OPERAÇÃO
1	IM+ IT	05.5.80	Prótese de Ionescu Shiley nº 27 em posição Mitral.
2	ICo	10.6.80	ponte de safena Ao-descendente anterior+ 1º ramo diagonal
3	ICo(TCE)	10.6.80	Ponte de safena Ao-descendente anterior + 1º ramo diagonal
4	ICo	23.6.80	Ponte de safena Ao-circunflexa +Ao-coronária direita.
5	ICo	04.7.80	Ponte de safena Ao-descendente anterior (2)+ 1º ramo diagonal.



Figura 6 - Grupo B (caso 3 )- Fotomicrografia pós-circulação extracorpórea, mostrando a preservação dos mitocôndrios (MI); sarcotúbulo (ST) de diâmetro conservado. S= sarcômero; DI = disco intercalado. Ultraestrutura preservada. (Aumento = 15.620x).

T A B E L A III

DANOS INTRA - OPERATÓRIOS

GRUPO	Nº	TEMPO DE CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA (min)	TEMPO DE PARADA ANÓXICA (min)	SUORTE INOTRÓPICO
A	1	55	31	+
	2	88	48	+
	3	58	30	-
	4	67	45	+
	m	67	38.8	
B	1	118	55	-
	2	63	36	-
	3	72	45	-
	4	73	51	-
	5	63	39	+
	m	77.8	45.2	

min= minuto ; m= média.

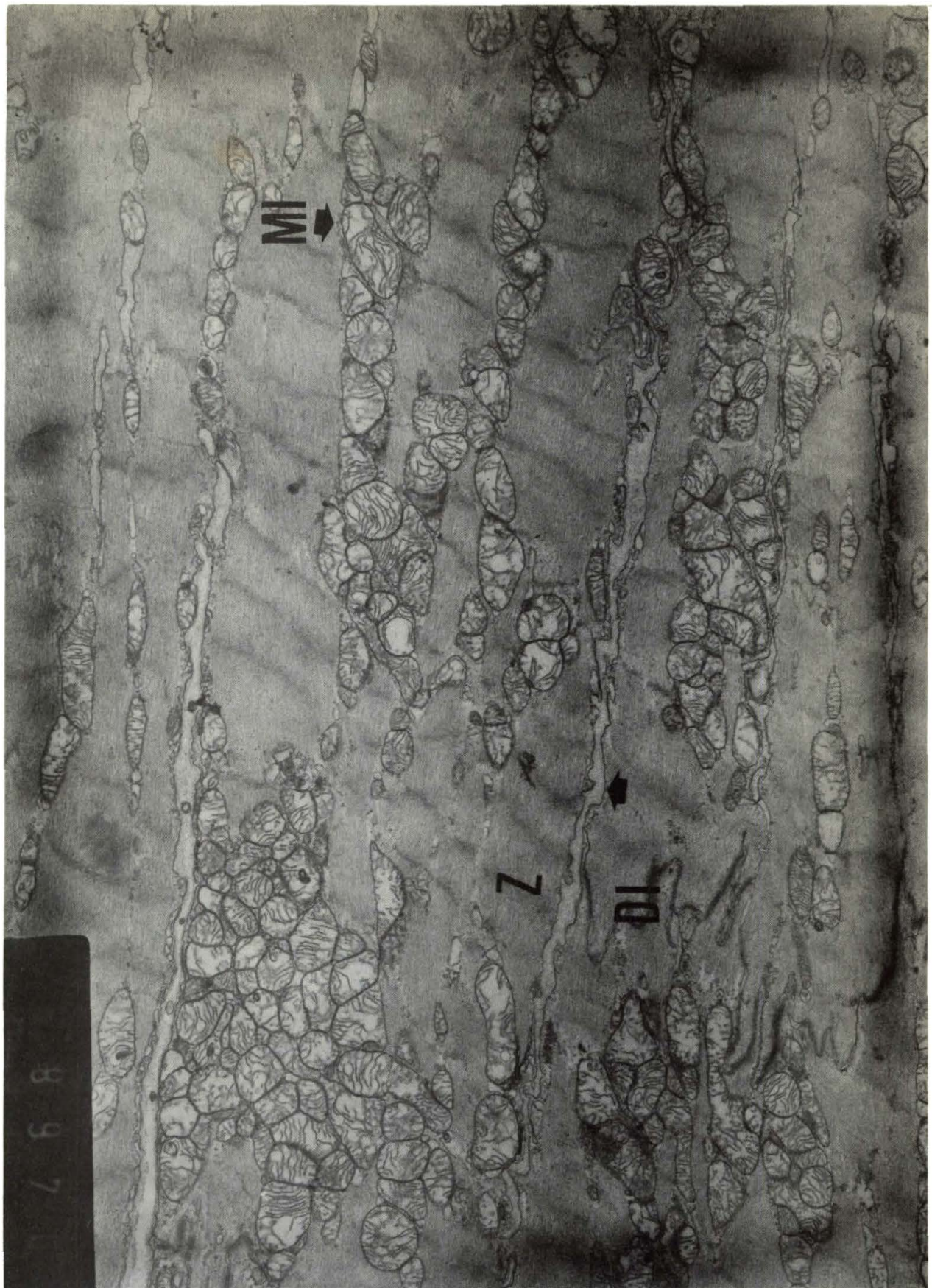


Figura 7 - Grupo B (caso 4) - Fotomicrografia pré-circulação extracorpórea revelando mitocôndrios (MI) com clareamento da matriz. Alguns MI apresentam rotura das cristas. Ausência de grânulos de glicogênio. DI= disco intercalado; Z= banda Z; flecha = sarcolema. Ultraestrutura considerada pouco alterada. (Aumento = 15.620x).



Figura 8 - Grupo B( caso 4) - Fotomicrografia pós-circulação extracorpórea, evidenciando mitocôndrios (MI) com matriz densa, não há rotura das cristas mitocondriais; miofibrilas, corte oblíquo, com preservação da arquitetura; sarcoplasma (SP) pouco claro. Membrana nuclear (flecha) íntegra, percebendo sua duplicidade. Núcleo (N) com distribuição regular da cromatina; Z= banda Z. Presença de poucos grânulos de glicogênio. Ultraestrutura considerada normal e com aspecto melhor da figura 7. (Aumento = 15.620x).

## T A B E L A IV

EVOLUÇÃO PÓS - OPERATÓRIA

GRUPO	Nº	EVOLUÇÃO
A	1	Boa evolução imediata e tardia.
	2	Síndrome de baixo débito grave - óbito após 10 horas de pós-operatório
	3	Boa evolução imediata e tardia
	4	Sangramento; síndrome de baixo débito; insuficiência renal e insuficiência respiratória; óbito no 6º dia de pós-operatório
B	1	Boa evolução imediata e tardia
	2	Boa evolução imediata e tardia
	3	Boa evolução imediata e tardia
	4	Boa evolução imediata e tardia
	5	Fibrilação ventricular nas 1 <sup>as</sup> . horas de pós-operatório; síndrome de baixo débito; deiscência de ferida operatória; mediastinite. Boa evolução tardia.

QUADRO I

SOLUÇÃO CARDIOPLÉGICA (COMPOSIÇÃO)	
SOL. RINGER-LACTATO	500 ml.
SOL. CLORETO DE POTÁSSIO A 19.1%	6 ml.
SOL. DE GLICOSE A 50%	25 ml.
SOL. DE MANITOL A 20%	80 ml.
SOL. DE BICARBONATO DE SÓDIO A 10%	3 ml.
HIDROCORTISONA	500 mg.

pH= 7.66; osmolaridade = 380 mOsm; temperatura a 4° C.

SOL. = solução.

Q U A D R O IIDANO MIOCÁRDICO (MALONEY Jr.J.V. & NELSON R.L.<sup>41</sup>)

SUPORE INOTRÓPICO %	MORTALIDADE OPERATÓRIA %	DANO MIOCÁRDICO
0	< 10	LEVE OU AUSENTE
15 - 50	< 10	MODERADO
> 50	> 10	GRAVE

QUADRO III

R E S U L T A D O S				
GRUPO	SUPORTE INOTRÓPICO		MORTALIDADE	
	Nº	%	Nº	%
A	3	75	2	50
B	1	20	-	-

DANO MIOCÁRDICO . Grupo A = grave  
 Grupo B = nenhum a leve.

Q U A D R O IV

ALTERAÇÕES MIOCÁRDICAS , MITOCONDRIAIS, PRODUZIDAS PELA PARADA CARDÍACA ANÓXICA HIPOTÉRMICA ( GRUPO A)E CARDIOPLÉGICA (GRUPO B) ..... FLAMENG, -, et al. <sup>23</sup> .....						
GRUPO	Nº	NORMAL	AUSÊNCIA DE GRÂNULOS DE DEPÓSITO	CLAREAMENTO DA MATRIZ - CRISTAS CONSERVADAS	ROTURA DAS CRISTAS	PERDA DA INTEGRIDADE
A	1				+	+
	2					+
	3				+	
	4			+		
B	1			+		
	2		+			
	3		+			
	4		+			
	5			+		

#### IV. DISCUSSÃO

Sabe-se que a falência miocárdica é reponsável pela maior parte dos maus resultados decorrentes da cirurgia cardíaca. Em alguns casos, a insuficiência ventricular esquerda é tão grave que os pacientes dificilmente são retirados da circulação extracorpórea. Tais eventos foram confirmados experimentalmente por Miler e cols.,<sup>46</sup> Stemmer e cols.<sup>57</sup>,<sup>58</sup> em cães submetidos a longos períodos de parada anóxica, os quais não suportaram as agressões sobre o miocárdio.

No presente estudo, dois pacientes faleceram (casos 2 e 4, grupo A). O primeiro paciente pertencia à faixa etária de 73 anos e era portador de severa cardiopatia isquêmica. Foi submetido à cirurgia de revascularização do miocárdio, através de ponte de veia safena autóloga para as artérias descendente anterior e direita. O tempo de circulação extracorpórea foi de 88 minutos e o de parada anóxica de 48 minutos. Evoluiu com severo quadro de síndrome de baixo débito cardíaco. O segundo paciente, com 39 anos de idade, foi submetido à substituição valvar aórtica, por prótese artificial, em que o tempo de circulação extracorpórea e parada anóxica foram de 67 e 45 minutos, respectivamente. Neste caso houve várias complicações pós-operatórias, inclusive baixo débito cardíaco. Em ambos os pacientes, principalmente no caso 2, havia alterações ultraestruturais (pós-circulação extracorpórea), como rotura de cristas mitocondriais, clareamento total da matriz, rotura da parede externa do mitocôndrio, alterações nucleares com cromatina marginada e ainda rotura do disco intercalado. Segundo Jennings e Ganote<sup>34</sup> e Balibrea e cols.,<sup>1</sup> em estudos realizados em cães, após 45 a 60 minutos de isquemia, a injúria é irreversível. Resaltaram também a rotura do disco intercalado como sinal de ir -

reversibilidade.

Normalmente a maioria dos estudos são realizados em animais de laboratórios. Schaper e cols.<sup>54</sup> analisando material humano e experimental, observaram que as alterações enzimáticas ocorridas no cão têm relação com a sua ultraestrutura. Mas estas alterações não podem ser correlacionadas com a ultraestrutura do miocárdio humano, que já apresenta certo grau de agresão pela cardiopatia congênita ou adquirida.

Jones e cols.<sup>35</sup> mostraram que pacientes portadores de cardiopatia congênita, com obstrução de via de saída de ventrículo direito e aumento de sua pressão diastólica final (mais que 6 mmHg), saturação de oxigênio menor que 90%, gradiente entre pressão sistólica de ventrículo direito e pressão sistólica de artéria pulmonar entre 51 e 99 mmHg e idade superior a 14 anos, apresentaram alterações hipertróficas e degenerativas. No caso 3, grupo A, a paciente tinha todas estas características, exceto a idade. Após 30 minutos de parada anóxica, já apresentou alterações ultraestruturais, principalmente a nível de mitocôndrios com edema dos mesmos, clareamento da matriz e rotura das cristas mitocondriais. As bandas Z estavam mais espessas e irregulares. Os autores ressaltaram que nestes casos o núcleo é lobulado. Tal fato se repetiu no caso estudado e a cromatina nuclear estava marginada e agrupada.

Nos pacientes portadores de valvopatia aórtica (casos 1 e 4, grupo A), as alterações pós-isquêmicas foram bem evidentes, apesar do tempo de anóxia não ser prolongado (31 e 45 minutos, respectivamente). Maron e cols.<sup>42</sup> citam modificações ultraestruturais em pacientes com doença valvar aórtica, como: proliferação do sarcoplasma, diminuição de número de miofibrilas e sistema T, espessamento da membrana basal e o tecido fibroso circundando as células hipertróficas. Nesta situação o plexo subendo -

cárdico sofrerá rapidamente conseqüências da isquemia.<sup>37,69</sup>

Madrazo e cols.<sup>40</sup> analisaram quinze pacientes, nos quais seis eram portadores de valvopatia mitral. Citaram que a organização interna das células estava quebrada com áreas de contração e supercontração das bandas. Os sarcômeros se encontravam descontínuos, com miofilamentos finos (actina) alterados. Havia também edema e perda das cristas mitocondriais em vários graus. Tal fato foi observado no caso 1, grupo B, onde havia clareamento da matriz e uma área de hipercontração das bandas. Estas alterações estavam presentes no material estudado antes da circulação extracorpórea.

Pacientes com cardiopatia isquêmica são mais sensíveis à anóxia miocárdica, dependendo do grau de obstrução das artérias coronárias. Schwarz e cols.<sup>55</sup> observaram doentes com lesões de 50% até 100%. Descreveram alterações de contratilidade ventricular esquerda e de ultraestrutura nos doentes com lesões acima de 90% de obstrução. Havia desorganização e perda de material contrátil, anormalidades da banda Z, alterações dos mitocôndrios, sarcoplasma, lisossomos e ribossomos. Os miofilamentos grossos se alteraram mais que os finos. Em oclusões totais (100%) havia atrofia celular. Estas alterações levaram à hipocinesia de ventrículo esquerdo que, após reperfusão, volta ao normal. Este fato é uma das indicações da revascularização do miocárdio. De La Iglesia e Lomb<sup>14</sup> afirmaram que existem alterações da ultraestrutura do miocárdio sem oclusão total da artéria coronária. Tendo em vista estas duas observações, indica-se cirurgia de revascularização, em pacientes com severa hipoc contratilidade ventricular esquerda<sup>11</sup>, ou mesmo na fase aguda do infarto do miocárdio.<sup>10</sup>

Baseados na classificação de Flameng e cols.<sup>23</sup> sobre alterações mitocondriais, observamos que no grupo B (para

da cardíaca cardioplégica) houve melhor preservação dos mitocôndrios (quadro IV). Um dos casos mais graves, o de nº 3, apresentava oclusão total das artérias coronárias direita e circunflexa e lesão sub-oclusiva do tronco da artéria coronária esquerda (TCE) e lesões sub-oclusivas das artérias descendente anterior e 1º ramo diagonal. Neste paciente houve preservação da estrutura dos mitocôndrios e sob aspecto clínico apresentou boa evolução pós-operatória imediata e tardia.

A introdução da hipotermia em cirurgia cardíaca tem a finalidade de proteger ou lesar menos o miocárdio. Sunamori e cols.<sup>60</sup> observaram que paradas anóxicas de 45 minutos lesam menos o miocárdio a 28° e 30°C. Segundo os autores, a temperatura ideal seria entre 22 e 25°C. Relataram ainda que em normotermia o subendocárdio sofre mais alterações apesar da maior quantidade de grânulos de glicogênio nesta região. Stemmer e cols.<sup>57</sup> narraram alterações progressivas em corações de cães, submetidos à parada anóxica normotérmica de 30, 60 e 120 minutos, sendo que as lesões eram severas após 60 e 120 minutos. Depois de 120 minutos com hipotermia tópica, não houve lesões severas do miocárdio e a sobrevivência neste grupo foi de 80%. McCallister e cols.<sup>44</sup> demonstraram atividade lisossômica e fosfatase ácida em cães onde produziram três tipos de agressão ao miocárdio: circulação extracorpórea em normotermia, parada cardíaca anóxica normotérmica e hipotérmica. Dos três grupos, o que mais sofreu alterações foi o da parada anóxica normotérmica. Stemmer e cols.<sup>58</sup>, mostraram várias formas de preservação do miocárdio como: circulação extracorpórea hipotérmica a 15° C e hipotermia tópica; circulação extracorpórea normotérmica e parada anóxica normotérmica. Dos resultados obtidos, o grupo que mais sofreu alterações foi o da parada cardíaca anóxica normotérmica, sendo que neste grupo a mortalidade foi de 100%. Os autores recomendam que pacientes com

fração de ejeção baixa, insuficiência cardíaca franca ou descompensada, infarto do miocárdio ou condições que necessitem vários procedimentos cirúrgicos, devem ser candidatos ao uso da hipotermia .

No presente trabalho os pacientes submetidos ao uso da solução cardioplégica (Grupo B), obtiveram melhores resultados clínicos. Não houve mortalidade e o suporte inotrôpico foi necessário em um paciente. Ao contrário do grupo A (hipotermia a 30°C), em que 50% dos pacientes faleceram e três necessitaram de drogas vasopressoras. Segundo conceito de Maloney e Nelson<sup>41</sup>, o dano miocárdico do grupo A foi considerado grave e do grupo B, de nenhum a leve.

A mortalidade tem sido mais baixa em pacientes nos quais é utilizada a solução cardioplégica. Fortuna e cols.<sup>25</sup> relataram mortalidade de 3% contra 13% nos pacientes submetidos à hipotermia, Döring e cols.<sup>15</sup> também apresentam baixa mortalidade (2.2%) com uso de cardioplegia.

Na presente investigação, a solução cardioplégica era hiperpotássica (20 mEq/l de potássio), hiperosmolar (380mOsm) e hipotérmica (4°C). Além destes componentes continha manitol, glicose, hidrocortisona e bicarbonato de cálcio. Cada constituinte tem suas finalidades. O potássio leva à despolarização rápida da membrana celular, com parada instantânea do coração em diástole.<sup>13, 51, 33, 16</sup>. O manitol impede a entrada de sódio na célula, prevenindo edema intracelular<sup>24</sup>. A hidrocortisona estabiliza a membrana celular, impedindo entrada maior de cálcio na célula, evitando assim a contração do complexo actina-miosina.<sup>8</sup> A glicose é o substrato para o fornecimento de energia.<sup>53</sup> O bicarbonato de sódio mantém o pH em níveis fisiológicos. A solução a 4°C, injetada em raiz de aorta sobre pressão de 250 a 300 mmHg, diminui a temperatura do miocár

dio para 13° - 15° C.<sup>17, 61</sup>

Na presente análise procurou-se administrar dose única de solução. Em um caso (caso 1, grupo B) foi necessário adicionar mais solução, pois o tempo de parada anóxica foi prolongado. Alguns autores<sup>51,20</sup> tem relatado que a infusão contínua é melhor do que a intermitente. Mas Lucas e cols.<sup>39</sup> observaram que doses múltiplas da solução evitariam o aumento de pressão de gás carbônico do miocárdio (Pm CO<sub>2</sub>) e forneceriam mais substrato (glicose) ao miocárdio anóxico. Em contrapartida, afirmam que a temperatura deve ser baixa, para levá-la até 15° em média.

Quanto à quantidade de potássio; Tucker e cols.<sup>61</sup> não observaram diferenças entre doses hiperpotássicas (20 mEq/l) e normopotássicas (5 mEq/l), a não ser o tempo em que o coração levou para parar (45 e 113 segundos, respectivamente). Ellis e cols.<sup>17</sup> também não relataram diferença entre as duas quantidades. Ambos os autores comentam que a temperatura da solução deve apresentar índices baixos.

Em relação à ultraestrutura e os métodos de proteção do miocárdio, utilizados no presente trabalho, observamos que nos pacientes do grupo B houve maior integridade celular, principalmente a nível de mitocôndrios. Este é um detalhe importante, pois os mesmos são os primeiros a sofrer alterações após anóxia miocárdica.

## V. RESUMO E CONCLUSÕES

## RESUMO E CONCLUSÕES

Para avaliar a influência da solução cardioplégica na proteção do miocárdio, durante a parada cardíaca anóxica, foram estudados nove pacientes, assim distribuídos:

Grupo A - constituído de quatro pacientes submetidos à parada cardíaca anóxica hipotérmica (30° C).

Grupo B - constituído de cinco pacientes submetidos à parada cardíaca cardioplégica, sendo que a solução era hiperpotássica, hiperosmolar e hipotérmica (4°C).

Em ambos os grupos, o material foi colhido da face anterior do ventrículo esquerdo, antes e após 60 minutos da circulação extracorpórea.

A análise dos resultados possibilitou as seguintes conclusões:

- 1) Os mitocôndrios se alteraram mais nos pacientes do grupo A. Clareamento da matriz, rotura das cristas e perda da integridade dos mitocôndrios foram as alterações observadas. Enquanto que clareamento da matriz foi observado em dois pacientes do grupo B.
- 2) Alterações nucleares só foram observadas nos pacientes do grupo A.
- 3) Suporte inotrópico foi necessário em 75% dos pacientes do grupo A e em 20% dos pacientes do grupo B.

- 4) Dano miocárdico foi considerado grave nos pacientes do grupo A e leve nos pacientes do grupo B.
- 5) A microscopia eletrônica foi útil na avaliação das alterações ultraestruturais.
- 6) A solução hiperpotássica, hiperosmolar e hipotérmica preservou o miocárdio humano sob aspecto morfológico e clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BALIBREA, J.L.; BULLON, A.; DE LA FUENTE, A.; ALARCON, A.; FARINAS, J.; COLLANTES, P.; GIL, M.; GOMBAU, M.; MORALES, R.; SANCHEZ, F. Myocardial ultrastructural changes during extracorporeal circulation with anoxic cardiac arrest and its prevention by coronary perfusion. Experimental study. Thorax, 30: 371- 80, 1975.
- 2 - BARNER, H.B.; LAKS, H.; CODD, J.E.; STANDEVEN, J.W.; JELLINER, M.; KAISER, C.G.; MENZ, L.J.; TYRAS, D.H.; PENNINGTON, D. G.; HAHN, J.W.; WILLMAN, V.L. Cold blood as the vehicle for potassium cardioplegia. Ann. Thorac. Surg., 28 : 509-21, 1979.
- 3 - BARNER, H.B.; KAISER, G.C.; CODD, J.E.; TYRAS, D.H.; LARKS, H.; PENNINGTON, D.G.; WILLMAN, V.L. Clinical experience with cold blood as the vehicle for hypothermic potassium cardioplegia. Ann. Thorac. Surg., 29 : 224-27, 1980.
- 4 - BEHRENDT, D.M.; KIRSH, M.M.; JOCHIM, K.E.; SLOAN, H. Effects of cardioplegia solution on human contractile element velocity. Ann. Thorac. Surg., 26 : 499 -506, 1978.
- 5 - BERKALOFF, A.; BOURGUET, J.; FAVARD, P.; GUINNEBAULT, M. Biologia e Fisiologia Celular. Edgard Blücher, Editora da USP. São Paulo, 1972.
- 6 - BRAILE, D.M.; BILAQUI, A.; ANACLETO, J.C.; ARAÚJO, J.D.; MOREIRA, L.; RIBEIRO, R.A.; BELLINI, A.J.; GARZON, S.A.C.; ARDITO, R.V.; NICOLAU, J.C.; JACOB, J.L.B.; GRECO, O. T.;

- LORGA, A.M. Proteção miocárdica por cardioplegia. Arq. Bras. Cardiol. (supl. 1) 199 - 210, 1979.
- 7 - BUCKBERG, G.D. & HOTTENROTT, C.E. Ventricular Fibrillation. Its effect on myocardial flow distribution and performance. Ann. Thorac. Surg. 20: 76 - 85, 1975.
- 8 - BUCKBERG, G.D. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 77 : 803 - 15, 1979.
- 9 - BURDETTE, W.J. & ASHFORD, T.P. Structural changes in the human myocardium following hypoxia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50 : 210-20, 1965.
- 10 - CARVALHO, R.G.; OLIVEIRA, P.F.; ARAÚJO Fº, A.M.; ELHOSNI Jr. R.A.; RUEDGER, R.R.; CARVALHO, N.T.G.; MACEDO, J.F.; BROFMAN, P.R.; LOURES, D.R.R. Tratamento cirúrgico da angina pós-infarto do miocárdio. Arq. Bras. Cardiol. (supl. 1): 267 - 75, 1979.
- 11 - CARVALHO, R.G.; HILÚ Jr. M; TAKESHITA, N.; OLIVEIRA, P. F.; CARVALHO, N.T.G.; MACEDO, J.F.; BROFMAN, P.R.; LOURES, D. R.R. Revascularização coronária em pacientes com severa hipcontratilidade ventricular esquerda. Arq. Bras. Cardiol. (em impressão).
- 12 - CHAWLA, S.K.; NAJAFI, H.; JAVID, H.; SERRY, C. Coronary obstruction secondary to direct cannulation. Ann. Thorac. Surg. 23: 135 - 38, 1977.

- 13 - CUNNINGHAM, J.N.; ABBAS, J.S.; ADAMS, P.X.; NATHAN, I.; ; KLUGMAN, I.; SPENCER, F.C. Constant pressure aortic root perfusion versus cardioplegia and hypothermia. Comparison of methods of myocardial protection. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 77: 496 - 503, 1979.
- 14 - DE LA IGLESIA, F.A. & LUMB, G. Ultrastructural and circulatory alterations of the myocardium in experimental coronary artery narrowing. Lab. Invest. 27 : 17 -31, 1972.
- 15 - DÖRING, V.; BLEESE, N.; LIERSE, W.; POKAR, H. Biochemise und morphologische untersuchungen am menschlichen herzen in kardioplegie und tiefer myokard- hypotermia. Thorax - chirurg. 26 : 449- 57, 1978.
- 16 - 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.
- 17 - ELLIS, R.J.; MANGANO, D.T.; VAN DYKE, D.C.; EBERT, P.A . Protection of myocardial function not enhanced by high concentrations of potassium during cardioplegic arrest. J.Thorac. Cardiovasc. Surg.,78 : 698 . 707, 1979.
- 18 - ENGEDAL, H.; SKAGSETH, E.; SAETERSDAL, S.; MYKLEBUST, R. Cardiac hypothermia evaluated by ultrastructural studies in man. J.Thorac. Cardiovasc. Surg. , 75 : 548-676,1975.
- 19 - ENGELMAN, R.M.; BAUMANN, G.; BOYD, A.D.; KAPLAN, F. Myocardial injury associated with potassium arrest. Ann.Thorac. Surg., 22: 557 -571, 1976.

- 20 - ENGELMAN, R.N.; ROCISOU, J.H.; O'DONOGHUE, M.J.; LONGO, F.; DOBBS, W.A. A comparison of intermittent and continuous arrest for prolonged hypothermic cardioplegia. Ann. Thorac. Surg., 29 : 217 - 23, 1980.
- 21 - FERRANS, V.F. Morphological methods for evaluation of myocardial protection. Ann. Thorac. Surg., 20: 11-20, 1975.
- 22 - FISCHER, V.M. & BARNER, H. Ultrastructural integrity of human ventricular myocardium following cardioplegic arrest. Ann. Thorac. Surg. 27 : 49-54 , 1979.
- 23 - FLAMENG, W.; BORGES, M.; DAENEN, W.; STALPAERT, G. Ultrastructural and cytochemical correlates of myocardial protection by cardiac hypothermia in man. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 79 : 413 - 24 , 1980.
- 24 - FOGLIA, R.P.; STEED, D.L.; FOLLETE, D.M.; De LAND, E.; BUCKBERG, G.D. Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78: 217 -22, 1979.
- 25 - FORTUNA, A.B.P.; LIMA, E.E.O.; TERZI, R.; BACCARIN, V.; HATSUMURA, M.; VIEIRA, R.W. Cardioplegia hiperpotássica, hiperosmótica e hipotérmica: Método de proteção miocárdica durante a parada anóxica para cirurgia valvar. Arq. Bras. Cardiol. , 33 : 91 -98, 1979.
- 26 - GAY, W.A. & EBERT, P.A. Functional metabolic and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. Surgery, 74 : 284 - 90, 1973.

- 27 - GHARAGOZLOO, F.; BULKEY, B.H.; HUTCHINS, G.M.; BIXLER, T. J.; SCHAFF, H.V.; FLAHERTY, J.T.; GARDNER, T.J. Potassium - induced cardioplegia during normothermic cardiac arrest. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 77 : 602-7 , 1979.
- 28 - GOMES, O.M.; PEDROSO, F.I.; PEREIRA, S.N.; AYOUB, A.H. ; KWANG, W.J.; WEIGL, D.R.; ZERBINI, E.J. Alterações ultramicroscópicas e enzimáticas mitocondriais, produzidas no miocárdio pela parada cardíaca anóxica. Arq. Bras. Cardiol., 26: 383-405, 1973.
- 29 - GOMES, O.M. Análise comparativa das alterações ultraestruturais e bioquímicas determinadas no miocárdio, pelas paradas cardíacas anóxicas normotérmica e hipotérmica (20°C). Estudo experimental. São Paulo, 1975 . 65 p. Tese de Livre Docência. Faculdade de Medicina da USP.
- 30 - GOMES, O.M.; CALONGE, H.C.F.; ZERBINI, E.J. Cardioplegia: Bases ultraestruturais, bioquímicas e farmacodinâmicas. Arq. Bras. Cardiol, 34 : 143- 7, 1980.
- 31 - GRONDIN, C.M. & LIMET, R. Sequential anastomosis in coronary artery grafting: technical aspects and early and late angiographic results. Ann. Thorac. Surg., 23 : 1-8, 1977.
- 32 - HEARSE, D.J.; STEWART, D.A.; BRAIMBRIDGE, M.V. The additive protection effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the rat. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 70 : 39-43, 1980.

- 33 - 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 : 281-9, 1979.
- 34 - JENNINGS, R.B. & GANOTE, C.E. Mitochondrial structure and functional in acute myocardial ischemic injury. Circulation Res. 38 (suppl.1): I - 80-91, 1976.
- 35 - JONES, M.; FERRANS, V.F.; MORROW, A.G.; ROBERTS, W.C. Ultrastructural of crista supraventricularis muscle in patients with congenital heart diseases associated with right ventricular out flow tract obstruction. Circulation, 51 : 39-67, 1975.
- 36 - KOTTMEIER, C.A. & WEATH, M.W. Ultrastructure evaluation of myocardial preservation during cardiopulmonary bypass: The mitochondrion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 52 : 786-797, 1966.
- 37 - LAMBERTI, J.J.; SILVER, H.; HOWELL, J.; KAMPMAN, K.; GLAGOV, S. Transmural gradients of experimental myocardial ischemia: limited correlation of ultrastructure with epicardial S-T segment elevation. Am. Heart J., 96: 496-506, 1978.
- 38 - LICHTIG, C. & BROOKS, H. Myocardial ultrastructure and function during progressive early ischemia in the intact heart. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 70: 309-315, 1975.
- 39 - LUCAS, S.K.; EIMER, E.B.; FLAHERTY, J.T., PRODROMOS, C. K.;

- BULKLEY, B.H.; GOTT, V.L.; GARDNER, T.J. Effect of multiple -dose potassium cardioplegia on myocardial ischemia, return of ventricular function, and ultrastructural preservation. J.Thorac. Cardiovasc. Surg. , 80 :102-110, 1980.
- 40 - MADRAZZO, A.; POLNITSKY, C.A.; GIANELLI, V. Human left ventricular ultrastructure in valvular disease: clinical and laboratory catheterization correlation. Arch. Pathol. Lab. Med., 100 : 576 - 82, 1976.
- 41 - MALONEY Jr.; J.V.& NELSON, R.L. Myocardial preservation during cardiopulmonary bypass - An overview. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 70: 1040 - 050, 1975.
- 42 - MARON, B.; FERRANS, V.F.; ROBERTS, W.C. Myocardial structure in patients with chronic aortic valve disease. Am. J. Cardiol., 35 : 725- 39, 1975.
- 43 - MAZZA, V.L.; ANVERSA, P.; MORGOTTI, L.; TOSO, A. Changes of the myocardial ultrastructure during open heart surgery with extracorporeal circulation. J. Cardiovasc. Surg, Tori - no, 17 : 212 -28, 1969.
- 44 - McCALLISTER, L.P.; MUNGER, B.L.; TYERS, G.F.O.; HUGHES, H. C. The effect of different methods of protecting the myocardium on lysosomal activation and acid phosphatase activity in the dog heart after one hour of cardiopulmonary bypass. J.Thorac. Cardiovasc. Surg., 69 : 644-63, 1975.
- 45 - MELROSE, D.G.; DREYER, B.; BENTAL, H.H.; BAKER, J.B. E.Elective cardiac arrest. Lancet, 2 : 21-2, 1955.

- 46 - MILLER, D.R.; RASMUSSEN, P.; KLIONSKY, B.; COSSMAN, F.P.; ALLBRITTE Jr., F.F. Elective cardiac arrest: its effect on myocardial structure and function. Ann. Surg., 154 : 751 - 68, 1968.
- 47 - MULCH, J.; SCHAPER, J.; SCHELD, H.H.; HERLEIN, F.W. Recovery of the heart after normothermic ischemia. Part I: ultrastructural findings during post ischemic reperfusion. J.Thorac. Cardiovasc. Surg., 27: 12-17, 1979.
- 48 - OLIVEIRA, S.A. Contribuição para o estudo da revascularização do miocárdio. São Paulo, 1972. 70 p. Tese Doutorado. Faculdade de Medicina USP.
- 49 - OLMESDAHL, P.J.; GREGORY, M.A.; CAMERON, E.W.J. Ultrastructural artefacts in biopsied normal myocardium and their relevance to myocardial biopsy in man. Thorax, 34 : 82 - 90, 1979.
- 50 - REYNOLDS, E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron - opaque stain for electron microscopy. J.Cell. Biol., 17 : 208, 1963.
- 51 - ROBERTS, A.J.; ABEL, R.M.; ALONSO, D.R.; SUBRAMANIAN, V.A.; PAUL, J.S.; GAY, W.A. Advantages of hypothermic potassium cardioplegia and superiority of continuous versus intermittent aortic cross-clamping. J.Thorac. Cardiovasc.Surg. , 79 : 44 -58, 1980.
- 52 - ROSENFELDT, F.L.; HEARSE, D.J.; CANKOVIC- DARRACOT, S.; BRIMBRIDGE, M.V. The additive protective effects of hypo -

- thermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the dog. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 79: 29 - 38, 1980.
- 53 - SALERNO, T.A.; WASSAN, S.M.; CHARETTE, E.J.P. Glucose substrate in myocardial protective. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 79 : 59 -62, 1980.
- 54 - SCHAPER, W.; SCHAPER, J.; PALMOWSKI, J.; THIEDEMANN, K. U.; HERLEIN, F. Ischemia - tolerance following cardioplegic arrest in human patients and in experimental animal. J. Cardiovasc. Surg. Torino, 16: 268 -77, 1975.
- 55 - SCHWARZ, F.; FLAMENG, W.; THIEDEMANN, K.U., SCHAPER, W.; SCHELEPPER, M. Effect of coronary stenosis on myocardial function, ultrastructure and aortocoronary bypass graft hemodynamics. Am. J. Cardiol., 42 : 193-200, 1978.
- 56 - SHARMA, G.P.; VARLEY, K.G.; BARWINSKY, J.; KIM, S.W.; COHEN, M.; DHALLA, N.S. Alterations in energy metabolism and ultrastructure upon reperfusion of the ischemic myocardium after coronary occlusion. Am. J. Cardiol., 36 : 234-43, 1975.
- 57 - STEMMER, E.A.; McCART, P.; STANTON J.F., W.W.; THIBAUT, W.; DEARDEN, L.S.; CONNOLLY, J.E. Functional and structural alterations in the myocardium during aortic cross-clamping. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 66 : 754-70, 1973.
- 58 - STEMMER, E.A.; JOY, I.; ARONOW, W.L.; THIBAUT, W.; McCART, P.; CONNOLLY, J. Preservation of myocardial ultras

structural investigations of myocardium in various cardiac arrest procedures. J. Cardiovasc. Surg. Torino , 19 : 193-210, 1978.

- 60 - SUNAMORI, M.; TROUT, R.G.; KAYE, M.P.; HARRISON, C. E ;  
Quantitative evaluation of myocardial ultrastructure following hypothermic anoxic arrest. J.Thorac.Cardio - vasc. Surg., 76: 518 - 27, 1978.
- 61 - TUCKER, W.Y.; ELLIS, R.J.; MANGANO, D.T.; RYAN, C.J.M.; EBERT, P.A. Questionable importance od high potassium concentrations in cardioplegic solutions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. , 77 : 183 -90, 1979.