

**DISCINESIA IÔNICA DE ESTRESSE  
DA MEMBRANA CELULAR MIOCÁRDICA**

**Artigo de revisão / Review article**

<sup>1</sup>Otoni Moreira Gomes, <sup>2</sup>Eros Silva Gomes

1. Diretor Científico Hospital Servcor  
Membro Honorário da SBC e SBCCV

Honorary President South American Session of International Academy of  
Cardiovascular Science

2. Diretor Técnico Hospital Servcor  
Membro da SBC

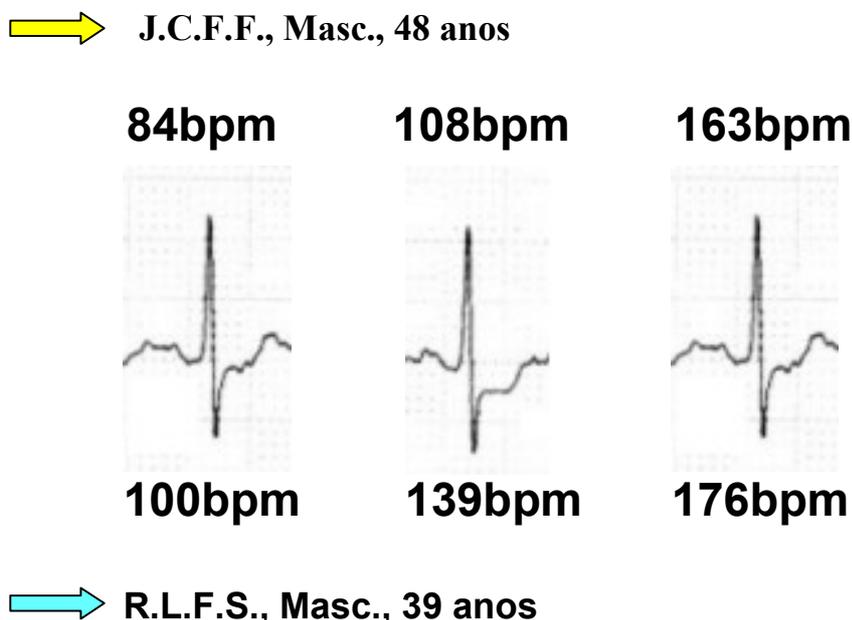
Member South American Session of International Academy of Cardiovascular  
Science

O segmento ST do eletrocardiograma tem sido interpretado como sinal importante de isquemia miocárdica induzida pelo estresse do teste ergométrico. Contudo, em muitos estudos 20 a 80% dos pacientes com diagnóstico positivo para isquemia miocárdica durante o Teste Ergométrico (TE) tem artérias coronárias normais ou apenas alterações parietais não oclusivas evidenciadas em estudos cintilográficos ou angiográficos, e, por outro lado, muitos pacientes com doença coronária obstrutiva crítica não apresentam depressão do ST no Teste Ergométrico**(1-6)**.

Outra evidência muito importante para excluir a dependência do fenômeno de depressão do ST (DST) da isquemia coronária é a ausência de correlação entre a anatomia da parede ventricular apresentando a depressão do ST com o ramo culpado do vaso obstruído, ou seja, na grande maioria dos casos a DST relaciona-se com ambas as paredes ântero-apical e inferior do ventrículo esquerdo (VE), embora estando comprometido somente um ramo da artéria coronária direita ou apenas um ramo da artéria coronária esquerda **(7-9)**.

Pardee **(10)**, em 1920, descreveu a elevação do segmento ST como sinal de isquemia miocárdica e infarto, conceito que permanece inquestionável até o presente **(5,6)**. Por outro lado, a depressão do segmento ST não depende da existência de doença coronária obstrutiva, como também demonstrado por Herdy et al **(11)**, nem, na maioria dos casos, correlaciona-se com o território anatômico nutrido pelo ramo arterial ocluído, quando presente **(8,9)**.

Em aditamento, sabe-se que o aumento da frequência cardíaca e do esforço pioram a degeneração isquêmica do miocárdio e a elevação do ST quando devida a obstrução arterial coronária. Contudo, alguns pacientes apresentando DST nas primeiras fases do TE mostram retorno do ST para o basal normal apesar do aumento do esforço e da frequência cardíaca (Fig.1).



**Fig. 1- Normalização do ST pelo aumento da frequência cardíaca Durante Teste Ergométrico**

Também o infradesnível de ST tem sido interpretado (Não raro como resposta fisiológica da taquicardia) como dependente da Frequência Cardíaca (12), tendo Detrano et al., em 1986 (13), e Lachterman et al. (14), em 1990, proposto e estudado o índice ST/FC induzida pelo exercício, como elemento diagnóstico em ergometria. Contudo, esta interpretação foi contestada, demonstrando-se não ter maior valor diagnóstico do que a variação simples do ST (15-18).

Desde 1984, Pic e Brousted (19) observaram que a depressão de ST isolada apresenta 72,5 de sensibilidade e 62,5% de especificidade em pacientes sem infarto prévio. O aumento da Onda R, sensibilidade de 58,5% e especificidade de 67,5% (ou de QRS com 78% e 57,5% respectivamente) e a dor 63% e 75%. Os três juntos diagnosticaram positivamente em 100% dos casos. A positividade de apenas um sinal correspondeu a coronárias normais na maioria dos casos. Esta dificuldade na garantia do diagnóstico eletrocardiográfico para orientação dos pacientes continua sendo ressaltada em estudos modernos (20-22).

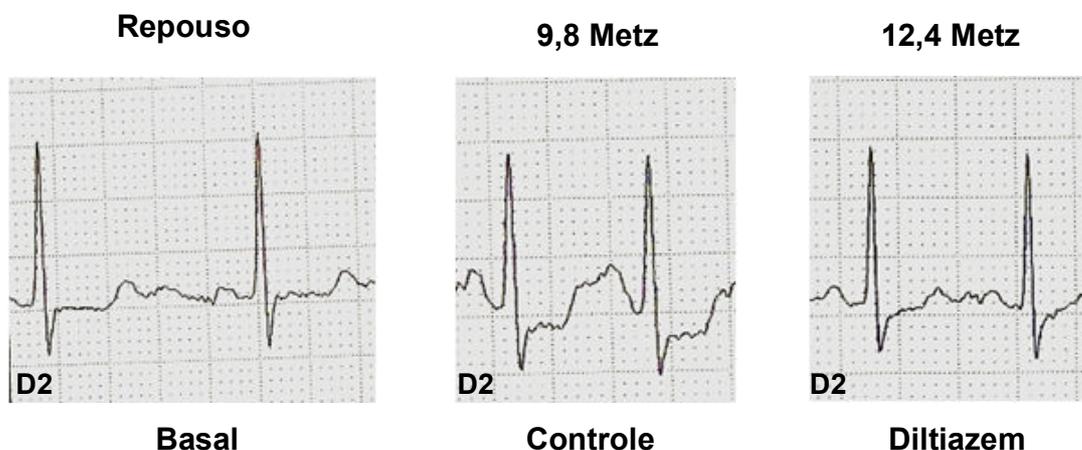
Kurl et al, em 2003 **(23)** demonstraram aumento significativo de morte cardiovascular (3,5 vezes maior) e de AVC (2,2 vezes maior) em pacientes assintomáticos com infradesnível de ST no Teste Ergométrico e coronariografia normal..

Pesquisando-se mecanismo fisiopatológico diferente da obstrução coronária para explicar a DST, tres fenômenos principais foram considerados: Primeiro, o fato de que nos minutos iniciais da reperfusão miocárdica pós-cardioplegia, alguns pacientes apresentaram supradesnível de ST com onda T negativa semelhante ao "complexo de Pardee" no infarto agudo do miocárdio, coincidindo com hiperpotassemia ( $K^+ > 7$  mEq/L) e hipocalcemia ( $Ca^{++} < 7$  mg/dl), progressivamente corrigida, até completa normalização do ST, com a injeção endovenosa de gluconato de cálcio e depuração renal do potássio **(24-26)** . Segundo, o efeito reverso induzido pela digital, favorecendo o fluxo de cálcio e dificultando o fluxo transmembrana do K, traduzido no ECG por depressão do ST e, também, o fenômeno de que no bloqueio do cálcio por halotano foi possível obter inativação completa da contração miocárdica, com desacoplamento total, mantendo-se o ECG normal em corações isolados de ratos **(27,28)**.

As evidências de que pacientes em tratamento com betabloqueadores também podem apresentar DST, sugeriram que os antagonistas de cálcio deveriam ser eficientes no tratamento dos mecanismos responsáveis pela doença da discinesia iônica de estresse da membrana do cardiomiócito.

O Diltiazem foi usado como primeira opção terapêutica por suas vantagens sobre a Nifedipina e sobre o Verapamil quando considerados os riscos para o paciente, relativos a efeitos adversos como hipotensão, hiperemia facial, cefaléia e bradicardia. Também, já está provado que o Diltiazem pode aumentar a tolerância ao exercício ergométrico quando administrado em paciente com angina crônica estável **(29-33)**.

No estudo realizado **(24-26)** , a administração do Diltiazem aboliu a queixa de dor precordial atípica em todos os casos e bloqueou a DST ( $p < 0,001$ ). A frequência cardíaca permaneceu inalterada ( $p > 0,05$ ) e ocorreu melhora funcional na escala AHA ( $p < 0,05$ ), sem alterações significantes ( $p > 0,05$ ) nos resultados de  $VO_2max$  e do Duplo Produto ( **Fig. 2**).



**Fig. 2 – Reversão do Infradesnível de ST pelo Diltiazem  
(Paciente do sexo feminino, 24 anos de idade)**

Os seguintes fatores fisiopatológico mostram destaque especial para análise estruturada do problema : mecanismo fisiológico de oferta-demanda no metabolismo miocárdico e fisiopatologia interativa das alterações degenerativas isquêmicas (com a sinalização eletrocardiográfica e farmacocinética) da ativação/inibição transmembrana da contração miocárdica e angiocinese.

#### **MECANISMO DE OFERTA-DEMANDA NO METABOLISMO MIOCÁRDICO:**

A preservação da integridade miocárdica depende fundamentalmente da relação entre oferta e demanda dos substratos metabólicos essenciais, tendo como fator decisivo o fluxo coronário, que é responsável pelo abastecimento celular. Em circunstâncias adversas, os mecanismos celulares de Reserva Coronária e Adaptação Isquêmica são determinantes que respondem pela capacidade de sobrevivência miocárdica:

O fenômeno de Reserva Coronária pode ser demonstrado por fluxometria, pela hiperemia reativa que sucede a oclusão de uma artéria coronária por intervalo de dez segundos. Mesmo oclusões de apenas um segundo já determinam reperfusão com fluxo aumentado, estimando-se como normal hiperfluxo com valores cinco vezes maiores do que o basal, ou seja, de 250 ml para 1.250ml / min., ou de 0,9ml/g de miocárdio para 4,5ml/g (34) . Arteropatias coronárias, incluindo disfunção endotelial, e alterações no fator de resistência extravascular, dentre outros, podem alterar significativamente a Reserva Coronária .

Adaptação Isquêmica , é o recurso pelo o qual o miocárdio é capaz de apresentar modificação sensível na sua necessidade de oxigênio para proteger-se da isquemia, seja reduzindo seu inotropismo e tensão miofilamentar, seja modificando vias enzimáticas para menor consumo energético. O fenômeno de Adaptação Isquêmica é bem caracterizado no Precondicionamento Isquêmico , onde está consistentemente demonstrado, que um período curto de isquemia, sucedido por outro de reperfusão, aumenta a tolerância do miocárdio para a anóxia e prolonga o tempo necessário para a degeneração com necrose (35), sendo que os seguintes efeitos benéficos estão bem demonstrados: redução da intensidade e frequência dos episódios de angina (warm up phenomenon), do supradesnível do Segmento ST, da depleção de ATP, da liberação enzimática ( CK-MB, Troponina ) , da produção de ácido láctico e de radicais livres, da apoptose, do dano ultra-estrutural, da área de infarto, da incidência de arritmias, do remodelamento nocivo, da ativação de leucócitos, da hospitalização, com redução da mortalidade e proteção do endotélio na reperfusão.

Embora um simples episódio de isquemia transitória possa produzir cardioproteção, episódios repetitivos de breve oclusão, se forem frequentes e próximos podem determinar taquifilaxia e resultar em dano miocárdico .

Da maior ou menor expressão das propriedades de Adaptação/Resistência Isquêmica, dependerá a evolução da isquemia miocárdica para as condições de recuperação integral, necrose, atordoamento (stunning) ou hibernação. O atordoamento, sendo a lesão ultra-estrutural máxima reversível e a hibernação representando a condição de sobrevivência tecidual com fluxo mínimo otimizado, pela capacidade máxima de adaptação isquêmica ou de Reserva Metabólica mínima sustentável .

O atordoamento, sendo a lesão ultra-estrutural máxima reversível e a hibernação representando a condição de sobrevivência tecidual com fluxo mínimo otimizado, pela capacidade máxima de adaptação isquêmica, ou de Reserva Metabólica mínima sustentável (**Quadro 1**).

### **Quadro 1 - MECANISMOS ANTI-ISQUÊMICOS DE DEFESA MIOCÁRDICA**

---

- I - RESERVA CORONÁRIA / HIPEREMIA REATIVA
  - II - RESERVA METABÓLICA / TOLERÂNCIA ISQUÊMICA
  - III - PRECONDICIONAMENTO
    - 1. TRANSITÓRIO OU INDUZIDO
    - 2. PERMANENTE OU ESTRUTURAL
-

Dependendo do maior ou menor sucesso desses mecanismos de defesa, em situação de isquemia o miocárdio pode recuperar-se normalmente ou apresentar-se nas condições expostas no **Quadro 2**:

## **Quadro 2 - RESULTANTES MIOCÁRDICAS ISQUÊMICAS**

---

### **a. INFARTO**

**Precondicionamento ineficaz**

### **b. ATORDOAMENTO ou LESÃO MÁXIMA REVERSÍVEL**

**Precondicionamento parcialmente eficaz**

### **c. HIBERNAÇÃO**

**Precondicionamento otimizado para fluxo mínimo disponível**

---

## **SINALIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA**

Está suficientemente definida a correlação entre a evolução da isquemia miocárdica aguda e o padrão de registro eletrocardiográfico, com a Onda T alterando-se no início da isquemia, o Segmento ST apontando a progressão da degeneração celular e a onda Q diagnosticando o estabelecimento definitivo da necrose, todos esses sinais dependendo intimamente da variação do fluxo iônico na membrana celular e modificações resultantes do potencial transmembrana desenvolvido. É sempre marcante o fato de que o ECG pode permanecer inalterado mesmo em situações de completa inativação da contração miocárdica, como no desacoplamento mecânico, até reproduzível em laboratório com o uso de drogas. Com esta limitação sempre exposta, pode-se fazer correlação relativa entre as fases bioquímicas e

Fundamentalmente, as seguintes fases podem ser consideradas para a isquemia miocárdica: 1-Hipóxia citoplasmática, com redução do pH, redução da atividade de bombas iônicas e início da formação de radicais livres de oxigênio; 2- Edema e vacuolização de mitocôndrias; 3 – Ruptura de mitocôndrias e de miofibrilas; 4 – Cariólise e 5-Fibrose de substituição (**Quadro 3**) (**Fig 2- 1,2,3 e 4**) (**36**).

A primeira e segunda fases sendo rapidamente induzidas e reversíveis, a segunda geralmente manifesta após 5-10 minutos de isquemia, e a terceira fase assinalando o início da necrose, geralmente ocorrendo após 15-20 minutos de isquemia normotérmica, com

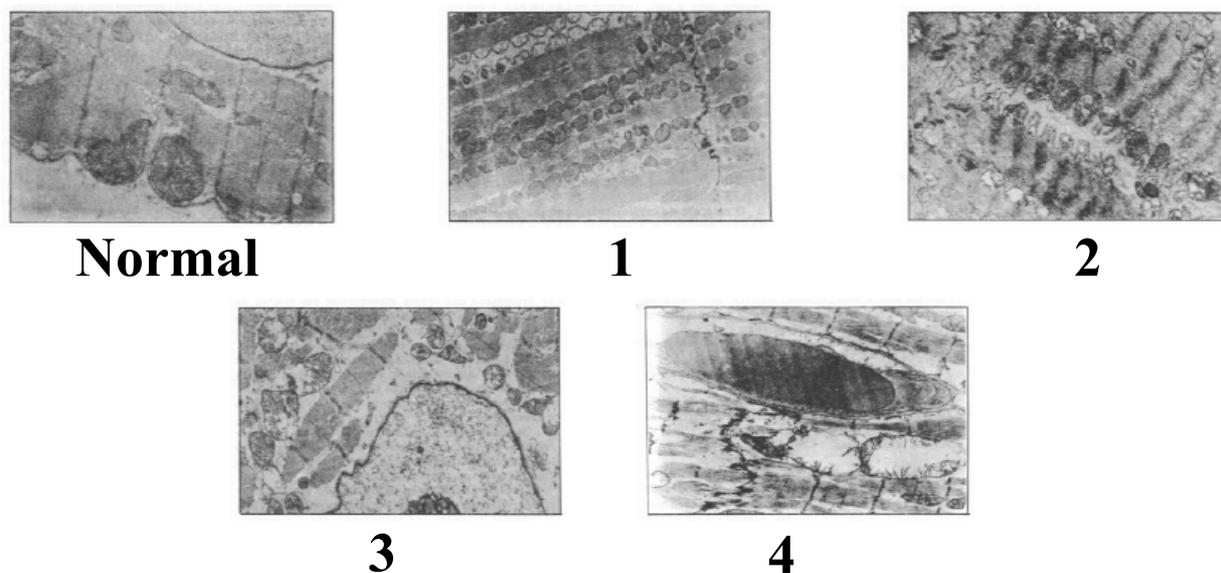
reversibilidade dependendo da extensão de área lesada e capacidade de sustentação viável do miocárdio (36-40) . O atordoamento miocárdico isquêmico podendo situar-se entre as fases 2 e 3, como lesões máximas reversíveis (37-40)

### Quadro 3

---

#### LESAO MIOCÁRDICA ULTRA-ESTRUTURAL (CLASSIFICAÇÃO)

<b>GRAU</b>	<b>LESÃO</b>
<b>I</b>	<b>Rarefação do Glicogênio Edema Citoplasmático</b>
<b>II</b>	<b>Bandas de Contração Vacuolização de Mitocôndrias</b>
<b>III</b>	<b>Rotura de Mitocôndrias Alteração da Cromatina Nuclear</b>
<b>IV</b>	<b>Rotura de Miofibrilas Rotura de Membranas Nucleares e Celulares</b>
<b>V</b>	<b>Fibrose</b>



**Fig. 2 - Classificação Histopatológica (ME) das Lesões Anóxicas do Miocárdio**  
**1-Hipóxia citoplasmática, com redução do pH, redução da atividade de bombas iônicas e início da formação de radicais livres de oxigênio; 2- Edema e vacuolização de mitocôndrias; 3 – Ruptura de mitocôndrias e de miofibrilas; 4 – Cariólise e 5- Fibrose de substituição**

Basicamente, pode-se admitir que as variações da Onda T estejam na dependência dos fenômenos da primeira fase, que as do Segmento ST correspondam às lesões de segunda e terceira fases e a Onda Q marcando as áreas de necrose das fases 4 e 5 (**Quadro 4**).

Esta interpretação valoriza o aparecimento do Infradesnivelamento do ST como representativo de sofrimento miocárdico regional sempre acompanhado de lesão miocárdica histológica, ainda que mínima, intensidade esta que definirá a velocidade da recuperação tecidual e normalização do ECG, também na dependência da velocidade e eficiência da reperfusão.

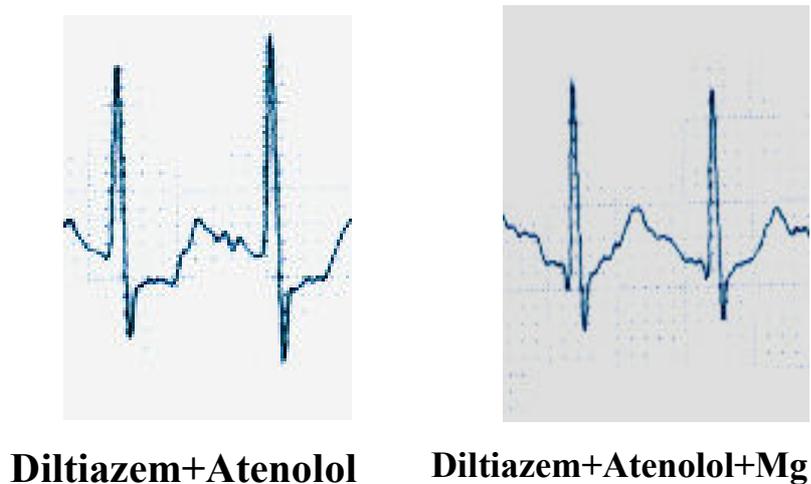
#### Quadro 4 - FASES DA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

FASES	ECG	LESÕES	REVERSIBILIDADE
1	T	HIPÓXIA	100%
2	ST	EDEMA E VACUOLIZAÇÃO DE MITOCÔNDRIAS	
3 -		RUPTURAS DE MITOCÔNDRIAS E DE MIOFIBRILAS	
4	Q	CARIÓLISE	
5		FIBROSE DE SUBSTITUIÇÃO	0

A condição miocárdica responsável pela DST induzida pelo esforço, mesmo sem lesão coronária obstrutiva crônica, pode ser entendida como doença importante, que na evolução tardia determina elevadas taxas de morbi-mortalidade, tendo KURL et al (23), em 2003 demonstrado aumento significativo (3,5 x maior) de mortes cardiovasculares e de isquemia cerebral (2,5 x), em indivíduos assintomáticos, sem antecedentes de coronariopatia, com DST produzida pelo esforço ergométrico.

Herdy et al (11) observaram que a DST com padrão convexo foi fator de bom prognóstico em pacientes, com estudos cintilográficos de coronárias normais, acompanhados até dois anos após o exame, abrindo perspectivas para o teste do Diltiazem como recurso diagnóstico importante para exclusão da necessidade de exames complementares de avaliação da circulação coronária.

Para evitar complicações por doses mais altas de Diltiazem, em pacientes com ressincronização incompleta da DST, ao invés de aumento da dose do diltiazem, conseguimos normalização do ST prescrevendo-se juntamente com atenolol (25 mg/dia) e magnésio (10 mEq BID) (24-26) (Fig. 3) ‘

**Fig. 3 –**

**Reversão da Depressão do ST com Diltiazem-Atenolol - Mg  
Paciente do sexo feminino, 22 anos de idade**

Evidências de que a patologia responsável pela depressão do segmento ST pode ser curada com drogas, aumentando a aptidão física e abolindo sintomas pseudo-anginosos facilitam a adesão do paciente ao tratamento. A classificação do problema como doença reversível oferece suporte psicológico altamente favorável, em contraste com a ansiedade causada pela insegurança e falta de definição de sua sintomatologia pleomórfica.

## **RESUMO**

A depressão do segmento ST tem sido geralmente interpretada como sinal importante de isquemia miocárdica induzida pelo teste de esforço. Contudo, em muitos estudos 20% a 80% de pacientes com diagnóstico positivo de isquemia miocárdica durante eletrocardiografia em Teste de Esforço com artérias coronárias normais ou

alterações parietais não oclusivas, demonstradas em estudos cintilográficos ou angiocardiográficos, e muitos pacientes com doença arterial oclusiva não apresentam depressão do ST durante Teste ergométrico.

O tratamento estudado e já demonstrado como discinesia da membrana celular miocárdica pelo aumento da velocidade de entrada de cálcio tem mostrado bons resultados com o uso do Diltiazem e do Magnésio quelato por via oral propiciando aos pacientes o retorno satisfatórios às atividades físicas próprias de suas idades e biotipos.

**Descritores:** Doença Cardiovascular. Teste ergométrico. Isquemia miocárdica. Eletrocardiografia

### **SUMMARY**

The ST segment depression is generally interpreted as important signal of myocardial ischemia induced by effort test. Nevertheless in many studies 20% to 80% of patients with positive diagnosis of myocardium ischemia during the electrocardiography in the effort test with normal coronary arteries or non occlusive arteriosclerosis demonstrated by cintilographic or angiocardiographic studies, and many patients with arterial occlusive do not present ST depression during effort test.

The treatment studied and already demonstrated as myocardial cell membrane diskinesy disease by the increased calcium velocity inflow has proved satisfactory results with treatment with Diltiazem and magnesium quelate giving the patients satisfactory return to physical activities normal to their ages and byotypes

**Descriptors:** Cardiovascular Disease. Exercise Test. Myocardial ischemia. Electrocardiography

**REFERÊNCIAS**

- 1. Goldschlager N, Selzer A, Cohn K. et al. Treadmill stress test as indicator of presence and severity of coronary artery disease. Ann Int Med 1976;85:277-286**
- 2. Detrano R, Gianrossi R, Mulvihill D et al. Exercise-induced ST segment depression in the diagnosis of multivessel coronary disease. A meta analysis. J Am Coll Cardiol 1989;14:1501-8**
- 3. Rutherford JD, Braunwald E. Chronic Ischemic Heart Disease. In Braunwald E Ed. Heart Disease. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1992**
- 4. Deanfield JE, Shea M, Ribiero P et al. Transient ST segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. Am J Cardiol 1984;54:1195-200**
- 5. Andréa E, Atié J, Maciel J. O Eletrocardiograma e a Clínica. Rio de Janeiro, Diagraphic Editora, 2004**
- 6. Zico LAB, Magalhães LN. Ergometria e Ergoespirometria. In Pádua Filho WC, Barbosa MM, Chula ED. Cardiologia - Sociedade Mineira de Cardiologia, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan ED., 2005**
- 7. Mark DB, Hlatky MA, Lee KL et al. Localizing coronary artery obstructions with the exercise treadmill test. Ann Int Med 1987;106:53-55**
- 8. Kunkes SH, Pichard AD, Smith H et al. Silent ST segment deviations and extent of coronary artery disease. Am Heart J 1980;100:813-20**
- 9. Cooper CB, Storer TW. Teste Ergométrico - Aplicações Práticas e Interpretação Rio de Janeiro, Revinter Ltda., 2005**
- 10. Pardee HEB. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. Arch Intern Med 1920;26:244-57.**

- 11 Herdy AH, Abreu MJ, Costa FRAP, Simão AF, Ribeiro JP. Exercise induced ST-segment depression with convex pattern: a marker of false positive response . Eur Hear J 2003;24[abstract suppl]:683).
12. Okin PM, Kligfield P – Computer-based implementation of the ST-segment/heart rate slope  
Am J Cardiol. 1989; 64: 926-930
13. Detrano R, Salcedo E, Passalacqua M – Exercise electrocardiographic variables: a critical appraisal. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 836-847
14. Lachterman B, Lehmann KG, Detrano R, Neutel J, Froelicher VF – Comparison of ST segment/heart rate index to standard ST criteria for analysis of exercise electrocardiogram. Circulation, 1990; 82: 44-50
15. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Gouldman R, Morrison D , Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Fronning J. The Electrocardiographic Exercise Test in a Population with Reduced Workup Bias: Diagnostic Performance, Computerized Interpretation, and Multivariable Prediction. Ann Intern Med 1998; 128: 965-974
16. Okin PM, Grandits G, Rautaharju PM, Prineas RP, Cohen JD, Crow RS, Kligfield P. Prognostic Value of heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. J Am Cardiol Cardiol. 1996; 27: 1437-1443
17. Okin PM, Anderson KM, Levy D, Kligfield P – Heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression: improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. Circulation, 1991; 83: 866-874
18. ACC / AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article. Circulation 2002; 106: 1883-1903
19. Pic A, Broustet JP – Diagnostic Value of Amplitude Variations of the QRS Complexes in computerized exercise testing. Arch Mal Coeur Vaiss. 1984; 77: 54-63
20. Severi S, Orsini E, Marracini P et al. – The basal electrocardiogram and the exercise stress test in assessing prognosis in patients with instable angina. Eur Heart J. 1988; 9: 441-446

21. Fruegaard P, Launbjerg J, Jacobsen HL, et al. – Seven-years prognostic value of the electrocardiogram at rest and exercise test in patients admitted for, but without, confirmed myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1993; 14: 499-504
22. Grundy D, Gibler WB, Bassan R – O Eletrocardiograma e o Monitor de Tendência do Segmento ST na Avaliação Diagnóstica e no Prognóstico da Dor Torácica. In Bassan R, Ed. *Síndrome Coronariana Aguda nas Unidades de Dor Torácica.* Rio de Janeiro, Atheneu, 2000
23. Kurl S, Laukkanen JA, Tuomainen TP, Rauramaa R, Lakka TA, Salonen R, Eränen J, Sivenius J, Salonen JT – Association of Exercise-Induced Silent ST-Segment Depression with the Risk of Stroke and Cardiovascular Disease in Men. *Stroke*, 2003; 34: 1760-1773
24. Gomes OM, Gomes ES, Faraj M. Doença da Discinesia Miocárdica de Estresse *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2004;19(4):378-385
25. Gomes OM, Gomes ES. Myocardium Cell Membrane Stress Ionic Diskinesy Reversal by Diltiazem. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11 (3): 239-242
26. Gomes O.M, Gomes E.S. Discinesia iônica de estresse da membrana celular miocárdica:  
novo paradigma para diagnóstico e avaliação terapêutica pelo teste ergométrico. *Revista do . DERC* 2007;39:18-20
27. Gomes OM, Neves HJ, Gomes ES, Carvalho JI. Importance of the Electromechanical Uncoupling Point in the Volatile Cardioplegy Induced by Halothane. *LA Arch. Cardiovasc. Sci* 2001;2:47-53
- 28 - Gomes OM, Neves HJ, Lima WS, Gomes ES, Pitchon M. Volatile Cardioplegia: Fast normothermic cardiac arrest induction and recovery with halothane in isolated rat hearts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 1997;30 (6):759-762
29. Wallace WA, Wllington KL, Murphy GW, Liang CS. Comparison of antianginal efficacies and exercise hemodynamic effects of Nifedipine and Diltiazem in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989;63:414-8
30. Boden WE, Bough EW, Reichman MJ, et al. Beneficial effects of high-dose diltiazem in patients with persistent effort angina on beta blockers and nitrates. A

randomized double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Circulation* 1985;71:1197-1205

31. Wagnart P, Ferguson RJ, Chaitman BR et al. Increased exercise tolerance and reduced electrocardiographic ischemia with diltiazem in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 1982;66:23-8

32. Murakami T, Hess OM, Krayenbuehl HP. Left ventricular function before and after diltiazem in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:723-30

33. Braunwald E. Mechanism of action of calcium channel blocking agents. *New England J Med* 1982;307:1618-27

34. Gould KL – *Coronary Artery Stenosis*. New York, Elsevier, 1991 p. 23  
Bell JR, Fox AC - Pathogenesis of subendocardial ischemia. *Am J Med Sci* 1974; 268: 2

35. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell death in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.

36. Gomes OM. - Análise comparativa das alterações ultra-estruturais e bioquímicas determinadas no miocárdio, pelas paradas cardíacas anóxicas normotérmica e hipotérmica (20°C) - Estudo Experimental - Tese - Fac. Med. Univ. de São Paulo - 1975.

37. Gomes OM, Weigl DR, Pedroso FI, Gomes ES, Faraj M, Carvalho JI, Lima WS, Pitchon M. Cardiopelgia Diastólica: O Fator Endotelial e o Paradoxo do ATP na Parada Cardíaca Hipotérmica *Coração*, 1995; 5: 9 - 18

38. Gomes OM, Weigl DR, Pedroso FI, Pitchon M, Caetano MC, Oliveira AN, Gomes ES, Freitas REA . Classificação das Lesões Anóxicas Ultramicroscópicas do Miocárdio *Coração*, 1991; 2 (3): 5-9

39 -. Braile DM. – Fisiopatologia da Proteção Miocárdica. In Martins A.S et. al., Ed. – *Proteção Miocárdica e Função Ventricular*. Botucatu – SP, Editora Cultura Acadêmica, 2004

40 -. Martins AS, Matsubara BB, Braile DM, Gomes OM. *Proteção Miocárdica e Função Ventricular*. Botucatu – SP, Editora Cultura Acadêmica, 2004