Caio Bottini Cruz

Avaliação Intraoperatória de Contratilidade Miocárdica com Eletrodo Decapolar

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/ Universidade de São Paulo para Obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina/ Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

São Paulo

2016

Caio Bottini Cruz

Avaliação Intraoperatória de Contratilidade Miocárdica com Eletrodo Decapolar

Tese apresentada ao Instituto Dante Pazzanese

de Cardiologia/ Universidade de São Paulo para

Obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina/ Tecnologia e

Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof Dr. Jarbas Jakson Dinkhuysen

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Cruz, Caio Bottini

Avaliação intraoperatória de contratilidade miocárdica com eletrodo decapolar / Caio Bottini Cruz -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia
Orientador: Dr. Jabas Jackson Dinkhyusen

Descritores: 1. Procedimentos Cirúrgicos Cardíacos 2. Contratilidade Miocárdica 3. Mapeamento Epicárdico. 4. Fluxômetro.

USP/IDPC/Biblioteca/062/16

Para minha amada esposa **Jacquecele**, amiga e companheira, pelo apoio incondicional em todos os momentos e meus queridos filhos **Fabrício e Laura**, razão de tudo.

Agradecimentos

Aos meus pais, Laércio Antônio Cruz e Cláudia Eliana Bottini, sempre tão presentes em minha vida, que me incentivaram desde o início e me ajudaram a trilhar esse caminho tão longo que culminaram com a conclusão deste trabalho.

Ao Prof Dr. Jarbas Jakson Dinkhuysen, orientador desta tese, grande cirurgião e amigo, pela oportunidade oferecida, e por ter me guiado pelo caminho do conhecimento.

Ao Dr Renato Tambellini Arnoni, cirurgião notável, pela amizade e apoio irrestrito em todos os momentos, o que tornou essa estudo possível.

Ao Dr Paulo Chaccur, Chefe do setor de Cirurgia Cardiovascular, exemplo de profissional, pelo ajuda e compreensão durante meus momentos de ausência.

Ao Dr Luis Carlos Bento de Souza, Diretor da divisão de Cirurgia, pelo incentivo e estímulo dentro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, fazendo com que o sonho se concretizasse.

Ao Dr Dalmo Antônio Ribeiro Moreira e Dr Bruno Valdigem pela inestimável contribuição e presteza no desenvolvimento deste projeto.

Aos colegas cirurgiões do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia pela paciência e comprrensão e por dividirem a maior parte do seu tempo comigo.

Normatização

Esta teses está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Commitee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalca de Souza Aragão, Sueli Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação – SDB/FMUSP; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com "*List of Journals Indexed in Index Medicus"*.

Lista de abreviaturas

MAP	Potencial de ação monofásico
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
DAC	Doença arterial coronária
VE	Ventrículo esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Ipm	incursões por minuto
FiO_2	Fração inspirada de oxigênio
CEC	Circulação extra-corpórea
Q	Fluxo intravascular médio
DF ou BF	Porcentagem de enchimento diastólico ou fluxo retrógrado
PI	Índice de pulsatilidade ou índice de resistência
CAM	Concentração alveolar mínima
PAM	Pressão arterial média
$ETCO_2$	End tidal CO_2
FIO_2	Fração inspirada de oxigênio
DA	Artéria interventricular anterior
Dg	Ramo diagonal da artéria interventricular anterior
Mg	Ramo marginal da coronária esquerda
CD	Artéria coronária direita

Ao	Aorta
Na^+	Sódio
K^+	Potássio
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
U	Uréia
Cr	Creatinina
UTI	Unidade de terapia intensiva
ADP	Adenosina difosfato
ATP	Adenosina trifosfato

Lista de figuras

Figura 1 Camadas do endocárdio à microscopia eletrônica..... 05

Figura 2 Estrutura básica do sarcômero..... 06

Figura 3 Desenho esquemático do músculo cardíaco..... 07

Figura 4 Ultraestrutura do miofilamento cardíaco..... 08

Figura 5 Ilustração da excitação-contração do miócito..... 10

Figura 6 Ultraextrutura do miócito 11

Figura 7 Diagrama de Wiggers..... 14

Figura 8 Mapa representativo de voltagem do ventrículo esquerdo canino 17

Figura 9 Mapeamento epicárdico endocavitário do modelo porcino de miocárdio infartado..... 18

Figura 10 Malha ventricular 19

Figura 11 Princípio de tempo de trânsito do fluxômetro 23

Figura 12 Sensores de circulação do fluxômetro Medi-Stim® QuickFit Flow 24

Figura 13 Modelo de posicionamento do probe do fluxômetro..... 24

Figura 14 Modelo de análise da fluxometria..... 25

Figura 15 Eletrodo decapolar The Marinr® CS series..... 37

Figura 16 Mapa de divisão do ventrículo esquerdo em áreas..... 38

Figura 17 Foto ilustrativa do posicionamento do eletrodo decapolar na região da CD 39

Figura 18 Figura do eletrograma epicárdico e seus eletrodos..... 40

Figura 19 Fluxômetro Medi-Stim® QuickFit Flow 41

Figura 20 Foto ilustrativa do posicionamento dos sensores da fluxometria no enxerto venoso para CD 43

Figura 21 Gráfico de correlação entre o fluxo intravascular e a pressão arterial média..... 44

Lista de tabelas

Tabela 1 Análise das regiões epicárdicas segundo amplitude e duração do impulso 20

Tabela 2 Análise comparativa do miocárdio hibernado e cicatricial segundo amplitude e duração do impulso..... 20

Tabela 3 Análise comparativa do miocárdio viável e não-viável segundo amplitude e duração do impulso..... 21

Tabela 4 Características dos pacientes submetidos ao estudo e suas comorbidades..... 45

Tabela 5 Intercorrências no pós operatório imediato 52

Tabela 6 Tabela da Média da duração do impulso por região estudada.... 55

Tabela 7 Tabela do P-Valor nos diferentes momentos para Da-Dg..... 57

Tabela 8 Tabela do P-Valor dos diferentes momentos para Dg-Mg 58

Tabela 9 Tabela do P-Valor dos diferentes momentos para Mg-CD..... 59

Tabela 10 Tabela do P-Valor dos diferentes momentos para CD 60

Tabela 11 Tabela comparativa das regiões estudadas, seus momentos, seus resultados estatísticos e conclusão..... 60

Lista de Gráficos

Gráfico 1 Diagrama da idade 46

Gráfico 2 Gráfico de distribuição dos pacientes por gênero 46

Gráfico 3 Gráfico da fração de ejeção 47

Gráfico 4 Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de Hb 47

Gráfico 5 Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de Ht 48

Gráfico 6 Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de Cr 48

Gráfico 7 Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de Na^+ 49

Gráfico 8 Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de K^+ 49

Gráfico 9 Histograma da distribuição do número de enxertos realizados ... 52

Gráfico 10 Diagrama dos tempos de perfusão e anóxia 53

Gráfico 11 Diagrama dos tempos de permanência na UTI e tempo de internação hospitalar 53

Gráfico 12 Gráfico dos valores médios das durações dos impulsos aferidos nas regiões estudadas 55

Gráfico 13 Diagrama da duração do impulso nos diferentes momentos para região Da-Dg 56

Gráfico 14 Diagrama da duração do impulso para os diferentes momentos para região Dg-Mg 57

Gráfico 15 Diagrama da duração do impulso para os diferentes momentos para região Mg-CD 58

Gráfico 16 Diagrama da duração do impulso para os diferentes momentos para região CD 59

Gráfico 17 Gráfico de dispersão dos momentos 2 a 2 para região Da-Dg.... 61

Gráfico 18 Gráfico de dispersão dos momentos 2 a 2 para região Dg-Mg ... 62

Gráfico 19 Gráfico de dispersão dos momentos 2 a 2 para região Mg-CD... 62

Gráfico 20 Gráfico de dispersão dos momentos 2 a 2 para região CD..... 63

Gráfico 21 Gráfico de dispersão das diferenças de Impulso dos momentos PréxAorta Pinçada e PréxPós 64

Gráfico 22 Gráfico de dispersão da relação entre a dosagem de K^+ com a duração do impulso na região Da-Dg 65

Gráfico 23 Gráfico de dispersão da relação entre a dosagem de K^+ com a duração do impulso na região Dg-Mg 65

Gráfico 24 Gráfico de dispersão da relação entre a dosagem de K^+ com a duração do impulso na região Mg-CD 66

Gráfico 25 Gráfico de dispersão da relação entre a dosagem de K^+ com a duração do impulso na região da a CD 66

Gráfico 26 Gráfico de dispersão das diferenças das durações dos impulsos Pré *versus* Aorta Pinçada e Pré *versus* Pós 67

Gráfico 27 Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva e Fluxo da região Da-Dg 68

Gráfico 28 Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva e Fluxo da região Da-Dg 69

Grafico 29 Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva e Fluxo da região Mg-CD 70

Gráfico 30 Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva e Fluxo da região CD 71

Gráfico 31 Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Pré *versus* Pós e Fluxo da região Da-Dg 71

Gráfico 32 Gráfico das diferenças iguais a zero nas regiões Dg-Mg e Mg-CD para os momentos Pré versus Aorta Pinçada 75

Resumo

CRUZ, CB. **Avaliação Intraoperatória de Contratilidade Miocárdica com Eletrodo Decapolar.** São Paulo, 2016. 103p, tese (Doutorado) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada à Universidade de São Paulo.

Introdução: Atualmente, temos a disposição modernas técnicas de mapeamento eletroanatômico gerando imagens tridimensionais da propagação do impulso nas câmaras cardíacas através de catéteres endocavitários. Apesar disso, poucos estudos estão disponíveis a respeito do mapeamento eletrofisiológico epicárdico. A avaliação intraoperatória de contratilidade miocárdica imediatamente após a revascularização miocárdica é visual e Ecocardiográfica, porém este é muito pouco utilizado para este fim. Há, portanto, a necessidade de desenvolvimento de novos métodos capazes de avaliar o impacto funcional da revascularização miocárdica. **Objetivo:** Avaliar a resposta intra-operatória de contratilidade miocárdica regional mediante o mapeamento epicárdico com eletrodo decapolar. **Métodos:** 20 pacientes serão submetidos a revascularização miocárdica e será realizado o mapeamento epicárdico com eletrodo decapolar após confecção da anastomose distal com perfusão seletiva para área revascularizada com a aorta pinçada e portanto sem perfusão para as demais artérias coronárias. Nesta análise será avaliado a duração do impulso do eletrograma. Concomitante será realizada fluxometria dos enxertos e comparada com o resultado obtido no mapeamento epicárdico. **Resultados:** A técnica é uma forma eficaz de avaliar a contratilidade miocárdica regional após a revascularização miocárdica seletiva. A fluxo intravascular dos enxertos estudados não interfere na duração do impulso durante a perfusão seletiva das áreas estudadas.

Descritores: 1. Procedimentos Cirúrgicos Cardíacos 2. Contratilidade Miocárdica 3. Mapeamento Epicárdico 4. Fluxômetro

Summary

CRUZ, CB. **Intraoperative evaluation of myocardial contractility with decapolar catheter.** São Paulo, 2016. 103p, thesis – Institute of Cardiology Dante Pazzanese, affiliated to the University of São Paulo.

Introduction: At present, we have available modern tecnics of electroanatomic mapping generating tridimensional images of impulse propagation on heart chambers through intracavitary catheters. Despite this, very few scientific studies are available about epicardial electrophysiologic mapping. Intraoperative evaluation of myocardial contractility right after coronary artery bypass is visual and Echocardiographic, even though this is rarely used to this end. Therefore, there is a need for development of new methods capable of evaluate the functional impact of myocardial revascularization. **Objective:** Evaluate the intra-operative response of regional myocardial contractility with epicardial mapping with a decapolar catheter. **Methods:** 20 patients will be submitted to coronary artery bypass graft surgery and epicardial mapping with decapolar catheter was performed after distal anastomosis is made with selective perfusion on the revascularized area with cross clamped aorta, therefore without blood perfusion to the other coronary arteries. On this basis it will be evaluated the duration of the electrogram impulse. It was held the grafts flowmetry and compared to the results obtained on epicardial mapping. **Results:** The presented tecnic is an effective way to evaluate the regional myocardial contractility after the selective myocardial revascularization. The graft flowmetry doesn't interfere with the duration of the impulse obtained during the selective perfusion for the studied areas.

Descriptors: 1. Cardiac Surgical Procedures 2. Myocardial Contractility 3. Epicardial Mapping 4. Flowmeter

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1. Introdução 1
   a) História 2
   b) Anatomia e Fisiologia 4
   c) Mapeamento Epicárdico 16
   d) Fluxometria 22
2. Objetivos 27
3. Material e Métodos 29
   3.1. Análise Estatística 31
   3.2. Seleção de Pacientes 32
   3.3. Delineamento da Pesquisa 33
   3.4. Protocolo do Procedimento Cirúrgico 34
      a) Anestesia 34
      b) Procedimento Cirúrgico 35
      c) Mapeamento Epicárdico 37
      d) Fluxometria Intra-Vascular do Enxerto 41
      e) Características da Amostra 45
4. Resultados 51
      a) Procedimento Cirúrgico 52
      b) Mapeamento Epicárdico 55
      c) Fluxometria 68

5. Discussão 72
6. Conclusão 81
7. Referências Bibliográficas 83
8. Anexos 91

Introdução

1. Introdução

a. História

Os primeiros conceitos sobre contração miocárdica emergiram quase em avalanche intelectual, no final do século XIX. Em meados da década de sessenta, valendo-se da microscopia eletrônica, Gordon, Huxley e Julian elaboraram a “teoria dos miofilamentos deslizantes”, que permitiu a conceituação atual da contração miocárdica. Avaliações histométricas possibilitaram analisar o comprimento do sarcômero, dos filamentos grossos e finos. Com base nas suas medidas ultramicroscópicas foi possível considerar que o desempenho sistólico do miocárdio depende do estiramento diastólico, porque o comprimento em repouso regula a disposição espacial dos filamentos de actina e de miosina e determina o número possível de pontos de interação química entre essas proteínas[1].

Augustus Desirè Waller introduziu pioneiramente o uso do eletrocardiograma, aplicando o Eletrômero Capilar de Lippmann em humanos em 1887. Tal uso possibilitou que Willen Einthoven, fisiologista dinamarquês, introduzisse o eletrocardiógrafo em 1903 e pudesse então, descrever as primeiras deflexões P, QRS e T. Por esse feito, Dr. Willen recebeu em 1924 o prêmio Nobel de Medicina. Fleckenstein e Godfrain, nos anos sessenta, estabeleceram as bases para a descoberta dos canais de cálcio, fundamentais para todas as conquistas obtidas na farmacocinética cardiovascular[1]. Katz e Miledi em 1968 publicaram seu primeiro estudo sobre transmissão sináptica na ausência de impulso nervoso e encontraram evidências da correlação entre os íons sódio extracelular e o efluxo de íons cálcio, hoje conhecido como troca de sódio-cálcio[2].

Korsgren et al em 1966 pioneiramente descreveram o potencial de ação monofásico (MAP) que previa a obtenção do potencial *in vivo* por meio de cateteres-eletrodo especiais para uso endocárdico. Tal trabalho apresentava detalhes para construção do eletrodo, bem como

desempenho do algorítimo desenvolvido para aquisição e análise automática dos sinais captados. Essa técnica, mais tarde foi aprimorada e confirmada sua utilidade no estudo da eletrofisiologia cardíaca[3,4].

Finalmente, Barker et al em 1930, introduziram o conceito de mapeamento epicárdico, utilizado pelo Holandês Durrer, pai da eletrofisiologia clínica moderna, em 1965 para nos conduzir na nova era da cartografia cardíaca[4].

b. Anatomia e Fisiologia

As camadas que constituem a parede do coração são: epicárdio, miocárdio e endocárdio. Os vasos coronários tem trajeto pelo epicárdico antes de atingir o miocárdio. Este é constituído de fibras musculares e um esqueleto de tecido conectivo que sustenta e dá inserção à musculatura. O coração é irrigado pelas artérias coronárias direita e esquerda. Não há uma linha de demarcação segura entre as áreas nutridas pelas artérias coronárias. Comumente a disposição é a seguinte: artéria coronária direita nutre o ventrículo direito (exceto a porção esquerda da parede anterior), a porção direita da parede posterior do ventrículo esquerdo e parte do septo interventricular. A artéria coronária direita divide-se nos ramos descendente posterior e ventricular posterior. A artéria coronária esquerda destina-se a maior parte do ventrículo esquerdo e do septo interventricular e parte do ventrículo direito. O tronco da coronária esquerda divide-se em dois ramos: artéria interventricular anterior, que emite ramos diagonais e septais e artéria circunflexa que emite os ramos marginais[5].

A localização mais frequente do óstio coronário é no centro do seio de Valsalva, no ponto onde se apresenta maior concavidade, ou na altura da margem superior das válvulas semilunares aórticas. Por este motivo, as artérias coronárias apresentam comportamento de enchimento diastólico, quando a valva aórtica se fecha e aumenta a pressão no interior do bulbo aórtico, ao mesmo tempo que o miocárdio relaxa e a resistência vascular miocárdica diminui. Durante a sístole, a pressão intramiocárdica ventricular esquerda é maior do que a pressão na cavidade ventricular do ipsilateral. As artérias coronárias e seus ramos, são então comprimidos pela musculatura da parede, impedindo o fluxo normal de sangue por esses vasos, podendo até haver fluxo retrógrado em direção à aorta. Além disso, com a valva aórtica aberta durante a sístole, as vávulas escondem os óstios das artérias coronárias, dificultando seu enchimento.

O endocárdio é a membrana que reveste a cavidade cardíaca. Sua parte mais interna é composta por endotélio escamoso em perfil único recobrindo as camadas subendoteliais interna e externa. A camada subendotelial externa ou subendocárdica é composta por tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos de pequeno calibre, fibras nervosas e fibras de Purkinje. Esta, por sua vez, encontra-se conectada a camada subendotelial interna que contém tecido conjuntivo elástico, denso e irregular, entremeando às células musculares lisas (Figura 1).

O epicárdio é uma delgada lâmina de tecido seroso e contínuo com o revestimento interno do pericárdio, denominado camada viceral do pericárdio seroso.

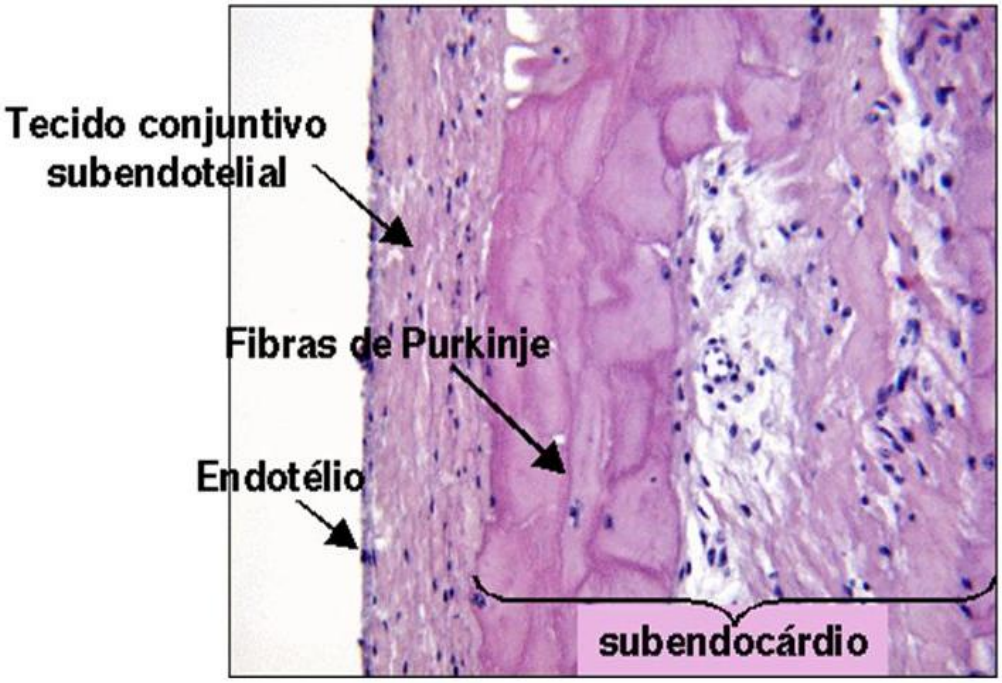


Figura 1. Camadas do endocárdio à microscopia eletrônica. Adaptado de http://www.icb.usp.br/mol/11-27-circ.html.

O tecido contrátil do miocárdio é composto por fibras com estriação transversal característica do tecido muscular. As fibrilas com esta estriação, constituem a substância contrátil e se assemelham muito

às do músculo esquelético, porém a arquitetura do tecido mostra certas diferenças. As fibras cardíacas apresentam um terço do diâmetro das fibras musculares esqueléticas, são ricas em sarcoplasma, os núcleos ocupam a porção central, a membrana celular não se encontra espessada em um sarcolema perfeitamente distinto e unem-se umas as outras através de discos intercalares. Devido ao curso espiral destes feixes, qualquer secção através da parede do ventrículo conterá muitas fibras cortadas obliquamente, transversalmente e longitudinalmente. Já o tecido conjuntivo do músculo cardíaco é mais esparso que o do músculo esquelético e as fibras são envolvidas em uma delicada rede fibrilar reticular contendo poucas fibras elásticas. Fibras colágenas são encontradas entre os feixes e lâminas musculares e acompanham os vasos sanguíneos[2].

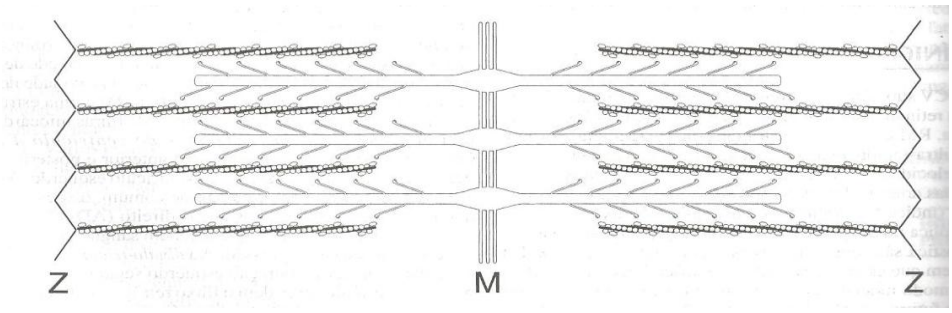


Figura 2. Estrutura básica do sarcômero. Os filamentos delgados, compostos de actina com proteínas reguladoras associadas tropomiosina e troponina, inserem-se nas proteínas estruturais na linha Z, que definem os limites do sarcômero. Os filamentos espessos, compostos de miosina situam-se entre os filamentos delgados e enviam as suas cabeças para fora nas proximidades das moléculas de actina. Adaptado de Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Deasease. 10ªed. Philadelphia: Elseviers Sauders; 2014[9].

A capacidade dos ventrículos em gerar fluxo sanguíneo e pressão tem origem na capacidade de cada miócito de encurtar-se e gerar força. A força e o encurtamento do músculo cardíaco são criados por interações reguladas entre as proteínas contráteis, dispostas em uma estrutura ordenada, que se repete, chamada sarcômero (Figura 2). Seus limites laterais são definidos por uma faixa de proteínas estruturais, a qual os chamados filamentos delgados se ligam. Os filamentos espessos encontram-se centralizados entre as linhas Z, sendo mantidos alinhados

por um feixe de proteínas na linha M central. A alternância de faixas claras e escuras conforme se vê no músculo cardíaco à microscopia óptica (Figura 3), resulta do alinhamento de filamentos espessos e delgados o que dá ao músculo cardíaco o seu aspecto típico estriado[6].

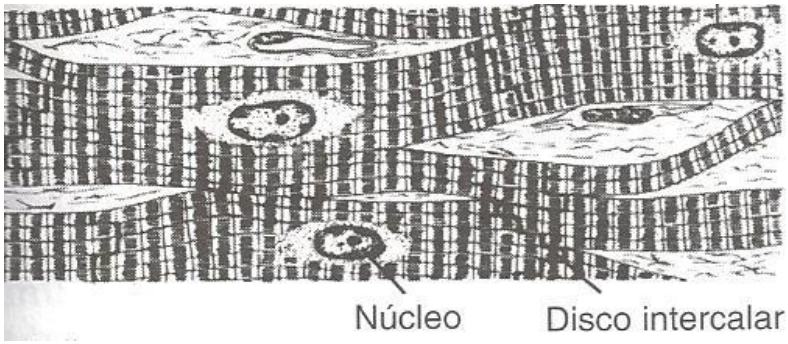


Figura 3. Desenho esquemático mostrando o músculo cardíaco. Adaptado de Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 8ª Ed. Rio de Janeiro: Ed Guanabara; 1995.

Os filamentos delgados compõe-se de três componentes protéicos: moléculas globulares de actina linearmente dispostas, tropomiosina e troponina. Os filamentos espessos são constituídos por feixes de bandas de miosina, cada banda com uma cauda, uma articulação e uma região cefálica. As regiões da cauda ligam-se umas às outras na porção central do filamento, e as bandas são alinhadas ao longo de um único eixo (Figura 4). As regiões cefálicas extendem-se a partir do centro do filamento espesso para ambas as direções, criando uma zona vazia central e zonas ricas em “cabeças” nas duas extremidades do filamento espesso. Cada glóbulo de actina tem um local de ligação para a “cabeça” da miosina e a região da articulação permite que a cabeça da miosina faça uma protrusão a partir do filamento espesso e entre em contato com o filamento da actina. Além do local de combinação com a actina, a “cabeça” da miosina contém um local enzimático que cliva a molécula terminal de fosfato do trifosfato de adenosina (ATP, miosina, ATPase), dando origem a energia usada para a geração repetida de força, produzida quando a miosina se liga à actina

e, com a hidrólise do ATP, a cabeça roda e estende a região da articulação. A força gerada por um único sarcômero é proporcional ao número de ligações actina-miosina. Além disso, quanto maior for o trabalho realizado pelo músculo, maior será a quantidade clivada de ATP. O estado da ligação actina-miosina, após a hidrólise do ATP, é chamado de *estado de rigor* porque na ausência do ATP adicional a ligação actina-miosina persistirá e manterá uma alta tensão muscular. O relaxamento, que exige a liberação da ligação actina-miosina, ocorre quando uma nova molécula de ATP se combina ao local da ATPase na cabeça da miosina[7,8].

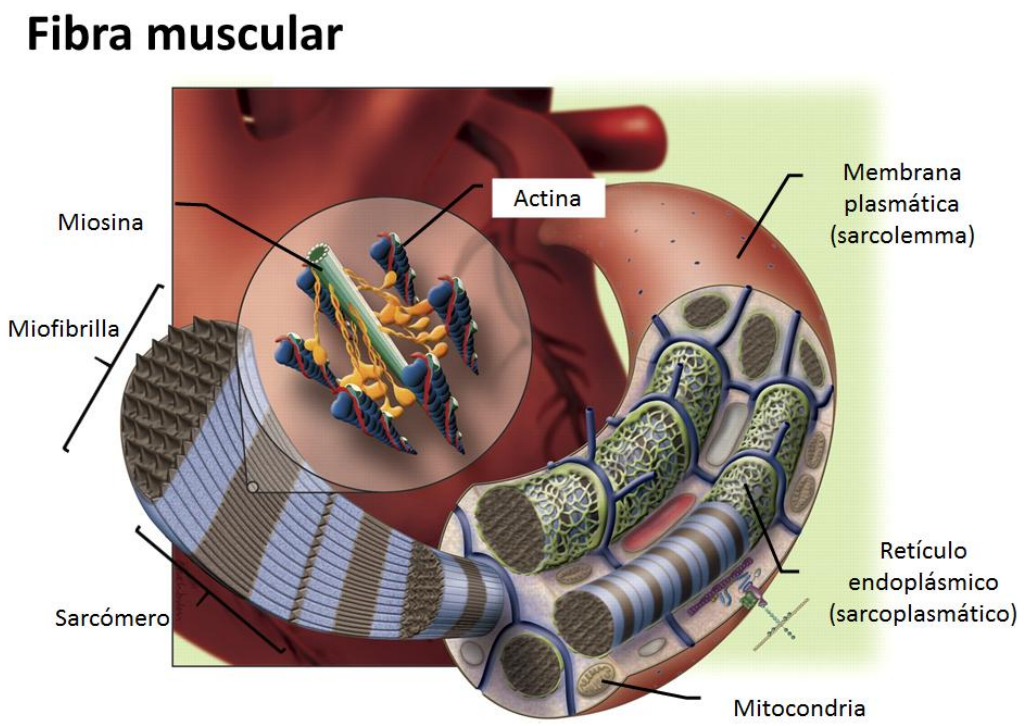


Figura 4. Ultraestrutura do miofilamento cardíaco. Adaptado de Alda FL.El Nível Tissular. http://b-log-ia20.blogspot.com.br/2015_11_01_archive.html, 2015.

As interações actina-miosina são reguladas pela troponina e tropomiosina, sendo essa última uma banda delgada protéica localizada sobre a banda da actina que, em condições normais de repouso, recobre

o local da ligação actina-miosina, inibindo a interação da actina com a miosina evitando a contração. A troponina, associada a tropomiosina, tem locais de ligação com o cálcio. Quando o cálcio se liga a troponina, uma alteração na configuração faz com que a molécula da tropomiosina seja puxada do local de ligação actina-miosina, resultando na eliminação da inibição da interação actina-miosina, permitindo assim a contração[9].

Ainda se faz presente, a molécula elástica que dá sustentação à miosina, a titina. É uma molécula gigante, flexível e delgada que proporciona elasticidade e prende a molécula de miosina à linha Z proporcionando o aumento da distensibilidade diastólica[9].

A sequência de eventos que leva a contração miocárdica é acionada pela despolarização elétrica da célula que causa a abertura dos canais de cálcio do sarcolema, causando a entrada de cálcio na célula. A elevação da concentração local deste íon causa a liberação de maior quantidade deste no retículo sarcoplasmático, processo este denominado de *liberação de cálcio cálcio induzida*. O cálcio liberado fica disponível para ligação com a troponina que desinibe as interações entre actina e miosina, causando a contração. A baixa resistência elétrica permite que o músculo cardíaco se comporte como um sincício onde as células são interligadas, o que implica na chamada *lei do tudo ou nada.* Essa lei determina que uma vez que tenha chegado um potencial de ação na membrana de uma miocélula, se propaga por todas as demais, e logo todas irão se contrair quase que ao mesmo tempo e com mesma intensidade, isto é, o coração contrai de uma só vez ou simplesmente não contrai[10,11].

A liberação de cálcio é rápida e não exige energia por conta do grande gradiente existente entre o retículo sarcoplasmático e o citoplasma durante a diástole. Por outro lado, a remoção deste íon é um processo que ocorre contra um gradiente de concentração e portanto exige a liberação de energia. O sequestro de cálcio é realizado por bombas de cálcio-ATPase localizadas nas porções centrais do retículo sarcoplasmático e estão bem próximas aos miofilamentos. A atividade

desta bomba é regulada pelo estado de fosforilação de uma outra proteína chamada fosfolamban. Para manter a homeostase, deve haver equilíbrio entre a quantidade de cálcio que entra e que sai da célula. Este equilibrio é alcançado por uma proteína transmembrana que troca esses íons por íons sódio movidos na direção oposta[12,13,14] (Figura 5 e 6).

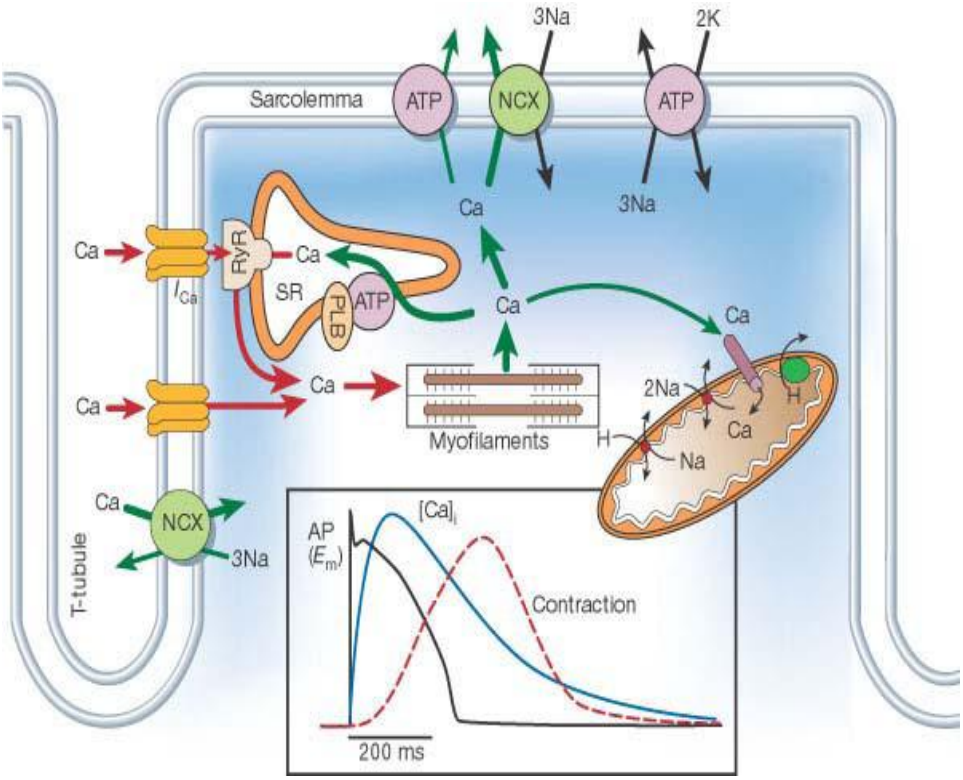


Figura 5. Ilustração da excitação-contração do miócito. PLB: Fosfolamban, RyR: ryanodine recptors(canais de liberação de cálcio, NCX: protéina trocadora de sódio-cálcio. Adaptado de Burkhoff D. Mechanical Properties of the Heart and its Interaction with the Vascular System. *The Heart Simulator, http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/heartsim, 2002*[12].

O potássio tem papel fundamental determinando o potencial de membrana do repouso. Sua concetração é alta no intracelular e baixa no extracelular ao contrário do que ocorre com os íons cálcio e sódio. O balanço elétrico entre o intra e o extracelular passa a ser negativo em 90mV, o que gera uma força eletromecânica negativa muito forte, atraíndo os íons sódio para dentro da célula.

O músculo cardíaco usa energia química para permitir o trabalho da contração. Essa energia é derivada do metabolismo oxidativo dos

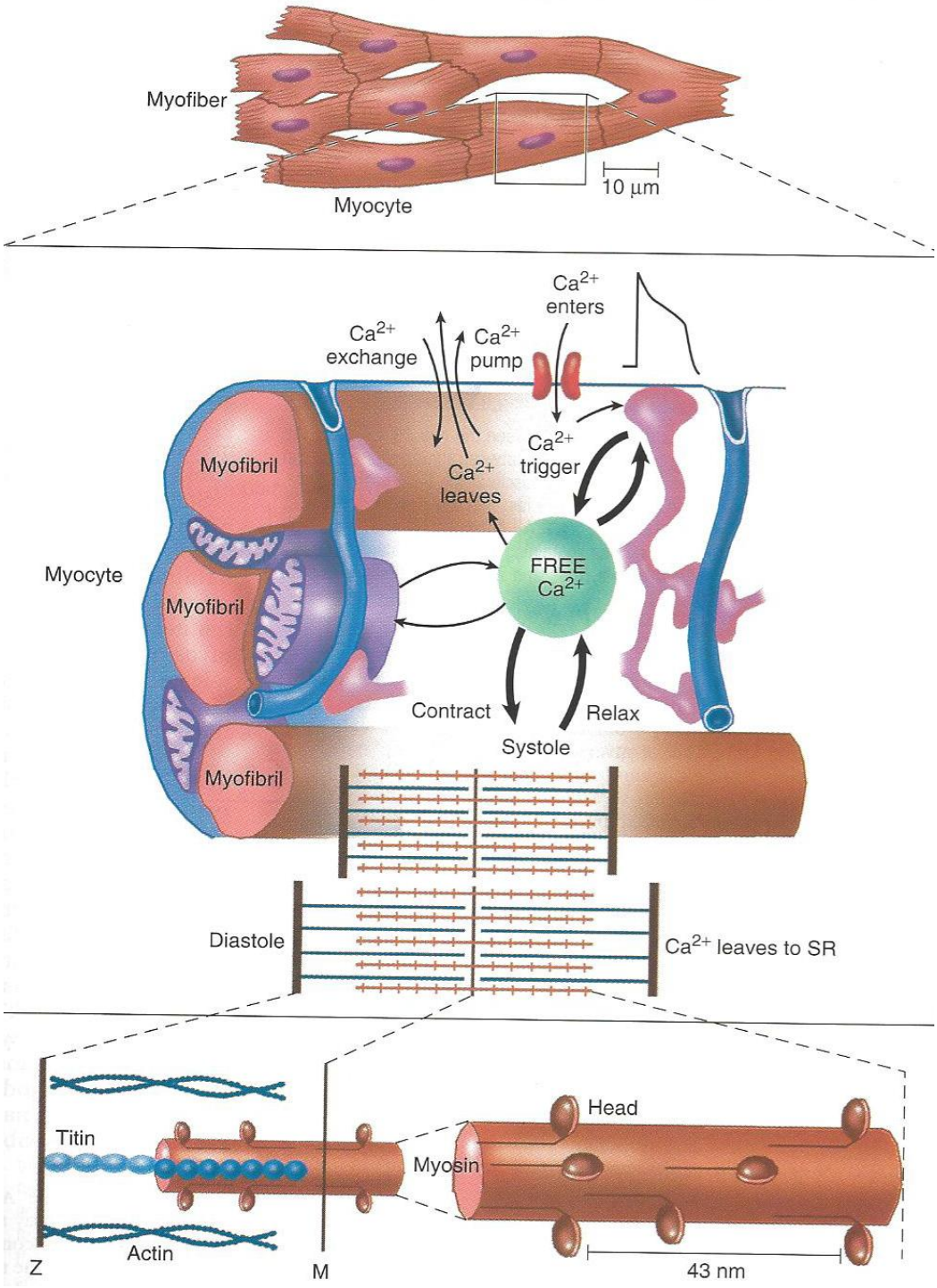


Figura 6. Ultraestrutura do miócito. Os íons Ca^{+2} são mostrados de forma esquemática, entrando através do canal de cálcio que se abre em resposta a onda de despolarização que segue ao longo do sarcolema. Esses, desencadeiam a liberação de mais Ca^{+2} pelo retículo sarcoplasmático e iniciam o cliclo de contração-relaxamento. Os íons que entraram na célula, saem através de um sistema de troca Na^{+}/Ca^{+2} e da bomba de cálcio do sarcolema. No quadro abaixo pode-se observar o papel da proteína Titina. Adaptado de Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Deasease. 10ªed. Philadelphia: Elseviers Sauders; 2014[9].

ácidos graxos e, em menor grau, de outros nutrientes como lactato e glicose. O músculo cardíaco converte a energia química em energia mecânica com eficiência de 12,4%. Cada 9,8 watts de energia produzem apenas 1,2 watts de trabalho. O miocárdio tem uma reserva de apenas 200 a 300mg de adenosina trifosfato (ATP), embora necessite de aproximadamente 35Kg de ATP/dia. Alguns estudos[15,16], mostraram que o consumo de oxigênio pelo coração (a energia química consumida) é diretamente proporcional ao trabalho externo (trabalho executado pelo ventriculo durante o o seu ciclo contrátil) e energia potencial (produção adicional de trabalho no caso do ventrículo se esvaziar durante a contração). Também foi verificado que o consumo de oxigênio é proporcional a tensão desenvolvida no músculo cardíaco durante a contração, multiplicada pela duração da contração. Isto é especialmente importante na insuficiência cardíaca, visto que o ventrículo fica dilatado e paradoxalmente a quantidade de energia química necessária para a produção de trabalho tem de ser maior que em qualquer outra situação, muito embora o orgão já esteja insuficiente. Em relação ao gasto de energia, o coração é um orgão muito peculiar, consumindo 90% para desenvolver trabalho eletromecânico e apenas 10% para manter a hemostasia e a viabilidade dos tecidos.

Algumas alterações no processo descrito acima, podem causar mudanças na contratilidade miocárdica. Alguns dos eventos a seguir podem ocorrer: alterações na quantidade de cálcio liberada para os miofilamentos, na afinidade dos miofilamentos por cálcio e no número de miofilamentos envolvidos no processo de contração[16,17]. Estiramentos do sarcômero de até 2,1µ são acompanhados de elevação da capacidade em gerar força e estando estirados entre 2,1 e 2,3µ, bloqueiam esta propriedade. Quando superiores a 2,3µ resultam em deterioração da capacidade contrátil[1].

A atividade mecânica cardíaca é precedida por um estímulo elétrico, responsável pela ativação miocárdica. A atividade elétrica do coração é consequência do potencial elétrico liberado pelas células miocárdicas, resultante das diferenças da composição iônica entre os

meios extra e intracelular, bem como da natureza semipermeável da membrana celular. O estímulo elétrico tem origem no nó sinusal[18] e dessa região, o estímulo é propagado pelos átrios como ondas de excitação de forma radiada. Após a ativação atrial, o impulso alcança a área juncional atrioventricular entre 40 e 50ms onde sofre retardo de 40ms. Os potenciais aí gerados não tem amplitude suficiente para serem registrados por eletrodos comuns de superfície, correspondendo ao segmento PR (espaço compreedido entre o fim da onda P e o ínicio do complexo ventricular iniciado pela onda Q ou R).

Entretando, durante o estudo eletrofisiológico com catéter justaposto ao septo interventricular e ao lado da válvula septal da tricúspide, consegue registrar neste instante uma pequena espícula denominada H, de curta duração, correspondendo a passagem do estímulo pelo feixe de His. A ativação ventricular normal chega primeiro ao terço médio do septo ventricular esquerdo e, logo depois, à base dos músculos papilares anterior e posterior esquerdo, para em seguida atingir o septo interventricular direito.

O eletrocardiograma é um registro dos potenciais elétricos produzidos pelos tecidos cardíacos. Quatro eventos eletrofisiológicos são envolvidos na geração do eletrocardiograma: formação do impulso marcapasso primário do coração (nódulo sino-atrial), transmissão do impulso através de fibras especializadas de condução, despolarização do tecido miocárdico, repolarização do miocárdio. Quando tem início a despolarização da célula, ocorre uma alteração da permeabilidade da membrana ao sódio seguida pela penetração dos íons cálcio na célula através dos seus respectivos canais, resultando numa aguda elevação do potencial intracelular. Após a despolarização celular, o potencial gradualmente retorna ao de repouso. Por convenção, a primeira onda do eletrocardiograma é a onda P. Ela representa a onda de despolarização que se espalha desde o nodo sino-atrial através do átrio. Nenhuma onda visível representa a repolarização atrial porque esta é mascarada pela onda de despolarização ventricular e tem amplitude pequena. O breve período isoelétrico após a onda P, representa o tempo em que as células

atriais estão despolarizadas e o impulso está viajando pelo nodo átrio-ventricular, onde a velocidade de condução é reduzida. O complexo QRS representa a despolarização ventricular. A excitação dos ventrículos ocorre de maneira sequencial através do septo e do miocárdio ventricular, com as forças iniciais da despolarização sendo determinadas pela distribuição do sistema de condução da intimidade da musculatura ventricular. A ativação ventricular normal chega primeiro ao QRS representa a despolarização ventricular. A excitação dos ventrículos ocorre de maneira sequencial através do septo e do miocárdio ventricular, com as forças iniciais da despolarização sendo determinadas pela distribuição do sistema de condução da intimidade da musculatura ventricular. A ativação ventricular normal chega primeiro ao terço médio do septo ventricular esquerdo e logo depois à base dos múculos papilares anterior e posterior para, em seguida, atingir o septo interventricular direito, com uma diferença de tempo de 0,05ms, dando origem aos primeiros vetores da ativação septal. Durante a ativação septal, o estímulo propaga-se pela superfície endocárdica dos dois ventrículos, onde as fibras do sistema de Purkinje favorecem uma despolarização rápida e quase simultânea dos dois terços internos da espessura das paredes livres ventriculares. No terço externo, não existindo tecido diferenciado de condução, a propagação do estímulo se faz mais lentamente e termina em tempos diferentes, segundo a maior ou menor espessura da massa muscular e do grau de penetração das fibras de Purkinje. As últimas paredes a serem despolarizadas então, são as porções basais do ventrículo e do septo interventricular[18]. O período isoelétrico que se segue a este complexo corresponde ao tempo em que todo o ventrículo encontra-se despolarizado e portanto a fase de platô do potencial de ação ventricular, denominado segmento ST. A onda T representa a repolarização ventricular, onde as células passam novamente a ter cargas positivas e se estabelece pela diferença de potencial que começa a existir entre as zonas já repolarizadas e as que se encontram ainda negativas[1,18] (Figura 7).

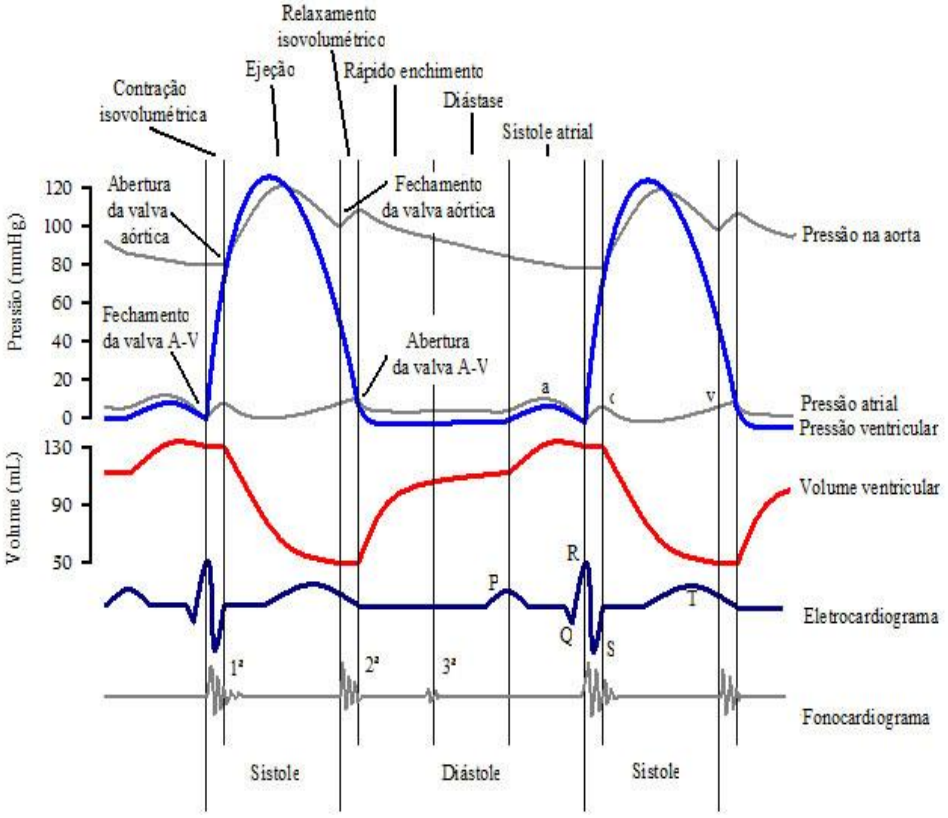


Figura 7. Diagrama de Wiggers. Figura ilustrativa das propriedades físicas cardiovasculares (vertical) pelo tempo (horizontal). Adaptado de Wiggers CJ. Modern aspects of circulation in health and disease. Lea and Febiger, Philadelfia, 1915.

c. Mapeamento Epicárdico

Atualmente, temos a disposição modernas técnicas de mapeamento eletroanatômico gerando imagens tridimensionais da propagação do impulso nas câmaras cardíacas. A exemplo, temos o sistema CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA), capaz de gerar diferentes tipos de mapas para facilitar o entendimento da ativação elétrica e identificação precisa de arritimias focais ou circuitos reentrantes. Consiste em um catéter de mapeamento com *coils* (bobinas) miniaturizados em sua ponta, um gerador de campo magnético e uma unidade que analiza e processa os dados gerando uma imagem gráfica. Outra ferramenta é o sistema NOGA (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA), que reconstrói em tempo real, uma representação gráfica em terceira dimensão do ventrículo esquerdo para a navegação e mapeamento da cavidade (Figura 8). Tem como propriedade a capacidade de distinguir tecido miocárdico infartado do normal e de identificar músculo cardíaco viável simultaneamente à realização de uma cineangiocoronariografia diagnóstica de rotina por meio da integração e análise de sinais elétricos e mecânicos[18].

Outros métodos de mapeamento ainda se encontram disponíveis como Ultrasom (Ecocardiografia Transesofágica tridimensional em tempo real) e o mapeamento eletroanatômico ENSITE (Endocardial Solutions, St Jude Medical Inc., St Paul, MN, USA)[19,20].

Kornowski, em 1998[21], utilizando-se de um eletrodo bipolar, introduzido a partir da artéria femoral até o endocárdio do ventrículo esquerdo canino, foi capaz de distinguir área comprometidas após evento isquêmico de áreas normais (Figura 8).

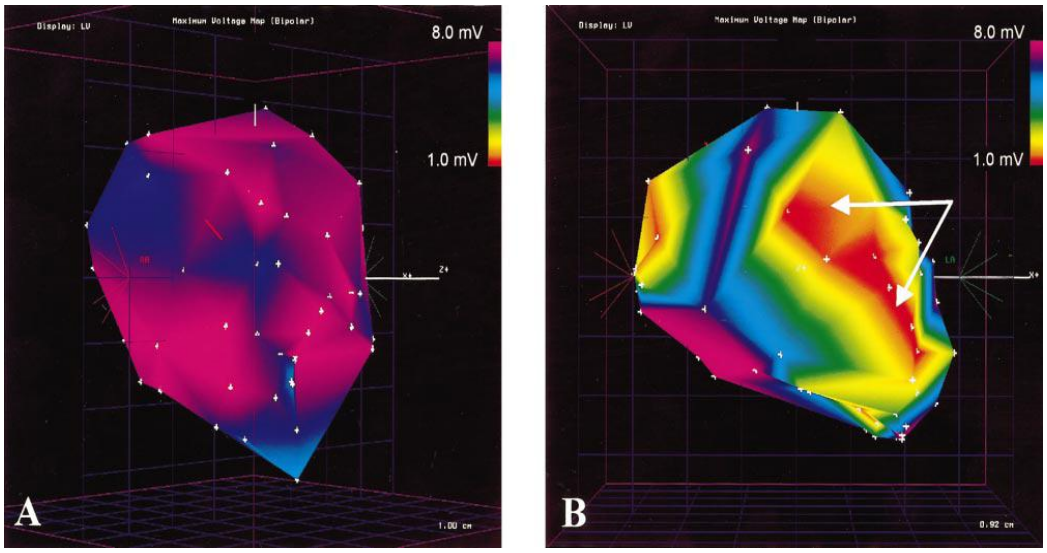


Figura 8. Mapa representativo de voltagem do ventrículo esquerdo canino (A) e 3 semanas após oclusão da artéria decendente anterior (B). A escala de cores está entre 1 mV (vermelho) e 8 mV (púrpura) para ambos os mapas. Note redução significativa na amplitude das voltagens no teritório da artéria decendente anterior (setas) manifestado por áreas em vermelho (voltagem =1 mV) comparado com altos potenciais de voltagem na parede inferior e comparado também com a mesma área no mapa de base (A). Adaptado de Kornowski R, Hong MK, Gepstein L, Goldstein S, Ellahham S, Ben-Haim SA, Leon MB. Preliminary animal and clinical experiences using an electromechanical endocadial mapping procedure to distinguish infarcted from healthy myocardium. *Circulation* 1998; 98:1116-24[21].

O mapa de voltagem expõe a amplitude do eletrograma local obtida em cada ponto e é utilizado quando a informação sobre a qualidade do eletrograma é a mais relevante. A caracterização das áreas de cicatriz e de miocárdio normal em relação à amplitude dos eletrogramas foi descrita previamente[21]. Considera-se miocárdio normal, áreas com voltagem > 1,5mV e áreas com voltagem < 1,5mV representam o miocárdio anormal. Quando essa voltagem é < 0,5 mV a área é denominada cicatriz elétrica.

Reddy et al[22] experimentaram o mapeamento epicárdico em porcos através da introdução de um catéter bipolar por punção subxifóide guiada por fluoroscopia. Foi o primeiro a se valer da técnica de mapeamento epicárdico. Previamente, havia causado isquemia por meio da obstrução da artéria interventricular anterior. Posteriormente, foi capaz de identificar áreas de cicatriz e ainda delimitar que a área infartada compreende um raio de 10 a 45,6cm^2 (Figura 9).

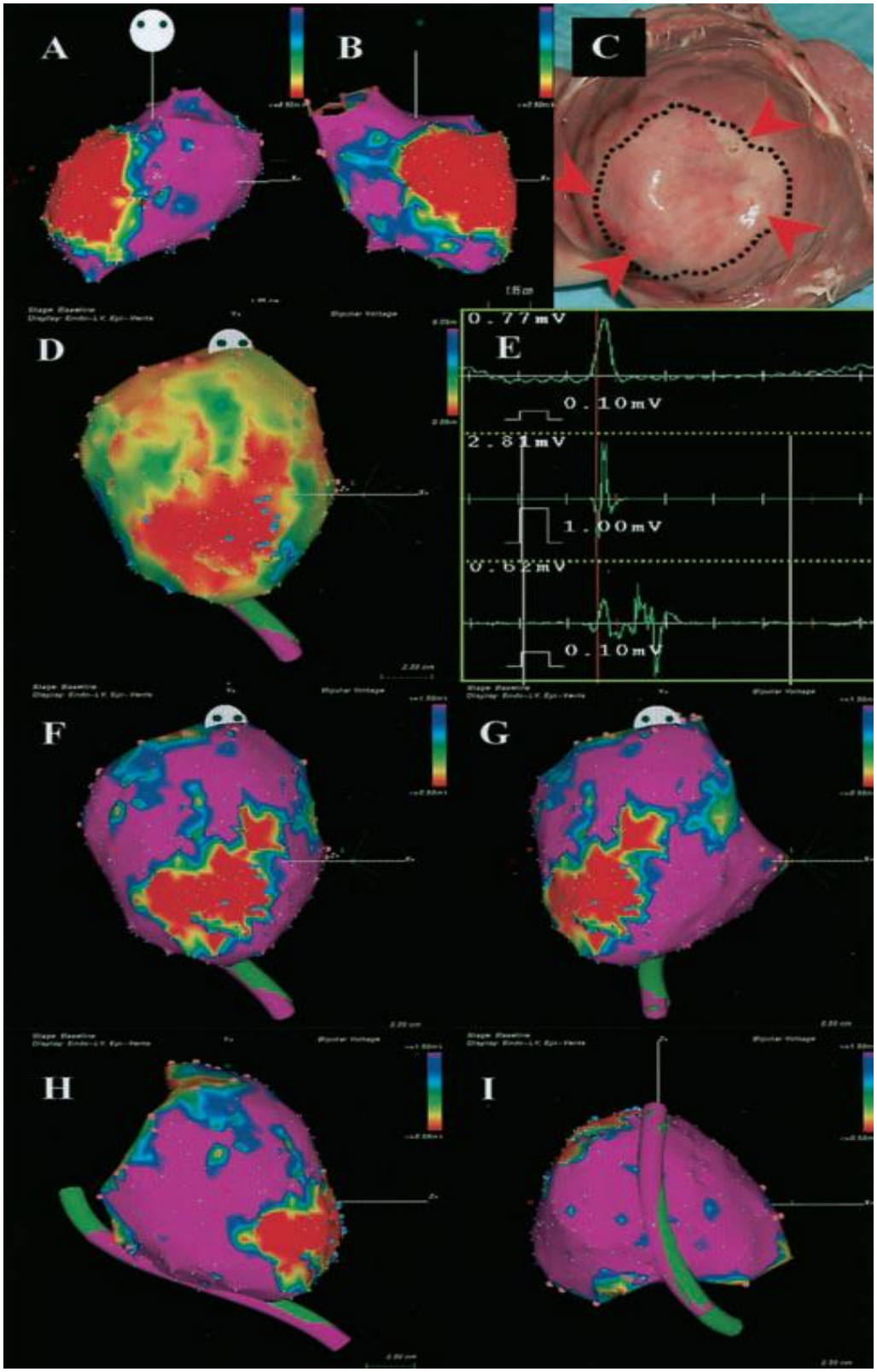


Figura 9. Mapeamento epicárdico. Linhas tracejadas indicam cicatriz(C). Escala de cores(do azul para o vermelho) segue do menor para o maior valor (0,06 a 9,05mV). Quanto maior for a duração do impulso, maior o nível de lesão do miocárdio. Lesões por rádio frequência indicadas nas pontas das setas(C). Projeções em OAD, AP, LD e apical. Adaptado de Reddy VY, Wrobleski D, Houghtaling C, Josephson ME, Ruskin JN. Combined epicardial and endocardial electroanatomic mapping in a porcine model of healed myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:3236-42[22].

Durante o mapeamento epicárdico a redução da amplitude do potencial pode ser devida ao miocárdio anormal ou à interposição de tecido adiposo entre o catéter e o miocárdio. Nesses locais, uma forma de diferenciação entre o miocárdio anormal e normal sob tecido adiposo é avaliar a duração do eletrograma local e aqueles com duração inferior a 70ms correspondem a miocárdio normal[23].

Em um estudo realizado por Bruns HJ et al[24], utilizaram pela primeira vez uma malha ventricular composta de 102 pares de eletrodos bipolares estruturadas em 12 tiras de material plástico flexível, cada eletrodo com 1,5mm de diâmetro, que encobriam o ventrículo para captação do sinal (Figura 10), e desta forma, foi capaz de prever, pioneiramente, a recuperação funcional do músculo cardíaco como modo de definir a viabilidade miocárdica no músculo cronicamente isquêmico e disfuncional.

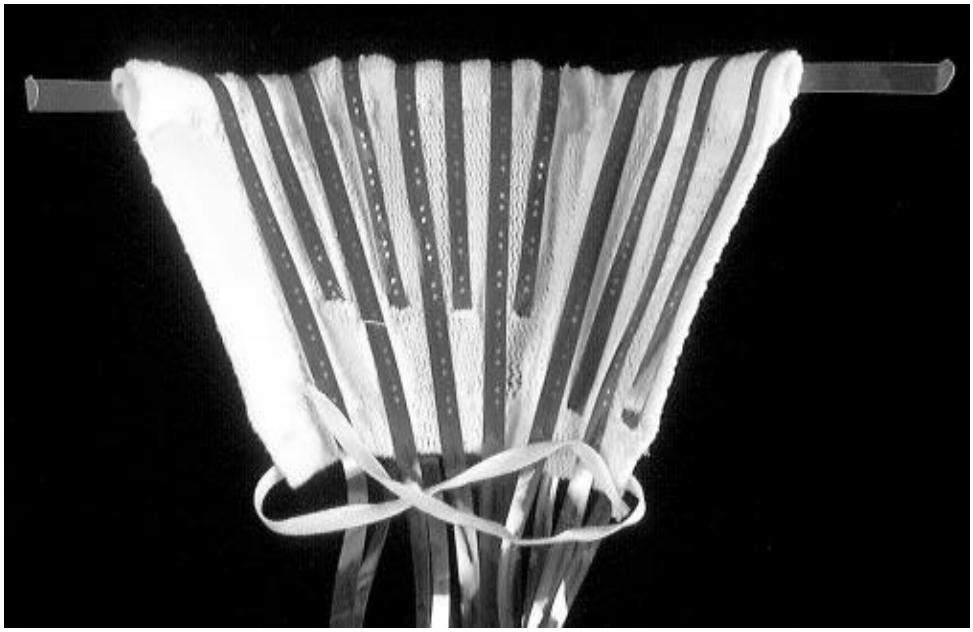


Figura 10. Malha ventricular com 102 eletrodos bipolares. Adaptado de Bruns HJ, Janssen FW, Schäfers M et al. Signal characteristics of multichannel epicardial electrograms in chronic ischaemic and scarred myocardium: electromechanical mismatch indicates viability in regions of myocardial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2001; 96:98-105[24].

Análise das regiões epicárdicas segundo amplitude e duração do impulso

Grupo	Normal e viável	Hipocinético e viável	Acinético e Discinético e viável	Acinético e Discinético e não viável	Aneurisma
Amplitude (mV)	9,8±7,2	8,9±6,7	7,6±6,1	4,2±3,5	1,2±1,9
Duração (ms)	32±21	35±22	39±27	47±31	86±34

Tabela 1. Classificação de funcionalidade segundo F-FDG PET (flúor desoxy-glicose PET). Notar que o grupo viável, significa que existem mais miócitos viáveis do que não viáveis assim como no grupo de não viáveis que representa a maioria dos miócitos do grupo. No grupo de não viáveis conciderar a possibilidade de dano irreversível. Todos com significância estatística (Mann-Whitney U-test)[24].

Neste estudo, o autor analisou as regiões epicárdicas segundo amplitude e duração do impulso, e estas seguem as características expostas na tabela 1.

Vahlhaus et al[25], em 2002, valendo-se da mesma malha, passou 35 pacientes por tomografia com emissão de pósitrons para avaliar a viabilidade miocárdica e os dividiu em três grupos: Miocárdio hibernado, Tecido cicatricial e grupo controle. Chegaram então aos resultados expostos na tabela 2:

Análise comparativa do miocárdio hibernado e cicatricial segundo amplitude e duração do impulso

Grupo	Miocárdio hibernado	Cicatriz
Amplitude (mV)	12,7±3,3	5,0±4,1
Duração (ms)	16,3±4,1	19±7,5

Tabela 2. Característica segundo regiões miocárdicas. Cicatriz *versus* miocárdio hibernado. A duração não mostrou diferenças estatisticamente significativas porém a amplitude do impulso foi significativamente menor para o tecido cicatricial ($p < 0,05$)[25].

Foi possível então servir-se da referida malha para identificar áreas de miocárdio hibernado em detrimento de áreas cicatriciais.

No ano seguinte, o mesmo pesquizador apoiado por nova equipe[26], em proveito da mesma malha, em 34 pacientes, foi capaz de

prever a recuperação miocárdica no pós operatório comparando miocárdio viável e não-viável e foram observados os dados expostos na tabela 3.

Análise comparativa do miocárdio viável e não-viável segundo amplitude e duração do impulso

Grupo	Não-viável	Viável
Amplitude (mV)	3,6±0,3	13,1±,3
Duração (ms)	22,8±0,5	15,4±0,4

Tabela 3. Resultados da comparação entre segmentos viáveis e não viáveis (p<0,01, ANOVA)[26].

Neste estudo, com um corte de 5,9mV (curva ROC, 0,92±0,01 áera abaixo da curva), com sensibilidade de 83% e especificidade de 85%, foi possível se discriminar área viavel de não viável[26].

Uma vez que o infarto do miocárdio inicia-se no subendocárdio, técnicas diagnósticas epicárdicas seriam mais apropriadas para tal diagnóstico. Poucos estudos estão disponíveis sobre mapeamento eletrofisiológico epicárdico. Faz-se necessário, portanto, o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e estudos neste campo.

d. Fluxometria

O principal objetivo da cirurgia de revascularização miocárdica é aumentar o fluxo de sangue no miocárdio isquêmico. Embora este procedimento seja realizado com sucesso em centenas de milhares de pacientes por ano, medidas de fluxo do enxerto raramente são efetuadas na maioria dos centros. Os enxertos são considerados patentes se ao final da operação o paciente não apresentar comprometimento hemodinâmico ou sinais clínicos de isquemia do miocárdio. A maioria dos cirurgiões não verificam a patência de seus enxertos nas artérias coronárias e reconhece a necessidade de algum tipo de instrumento que garanta a qualidade de suas operações. De fato, um estudo realizado em 1999 por D'Ancona et al[27] entre 100 cirurgiões cardíacos dos Estados Unidos, mostrou que mais de 68% usam a palpação para testar a qualidade dos seus enxertos.

A mensuração do fluxo sanguíneo intravascular tem sido aceita como uma ferramenta valiosa para avaliar a qualidade do enxerto e sua patência a curto prazo após a cirurgia de revascularização miocárdica[28]. É um meio de análise rápido e simples para avaliar a função do enxerto e sua patência, seja ele venoso ou arterial e tem sido usado com frequência cada vez maior devido a sua facilidade e confiabilidade.

Para realizar esta aferição, temos a disposição o fluxômetro Medi-Stim® QuickFit Flow. Este aparelho possui dois cristais transformadores de ultra-som (não *doppler*), cada um a um ângulo de 45° do eixo do vaso a ser estudado e uma haste de refletor no meio dos dois transformadores ao lado oposto do vaso. Um estímulo elétrico faz com que o transformador de fluxo emita um raio de ultra-som de pulso amplo que sai do refletor e é recebido pelo transformador de fluxo. O fluxo sanguíneo prolonga o tempo em que o raio de ultra-som passa pelo vaso e um detector de fase capta essa diferença de tempo (Figura 11).

O medidor de fluxo proporciona e registra uma medição acurada dos tempos de trânsito da sequência transmissão-recepção, e uma diferença de pouco tempo entre os dois raios é calculada como o tempo de trânsito da circulação. O fluxo do volume sanguíneo é proporcional à diferença de tempo de trânsito. As medições independem do ângulo entre o vaso e o sensor, nível de hematócrito, frequência cardíaca e espessura da parede do vaso.

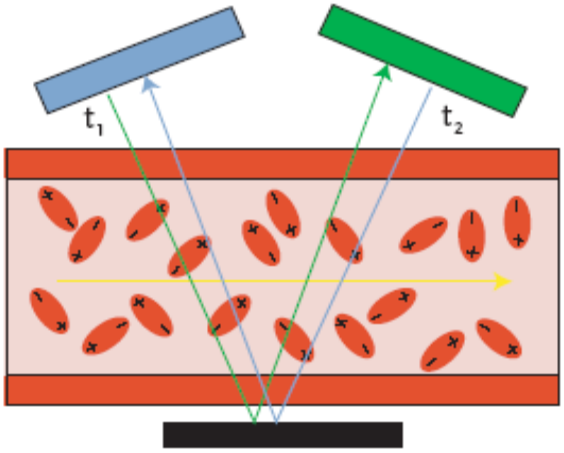


Figura 11. O princípio de tempo de trânsito mede a diferença entre o tempo fluxo e contra-fluxo de um largo feixe de ultra-som. A diferença de tempo de trânsito é diretamente proporcional ao fluxo do volume sanguíneo. D'Ancona G. Intraoperative Flow Measurement in Coronary Artery Surgery. 1ªed. Rotterdam: Optima Grafische Communicatie; 2009[29].

Para tal análise, devem ser medidos os seguintes parâmetros: fluxo intravascular médio (Q em mL/min), fluxo retrógrado ou porcentagem de enchimento diastólico (DF ou BF) e índice de pulsatilidade (PI) que são aferidos por sensores de 2 a 5mm (Figura 12 e 13) e transmitidos em tempo real para um monitor de tela de toque (Figura 14).

A curva de fluxo mostra o padrão de enchimento diastólico com curva ascendente durante a diástole, apresentada pelo fluxo anterógrado dos enxertos e curva descendente durante a sístole devido ao fluxo retrógrado dos mesmos. Um pico ascendente ocasional, especialmente

em enxertos arteriais, se deve a abertura da vávula aórtica no momento da sístole. O valor do fluxo médio é deduzido como uma equação da área sob a curva. Este valor, isoladamente é um indicador inapropriado da qualidade da anastomose, uma vez que podemos ter fluxos altos para calibres vasculares maiores com resistência vascular baixa assim como fluxos reduzidos em anastomoses tecnicamente perfeitas devido a diâmetros internos reduzidos dos vasos revascularizados[29].

Figura 12. Sensores de circulação Medi-Stim QuickFit em sua variedade de tamanhos. Cada sensor possui uma alça maleável e uma cabeça plana que abriga os cristais de ultra-som. D'Ancona G. Intraoperative Flow Measurement in Coronary Artery Surgery. 1ªed. Rotterdam: Optima Grafische Communicatie; 2009[29].

O parâmetro de enchimento diastólico pode ser calculado dividindo-se o fluxo diastólico total pelo volume total de sangue de um ciclo cardíaco (fluxo diastólico + fluxo sistólico), em outras palavras, é a porcentagem de enchimento coronário durante a diástole.

Figura 13. Colocação do probe para análise do fluxo intravascular após confecção da anastomose distal. A esqueletização de um pequeno seguimento de aproximadamente 15mm da artéria torácica interna esquerda é necessária para reduzir a quantidade de tecido interposto entre o vaso e o sensor.

Já o índice de pulsatilidade é um valor absoluto obtido pela diferença entre fluxo máximo e fluxo mínimo dividido pelo fluxo médio. Segundo uma publicação de D'Ancona et al[29], este indicador é um bom parâmetro para avaliação da qualidade da anastomose e deve estar situado entre 1 e 5. A possibilidade de erro técnico aumenta quanto maior forem os valores deste índice. Para que seja permitida a mensuração dos parâmetros, o índice de acoplamento (ACI) deve ser no mínimo de 50%.

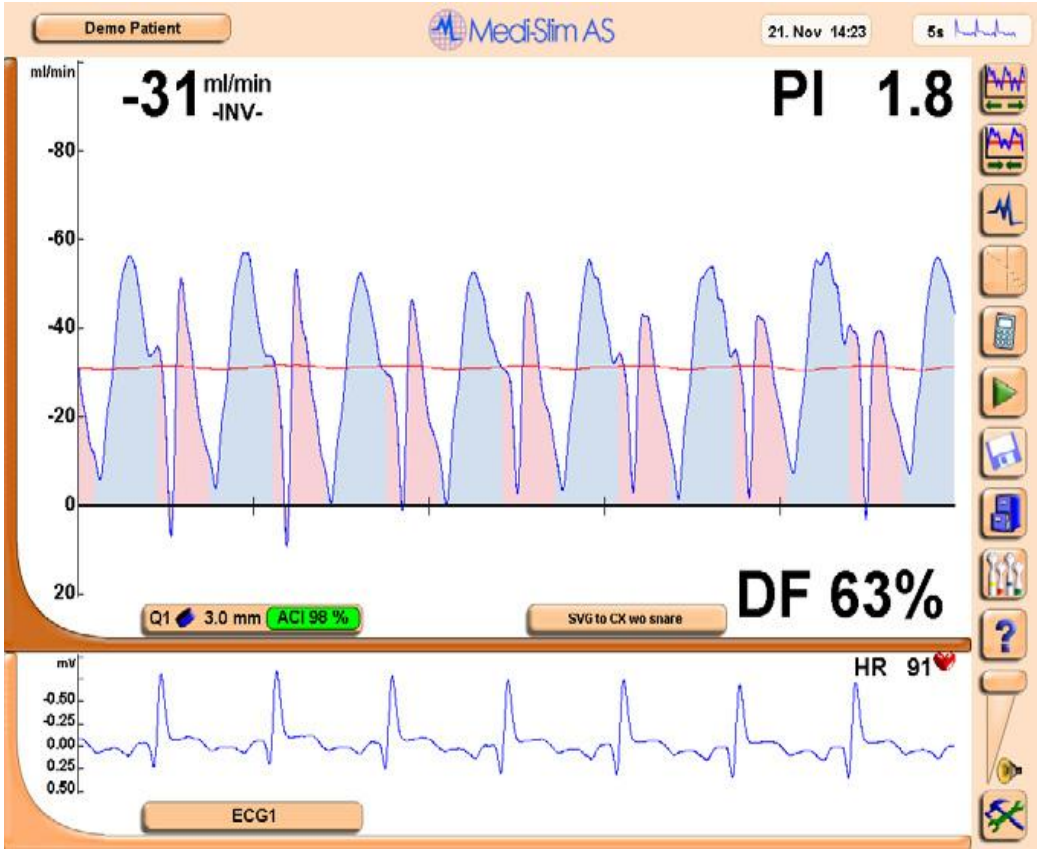


Figura 14. Modelo de análise da fluxometria.

Louagie et al[30] demonstraram que não é possivel fazer a correlação entre o fluxo intravascular do enxerto, seja ele arterial ou

venoso, com o desfecho clínico dos pacientes, porém é possível determinar o fluxo mínimo que tal enxerto deve ter para que possa permitir sua utilização.

Por outro lado, Tokuda et al[28], em um estudo com 142 pacientes, analisando 261 enxertos arteriais e venosos, demonstraram que um menor fluxo intravascular 26,5±14,7 contra 47,4±30,2 ($p<0,01$) foi um importante fator de risco na falha do enxerto a médio prazo devido principalmente hiperplasia intimal e aterosclerose, sendo então um bom índice prognóstico no seguimento desses pacientes. Os pacientes foram reavaliados através de angiografia de 1 a 4 anos após a realização da cirurgia. Dos pacientes que apresentavam, na ocasião do exame, os enxertos ocluídos, o fluxo medido no momento da cirurgia foi menor. O maior valor, foi identificado para aqueles que apresentavam seus enxertos patentes no controle pós operatório á médio prazo. Foi estabelecido que um fluxo médio $Q \leq 15$mL/min e um índice de pulsatilidade $PI \geq 3$ são critérios preditores importantes de falência do enxerto a curto prazo[31]. Em se tratando de enxertos simples (não compostos), não há diferenças entre os valores de referência para as diferentes artérias revascularizadas, exceto para artéria diagonal[25], que demonstrou apresentar fluxo reduzido em todos os casos estudados em detrimento das demais artérias revascularizadas.

Kieser et al[32] estabeleceram que $PI \geq 5$ foi um preditor de eventos como angina recorrente, infarto perioperatório, necessidade de angioplastia no pós-operatório, reoperação para revisão de enxertos e óbito perioperatório, independente de valores para Q e DF. Foi então predito pelo fabricante valores de $Q \leq 15$mL/min, $PI \geq 5$ e $DF > 25\%$ como valores de corte para realizar revisão dos enxertos realizados.

Além da importância na correlação entre a fluxometria e o mapeamento epicárdico, pode-se dizer ainda que a análise do fluxo sanguíneo intravascular é de suma importância já que valores anormais trazem um aumento significativo de eventos adversos cardíacos a curto prazo[33].

Objetivos

2. Objetivos

Primário - avaliar a contratilidade miocárdica regional mediante o mapeamento epicárdico com eletrodo decapolar The Marinr® CS series (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), sendo traçados e analisados por um polígrafo TEB de 32 canais modelo SP 12 com filtros entre 30 e 500Hz e velocidade de registro de até 300mm/seg antes e após a revascularização cirúrgica miocárdica seletiva.

Secundário - mensuração do fluxo intravascular do enxerto com fluxômetro Medi-Stim® QuickFit Flow após realização da anastomose distal, antes e depois da realização da anastomose proximal associando ao resultado obtido no mapeamento epicárdico.

Material e métodos

3. Material e métodos

Este estudo foi realizado no serviço de Cirurgia Cardiovascular da Divisão de Cirurgia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo (IDPC). Os portadores de doença arterial coronária encaminhados para realização de revascularização cirúrgica do miocárdio foram entrevistados e examinados pelo investigador principal. Após avaliação da cineangiocoronariografia pré-operatória, os pacientes foram convidados a participar do estudo caso os critérios de inclusão fossem preenchidos e não se aplicassem critérios de exclusão. Os pacientes foram então selecionados mediante consentimento livre e esclarecido. Todas as cirurgias foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica e anestésica que atua no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3.1. Análise estatística

As variáveis categóricas e proporções foram descritas por meio de tabelas de frequência absoluta e percentual. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio-padrão, sendo comparadas com o teste de Wilcoxon pareado.

Baseado no trabalho de Vahlhaus et al[25,26], em um grupo de 15 pacientes que apresentavam disfunção ventricular esquerda isquêmica, referendados para revascularização do miocárdio, tendo previamente realizado exame de medicina nuclear nos quais foi realizado um mapeamento epicárdico bipolar com dispositivo de malha ventricular, no início da circulação extracorpórea, a estimativa inicial do tamanho amostral foi de 20 pacientes, com nível de significância $\alpha=0,05$ e $1-\beta=0,8$ (80%).

A relação entre os dados de fluxometria e duração do impulso do eletrograma foi realizada mediante regressão linear utilizando o coeficiente de correlação de Pearson.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (n°3625/2008).

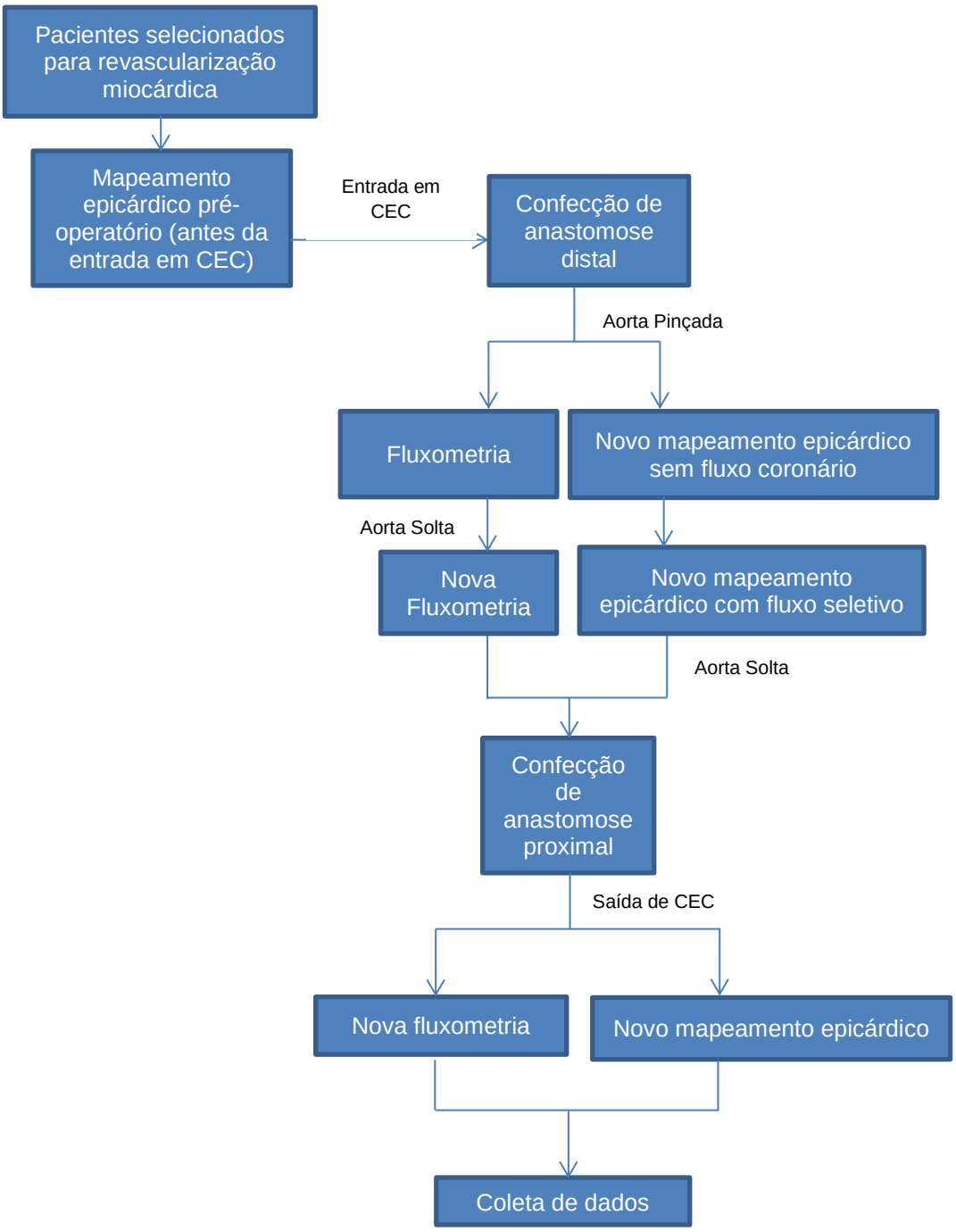
3.2. Seleção de pacientes

a. Critérios de inclusão
   - Ambos os sexos
   - Idade maior que 18 anos
   - DAC documentada pela cineangiocoronariografia (lesão grave com indicação de revascularização)
   - Ritmo cardíaco sinusal

b. Critérios de exclusão
   - Síndrome coronária aguda
   - Aneurisma de ventrículo esquerdo
   - Fibrilação atrial ou outra arritmia significativa
   - Marcapasso definitivo
   - Cardiomiopatia não isquêmica
   - Necessidade de outro tipo de intervenção cardíaca
   - Neoplasia conhecida
   - Índice de Creatinina sérica >1,4g/dL
   - Doenças valvares concomitantes
   - Doenças de aorta concomitante
   - Submetidos a cirurgia cardíaca prévia

3.3. Delineamento da pesquisa

Respeitando os critérios apresentados, foram selecionados 20 pacientes, sendo coletados os dados dos principais fatores de risco e variáveis clínicas dos pacientes, seguindo o organograma abaixo.



3.4. Protocolo do procedimento cirúrgico

a) Anestesia

Todos os paciente receberam suas medicações habituais até o dia da operação. Foi realizado medicação pré-anestésica com 3mg de midazolan por via endovenosa após instalação de acesso venoso periférico, em média 30 minutos antes da indução anestésica.

A monitorização dos pacientes na sala cirúrgica foi feita com eletrocardiograma de 5 cabos com colocação de 5 eletrodos na região dorsal programados em D2, V4 e V5. Dispostos mais 9 eletrodos referentes ao polígrafo TEB de 32 canais modelo SP 12 nos pulsos, tornozelos e mais 5 na região dorsal seguidos por oxímetro de pulso, capnografia, analisador de gases, temperatura esofágica, acesso venoso periférico com jelco n°16 ou 14, punção da artéria radial esquerda com jelco n°18 para monitorização contínua da pressão arterial, acesso venoso central mediante punção da veia subclávia direita com catéter duplo-lúmen e sondagem vesical com sonda de Foley n°14 ou 16.

Todos os pacientes recebram anestesia geral balanceada, sendo a indução anestésica feita com etomidato (0,3mg/Kg), fentanil (5µg/Kg) e pancurônio (0,1mg/Kg). A manutenção anestésica foi feita com doses em bolus de fentanil (5µg/Kg) até o máximo de 50µg/Kg, pancurônio a 0,05mg/Kg quando necessário e sevoflurano até o máximo de 1 CAM (concentração alveolar mínima) de fração expirada. Estas medições anestésicas foram usadas durante todo procedimento cirúrgico, inclusive durante a CEC. O suporte ventilatório foi realizado com ventilador Drager®-Primus®, em modo controlado, com volume corrente entre 8 e 10ml/Kg, frequência respiratória adequada para manter $ETCO_2$ (end tidal CO_2 – fração expirada de CO_2) de 30 a 35mmHg, pressão expiratória positiva de zero e FiO_2 (fração inspirada de oxigênio) de 60% em mistura com ar comprimido.

b) Procedimento Cirúrgico

Todos os pacientes foram operados por esternotomia mediana. Após a esternotomia, foi realizada a obtenção dos enxertos, mediante a dissecção da artéria torácica interna esquerda e veia safena magna direita, e dependendo das características do paciente também a artéria torácica interna direita ou a veia safena magna esquerda como opção à direita.

Após a obtenção dos enxertos foram confeccionadas suturas em bolsa na aorta ascendente e átrio direito, heparinização sistêmica na dose de 4mg/Kg e canulação da aorta com cânula arterial tipo Eopa (Medtronic®) n°20 e cânula venosa única introduzida através do átrio direito.

A instalação do circuito de circulação extracorpórea era feita com oxigenador de membrana Maquet®, com filtro de linha arterial e bomba centrífuga de fluxo contínuo BIOPUMP®, o perfusato preenchido com solução fisiológica a 0,9%. Durante a circulação extra corpórea foi mantido fluxo sanguíneo de 2,5ml/min/m² com pressão arterial média mantida preferenciamente em torno de 60mmHg e temperatura esofágica de 33°C. O controle do tempo de coagulação ativada realizado em intervalos de 60 minutos, mantendo níveis acima de 900 segundos. A cirurgia de revascularização foi realizada de acordo com a necessidade das artérias a serem tratadas, com a utilização dos enxertos pertinentes conforme anatomia coronária previamente definida pela cineangiocoronariografia.

A proteção miocárdica realizada foi através de pinçamento intermitente da aorta e parada anóxica com duração máxima de 15 minutos com 2 minutos de tempo de recuperação. Foram confeccionadas as anastomoses uma a uma, iniciando-se pela anastomose distal da veia safena com o ramo coronário seguida pela anastomose proximal da mesma na aorta. Foram confeccionadas primeiramente as anastomoses dos enxertos venosos, iniciando-se pela

coronária direita quando houve, seguidas das artérias marginal, ramo intermédiário e diagonal nesta ordem. Por fim, foi realizada anastomose da artéria torácica interna esquerda com a artéria decendente anterior. Após a saída de CEC (circulação extra corpórea), foram descanulados aorta e átrio direito e a heparina revertida com sulfato de protamina, passado fio de marcapasso provisório no ventrículo direito, realizada drenagem pericárdica e pleural quando pertinente, prosseguindo com a síntese por planos dos tecidos adjacentes.

c) Mapeamento epicárdico

Foi realizado o mapeamento epicárdico, utilizando-se de um eletrodo decapolar The Marinr® CS series (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) (Figura 15) com espaçamento 2-5-2, sendo traçados e analisados por um polígrafo TEB de 32 canais modelo SP 12 com filtros entre 30 e 500Hz e velocidade de registro de até 300mm/seg nas áreas correspondentes à artéria revascularizada (Figura 15).

Figura 15. Eletrodo Decapolar The Marinr® CS series (Medtronic, Minneapolis, MN, USA).

Definiu-se 4 momentos para tal mensuração:

- antes da entrada em CEC
- logo após a realização da anastomose distal com a aorta pinçada e sem fluxo sanguíneo para a área estudada
- após a realização da anastomose distal, ainda com a aorta pinçada porém com fluxo através do enxerto realizado
- após revascularização completa e após a saída de CEC

No primeiro momento, o mapeamento é realizado com a aorta pinçada e portanto sem perfusão coronária. No momento seguinte, o

mapeamento é realizado com a aorta pinçada e com fluxo coronário seletivo através do enxerto para a artéria revascularizada e portanto apenas esta área encontra-se perfundida. Na última medida, o mapeamento é realizado com fluxo regularizado para todo coração após a saída de CEC.

Foram definidas 4 áreas para realizar o mapeamento epicárdico (Figura 16 e 17):

- Região entre a. Interventricular anterior e a. Diagonal
- Região entre a. Diagonal e ramo Marginal da a. Coronária Esquerda
- Região entre ramo Marginal da a. Coronária Esquerda e a. Coronária Direita
- Região da a. Coronária D

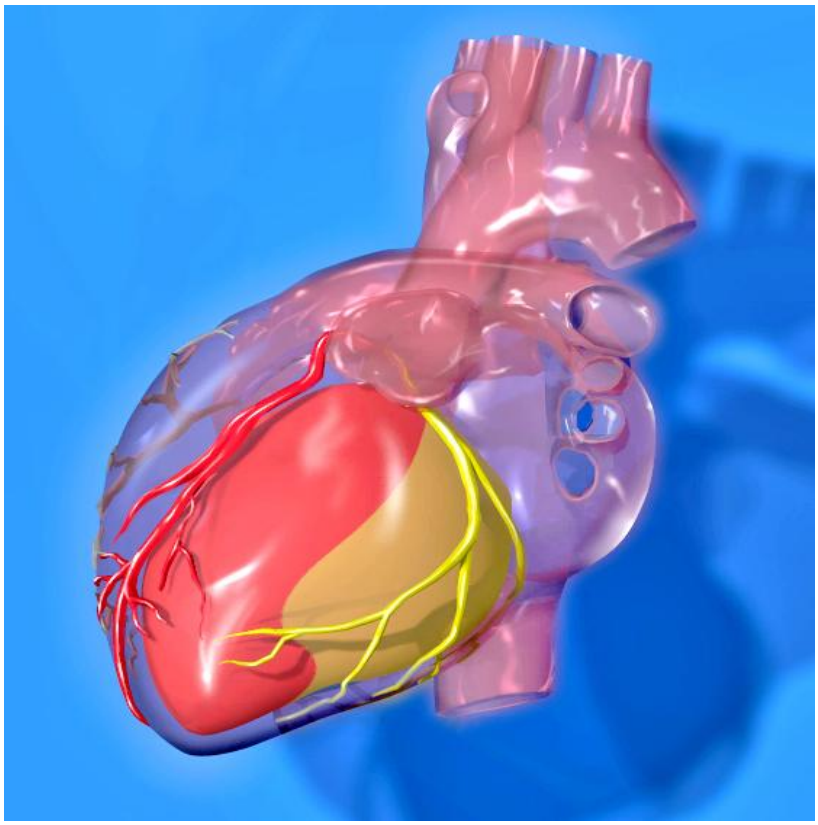


Figura 16. Mapa de divisão do ventrículo esquerdo em áreas para realização do mapeamento epicárdico.

Os 5 traçados obtidos pelo eletrograma epicárdico foram associados aos pólos do eletrodo decapolar partindo do seu distal para seu proximal (Figura 18), e portando alguns desses pólos encontram-se em regiões distais á anostomose, passando por ela, sendo que últimos analisaram os traçados de áreas mais proximais, e portanto anteriores á anastomose.

Figura 17. Foto ilustrativa do posicionamento do catéter decapolar na região da CD.

Cumpre ressaltar a originalidade deste método de avaliação, uma vez que a revascularização miocárdica foi realizada com parada anóxica, mediante clampeamento intermitente da aorta. Portanto, após a confecção da anostomose distal para a área investigada, foi disponibilizada perfusão sanguínea exclusiva para esta, podendo desta forma, avaliar a atividade elétrica e resposta contrátil da região

miocárdica em questão, evidenciando-se, desta forma, a viabilidade miocárdica, levando-se em conta que o restante do miocárdio encontra-se sem perfusão sanguínea e consequentemente “parado”, sendo possível prever os níveis de sensibilidade e especificidade do método.

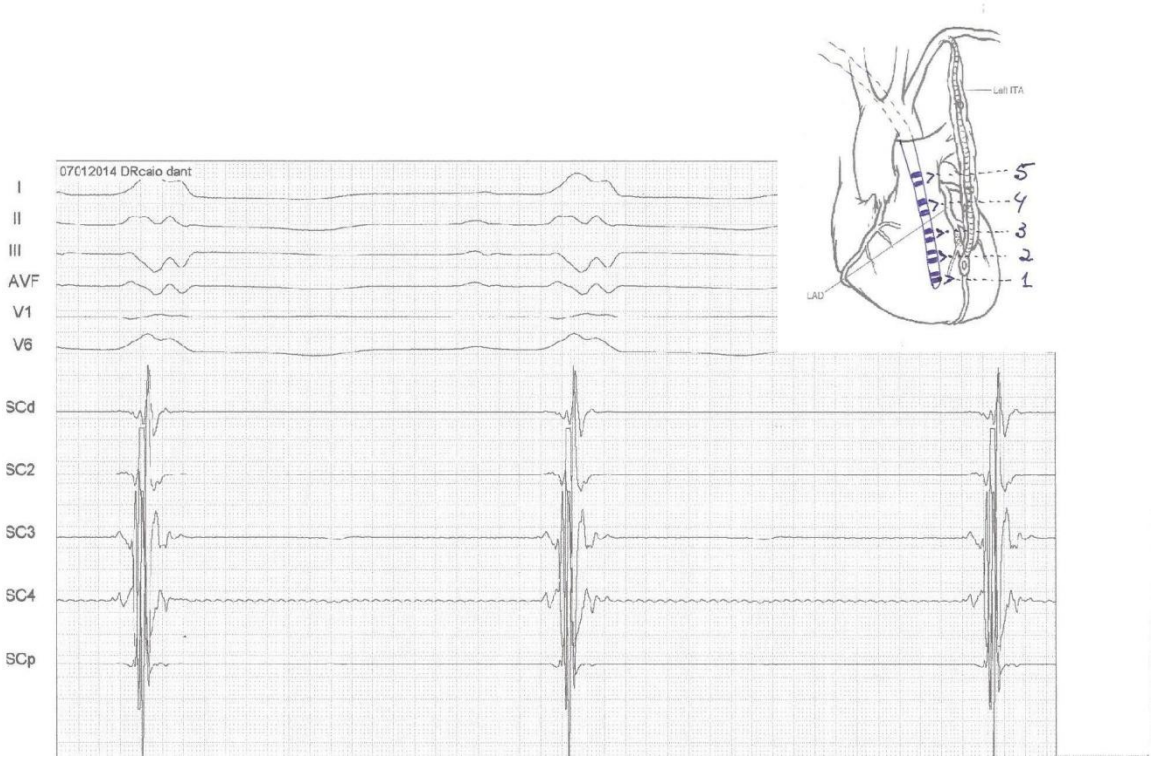


Figura 18. Figura do eletrograma epicárdico associando os respectivos pólos do eletrodo decapolar com deus traçados.

d) Fluxometria intra-vascular no enxerto

Após a confecção das anostomose distal, procedeu-se a mensuração do fluxo intravascular no enxerto em questão, com fluxômetro Medi-Stim® Quickfit Flow com sistema de captação VeriQ (Figura 19), utilizando *probe* de acordo com o diâmetro do enxerto variando de 3 ou de 4mm (Figura 12). Foi realizado nova medida após a confecção da anastomose proximal quando pertinente e uma última mensuração após a saída de CEC.

Figura 19. Fluxômetro Medi-Stim® QuickFit Flow.

A avaliação dos enxertos através de medidas intra-operatórias de fluxo é de suma importância na cirurgia de revascularização miocárdica. O valor prático deste método foi mostrado em avaliações de qualidade de enxertos durante cirurgia cardíaca pela documentação da patência dos mesmos. Isso permite revisões em algumas circunstâncias específicas. Descobertas clínicas intra-operatórias nem sempre se correlacionam com patência de enxertos e que a identificação de mudanças no ECG após reperfusão do miocárdio é subjetiva e incerta. Da mesma forma, uma pulsação palpável de um enxerto construído recentemente não fornece nenhuma evidência objetiva de fluxo adequado no miocárdio recentemente revascularizado. Todos os parâmetros, portanto, devem estar dentro dos valores preditos pelo fabricante como referência para aceitação das anastomoses realizadas. A revisão do enxerto deve ser realizada sempre que os valores de fluxo intravascular, índice de pulsatilidade e porcentagem de enchimento diastólico forem “anormais”. Estes valores porém, não devem ser analisados isoladamente e sim em concordância com as condições de cada procedimento realizado (Figura 20).

Definiu-se 3 momentos para tal mensuração:

- Após a confecção da anastomose distal com aorta pinçada
- Após a confecção da anastomose distal com aorta solta
- Após a saída de CEC

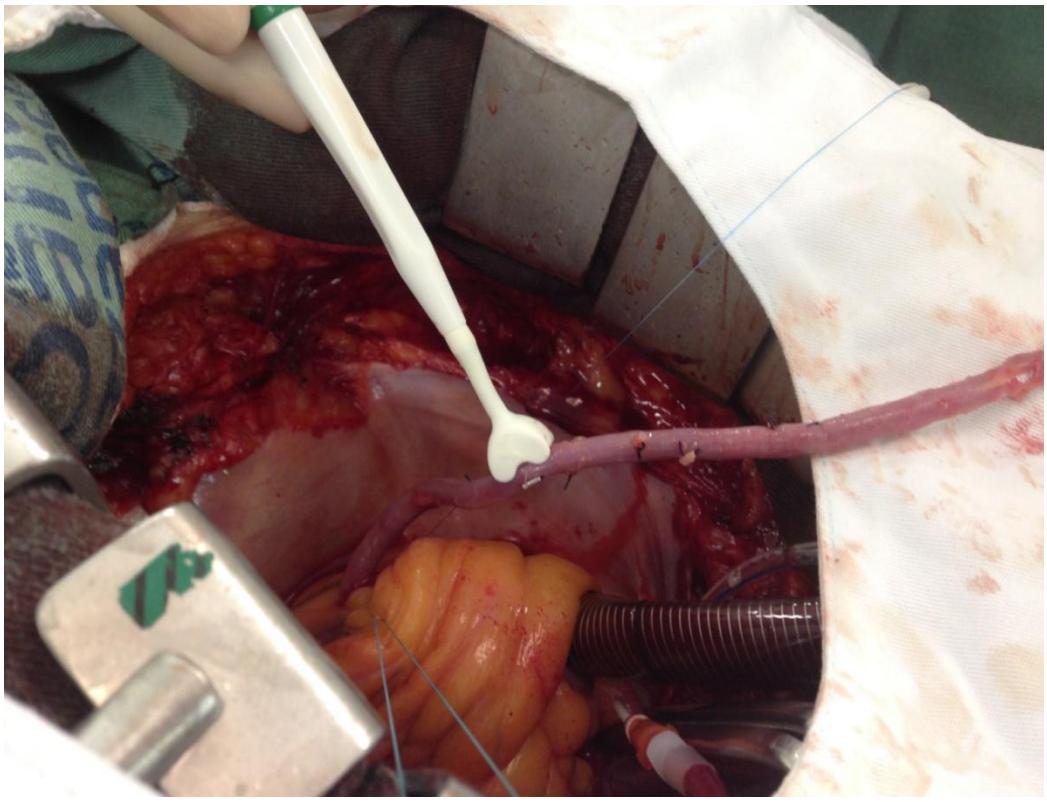


Figura 20. Foto ilustrativa do posicionamento do Sensores de circulação Medi-Stim QuickFit no enxerto venoso para da CD.

O fluxo sanguíneo (Q) é diretamente proporcional ao diferencial da pressão arterial sistêmica e inversamente proporcional a resistência vascular referida pela lei de Ohm, conforme equação abaixo.

$$Q = \frac{\Delta P}{R} = \frac{\text{Pressão Aórtica} - \text{Pressão Miocárdica Distal}}{\text{Resistência Vascular Distal}}$$

É então razoável pressupor que o fluxo do enxerto da artéria coronária apresenta uma correlação linear com a pressão arterial média (PAM). Contudo, essa correlação é mais sensível para enxertos de artéria torácica interna esquerda e direita do que para enxertos venosos. Portanto o fluxo dos enxertos devem ser mensurados com a Pressão Arterial Média (PAM) em torno de 80mmHg (Figura 21).

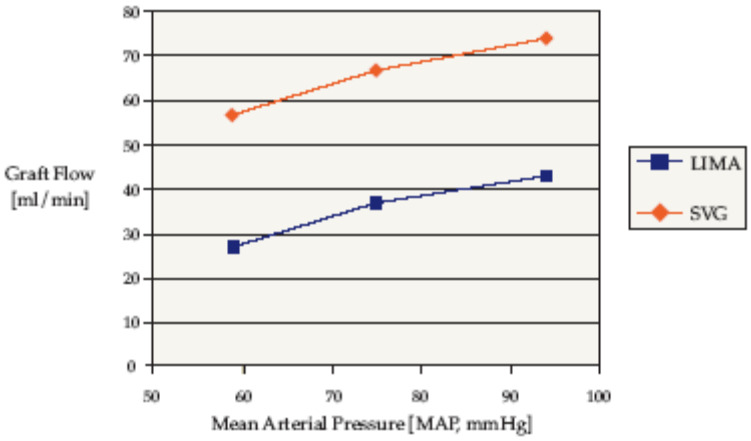


Figura 21. Gráfico de correlação entre o fluxo intravascular (Q) em mL/min e a pressão arterial média (PAM) em mmHg.

e) Características da Amostra

A análise descritiva dos pacientes submetidos ao estudo constituiu na análise das variáveis de caracterização da amostra através da construção de tabela com medidas de posição, de boxplots (diagrama de caixas) e de gráficos de dispersão para as variáveis com valores de referência conhecidos.

Na amostra estudada, é possível observar um predomínio do sexo masculino com uma idade média de 61,3 anos e uma maior prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica (90%) e Dislipidemia (70%) (Tabela 4).

Os pacientes que participaram do estudo seguem as seguintes características:

Tabela 4. Características dos pacientes submetidos ao estudo e suas comorbidades

Idade (a)	61,3±8,61
Sexo (M/F)	13/7
Hipertensão Arterial	18(90%)
Dislipidemia	14(70%)
Diabetes	9(45%)
Tabagismo	8(40%)
Hipotireoidismo	1(5%)
Doença Pulmonar Obstrutiva	1(5%)
Insuficiência Vascular Periférica	2(10%)
Doença de Carótida	1(5%)

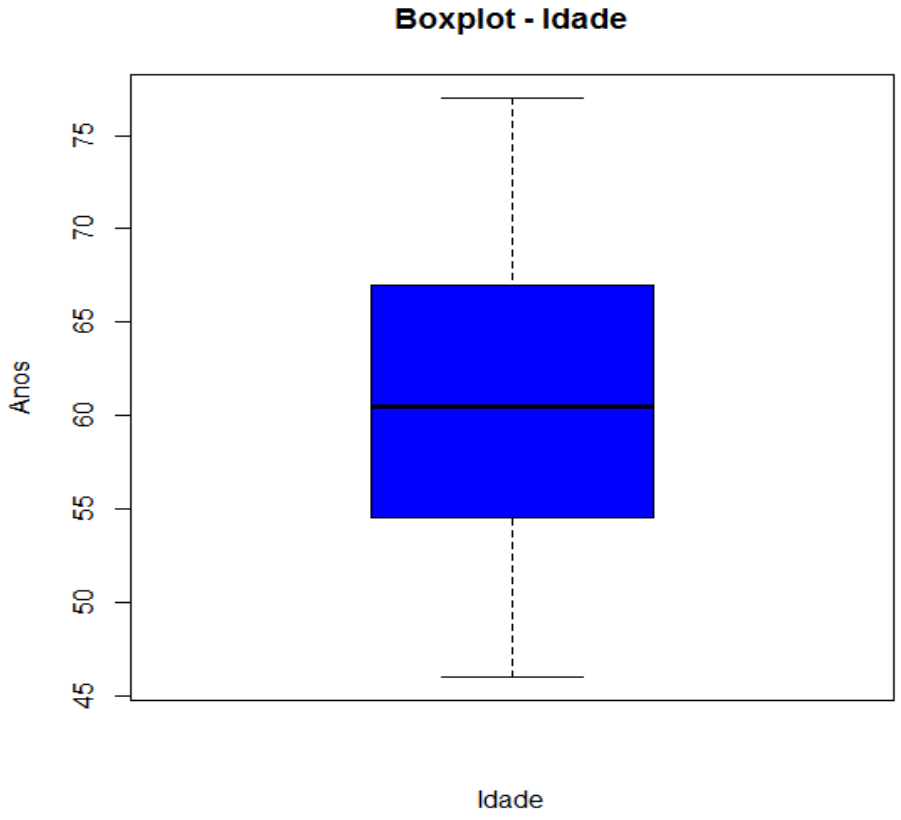


Gráfico 1. Diagrama da Idade dos pacientes participantes do estudo em anos.

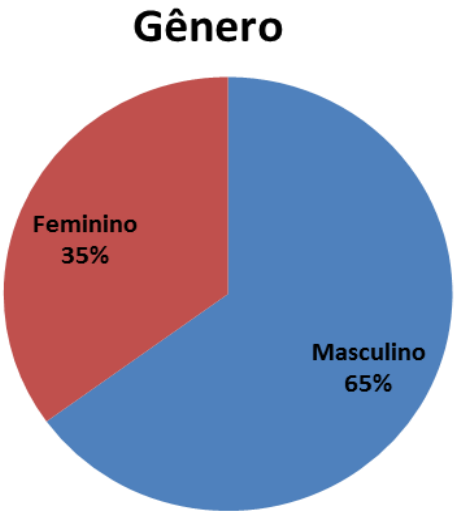


Gráfico 2. Gráfico de distribuição dos pacientes submetidos ao estudo por gênero.

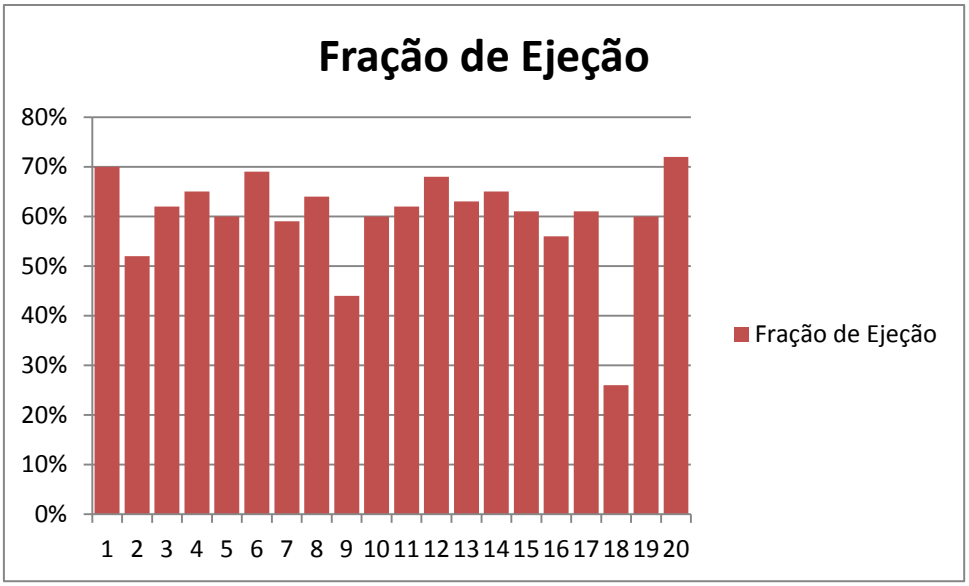


Gráfico 3. Gráfico da Fração de Ejeção dos pacientes submetidos ao estudo em %.

Quanto ao laboratório pré-operatório temos as seguintes distribuições:

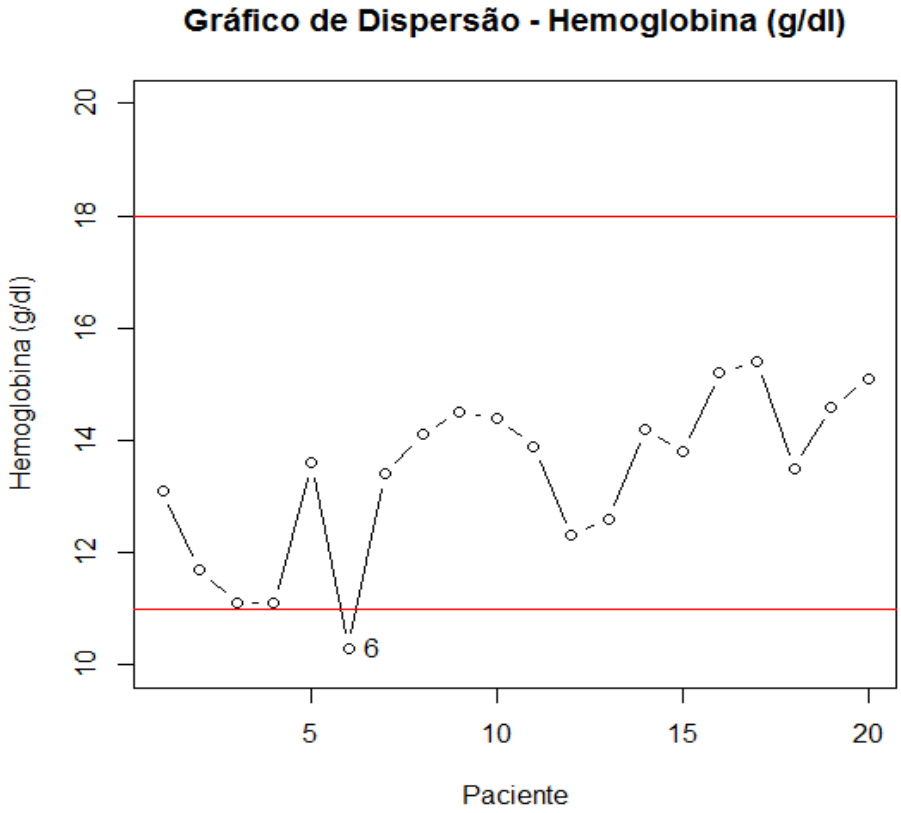


Gráfico 4. Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de Hemoglobina em g/dl.

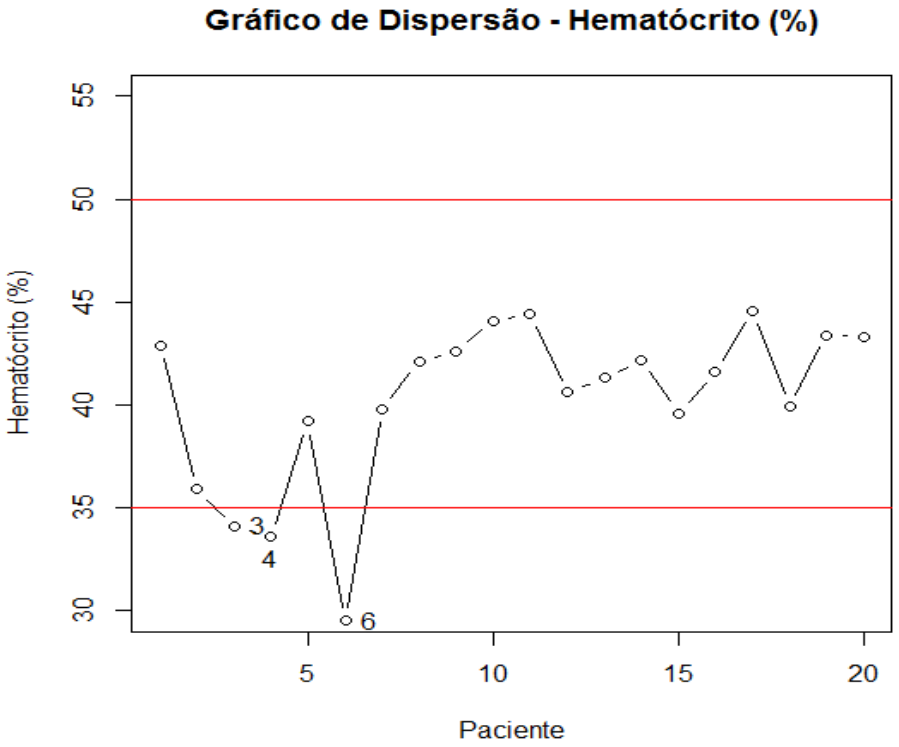


Gráfico 5. Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de Hematócrito em %.

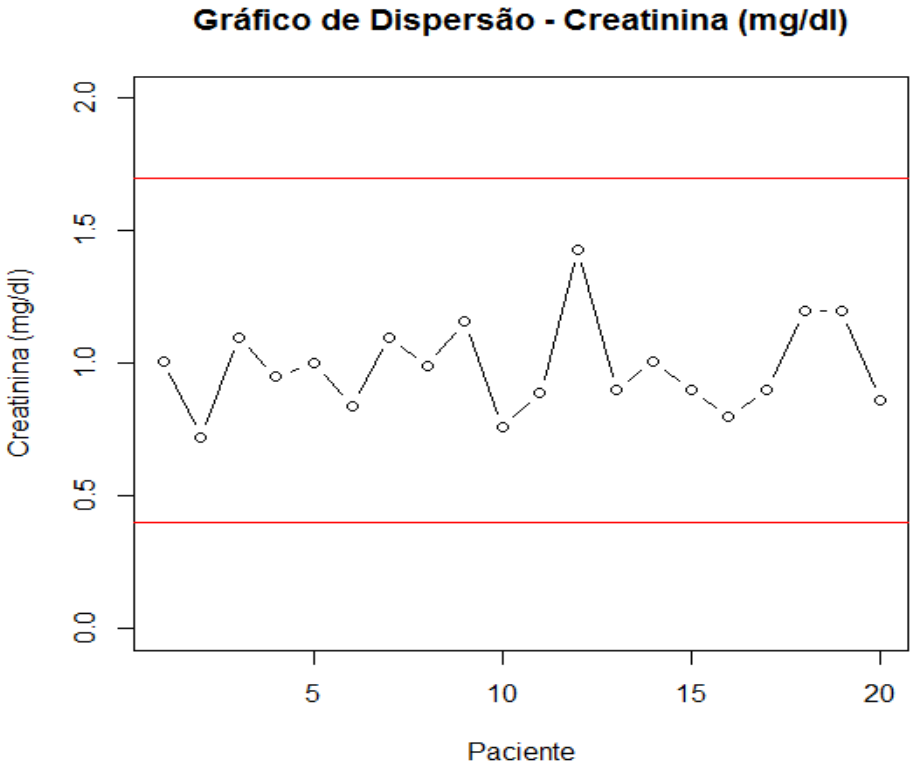


Gráfico 6. Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de Creatinina em mg/dl.

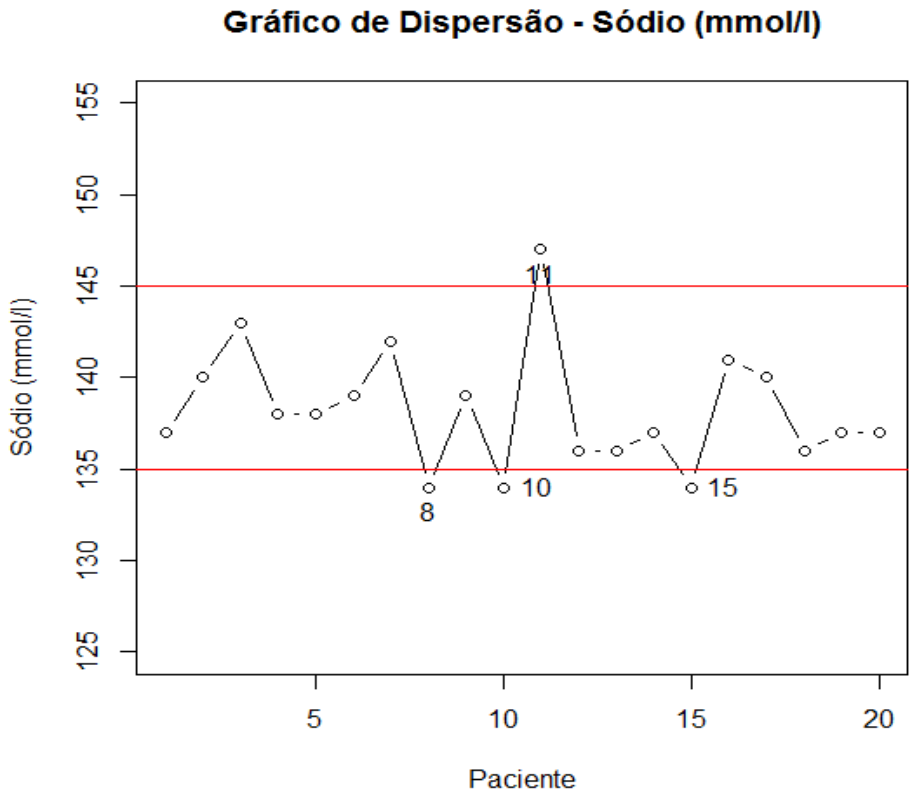


Gráfico 7. Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de Sódio em mmol/l.

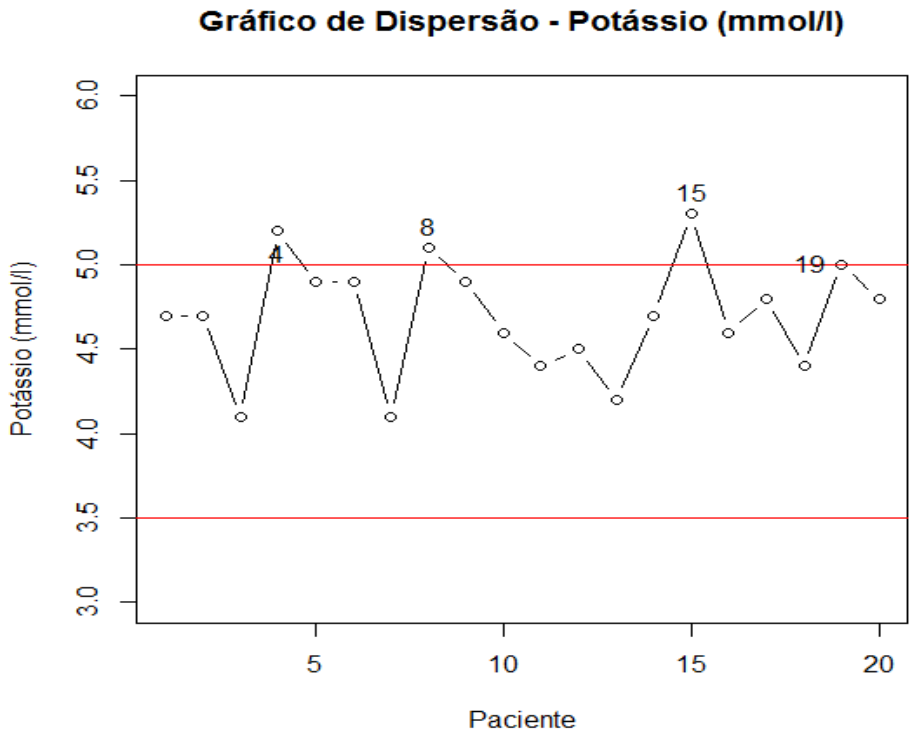


Gráfico 8. Gráfico de dispersão dos valores pré-operatórios de Potássio em mmol/l.

Quanto a função ventricular, todos os pacientes seguem com Fração de Ejeção (pelo método de Teichholz) acima de 50% com exceção de 2 outliers de 44% e 26% (Gráfico 3).

A avaliação bioquímica e eritocitária pré operatória, não mostrou valores aberrantes que pudessem alterar o caráter da amostra (Gráficos 4, 5, 6, 7 e 8).

Resultados

4. Resultados

a) Procedimento Cirúrgico

Os resultados obtidos quanto ao procedimento realizado, seguindo a análise descritiva dos pacientes submetidos ao estudo, observamos as seguintes características referentes ao número de enxertos realizados (Gráfico 9) e as intercorrências observadas no pós operatório imediato (Tabela 5):

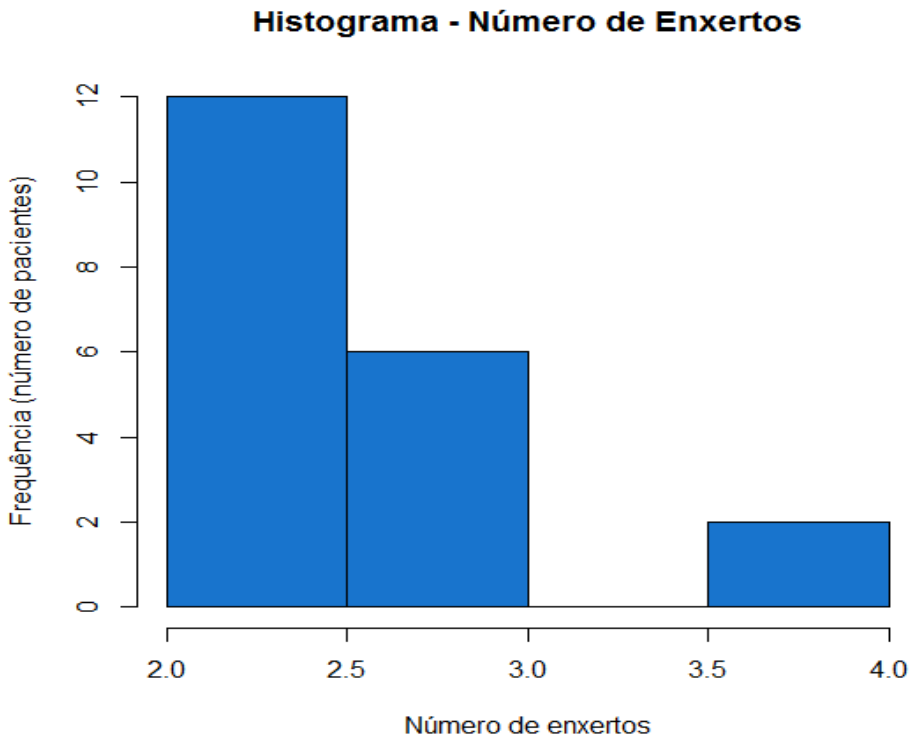


Gráfico 9. Histograma da distribuição do número de enxertos realizados.

Tabela 5. Intercorrências no pós operatório imediato

Fibrilação Atrial	2
Revisão de hemostasia	1
Insuficiência Renal Aguda	3
Infecção	3
Acidente Vascular Encefálico	1

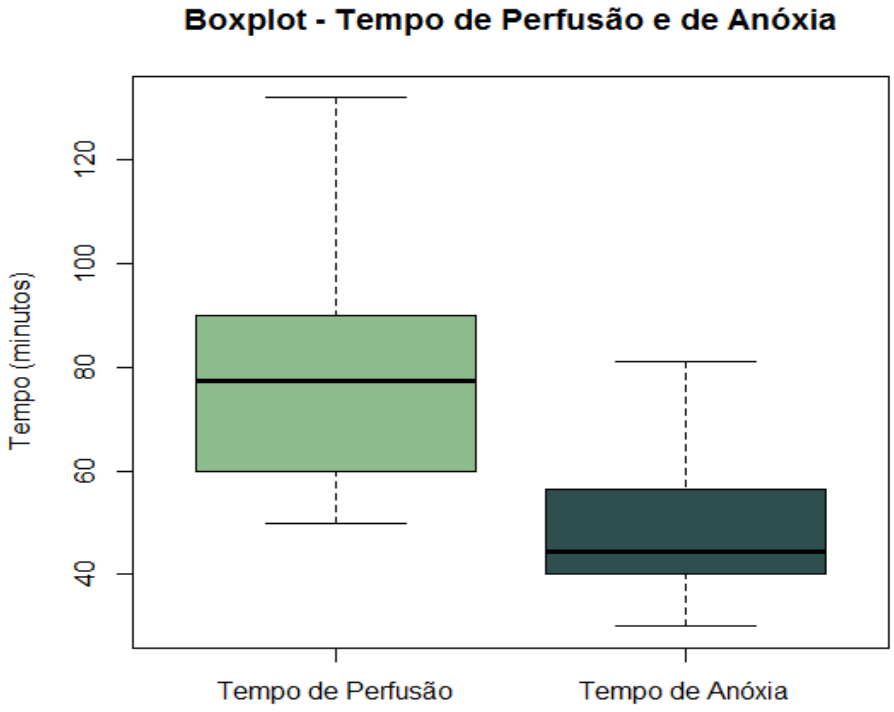


Gráfico 10. Diagrama dos Tempos de Perfusão e de Anóxia dos procedimentos realizados.

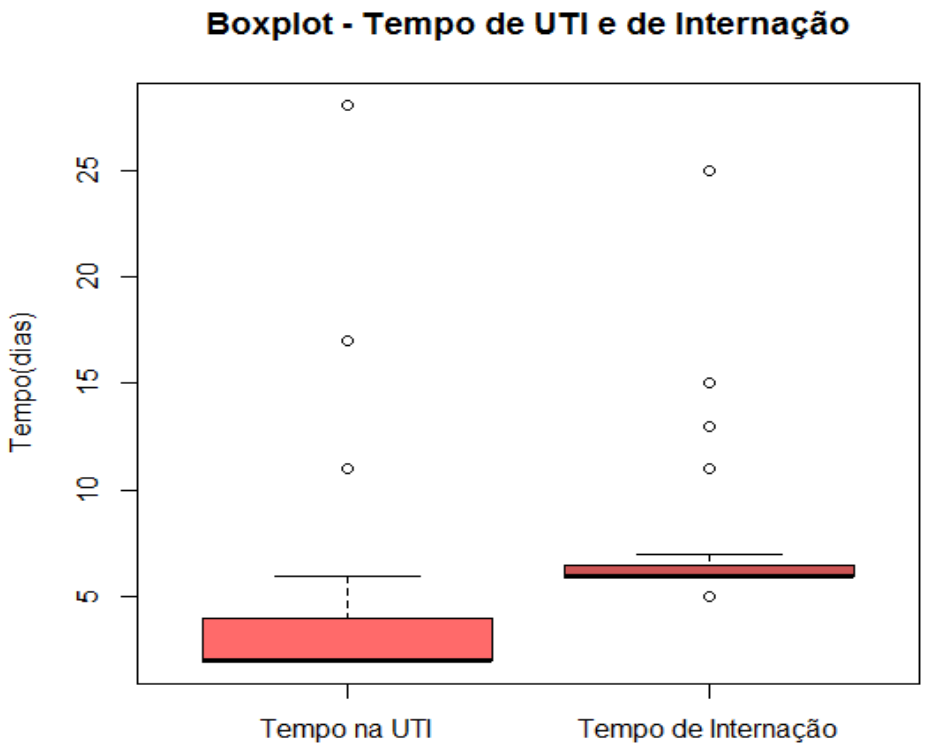


Gráfico 11. Diagrama dos Tempos de permanência na UTI e internação hospitalar total.

O Tempo médio de perfusão ficou em 81,35 ± 22,40 minutos e o de Anóxia em 49,2 ± 13,45 minutos para revascularização de 2,5 enxertos por paciente. Essas características se mostraram pouco assimétricas com valores pouco dispersos, pequena variabilidade e poucos outliers (Gráficos 9 e 10).

O tempo médio de internação na Unidade de Terapia Intensiva foi de 2 ± 6,44 dias e para o tempo de internação hospitalar de 6 ± 52,00 dias. Para o primeiro, pode-se observar poucos valores extremos e um valor de 28 dias que destoa na amostra. Para o tempo de internação hospitalar, o mesmo é observado com um valor de 240 dias que diz respeito á um paciente que apresentou acidente vascular encefálico no pós operatório imediato (Gráfico 11).

b) Mapeamento epicárdico

Foi realizado mapeamento epicárdico como descrito previamente.

Tabela 6. Tabela da Média da duração do impulso por região estudada (em ms)

Momento/Região	Da-Dg	Dg-Mg	Mg-CD	CD
Pré	67,75	56,67	77,78	72,33
Aorta Pinçada	91,75	81,67	96,67	102,33
Perfusão Seletiva	65,00	65,00	73,33	70,00
Pós	60,75	55,83	68,89	64,33

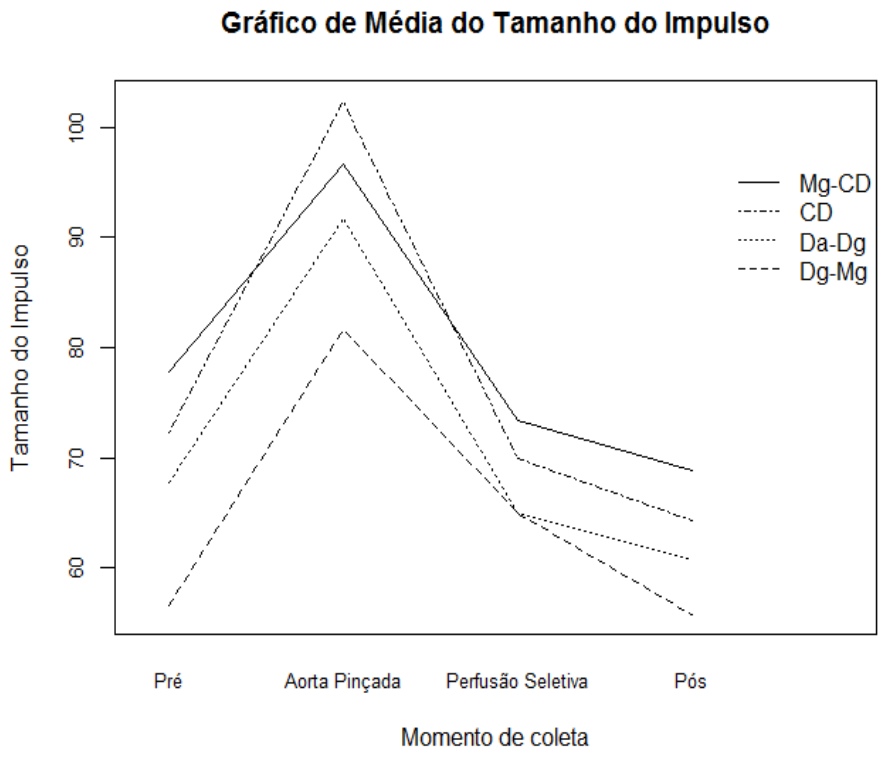


Gráfico 12. Gráfico dos valores médios das durações dos impulsos aferidos nas diferentes regiões estudadas em ms.

É possível observar um padrão repetido nas diversas medida realizadas nos 4 momentos definidos para as aferições da duração do

impulso nas 4 regiões estudadas (Figura 18). O comportamento dos valores médios é similar (Tabela 6) e descritivamente parece aumentar com a aorta pinçada, voltando a diminuir na perfusão seletiva e tendo seu valor final ainda menor que os valores inicias.

Através do teste não-paramétrico de Wilcoxon pareado, com 95% de confiança, é possível determinar se existe diferença significativa entre os diferentes momentos analisados.

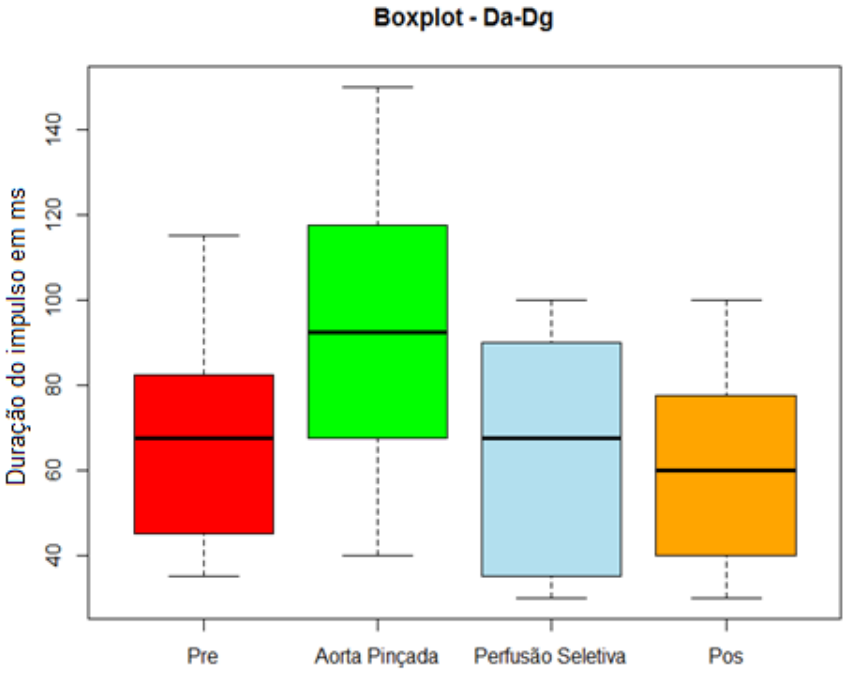


Gráfico 13. Diagrama da duração do impulso para os diferentes momentos estudados para região compreendida entre as artérias Interventricular Anterior e ramo Diagonal da Interventricular Anterior (em ms).

Assim sendo, observa-se que na região compreendida entre as artérias Interventricular Anterior e ramo Diagonal da Interventricular Anterior, existe diferença entre os momentos Pré para o momento Aorta Pinçada, entre o momento Aorta Pinçada e Perfusão Seletiva e entre o momento Pré e Pós, porém, não existe diferença entre o momento Perfusão Seletiva e Pós (Gráfico 13 e Tabela 7). Já para região compreendida entre as artérias Dg e Mg e a região da CD (Tabelas 8 e

10 e Gráficos 14 e 16), segue o mesmo comportamento e é possível observar diferença apenas na comparação entre Pré a Aorta Pinçada e Aorta Pinçada para Perfusão Seletiva, não havendo diferença entre Perfusão Seletiva e Pós e nem Pré para Pós. Já para a região compreendida entre a Mg e CD, apenas o momento entre Pinçada e Perfusão Seletiva mostrou diferença significativa (Tabela 9 e Gráfico 15).

Tabela 7. Tabela do P-Valor nos diferentes momentos para Da-Dg

Momento	P-Valor
Pré x Aorta Pinçada	0,0002682
Aorta Pinçada x Perfusão Seletiva	8,79E-05
Perfusão Seletiva x Pós	0,05715
Pré x Pós	0,006423

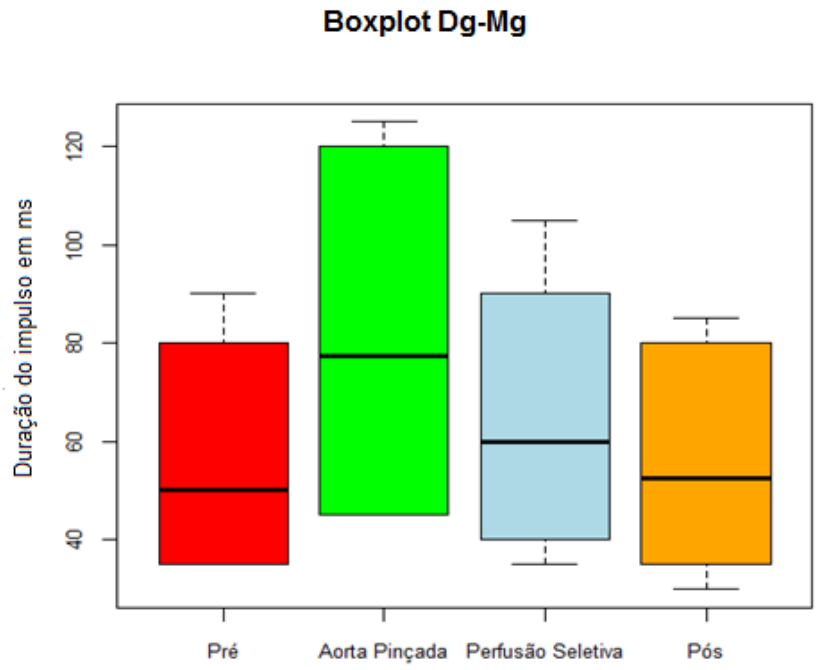


Gráfico 14. Diagrama da duração do impulso para os diferentes momentos estudados para região compreendida entre as artérias Dg e Mg (em ms).

Tabela 8. Tabela do P-Valor dos diferentes momentos para Dg-Mg

Momento	P-Valor
Pré x Aorta Pinçada	0,03501
Aorta Pinçada x Perfusão Seletiva	0,03552
Perfusão Seletiva x Pós	0,1003
Pré x Pós	0,8902

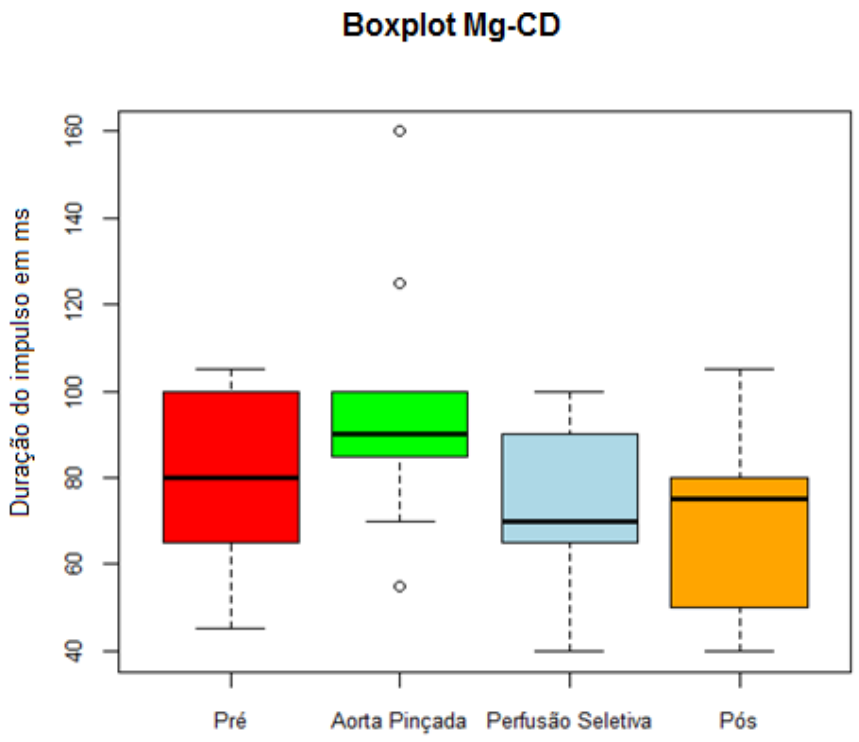


Gráfico 15. Diagrama da duração do impulso para os diferentes momentos estudados para região compreendida entre as artérias Mg e CD (em ms).

Tabela 9. Tabela do P-Valor dos diferentes momentos para Mg-CD

Momento	P-Valor
Pré x Aorta Pinçada	0,0584
Aorta Pinçada x Perfusão Seletiva	0,00885
Perfusão Seletiva x Pós	0,3592
Pré x Pós	0,1058

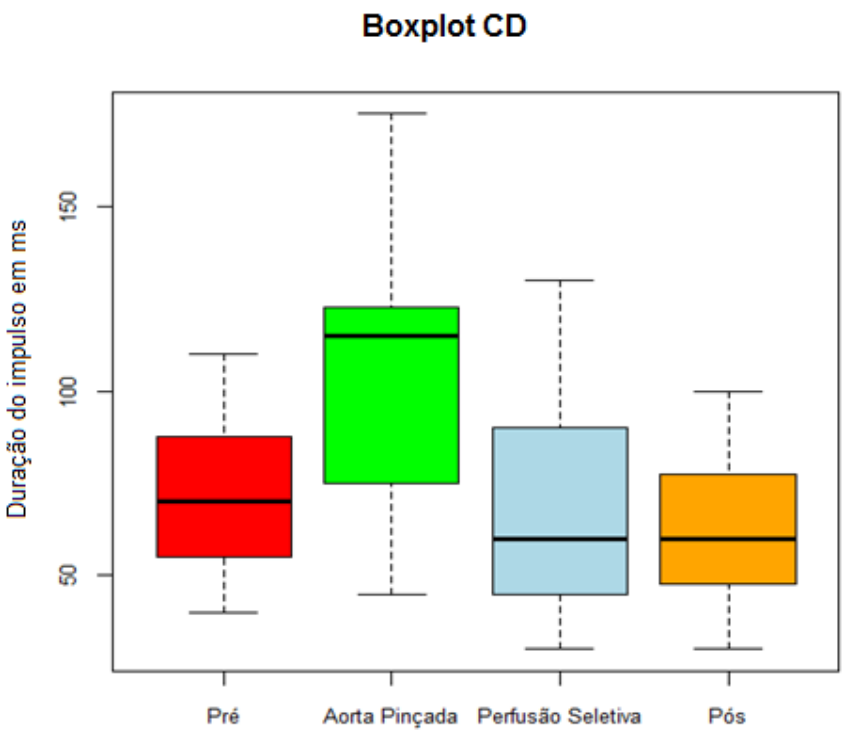


Gráfico 16. Diagrama da duração do impulso para os diferentes momentos estudados para região da artéria CD (em ms).

Tabela 10. Tabela do P-Valor dos diferentes momentos para CD

Momento	P-Valor
Pré x Aorta Pinçada	0,0008791
Aorta Pinçada x Perfusão Seletiva	0,0006894
Perfusão Seletiva x Pós	0,2179
Pré x Pós	0,07172

OS valores obtidos podem ser visualizados na tabela a seguir:

Região	Momento	P-Valor	Resultado
Da-Dg	Pré x Aorta Pinçada	0,0002682	Há Diferença
Da-Dg	Aorta Pinçada x Perfusão Seletiva	8,79E-05	Há Diferença
Da-Dg	Perfusão Seletiva x Pós	0,05715	Não há Diferença
Da-Dg	Pré x Pós	0,006423	Há Diferença
Dg-Mg	Pré x Aorta Pinçada	0,03501	Há Diferença
Dg-Mg	Aorta Pinçada x Perfusão Seletiva	0,03552	Há Diferença
Dg-Mg	Perfusão Seletiva x Pós	0,103	Não há Diferença
Dg-Mg	Pré x Pós	0,8902	Não há Diferença
Mg-CD	Pré x Aorta Pinçada	0,0584	Não há Diferença
Mg-CD	Aorta Pinçada x Perfusão Seletiva	0,0085	Há Diferença
Mg-CD	Perfusão Seletiva x Pós	0,3592	Não há Diferença
Mg-CD	Pré x Pós	0,1058	Não há Diferença
CD	Pré x Aorta Pinçada	0,0008791	Há Diferença
CD	Aorta Pinçada x Perfusão Seletiva	0,0006894	Há Diferença
CD	Perfusão Seletiva x Pós	0,2179	Não há Diferença
CD	Pré x Pós	0,07172	Não há Diferença

Tabela 11. Tabela do comparativo das regiões estudadas em seus diversos momentos com seus resultados estatísticos e conclusão.

Os valores de cada par de momentos foram plotados em um gráfico de dispersão e observou-se uma forte relação linear entre eles, ou seja, para valores primários de impulso maiores, os valores subsequentes também são altos, assim como para valores iniciais mais baixos (Gráficos 17, 18, 19 e 20).

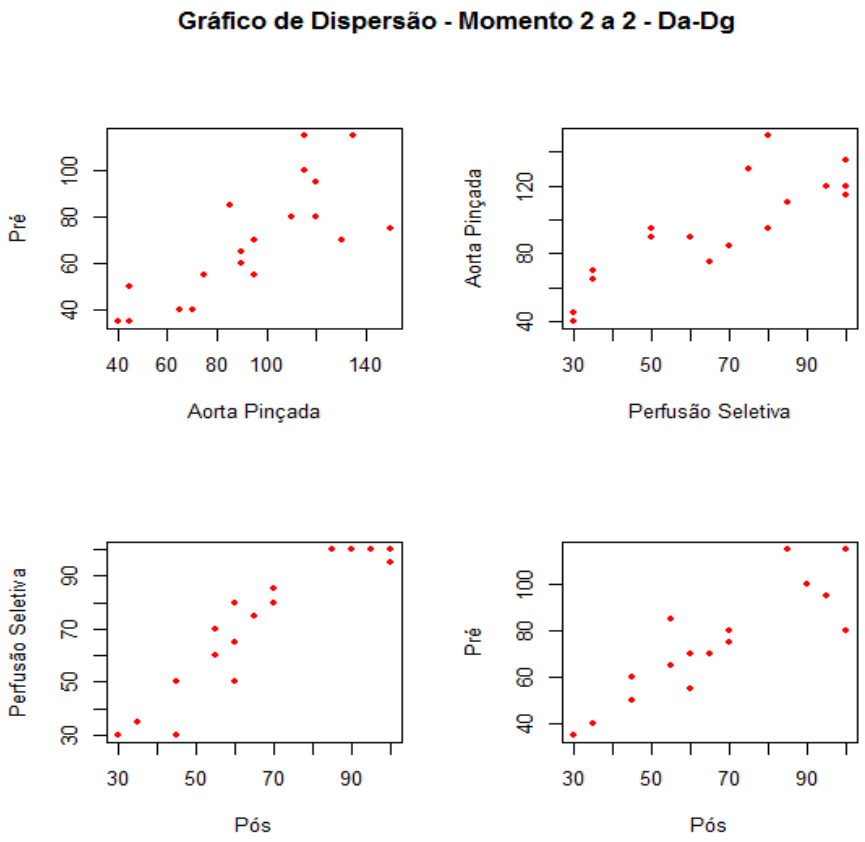


Gráfico 17. Gráfico de dispersão dos momentos 2 a 2 para região compreendida entre Da-Dg (em ms).

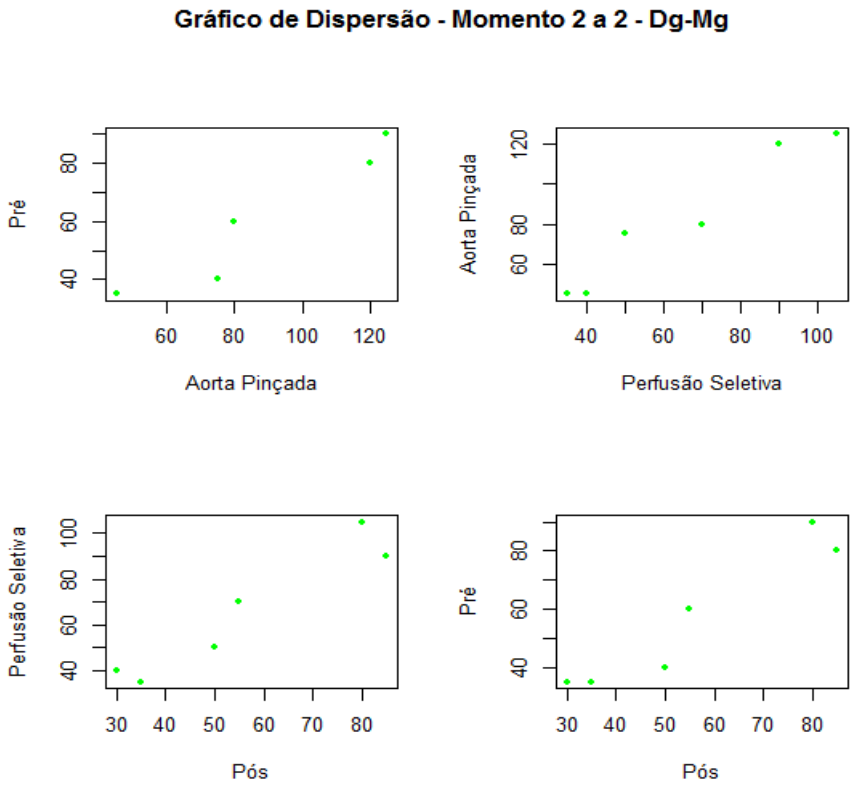


Gráfico 18. Gráfico de dispersão dos momentos 2 a 2 para região compreendida entre Dg-Mg (em ms).

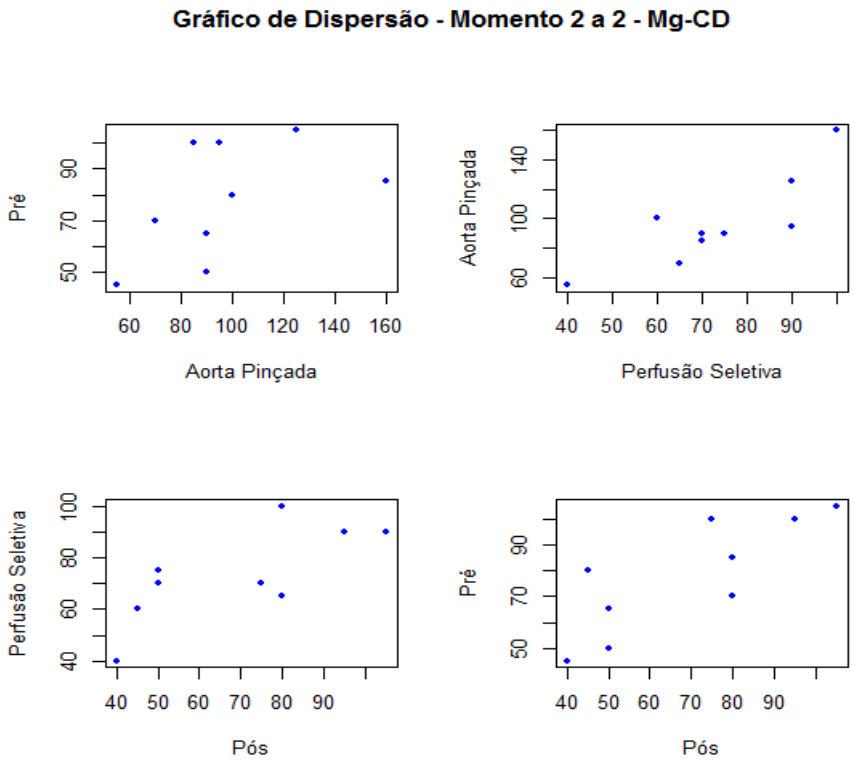


Gráfico 19. Gráfico de dispersão dos momentos 2 a 2 para região compreendida entre Mg-CD (em ms).

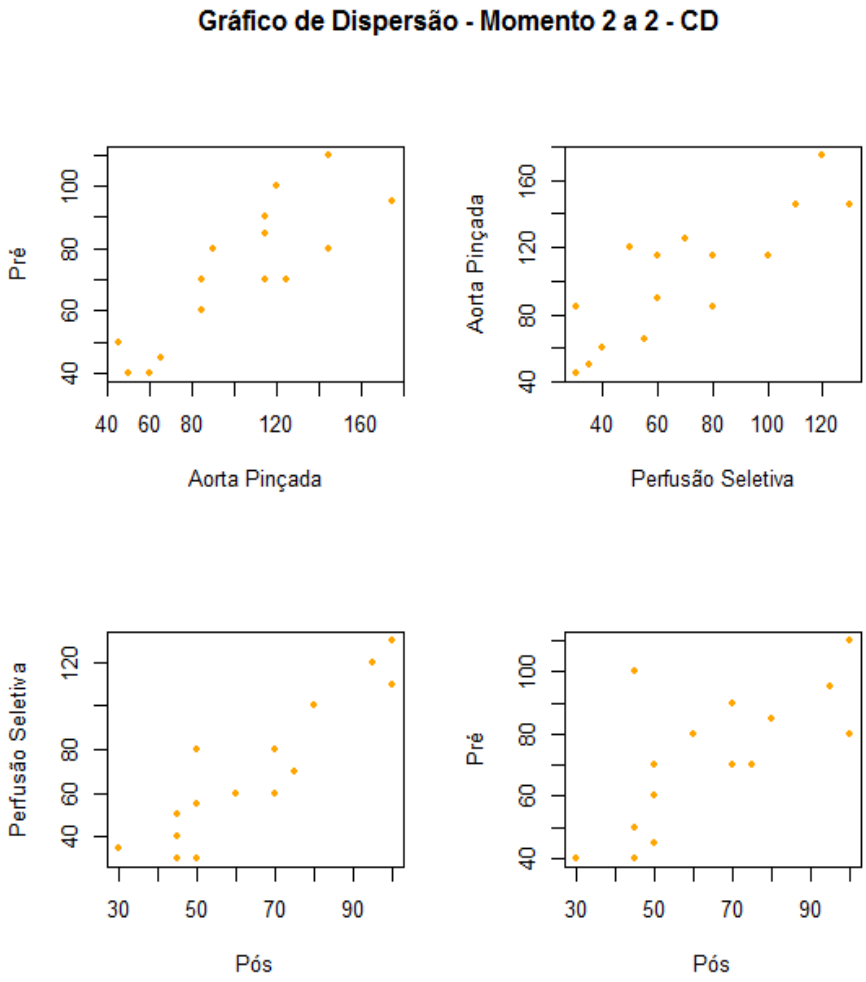


Gráfico 20. Gráfico de dispersão dos momentos 2 a 2 para região da artéria CD (em ms).

A análise descritiva da relação entre a diferença entre Pré *versus* Aorta Pinçada e a diferença entre Pré *versus* Pós, não mostrou correlação linear entre a intensidade do aumento do impulso no primeiro momento para uma maior intensidade no decréscimo do impulso no segundo momento (Gráfico 21).

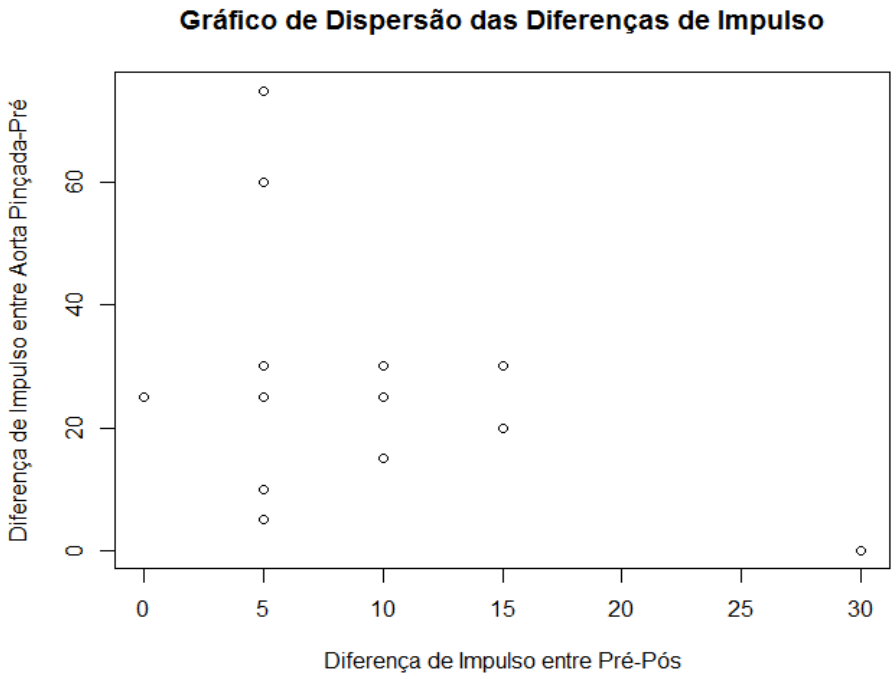


Gráfico 21. Gráfico de dispersão das diferenças de Impulso (em ms) dos momentos PréxAorta Pinçada e PréxPós.

Da mesma maneira foram construídos gráficos de dispersão para cada uma das regiões estudadas para analisar se existe relação entre a dosagem sérica do íon potássio pré operatório e a duração do impulso nos momentos aferidos. É possível observar que não existe linearidade na dispersão dos valores, mostrando que não existe esse efeito da influência desse eletrólito sob os resultados aferidos na duração do impulso nas regiões aferidas (Gráfico 22, 23, 24 e 25).

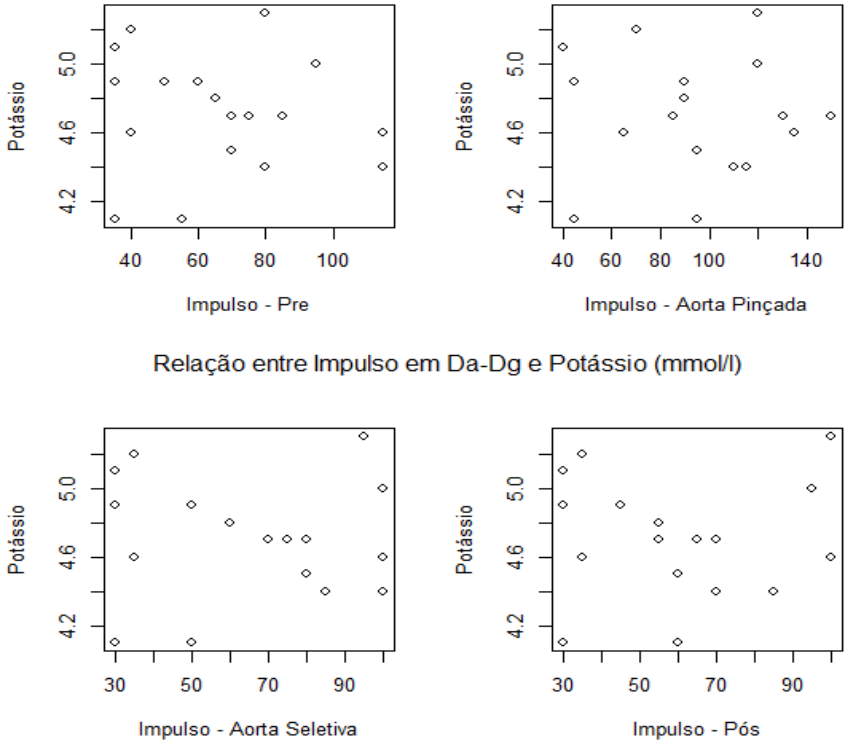


Gráfico 22. Gráfico de dispersão da relação entre a dosagem sérica do íon Potássio (mmol/l) com a duração do impulso na região Da-Dg (em ms).

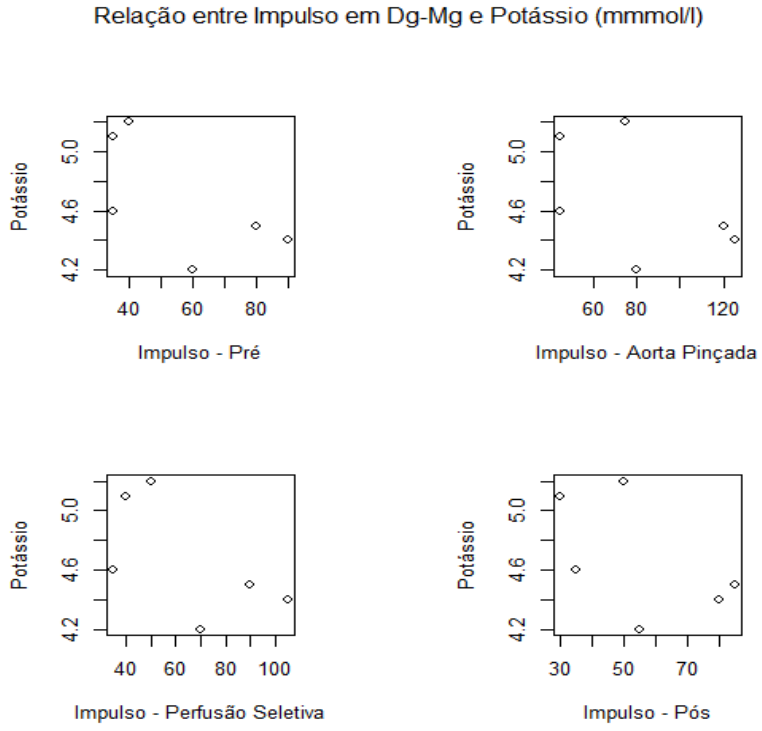


Gráfico 23. Gráfico de dispersão da relação entre a dosagem sérica do íon Potássio (mmol/l) com a duração do impulso na região Dg-Mg (em ms).

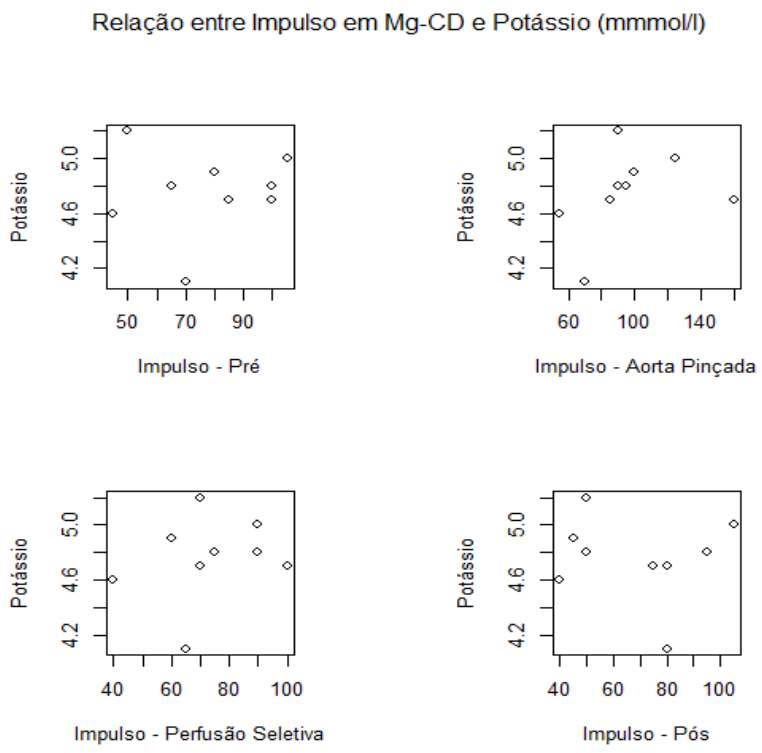


Gráfico 24. Gráfico de dispersão da relação entre a dosagem sérica do íon Potássio (mmol/l) com a duração do impulso na região Mg-CD (em ms).

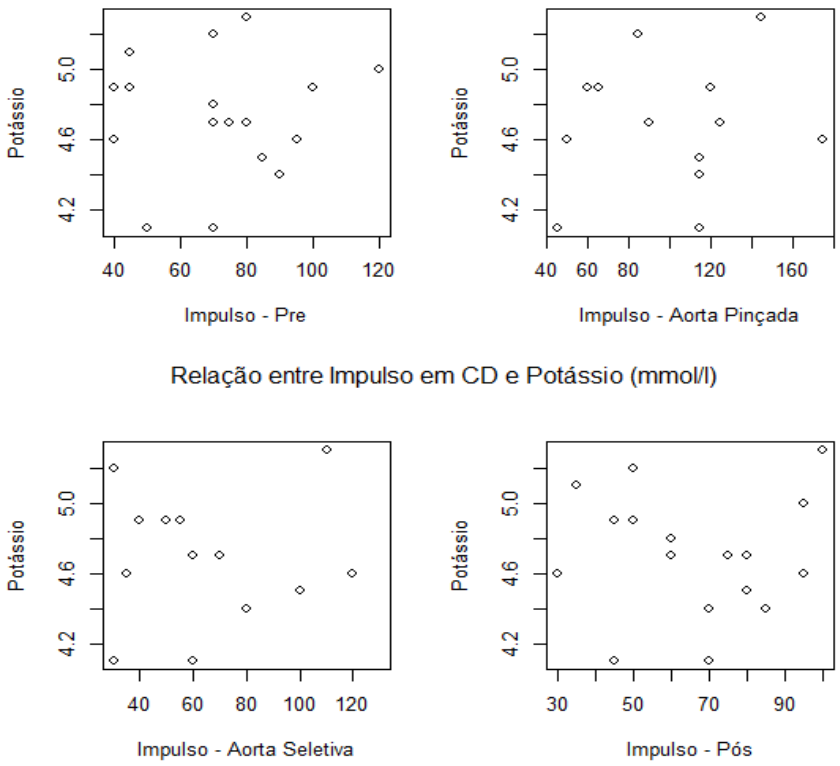


Gráfico 25. Gráfico de dispersão da relação entre a dosagem sérica do íon Potássio (mmol/l) com a duração do impulso na região da a CD (em ms).

Para confirmar uma suspeita inical de que havia uma relação diretamente proporcional entre a magnitude do aumento do impulso com a Aorta Pinçada e a diminuição do mesmo no Pós em relação ao Pré, calculou-se a correlação entre as duas diferenças, que poderia indicar a existência de uma relação linear entre elas e construído um gráfico de dispersão dessas variáveis para observar sua distribuição (Gráfico 26). Dessa maneira, não foi possível constatar uma relação de proporcionalidade entre elas (correlação= -0,45). O gráfico normal de probabilidades com envelope gerado não apresenta indícios de que a distribuição gama seja inadequada para explicar a variável diferença da duração do impulso. A suspeita inicial portanto foi descartada.

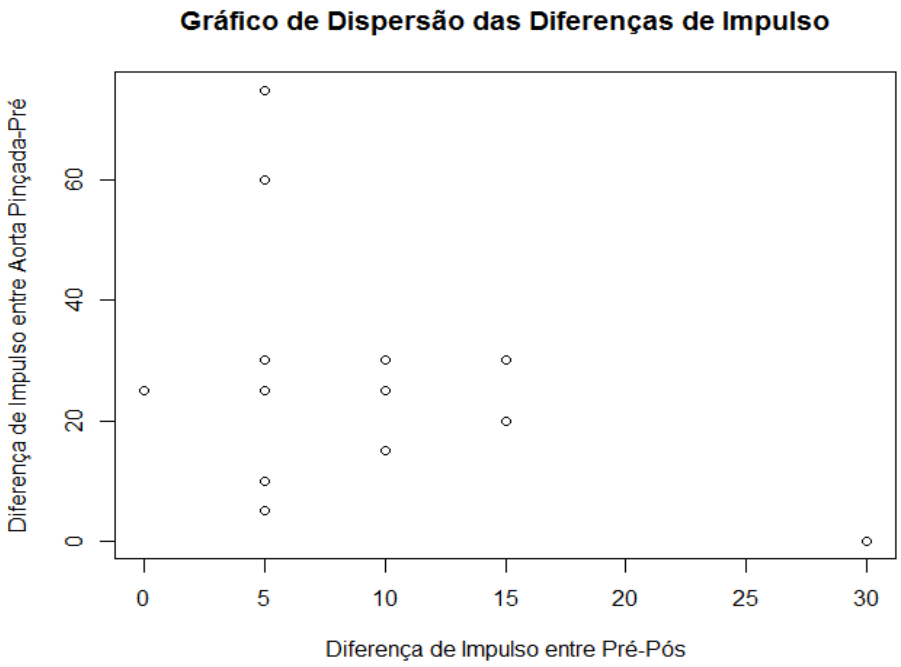


Gráfico 26. Gráfico de dispersão das diferenças nas durações dos impulsos aferidos en Pré *versus* Aorta Pinçada e Pré *versus* Pós. É possível observar a ausência de linearidade entre os valores medidos.

c) Fluxometria

Foi realizada fluxometria dos enxertos como descrito previamente.

Para os momentos apontados no item anterior como significativamente diferentes, foram feitas análise de regressão para verificar se o fluxo sanguíneo verificado nos enxertos influência na duração do impulso medido nas regiões estudadas. A análise portanto, foi realizada em cinco momentos: Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva para Da-Dg, Dg-Mg, Mg-CD, CD e Pré *versus* Pós para Da-Dg.

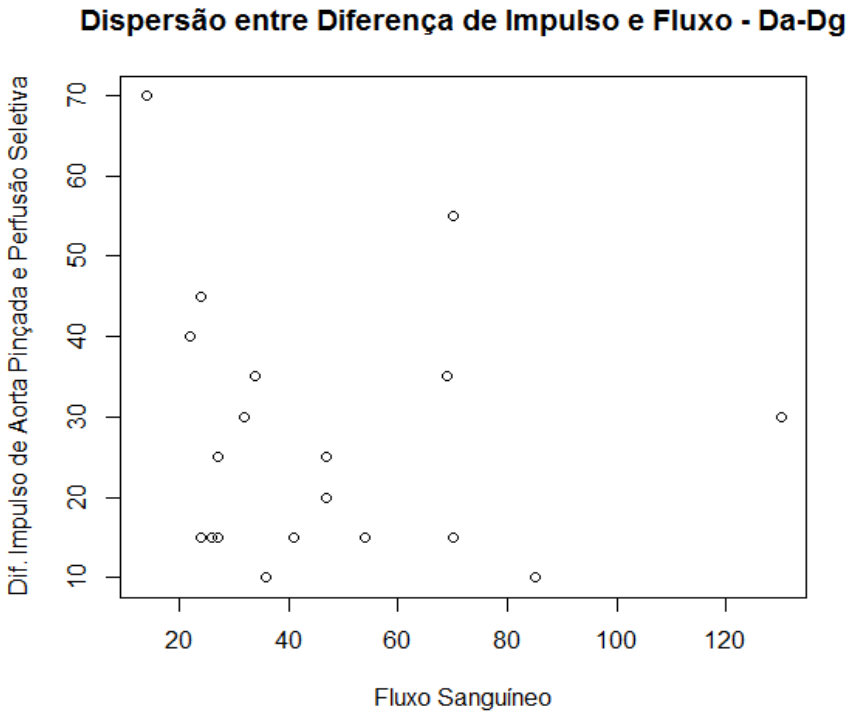


Gráfico 27. Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva (em ms) e Fluxo do enxerto utilizado para revascularização da região Da-Dg (em mL/min).

Pelo gráfico de dispersão entre a diferença de impulso Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva e o Fluxo no enxerto utilizado para revascularização da região compreendida entre a Da-Dg (Gráfico 27),

observa-se que não há uma relação linear entre elas, relação esta confirmada pela baixa correlação entre as variáveis (correlação = -0,149). Verifica-se pelo ajuste do modelo, que o P-Valor do parâmetro de efeito de fluxo é 0,595, sendo maior que 0,05 (α=95%), é possível concluir que esta variável não é expressiva o bastante para explicar a diferença entre a duração do impulso no momento aferido.

O mesmo padrão pode ser observado nas regiões Dg-Mg, Mg-CD e CD. O ajuste do modelo para Dg-Mg, o P-Valor do parâmetro de efeito de fluxo é 0,837, que corrobora para concluirmos que esta variável também não é significativa para explicar a diferença entre a duração do impulso no momento aferido. Na região compreendida entre Mg-CD o P-Valor encontrado é de 0,27, demonstrando o mesmo resultado das duas regiões anteriores analizadas, assim como para região da CD onde o P-Valor é de 0,774, mantendo o padrão do resultado obtido nas regiões anteriores (Gráficos 28, 29 e 30).

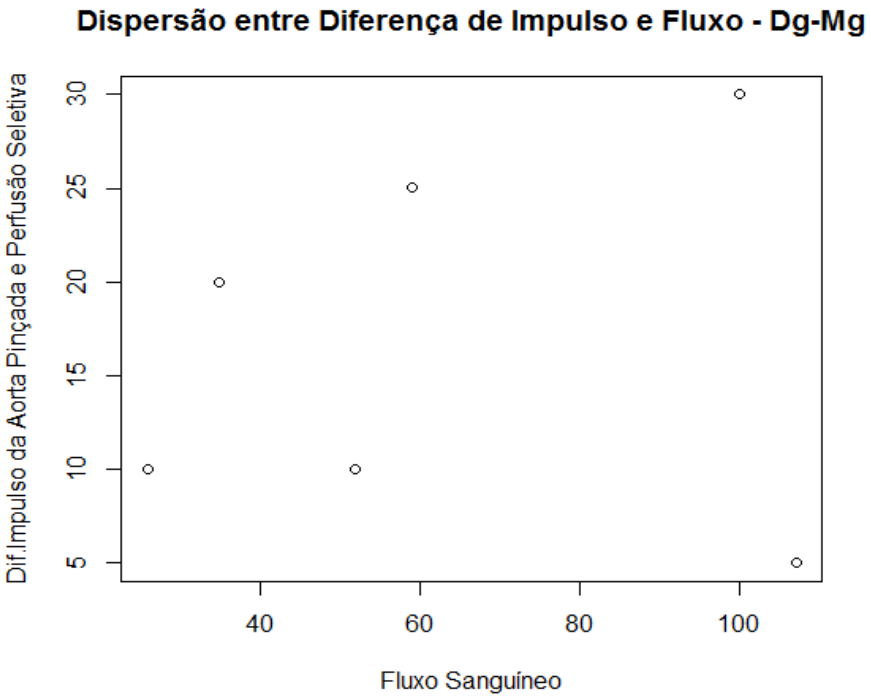


Gráfico 28. Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva (em ms) e Fluxo do enxerto utilizado para revascularização da região Da-Dg (em mL/min).

O mesmo raciocínio foi utilizado para verificar relação entrre o fluxo e a diferença de duração do impulso para os momentos Pré *versus* Pós para a região Da-Dg que foi a única região que mostrou diferença significativa da duração do impulso na comparação desses dois momentos. Verifica-se pelo resultado do ajuste do modelo que não há evidências para atribuir esse efeito comparativo uma vez que o P-Valor é de 0,739 (Gráfico 31).

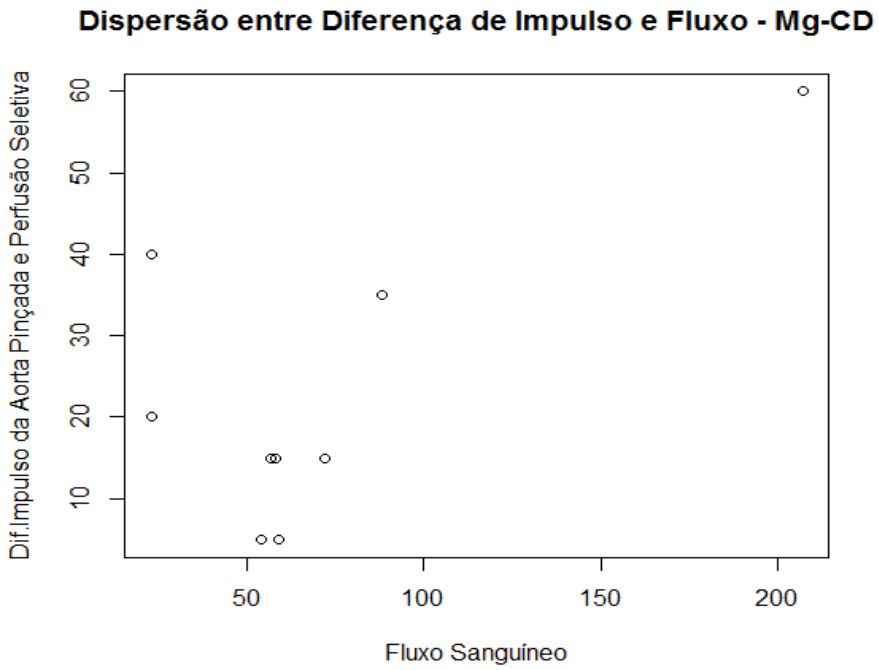


Gráfico 29. Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva (em ms) e Fluxo do enxerto utilizado para revascularização da região Mg-CD (em mL/min).

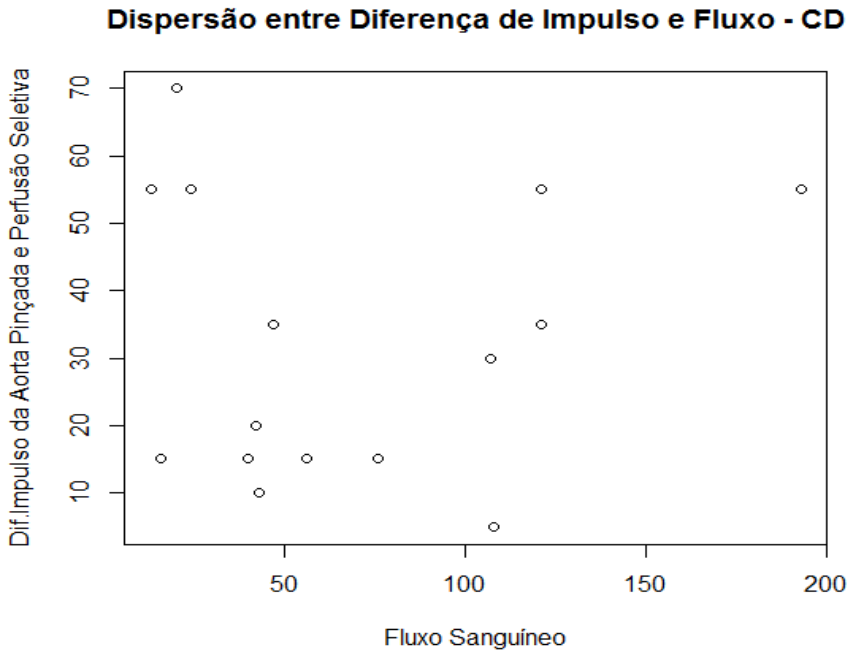


Gráfico 30. Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Aorta Pinçada *versus* Perfusão Seletiva (em ms) e Fluxo do enxerto utilizado para revascularização da região CD (em mL/min).

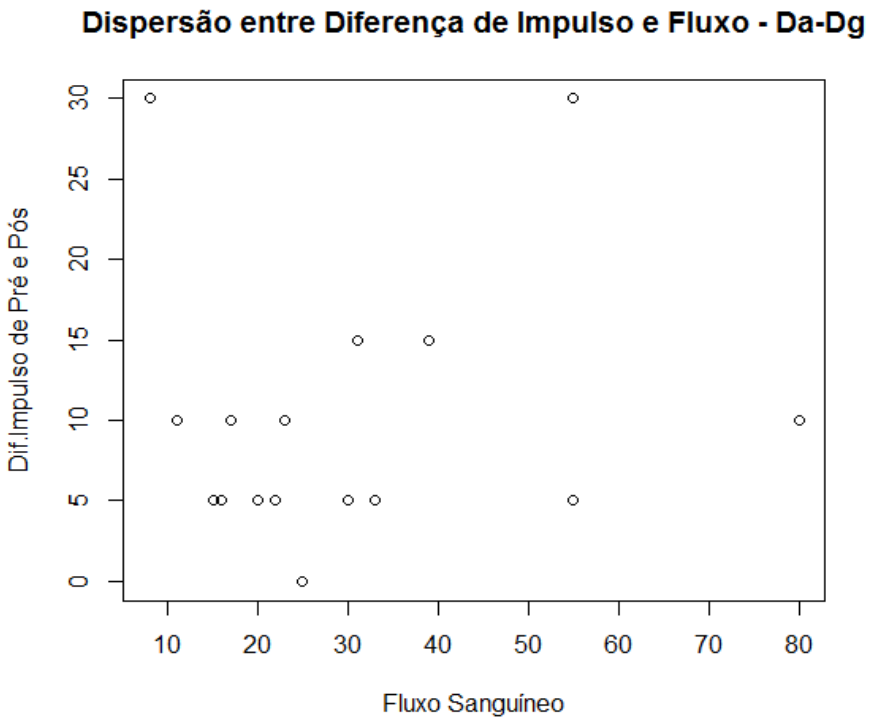


Gráfico 31. Gráfico de dispersão entre a diferença de impulso de Pré *versus* Pós (em ms) e Fluxo do enxerto utilizado para revascularização da região Da-Dg (em mL/min).

Discussão

Apesar da revascularização sanguínea a um orgão isquêmico ser essencial para prevenir a irreversibilidade da lesão celular, a reperfusão pode agravar as lesões produzidas na fase isquêmica. Foi demonstrado que as lesões isquêmicas produzidas por 3 horas de isquemia seguidas por 1 hora de reperfusão, são mais graves do que as induzidas por 4 horas de isquemia isolada[34].

As mitocôndrias são alvos importantes dos danos provocados pelos processos de isquemia e reperfusão. Nelas ocorrem diminuição das atividades da nicotinamida adenina dinucleotídeo ligada com hidrogênio (NADH) desidrogenase, do carreador de adenosina difosfato / adenosina trifosfato (ADP/ATP) e da ATP sintetase, além do aumento na atividade da fosfolipase A2. Ocorre ainda, acentuado acúmulo de cálcio e aumento da geração de radicais livres pelas mitocôndrias. A associação destes eventos pode ser responsável pelas lesões e morte celular, decorrentes da reperfusão, possivelmente por um fenômeno de transição de permeabilidade da membrana mitocondrial interna[35,36].

A hipotermia e o pré-condicionamento isquêmico tem um papel primordial na prevenção deste fenômeno. O termo pré-condicionamemto isquêmico foi introduzido na literatura por Murry et al[37] e significa indução de um pequeno período de isquemia seguido por breve período de reperfusão antes de um período mais longo de isquemia. Eles descreveram o efeito benéfico de curtos episódios de oclusão coronária seguidos também de curtos períodos de reperfusão no tamanho da área afetada. O papel do pré-condicionamento isquêmico no aumento da tolerância à isquemia já foi descrito em vários órgãos como coração, cérebro, medula espinhal, músculo esquelético, retina, rins, intestino e fígado[38].

Com base nesse conceito, a revascularização miocárdica com a técnica de pinçamento intermitente foi utilizada nesse estudo, associada a reperfusão seletiva dos enxertos a fim de demonstrar um novo método de avaliação da contratilidade miocárdica uma vez que visualmente já se pode observar uma resposta desse miocárdio cronicamente isquêmico,

imediatamente após a liberação do fluxo sanguíneo através do enxerto. Lançamos mão do mapeamento epicárdico como forma demostrar atividade desse miocárdio nesse momento. A associação desse conceito com a fluxometria vascular dos enxertos, traz mais credibilidade à técnica uma vez que reduz o viés de uma possível irregularidade nas anastomoses realizadas, que possa diminuir a autenticidade da avaliação.

A avaliação eletrocardiográfica epicárdica realizada regionalmente nas áreas cardíacas pré estabelecidas, nos mostrou não ser possível avaliar a amplitude do impulso elétrico uma vez que este parâmetro é alterado pela espessura miocárdica e quantidade de gordura epicárdica varíavel individualmente em cada indivíduo. Entretanto, é possível fazer a avaliação da duração do impulso em cada momento avaliado. Cada um dos pólos do eletrodo decapolar mostrou variação muito pequena entre si, o que pode estar associado ao fato de que cada região avaliada se comporta como um todo, e uma vez procedendo de sua revascularização, ocorre uma perfusão difusa através de seus ramos principais e colaterais mesmo em regiões proximais à lesão causadora do evento isquêmico.

Para o primeiro momento (Pré versus Aorta Pinçada), todos os segmentos exceto Mg-CD mostraram diferença significativa. Já para o momento seguinte (Aorta Pinçada versus Perfusão Seletiva) todos os segmentos sem excessão mostraram diferença estatisticamente significativa. Nenhum segmento mostrou essa diferença no terceiro momento (Perfusão Seletiva versus Pós) porém, para a última avaliação, somente o segmento Da-Dg mostrou essa significância. É possível notar que o comportamento médio é similar para as quatro regiões. Descritivamente, o tamanho médio do impulso aumenta com a aorta pinçada, volta a diminuir com perfusão seletiva e diminui ainda mais na última aferição.

Vale ressaltar que as medidas das durações do impulso epicárdico foram coletadas e comparadas em um mesmo indíviduo, o

que constitui caso de amostras dependentes e observa-se que o número de amostras de cada região não é igual para todos pacientes. Sendo assim, temos que todos os indivíduos estudados foram avaliados para região Da-Dg, porém apenas 6 para Dg-Mg, 9 para Mg-CD e 15 para CD.

A variável resposta de interesse será a diferença entre os valores observados de cada paciente entre dois momentos distintos com objetivo de que esta diferença possa ser atribuída à mudança causada pelo momento da coleta do dado e não a possíveis efeitos individuais da amostra.

Amostras pequenas podem não ser suficientes para detectar diferenças significativas entre a mediana das diferenças pareadas e o zero, mesmo quando essas medianas são diferentes. Deste modo, o teste pode não ser adequado e a interpretação dos resultados pode ser incorreta.

O teste de Wilcoxon Pareado é afetado pelo número de diferenças iguais a zero (medidas de duração do impulso iguais para dois momentos distintos) e o número em que as diferenças entre eles são iguais (empates), excluindo então esses valores, diminuindo ainda mais o tamanho da amostra (Gráfico 31).

Nesse sentido, apenas na região Mg-CD não foram observadas evidências da diferença da duração do impulso para os momentos Pré e Aorta Pinçada, apesar de graficamente esse diferença existir. Essa inconsistência não se repete em Dg-Mg apesar do tamanho diminuto da amostra coletada. Portanto, os resultados das regiões Dg-Mg e Mg-CD podem estar influenciados pelo baixo tamanho amostral, podendo haver perda do poder do teste estatístico.

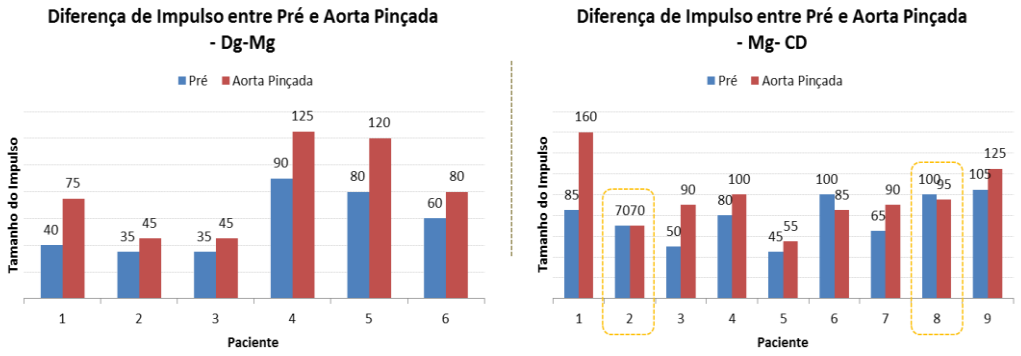


Gráfico 32. Gráfico das diferenças das durações dos impulsos aferidos nas regiões Dg-Mg e Mg-CD para os momentos Pré versus Aorta Pinçada. Diferenças iguais a zero são excluídas da amostra. As duas regiões mostram a mesma tendência embora estatisticamente isso não se confirme talvez pelo baixo valor amostral.

Apesar da avaliação gráfica dos valores aferidos mostrar a mesma tendência, apenas a região Da-Dg confirmou a primeira impressão com significância estatística, talvez pelo motivo já antes aborado do tamanho amostral que nessa região foi aferida na totalidade dos pacientes presentes o estudo. Segundo essa avaliação, é possível concluir que o miocárdio apresenta efeito eletrocardiográfico significativo com a isquemia transitória causada pelo pinçamento da aorta e que a perfusão seletiva dessa área, enquanto todas as demais regiões do miocárdio continuam isquêmicas, apresenta impacto imediato sobre a contratilidade. Ainda é possível acrescer que a seguinte diminuição da duração do impulso observada entre Perfusão Seletiva e Pós é de tal maneira significativa que mostrou diferença entre a aferição inicial (Pré). Desfeixo esse que atesta a repercussão da revascularização sobre o miocárdio de forma geral.

Não obstante, em todas as regiões avaliadas, independente do tamanho amostral, foi confirmada uma significância da diferença entre os momentos Aorta Pinçada e Perfusão Seletiva o que corrobora para validade do método apresentado neste estudo.

Ainda dentro das coletas aferidas, é possível contemplar uma linearidade entre as durações dos impulsos aferidos para cada indivíduo participante do estudo. Em outras palavras, para durações dos impulsos

inicialmente maiores, obtivemos valores consequentemente maiores para todas as demais medidas (Aorta Pinçada, Perfusão Seletiva e Pós). De maneira análoga, o mesmo é verificado para valores menores iniciamente observados.

É sabido que o íon potássio em concentrações maiores ou menores que as esperadas para normalidade, podem causar efeito sobre o eletrograma. Dessa forma, foi feito uma avaliação a título de reduzir esse viés, comparando os níveis séricos desse íon com a duração do impulso do eletrograma epicárdico. Nos gráficos de dispersão estudados (Gráficos 22, 23, 24 e 25), observa-se ausência de linearidade na dispersão dos valores, contatando-se não haver nenhuma relação das dosagens desse íons nas aferições realizadas.

Para a segunda parte do estudo, foi estabelecida a hipótese de que o fluxo poderia influenciar diretamente na redução da duração do impulso de Aorta Pinçada para Perfusão Seletiva para todas as regiões estudadas e de Pré para Pós em Da-Dg que foi a única região que mostrou diferença significativa na redução do impulso para esses dois momentos. É possível concluir que não existe evidência para associar os valores encontrados na fluxometria com as reduções aferidas no eletrograma de superfície nos momentos descritos. Entretanto, essas aferições estando dentro dos valores estabelecidos pelo fabricante (Fluxo/PI/DF) como referência para uma boa qualidade do enxerto confeccionado, nos permite excluir a interferência de alterações mecânicas nos resultados obtidos para o mapeamento epicárdico.

A verificação de patência do enxerto após a cirurgia de revascularização miocárdica deve ser um procedimento de rotina durante a operação. A fluxometria é um parâmetro adjuvante pouco invasivo que fornece em tempo real, informações sobre as características hemodinâmicas dos enxertos construídos.

De forma geral:

- Há evidências de diferença significativa no aumento da duração do impulso do eletrograma de superfície no momento Pré x Aorta Pinçada para as seguintes regiões avaliadas: Da-Dg, Dg-Mg, CD
- Há evidências de diferença significativa na diminuição da duração do impulso do eletrograma de superfície no momento Aorta Pinçada x Perfusão Seletiva para todas as regiões avaliadas
- Não evidências de diferença significativa na diminuição da duração do impulso do eletrograma de superfície no momento Perfusão Seletiva x Pós para todas as regiões avaliadas
- Há evidências de diferença significativa na diminuição da duração do impulso do eletrograma de superfície no momento Pré x Pós para a região Da-Dg
- Não há evidências de que o íon Potássio influencie na diferença das durações dos impulsos do eletrograma de superfície para nenhuma das regiões avaliadas
- Há evidências de linearidade entre as durações dos impulsos do eletrograma de superfície aferidos para diferentes regiões avaliadas e para um mesmo indivíduo
- Não há evidências de relação proporcionalidade entre o aumento do impulso no eletrograma de superfície no momento Aorta Pinçada e a diminuição do impulso no momento Pós

Uma das limitações do procedimento seria que nem todo ventrículo esquerdo pode ser mapeado através do epicárdio. O septo, por exemplo, foi excluído da presente análise. Um outro problema já citado, seria a presença de gordura no epicárdio que prejudica o mapeamento reduzindo a amplitude do sinal encontrado, podendo em alguns casos mascarar a avalição do eletrograma. Também, vale ressaltar o fato de ter sido realizado sem triagem de disfunção

miocárdica, sendo avaliadas alterações durante a revascularização de áreas normocinéticas.

Nesse contexto, múltiplas técnicas de diagnóstico por imagem podem ser usadas clinicamente para identificar a viabilidade miocárdica. Essas informações podem ser usadas para estraificar pacientes e guiar seu subsequente tratamento. A revascularização de um músculo disfuncional porém viável, pode levar ao remodelamento reverso e conferir benefícios prognósticos em pacientes pós isquemia[39,40,41,42,43].

O benefício da revascularização do miocárdio hibernado já foi amplamente demonstrado[44,45,46]. Pasini et al[47] mostraram que pacientes com disfunção ventricular reversível demonstrada por ecocardigrafia com dobutamina em território da artéria decendente anterior apresentaram melhora no índice cardíaco de 6 a 48 horas após o procedimento.

Embora apenas os pacientes com comprovada viabilidade de segmentos disfuncionais de ventrículo esquerdo devam ser revascularizados, e ao contrário do esperado, menos expressivo, mas ainda significante, foi demonstrado que quase 25% dos pacientes sem detecção de viabilidade também podem se beneficiar de revascularização, levando a uma melhora na sobrevida[48,49,50,51,52]. Também, mesmo na ausência de recuperação funcional, o procedimento beneficia esses pacientes evitando o remodelamento do ventrículo esquerdo, prevenindo futuros episódios isquêmicos e melhorando as arritimias ventriculares[53,54,55].

Nesse âmbito, a presente técnica pode ser de grande valia na avaliação e tratamento do miocárdio disfuncional uma vez que após a perfusão seletiva de uma área isquêmica, mostra seu benefício imediato pela avaliação visual cientificamente corroborada pelo julgamento do eletrograma epimiocárdico.

Dessa maneira, mais estudos devem ser realizados na área com o intuito de validar a técnica para o âmbito do miocárdio disfuncional,

especialmente aquele com diagnóstico prévio através de métodos de imagem, de um miocárdio sem viabilidade, com intuito de mostrar a presença de miocárdio hibernado com potencial de recuperação.

O desenvolvimento de uma técnica que permite ao cirurgião identificar no intraoperatório, simultaneamente, aspectos funcionais, eletrocardiográficos e anatômicos do procedimento, se faz necessário.

O futuro pode estar no contexto do desenvolvimento dessa ideologia.

Conclusão

Conclusão

1. O objetivo primário foi atingido sendo a técnica uma forma eficaz de avaliar a contratilidade miocárdica regional após a revascularização miocárdica seletiva

2. Pela mensuração do fluxo intravascular dos enxertos através dessa avaliação, não foi possível correlacionar os dados com os resultados obtidos no mapeamento epicárdico, não havendo evidências de relação entre as duas variáveis.

Referências Bilbliográficas

1) Gomes OM. Fisiologia Vascular Aplicada. 1ªed. Belo Horizonte: Edicor; 2005.

2) Katz B, Miledi R. The role of Calcium in neuromuscular facilitation. *J Physiol* 1968; 195(2): 481-92.

3) Korsgren M, Leskinen E, Sjostrand U, Vanauskas E. Intracardiac recordings of monopfasic action potentials in the human heart. *Scand J Clin Lab Invest* 1966; 18:561-4.

4) Fiorelli AI, Stolf NAG, Gaiotto F, Pinto FGG, Bacal F, Cestari I, Nunes C, Leirner A, Jatene AD. Detection and analysis of myocardial monophasic action potential in cardiomyopathy and heart transplantation. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1997; 12(3):260-8.

5) Gardner E, Gray DJ, O'Rahilly R. Gardner-Gray-O'Rahilly Anatomy: A Regional Study of Human Structure. 5ªed. Philadelphia: Elseviers Sauders; 1986.

6) Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Kasper DL, Jameson JL: Harrison Medicina Interna. 18ªed. Rio de Janeiro: Ed. Artmed; 2009.

7) Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 12ªed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A.; 2011.

8) Ebashi S. Excitation-Contraction coupling and the mechanism of muscle contraction. *Annu Rev Physiol* 1991; 53:1-16.

9) Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Deasease. 10ªed. Philadelphia: Elseviers Sauders; 2014.

10) Langer GA. Calcium at the sarcolemma. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16:147-153.

11) Guatimosin S, Dilly K, Santana LF, Jafri MS, Sobie EA, Lederer WJ. Local Ca2+ signaling and EC coupling in heart: Ca2+ sparks and the regulation of the [Ca2+]i transient. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34:941-950.

12) Burkhoff D. Mechanical Properties of the Heart and its Interaction with the Vascular System. *The Heart Simulator,* http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/heartsim, 2002.

13) Leblanc N, Hume JR. Sodium current-induced release of calcium from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Science* 1990; 248:372-376.

14) Frank K, Kranias EG. Phospholamban and cardiac contractility. *Ann Med* 2000; 32:572-578.

15) Suga H, et al. Prospective prediction of O_2 consumption from pressure-volume area in dog hearts. *Am J Physiol* 1987; 252:H1258-64.

16) Nozawa T, Yasumura Y, Futaki S, Tanaka N, Suga H. The linear relation between oxygen consumption and pressure-volume area can be reconciled with the Fenn effect in dog left ventricle. *Circ Res* 1989; 65(5):1380-9.

17) Blaustein MP. Sodium/Calcium Exchange and the control of contractility in cardiac muscle and vascular smooth muscle. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1988; 12:S56-58.

18) Moffa PJ, Sanches PCR. Eletrocardiograma: normal e patológico. 7ªed. São Paulo: Roca; 2001.

19) Bertaglia E, Bella PD, Tondo C et al. Image integration increases efficacy of paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: results from CartoMerge Italian Registry. Europace 2009; 11:1004-1010.

20) Callans DJ, Ren J, Michele J, Marchlinski FE, Dillon SM. Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infaction: Correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation* 1999; 100: 1744-1750.

21) Kornowski R, Hong MK, Gepstein L, Goldstein S, Ellahham S, Ben-Haim SA, Leon MB. Preliminary animal and clinical

experiences using an electromechanical endocadial mapping procedure to distinguish infarcted from healthy myocardium. *Circulation* 1998; 98:1116-24.

22) Reddy VY, Wrobleski D, Houghtaling C, Josephson ME, Ruskin JN. Combined epicardial and endocardial electroanatomic mapping in a porcine model of healed myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:3236-42.

23) Nordgaard H, Nordhaug D, Kirkeby-Garstad I, Lovstakken L, Vitale N, Haaverstad R. Different graft flow patterns due to competitive flow or stenosis in the coronary anastomosis assessed by transit-time flowmetry in a porcine model. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2009; 36:137-142.

24) Bruns HJ, Janssen FW, Schäfers M et al. Signal characteristics of multichannel epicardial electrograms in chronic ischaemic and scarred myocardium: electromechanical mismatch indicates viability in regions of myocardial dysfunction. *Basic Res Cardiol* 2001; 96:98-105.

25) Vahlhaus C, Schäfers M, Bruns H et al. Direct epicardial mapping can differentiate hibernating from scarred myocardium: a validation study with 18F-FDG-PET. *Ann Nonivasive Eletrocardiol* 2002; 7(4):349-356.

26) Vahlhaus C, Bruns H, Stypmann J et al. Direct epicardial mapping predicts the recovery of left ventricular dysfunction in chronic ischaemic myocardium. *Eur Heart Journal* 2004; 25:151-7.

27) D'Ancona G, Karamanoukian HL, Salerno TA, Schmid S, Bergsland J. Flow measurement in coronary surgery. *Heart Surg Forum* 1999; 2(2): 121-4.

28) Tokuda Y, Song M, Oshima H, Usui A, Ueda Y. Predicting midterm coronary artery bypass graft failure by intraoperative transit time flow measurement. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:532-6.

29) D'Ancona G. Intraoperative Flow Measurement in Coronary Artery Surgery. 1ªed. Rotterdam: Optima Grafische Communicatie; 2009.

30) Louagie YA, Haxhe J, Buche M, Schoevaerdts J. Intraoperative electromagnetic flowmeter measurements in coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:357-64.

31) Di Giammarco G, Pano M, Cirmeni S, Pelini P, Vitolla G, Di Mauro M. Predictive value of intraoperative transit-time flow measurement for short-term graft patency in coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:468-74.

32) Kieser TM, Rose S, Kowalewski R, Belenkie I. Transit-time flow predicts outcomes in coronary artery bypass graft patients: a series of 1000 consecutive arterial grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38(2): 155-162.

33) Herman C, Sullivan J, Buth K, Legare J: Intraoperative graft flow measurements during coronary artery bypass surgery predict in-hospital outcomes. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2008; 7:582-585.

34) Schaper J, Schaper W. Reperfusion of Ischemic Myocardium: Ultrastructural and Histochemical Aspects. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(4): 1037-46.

35) Silva OC, Centurion S, Pacheco E, Brisotti JL, Oliveira AF, Sasso K. Aspectos Básicos da Lesão de Isquemia e Reperfusão e do Pré-Condicionamento Isquêmico. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2002; 17: 96-100.

36) Kimura S, Basset A L, Cameron JS, Huikuri H, Kozlovskis PL, Myerburg RJ. Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78:401-6.

37) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischaemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-36.

38) Wu Z, Tarkka MR, Eloranta J, Pehkonen E, Kaukinen L, Honkonen EL, Kaukinen S: Effect of ischemic preconditioning on myocardial protection in coronary artery bypass graft patients. *Chest* 2001; 119(4):1061-8.

39) Conti CR. The stunned and hibernating myocardium: a brief review. *Clin Cardiol* 1991; 14:708-712.

40) Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *European Heart Journal* 2000; 21:1358-67.

41) BΦtker HE, Lassen JF, Hermansen F et al. Electromechanical mapping for detection of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103:1631-7.

42) Masci PG, Bogaert J. Post myocardial infartation of the left ventricle: The course ahead seen by cardiac MRI. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012; 2(2): 113-27.

43) Fernandes DR, Tsutsui JM, Bocchi EA, César LA, Sbano JC, Ramires JA, Mathias Jr W. Qualitative and quantitative real time myocardial contrast echocardiography for detecting hibernating myocardium. *Echocardiography* 2011; 28:342-9.

44) Elsasser A, Schelepper M, Klovekorn, WP, et al. Hibernating myocardium: An incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997; 96:2920-31.

45) Pagano D, Bonser RS, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating

myocardium in patients with postischaemic heart failure. *Heart* 1998; 79:281-288.

46) Pagano D, Lewis ME, Townend JN, Davies P, Camici PG, Bonser RS. Coronary revascularization for postischaemic heart failure: how myocardial viability affects survival. *Heart* 1999; 82:684-8.

47) Pasini E, Ferrari G, Cremona G, Ferrari M. Revascularization of severe hibernating miocardium in the beating heart: early hemodynamic and metabolic features. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:176-9.

48) Schmidt M, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Wagner R, Baer FM, Schicha H. F-18-FDG uptake is a reliable predictor of functional recovery of akinetic but viable infarct regions as defined by magnetic resonance imaging before and after revascularization. *Magnetic Resonance Imaging* 2004; 22:229-36.

49) Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparition of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1451-60.

50) Topol EJ, Weiss JL, Guzman PA et al. Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:1123-1134.

51) Stipac AV, Stanković I, Vidaković R, Putniković B, Ilić I, Miličić B, Nešković A. Effect of myocardial revascularization on left ventricular systolic function in patients with and without viable myocardium: should non-viable segments be revascularised?. *Heart* 2013; 99:1749-54.

52) Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364:1607-16.

53) Bauer SF, Bauer K, Ennker IC, Rosendahl U, Ennker J. Intraoperative bypass flow measurement reduces the incidence of postoperative ventricular fibrillation and myocardial markers after coronary revascularization. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53:217-22.

54) Gunning MG, Chua TP, Harrington D et al. Hibernating myocardium: clinical and functional response to revascularization. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997; 11:1105-12.

55) Lorusso R, La Canna G, Ceconi C, Borghetti V, Totaro P, Parrinello G, Coletti G, Minzioni G. Long-term results of coronary artery bypass grafting procedure in the presence of left ventricular dysfunction and hibernating myocardium. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2001; 20:937-948.

56) Nelson C, Marwick TH. Review: Clinical decision-making and myocardial viability: current perspectives. *Internal Medicine Journal* 2005; 35:118-25.

57) Schinkel AF, Poldermans D, Rizzello V, Vanoverschelde JJ, Elhendy A, Boersma E, Roelandt JR, Bax J. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization?. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2004; 127:385-90.

Anexos

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Centro Cirúrgico

Instituto DANTE PAZZANESE de Cardiologia

Avaliação Intraoperatória de Contratilidade Miocárdica com Eletrodo Decapolar

TERMO DE ESCLARECIMENTO

Considerando sua condição de portador de Insuficiência Coronariana, você está sendo convidado(a) a participar do estudo **"Avaliação Intraoperatória de Contratilidade Miocárdica com Eletrodo Decapolar"**. Com isso você poderá contribuir com os avanços na área da saúde, já que tais avanços só podem dar-se por meio de estudos como este, por isso a sua participação é importante. Este estudo tem como propósito testar o fluxo coronariano e realizar o mapeamento epicárdico pós revascularização do miocárdio.

Não será feito nenhum procedimento que lhe traga qualquer desconforto ou risco à sua vida.

Você poderá obter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento no estudo, pois você será identificado com um número.

Para Dúvidas quanto protocolo do estudo: Dr Caio Bottini Cruz – (11)5085-6048

Para Dúvidas quanto à ética do estudo: CEP – (11)5085-6040

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Comitê de Ética em Pesquisa
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - 6º andar - Torre
Ibirapuera - 04012-909 - São Paulo

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Centro Cirúrgico

Instituto DANTE PAZZANESE de Cardiologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi o propósito e a relevância deste estudo e o(s) procedimento(s) a(os) que(ais) serei submetido. As explicações que recebi esclarecem os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que tenho liberdade para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não me trará nenhum prejuízo. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo.

São Paulo, .../ ...../.....

_____
Assinatura do voluntário ou seu responsável legal e documento de identidade

_____
Assinatura do pesquisador

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6000 • E-mail: email@dantepazzanese.org.br

SPRINGER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Feb 21, 2016

This is a License Agreement between Caio Cruz ("You") and Springer ("Springer") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Springer, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3813820650042
License date	Feb 21, 2016
Licensed content publisher	Springer
Licensed content publication	Basic Research in Cardiology
Licensed content title	Signal characteristics of multichannel epicardial electrograms in chronic ischaemic and scarred myocardium: electromechanical mismatch indicates viability in regions of myocardial dysfunction
Licensed content author	H.-J. Bruns
Licensed content date	Jan 1, 2001
Volume number	96
Issue number	1
Type of Use	Thesis/Dissertation
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Springer article	No
Order reference number	None
Original figure numbers	1.a
Title of your thesis / dissertation	Avaliação Intraoperatória de Contratilidade Miocárdica com Eletrodo Decapolar
Expected completion date	Mar 2016
Estimated size(pages)	106
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Introduction

The publisher for this copyrighted material is Springer. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at http://myaccount.copyright.com).

Limited License

With reference to your request to reuse material on which Springer controls the copyright, permission is granted for the use indicated in your enquiry under the following conditions:

- Licenses are for one-time use only with a maximum distribution equal to the number stated in your request.
- Springer material represents original material which does not carry references to other sources. If the material in question appears with a credit to another source, this permission is not valid and authorization has to be obtained from the original copyright holder.
- This permission
• is non-exclusive
• is only valid if no personal rights, trademarks, or competitive products are infringed.
• explicitly excludes the right for derivatives.
- Springer does not supply original artwork or content.
- According to the format which you have selected, the following conditions apply accordingly:
• **Print and Electronic:** This License include use in electronic form provided it is password protected, on intranet, or CD-Rom/DVD or E-book/E-journal. It may not be republished in electronic open access.
• **Print:** This License excludes use in electronic form.
• **Electronic:** This License only pertains to use in electronic form provided it is password protected, on intranet, or CD-Rom/DVD or E-book/E-journal. It may not be republished in electronic open access.
For any electronic use not mentioned, please contact Springer at permissions.springer@spi-global.com.
- Although Springer controls the copyright to the material and is entitled to negotiate on rights, this license is only valid subject to courtesy information to the author (address is given in the article/chapter).
- If you are an STM Signatory or your work will be published by an STM Signatory and you are requesting to reuse figures/tables/illustrations or single text extracts, permission is granted according to STM Permissions Guidelines: http://www.stm-assoc.org/permissions-guidelines/
For any electronic use not mentioned in the Guidelines, please contact Springer at permissions.springer@spi-global.com. If you request to reuse more content than stipulated in the STM Permissions Guidelines, you will be charged a permission fee for the excess content.
Permission is valid upon payment of the fee as indicated in the licensing process. If permission is granted free of charge on this occasion, that does not prejudice any rights we might have to charge for reproduction of our copyrighted material in the future.
-If your request is for reuse in a Thesis, permission is granted free of charge under the following conditions:
This license is valid for one-time use only for the purpose of defending your thesis and with a maximum of 100 extra copies in paper. If the thesis is going to be published, permission needs to be reobtained.
- includes use in an electronic form, provided it is an author-created version of the thesis on his/her own website and his/her university's repository, including UMI (according to the definition on the Sherpa website: http://www.sherpa.ac.uk/romeo/);
- is subject to courtesy information to the co-author or corresponding author.
Geographic Rights: Scope
Licenses may be exercised anywhere in the world.
Altering/Modifying Material: Not Permitted
Figures, tables, and illustrations may be altered minimally to serve your work. You may not alter or modify text in any manner. Abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of the author(s).
Reservation of Rights
Springer reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details

WOLTERS KLUWER HEALTH LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Apr 09, 2014

This is a License Agreement between Caio Cruz ("You") and Wolters Kluwer Health ("Wolters Kluwer Health") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3365001219340
License date	Apr 09, 2014
Licensed content publisher	Wolters Kluwer Health
Licensed content publication	Circulation
Licensed content title	Combined Epicardial and Endocardial Electroanatomic Mapping in a Porcine Model of Healed Myocardial Infarction
Licensed content author	Vivek Y. Reddy, David Wrobleski, Christopher Houghtaling, Mark E. Josephson, Jeremy N. Ruskin
Licensed content date	Jul 1, 2003
Volume Number	107
Issue Number	25
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Individual
Portion	Figures/table/illustration
Number of figures/tables/illustrations	1
Figures/tables/illustrations used	Figure 2
Author of this Wolters Kluwer article	No
Title of your thesis / dissertation	Nova metodologia para avaliar a viabilidade miocárdica intr operatória
Expected completion date	Jan 2015
Estimated size(pages)	80
Billing Type	Invoice
Billing address	R Sta Justina, 88 apto 32 São Paulo, SP 04545-040 Brazil
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Terms and Conditions

1. A credit line will be prominently placed and include: for books - the author(s), title of book, editor, copyright holder, year of publication; For journals - the author(s), title of article, title of journal, volume number, issue number and inclusive pages.
2. The requestor warrants that the material shall not be used in any manner which may be considered derogatory to the title, content, or authors of the material, or to Wolters Kluwer.
3. Permission is granted for a one time use only within 12 months from the date of this invoice. Rights herein do not apply to future reproductions, editions, revisions, or other derivative works. Once the 12-month term has expired, permission to renew must be submitted in writing.
4. Permission granted is non-exclusive, and is valid throughout the world in the English language and the languages specified in your original request.
5. Wolters Kluwer cannot supply the requestor with the original artwork or a "clean copy."
6. The requestor agrees to secure written permission from the author (for book material only).
7. Permission is valid if the borrowed material is original to a Wolters Kluwer imprint (Lippincott-Raven Publishers, Williams & Wilkins, Lea & Febiger, Harwal, Igaku-Shoin, Rapid Science, Little Brown & Company, Harper & Row Medical, American Journal of Nursing Co, and Urban & Schwarzenberg - English Language).
8. If you opt not to use the material requested above, please notify Rightslink within 90 days of the original invoice date.
9. Please note that articles in the ahead-of-print stage of publication can be cited and the content may be re-used by including the date of access and the unique DOI number. Any final changes in manuscripts will be made at the time of print publication and will be reflected in the final electronic version of the issue.?Disclaimer: Articles appearing in the Published Ahead-of-Print section have been peer-reviewed and accepted for publication in the relevant journal and posted online before print publication. Articles appearing as publish ahead-of-print may contain statements, opinions, and information that have errors in facts, figures, or interpretation. Accordingly, Lippincott Williams & Wilkins, the editors and authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the articles in this section.
10. 1This permission does not apply to images that are credited to publications other than Wolters Kluwer journals. For images credited to non-Wolters Kluwer journal publications, you will need to obtain permission from the journal referenced in the figure or table legend or credit line before making any use of the image(s) or table(s).
11. In case of **Disease Colon Rectum, Plastic Reconstructive Surgery, The Green Journal, Critical Care Medicine, Pediatric Critical Care Medicine, the American Heart Publications, the American Academy of Neurology** the following guideline applies: no drug brand/trade name or logo can be included in the same page as the material re-used
12. When requesting a permission to translate a full text article, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins requests to receive the pdf of the translated document
13. "Adaptations of single figures do not require Wolters Kluwer **further** approval if the permission has been granted previously. However, the adaptation should be credited as follows:?Adapted with permission from Lippincott Williams and Wilkins/Wolters Kluwer Health: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)" **Please note that modification of text within figures or full-text articles is strictly forbidden.**
14. The following statement needs to be added when reprinting the material in Open Access journals only: 'promotional and commercial use of the material in print, digital or mobile device format is prohibited without the permission from the publisher Lippincott Williams & Wilkins. Please contact journalpermissions@lww.com for further information".
15. Other Terms and Conditions:

v1.8

If you would like to pay for this license now, please remit this license along with your payment made payable to "COPYRIGHT CLEARANCE CENTER" otherwise you will be invoiced within 48 hours of the license date. Payment should be in the form of a check or money order referencing your account number and this invoice number RLNK501274479. Once you receive your invoice for this order, you may pay your invoice by credit card. Please follow instructions provided at that time.

Make Payment To:
Copyright Clearance Center

Dept 001
P.O. Box 843006
Boston, MA 02284-3006

For suggestions or comments regarding this order, contact RightsLink Customer Support: customercare@copyright.com or +1-877-622-5543 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Gratis licenses (referencing $0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

WOLTERS KLUWER HEALTH LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Apr 10, 2014

This is a License Agreement between Caio Cruz ("You") and Wolters Kluwer Health ("Wolters Kluwer Health") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3365601410747
License date	Apr 10, 2014
Licensed content publisher	Wolters Kluwer Health
Licensed content publication	Circulation
Licensed content title	Preliminary Animal and Clinical Experiences Using an Electromechanical Endocardial Mapping Procedure to Distinguish Infarcted From Healthy Myocardium
Licensed content author	Ran Kornowski, Mun K. Hong, Lior Gepstein, Steven Goldstein, Samer Ellahham, Shlomo A. Ben-Haim, Martin B. Leon
Licensed content date	Sep 15, 1998
Volume Number	98
Issue Number	11
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Individual
Portion	Figures/table/illustration
Number of figures/tables/illustrations	1
Figures/tables/illustrations used	Figure 5
Author of this Wolters Kluwer article	No
Title of your thesis / dissertation	Nova metodologia para avaliar a viabilidade miocárdica intr operatória
Expected completion date	Jan 2015
Estimated size(pages)	80
Billing Type	Invoice
Billing address	R Sta Justina, 88 apto 32 São Paulo, SP 04545-040 Brazil
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

Terms and Conditions

1. A credit line will be prominently placed and include: for books - the author(s), title of book, editor, copyright holder, year of publication; For journals - the author(s), title of article, title of journal, volume number, issue number and inclusive pages.
2. The requestor warrants that the material shall not be used in any manner which may be considered derogatory to the title, content, or authors of the material, or to Wolters Kluwer.
3. Permission is granted for a one time use only within 12 months from the date of this invoice. Rights herein do not apply to future reproductions, editions, revisions, or other derivative works. Once the 12-month term has expired, permission to renew must be submitted in writing.
4. Permission granted is non-exclusive, and is valid throughout the world in the English language and the languages specified in your original request.
5. Wolters Kluwer cannot supply the requestor with the original artwork or a "clean copy."
6. The requestor agrees to secure written permission from the author (for book material only).
7. Permission is valid if the borrowed material is original to a Wolters Kluwer imprint (Lippincott-Raven Publishers, Williams & Wilkins, Lea & Febiger, Harwal, Igaku-Shoin, Rapid Science, Little Brown & Company, Harper & Row Medical, American Journal of Nursing Co, and Urban & Schwarzenberg - English Language).
8. If you opt not to use the material requested above, please notify Rightslink within 90 days of the original invoice date.
9. Please note that articles in the ahead-of-print stage of publication can be cited and the content may be re-used by including the date of access and the unique DOI number. Any final changes in manuscripts will be made at the time of print publication and will be reflected in the final electronic version of the issue.?Disclaimer: Articles appearing in the Published Ahead-of-Print section have been peer-reviewed and accepted for publication in the relevant journal and posted online before print publication. Articles appearing as publish ahead-of-print may contain statements, opinions, and information that have errors in facts, figures, or interpretation. Accordingly, Lippincott Williams & Wilkins, the editors and authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the articles in this section.
10. 1This permission does not apply to images that are credited to publications other than Wolters Kluwer journals. For images credited to non-Wolters Kluwer journal publications, you will need to obtain permission from the journal referenced in the figure or table legend or credit line before making any use of the image(s) or table(s).
11. In case of **Disease Colon Rectum, Plastic Reconstructive Surgery, The Green Journal, Critical Care Medicine, Pediatric Critical Care Medicine, the American Heart Publications, the American Academy of Neurology** the following guideline applies: no drug brand/trade name or logo can be included in the same page as the material re-used
12. When requesting a permission to translate a full text article, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins requests to receive the pdf of the translated document
13. "Adaptations of single figures do not require Wolters Kluwer **further** approval if the permission has been granted previously. However, the adaptation should be credited as follows:?Adapted with permission from Lippincott Williams and Wilkins/Wolters Kluwer Health: [JOURNAL NAME] (reference citation), copyright (year of publication)" **Please note that modification of text within figures or full-text articles is strictly forbidden.**
14. The following statement needs to be added when reprinting the material in Open Access journals only: 'promotional and commercial use of the material in print, digital or mobile device format is prohibited without the permission from the publisher Lippincott Williams & Wilkins. Please contact journalpermissions@lww.com for further information".
15. Other Terms and Conditions:

v1.8

If you would like to pay for this license now, please remit this license along with your payment made payable to "COPYRIGHT CLEARANCE CENTER" otherwise you will be invoiced within 48 hours of the license date. Payment should be in the form of a check or money order referencing your account number and this invoice number RLNK501275478. Once you receive your invoice for this order, you may pay your invoice by credit card. Please follow instructions provided at that time.

Make Payment To:
Copyright Clearance Center

Dept 001
P.O. Box 843006
Boston, MA 02284-3006

For suggestions or comments regarding this order, contact RightsLink Customer Support: customercare@copyright.com or +1-877-622-5543 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

Gratis licenses (referencing $0 in the Total field) are free. Please retain this printable license for your reference. No payment is required.

OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Feb 21, 2016

This is a License Agreement between Caio Cruz ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Oxford University Press, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3813821388770
License date	Feb 21, 2016
Licensed content publisher	Oxford University Press
Licensed content publication	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery
Licensed content title	Graft revision after transit time flow measurement in off-pump coronary artery bypass grafting:
Licensed content author	Giuseppe D'Ancona, Hratch L. Karamanoukian, Marco Ricci, Susan Schmid, Jacob Bergsland, Tomas A. Salerno
Licensed content date	03/01/2000
Type of Use	Thesis/Dissertation
Institution name	None
Title of your work	Avaliação Intraoperatória de Contratilidade Miocárdica com Eletrodo Decapolar
Publisher of your work	n/a
Expected publication date	Mar 2016
Permissions cost	0.00 USD
Value added tax	0.00 USD
Total	0.00 USD
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL FROM AN OXFORD UNIVERSITY PRESS JOURNAL

1. Use of the material is restricted to the type of use specified in your order details.
2. This permission covers the use of the material in the English language in the following territory: world. If you have requested additional permission to translate this material, the terms and conditions of this reuse will be set out in clause 12.
3. This permission is limited to the particular use authorized in (1) above and does not allow you to sanction its use elsewhere in any other format other than specified above, nor does it apply to quotations, images, artistic works etc that have been reproduced from other sources which may be part of the material to be used.
4. No alteration, omission or addition is made to the material without our written consent. Permission must be re-cleared with Oxford University Press if/when you decide to reprint.
5. The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year,

volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society must be included in the credit line.

6. For the reproduction of a full article from an Oxford University Press journal for whatever purpose, the corresponding author of the material concerned should be informed of the proposed use. Contact details for the corresponding authors of all Oxford University Press journal contact can be found alongside either the abstract or full text of the article concerned, accessible from www.oxfordjournals.org Should there be a problem clearing these rights, please contact journals.permissions@oup.com

7. If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that any of the figures, images or photos was reproduced, drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to clear this permission with the original publisher as well. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.

8. While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Oxford University Press or by Copyright Clearance Center (CCC)) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Oxford University Press reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned or transferred by you to any other person without Oxford University Press's written permission.

10. Oxford University Press reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

11. You hereby indemnify and agree to hold harmless Oxford University Press and CCC, and their respective officers, directors, employs and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

12. Other Terms and Conditions:

v1.4

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.