

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina
Área de Concentração: Cirurgia**

**ANÁLISE CLÍNICA E ULTRA-ESTRUTURAL
DA PROTEÇÃO MIOCÁRDICA USANDO
CARDIOPLEGIA
ST. THOMAS COM E SEM PROCAÍNA EM PACIENTES
SUBMETIDOS À TROCA DE VÁLVULA AÓRTICA**

Luiz Henrique Dussin

Orientador: Prof. Dr. Orlando Carlos Belmonte Wender

*Dissertação de Mestrado apresentada no
Programa de Pós-Graduação em Medicina, na
Área de Concentração de Cirurgia, para a
obtenção do grau de Mestre em Medicina.*

**Porto Alegre
2002**

Ficha Catalográfica

D974a Dussin, Luiz Henrique

Análise clínica e ultra-estrutural da proteção miocárdica usando cardioplegia St. Thomas com e sem procaína em pacientes submetidos à troca de válvula aórtica / Luiz Henrique Dussin ; orient. Orlando Carlos Belmonte Wender. – 2002.

93 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, Porto Alegre, 2002.

1. Miocárdio : Ultraestrutura 2. Parada cardíaca induzida 3. Miocárdio atordoado 4. Procaína 5. Soluções cardioplégicas 6. Implante de prótese de valva aórtica I. Wender, Orlando Carlos Belmonte II. Título.

NLM: WG 460

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

À minha esposa Virgínia
e às minhas filhas, Luize e Alice
pela compreensão e carinho

Agradecimentos

- Ao Prof. Dr. Gilberto V. Barbosa, chefe do Serviço de Cirurgia Cardiovascular, pelo exemplo de vida, pelo incentivo, pelo apoio e amizade desde a vida acadêmica, assim como, pelas sugestões e auxílio na elaboração deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Orlando Carlos Belmonte Wender, pelo apoio e orientação nesta dissertação.
- Ao Prof. Jair F. Saadi, pelo grande apoio que tem dado a minha formação.
- Ao Prof. Dr. Eduardo K. Saadi, pelo interesse e incentivo à conclusão desta dissertação.
- Ao Prof. Dr. José Rafael Rosito Coiro, pela orientação, sugestões e por colocar o Laboratório de Microscopia Eletrônica da ULBRA à minha disposição.
- Ao Prof. Dr. Severo Barros, pela ajuda na realização deste trabalho, assim como, pela interpretação das eletromicrografias.

- Aos médicos residentes do Serviço de Cirurgia Cardiovascular; aos colegas Armando Barlem e Leandro Moura; ao acadêmico Marcelo Gib, pelo auxílio na coleta de dados e elaboração da dissertação.

- Às Técnicas em Microscopia Eletrônica Cristiane Lopez, Fabiana Gonçalves e Simone Silva pela competência e dedicação ao preparo das amostras para a realização deste experimento.

- Ao Dr. Mario Wagner, pela orientação estatística neste trabalho.

- A Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), disponibilizando laboratórios, materiais e técnicos para a realização deste trabalho.

Sumário

LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XII
RESUMO.....	XIII
SUMMARY	XV
1 - INTRODUÇÃO	1
2 – REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 METABOLISMO MIOCÁRDICO	7
2.3 ISQUEMIA MIOCÁRDICA E SUAS CONSEQÜÊNCIAS.....	10
2.3.1 <i>Miocárdio “Hibernante”</i>	10
2.3.2 <i>Miocárdio “Nocauteado”</i>	10
2.3.3 <i>Necrose Miocárdica</i>	11
2.4 REPERFUSÃO	12
2.5 CARDIOPLEGIA	15
2.6 ANESTÉSICOS LOCAIS.....	18
2.7 ULTRA-ESTRUTURA	21
3 - PACIENTES E MÉTODOS	25
3.1 MÉTODOS DE ESTUDO	26
3.2 TÉCNICA CIRÚRGICA	28
3.2.1 <i>Considerações Gerais</i>	28
3.3 ANESTESIA	28
3.3.1 <i>Conduta Pré-Anestésica</i>	28
3.3.2 <i>Indução e Manutenção da Anestesia</i>	28
3.4 TÉCNICA CIRÚRGICA	29
3.5 PROTEÇÃO MIOCÁRDICA	30
3.6. MICROSCOPIA ELETRÔNICA	30
3.6.1 <i>Coleta do Material para Microscopia Eletrônica</i>	30
3.6.2 <i>Fixação e Inclusão e obtenção de cortes:</i>	31

3.6.3 Exame ao microscópio eletrônico.....	33
3.7 COLETA DE DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAS	33
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4 – RESULTADOS.....	37
4.1 RESULTADOS CLÍNICOS	38
4.2 MICROSCOPIA ELETRÔNICA	43
5 – DISCUSSÃO	50
6 - CONCLUSÕES	56
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
8 – ANEXOS	76

Lista de Tabelas

Tabela 1. Composição da solução cardioplégica	27
Tabela 2. Variáveis demográficas	39
Tabela 3. Dados clínicos de cada grupo comparados entre si	39
Tabela 4. Variáveis intra-operatórias.....	41

Lista de Figuras

Figura 1. Metabolismo miocárdico da glicose	8
Figura 2. Estrutura molecular da lidocaina e da procaina	18
Figura 3. Agulhas de biópsia	35
Figura 4. Agulha de biópsia sendo inserida na ponta do ventrículo esquerdo	35
Figura 5. Amostra de miocárdio na agulha de biópsia	36
Figura 6. Amostra de miocárdio sendo cortada para fixação	36
Figura 7. Comparação do ritmo após despinçamento aórtico entre os dois grupos	41
Figura 8. Comparação das curvas enzimáticas da CK-MB	42
Figura 9. Comparação das médias dos escores de microscopia eletrônica entre os dois grupos	45
Figura 10. Miocárdio. Grupo (A). Paciente 20, momento I. Mitocôndrias de aspecto normal, numerosos grânulos de glicogênio no sarcoplasma. Barra = 1 μ m. Aumento de 24000 x.	44
Figura 11. Miocárdio. Grupo (A). Paciente 20, momento II. Aspecto semelhante ao da figura 10. Barra = 1 μ m. Aumento de 24000 x.	44

- Figura 12. Miocárdio. Grupo (A). Paciente 20, momento III. Mitocôndrias de aspecto normal, grânulos de glicogênio levemente diminuídos no sarcoplasma. Barra = 1 μm . Aumento de 24000 x. 44
- Figura 13. Miocárdio. Grupo (B). Paciente 7, momento I. Mitocôndrias normais. Grânulos de glicogênio distribuídos no sarcoplasma. Barra = 1 μm . Aumento de 24000 x. 46
- Figura 14. Miocárdio. Grupo (B). Paciente 7, momento II. Mitocôndrias normais e distribuição de grânulos de glicogênio entre os feixes de miofibrilas. Barra = 1 μm . Aumento de 24000 x. 46
- Figura 15. Miocárdio. Grupo (B). Paciente 7, momento III. Mitocôndrias e grânulos de glicogênio de aspecto e distribuição normais. Barra = 1 μm . Aumento de 24000 x. 46

Lista de Abreviaturas

ACETIL-CoA: Acetil coenzima A

AIRV: Alterações inespecíficas da repolarização ventricular

ATP: Trifosfato de Adenosina

BAV I: Bloqueio atrioventricular de primeiro grau

CEC: Circulação extracorpórea

CK: Creatinina fosfoquinase

CK-MB: Creatinina fosfoquinase fração MB

COL: Colaborador

CRM: Cirurgia de revascularização do miocárdio

FA: Fibrilação atrial

FE: Fração de ejeção

H₂O₂: Peróxido de Hidrogênio

Ht: Hematócrito

Na⁺/ K⁺ ATPase: Bomba de Sódio e Potássio.

NYHA: New York Heart Association

PVPI: Polivinil Pírolidona

TCA: Tempo de coagulação ativado

RS: Ritmo sinusal

Resumo

A proteção miocárdica durante cirurgias cardíacas, é uma das variáveis responsáveis pela melhora dos resultados cirúrgicos nos últimos anos. Sua composição e as técnicas de administração tem sido objeto de várias publicações. A solução cardioplégica cristalóide, hipotérmica é uma das soluções com grande aceitação clínica. O emprego de soluções cardioplégicas tem sido objeto de varias publicações, e dentre elas, a solução cristalóide hipotérmica heprcalêmica possui grande aceitação clínica. Visando estudar a proteção miocárdica auferida pela adição de procaína à solução cardioplégica, desenvolvemos um experimento clínico que possibilitasse avaliar a morfologia celular diante o emprego de biópsias miocárdicas e microscopia eletrônica. Foram estudados 18 pacientes submetidos à circulação extracorpórea para troca valvular aórtica eletiva, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de Outubro de 1999 a Julho de 2000. Cada paciente foi distribuído aleatoriamente em dois grupos: grupo (A) – constituído de 8 pacientes recebendo solução cardioplégica sem procaína; grupo (B) – constituído de 10 pacientes recebendo solução cardioplégica com procaína. Ambos os grupos, o saco pericárdico foi irrigado com solução salina hipotérmica. As biópsias miocárdicas foram tomadas em 3 momentos: I- antes da parada isquêmica, II- no final do período isquêmico e a III- 15 minutos após a reperfusão. A avaliação ultra-estrutural comparando os grupos nos três momentos não demonstrou diferenças significativas, sendo a média dos

escores no grupo (A), nos momentos I, II, e III, de $0,1 \pm 0,2$; $0,4 \pm 0,3$ e $0,4 \pm 0,4$. No grupo (B) $0,2 \pm 0,2$; $0,4 \pm 0,3$ e $0,7 \pm 0,2$, respectivamente. Entretanto, o retorno espontâneo ao ritmo sinusal, pós despinçamento, ocorreu em 70% dos pacientes no grupo (B) e, em 12,5% no grupo (A) ($p=0,024$). Conclui-se que as duas soluções testadas protegeram o miocárdio de forma eficaz, e, não foi possível demonstrar, em nível ultraestrutural, a superioridade da solução contendo procaína. Constatou-se que o retorno ao ritmo espontâneo do coração após o despinçamento aórtico, foi significativamente maior no grupo que utilizou procaína adicionada à solução.

Summary

Adequate myocardial protection during cardiac surgery is one of the variables that has improved surgical results in the last years. Its composition type and techniques of delivery has been focused in many publications. The hypothermic crystalloid cardioplegia is one of the most reliable methods of myocardial protection. The present study was performed to analyse the benefit of local anaesthetic (procaine) added to the cardioplegia in the cellular morphology evaluated by electronic microscopy. Eighteen patients that underwent aortic valve replacement in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre from October 1999 to July 2000 were studied. They were randomly allocated into two groups: group (A)- eight patients received cardioplegia without procaine; group (B)- ten patients receiving cardioplegia with procaine. Myocardial biopsies were done in three different periods: 1st- before ischemic arrest, 2nd- at the end of ischemic arrest and 3rd- 15 minutes after reperfusion. The ultrastructural analysis comparing the groups in the three moments did not show any statistically significant difference. The mean score in group (A) at moment I, II and III was $0,1 \pm 0,2$; $0,4 \pm 0,3$; $0,4 \pm 0,4$ and group (B) $0,2 \pm 0,2$; $0,4 \pm 0,3$; $0,7 \pm 0,2$. The spontaneous return to sinus rhythm after aortic declamping in group (B) occurred in 70% and in group (A) 12,5% ($p=0,024$). We concluded that both cardioplegic solutions tested were equally effective in myocardial preservation and we could not demonstrate at the ultrastructural level any benefit when procaine was added. The spontaneous return to

sinus rhythm after aortic declamping was significantly greater when procamine was added (group B).

1 – INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

A evolução das técnicas de proteção miocárdica durante a parada isquêmica tem permitido o desenvolvimento da cirurgia cardíaca melhorando o resultado do tratamento em patologias adquiridas assim como as congênitas.

A preservação miocárdica durante a parada do coração continua sendo um dos maiores desafios, e tem despertado interesse de vários pesquisadores sobre o assunto.

As primeiras operações cardíacas eram realizadas com o coração pulsando e limitavam-se a correção das patologias cardíacas mais simples. Nessa época as complicações eram relacionadas a depressão miocárdica (Rosky, 1966). Taber e Cols. (1967), foram os primeiros a descreverem os danos no miocárdio em pacientes que não sobreviveram à cirurgia, evidenciando áreas de necrose e cicatrização em aproximadamente 30%%. Najafi e Cols. (1969) demonstraram infarto subendocárdico difuso em pacientes que não sobreviviam à cirurgia cardíaca. Levantaram a hipótese de as lesões serem provocadas por um desequilíbrio entre a demanda e oferta de oxigênio.

Com o objetivo de diminuir a mortalidade e a morbidade associada a isquemia perioperatória, vários métodos de proteção miocárdica têm sido desenvolvidos. Shumway e Cols. (1959) e Griep e Cols. (1973) estabeleceram as bases da proteção miocárdica através da hipotermia local, irrigando o saco pericárdico com soluções salinas geladas concluindo ser um método adequado para proteção miocárdica durante 90 minutos de pinçamento.

Melrose e Cols. (1955) introduziram a perfusão miocárdica com solução cardioplégica cristalóide hipotérmica, com potássio em altas doses, mas logo abandonaram esta técnica, por seus resultados não terem sido satisfatórios em virtude do dano miocárdico. Gay e Ebert (1973), reintroduziram a mesma técnica anterior, porém com concentrações menores de potássio conseguindo benefícios metabólicos e funcionais para o miocárdio, sem qualquer alteração estrutural. A partir desta data, começou o uso generalizado da solução hiperpotassêmica, cristalóide e hipotérmica para a proteção miocárdica. Em 1975 a solução St. Thomas foi introduzida e permanece até hoje como uma das mais usadas (Brambridge, 1977).

Muitos métodos de proteção miocárdica utilizados têm demonstrado excelentes resultados, mas, apesar de diferentes fórmulas já terem sido testadas, persistem as divergências quanto à composição ideal.

Tem sido demonstrado que a adição de anestésicos locais à soluções cardioplégicas tem aumentado a estabilidade da membrana, diminuindo a atividade elétrica e a incidência de arritmias na reperfusão (Hearse, 1981; Schaper, 1986; Fiore, 1990; Sellevold, 1995).

Apesar destes estudos terem demonstrado benefício da adição de anestésicos locais às soluções cardioplégicas, ainda é controverso o seu emprego. Hearse (1981), em um estudo experimental com animais, demonstrou que a sensibilidade miocárdica aos anestésicos locais é muito variável dependendo de sua concentração, podendo provocar depressão miocárdica. Ledinghan (1987) demonstrou resultados inferiores na solução cardioplégica contendo anestésico local. Existem na literatura, poucos trabalhos em humanos utilizando microscopia eletrônica para estudar a preservação miocárdica no transoperatório de cirurgias cardíacas.

O objetivo do presente estudo é verificar se a adição de procaína em solução cardioplégica, aumenta a proteção miocárdica em nível da ultra-estrutura celular, assim como estudar o ritmo elétrico do coração no intraoperatório.

2 – REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

O coração representa menos de 0,5% do peso corporal humano, no entanto, responde por mais de 7% do consumo de oxigênio (O_2) do organismo em repouso. O miocárdio, em relação aos outros órgãos, extrai muito mais oxigênio no estado basal, e um aumento nesse consumo ocorre primariamente por um aumento no fluxo sanguíneo coronariano (Embrey, 1997). O ventrículo esquerdo consome aproximadamente 8 ml de oxigênio por 100 gramas de miocárdio, por minuto, em indivíduo normal, em repouso. Já durante a parada cardíaca induzida com solução cristalóide rica em potássio, o consumo cai para 1,5 ml/100 g/min, ou seja, há uma diminuição de aproximadamente 80% (Rao, 1997).

Os maiores determinantes do consumo de oxigênio miocárdico são a frequência cardíaca, o trabalho sistólico e o estado inotrópico, sendo a relação entre eles praticamente linear. Quando um baixo volume sanguíneo é ejetado contra uma alta pressão na aorta o consumo de oxigênio é maior do que quando um grande volume sistólico é ejetado contra uma baixa pressão aórtica (Krukenkamp, 1986; Silverman, 1994).

Durante uma cirurgia cardíaca o consumo de oxigênio miocárdico é muito variável, sendo mais baixo quando o coração está parado e bem perfundido, tornando-

se máximo imediatamente após a saída de circulação extracorpórea. Buckberg e Cols. (1977), em seu experimento clássico, avaliou o consumo de O_2 , demonstrando que este atingia o seu máximo com o coração fibrilado em normotermia ($37^\circ C$). Durante a parada hipotérmica ($22^\circ C$), o consumo foi reduzido de 5,6 ml / 100 g / minuto para 2,9 ml / 100 g / minuto, e a combinação de parada induzida, hipercalemic e hipotérmica moderada reduziu o consumo a 0,3 ml / 100 g / min.

A isquemia miocárdica é definida pelo desequilíbrio entre a oferta e a demanda de O_2 . Nesta situação, o fluxo sanguíneo arterial para o miocárdio, é insuficiente para fornecer O_2 em quantidade adequada para evitar que o metabolismo passe de aeróbico para anaeróbico (Ferrari, 1998).

2. 1 Metabolismo Miocárdico

O funcionamento miocárdico, tanto em condições normais quanto nas patológicas, é extremamente dependente da oxidação de substratos extraídos da circulação coronariana, para a manutenção da produção de energia necessária à sua contratilidade (Mallet, 1999). A alta demanda energética miocárdica é suprida essencialmente pela produção de trifosfato de adenosina (ATP). Os principais substratos metabolizados são os ácidos graxos e a glicose (Sadik, 1991; Mallet, 1999; Taegtmeyer, 2000). O metabolismo cardíaco aeróbico envolve a conversão de glicose a piruvato, o qual é então convertido em acetil coenzima A (Acetil-CoA)(figura1). Esta

entra na mitocôndria onde é metabolizada, via Ciclo de Krebs, em CO_2 e água. O resultado final da oxidação da glicose gera 36 moles de ATP para cada mol de glicose (Rao, 1997; King, 1998).



Figura 1. Metabolismo miocárdico da glicose

A diminuição do aporte de O_2 ao miocárdio provoca alteração do metabolismo aeróbico para anaeróbico, onde o piruvato é então convertido a lactato. Esta forma de produção energética é muito menos eficiente, sendo produzidos apenas 2 moles de ATP para cada mol de glicose (King, 1998).

Na isquemia, o acúmulo de ácido láctico provocado pela glicólise anaeróbica leva ao acúmulo dos íons hidrogênio (H^+) formando um ambiente intracelular ácido, com todas as suas conseqüências deletérias para o miócito (Orchard, 1990). Além disso, a inadequada produção de energia num ambiente

isquêmico leva a inibição dos sistemas que mantêm os gradientes iônicos de sódio, potássio, magnésio e cálcio ao nível da membrana celular e organelas. A alteração no funcionamento da bomba Na^+/K^+ ATPase dependente, permite a entrada e acúmulo de sódio intracelular, sendo seguido de um influxo de água para o citoplasma, com conseqüente desenvolvimento de edema celular (King, 1998). O potássio tende a deixar a célula provocando o seu acúmulo no meio extracelular contribuindo com a geração de arritmias (Knopp, 1999). Como a concentração de potássio extracelular torna-se maior, existe facilitação para entrada de cálcio na célula, com o conseqüente aumento da tensão da parede e necessidade de um aumento no gasto energético para bombear maiores quantidades de cálcio para o retículo sarcoplasmático. A impossibilidade de manter o cálcio armazenado dentro do retículo leva a contratura miocárdica pelo aumento deste íon no citosol (Kukji, 1973; Torchiana, 1987).

2. 3 Isquemia Miocárdica e suas conseqüências

2.3.1 Miocárdio “Hibernante”

Uma redução parcial do aporte de oxigênio ao miocárdio, leva a uma disfunção no trabalho mecânico pela diminuição na produção de ATP e aumento do ácido láctico. O retorno aos níveis basais de perfusão coronariana torna a função contrátil normal. Esta disfunção parcial, provocada por uma isquemia leve, é denominada de miocárdio hibernante (Rahimtoola, 1985; Sherman, 1997).

2.3.2 Miocárdio “Nocauteado”

O miocárdio isquêmico pode, em alguns casos, desenvolver uma disfunção contrátil transitória, apesar de não apresentar qualquer dano irreversível e do fluxo coronariano ser normal. Braunwald e Kloner foram os primeiros autores a descreverem este fenômeno em 1982, adotando o nome de “miocárdio nocauteado”. Esta disfunção transitória é caracterizada por uma redução da contratilidade e da complacência diastólica, que podem ser revertidas ao normal, após um período de tempo variável, diretamente proporcional à duração da isquemia. O miocárdio nocauteado responde favoravelmente ao aumento do fluxo coronariano e a drogas inotrópicas.

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a causa da disfunção miocárdica transitória, entre estas se destacam: 1) diminuição da síntese de ATP; 2) anormalidade na excitação miocárdica; 3) Diminuição da atividade da creatinina-fosfoquinase; 4) alteração da homeostase do cálcio; 5) participação dos radicais livres (Braunwald , 1982; Greenfield, 1987; Ito, 1987; Bolli, 1990; Opie, 1992; Marban, 1991). Estas considerações podem explicar porque os pacientes que vão à cirurgia na fase aguda do infarto do miocárdio ou com angina instável, apresentam um risco aumentado de morbimortalidade. Este risco se deve, em parte, a disfunção contrátil transitória, que apesar de uma revascularização adequada, pode persistir por várias horas ou dias.

2.3.3 Necrose Miocárdica

A isquemia severa causa no miocárdio uma rápida mudança no metabolismo e na sua ultraestrutura. A eliminação completa do fluxo coronariano leva a rápida depleção de fosfatos de alta energia, com perda de aproximadamente 50% do estoque de ATP em 10 minutos (Garlick, 1979; Cobbe, 1980). Ocorre o acúmulo rápido de lactato e quebra de glicogênio, perda severa ou completa da função contrátil e, com a persistência da isquemia por períodos mais prolongados, leva à alterações celulares irreversíveis. A permeabilidade do sarcolema é perdida em aproximadamente 15 minutos (Harper, 1989). Adenosina, lactato e outras pequenas moléculas começam a sair da célula, juntamente com a perda de enzimas e proteínas (Leaf, 1959). O edema

celular vem a seguir, a função mitocondrial cessa totalmente, estabelecendo-se a necrose miocárdica.

2. 4 Reperusão

É de muita importância o momento em que volta a normalidade o fluxo sanguíneo coronariano. Durante este período, o coração necessita recuperar os déficits de energia gasta com o metabolismo anaeróbico, reparar danos celulares decorrentes da isquemia e produzir energia para refazer as reservas e suportar o trabalho eletromecânico.

A injúria miocárdica de reperusão pode ser definida como o conjunto das conseqüências deletérias ao metabolismo, estrutura e função dos miócitos provocadas pelo retorno do fluxo coronariano (Park, 1999). O dano celular, resultante da reperusão, vai depender da extensão da injúria isquêmica, podendo ser reversível ou irreversível.

Shen e Jennings (1972) foram os primeiros pesquisadores a demonstrarem, através de avaliação ultra-estrutural, que a reperusão coronária após a parada provoca dano miocárdico, como edema celular, alterações mitocondriais e alterações do sistema miofibrilar.

O dano miocárdico ocasionado pela isquemia e reperfusão tem sido estudado em modelos animais descrevendo-se as características metabólicas, eletrofisiológicas, morfológicas e funcionais (Marcel, 1994). Entretanto não se sabe exatamente se a reperfusão por si mesma produz o dano ou se agrava a lesão produzida às células durante o período isquêmico.

No período da reperfusão, o acúmulo de cálcio no citosol e nas mitocôndrias pode ocasionar severo dano celular e formação de bandas de contração (Shen, 1972a, b; Isom, 1973; Nayer, 1979; Opie, 1989a). O aumento na concentração de cálcio intracelular é explicado: pela entrada deste íon através dos canais de cálcio, pela troca por sódio ao nível da membrana celular, e, pela liberação de reservas intracelulares, devido a alterações nos sistemas de transporte no sarcolema (Opie, 1989b; Tani, 1990).

O cálcio acumulado no interior dos miócitos de forma excessiva, durante a reperfusão, provoca a ativação de fosfolipases e proteases que produzem danos no citoesqueleto e nas membranas celulares, favorecendo a formação de radicais livres de oxigênio. Nas mitocôndrias o dano é provocado pela diminuição da fosforilação oxidativa e pode levar a morte celular por impedimento na produção de ATP (Moreno-Sánchez, 1985a, b; Darley-Usmar, 1991; Silverman, 1993).

Hearse e Cols. (1978), demonstraram, em experimento realizado em ratos, que no momento em que se reperfunde uma área isquêmica do coração e, conseqüentemente, se reintroduz subitamente o oxigênio, é produzido dano celular devido a formação de grande quantidade de radicais livres. Estes radicais livres se transformam em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxila, altamente tóxicos para a célula (Guarneri, 1980; Myers, 1985; Kim, 1994).

Scholz e Albus (1993), numa extensa revisão, postularam outro mecanismo que poderia ter um papel importante para o estabelecimento do dano celular durante a reperfusão. A célula submetida à isquemia troca seu metabolismo de aeróbico para anaeróbico aumentando a produção de H^+ , como conseqüência da produção de ácido láctico e hidrólise do ATP, isto causaria alterações nas trocas H^+/Na^+ na membrana celular aumentando a concentração de sódio intracelular e ativaria a troca de Na^+/Ca^{2+} .

O sistema imuno-inflamatório, com ativação da cascata do complemento, também tem sido implicado na lesão de reperfusão (Hill, 1969; Yasojima, 1998a, b). Os produtos do ácido araquidônico estão aumentados neste período e também têm grande importância na produção do dano celular (Ernester, 1988). Seus produtos como o leucotrieno B_4 e tromboxano A_2 atuam como moléculas quimiotáticas induzindo a aderência dos neutrófilos ativados ao endotélio, além disso, o leucotrieno B_4 é um

potente estimulador para a produção de peróxido de hidrogênio e elastase pelos neutrófilos (Gimbrome, 1984; Smedly, 1986; Welburn, 1991; Park, 1999).

2. 5 Cardioplegia

O pinçamento aórtico, durante cirurgias cardíacas, leva a interrupção da circulação coronariana com várias conseqüências para o coração, entre elas a isquemia. Desta forma, vários procedimentos têm sido adotados para reduzir o dano isquêmico global do miocárdio. Um dos métodos mais difundidos é o da cardioplegia farmacológica, que tem por objetivo evitar os efeitos deletérios da isquemia, produzindo um ambiente no qual a demanda energética é reduzida, enquanto uma pequena quantidade de energia é produzida para manter esta demanda. Após bons resultados, em modelos experimentais, a hipotermia local e/ou sistêmica foi um dos primeiros métodos de proteção miocárdica usado clinicamente em cirurgia cardíaca, sendo hoje associado a várias técnicas de proteção miocárdica (Bigelow, 1950; Lewis, 1953; Bigelow, 1954; Nizaz, 1954; Shumway, 1959; Griep, 1973).

Em 1955, com o pioneiro trabalho de Melrose, surgiu uma das primeiras soluções cardioplégicas hipotérmicas cujo componente principal era o potássio em altas doses.

Os resultados clínicos iniciais com esta solução foram desapontadores, levando ao seu abandono por praticamente duas décadas. Mais tarde evidenciou-se que estes maus resultados foram devidos às altas concentrações de seus constituintes, e não pela sua composição. Helmsworth e Cols. (1959), descreveram alta incidência de fibrilação ventricular, degeneração gordurosa e necrose miofibrilar após 30 minutos de isquemia, responsabilizando as altas concentrações de potássio por estas lesões. Vários autores publicaram trabalhos com diferentes composições das soluções cardioplégicas com grande melhora dos resultados (Reidmeister, 1967; Kirsch, 1972; Gay e Ebert, 1973; Tyers, 1975).

Buckberg (1979), na tentativa de obter a solução cardioplégica ideal, estabeleceram alguns princípios básicos: 1. Proteger o coração do dano isquêmico ao invés de lesá-lo, em virtude de sua composição; 2. Distribuição dos componentes farmacológicos por todas as regiões do miocárdio em quantidades suficientes para produzir o efeito desejado; 3. Ter efeito prolongado e propiciar condições para que possa ser de uso repetitivo, pelo tempo que durar o pinçamento aórtico; 4. Ter sido testada em laboratório em condições semelhantes as da prática clínica.

Desde o início da década de 80, vários são os tipos de solução cardioplégica apresentados na literatura. Soluções cristalóides ou sangüíneas; soluções hipotérmicas ou normotérmicas, com vários elementos em sua composição: aminoácidos, insulina, bloqueadores dos canais de cálcio, estabilizadores de

membrana e facilitadores dos canais de potássio (Follette, 1981; Hearse, 1981; Rosenkranz, 1982; Robison, 1984; Fremes, 1984; Teoh, 1986; Ledingham, 1987; Wender, 1987; Bolling, 1990; Lichtenstein, 1991; Naylor, 1994; Lee, 1995; Maskal, 1995; Carrier, 1996; Lawton, 1996a, b; Chambers, 1999; Jayawant, 1999; Cohen, 1999; Rao, 2000;).

Existe muita discussão sobre as vias de infusão das soluções cardioplégicas: anterógrada, retrógrada, anterógrada e retrógrada simultânea, intermitente ou contínua. Mais recentemente, muitos autores têm preconizado o uso de soluções de reperfusão ou ressucitadoras administradas imediatamente antes do término da isquemia (Gott, 1957; Menasché, 1990; Salerno, 1991; Braile, 1993; Ikonomidis, 1995; Hayashida, 1995; Cohen, 1999).

Em virtude das inúmeras soluções cardioplégicas propostas, que muitas vezes são de difícil aplicação clínica, a solução hipercalêmica, hipotérmica de administração anterógrada e intermitente permanece amplamente aceita, principalmente em casos em que a função ventricular é adequada, leito coronariano sem lesão obstrutiva severa, assim como patologias congênitas. Dentre estas soluções uma das mais utilizadas é a que foi desenvolvida pelo grupo de pesquisadores do hospital St. Thomas (Shapira, 1980; Engelman, 1981; Robinson, 1984; Salazar, 1998).

2. 6 Anestésicos Locais

Algumas soluções de cardioplegia atualmente utilizadas têm em sua composição anestésicos locais, tais como a lidocaína e a procaína. A estrutura química de tais agentes é constituída de domínios hidrofílicos e hidrofóbicos separados por uma cadeia alquílica intermediária. A ligação do grupo aromático (hidrofóbico) com o grupo hidrofílico (habitualmente uma amina) é do tipo éster ou amida (figura 2) (Catterall, 1996).



Figura 2. Estrutura molecular da lidocaina e da procaína

A procaína, um amino-éster, foi o primeiro anestésico local sintético, introduzido em 1905, tem baixa potência, início de atuação tardio e curta duração, no seu emprego como anestésico.

A utilização de tais compostos justifica-se pela sua atuação no miocárdio diminuindo a excitabilidade elétrica, a velocidade de condução e dilatação arteriolar (Catterall, 1996). Atuam na membrana celular bloqueando o influxo de sódio, nos canais lentos de cálcio pela inibição do influxo extracelular, e nos canais de cálcio do

retículo sarcoplasmático bloqueando sua liberação, com isto, induzindo uma rápida parada cardíaca (Reidmeister, 1967; Catterall, 1996).

Reidmeister e Cols. (1967), baseado em estudos experimentais e clínicos recomendaram o uso de uma solução de cardioplegia com procaína, magnésio, e baixas concentrações de sódio e cálcio para proteção miocárdica.

Kirsch e Cols. (1972), Schaper e Cols. (1975), Follette e Cols. (1977), publicaram resultados clínicos com o uso de diferentes soluções cardioplégicas contendo procaína obtendo bons resultados.

Bleese e Cols. (1978), também demonstraram a superioridade da solução cardioplégica contendo procaína, numa experiência clínica com 445 pacientes submetidos a diversos tipos de cirurgias cardíacas, quando comparada à parada isquêmica hipotérmica, ou perfusão coronariana intermitente com o coração fibrilando ou batendo.

Hearse e Cols. (1981), trabalhando com corações de rato, em modelos de Langendorff, utilizaram várias concentrações de procaína e lidocaína na solução cardioplégica. Obtiveram uma maior taxa de recuperação cardíaca após 120 minutos de parada com concentração de 0,05 mmol/l. Uma piora significativa ocorreu quando a concentração foi elevada para 10,0 mmol/l. Levando em consideração que a resposta

miocárdica em animais pode ser diferente dos humanos, recomendaram uma baixa dose de anestésicos locais na solução cardioplégica.

Em nosso meio, Pereira e Cols. (1981), avaliaram a ultraestrutura miocárdica em cães submetidos a 60 minutos de hipóxia, constatando que a preservação miocárdica foi adequada no grupo em que foi utilizada solução cardioplégica com lidocaína.

Olthoff e Cols. (1983), estudando a atividade da fosfolipase A₂ em pacientes submetidos a circulação extracorpórea, demonstraram diminuição importante de sua atividade com o uso da procaína. Outros estudos em modelos animais confirmaram esta hipótese estudando o efeito dos anestésicos locais na inibição da fosfolipase A₂ pancreática (Scherphof, 1975; Hendrickson, 1976).

Fiore e Cols. (1990), avaliaram a prevenção da fibrilação ventricular pós despinçamento aórtico em 46 pacientes submetidos a CRM com o uso de lidocaína como aditivo a cardioplegia sangüínea hipotérmica. Os pacientes que receberam lidocaína na solução apresentaram uma redução significativa na taxa de fibrilação ventricular e na média das tentativas de desfibrilação. Não houve diferença quanto à liberação de enzimas cardíacas, medidas hemodinâmicas e evolução clínica. Outros autores, estudando o efeito da lidocaína adicionada a solução cardioplégica,

encontraram menores níveis séricos de CK-MB, além de melhor índice da função ventricular (King, 1990; Baraka, 1993; Rinne, 1998).

Sellevoid e Cols. (1995), em estudo randomizado duplo cego avaliaram 56 pacientes submetidos a CRM utilizando como método de proteção miocárdica, solução cardioplégica cristalóide adicionada de procaína ou placebo. Em 100% do grupo controle foi necessário realizar desfibrilação, comparativamente a apenas 7% dos pacientes que usam solução cardioplégica com procaína. Este trabalho também demonstrou níveis séricos enzimáticos significativamente maiores no grupo controle.

2. 7 Ultra-estrutruura

A investigação ultraestrutural do miocárdio obtida através de biópsias intraoperatórias é um dos poucos métodos aplicáveis a pacientes humanos capaz de fornecer informações sobre os efeitos diretos da cardioplegia e da isquemia na morfologia celular (Schaper, 1980). A microscopia eletrônica é uma ferramenta muito útil na determinação do grau e quantificação da injúria isquêmica. São necessárias apenas pequenas amostras de tecido, e qualquer contaminação com partículas sangüíneas, gordura ou fibrose, podem ser facilmente detectadas, sendo as alterações isquêmicas em todas as organelas celulares facilmente analisadas (Schaper, 1986).

Foram Vitali-Mazza e Cols. (1969), os primeiros autores a publicarem resultados de avaliação ultraestrutural, em humanos, durante o pinçamento aórtico. Neste trabalho, foram estudados 7 pacientes portadores de doença cardíaca congênita acianótica, sendo descritas diversas alterações celulares ao nível de miofibrilas, sarcolema, discos intercalares, retículo sarcoplasmático e principalmente ao nível de mitocôndria onde foram relatadas seis tipos de alterações que variavam desde um edema discreto até condensação da matriz.

Gasperis e Cols. (1970); Schaper e Cols. (1981); Axford-Gatley e Cols. (1990); Tasdemir e Cols. (1993), demonstraram, estudando pacientes com patologias congênitas e valvulares, submetidos a parada isquêmica, que a mitocôndria era a primeira organela a se alterar e as alterações eram dependentes do tempo de isquemia.

A microscopia eletrônica é um método excelente para avaliação da isquemia miocárdica, conforme dito anteriormente, entretanto, este método requer muita cautela na interpretação dos seus achados, devida a facilidade com a qual artefatos são gerados no processo de obtenção e preparação das amostras (Ghadially, 1997). Os estudos de Adomian e Cols. (1978) demonstraram que as bandas de contração podem ser produzidas artificialmente, no momento da biópsia, em corações frescos de ratos e cachorros, porém este fenômeno não era percebido em biópsias *postmortem* ou na quais o tecido era fixado pela perfusão. Gomes e Cols. (1991),

estudando as alterações provocadas pela isquemia no miocárdio determinaram uma seqüência das lesões miocárdicas em função da anóxia, favorecendo o estudo comparativo dos diferentes métodos de proteção miocárdica, e permite a detecção de falhas na técnica de preparo das biópsias. Como exemplos foram citados a presença de glicogênio abundante em cortes com lesões mitocôndrias ou destruição de miofibrilas sem lesão mitocondrial ou alteração da cromatina nuclear.

Balderman e Cols. (1981) estudaram 25 pacientes submetidos a cirurgias valvulares e de revascularização. Nesta série, a incidência de necrose miocárdica foi mais bem correlacionada com os achados ultraestruturais das mitocôndrias e que nos pacientes nos quais a parada foi inferior a 90 minutos não houve significância estatística nas concentrações de ATP. Já Warner e Cols. (1987), em estudo prospectivo com pacientes submetidos a cirurgia de troca de válvula aórtica ou mitral, comparou os achados de alteração metabólica e estrutural entre dois grupos de pacientes com ou sem hipertrofia ventricular esquerda, encontrando maiores alterações ultra-estruturais no grupo com hipertrofia.

Alham e Cols. (1996), estudando pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio compararam, em pacientes de baixo risco, o uso de cardioplegia cristalóide hipotérmica com o pinçamento intermitente da Aorta. Neste trabalho, foi utilizado um escore onde eram avaliadas as seguintes estruturas e fenômenos celulares: discos intercalares, edema intracelular, reservas de glicogênio,

condição das mitocôndrias, condição dos capilares, condições do núcleo, quantidade de cálcio na mitocôndria e condição das miofibrilas.

Kamlot e Cols. (1997) compararam dois tipos de solução cardioplégica para proteção miocárdica fazendo uso de um novo escore para microscopia eletrônica. Neste trabalho, foram avaliados doze cães submetidos a 3 horas de isquemia com circulação extracorpórea. A avaliação das fotomicrografias foi baseada em um sistema de escore que variava de 0 a 4, sendo que 0 o normal, 0,5 a 2 lesões reversíveis, e 3 a 4 lesões irreversíveis. Os critérios utilizados para tal pontuação foram os seguintes: 0 – Normal; 0,5 – Mínimo edema intracelular; 1 – Edema definido (intermiofibrilar e intramitocondrial), marginação ou formação de grumos iniciais da cromatina nuclear, e perda leve de glicogênio; 2 – Edema mais acentuado, edema mitocondrial, marginação ou formação de grumos da cromatina nuclear, e perda de glicogênio; 3 – Edema severo, vesiculação subsarcomerolamelar, bandas de contração, mitocôndrias amorfas, e ruptura de membranas do sarcolema; 4 – Destruição da arquitetura, bandas de contração, ruptura de membranas do sarcolema, mitocôndrias amorfas.

3 - PACIENTES E MÉTODOS

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Métodos de Estudo

O presente trabalho consiste em um ensaio clínico randomizado, aprovado pela comissão de ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A população estudada foi composta de 18 pacientes portadores de valvulopatia aórtica, com indicação de cirurgia eletiva, operados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de outubro de 1999 à julho de 2000, Foram distribuídos aleatoriamente, por sorteio, em dois grupos para estudar o efeito de duas soluções cardioplégicas.

Todos os pacientes foram esclarecidos sobre o experimento e assinaram termo de consentimento pós-informação (anexo 1).

O Grupo (A), controle, constou de oito pacientes que receberam solução cardioplégica sem procaína e o Grupo (B), dez pacientes, que receberam solução cardioplégica com procaína (tabela 1). Para entrar no estudo seguiram-se os seguintes critérios: a) Idade superior a 18 e inferior a 80 anos; b) cirurgia de caráter eletivo; c) não portador de patologia miocárdica associada. Pacientes portadores de diabetes melito

avançada com lesão de órgãos alvo, cardiopatia isquêmica, miocardiopatia dilatada, função ventricular severamente comprometida (FE < 30%) ou história de infarto do miocárdio foram excluídos.

Tabela 1. Composição da solução cardioplégica

Componentes	Grupo A mEq / l	Grupo B mEq / l
Na ⁺	144,0 mEq	144,0 mEq
K ⁺	20,0 mEq	20,0 mEq
Mg ⁺⁺	32,0 mEq	32,0 mEq
Ca ⁺⁺	4,4 mEq	4,4 mEq
Cloridrato de procaína	-	2,0 mEq
HCO ₃ ⁻	10.0 mEq	10.0 mEq

Composição para 1000 ml da solução
pH = 7,4 - 7,6 osmolaridade 300 – 320 mosm

3.2 Técnica Cirúrgica

3.2.1 Considerações Gerais

Foi realizada monitorização eletrocardiográfica, para controle do ritmo e frequência cardíaca. Sob anestesia local com solução de lidocaína 1%, realizava-se duas punções venosas periféricas em membro superior com cateter nº 14 G ou 16 G e a punção em artéria radial com cateter nº 18 G.

3.3 Anestesia

3.3.1 Conduta Pré-Anestésica

Todos pacientes receberam, na noite anterior à cirurgia, medicação pré-anestésica que constava de uma dose de 2 mg de flunitrazepan, por via oral.

3.3.2 Indução e Manutenção da Anestesia

Após pré-oxigenação, foram administradas pequenas doses de midazolan endovenoso (0,1 a 1 mg/kg de peso corporal), seguido de pancurônio (0,06 a 0,1 mg/kg de peso corporal). Na seqüência, uma dose de narcoanalgésico endovenoso, fentanil (10 a 20 µg/kg de peso corporal).

Induzida a anestesia, procedia-se à intubação orotraqueal e instalava-se ventilação mecânica. Uma sonda nasogástrica foi introduzida e realizava-se punção venosa central (jugular interna ou subclávia direita) e colocação de sonda vesical. Nesta fase media-se a pressão venosa central e realizava-se um tempo de coagulação ativado (TCA). As amostras de sangue arterial foram enviadas ao laboratório para gasometria, determinação do hematócrito, hemoglobina e dosagem de potássio.

A manutenção anestésica foi realizada com a administração endovenosa das mesmas drogas da indução; midazolam (0,5 a 1,5 µg/kg/min), fentanil (0,1 a 0,2 5 µg/kg/min) e pancurônio (0,1 mg/kg), em “bolus”, conforme necessidade.

3.4 Técnica Cirúrgica

A cirurgia foi realizada através de esternotomia. Após abertura e reparo do pericárdio, foi instalada CEC através da canulização da aorta ascendente e átrio direito. Foi utilizada uma bomba de roletes (Sarns- modelo 8000), oxigenador de membrana, reservatório de cardiotoria (Braille Biomédica[®]). No perfusato inicial foi utilizado solução de ringer-lactato com a adição de sangue total ou concentrado de hemácias, quando necessário.

A cirurgia foi realizada sob hipotermia moderada, temperatura esofágica de 30– 32 °C, e com hemodiluição (Ht. 28-30%).

3.5 Proteção Miocárdica

Uma vez iniciada a CEC e estabilizada com fluxo de 2.4 l/min/m², a aorta ascendente era pinçada, o ventrículo esquerdo drenado através da introdução de sonda de aspiração pela veia pulmonar superior direita, e a aortotomia era realizada. A solução cardioplégica cristalóide hipotérmica (4°C) foi infundida diretamente nos óstios coronários com cânulas metálicas, de forma separada, utilizando-se dois terços da dose na coronária esquerda e um terço na direita. A dose inicial foi de 300 ml por metro quadrado de superfície corporal, com pressão de infusão máxima de 80 mmHg e repetida meia dose de solução cardioplégica a cada 20-30 minutos. O saco pericárdico era irrigado com solução salina gelada durante o período isquêmico.

3.6. Microscopia Eletrônica

3.6.1 Coleta do Material para Microscopia Eletrônica

Em cada paciente, durante o procedimento cirúrgico, foram realizadas 3 biópsias miocárdicas na ponta da parede anterior do ventrículo esquerdo, orientada para o septo interventricular com agulhas “Tru-cut” (Lab. Travenol) (figuras 3, 4, 5 e 6). A primeira biópsia foi realizada antes do pinçamento aórtico (momento I), com o

coração perfundido e mantida a atividade elétrica e contrátil. A segunda no final do período isquêmico antes da abertura da pinça aórtica (momento II) e a última 15 minutos após a reperfusão miocárdica, (momento III) ainda em circulação extracorpórea.

3.6.2 Fixação e Inclusão e obtenção de cortes:

Após a biópsia, o material era imediatamente colocado em solução fixadora contendo: glutaraldeído 2%, tampão fosfato 0,1 Molar e H₂O.

O material obtido foi preparado de forma padrão para microscopia eletrônica:

- ◆ Desprezado as extremidades (figura 6)
- ◆ Imersão em solução de glutaraldeído 2% com tampão de fosfato 0,1 molar (M) pH 7.4 90 minutos à temperatura ambiente
- ◆ Lavagem com solução salina
- ◆ Pós fixação em tetróxido de ósmio 1% por 1 hora em tampão fosfato 0,1M.
- ◆ Desidratação gradual em etanol em soluções de 30%, 50%, 70%, 95% e 100%. Todas as passagens têm duração de aproximadamente 10 minutos,

com exceção das duas últimas etapas, que tem a duração de 20 minutos a mais cada uma.

◆ Inclusão em resina Epon.

O processo de inclusão em resina Epon seguiu o seguinte protocolo:

Pré-umbebição em uma mistura de epon 812 com acetona pura nas seguintes proporções:

- a) Uma parte de epon + três partes de acetona por 2 horas;
- b) Uma parte de epon + duas partes de acetona por 2 horas;
- c) Uma parte de epon + uma parte de acetona por 24 horas;
- d) Duas partes de epon + uma parte de acetona por 2 horas;
- e) Três partes de epon + uma parte de acetona por 2 horas;

A umbebição foi feita com epon 812 puro durante 24 horas.

Para a inclusão foram usados moldes siliconados chatos, (Embedding molds Sigma[®]), para que as amostras fossem, então, orientadas. A polimerização foi efetuada em estufa na temperatura constante de 60°C por 72 horas. Os cortes semifinos foram feitos no ultramicrotomo, (Leica Ultracut UCT[®]), sendo utilizada navalha de diamante, (Drukker[®] type histo with trough 8mm), com uma espessura de 800 nm e corados com solução aquosa de azul de toluidina 1%. Destes cortes foram selecionadas áreas para cortes ultrafinos. Em torno de 10 a 15 cortes eram confeccionados com uma espessura de 70 nm no mesmo ultramicrotomo, com uma

navalha de diamante, (Drukker[®] type ultra with trough 3mm) e dispostos sobre telas de cobre de 3 mm de diâmetro para microscopia eletrônica.

3.6.3 Exame ao microscópio eletrônico

Para a contrastação dos cortes ultrafinos foi utilizado solução aquosa de acetato de uranila 2% e após citrato de chumbo.

As amostras foram observadas e fotografadas ao microscópio eletrônico (modelo EM208S Philips) utilizando uma potência de 80 kV.

Todos os cortes distendidos sobre as telas foram observados. Três a cinco eletromicrografias em aumentos diferentes foram obtidas em 6300 a 12000 vezes, de cada amostra examinada, de áreas julgadas representativas. Posteriormente os negativos foram ampliados em papel fotográfico com magnificação de aproximadamente duas vezes o tamanho original. A avaliação das eletromicrografias foi baseada em um escore semi-quantitativo para mensurar o dano isquêmico descrito por Kamlot (1997) utilizando-se o grau de maior alteração encontrado para a pontuação.

3.7 Coleta de dados clínicos e Laboratorias

Os dados clínicos foram colhidos sob a forma de anamnese e exame físico. Os exames laboratoriais foram coletados no pré-operatório, durante a cirurgia e no pós-operatório, com preenchimento de formulário padrão (anexo 2).

3.8 Análise estatística

Os dados foram digitados e armazenados em arquivo do programa Excel 2000. Inicialmente foram obtidas tabelas de freqüência para todas as variáveis do banco de dados.

Nas variáveis quantitativas foi calculada média e desvio padrão e na presença de assimetria ou em variáveis ordinais determinamos a mediana e a amplitude interquartil. Variáveis categóricas foram tratadas através da freqüência e do percentual.

Na comparação das variáveis qualitativas entre os grupos utilizamos o teste t de Student para amostras independentes, e, quando necessário, o teste não paramétrico U Mann – Whitney. Para as variáveis categóricas usamos o Qui-quadrado e o teste exato de Fisher.

Os dados foram analisados com o auxílio dos programas Excel v. 2000 e SPSS v 8.0. Consideraram-se estatisticamente significativos valores de $p \leq 0,05$.

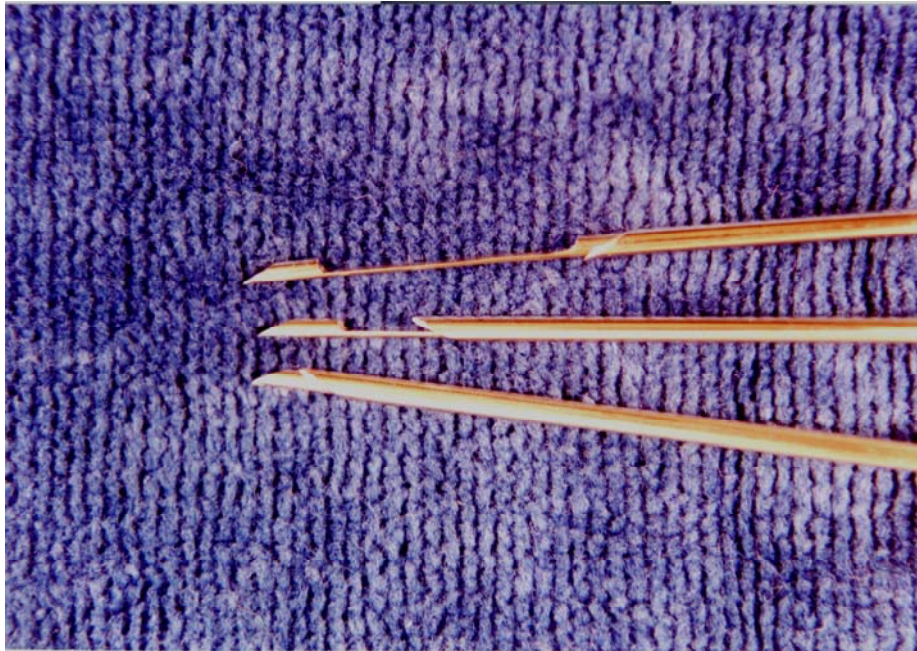


Figura 3. Agulhas de biópsia



Figura 4. Agulha de biópsia sendo inserida na ponta do ventrículo esquerdo

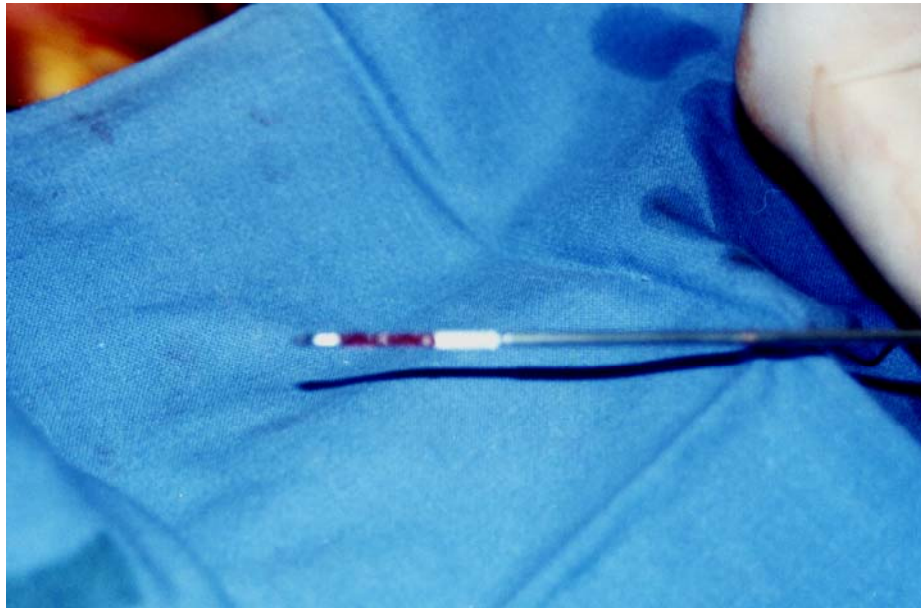


Figura 5. Amostra de miocárdio na agulha de biópsia

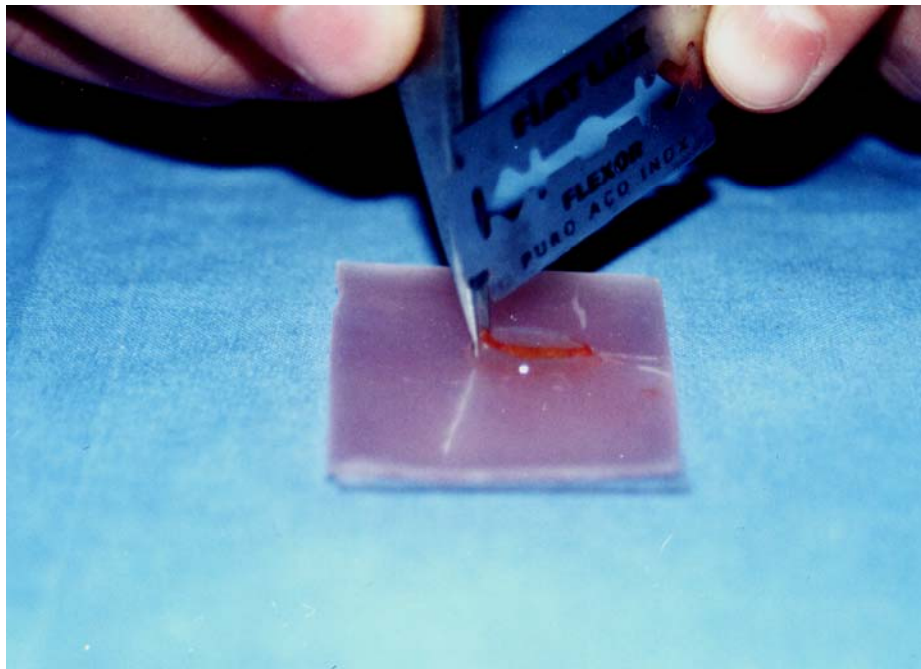


Figura 6. Amostra de miocárdio sendo cortada para fixação

4 – RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Resultados Clínicos

Dos 18 pacientes submetidos à troca de válvula aórtica eletiva, 13 eram do sexo masculino (72,2%) e 5 (27,8%) do sexo feminino. A média de idade do grupo (A) foi de 52,0 anos e a do grupo (B), de 55,4 anos. Não houve diferença significativa nas variáveis demográficas entre os dois grupos. A distribuição de idade, sexo, peso e altura em cada grupo e as comparações entre eles estão apresentadas na tabela 2.

Com relação à patologia da válvula aórtica, a comparação entre os dois grupos não demonstrou diferenças. No grupo (A), três pacientes eram portadores de estenose de válvula aórtica, três insuficiência e dois de dupla lesão. No grupo (B), quatro pacientes apresentavam estenose de válvula aórtica, dois insuficiência e quatro dupla lesão. Não foram detectadas diferenças entre os grupos quanto à classe funcional NYHA, fração de ejeção e ritmo cardíaco pré-operatório (tabela 3).

Tabela 2. Variáveis demográficas

VARIÁVEIS	GRUPO A n = 8	GRUPO B n = 10	p
Idade (anos) ^a	52,0 ± 9,10	55,40 ± 13,40	0,550
Sexo ^b			
Masculino	7(87,5%)	6(60,0%)	0.313
Feminino	1(12,5%)	4(40,0%)	
Peso (kg) ^a	79,12 ± 13,99	66,70 ± 12,76	0,067
Altura (metros) ^a	1,73 ± 0,086	1,65 ± 0,072	0,070

^aAs variáveis idade, peso e altura são apresentadas com média ± desvio padrão

^bA variável sexo é apresentada com número e percentagem

Tabela 3. Dados clínicos de cada grupo comparados entre si

VARIÁVEIS	GRUPO A n = 8 (%)	GRUPO B n = 10 (%)	p
Diagnóstico			
Estenose Aórtica	3 (37,5)	4 (40,0)	0,671
Insuficiência Aórtica	3 (37,5)	2 (20,0)	
Dupla Lesão	2 (25,0)	4 (40,0)	
Classe Funcional(NYHA)			
I	1 (12,5)	1 (10,0)	0,878
II	5 (62,5)	6 (60,0)	
III	2 (25,0)	3 (30,0)	
IV	-	-	
ECG (pré-operatório)			
RS	6 (75,0)	10 (100)	0,258
FA	2 (25,0)	-	
BAV I	1	3	
AIRV	2	1	

Quando analisamos as doenças associadas, observamos a presença de hipertensão arterial sistêmica, doença broncopulmonar obstrutiva crônica (DBPOC) e diabetes melito em 2 (25%), 1(12,5%) e 1 (12,5%) no grupo (A) e 3(30%), 2(20%) e 2 (20%) no grupo (B), respectivamente, com $p>0,05$.

Não ocorreram óbitos intra-hospitalares nesta série de casos.

A análise das variáveis intra-operatórias, com implicações diretas na avaliação do dano isquêmico, mostrou, no grupo (A), um tempo médio de pinçamento aórtico de $56,6 \pm 9,1$ minutos, circulação extracorpórea de $77,1 \pm 16,1$ minutos e volume de solução cardioplégica infundida de $845,0 \pm 107,2$ ml, e no grupo (B), $61,3 \pm 12,1$ minutos, $82,3 \pm 28,8$ minutos e $780,0 \pm 125,2$ ml, respectivamente. A comparação entre as médias de cada grupo não se mostraram estatisticamente significativas (tabela 4). Não ocorreu nenhum caso de IAM transoperatório nesta série estudada. O uso de drogas inotrópicas, 2 pacientes do grupo (A) e 1 do grupo (B), fizeram uso nas primeiras 12 horas após a cirurgia. Um paciente do grupo A apresentou atividade elétrica durante a parada isquêmica. Tres pacientes no grupo (A) e 1 paciente no grupo (B), necessitaram de MP temporário nas primeiras 12 horas pós operatório.

Com relação ao ritmo cardíaco pós desclampamento da aorta, quando comparamos os dois grupos, encontramos uma maior incidência de retomada

espontânea ao ritmo sinusal no grupo (B), 7 pacientes (70%) contra apenas 1 (12,5%) do grupo (A) $p = 0,024$ (Figura 7).

Tabela 4. Variáveis intra-operatórias

VARIÁVEIS	GRUPO A (n = 8)	GRUPO B (n = 10)	p
Tempo de Pinçamento Aórtico ^a	56,6 ± 9,1	61,3 ± 12,1	0,610
Tempo de CEC ^a	77 ± 16,1	82,3 ± 28,8	0,657
Vol. Cardioplegia ^b	845, ± 107,2	780,0 ± 152,2	0,642

^a – Variáveis descritas em minutos ± desvio padrão

^b – Variável apresentada em mililitros ± desvio padrão

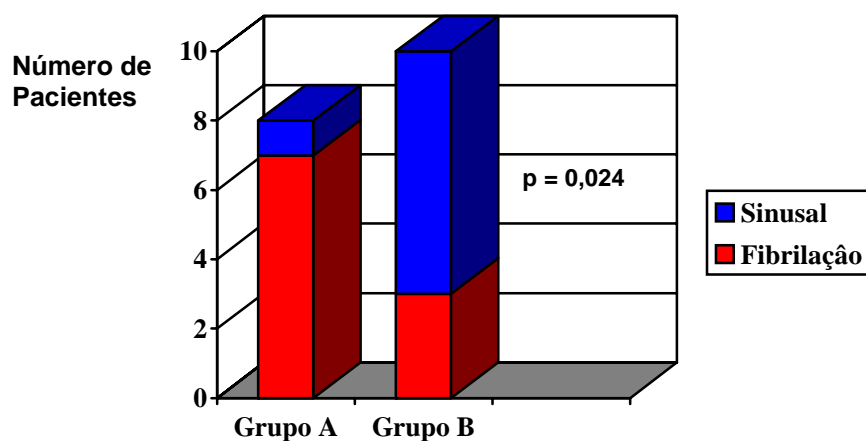


Figura 7. Comparação do ritmo após despinçamento aórtico entre os dois grupos

As dosagens enzimáticas de CK-MB entre os grupos, representadas na figura 8 , também não foram significativas, nos 8 pontos comparados.

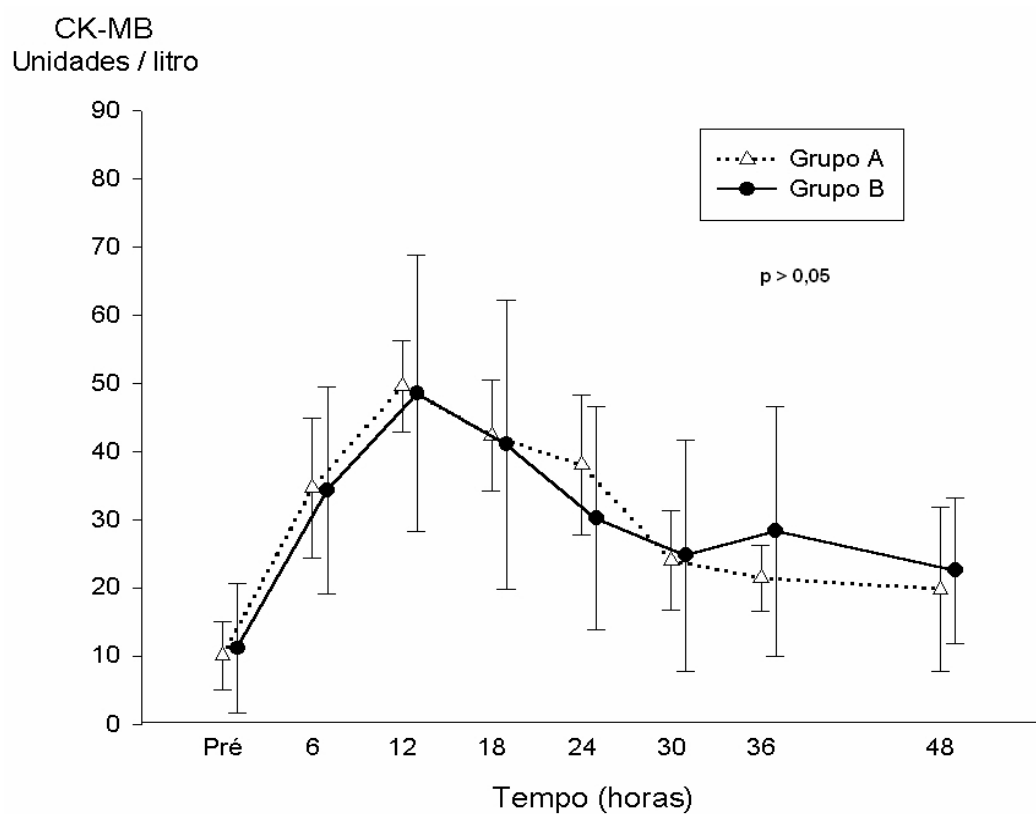


Figura 8. Comparação das curvas enzimáticas da CK-MB

4.2 Microscopia eletrônica

O aspecto ultra-estrutural do miocárdio nos 18 casos examinados não exibiu alterações apreciáveis, tanto nos pacientes submetidos a perfusão com solução padrão (grupo B), Figuras 13, 14 e 15; como naqueles com solução modificada, sem procaína (grupo A), Figuras 10, 11 e 12. As mitocôndrias mantiveram a sua estrutura espacial normal sem modificações significativas tanto no arranjo das membranas externa e interna como na disposição e aspecto das cristas, e na quantidade de grânulos mitocôndrias. Da mesma forma, não foram observadas modificações significativas na matriz mitocondrial em todos os casos quando comparados ao momento I com os outros dois momentos.

A concentração de grânulos de glicogênio em alguns pacientes aparentemente diminuiu no momento III (Figura 12), mas essa diferença não foi constante em todos os casos.

Os núcleos não apresentaram nenhum tipo de alteração, mantendo o aspecto da cromatina regularmente distribuída. Os túbulos T e os discos intercalares, também se apresentaram com morfologia normal.

Não se evidenciou diferenças importantes no volume celular, uma vez que edema intra e extracelular foi um achado discreto em algumas amostras.

Em todos os pacientes foi observada moderada quantidade de grânulos de lipofuscina, particularmente, próximo aos pólos dos núcleos dos cardiomiócitos. Contração de feixes de miofibrilas e feixes em estado de relaxamento foram vistos e um mesmo corte em diversas oportunidades e em diferentes momentos.

A análise do material à microscopia eletrônica, segundo escore proposto, não demonstrou alterações significativas entre os dois grupos figura 9. No grupo (A), a média do escore na fase pré-isquêmica (I), foi de 0,1; no final do período isquêmico (II), foi de 0,4; no período da reperfusão (III) de 0,4. No Grupo (B), a média dos escores nos momentos I, II e III foram respectivamente 0,1, 0,4 e 0,7.

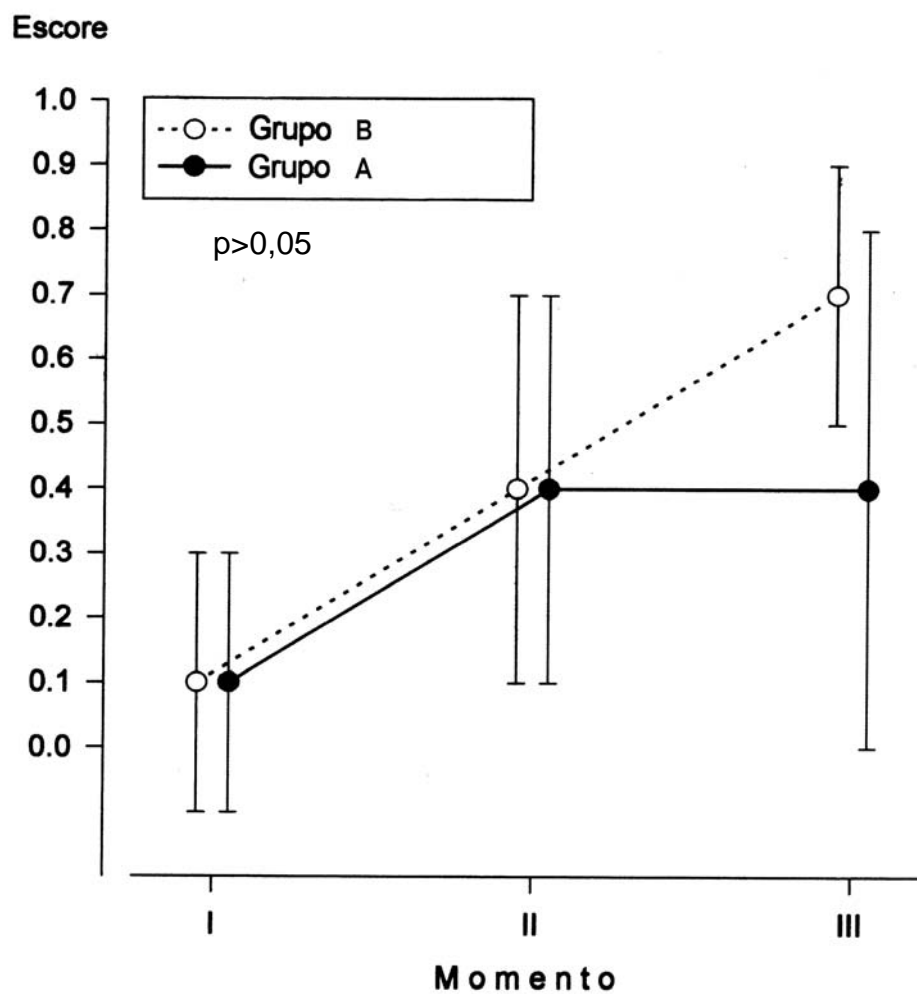


Figura 9. Comparação das médias dos escores de microscopia eletrônica entre os dois grupos

Figura 10. Miocárdio. Grupo (A). Paciente 20, momento I. Mitocôndrias de aspecto normal, numerosos grânulos de glicogênio no sarcoplasma. Barra = 1 μ m. Aumento de 24000 x.

Figura 11. Miocárdio. Grupo (A). Paciente 20, momento II. Aspecto semelhante ao da figura 10. Barra = 1 μ m. Aumento de 24000 x.

Figura 12. Miocárdio. Grupo (A). Paciente 20, momento III. Mitocôndrias de aspecto normal, grânulos de glicogênio levemente diminuídos no sarcoplasma. Barra = 1 μ m. Aumento de 24000 x.

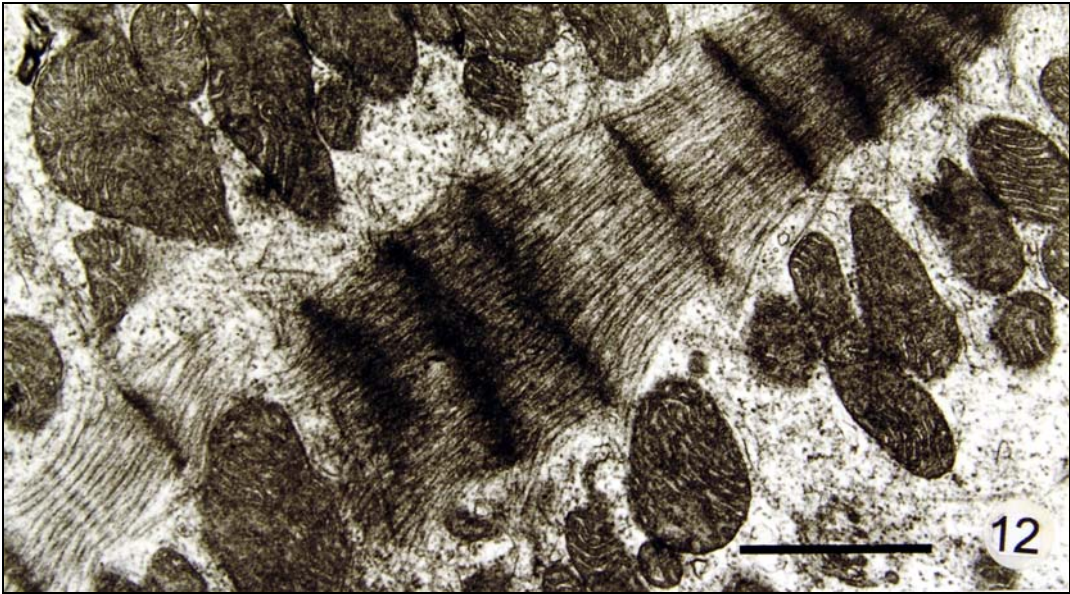
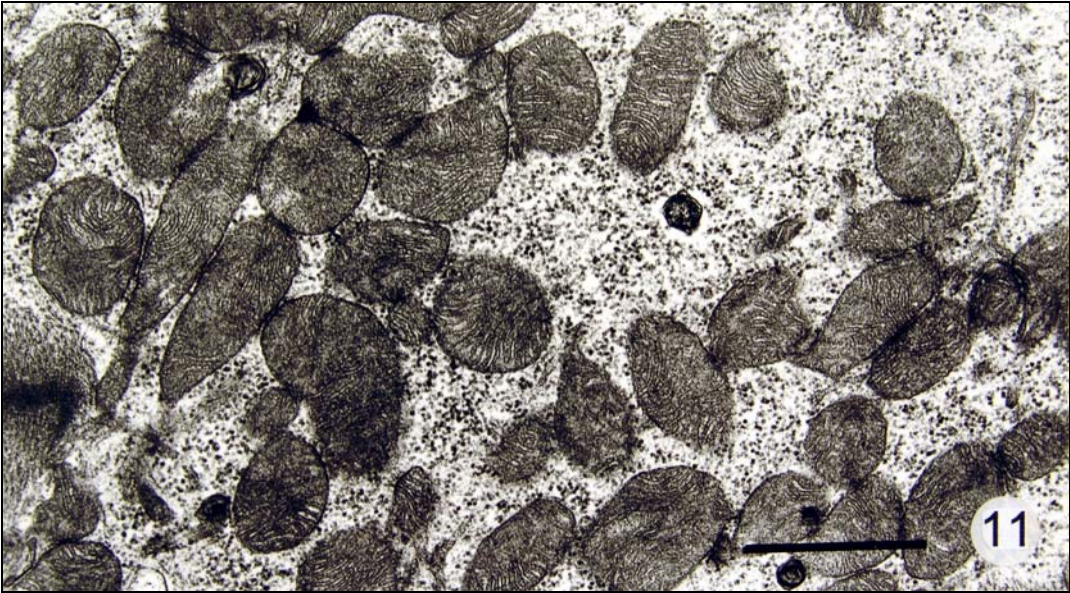
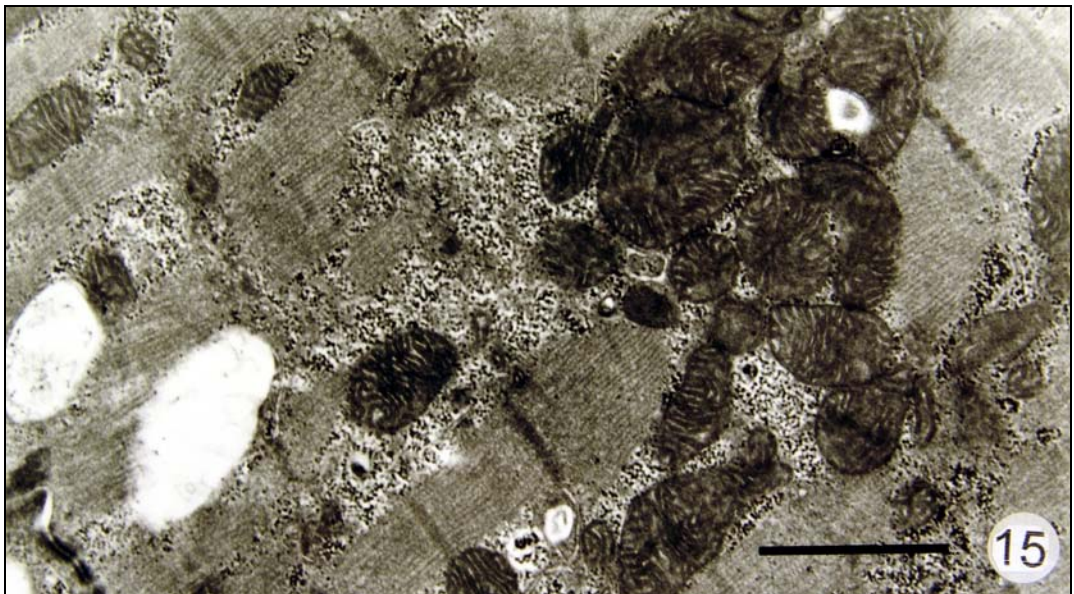
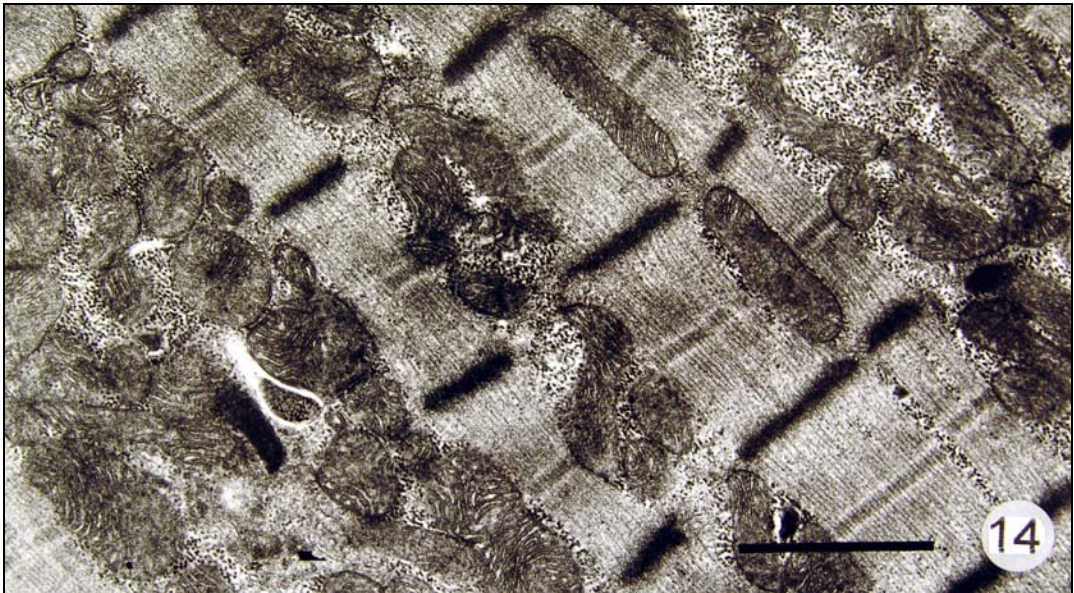


Figura 13. Miocárdio. Grupo (B). Paciente 7, momento I. Mitocôndrias normais. Grânulos de glicogênio distribuídos no sarcoplasma. Barra = 1 μ m. Aumento de 24000 x.

Figura 14. Miocárdio. Grupo (B). Paciente 7, momento II. Mitocôndrias normais e distribuição de grânulos de glicogênio entre os feixes de miofibrilas. Barra = 1 μ m. Aumento de 24000 x.

Figura 15. Miocárdio. Grupo (B). Paciente 7, momento III. Mitocôndrias e grânulos de glicogênio de aspecto e distribuição normais. Barra = 1 μ m. Aumento de 24000 x.



5 – DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A proteção miocárdica durante o pinçamento aórtico nas cirurgias cardiovasculares tem sido objeto de muitos estudos nos últimos anos. De tal forma que na década de 80 foi o tema que mais publicações recebeu isoladamente (Shapira, 1980; Hearse, 1981; Engelman, 1981; Rosenkranz, 1982; Fremes, 1984; Teoh, 1986; Fiore, 1990; King, 1990; Menasché, 1990; Lichtenstein, 1991; Salerno, 1991; Baraka, 1993; Braile, 1993; Naylor, 1994; Ikonomidis, 1995; Hayashida, 1995; Lee, 1995; Maskal, 1995; Sellevold, 1995; Carrier, 1996; Salazar, 1998; Rao, 2000).

O emprego de anestésicos locais vem sendo estudado por vários autores, como Reidmaster e Cols. (1967), Kirsch e Cols. (1972), Schaper e Cols. (1974), Follette e Cols. (1977), Bleese e Cols. (1978), Hearse e Cols. (1981), Pereira e Cols. (1981), Fiore e Cols. (1990), King e Cols. (1990), Baraka e Cols. (1993), Sellevold e Cols. (1995), Rinne e Cols. (1998), que demonstraram uma melhor proteção miocárdica quando era acrescentado um anestésico à solução cardioplégica, visando estabilizar a membrana celular. Porém, ainda é controverso o papel do uso da procaína, como demonstrado experimentalmente por Ledinghan e Cols. (1987), onde o emprego de procaína teve resultados inferiores, em relação a vários aspectos.

Existe muita controvérsia em relação às vantagens da cardioplegia sangüínea sobre a cristalóide, como foi demonstrado por Shapira e Cols. (1980), Engelman e Cols. (1981) e mais recentemente por Salazar e Cols. (1998). Estes fatos seguem justificando o emprego da cardioplegia cristalóide por cerca de 25% dos cirurgiões cardíacos da América do Norte, como demonstrado em levantamento nacional realizado por Robison e Cols. (1995). Em nosso meio, esta solução é empregada por muitos cirurgiões cardíacos, pela simplicidade técnica de seu uso, e, principalmente, em pacientes com função contrátil cardíaca preservada.

Em virtude das controvérsias citadas acima, desenhamos este estudo, randomizado, comparando variáveis clínicas e ultra-estruturais de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca de troca da válvula aórtica em nosso serviço.

A quantificação do grau de proteção oferecida pelos mais diferentes tipos de soluções cardioplégicas, estudadas pelos métodos indiretos nas cirurgias cardíacas, como a avaliação funcional e os níveis de enzimas cardíacas, não são fidedignos para avaliar a real grau de lesão celular. Por outro lado, a microscopia eletrônica é um meio de avaliação direta, constituindo-se num método muito sensível para detecção de danos celulares precoces nos miócitos, como demonstraram Vitali-Mazza e Cols. (1969), Gasperis e Cols. (1970), Balderman e Cols. (1981), Shaper e Cols. (1980, 1981, 1986), Warner e Cols. (1987), Axford- Gatley e Cols. (1990), Tasdemir e Cols. (1993), Alhan e Cols. (1996).

Em nosso estudo a comparação das eletromicrografias dos 18 pacientes examinados, não evidenciou diferenças morfológicas significativas entre os dois grupos nos diferentes momentos em que foram tomadas as biópsias. Momento I) $p=0,876$, momento II) $p=0,584$ e momento III) $p=0,194$, baseados nos escores de avaliação de lesão propostos por Kamlot, que embora tenha sido um trabalho experimental, também não encontrou diferenças entre os dois grupos estudados (Kamlot, 1997).

As mitocôndrias em particular, que foram alvo de especial atenção, mostravam sempre as membranas externas e internas íntegras, além de arranjo espacial das cristas normais. Não foram encontradas diferenças entre a quantidade de grânulos matriciais nas mitocôndrias nos diferentes momentos em ambos os grupos de pacientes.

As bandas de contração de feixes de miofibrilas encontradas em alguns dos cortes de forma isolada sem outras alterações ultra-estruturais compatíveis, não foram consideradas, uma vez que poderíamos interpretar como manifestação de dano isquêmico, tendo em vista que estas alterações podem ter sido provocadas artificialmente pela manipulação e preparação das amostras, como bem demonstrou Adonian e Cols. (1978) em estudo com animais.

A diminuição dos grânulos de glicogênio no momento três poderia significar um consumo deste elemento durante o período isquêmico. Esta hipótese não

se aplica a todos os pacientes, haja vista que em alguns deles não houve diferença no conteúdo dos grânulos de glicogênio nos três momentos. Outra possibilidade poderia ser a diferente distribuição do glicogênio na dependência da porção da miofibrila e da orientação do corte. De qualquer maneira, a diferença, quando ocorreu, foi relativamente discreta, não apresentando significância estatística.

A fibrilação ventricular após o retorno da circulação coronariana é um evento comum que ocorre durante as cirurgias cardíacas, não sendo reconhecido como um problema. Entretanto, sabemos que o miocárdio é muito vulnerável neste período, tendo em vista, que o consumo de oxigênio em fibrilação e em normotermia é maior (Buckberg,1977).

Em relação aos dados clínicos não houve diferença estatística entre os dois grupos, com a exceção do ritmo pós-desclameamento, que apresentou um maior número de pacientes com fibrilação ventricular no grupo (A) com 87,5% comparativamente a apenas 12,5% dos pacientes do grupo (B) ($p=0,024$). Este fato pode ser atribuído a ação anti-arrítmica dos anestésicos locais, presente na solução cardioplégica utilizada no grupo (B). Estes dados vão ao encontro dos achados da literatura, como bem demonstrou Sellevold e Cols. (1995), onde somente 7% dos pacientes que utilizaram solução cardioplégica com procaína apresentaram fibrilação ventricular pós-desclameamento, contra 100% do grupo controle, sem procaína (Fiore, 1990; Sellevold, 1995; Catterall, 1996).

Nossos resultados clínicos e ultra-estruturais mostram que a solução cardioplégica cristalóide, hipotérmica, hipercalêmica com procaína, St. Thomas ofereceu uma proteção adequada para o grupo de pacientes estudados. Assim sendo, além desta proteção adequada, sua facilidade de administração, controle de volume, equilíbrio eletrolítico, facilitando o aspecto técnico trans-operatório e a diminuição das arritmias operatórias, além da ausência de efeitos deletérios ao miocárdio são os grandes atrativos que justificam seu emprego em grande número de serviços de cirurgia cardíaca.

6 - CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

1. A adição de procaína à solução cardioplégica, não aumentou a proteção miocárdica em nível ultra-estrutural trans-operatório, nesta série de pacientes estudados.
2. As duas soluções cardioplégicas utilizadas demonstraram uma boa preservação miocárdica.
3. Houve um significativo aumento no retorno espontâneo ao ritmo sinusal pós parada nos pacientes que utilizaram a solução cardioplégica com procaína.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adomian GE, Laks MM, Billingham. The incidence and significance of contraction bands in endomiocardial biopsies from normal heart. *Am Heart J* 1978; 95:348-51.

Alham HC, Karabulut H, Tosun R, et al. Intermittent aortic cross-clamping and cold crystalloid cardioplegia for low-risk coronary patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:834-9.

Axford-Gatley RA, Wilson GJ and Feindel CM. Comparison of blood-based and asanguineous cardioplegic solutions administered at 4° C. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:400-9.

Balderman SC, Bhayana JN, Binette P, Chan A, Gage AA. Perioperative preservation of myocardial ultrastructure and high-energy phosphates in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 860-9.

Baraka A, Hirt N, Dabbous A, et al. Lidocaine cardioplegia for prevention of reperfusion ventricular fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1529-33.

Begelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia: It's possible role in cardiac surgery. An investigation of features governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 1950;132:849.

- Begelow WG, Mustard WT, Evans JG. Some physiologic concepts of hypothermia and their application to cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1954;28:463.
- Bleese N, Döring V, Kalmar P, et al. Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75(3):405-13.
- Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 1990;82:723-38.
- Bolling SF, Bies LE, Bove EL, Gallagher KP. Augmenting intracellular adenosine improves myocardial recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 469-74.
- Braile DM, Zaiantchik M, Ramin SL, Volpe MA, Souza DS. Continuous normothermic blood cardioplegia in myocardial revascularization. *L'Information Cardiológique* 1993; 17(6):256-61.
- Brainbridge MV, Chavey J, Bitensky L, Hearse DJ, Jynge P, Cankovic-Darracott S. Cold cardioplegia or continuous perfusion? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977; 4:900-6.
- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66:1146-9.
- Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass: I – the adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73(1): 87-99.

- Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77(6): 803-15.
- Carrier M, Khalil A, Tourigny A, Solymoss C, Pelletier C. Effect of L-arginine on Metabolic Recovery of the Ischemic Myocardium. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1651-7.
- Catterall W, Mackie K. Anestésicos locais. in: Harman JG, Limbird LE. *Godman e Gilman – As bases farmacológicas da terapêutica*. 9^a ed. McGraw-Hill 1996:243-255.
- Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: "Polarized" arrest as an alternative to "depolarized" arrest. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1960-6.
- Cobbe SM, Poole-Wilson PA. The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1980; 12:745-60.
- Cohen G, Borger MA, Weisel RD, Rao V. Intraoperative Myocardial Protection: Current trends and future perspectives. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1995-2001.
- Darley-Usmar VM V, Stone D, Smith D, Martin JF. Mitochondria, Oxygen and reperfusion Damage. *Ann Med* 1991; 23:583-8.
- Embrey RP, Brooks LA, Dellsperger KC. Mechanism of coronary microvascular responses to metabolic stimulation. *Cardiovascular Research* 1997;35:148-57.

Engelman RM, Rousou JH, Lemeshow S, Dobbs WA. The metabolic consequences of blood and crystalloid cardioplegia. *Circulation* 1981; 64(2) Pt 2: II67-74.

Ernester L. Biochemistry of reoxygenation injury. *Crit Care Med* 1988; 16:947-53.

Ferrari R, Pepi P, Ferrari F, Nesta F, Benigne M, Visioli O. Metabolic Derangement in Ischemic Heart Disease and Its Therapeutic Control. *Am J Cardiol* 1998; 82(5A):2K-13K.

Fiore AC, Naunheim KS, Taub J, et al. Myocardial preservation using lidocaine blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:771-5.

Follette D, Fey K, Mulder D, Maloney JVJr, Buckberg GD. Prolonged safe aortic clamping by combining membrane stabilization, multidose cardioplegia, and appropriate pH reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74(5):682-94.

Follette DM, Fey K, Buckberg GD, et al. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82(2): 221-38.

Fremes SE, Christakis GT, Weisel RD, et al. A Clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 726-41.

Garlick PB, Radda GK, Seeley PJ. Studies of acidosis in the ischemic heart by phosphorus nuclear magnetic resonance. *Biochem J* 1979;184(3):547-54.

- Gasperis C, Miani A, Donatelli R. Ultrastructural changes in human myocardium associated with ischemic arrest. *J Mol Cell Cardiol* 1970;1:169-74.
- Gay WA, Ebert PA. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery* 1973; 74:284-98.
- Ghadially FN. Ultrastructural pathology of the cell and matrix. Butterworth-Heinemann. 1997; Vol II: 904.
- Gimbrome MA, Brock AF, Schafer AL. Leukotriene B4 stimulates polymorphonuclear leukocyte adhesion to cultured vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1984; 74: 1552-5.
- Gomes MO, Weigl DR, Pedroso FI, et al. Classificação das lesões anóxicas ultramicroscópicas do miocárdio. *Coração* 1991;2:5-9.
- Gott VL, Gonzáles JL, Zuhdi MN, et al. Retrograde perfusion of the coronary sinus for direct-vision aortic surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 104: 319.
- Greenfield RA, Swain JL. Description of myofibryocardium. *Cir Res* 1987; 60:283-9.
- Griep RB, Stinson EB, Shumway NE. Profound local hypothermia for myocardial protection during open-heart-surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:731-41.
- Guarneri C, Flamigni F, Caldera CM. Role of oxygen in the cellular damage by re-oxygenation of hypoxic heart. *J Moll Cell Cardiol* 1980;12:797-808.

- Harper IS, Lochner A. Sarcolemmal integrity during ischaemia and reperfusion of the isolated rat heart. *Basic Res Cardiol* 1989; 84(2):208-26.
- Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD, et al. Adequate distribution of warm cardioplegia solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:800-12.
- Hearse DJ, Humphey SM, Bullock GR. The oxygen paradox and the calcium paradox: two faces of the same problem? *J Moll Cell Cardiol* 1978;10:641-68.
- Hearse DJ, O'Brien K, Braimbridge MV. Protection of the myocardium during ischemic arrest. Dose-response curves for procaine and lignocaine solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 873-9.
- Helmsworth JA, Kaplan S, Clarck LC, et al. Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate. *Ann Surg* 1959;149:200.
- Hendrickson HS, van Dam-Mieras ME. Local anesthetic inhibition of pancreatic phospholipase A2 action on lecetin monolayers. *J Lipid Res* 1976;17:399-405.
- Hill JH, Ward PA. C3 leukotatic factors produced by a tissue protease. *J Exp Med* 1969; 130:505-18.
- Ikonomidis JS, Rao V, Weisel RD, Shirai T. Myocardial protection for coronary bypass grafting: The Toronto Hospital perspective. *Ann Thorac Surg* 1995;60:824-32.

- Isom OW, Kutin WD, Falk EA, Spencer FC. Patterns of myocardial metabolism during cardiopulmonary bypass and coronary perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66(5):705-19.
- Ito BR, Tate H, Kobayashi M, Schaper W. Revillar energy use: dual mechanism that may contribute to postischemic dysfunction in stunned irreversible injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve. *Cir res* 1987;61:834-46.
- Jayawant AM, Stephenson ER, Matte GS, et al. Potassium-channel opener cardioplegia is superior to St. Thomas solution in the intact animal. *Ann Thorac Surg* 1999;68:67-74.
- Kamlot A, Bellows SD, Simkhovich BZ, et al. Is warm retrograde blood cardioplegia better than cold for myocardial protection?. *Ann Thorac Surg* 1997;63:98-104.
- King FG, Addetia AM, Peters SD, Peachey GO. Prophylactic lidocaine for postoperative coronary artery bypass patients, a double-blind randomized trial. *Can J Anaesth* 1990;37:363-8.
- Kim KB, Chung HH, Kim MS, Rho JR. Changes in the antioxidative defense system during open heart operations in humans. *Ann Thorac Surg* 1994;58:170-5.
- King LM, Opie LH. Glucose and Glycogen utilization in myocardial ischemia – Changes in metabolism and consequences for the myocyte. *Mol Cell Biochem* 1998;180:3-26.

- Kirsch V, Rodewald G, Kalmar P. Induced ischemic arrest in clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 63:121-30.
- Knopp A, Thierfelder S, Koopmann R, Biscup C, Bohle T, Bendorf K. Anoxia generates rapid and massive opening of K_{ATP} channels in ventricular cardiac myocytes. *Cardiovascular Research* 1999; 41(3):629-40.
- Krukenkamp IB, Silverman NA, Sorlie D, Predjizn A, Feinberg H, Levitski S. Characterization of post ischemic myocardial oxygen utilization. *Circulation* 1986; 74 (Suppl III):125-9.
- Kukji H, Dealand E, Buckberg GD, et al. Prevention of ischemic myocardial contracture (stone heart). *Surg Forum* 1973; 44:146-150.
- Lawton JS, Harrington GC, Allen CT, Hsia P-W, Damiano Jr RJ. Myocardial protection with pinacidil cardioplegia in the blood-perfused heart. *Ann Thorac Surg* 1996a;61:1680-8.
- Lawton JS, Sepic JD, Allen CT, Hsia P-W, Damiano Jr RJ. Myocardial protection with potassium-channel openers is as effective as St. Thomas' solution in the rabbit heart. *AnnThorac Surg* 1996b; 62:31-9.
- Leaf A. Maintenance of concentration gradients and regulation of cell volume. *Ann NY Acad Sci* 1959;772:396.

- Ledingham SM, Braimbridge MV, Hearse DJ. The St. Thomas Hospital cardioplegic solution: A comparison of the efficacy of two formulations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:240-6.
- Lee HT, Rocco JL, Reed GE. Pretreatment of human myocardium with adenosine during open heart surgery. *J Cardiac Surg* 1995; 10:665-76.
- Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: Experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953;33:52.
- Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, Cusimano RJ, Pames A, Slutsky AS. Warm Heart Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101(2):269-74.
- Mallet RT, Sun J. Mitochondrial metabolism of pyruvate is required for its enhancement of cardiac function and energetics. *Cardiovascular Research* 1999; 42:149-161.
- Marban E. Myocardial stunning and hibernation. *Circulation* 1991; 83:681-8
- Marcel E, Bolli R. Myocardial Reperfusion Injury: Fact or Myth? A 1993 Appraisal of Seemingly Endless Controversy. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 723:218-28.
- Maskal SL, Coehn NM, Hsia PW, Wenchsler AS, Damiano RJ. Hyperpolarized cardiac arrest, with a potassium-channel opener, Aprikalim. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(4):1083-95.

- Melrose DJ, Dreyer B, Bentall HH, et al. Elective cardiac arrest - A preliminary communication. *Lancet*. 1955; 269:2:21.
- Menasché P, Subayi J-B, Piwnica A. Retrograde coronary sinus cardioplegia for aortic valve operations: a clinacal report on 500 patients. *Ann Thorac Surg* 1990;49:556-64.
- Moreno-Sánchez R. Inhibition of oxidative phosphorylation by a Ca^{2+} induced diminution of the adenine nucleotide translocation. *Biochim Biophys Acta* 1985(a); 724: 278-85.
- Moreno-Sánchez R. Regulation of oxidative phosphorilation in mitochondria by external free Ca^{2+} concentration. *J Biol Chem* 1985 (b); 260:4028-34.
- Myers CL, Weiss SJ, Kirsch MM. Involvement of hydrogen peroxide and hydroxil radical in the oxygen paradox: Reduction of Creatine Kinase release by catalasa, allopurinol of deferoxamine, but not superoxide dismutase. *J Moll Cell Cardiol* 1985;17:675-84.
- Najafi H, Hensol D, Dye WS, et al. Left ventricular hemorrhagic necrosis. *Ann Thorac Surg* 1969;7:550-61.
- Nayer WB, Poole-Wilson PA, Williams A. Hypoxia and calcium. *J Mol Cell Cardiol* 1979; 11(7):683-706.

Naylor CD, Lichtenstein SV, Fremes SE. Warm Heart Investigators. Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994;343:559-63.

Nizaz SA, Lewis FJ. Tolerance of adult rats to profound hypothermia and simultaneous cardiac standstill. *Surgery* 1954;36:25.

Olthoff D, Kunze D, Rüstow B. Phospholipase A activation following extracorporeal circulation and its blockade by procaine. *J Thorac Cardiovasc Surgeon* 1983; 31:230-3.

Opie LH. Proposed role of calcium in reperfusion injury. *Int J Cardiol* 1989a; 23(2):159-64.

Opie LH, Dphil MD. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989b;80:1049-62.

Opie LH. Myocardial stunnig: a role for calcium antagonist durring reperfusion?. *Cardiovasc Res* 1992;26:20-4.

Orchard C, Kentish J. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 1990;258:C967-81.

Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of Myocardial Reperfusion Injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1905-12.

- Pereira SN, Ribeiro CT, Tabone EJ, et al: Proteção do miocárdio em cirurgia cardíaca. Estudo Experimental. *Arq Bras Cardiol* 1981;36(6):391-5.
- Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985;72(Suppl V): V123-35.
- Rao V, Weisel RD. Intraoperative protection of organs: hypothermia, cardioplegia and cerebroplegia. In: Edmunds LH, ed. *Cardiac surgery in adults*. New York: McGraw-Hill, 1997: 296-7.
- Rao V, Borger MA, Weisel RD, et al. Insulin cardioplegia for elective coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1176-84.
- Reidemeister JC, Heberer G, Bretschneider HJ. Induced cardiac arrest by sodium and calcium depletion and application of procaine. *Int Surg* 1967;47:535-40.
- Rinne T, Kaukinen S. Does lidocaine protect the heart during coronary revascularisation?. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:936-40.
- Robinson LA, Braimbridge MV, Herse DJ. Comparison of the protective properties of four clinical crystalloid cardioplegic solutions in the rat heart. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:268-74.
- Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, Okamoto F, Edwards H, Bugyi H. Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts,

- with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84(5):667-77.
- Rosky LP, Rodman T. Medical aspects of open-heart surgery. *N Engl J Med* 1966;274:833.
- Sadik M, Lopaschuk GD. Myocardial triglyceride turnover and contribution to energy substrate utilization in isolate working rat hearts. *J Biol Chem* 1991;266:8162-70.
- Salazar AO, Zuazo J, González JA, et al. ¿ Sigue siendo válida la cardioplegia cristalóide como técnica de protección miocárdica? *Rev Esp Anest Reanim* 1998;45:12-16.
- Salerno TA, Houck JP, Barrozo CAM, et al. Retrograde continuous warm blood cardioplegia: a new concept in myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1991;51:245-7.
- Schaper J, Scheld HH, Schmidt U, Hehrlein F. Ultrastructural study comparing the efficacy of five different methods of intraoperative myocardial protection in the human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:47-55.
- Schaper J, Schwarz F, Kittstein H, et al. The effects of global ischemia and reperfusion on human myocardium: quantitative evaluation by electron microscopic morphometry. *Ann Thorac Surg* 1981;33(2):116-22.

- Schaper J, Schwarz F, Kittstein H, Kreisel E, Winkler B, Hehrlein FW. Ultrastructural evaluation of the effects of global ischemia and reperfusion on human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surgeon* 1980;75:337-42.
- Schaper W, Schaper J, Palmowski J, Thiedemann U, Hehrlein F. Ischemia-tolerance following cardioplegic arrest in human patients and in experimental animals. *J Cardiovas Surg* 1975;16:268-77.
- Scherphof G and Westenberg H. Stimulation and inhibition of pancreatic phospholipase A2 by local anesthetic as a result of their interaction with the substrate. *Biochim Biophys Acta* 1975; 398:442-51.
- Scholz W, Albus U. Na⁺/H⁺ exchange and its inhibition in cardiac ischemia and reperfusion. *Basic Res Car* 1993;88:443-45.
- Sellevoid OM, Berg EM, Levang OW. Procaine is effective for minimizing postischemic ventricular fibrillation in cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995;81:932-38.
- Shapira N, Kirsch M, Jochim K, Behrendt DM. Comparison of the effect of blood cardioplegia to crystalloid cardioplegia on myocardial contractility in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80(5):647-55.
- Shen AC, Jennings RB. Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am J Pathol* 1972;67(3):417-40.

- Shen AC, Jennings RB: Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. *Am J Pathol* 1972; 67:441-52.
- Sherman AJ, Harris KR, Hedjbeli S, et al. Proportionate Reversible Decreases in Systolic Function and Myocardial Oxygen Consumption After Modest Reductions in Coronary Flow: Hibernation Versus Stunning. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:623-31.
- Shumway, N.E.; Lower, R.R.; Stofer, R.C. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg Gynecol Obstetr* 1959;109:750.
- Silverman HS. Mitochondrial free calcium regulation in hypoxia and reoxygenation; relation to cellular injury. *Basic Res Cardiol* 1993;88:483-94.
- Silverman NA. Myocardial oxygen consumption after reversible ischemia. *J Card Surg* 1994; 9 (Suppl):465-68.
- Smedly LA, Tonnesen MG, Sandhaus RA, et al. Neutrophil mediated injury to endothelial cells. Enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1986;77:1233-43.
- Taber RF, Morales AR, Fine G. Myocardial necrosis and postoperative low cardiac output syndrome. *Ann Thorac Surg* 1967;4:12.
- Taegtmeyer H. Metabolism - The Lost Child of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1386-8.

- Tani M. Mechanisms of Ca^{2+} overload in reperfused ischemic myocardium. *Ann Rev Physiol* 1990;52:543-59.
- Tasdemir O, Katircioglu SF, Küçükaksu DS, et al: Warm blood cardioplegia: ultrastructural and hemodynamic study. *Ann Thorac Surg* 1993;56:305-11.
- Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, et al. Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia (hot shot). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:888-95.
- Torchiana DF, Love TR, Hendren WG, et al. Calcium induced ventricular contraction during cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 606-13.
- Tyers GF, Todd GJ, Neely JR, et al. The mechanism of myocardial protection from ischemic arrest by intracoronary tetrodotoxin administration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:190-5.
- Vitali-Mazza LV, Anversa P, Morgutti L, et al. Changes of the myocardial ultrastructure during open heart surgery with extracorporeal circulation. *J Cardiovasc Surg* 1969; 10: 212-28.
- Warner KG, Khuri SF, Kloner RA, et al. Structural and metabolic correlates of cell injury in the hypertrophied myocardium during valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 741-54.

Welburn C, Golman G, Paterson IS. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury: central role of the neutrophil. *Br J Surg* 1991;78: 651-55.

Wender, OC. Avaliação ultra-estrutural da preservação miocárdica com solução cardioplégica hipercalêmica hipotérmica e com nifedipina. Dissertação de mestrado apresentada ao curso de pós-graduação em medicina: área de concentração em cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre 1987.

Yasojima K, Kilgore KS, Washington RA, et al. Complement Gene expression by rabbit heart: upregulation by ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1998(a); 82:1224-30.

Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, et al. Human heart generates complement proteins that are upregulated and activated after myocardial infarction. *Circ Res* 1998(b); 83: 860-9.

8 – ANEXOS

Anexo 1 – Termo de consentimento pós informado

Termo de Consentimento

Você está sendo atendido no HCPA por sofrer de uma doença cardíaca chamada Estenose aórtica e/ou Insuficiência. O coração é um músculo cuja função principal é bombear sangue para o resto do organismo. A válvula aórtica é uma válvula que se encontra na via de saída do coração e impede que o sangue retorne. Na estenose aórtica ocorre um estreitamento com dificuldade de passagem de sangue, ocasionando um aumento do coração por hipertrofia e tardiamente por dilatação.

Na insuficiência aórtica a válvula não se fecha adequadamente permitindo retorno do sangue para dentro da cavidade cardíaca.

Estas duas doenças nos estágios tardios levam a insuficiência cardíaca (enfraquecimento do coração), ficando progressivamente mais cansado e com falta de ar.

O tratamento para os casos mais avançados é a cirurgia cardíaca com substituição valvular com prótese. Durante a cirurgia o coração é parado com uma solução chamada cardioplegia. Existem várias soluções e o objetivo de nosso estudo é verificar qual, do ponto de vista morfológico, é a melhor, e, para isto, solicitamos a sua colaboração.

Se Você concordar em participar deste projeto, o seguinte ocorrerá:

1. Diminutos fragmentos de músculo cardíaco (\pm 5mm) serão obtidos através de biópsia com agulha (Tru-Cut), realizada durante a cirurgia.
2. As complicações deste procedimento são raras. Sangramento no local da biópsia pode ocorrer e é facilmente contornável no trans operatório por sutura.
3. Este estudo também envolve a coleta de amostras de sangue para análise laboratorial de 6/6 horas, num período de 48 horas.

Este projeto tem como finalidade levar a um melhor conhecimento da proteção miocárdica durante a parada do coração. A participação é inteiramente voluntária e sua recusa em participar não implica de forma alguma em diferença no seu atendimento médico no HCPA.

Assinatura do paciente

Assinatura do médico responsável

Anexo 2 – Protocolo de coleta de dados

PROTOCOLO

Nome: _____ Registro: _____ Idade: _____
 Sexo: M - F Diagnóstico: Estenose Insuficiência Dupla lesão
 Classe funcional: 1 2 3 4 F.E.: _____ % Peso: _____ Kg Altura: _____ m
 Doença associada: _____ Medicamentos em uso: _____
 ECG: RS FA Outro: _____

Solução Cardioplégica: A B TISQ: _____ min TCEC: _____ min
 Volume 1: _____ ml Volume 2: _____ ml

Ritmo Pós despinçamento: Fibrilação Sinusal Juncional Outros
 Choque: Sim Não Quantidade: _____ Intensidade: _____ J

Atividade Elétrica Durante a Parada Isquêmica: Sim Não

Arritmia Trans Operatória: Sim Não

Arritmia Pós Operatória: Sim Não

IAM Trans Operatório: Sim Não

Inotrópicos: Sim Não

Marcapasso Trans Operatório: Sim Não

Marcapasso Pós Operatório: Sim Não

Enzima	Pré	6 h	12 h	18 h	24 h	30 h	36 h	42 h	48 h
CK									
CK-MB									

Nº Material: _____