

Paulo Afonso Ribeiro, Jorge

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA.  
ESTUDO DOS CAPILARES DO CORAÇÃO PELA MICROSCOPIA  
ELETRÔNICA.

Tese apresentada para o concurso  
de Livre-Docência de Clínica  
Médica da Faculdade de Ciências  
Médicas - Unicamp.

Campinas - 1972

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

Aos meus pais.

Agradecemos a todos que contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Especialmente queremos agradecer ao Dr. - Elliot Kitajima, chefe do serviço de microscopia eletrônica do Instituto Agronômico de Campinas, pela orientação na técnica de microscopia eletrônica.

Somos gratos ao Prof. Sílvio Carvalhal, que, desde o período acadêmico até hoje, sempre nos incentivou e apoiou.

Agradecemos à FAPESP, pela bolsa de estudos, sem a qual não seria possível a realização deste trabalho.

## ÍNDICE

Introdução .....	1
Revisão Bibliográfica .....	8
Material e Métodos .....	9
Resultados .....	15
Comentários e Discussão .....	22
Conclusões .....	33
Figuras .....	35
Quadros .....	46
Referências Bibliográficas .....	48

## Introdução -

A elevada morbilidade e mortalidade da cardiopatia isquêmica em todo o mundo, (Clawson,1941;- Bing,1951; Kagan & cols.,1962; Spiekerman & cols.,1962; Yudkin,1963) permite entender o enorme esforço médico no sentido de melhor conhecer a patologia desta entidade mórbida, assim como justifica a apresentação de novas contribuições científicas, que, mesmo despreten-siosas, possam participar do anseio comum de aliviar o sofrimento humano.

Ao se estudar a patogenia da cardiopa-tia isquêmica, verifica-se que a tendência da maioria dos autores é a de vincular a isquemia miocárdica à di-minuição do fluxo sangüíneo coronariano, devida à obs-trução das artérias coronárias de maior calibre. A ate-roesclerose, através de diferentes mecanismos, como "he-morragia intimal com ruptura no lume e trombose secun-dária", "hemorragia intimal com oclusão do lume por he-matoma intra-mural", "trombose coronariana em uma pla-ca de aterosclerose na íntima da artéria" (Winternitz & cols., 1937, Paterson,1938; Wartman,1938; Paterson , 1939; Horn & Finkelstein,1940; Harrison & cols., 1960; Friedberg,1966), tem sido o fator causal mais importan-te responsável pela obstrução das artérias coronaria-nas (Leary,1935; Saphir & cols.,1935; Paterson, 1938 ; Wartman,1938; Paterson,1939; Horn & Fine, 1963).

A veracidade desta asserção é transcendental, pois toda orientação terapêutica da cardiopatia isquêmica basear-se-á neste mecanismo fisiopatogenético.

Mais recentemente, têm sido propostas técnicas cirúrgicas, que pretendem contornar o obstáculo ao fluxo sangüíneo coronariano através da revascularização do miocárdio, por implante da artéria mamária interna, ponte de veia-safena (Effler & cols., 1965; Sewell, 1966; Effler & cols., 1970; Kay & cols., 1970; Lopley & Johnson, 1970), e cujos resultados obtidos contagiam de entusiasmo o meio médico.

Tais manobras cirúrgicas mobilizam um enorme setor de aparelhos subsidiários, necessários à realização da coronariografia (Sonnes & Shirey, 1962; Proudfit & cols., 1966; Begg & cols., 1969) e exigem tamanho dispêndio material na sua realização, que se corre um enorme risco de insucesso, se o mecanismo fisiopatogenético da cardiopatia isquêmica, constituído pela obstrução coronariana, não representar o fundamento real desta afecção.

A etiopatogenia da cardiopatia isquêmica é complexa e extremamente controvertida. Qualquer apreciação sobre o assunto, exige muita cautela e sensatez. Entretanto, nas considerações sobre a cardiopatia isquêmica, não se pode deixar de analisar certos fatos, que se contrapõem à teoria que relaciona a isquemia - miocárdica somente à obstrução das artérias coronárias, com prejuízo do fluxo sangüíneo ao músculo cardíaco. Assim, têm sido relatados casos de infarto do miocárdio,

com comprovação anátomo-patológica, em que o estudo das artérias coronárias não evidenciou qualquer lesão destes vasos (Libman,1925; Levy & Bruen,1936; Hamburg & Saphir,1932; Buchüner & cols.,1939; Friedberg & Horn , 1939; Spain & Bradess,1960; Spiekerman & cols., 1962 ; Baroldi,1965).

Na Disciplina de Cardiologia (Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas) pudemos agrupar alguns casos de infarto do miocárdio, bem caracterizados do ponto de vista clínico-prope<sup>de</sup>dêutico e documentados através do exame anátomo-patológico, em que o estudo das artérias coronárias, pela coronariografia "post-mortem" e pela secção seriada destes vasos não demonstrou qualquer lesão orgânica da parede das artérias.

Certamente que nestes casos não se pode relacionar a necrose do músculo cardíaco à obstrução orgânica das artérias coronárias.

A coronariografia "in vivo", com alguma frequência, tem evidenciado artérias coronárias, inteiramente pervias em casos clinicamente bem definidos de cardiopatia isquêmica (Proudfit & cols.,1966; Souza e cols.,1968).

Ao dar-se valor a estas situações, a teoria que relaciona a cardiopatia isquêmica à restrição do fluxo sanguíneo coronário, devida à coronariopatia aterosclerótica, assim como as táticas cirúrgicas propostas, precisam ser consideradas com juízo e espírito

to críticos.

Ao se estudar a circulação sangüínea do coração, verifica-se que o sistema arterial coronariano está constituído anatomicamente pelos vasos epicárdicos, intramurais e pela rede capilar que põe o sangue em contato com a célula. Teoricamente, uma restrição do lúmen ou da pervidade dos vasos, em qualquer ponto do sistema vascular, pode prejudicar a chegada do sangue ao miocárdio. Por outro lado, detalhes hemodinâmicos da circulação coronária, dependentes da contração do coração, participam do conjunto que, harmonicamente, provê a nutrição sangüínea do miocárdio. A pressão efetiva de perfusão dos vasos coronários (pressão média na aorta - pressão no sistema venoso de defluxo), o sistema linfático, a rede de Thebesius, podem ter importância variável na circulação sangüínea coronária. A contração miocárdica, durante a sístole, pela sua freqüência e intensidade, atuando sobre os vasos coronários intramurais, participa do complexo mecanismo que determina a irrigação sangüínea do músculo cardíaco. (Bing, 1951; Licata, 1962; Sonnenblick & cols., 1968).

Certamente que a ação dos métodos terapêuticos, deve ser dirigida contra o mecanismo etiológico fundamental, dentro da variabilidade de fatores que atuam sobre a circulação sangüínea coronariana.

De outro lado, na análise da cardiopatia isquêmica, é preciso salientar a importância do metabolismo miocárdico em relação à oferta sangüínea coronariana, de cujo balanço, resulta a nutrição normal do



coração. (Alella & cols.,1956; Bing,1963; Sonnenblick & cols.,1968; Kats & Hecht,1969; Martin & cols.,1970).

Ao se considerar o metabolismo do coração, em relação às suas exigências de oxigênio, deve-se analisar o papel das catecolaminas, que, através dos receptores adrenérgicos, aumentam o consumo de oxigênio miocárdico, podendo representar fator causal ou agravante do desequilíbrio entre "oferta e consumo" - que determina a isquemia miocárdica (Raab & cols.,1959; Regan,1963; Selye,1963; Maling & cols.,1960; Reichenbach & Benditt,1970).

As modificações do pH intra e extra celular (Opie,1965), podem também alterar o metabolismo das células cardíacas.

Outros mecanismos influem no estado circulatório do coração e deles é preciso citar o papel da circulação colateral, de instalação complexa e variável, à qual se tem atribuído participação importante nas isquemias crônicas do miocárdio (Bing, 1963; Gregg,1963).

Alguns autores assinalam a possibilidade de que a isquemia miocárdica possa ser devida, em algumas situações esporádicas, a lesões das arteríolas coronárias (James,1967) e ainda enfatizam o comprometimento da microcirculação como fator etiológico da cardiopatia isquêmica (Hauseman & Poche,1965).

Com a intenção de acrescentar alguma contribuição ao estudo da cardiopatia isquêmica, procuramos analisar os capilares sangüíneos do coração, nesta patologia.

Para padrão normal dos capilares sangüíneos do coração, baseamo-nos nas descrições da literatura, que estudam os capilares sangüíneos em animais de experimentação. (Palade, 1953; Moore & Ruska, 1957; Bennet & cols., 1959; Bruns & Palade, 1968) Com o intuito, entretanto, de formar uma opinião pessoal sôbre a estrutura normal dos capilares, estudamos fragmentos de coração de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, por apresentarem cardiopatia congênita ou adquirida.

Embora o coração destes pacientes - não se enquadre dentro de padrões de normalidade, oferece características morfológicas dos capilares, através do exame pela microscopia eletrônica, que se aproximam das descritas pelos autores, que estudaram os capilares normais em animais de experimentação, razão pela qual consideramos este grupo de pacientes "Normal".

A técnica de estudo utilizada, para exame dos capilares sangüíneos do coração, foi a microscopia eletrônica, pois, além de permitir analisar o lúmen dos vasos, facilitou o estudo da parede destes capilares, detidamente e em aumentos progressivos.

Para a realização deste trabalho, frequentamos o serviço de microscopia eletrônica do Instituto Agronômico de Campinas, pelo período de dois anos. Procuramos familiarizar-nos, pessoalmente, com as técnicas de fixação do material, inclusão e secção dos fragmentos, montagem em telas especiais e exame no microscópio eletrônico. O estudo da microscopia eletrônica - sempre representou uma pretensão antiga para completar nossa formação clínico-patológica.

#### Proposição do Trabalho -

Este trabalho tem como objetivo o estudo morfológico do capilar sangüíneo do coração humano, na cardiopatia isquêmica, através da microscopia eletrônica.

#### Referências bibliográficas -

As referências bibliográficas foram indicadas conforme os critérios estabelecidos pela Normalização da Documentação no Brasil.

## Revisão Bibliográfica -

A revisão bibliográfica foi realizada pela "National Library of Medicine-Medlars" - (Bethesda-Maryland).

Não encontramos referência bibliográfica relativa ao estudo dos capilares do coração humano, através da microscopia eletrônica, na cardiopatia isquêmica.

## Material e Métodos -

Foram estudados doze (12) doentes com cardiopatia isquêmica (quadro II), selecionados pelos seguintes critérios:

- 1.- história clínica de precordialgia relacionada aos esforços;
- 2.- grupo etário acima de quarenta - anos;
- 3.- algumas das seguintes alterações no eletrocardiograma: desnivelamento do segmento ST e ou inversão da onda T, com ramos simétricos; presença de sinais presuntivos de zona inativa do miocárdio.

Nestes casos, constatado o óbito, era retirado o coração em um período não maior que sessenta minutos após a morte e estudado da seguinte maneira:

- a.- verificação da área de necrose, de onde se retirava fragmento para exame através da microscopia fotônica ( fig II e IV);
- b.- obtenção de três fragmentos de tecido aparentemente são que circundava a área de necrose macroscópica, situados a mais ou menos 1 cm., 1 1/2 e 2 cm., do contorno da área de infarto. Nos casos em que não se observava área macroscópica de infarto, os fragmentos eram obtidos do local em que o eletrocardiograma indicava comprometimento miocárdico. Esses fragmentos eram examinados através da microscopia fotônica e através da microscopia eletrônica.

Para estudo através da microscopia fotônica, os fragmentos foram incluídos em parafina e as secções coradas com hematoxilina-eosina. No exame destes fragmentos, analisavam-se de modo especial as arteríolas coronárias, de forma a completar o estudo do sistema arterial-coronário-macroscópico;

- c.- coronariografia "post-mortem", realizada através da canulação dos troncos das artérias coronárias direita e esquerda, injetando-se manualmente solução de bário ( Celobar) no sistema coronariano. A observação do enchimento dos vasos coronarianos nos orientava sobre a intensidade da pressão de injeção (figura 1). Durante a injeção do bário, o espécime era filmado, usando-se aparelho de R-X marca Phillips, em posição oblíqua anterior direita, oblíqua anterior esquerda, usando-se ampliações de cinco e nove polegadas. Os filmes eram analisados, cuidadosamente, no sentido de verificar alguma obstrução das artérias coronárias (fig. III e V);
- d.- dissecação das artérias coronárias, cuidadosa e detalhadamente, observando-se o lúmen dos vasos, irregularidades da íntima, placas de aterosclerose, presença de trombose, etc. Nos locais suspeitos de obstrução vascular, procedeu-se ao corte seriado dos vasos, com intervalo de aproximadamente 1 mm. em toda a extensão do segmento ocluído;

le.- em seguida o espécime era submetido a exame anátomo-patológico de rotina.

Usando-se critérios clínico-patológicos, os casos foram divididos em dois grupos-:

Grupo A - correspondeu aos pacientes - que apresentavam cardiopatia isquêmica com sintomas clínicos e alterações eletrocardiográficas e nos quais o exame anátomo-patológico mostrou área de infarto do músculo cardíaco. Este grupo englobou sete (7) casos, de número 6,7,8,9,10, 11 e 12.

Grupo B - reuniu os pacientes com cardiopatia isquêmica, caracterizada pelos sintomas clínicos e pelo eletrocardiograma, mas sem área de infarto através do exame anátomo-patológico do coração. Foram estudados cinco casos de número 1,2,3,4 e 5.

Os casos do grupo A foram separados em dois sub-grupos, A1 e A2. O sub-grupo A1 correspondeu aos pacientes com cardiopatia isquêmica e necrose do músculo cardíaco, com obstrução evidente de vasos coronarianos calibrosos, a qual restringia o lúmen do vaso a mais de 80%. Neste grupo podia-se vincular a isquemia miocárdica à restrição do fluxo sanguíneo coronário (casos 6,7 e 10) (fig IV e V). O sub-grupo A2 reuniu os casos com cardiopatia isquêmica, infarto do miocárdio, mas com sistema coronariano completamente pervio (casos de número 8,9,11 e 12) fig. I, II e III).

Assim:

Pacientes com cardiopatia isquêmica,

A1-Com obstrução coronariana

Grupo A - Com infarto

A2-Sem obstrução coronariana

Grupo B - Sem infarto

Como grupo "normal", estudamos 10 pacientes, através do seguinte critério (Quadro I):

Pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, por apresentarem cardiopatia congênita ou adquirida, situados em grupo etário de menos de vinte (20) anos. Nestes doentes, o fragmento para exame histológico através da microscopia eletrônica e fotônica, foi obtido da face anterior do ventrículo esquerdo, antes que se instalasse a parada anóxica do coração.

Estudo pela microscopia eletrônica -

O fragmento obtido para exame através do microscópio eletrônico era submetido à seguinte técnica de preparo (Wycoof, 1949; Palade, 1952; Mercer & Birbeck, 1961; Pease, 1964; Sorwal, 1967):

- 1.-fixação em glutaraldeído a 3% em tampão fosfato 0,05M com pH 7,2, por 1 a 2 horas a 4°C;
- 2.-lavagem com tampão fosfato (72ml. de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> e 28ml. de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) em solução 0,2M com pH 7,2;
- 3.-pós-fixação com ácido ósmico preparado da seguinte maneira: 1 ml. de OsO<sub>4</sub> a 4% + 3ml. de tampão fosfato, durante 1 a 3 horas, a 4°C.;
- 4.-desidratação em acetona, usando-se soluções em concentrações crescentes, 30%, 50%, 70% e 100%, durante 5 minutos cada uma;
- 5.-inclusão do material em EPON (Epon Resin 812 Shell Chemical Co.), preparado da seguinte



maneira:

mistura A (mole)	Epon 812 .....	62 ml.
	DDSA (dodecenil succinic anhydride)	100 ml.
mistura B (dura)	Epon 812 .....	100 ml.
	NNA (methyl nadic anhydride)	89 ml.

Misturando-se A e B na proporção de - 1:1. A esta mistura acrescenta-se DMP-30 (tridimethylaminomethyphenol) 1,5 a 2% como catalisador.

O tecido, após desidratação, é transferido para uma mistura EPON / acetona (1:1), onde fica de 1 a 2 horas; a seguir, passado para a resina pura, onde fica uma noite na geladeira. No dia seguinte é posto a polimerizar no molde ou cápsula de gelatina a 60°C., durante 2 a 3 dias;

6.- seção do tecido e montagem em telas. O fragmento incluído foi seccionado em ultra-microtomo Porter-Blum MT1 e as seções montadas em telas recobertas por uma película de parlódio;

7.- contração das seções se fez em acetato de uranila, solução aquosa a 3%, durante 1 a 2 horas, sendo lavadas e secas. Depois foram colocadas em contato com solução de citrato de chumbo (1,33g Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + 1,176g NO<sub>3</sub> (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>) 2H<sub>2</sub>O destilada), durante 1 a 2 minutos, lavadas em água destilada e deixadas a secar.

### Microscópio eletrônico -

Para exame dos fragmentos usou-se microscópio eletrônico Siemens (Emiskop IA). (Burton & Kohl, 1942; Zworkin & cols., 1945; Wycoff, 1949; Cosslett 1951; Fischer, 1954; Wycoff, 1958).

Os fragmentos foram examinados em toda a sua extensão, usando-se aumentos diversos para análise detalhada das estruturas, documentando-se em fotografias os dados mais representativos do tecido miocárdico examinado.

## Resultados -

### Estudo dos capilares no grupo "Normal".

O estudo do coração, neste grupo, compreendeu o exame de fragmentos do miocárdio, através da microscopia eletrônica, em que se deu especial atenção aos capilares sangüíneos.

O aspecto do miocárdio, neste grupo controle, corresponde ao descrito pelos diversos autores, que estudaram o coração pela microscopia eletrônica em animais de experimentação (Bennet, 1960; Huxley, 1960; Badran & cols., 1969; Burch & Sohal, 1969; Hatt & Grosgeat, 1970; Hatt & Grosgeat, 1970).

Verificamos que as células musculares miocárdicas estão revestidas pela membrana celular ou sarcolema, que aparece como uma membrana uniforme, apresentando pontos de microinvaginações de pinocitose. A membrana da célula miocárdica, freqüentemente, se inflete para o interior do citoplasma, formando os túbulos endoplasmáticos transversais (sistema T) (figura VI).

No interior da célula estão os elementos contráteis, representados pelos sarcômeros que mostram as estrias transversais características, determinadas pela disposição dos miofilamentos (figura VI).

Entre as miofibrilas, observam-se os mitocôndrios, o retículo sarcoplasmático (figura VI) e mais raramente os lisosomos e o sistema de Golgi.

Os mitocôndrios encontram-se em grande número na célula do músculo cardíaco humano.

O citoplasma da célula cardíaca é pouco abundante e contém, dispersos no seu interior, grânulos

de glicogênio. Os discos intercalares são facilmente identificáveis. O núcleo, alongado segundo o maior eixo da célula, é revestido pela membrana nuclear e tem a cromatina homogeneamente distribuída no seu interior.

#### Capilares sangüíneos do miocárdio (figuras VI e VII)

O capilar sangüíneo do coração do grupo "normal", está constituído por três túnicas, interna média e externa (figura VI e VII). A túnica interna está representada pela célula endotelial que contém as membranas celulares, o citoplasma e o núcleo. A membrana interna da célula endotelial capilar delimita o lúmen de vaso e, portanto, é a membrana que se põe em contato com o sangue. A membrana externa da célula endotelial está apoiada sobre a túnica média. As membranas da célula endotelial apresentam-se como estruturas uniformes em todo seu contorno, exceto ao nível das junções celulares ou nos pontos onde se formam as vesículas de pinocitose.

O citoplasma da célula endotelial capilar contém as estruturas normais das células vivas, como o retículo endoplasmático, os mitocôndrios, o complexo de Golgi, corpúsculos densos e as vesículas citoplasmáticas. O núcleo é claramente visível.

Evidentemente que a presença dos ele

mentos celulares na secção que se examina dependerá do nível do corte. Assim, em algumas secções, não se observa o núcleo da célula, mas que certamente estará em um plano diferente do da secção examinada.

Analisando-se a relação das membranas interna e externa da célula endotelial capilar, verificamos que em segmentos do contorno do vaso, estas membranas são regulares, lisas e separadas, evidentemente, por citoplasma. Em outros segmentos do contorno do vaso, as membranas se aproximam uma da outra, esvasiando deste local os componentes do citoplasma, entortilham-se, formando inúmeras vilosidades.

No lúmen dos capilares encontramos com freqüência a presença de uma ou duas células sangüíneas: glóbulo vermelho ou branco.

A túnica média é constituída fundamentalmente pela membrana basal, que aparece como uma camada acelular, distinta e usualmente de material amorfo. Em áreas do corte, aparecem os pericitos, às vezes envolvidos entre os folhetos da membrana basal, topografia esta que os distingue da célula endotelial.

A túnica externa é a mais difícil de ser analisada, pois aparece como camada descontínua, constituída de elementos fibrilares, elásticos e colágenos. No seu contorno externo está o espaço pericapilar, onde se encontram elementos celulares, macrófagos, fibroblastos, etc.

Um aspecto que nos parece importante, é

aquele que analisa a relação estrutural entre o capilar e o tecido cardíaco. Entre a túnica externa do capilar e a membrana da célula cardíaca ou sarcolema, está o espaço intersticial, onde se observam fibras de aspecto colágeno ou elementos celulares como fibroblastos e macrófagos.

#### Estudo dos doentes com cardiopatia isquêmica -

O exame dos capilares do coração nos casos situados no Grupo A1, isto é, pacientes com infarto do miocárdio e obstrução do vaso coronário calibroso e responsável provável pela área de infarto, revelou as seguintes alterações (figuras VIII, IX, X, XI) :

1.- intenso edema da parede dos capilares, que afasta e distende as membranas da célula endotelial;

2.- processos degenerativos das organelas da célula endotelial capilar, principalmente dos mitocôndrios e sistema reticular sarcoplasmático. Nos mitocôndrios verificou-se diminuição do número e extensão das cristas mitocondriais. O sistema reticular revelava vesiculação evidente;

3.- em quase todos os casos observou-se a presença de corpúsculos eletrón-densos e situados no citoplasma celular;

4.- o lúmen dos capilares habitualmente apresentava um ou dois elementos figurados do sangue, mas, em muitos casos, observou-se intensa congestão intracapilar pelos glóbulos vermelhos que se agregavam no interior do vaso ;

5.- não observamos alterações significa

tivas na membrana basal dos capilares.

6.- a túnica externa dos capilares tornava-se de difícil identificação, pois os elementos fibrilares constituintes se separavam pelo edema;

O exame da parede dos capilares, membranas de revestimento e citoplasma, devido e em aumentos progressivos, não permitiu evidenciar deposição de alguma substância amorfa nestes locais:

As alterações sobre os capilares do coração foram observadas em áreas situadas a 1, 1 1/2 e 2 cms, da área de infarto, de onde foram obtidos fragmentos para estudo.

7.- alteração importante, que compromete os capilares, mesmo na área mais distante do infarto macroscópico é a ruptura da parede capilar, com extravasamento dos elementos do sangue para o interstício do miocárdio;

8.- o espaço intersticial peri-capilar, mostrou acentuado edema nestes locais, com distensão e afastamento do contorno externo do capilar sangüíneo e o sarcolema das células miocárdicas. Também neste local não se observou deposição de material hialino.

Estas foram as principais alterações - observadas nos capilares do coração, no infarto do miocárdio, encontrando-se discretas variações na intensidade das lesões descritas, conforme o caso estudado e a área de onde se obteve o material.

As células do músculo cardíaco (figura VIII, IX, X e XI), estudadas nestes fragmentos, de tecido, que circundam a área de infarto, mostram alterações evidentes, com intenso comprometimento dos mitocôndrios que se apresentam entumescidos, com degeneração e, em áreas, desaparecimento das cristas mitocondriais. O sistema reticular sarcoplasmático mostrava acentuada vesiculação dos elementos tubulares. Em algumas áreas verificou-se intensa concentração de lisossomos. Dependendo da área e do caso estudado, havia alterações mais ou menos acentuadas das miofibrilas, com perda da estriação transversal. Separando as fibras e as estruturas intracelulares, observou-se intenso edema.

Estas alterações observadas na célula muscular cardíaca, no infarto do miocárdio, se assemelham às descritas pelos autores, em estudo experimental, em que se produziu anóxia miocárdica (Bryant & cols., 1958; Caulfield & Khionsky, 1959; Jennings & cols., 1959; Bahar & Jennings, 1961; Long & cols., 1962; Haysman & Poche, 1965; Herdson & cols., 1965; Jennings & cols., 1965; Sulkin & Sulkin, 1965; Korb & Tortovic, 1959; Denker & cols., 1969; Jennings, 1969; Poche, 1969; Dusek, 1971).

O estudo dos capilares do coração, nos casos situados no grupo A2, pacientes com infarto do miocárdio, mas sem obstrução de vaso coronário calibroso, mostrou alterações semelhantes às descritas para o grupo A1.

O estudo dos capilares do coração, no grupo B, ou seja, pacientes com cardiopatia isquêmica, caracterizada clinicamente por dor precordial e altera



ções da repolarização ventricular ao eletrocardiograma, mas sem área de infarto macroscópico ao exame do coração, não permitiu verificar alterações evidentes dos capilares sangüíneos. Com exceção de dois casos (4 e 5) o aspecto dos capilares não diferia do apresentado pelos capilares tidos como normais. Nos casos 4 e 5, verificou-se discreto edema da célula endotelial capilar. Neste grupo, também não se observou obstrução do lúmen dos vasos coronarianos de maior calibre, notando-se apenas lipidose e raras placas de aterosclerose, que não modificavam o lúmen do vaso.

## Comentários e Discussão -

A função normal do coração, a de impulsionar o sangue através do sistema vascular, para a nutrição dos diversos órgãos e tecidos, depende de uma das suas características fundamentais, a contratilidade da musculatura cardíaca. Certamente que a harmonia da contração do coração, se relaciona também à cronologia da ritmicidade cardíaca e à distribuição adequada do estímulo elétrico aos elementos musculares responsáveis pela contração. Todo o conjunto de estruturas, funcionando harmonicamente, garante um rendimento cardíaco eficaz, que determina a chegada de sangue às células de todos os órgãos e tecidos do organismo, propiciando condições para que se mantenham vivas e desempenhem as suas funções.

Para a execução adequada das funções cardíacas, contratilidade, automaticidade, excitabilidade, etc., há necessidade de um metabolismo satisfatório da célula cardíaca.

A função do coração está relacionada com os miofilamentos que constituem os sarcômeros. Estes miofilamentos, interagindo com íons determinados, proteínas como as meromiosinas, tropomiosinas e troponinas (Katz & Hecht, 1969), tornam-se sensíveis à excitação que determina a contração. A energia necessária ao processo de contração assim como ao equilíbrio metabólico que mantém a célula cardíaca viva, é produzida nos mitocôndrios. Nestas organelas se processam as reações bioquímicas aeróbicas, do ciclo do ácido tricarbô

xílico. O grande número de mitocôndrios, na célula cardíaca, nos dá uma idéia da magnitude da produção de energia do coração e da enorme necessidade de oxigênio da célula muscular cardíaca (Jennings, 1965). Inúmeras outras organelas, participam da harmonia funcional da miocélula, como o sistema tubular sarcoplasmático, atuando nas transferências iônicas e provavelmente coordenando os processos de excitação-contracção-relaxamento das fibras (Hatt & Grosogeat, 1970). Organelas de reparação como os lisosomos, estruturas de síntese protéica e a membrana celular regulando as trocas iônicas e de outras substâncias, constituem o complexo estrutural da célula miocárdica (Huxley, 1960; Hatt & Grosogeat, 1970).

Toda a atividade dos elementos celulares depende da presença de oxigênio e substrato protéico, hidrocarbonado, lipídico, que chegam através dos vasos coronarianos. Estes elementos são imprescindíveis ao metabolismo normal da célula para a sua consequente função adequada (Bing, 1951; Bing, 1963).

Há um equilíbrio, sobretudo entre a oferta e o consumo de oxigênio, para que se processe eficazmente a função da célula miocárdica. Para que se realize a função do coração como um todo, há necessidade de um metabolismo perfeito das células do sistema de condução, também este dependente da nutrição sanguínea adequada.

A experiência clínica demonstra que as causas de morte em pacientes com cardiopatia isquêmica

devem-se a uma incapacidade contrátil do coração que leva ao choque ou ao edema agudo dos pulmões, ou então a distúrbios do ritmo cardíaco por comprometimento - das propriedades de condução e excitabilidade do coração (Friedberg, 1966).

O equilíbrio entre a oferta de sangue ao coração e o consumo de  $O_2$ , pode ser alterado por fatores que comprometam o fluxo sanguíneo miocárdico e ou por situações que determinem aumento do consumo de oxigênio pelas fibras musculares do coração.

De modo geral, o fluxo sanguíneo miocárdico depende de fatores hemodinâmicos que impulsionam o sangue através das coronárias e da perviabilidade anatômica deste sistema vascular, que serve como condutor do sangue até as células miocárdicas. Depende também da resistência do sistema de desague, desde o sistema venoso intra-miocárdico até o seio coronário no átrio direito. A perfusão tecidual está relacionada com a permeabilidade dos espaços intersticiais do coração, com o sistema linfático, assim como com o estado funcional dos vasos de Thebesius.

Participação extremamente importante, dentre os mecanismos que influem sobre o fluxo sanguíneo miocárdico, tem a contração muscular sobre os vasos coronarianos intra-miocárdicos. Assim, durante a sístole, ocorre esmagamento dos vasos intra-murais, que por aumento da resistência, neste local, restringe o fluxo de sangue às células cardíacas. Dependendo da relação de duração entre a sístole e a diástole, este

fator pode participar de maneira mais acentuada na hemodinâmica da circulação coronariana (Greg,1963).

Na cardiopatia isquêmica, grande importância se tem dado ao sistema arterial coronariano. As artérias coronárias, quando comprometidas na sua estrutura anatômica, reduzem ou impedem a chegada do sangue ao miocárdio. Além de lesões anatômicas do sistema vascular coronariano, é preciso levar em conta as reações espásticas que podem ser prolongadas e representar fator importante na isquemia miocárdica (Friedberg & Horn,1939).

Com o aparecimento das técnicas de estudo do sistema arterial coronário, "in vivo", pode-se avaliar a presença e intensidade do comprometimento orgânico e funcional espástico coronariano. Através das técnicas terapêuticas cirúrgicas, é possível atenuar os efeitos da obstrução vascular. (Sonnes & Shirey,1962 ; Effler & cols.,1965; Sewell,1966; Effler & cols.,1970).

Do ponto de vista do consumo de oxigênio miocárdico, é preciso relacionar aquele necessário à manutenção da miocélula e o necessário ao exercício da função contrátil. Aqui se torna importante assinalar que a intensidade do consumo relacionado à função de contração pode variar, dependendo da intensidade do trabalho cardíaco imposto pela atividade física, reações a "stress", alterações do ritmo e outras causas - que exigem aumento do rendimento cardíaco. Inúmeros outros fatores são importantes, por sua influência, sobre o consumo de oxigênio miocárdico, dentre eles a ação de substâncias efetoras, a tensão intramiocárdica, a fre

quência cardíaca, o estado contrátil, etc. (Klocke & cols., 1954; Raab, 1956; Katz & Fineberg, 1958; Cain & cols., 1962; Levine & Wagman, 1962; Podolsky, 1962; Hill, 1964; Sarnoff & cols., 1965; Sonnenblik & cols., 1965; Wolfson & cols., 1966; Sonnenblik & cols., 1968).

Como resultado final da ação destes i números mecanismos, com intensidade e ação variáveis, pode desequilibrar-se a relação entre a oferta e o consumo de oxigênio e alterar-se o metabolismo miocárdico. Numa fase inicial ocorre um metabolismo anaeróbico, que conduz à diminuição do pH intra-celular que, por si mesmo, influencia o meio iônico adequado às reações bi químicas da célula, tornando-se componente agravante (Opie, 1965; Jennings, 1969).

Certamente que todos esses fatores co nhecidos, e ainda a ação de outros não bem determinados, participam dos mecanismos etiopatogenéticos da cardio patia isquêmica.

A análise dos resultados deste traba lho, onde se estudaram os capilares do coração em casos de cardiopatia isquêmica, requer interpretação muito cuidadosa, pelo pouco que se conhece sobre as funções das estruturas celulares e pelas consequências que in terpretações precipitadas possam acarretar sobre a ev lução dos conhecimentos desta doença.

Outro aspecto importante para ser con siderado, seria o da validade dos resultados obtidos, considerando-se o número de casos. Certamente que se ria desejável o estudo de um maior número de casos pa

ra se analisarem outros aspectos da etiopatogenia da cardiopatia isquêmica. Entretanto, em face da homogeneidade dos aspectos observados nos capilares sanguíneos, este estudo parece-nos válido, embora a complexidade do tema sugira o prosseguimento da pesquisa para melhor definição e caracterização da cardiopatia isquêmica.

Nos casos de infarto agudo do miocárdio, com obstrução dos vasos coronarianos de maior calibre, admitimos que as alterações dos capilares nas áreas peri-infartadas possam ser interpretadas como conseqüentes à restrição do fluxo de sangue. Isto é, as alterações que ocorrem nos capilares teriam a mesma origem e são semelhantes às que ocorrem nas células miocárdicas. Seriam processos degenerativos das estruturas celulares do capilar conseqüentes à interrupção brusca da corrente sanguínea nestes locais, com anóxia resultante.

Uma vez instaladas as lesões capilares, elas podem agravar o defeito circulatório local, impedindo as trocas entre o sangue e a célula miocárdica - ou facilitando fenômenos de trombose intracapilar.

Admite-se que a parede da célula do capilar normal mantém um potencial elétrico, que interage com o potencial elétrico do sangue, representando a diferença entre eles, o chamado potencial zeta. As alterações na célula do capilar, certamente, mudarão o potencial hidrogênio-iônico da parede celular, modificando o potencial zeta, e, conseqüentemente, alterando a viscosidade do sangue nestes locais (Clifford, 1963 ;

Saywer,1963). Outros autores têm relatado fenômenos de agregação intravascular, responsabilizando-os pelo agravamento da anóxia e facilitando outras formas de tromboembolismo (Lutz,1951; Gelin,1957; Long & cols ., 1962). Nós encontramos, nos casos de infarto do miocárdio, fenômenos de agregação intravascular. Interpretamos estas alterações como conseqüentes à modificação do potencial elétrico da parede do capilar e como devidas à diminuição da velocidade do fluxo sangüíneo em nível capilar. Estes fenômenos de agregação intracapilar foram observados tanto em casos de infarto de miocárdio, com obstrução de vasos coronários, como naqueles em que o vaso estava p<sub>er</sub>vio. A presença do fenômeno de agregação intravascular não nos pareceu muito importante nos casos estudados, desde que não se encontrava difusamente, mas podendo representar alteração agravante na microcirculação.

Importante é considerar que nas áreas peri-infartadas, mesmo as situadas a 2 cm. do contorno macroscópico do infarto, observamos alterações evidentes da parede capilar, com processos degenerativos da estrutura celular. Verificamos também ruptura da parede capilar, com extravasamento de sangue para o interstício miocárdico.

Quando se têm na lembrança as técnicas cirúrgicas, para revascularização do miocárdio, através de ponte de veia safena, não se pode deixar de imaginar que a restauração abrupta do fluxo sangüíneo nestes locais, deverá agravar o extravasamento de sangue para o espaço intersticial pericapilar e agravar as al



terações ali existentes. Entretanto, trabalho que estuda a revascularização do miocárdio no infarto recente, mostra uma incidência de sucesso altamente positiva (Macruz R. & cols., 1971), o que nos leva a admitir que mesmo as alterações, em termos de microscopia eletrônica, agravadas pela restauração da pressão do fluxo sanguíneo, são menos significativas do que o benefício da nutrição miocárdica, considerando-se o coração como um todo. A estabilização dos potenciais elétricos celulares e a possível recuperação de áreas onde as lesões capilares não ocorrerem, podem justificar um resultado final benéfico.

O estudo dos capilares do coração, nos casos com infarto recente do miocárdio, sem obstrução dos vasos coronários de maior calibre, permitiu evidenciar alterações dos capilares, nas áreas situadas na circunvizinhança do infarto macroscópico. Observaram-se lesões na célula endotelial capilar, com entumescimento da parede, degeneração das organelas intracitoplasmáticas, degeneração nuclear, edema no interstício pericapilar, além das alterações degenerativas das células miocárdicas. Apesar do cuidado com que estudamos a célula do capilar, a membrana basal e o interstício, não se observou qualquer deposição de substância amorfa, nem houve qualquer evidência de alteração na estrutura da membrana celular, às quais se pudesse atribuir a causa do infarto.

A atenção em se estudar possível deposição de material hialino, na parede dos capilares, tem objetivo de procurar um possível mecanismo etiopatogênico, na cardiopatia isquêmica.

Como se sabe, no "diabetes mellitus", ocorre deposição de substância hialina na parede dos capilares, e também nas arteríolas de diversos órgãos e tecidos - (Ballantyne, 1945; Farquar, 1957; Bergstrand & Bucht, 1959; Moore e Sommers, 1962), representando fator de isquemia nestes órgãos e tecidos. Devido à elevada incdência de cardiopatia isquêmica em pacientes diabéticos, não seria improvável um mesmo mecanismo fisiopatogênico responsável pela isquemia miocárdica.

Nestes casos não se pode entender as alterações dos capilares como conseqüentes à isquemia devida à ausência de fluxo sangüíneo, desde que todo sistema coronário situado a montante está p<sup>er</sup>vio. Pela coronariografia "post-mortem" e dissecação dos vasos coronários foi possível excluir lesão orgânica nos vasos de maior calibre.

Constitui ainda ponto de discussão, o mecanismo fundamental responsável pelo infarto recente do miocárdio, nos casos com artérias coronárias p<sup>er</sup>vias.

Uma possibilidade seria admitir que as alterações observadas nos capilares, neste grupo de pacientes, pudessem ser primárias e responsáveis pelo infarto do miocárdio. Outra possibilidade seria admitir que o comprometimento do fluxo sangüíneo, se fizesse em nível arteriolar. O exame das arteríolas do miocárdio, nestes casos, através da microscopia fotônica, não revelou alterações, exceto no caso número dez, em que se observou, na área bem próxima à região do infarto, necrose da parede arteriolar. Não pretendemos, sem

restrições, vincular o infarto do miocárdio, nestes casos, com artérias coronárias p<sub>é</sub>vias, às lesões capilares e arteriulares encontradas. É bom lembrar contudo que, em algumas patologias como certos estados de hipersensibilidade (Rich & Gregory, 1947), ocorrem lesões prevalentes das arteríolas. Como possibilidade, por isso, as lesões capilares e arteriulares por nós observadas, podem desempenhar algum papel como agentes causais do infarto do miocárdio.

De qualquer forma as alterações observadas neste grupo de casos, com infarto recente do miocárdio sem obstrução coronariana, são muito semelhantes às encontradas naqueles casos em que se observou obstrução das artérias coronárias. Isto sugere que estas alterações sejam secundárias aos mecanismos que comprometeram o tecido cardíaco levando-o ao infarto. Nestas considerações, não se pode esquecer a possibilidade de mecanismos espásticos coronarianos, que poderiam constituir fator responsável pelo início do processo de isquemia, lesando arteríolas, capilares e fibras miocárdicas sem que as artérias mesmas apresentassem lesão evidenciável ao estudo anátomo-patológico.

O estudo dos capilares do coração no grupo B (aqueles pacientes com isquemia miocárdica, com expressão clínico-eletrocardiográfica, mas sem infarto do miocárdio ao exame anátomo-patológico) não mostrou alterações dos capilares sangüíneos, quando comparados com os do grupo "normal". Somente em dois casos, verificaram-se discretas alterações que, na nossa interpretação, participam do processo de isquemia miocárdica

global. Por coincidência, neste grupo de casos, não havia obstrução dos vasos coronários a não ser placas rasas de aterosclerose, lipoidose, que não modificavam a luz do vaso.

Ao se considerar a etiopatogenia da cardiopatia isquêmica, nos casos em que o sistema coronário está p<sub>é</sub>rvio, não se pode deixar de enfatizar o grande número de fatores, causais ou agravantes, que produzem o infarto do miocárdio ou determinam o seu prognóstico.

De modo geral admitimos que a cardiopatia isquêmica tem expressão em uma síndrome clínica de etiologia e fisiopatogenias complexas, cuja orientação propedêutica, além da coronariografia, deve estender-se para caracterizar os fatores de consumo miocárdico e outros, de tal forma que a conduta terapêutica deva ser cirúrgica quando justificada, mas sempre dirigida ao fator causal fundamental e variável para cada caso.

## Conclusões -

O estudo dos capilares do coração, na cardiopatia isquêmica, conforme material e métodos utilizados neste trabalho, permite concluir:

1. No infarto recente do miocárdio, os capilares da zona peri-infartada, mostram alterações evidentes quando comparados com os capilares do coração "normal", que são as seguintes:

a- intenso edema da célula endotelial capilar, com afastamento e distensão das membranas celulares;

b- processos degenerativos de graus variáveis das organelas da célula endotelial;

c- presença de corpúsculos densos à microscopia eletrônica, situados no citoplasma da célula endotelial;

d- intensa congestão capilar, com empilhamento de hemácias;

e- ruptura da parede capilar, com extravasamento de sangue para o interstício miocárdico;

f- ausência de material amorfo, depositado na parede capilar ou espaço intersticial pericapilar;

2. As alterações observadas nos capilares, nos casos com obstrução coronária e infarto, são interpretadas como conseqüentes ao processo de isquemia, produzido pela interrupção do fluxo sanguíneo, nestas áreas;

3. as alterações observadas nos capilares do coração, nos casos de infarto recente do miocárdio, sem obstrução coronariana, são semelhantes às observadas naqueles pacientes em que havia obstrução das artérias coronárias;

4. as lesões observadas na parede dos capilares, situados nas áreas peri-infartada, como ruptura e extravasamento de sangue para o interstício miocárdico, sugerem que a revascularização cirúrgica precoce, pode agravar as lesões nestes locais, pelo restabelecimento da pressão de perfusão sanguínea e acentuação da hemorragia intersticial;

5. nos casos de cardiopatia isquêmica, sem infarto do miocárdio e com coronárias p<sup>er</sup>vias, não foram observadas lesões importantes nos capilares. Somente em dois casos foi verificada discreta intumescência do citoplasma celular e degeneração das organelas intra-celulares.

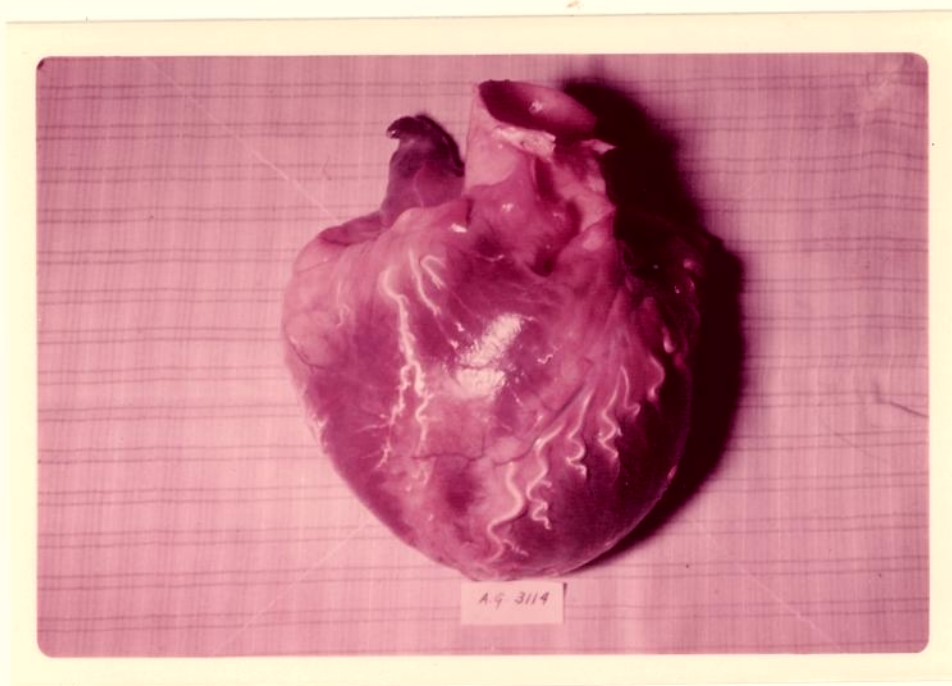


Figura I

Fotografia do coração do caso nº 9, que apresenta infarto do miocárdio, com artérias coronárias per vias. Observar as artérias coronárias epicardicas cheias de bário. Ver figuras II e III.



Figura II

Fotografia do coração do caso nº 9. Superfície de corte da parede anterior do ventrículo E.

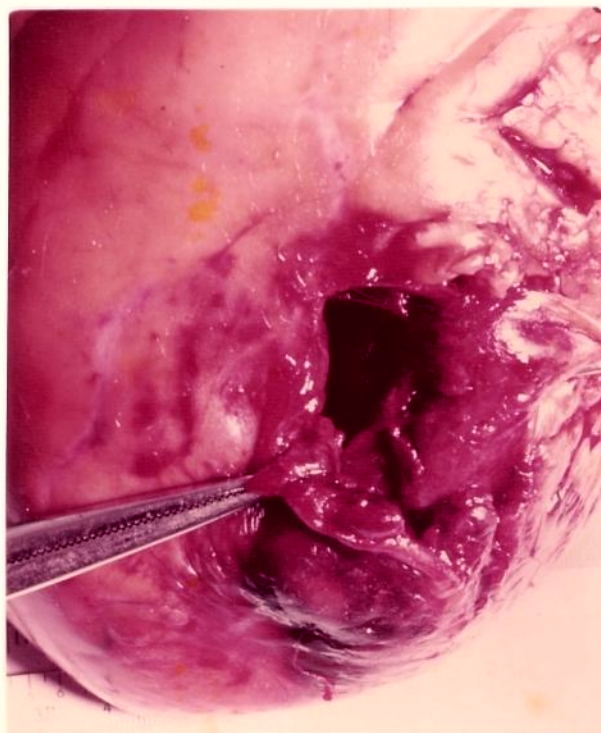
Focalizada área de infarto do miocárdio.

Ver figuras I e III.





Figura III  
Coronariografia do caso nº 9.-  
Notar que as artérias coroná-  
rias do ventriculo esquerdo es-  
tão p<sub>é</sub>rvias. Ver figuras I e II.



Figuras IV  
Fotografia do coração do caso nº 10.  
Observar infarto, transmural, do  
ventriculo esquerdo.  
Ver fotografia V.

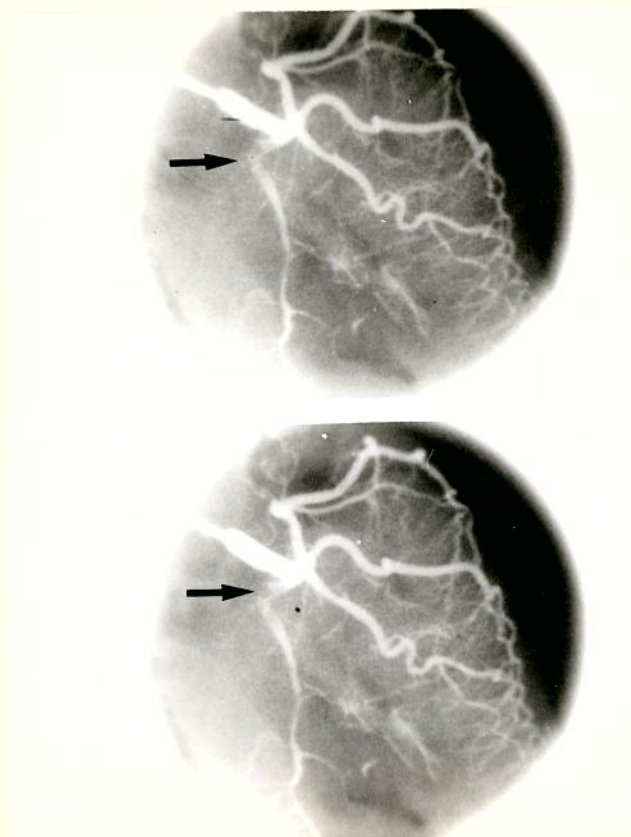


Figura V  
Coronariografia do caso nº 10. Observ  
var obstrução da artéria coronária  
descendente esquerda anterior (seta).



Figura VI - Elétron-micrografia (aumento 14000x) de miocárdio "Normal" .

- |                    |  |                |
|--------------------|--|----------------|
| H - Hemácia        | M - Mitocôndrio                          | F - Miofibrila |
| Z - Linhas Z       | I - Membrana Interna (célula endotelial) |                |
| B - Membrana Basal | E - Membrana Externa (célula endotelial) |                |
| N - Núcleo         | S - Sarcolema ou Membrana Celular        |                |

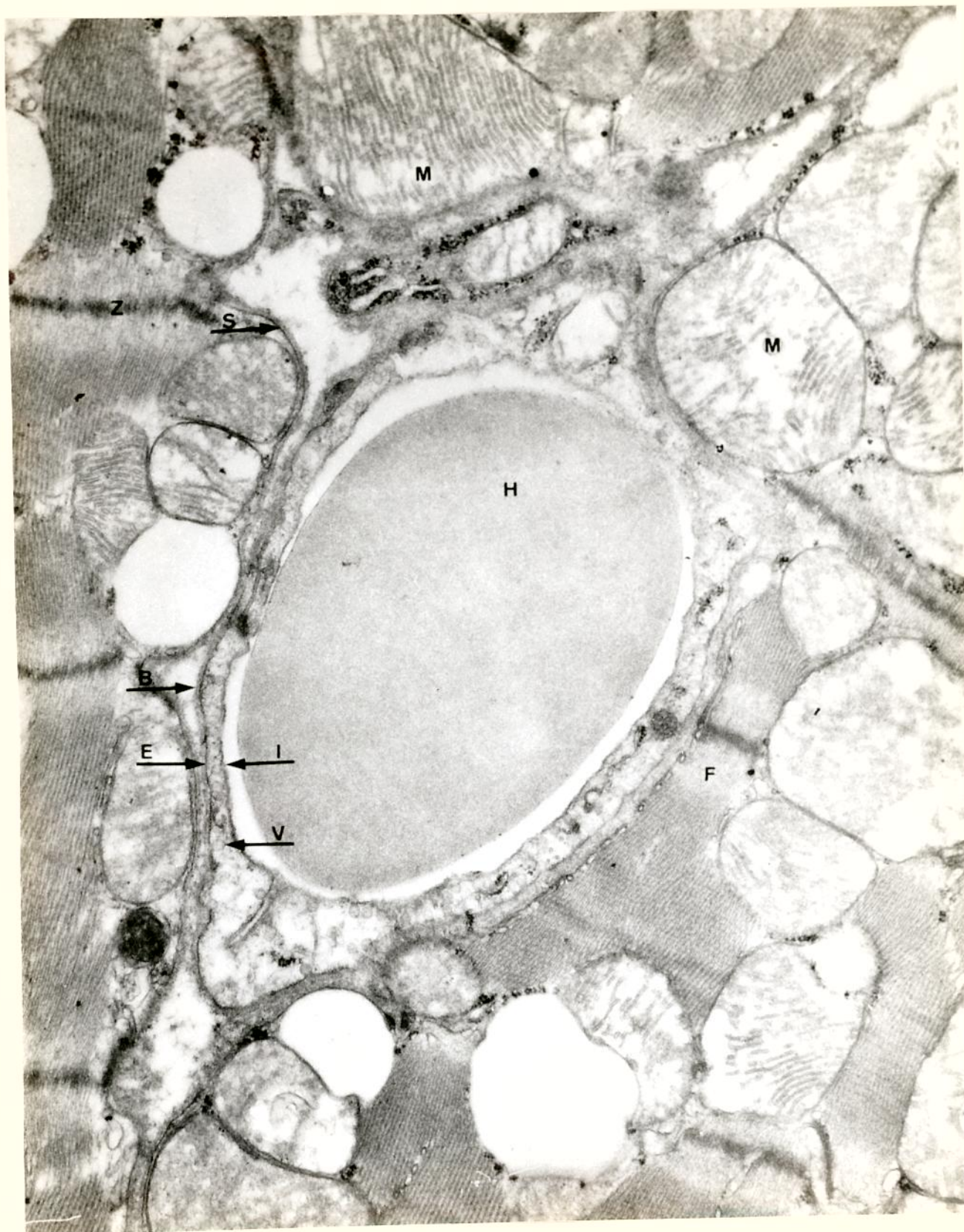


Figura VII - Elétron-micrografia (aumento.28000x) de miocárdio " Normal ",focalizando capilar sangüíneo .

H - Hemácia	M - Mitocôndrio	F - Miofibrila
Z - Linhas Z	I - Membrana Interna(célula endotelial)	
B - Membrana Basal	E - Membrana Externa(célula endotelial)	
V - Vesículas	S - Sarcolema ou Membrana Celular	

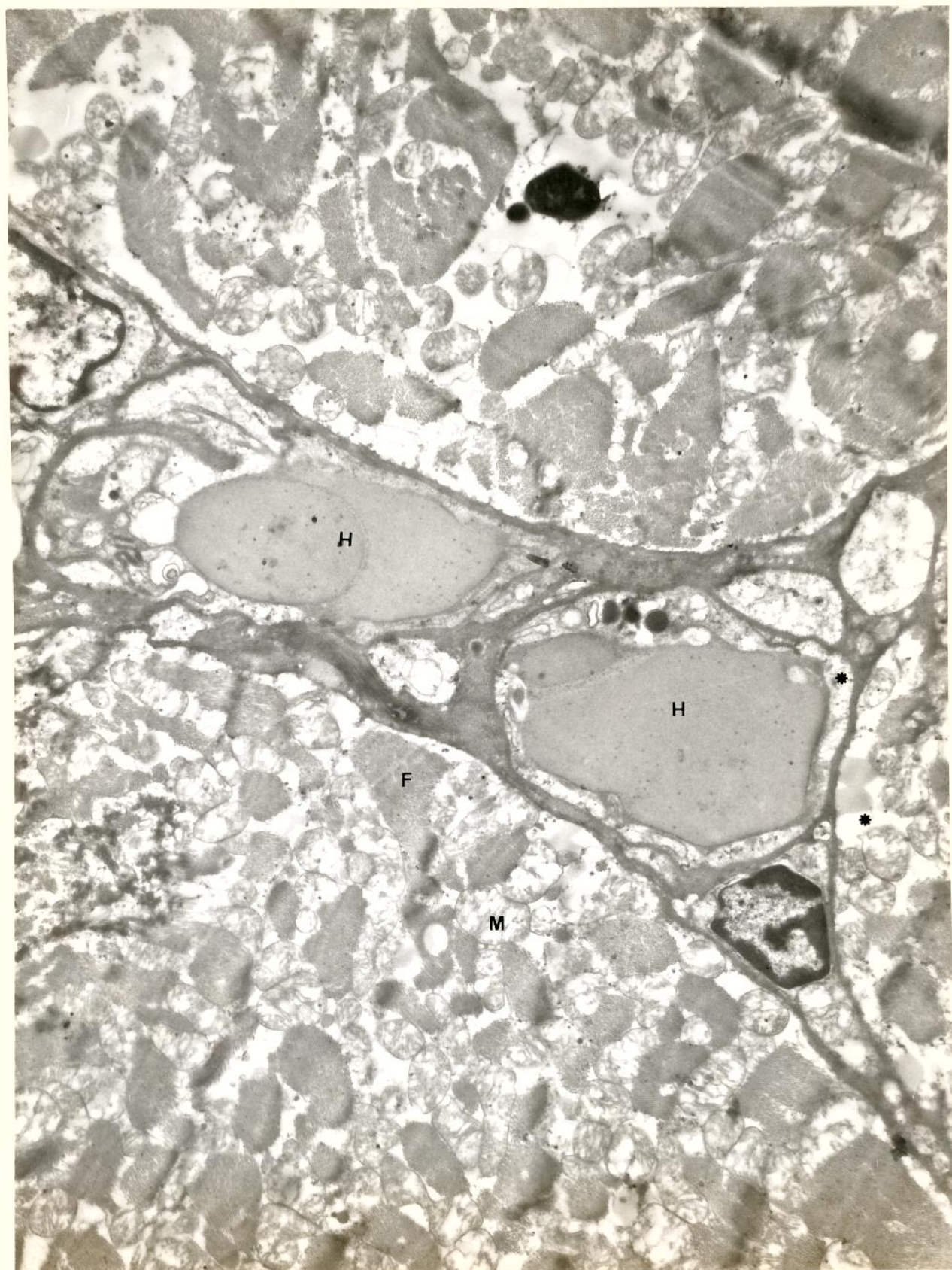


Figura VIII - Elétron-micrografia ( aumento 6000 x ), do coração isquêmico. Observar o intenso edema da célula endotelial capilar e do espaço intersticial miocárdico (asterisco) .

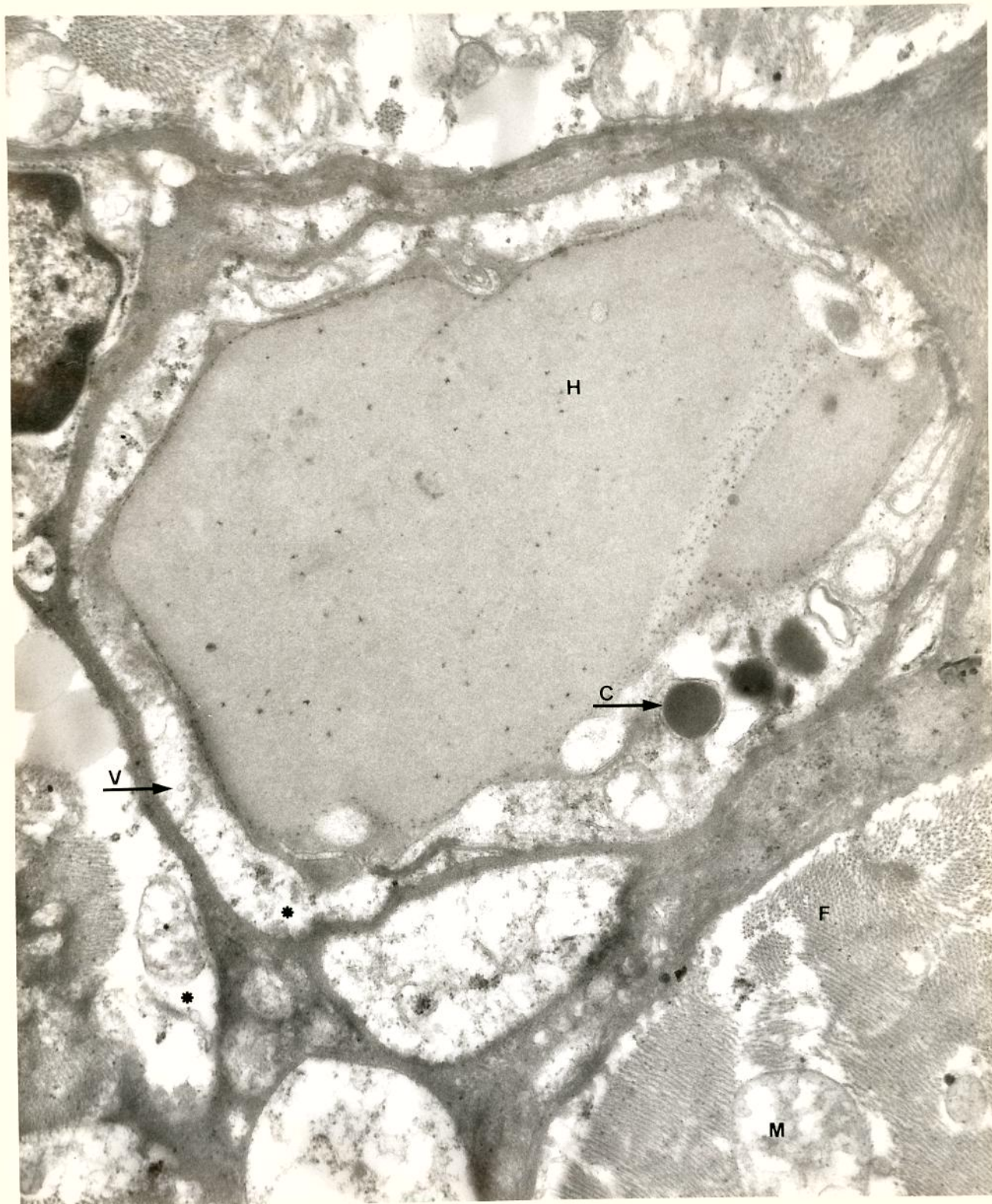


Figura IX - Elétron-micrografia(aumento 22000x)do coração is-  
quêmico, focalizando o capilar sangüíneo. Notar edema da célu-  
la endotelial capilar e do espaço intersticial miocárdico (as-  
terisco) .

H - Hemácia  
V - Vesículas

M - Mitocôndrio      F - Miofibrila  
C - Corpúsculos elétron-densos



Figura X - Elétron-micrografia (aumento 39000x) do coração isquêmico. Observar edema da célula endotelial capilar e do espaço intersticial miocárdico (asterisco) .

H - Hemácia

M - Mitocôndrio

F - Miofibrila





Figura XI - Elétron-micrografia(aumento 12000x)do coração isquêmico. A fotografia mostra intensa degeneração miofibrilar e focaliza empilhamento de hemácias no lúmen capilar.

H - Hemácia

M - Mitocôndrio

F - Miofibrila

QUADRO I

Nº	Nome	Identificação	Idade	Cardiopatía
1	M.R.D.	cate.78 (fm)	17	CIA
2	J.L.F.	cate.74 (fm)	20	EP
3	S.H.P.	cate.617 (IC)	5	CIV
4	S.M.F.	cate.578 (IC)	9	EP
5	A.O.	cate.82 (fm)	7	CIA
6	D.B.	cate.634 (IC)	8	PCA
7	G.P.M.	cate.87 (fm)	20	DMC
8	S.F.	cate.619 (IC)	6	CIV
9	D.A.B.	cate.95 (fm)	13	CIA
10	S.C.	cate.50 (fm)	7	EP

Quadro I - Relação dos casos do grupo "Normal".

fm - casos internados na Faculdade de Medicina - UNICAMP

IC - casos internados no Instituto de Cardiologia de Campinas

CIA - comunicação inter-atrial

CIV - comunicação inter-ventricular

EP - estenose pulmonar

PCA - persistência do canal arterial

DMC - disfunção mitral completa

QUADRO II

Nº	Nome	Identificação	Idade	Angina	E.C.G.	Coronárias	An.Patológica	Óbito	Cardiom.
1	J.L.F.	cate.559	56	classe II	alterações de T e ST	permeáveis 100%	S/infarto	PCR	+
2	J.H.T.	AG.0179	48	classe I	alterações de T e ST	permeáveis 100%	S/infarto	PCR	+++
3	J.H.D.	cate.553	43	classe I	alterações de T e ST	permeáveis 100%	S/infarto	PCR	+++
4	H.C.	AG.4286	71	classe I	alterações de T e ST-ZIAS	permeáveis 100%	S/infarto	PCR	++
5	J.B.	particular	42	classe IV	alterações de T e ST-ZIAS	permeáveis 100%	S/infarto	BAV	+++
6	A.P.	particular	67	classe IV	alterações de T e ST	obstrução 100% desc. esquerda	C/infarto	PCR	++
7	A.S.	AG.3571	57	classe II	alterações de T e ST	obstrução 80% desc. esquerda	C/infarto	BAV	+++
8	G.C.	AG.2863	80	classe I	alterações de T e ST	permeáveis 100%	C/infarto	PCR	++
9	F.J.R.	AG.3114	76	classe IV	alterações de T e ST	permeáveis 100%	C/infarto	PCR	++
10	V.T.	particular	58	classe IV	alterações de T e ST	obstrução 80% desc. esquerda	C/infarto	PCR	++
11	J.R.	particular	56	classe II	alterações de T e ST	permeáveis 100%	C/infarto	PCR	++
12	O.J.R.	particular	62	classe III	alterações de T e ST	permeáveis 100%	C/infarto	PCR	++

Quadro II - Relação dos pacientes com cardiopatia isquêmica.

PCR - parada cardio-respiratória.

BAV - bloqueio A-V total.

ZIAS - zona inativa antero-septal.

Cardiom.- cardiomegalia

Referências Bibliográficas

- . 1 - ALELLA, A.; WILLIAMS, F.L.; WILLIAMS, C.; KATZ, L.N. -  
Role oxygen and exogenous glucose and lactic acid in  
performance of heart.  
Amer.J.Physiol., Bethesda, 185:487, 1956.
  
- . 2 - BADRAN, A.M.; SOURUOR, A.H.; ELWI, A.M. - On the -  
structure of the cardiac muscle.  
J.Egypt.Med.Ass., Cairo, 52:875, 1969
  
- . 3 - BAHR, G.F.; JENNINGS, R.B. - Ultrastruture of normal -  
and asphyxic myocardium of the dog.  
Lab.Invest., New York, 10:548, 1961.
  
- . 4 - BALLANTINE, A.J. - Retinal changes associated with -  
diabetes and with hypertension; comparison an contrast.  
Arch.Ophtal., Chicago, 33:97, 1945.
  
- . 5 - BAROLDI, G. - Acute coronary occlusion as a cause of -  
miocardial infarct and sudden heart death.  
Amer.J.Cardiol., New York, 16:859, 1965.
  
- . 6 - BEGG, F.R.; KOROS, M.A.; MAGOVERN, G.L.; KENT, E.M; BRENT,  
L.B.; CUSHING, W.B. - The hemodynamics and coronary  
arteriopathy patterns during acute myocardial -  
infarction.  
J.Thoracic and Card.Surg., St. Louis, 58:647, 1969.

- . 7 - BENNET, H.S.; LUFT, J.H.; HAMPTON, J.C. - Morphological classification of vertebrate blood capillaries. Amer. J. Physiol., Bethesda, 196:381, 1959.
- . 8 - BENNET, H.S. - The structure of striated muscle as seen by electron microscope. In: BOURNE, G.H. - The structure and function of the muscle. New York, Acad. Press, p.137, 1960.
- . 9 - BERGSTRAND, A.; BUCHT, H. - The glomerular lesions of diabetes mellitus and their electron-microscope appearances. J. Path. Bact., Edinburgh, 77:231, 1959.
- .10 - BING, R.J. - The coronary circulation in health and disease as studied by coronary sinus catheterization. Bull. of the New York Acad. of Med., New York, 27:406, 1951.
- .11 - BING, R.J. - The anoxic heart. In: JAMES, N.T.; KEYES, W.J. - The etiology of myocardial infarction. Boston, Little Brown Co., p.175, 1963.
- .12 - BRUNS, R.R.; PALADE, J. - Studies on blood capillaries. J. Cell Biol., New York, 37:244, 1968.
- .13 - BRYANT, R.E.; THOMAS, W.A.; O'NEAL, R.M. - An electron microscopic study of myocardial ischemia in the rat. Circ. Res., New York, 6:669, 1958.

- .14 - BUCHNER,F.; WELLER,A.; HAAJER,B. - Koronar-infarct and Koronarin-suficienz. In: FRIEDBERG,C.K.; HORN,H. - Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion.  
JAMA, Chicago, 112:1675,1939.
- .15 - BURCH,G.E.; SOHAL,R.S. - Morphologic and pathologic - aspects of intercalated disc of the heart.  
Amer. Heart J., Washington, 78:358,1969.
- .16 - BURTON,E.F.; KOHL,W.H. - The electron microscope -  
New York, Reinhold publishing corporation, 1942.
- .17 - CAIN,D.F.; INFANTE,A.A.; DAVIES,R.E. - Chemistry of muscle contraction - Adenosine triphosphate and phosphoryl-creatine as energy supplies for single contractions of working muscle.  
Nature, London, 196:214,1962.
- .18 - CAULFIELD,R.E.; KHIONSKY,B. - Myocardial ischemia and early infarction: an electron microscopic study.  
Amer.J.Path., Boston, 35:489,1959.
- .19 - CLAWSON,B.J. - Incidence of types of heart disease among 30265 autopsies with special reference to age and sex.  
Amer.Heart J., Washington, 22:607,1941.

- .20 - CLIFFORD, O.G. - Determinants of blood viscosity. In :  
JAMES, N.T.; KEYES, J.W. - The etiology of myocardial  
infarction.  
Boston, Little Brown and Co., p.587, 1963.
- .21 - COSSLET, M.A.V.E. - Practical electron microscopy.  
London, Acad. Press., 1.951.
- .22 - DENKER, J.; BERGMAN, R.A.; NACHLAS, M.M. - Ultrastructure  
changes in myocardium during experimental ischemia.  
John Hopkins Med. J., Baltimore, 124:311, 1969.
- .23 - DUSEK, J.; RONA, G.; KHAN, D.S. - Healing process in the  
marginal zone of an experimental myocardial infarct.  
Amer. J. Path., Boston, 62:321, 1971.
- .24 - EFLER, D.B.; FAVALORD, R.G.; GROVES, L.K. - Coronary -  
artery with endarterectomy and patch graft -  
reconstruction.  
J. Thoracic and Card. Surg., St. Louis, 59:147, 1970.
- .25 - EFLER, D.B.; SONNES, M.F.; GROVES, L.K.; SUARY, E. - Myo  
cardial revascularization by Vimberg's internal mammary  
implant.  
J. Thoracic and Card. Surg., St. Louis, 50:527, 1965.
- .26 - FARQUAR, M.G.; VERNIER, R.L.; GOOD, R.A. - Studies on  
familial nephrosis.  
Amer. J. Path., Boston, 33:791, 1957.

- .27 - FISHER, B.R. - Applied electron microscopy.  
Bloomington, Indiana University Press, 1954.
- .28 - FRIEDBERG, C.K.; HORN, H. - Acute myocardial infarct not due to coronary artery occlusion.  
JAMA, Chicago, 112;1675, 1939.
- .29 - FRIEDBERG, C.K. - Acute coronary occlusion and myocardial infarct. In: FRIEDBERG, C.K. - Diseases of the heart.  
Philadelphia and London, W.B. Saunders Co., p.866, 1966 - Third edition.
- .30 - FRIEDBERG, C.K. - Pathology of atherosclerotic coronary occlusion and cardiac infarction. In: FRIEDBERG, C.K. - Diseases of the Heart.  
Philadelphia and London, W.B. Saunders Co., p.781, 1966 third edition.
- .31 - GELIN, L.E. - Intravascular aggregation and capillary flow.  
Acta Chir. Scand., Stockholm, 113;463, 1957.
- .32 - GREG, D.E. - The coronary collateral circulation in the etiology of myocardial infarct. In: JAMES, N.T.; KEYES, W.J. - The etiology of myocardial infarction.  
Boston, Little Brown and Co., p.361, 1963.
- .33 - GREG, D.E. - Physiology of coronary circulation.  
Circulation, New York, 27:1128, 1963.



- .34 - HAMBURG, W.W.; SAPHIR, O. - Pulmonary embolism complicating and simulating coronary thrombosis.  
Med. Clin. North Am., Philadelphia, 16:383, 1932.
- .35 - HARRISON, T.R.; ADAMS, D.R.; RESNIK, H.W.; BENNET, J.; THORN, W.G.; WINTROBE, M.M. - Medicina Interna. Rio de Janeiro, Editora Guanabara, p.1416, 1960.
- .36 - HATT, P.Y.; GROSGOGEAT, Y. - Ultrastructure Myocardique. La Presse Medicale, Paris, 78:687, 1970.
- .37 - HATT, P.Y.; GROSGOGEAT, Y. - Ultraestructura Myocardique. La Presse Medicale, Paris, 78:927, 1970.
- .38 - HAUSEMAN, T.U.; POCHE, R. - Untersuchungen über die Wirkung von Alupent auf die Ultrastruktur der Herzmuskeln der Ratte.  
Virchow Arch. Anat., Berlin, 337:245, 1965.
- .39 - HAUSEMAN, T.U.; POCHE, R. - Elektronmikroskopische Untersuchungen über die Wirkung von Alupent auf die Ultrastruktur der Herzmuskeln.  
Virchows Arch. Path. Anat., Berlin, 339:225, 1965.
- .40 - HERDSON, P.B.; SOMMERS, H.M.; JENNINGS, R.B. - A comparative study of the structure of normal and ischemic dog myocardium with special reference to early changes following temporary occlusion of a coronary artery.  
Amer. J. Path., Boston, 46:367, 1965.

- .41 - HILL, A.V. - The variation of total heat production in a twitch with velocity shortening.  
Proc. Roy. Soc., London, 159:596, 1964.
- .42 - HORN, H.; FINKELSTEIN, L.E. - Arteriosclerosis of coronary arteries and mechanisms of their occlusion.  
Amer. Heart J., Washington, 19:655, 1940.
- .43 - HORN, C.R.; FINE, G. - Types of coronary obstruction and their morphological characteristics. In: JAMES, N. T.; KEYES, W.J. - The etiology of myocardial infarction.  
Boston, Little Brown and Co., 1963.
- .44 - HUXLEY, H.E. - Muscle Cells. In: BRACHET, J.; MIRSKY, A. E. - The Cell.  
New York, Acad. Press., 1960.
- .45 - JAMES, N.T. - Pathology of small coronary arteries.  
The Amer. J. of Cardiol., New York, 20:679, 1967.
- .46 - JENNINGS, R.B.; BARIM, S.H.; HERDSON, P.B. - Fine structural changes in myocardial ischemic injury.  
Arch. Path., Chicago, 79:135, 1965.
- .47 - JENNINGS, R.B.; SOMMERS, G.M.; HENDERSON, P.B.; KATEN BACH, S.P. - Influencing myocardial degeneration.  
Ann. N.Y. Acad. Sci., New York, 156:61, 1959.
- .48 - JENNINGS, R.B. - Symposium on the Pre-Hospital phase of acute myocardial infarction.  
The Amer. J. of Cardiol., New York, 24:753, 1969.

- .49 - KATZ,L.H.; FINEBERG,H. - The relation of cardiac effort to myocardial oxygen consumption and coronary flow. Circulation Res., New York, 6:656,1958.
- .50 - KATZ,L.H.; HECHT,H.H. - The early "pump" failure of the ischemic heart. Amer. J. of Med., New York, 47:497,1969.
- .51 - KAGAN,M.A.; DAWBER,R.T.; KANNEL,W.B.; REVOSTSKIE,N. - The Framingham study: a prospective study of coronary heart disease. Federation Proceedings, Washington, 21:52,1962.
- .52 - KAY,E.B.; SUSUKY,A.; DEMONY,M.A.; TAMBE,A.A.; MC LAUGLEN,W.R.; ZIMMERMAN,H.A. - Myocardial revascularization; hemodynamics and volume flow studies. The Amer. J. of Cardiol., New York, 25:107,1970.
- .53 - KLOCKE,F.G.; KAISER,J.R.; ROSS JR.,J.; BRAUNWALD, E. - Studies on the mechanisms of the increase of myocardial oxygen consumption produced by catecholamines. Physiologist, Bethesda, 7:180,1954.
- .54 - KORB,G.; TOTOVIC,V. - Electron microscopical studies on experimental ischemic lesions of the heart. Ann.N.Y.Acad.Sci., New York, 156, 61, 1969.
- .55 - LEARY,T. - Pathology of coronary sclerosis. Amer.Heart J., Washington, 10:328,1935.

- .56 - LEPLEY,D.; JOHSON,W.D. - An aggressive surgical approach to coronary disease.  
J.Thoracic and Card.Surg., St.Louis, 59:128,1970.
- .57 - LEVINE,H.G.; WAGMAN,R.J. - Energetics of human heart.  
Amer. J. of Cardiol., New York, 9:372,1962.
- .58 - LEVY,R.L.; BRUEN,H.H. - Acute fatal coronary insufficiency.  
JAMA, Chicago, 106:1080,1936.
- .59 - LIBMAN,E.A. - The importance of blood examination in the recognition of thrombosis of the coronary arteries and its sequelas.  
Amer. Heart J., Washington, 1:121,1925.
- .60 - LICATA,R. - Coronary circulation - Gross anatomy. In: Abramson,D.I. - Blood vessels and lymphatics.  
New York, Acad. Press., p.262,1962.
- .61 - LONG,M.D.; MYER,M.W.; BROW JR.,E.B.; LILLEHEY,C.W. - Myocardial necrosis and eletrocardiographics changes related to microcirculatory abnormalities.  
Amer. J. of Cardiol., New York, 10:695,1962.
- .62 - LUTZ,R.B. - Intravascular agglutination of the formed elements of the blood.  
Physiol.Revs., Baltimore, 31:107,1951.

- .63 - MACRUZ, M.; PILLEGGI, F.; BARCHI, C.A.; BEZERRA, V.; ARIÉ, S.; GALIANO, N.; BITTENCOURT, D.; OLIVEIRA, S.A.; PAOLASSO, E.A.; DECOURT, L.V.; ZERBINI, E.J. - Cirurgia de revascularização no infarto agudo do miocárdio. Brasília, Anais do 27º Congresso Brasileiro de Cardiologia, p.27, 1971.
- .64 - MALING, M.H.; HIGMAN, B.; THOMPSON, E.C. - Some similar effects of large doses of catecholamines and myocardial infarction in dogs. The Amer. J. of Cardiol., New York, 5:628, 1960.
- .65 - MARTIN, J.F.; MONOUCHEHA, N.; EHISTOS, B.M.; GILBERT, E. L. - Left ventricular coronary flow, metabolism and performance in mild congenital heart disease with increase left ventricular flow of pressure. Amer. Heart J., Washington, 79:20, 1970.
- .66 - MERCER, E.H.; BIRBECK, M.S.C. - Electron microscopy. Oxford, Blackwell-Scientific publications, 1961.
- .67 - MOORE, B.M.; RUSKA, H. - The fine structure of capillaries and small arteries. J. Biophys. Biochem. Cytol., New York, 3: 457, 1957.
- .68 - MOORE, B.M.; SOMMERS, S.C. - The status of myocardial arterioles in angina pectoris. Amer. Heart J., Washington, 64:323, 1962.

- .69 - Normalização da Documentação no Brasil - Rio de Janeiro, Estado da Guanabara, 1964 - 2ª edição.
- .70 - OPIE, L.H. - Effect of extracellular pH on function and metabolism of isolated perfused rat heart. Amer. J. of Physiol., Bethesda, 209:1075, 1965.
- .71 - PALADE, G.E. - A study of fixation for electron microscopy. The J. of Exp. Med., New York, 95:285, 1952.
- .72 - PALADE, G.E. - Fine structure of blood capillaries. J. Appl. Phys., Washington, 24:1424, 1953. Abstract.
- .73 - PALADE, G.E. - Blood capillaries of the heart and others organs. Circulation, New York, 24:368, 1961.
- .74 - PATERSON, J.C. - Capillary rupture with intimal hemorrhage as causative factor in coronary thrombosis. Arch. Path., Chicago, 112:474, 1938.
- .75 - PATERSON, J.C. - Relation of physical exertion and emotion to precipitations of coronary thrombosis. JAMA, Chicago, 112:895, 1939.
- .76 - PEASE, C.D. - Histological techniques for electron microscopy. New York, Acad. Press., 1964 - 2ª edição.

- .77 - POCHE, R. - Ultrastructure of Heart muscle and patho  
logical conditions.  
Ann. N.Y. Acad. Sci., New York, 156:61, 1969.
- .78 - PODOLSKY, R.J. - Mechanochemical basis of muscular con  
traction.  
Fed. Proceedings, Bethesda, 21:964, 1962.
- .79 - PROUDFIT, W.C.; SHIREY, E.K.; SONNES, M.F. - Seletive cine  
coronary arteriography.  
Circulation, New York, 33:901, 1966.
- .80 - RAAB, W. - The adrenergic cholinergic control of car  
diac metabolism and function.  
Advance in Cardiology, Basel, 1:65, 1956.
- .81 - RAAB, W.; STARK, E.; GIGU, W.R. - Role of catecholamines  
in the origin os stress induced myocardial necrosis.  
Circulation, New York, 20:754, 1959.
- .82 - REGAN, T.J. - Vasopressin, catecholamines and seroto  
nin as possible causes of myocardial ischemia. In:  
JAMES, N.T.; KEYES, W.J. - The etiology of myocardial  
infarction.  
Boston, Little Brown and Co., p.375, 1963.
- .83 - REICHENBACH, D.; BENDITT, E.P. - Catecholamines and myo  
cardopathies.  
Human Pathology, Philadelphia, 1:125, 1970.

- .84 - RICH, A.R.; GREGORY, J.E. - Experimental anaphylactic lesions of the coronary arteries of the "sclerotic type" commonly associated with rheumatic fever and disseminated lupus erythematosus.  
Bull. John Hopkins Hosp., Baltimore, 81:312, 1947.
- .85 - SAPHIR, O.; PRIEST, W.S.; HAMBURGER, W.W.; KATZ, L.N. - Coronary arterioesclerosis, coronary thrombosis and resulting myocardial changes; evaluation of their respective clinical pictures including electrocardiographic records, based on anatomical findings.  
Amer. Heart J., Washington, 10:567, 1935.
- .86 - SARNOFF, S.J.; GILMORE, J.P.; WEISFELDET, M.L.; DAGET, W.M.; MANSFIELD, P.B. - Influence of norepinephrine on myocardial oxygen consumption under controlled hemodynamic conditions.  
Amer. J. Cardiol., New York, 16:217, 1965.
- .87 - SAWYER, P.N. - The electrochemical metabolism of the blood vessels wall: its possible role in myocardial infarction. In: JAMES, N.T.; KEYES, W.J. - The etiology of myocardial infarct. - Boston, Little Brown and Co., 1963.
- .88 - SEWELL, W.H. - Results of 122 mammary pedicle implantations for angina pectoris.  
The annals of thoracic Surg., Boston, 2:17, 1966.
- .89 - SONNENBLICK, J.R.; COVELL, J.W.; KAISER, G.A.; BRAUNWALD, E.; Velocity of contraction as a determinant of myocardial oxygen consumption.  
Amer. J. of Physiol., Bethesda, 5:919, 1965.



- .90 - SONNENBLICK, E.H.; ROSS JR., J.; BRAUNWALD, E. - Oxygen consumption of the heart.  
The Amer. J. of Cardiol., New York, 22:328, 1966.
- .91 - SONNES JR., M.F.; SHIREY, E.K. - Cinecoronary arteriography.  
Modern Concepts of Card. Dis., New York, 22:328, 1962.
- .92 - SELYE, H. - Stress and pluricausal cardiopathies. In: JAMES, N.T.; KEYES, W.J. - The etiology of myocardial infarction.  
Boston, Little Brown and Co., p.139, 1963.
- .93 - SORWALL, I. - Thin sectioning and associated techniques for electron microscopy.  
Connecticut, Sorwall Inc., 1967.
- .94 - SOUZA, J.E.M.R.; MEDINA, L.V.J.; FONTES, V.G. - Cinecoronarigrafia seletiva.  
Arquiv. Bras. de Card., São Paulo, 21:25, 1968.
- .95 - SPAIN, M.; BRADESS, V.A. - Relation of coronary thrombosis to coronary atherosclerosis and ischemic heart disease of 25 years.  
Am. J. Med., New York, 240:701, 1960.
- .96 - SPIEKERMAN, E.R.; BRANDEBURG, J.T.; ARCHOR, R.W.P.; EDWARDS, J.E. - The spectrum of coronary heart disease in a community of 30,000.  
Circulation, New York, 25:57, 1962.

- .97 - SULKIN,N.M.; SULKIN,D.F. - An electron microscopic study of the effects of chronic hypoxia on cardiac muscle, hepatic and autonomic ganglion cells.  
Lab.Invest., New York, 14:1523,1965.
- .98 - YUDKIN,J. - Racial and ethnic factors in the etiology of myocardial infarction. In: JAMES,N.T.; KEYES, W.J. - The etiology of myocardial infarction.  
Boston, Little Brown, p.3. 1963.
- .99 - WARTMAN,W.B. - Occlusion of coronary arteries by hemorrhage into their walls.  
Amer.Heart J., Washington, 15:459,1938.
- .100 - WOLFSON,S.; HEINLE,R.A.; HERMAN,M.V.; KEMP,H.G.; SULLIVAN,J.M.; GORLIN,R. - Propranolol and angina pectoris.  
Amer. J. Cardiol., Washington, 18:345,1966.
- .101 - WYCKOFF,W.G.R. - Electron Microscopy.  
New York, Interscience publishers Inc., 1949.
- .102 - WYCKOFF,W.G.R. - The world of the electron microscopy.  
New York, Yale University Press, 1958.
- .103 - WYNTERNITZ,M.C.; THOMAS,R.M.; LE COMPTE,P.M. - Studies in the pathology of vascular diseases.  
Amer. Heart J., Washington, 14:399,1937.

.104 - ZWORIEN, E. E. V. K.; MORTON, G. A.; RAMBERG, E. G.; HILLIER, S.; VANCE, A. N. - Electro optics and electron microscope.  
New York, John Wiley & Sons Inc., 1945.