

Sergio N. Pereira*
Catarina T. Ribeiro*
Eric J. Tabone**
Maurício B. Andujar**
Murilo N. dos Santo**
Severo S. de Barros**
Renato S. Marques***
Alceu G. Raiser****.

PROTEÇÃO DO MIOCÁRDIO EM CIRURGIA CARDÍACA. ESTUDO EXPERIMENTAL.

Os autores realizaram estudo experimental em 15 cães submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e divididos em 3 grupos: grupo I (controle): parada cardíaca anóxica; grupo II (cardioplegia eletrólitos): parada cardíaca induzida por solução de eletrólitos a 4°C; grupo III (cardioplegia eletrólitos, lidocaína, verapamil): parada cardíaca induzida por soluto glicosado, eletrólitos, lidocaína e verapamil. Foram feitas biopsias antes e após a parada cardíaca de 60 minutos, para microscopia óptica e eletrônica. Não se observaram alterações à microscopia óptica em nenhum dos grupos. O estudo ultra-estrutural mostrou o seguinte: grupo I: edema das mitocôndrias e do conjunto perivascular; grupo II: edema das mitocôndrias, ruptura das cristas, edema intracelular, ausência de glicogênio; grupo III: preservação das mitocôndrias, dos grânulos de glicogênio e da arquitetura da célula miocárdica.

Os autores concluíram que a melhor preservação da estrutura miocárdica foi verificada no grupo III.

O emprego da parada anóxica como tática cirúrgica na correção de variadas cardiopatias foi prática rotineira por vários anos¹⁻⁴. Essa conduta foi baseada no fato de que o coração parado consome menos energia que batendo ou fibrilando⁵. Entretanto, em casos de hipertrofia ventricular, observou-se uma situação denominada por Cooley⁶ de “Stone Heart”, em que o coração permanecia contraído e sem batimentos. Estudos posteriores evidenciaram que, com o clampeamento da aorta, o coração somente parava após consumir as reservas de energia, com a paralisação da bomba de sódio e potássio. Havia lesão da membrana celular com entrada livre de sódio e cálcio para o interior da célula. Em vista disto, ocorriam edema intracelular e das mitocôndrias⁵⁻⁷⁻⁹, distorção e ruptura das cristas, depleção do glicogênio⁵⁻⁷, ruptura das miofibrilas e lesão das membranas endoteliais⁸. Essas lesões pioravam com a reperfusão, porque havia entrada maciça de cálcio no interior da célula, com formação de precipitados de hidroxapatita e carbonato de cálcio, o que levou Maloney¹⁰ a dizer que seria mais adequado chamar “Bone Heart” ao fenômeno descrito por Cooley⁶. Outro fenômeno observado na reperfusão, após a parada prolongada, foi a

necrose hemorrágica (no “Reflow Phenomena”)¹¹.

Em vista dos problemas decorrentes da parada anóxica, renovou-se o interesse pela cardioplegia com potássio que havia sido abandonada após os maus resultados obtidos por Melrose¹², com parada cardíaca irreversível após uso de citrato de potássio em normotermia. Observou-se que esse resultado ocorreu devido à elevada concentração de potássio (200 mEq/l) e à presença do citrato, acidificando o meio. Assim, após os trabalhos iniciais de Kirsch¹⁴ Bretschneider¹⁵, Gay e Egbert¹⁶, surgiram

vários trabalhos empregando soluções cardioplégicas com bons resultados experimentais e clínicos¹⁷⁻²⁵, inclusive em nosso meio²⁶⁻²⁹.

Atualmente, considera-se que o princípio fundamental da cardioplegia consiste na preservação dos fosfatos energéticos pela rápida parada cardíaca em diástole. A maioria dos autores diz que a solução deve ser infundida ao redor de 4°C¹⁶⁻²⁹, contendo de 25 a 30mEq/l de potássio. Embora Tucker³⁰ afirme que não é necessária a hiperpotassemia, sendo a proteção dependente da hipotermia, Moores³¹ observou que o débito cardíaco foi maior com 40 mEq

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria e subvencionado, em parte, com recursos do CNPq. *Departamento de Cirurgia, Centro de Ciências da Saúde. **Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde. ***Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde. ****Departamento de Cirurgia, Centro de Ciências Rurais.

de potássio e Wakabashi³² referiu que a parada cardíaca ocorre em 30 s com 40 mEq/l e em 5 min com 5 mEq/l.

Foi também salientada a importância de substâncias estabilizadoras da membrana como o magnésio, a procaína^{7,14,15,20-24} e a lidocaína^{26,33}, bem como o emprego de tampão para manter o pH em torno de 7,8; discreta hipertonicidade e doses múltiplas de cardioplegia^{4,14,17,21,22,24}. Hearse³⁴ destacou o perigo de soluções com lactato e Jynge³⁵ enfatizou o inconveniente de soluções sem cálcio.

Foi salientado o papel protetor dos antagonistas do cálcio como a mifedipina³⁶ e o verapamil^{27,37,38}. Nayler³⁷ observou que o verapamil inibe a entrada de cálcio, reduzindo o consumo de energia. Robb-Nicholson³⁸ verificou que o acoplamento de verapamil à membrana persiste no início da reperfusão, inibindo a atividade eletromecânica logo após a abertura da aorta, voltando ao normal após 15 a 20 minutos.

Mais recentemente, Gomes³⁹ elaborou uma solução cardioplégica com várias substâncias que agem em diferentes fases de contração miocárdica. Assim, usou lidocaína (40 mg/l) e baixa concentração de sódio (68 mEq/l) para inibir a resposta rápida do potencial de ação; potássio (25 mEq/l) para despolarizar a célula, inibindo as fases 2 e 3; verapamil (0,5 mg/l) para bloquear o cálcio e inibir a resposta lenta do potencial de ação; magnésio (32 mEq/l) para inibir o acoplamento eletromecânico; dose baixa de cálcio (2,5 mEq/l) para evitar o efeito "paradoxal do cálcio"; bicarbonato (2 mEq/l) para manter o pH adequado e glicose para dar osmolaridade, evitar o edema celular e fornecer o substrato energético. Empregou essa solução por 3 horas de parada cardíaca, com reinfusões a cada 40 minutos, com bons resultados experimentais e clínicos.

A relativa escassez de estudos sobre cardioplegia com microscopia eletrônica levou-nos a realizar o presente trabalho analisando, sob os aspectos histopatológicos e ultra-

* verapamil (Dilacoron[®]) foi fornecido pelo Laboratório Knoll S/A Produtos Químicos e Farmacêuticos.

estruturais, duas soluções cardioplégicas, em relação a um controle submetido a parada anóxica com hipotermia moderada. A primeira solução contendo Ringer lactato foi empregada com a finalidade de verificar sob o aspecto morfológico os efeitos referidos por Hearse sobre o lactato³⁴. A segunda consistiu no emprego de solução baseada na proposta por Gomes³⁹, porém mais concentrada com a finalidade de ser empregada em dose única.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 15 cães mestiços, pesando entre 10 e 18 kg, distribuídos em 3 grupos: grupo I (controle): parada anóxica sem cardioplegia; grupo II - parada cardíaca induzida por infusão de solução de Ringer lactato, potássio e magnésio; grupo III - solução composta por soluto glicosado, eletrólitos, lidocaína e verapamil.

Técnica cirúrgica - Os cães foram anestesiados com Tiopental sódico a 3% (27 mg/kg) e Amplictil (2 mg/kg), entubados e mantidos em respirador artificial. A seguir, foram feitas toracotomia mediana e heparinização (4mg/kg) e instalação de circulação extracorpórea com canulação das veias cavas e artéria femoral.

Foi empregado oxigenador de bolhas (Bentley-pediátrico), usando-se como perfusato a hemodiluição parcial com sangue homólogo e Ringer lactato. Após o início da perfusão, a temperatura foi mantida em 26°C. Foi feita sutura em bolsa na raiz da aorta e introduzida agulha calibre 18F, conectada por equipo longo ao frasco de solução cardioplégica colocado a 1,5m acima do campo cirúrgico. Foi feita a decompressão das cavidades esquerdas pelo ápice do ventrículo esquerdo.

Após a estabilização da perfusão, a aorta foi clampeada e as soluções cardioplégicas do grupo II (tab. I) e do grupo III (tab. II) foram infundidas rapidamente (em 1 a 2 minutos) a 4°C e sob uma pressão ao redor de 80 mm Hg, em dose única. O tempo de parada anóxica foi de 60 minutos.

TABELA I-Composição a solução do grupo II (eletrólitos)

Ringer lactato (g)	Adicional (g)	Composição final (g)	Osmolaridade (g)	
Cloreto de sódio	6,0g	6,0	205,12	MOsM
Cloreto de potássio	0,3g	2,0g	61,55	"
Cloreto de cálcio	0,2g	-	5,40	"
Lactato	3,1g	-	30,15	"
Sulfato de magnésio	-	0,6g	4,39	"
H ₂ O q.s.p.	1.000ml	-	-	
			307,26	mOsM

TABELA II - Composição da solução do grupo III (eletrólitos, lidocaína, verapamil).

Compostos (%)	Volume (ml)	Concentração (g/l)	Osmolaridade	
Cloreto de sódio a 20%	20 ml	3,53 g/l	120,76	rnOsM
Cloreto de potássio a 10%	40 ml	3,53 g/l	94,62	"
Sulfato de magnésio, 7H ₂ O	64 ml	3,48 g/l	28,00	"
Cloreto de cálcio a 10%	1,6 ml	0,14 g/l	2,88	"
Bicarbonato de Na a 8,4%	2,4 ml	0,18 g/l	4,20	"
Lidocaína a 2%	4,0 ml	0,08 g/l	-	
Verapamil	0,4 ml	0,001 g/l	-	
Soluto glicosado a 5% q.s.p.	1.000 ml	44,15 g/l	245,06	"
			495,52	mOsM

Estudo morfológico - Foram coletadas biopsias do ventrículo esquerdo antes e após a parada anóxica.

Cada biopsia foi imediatamente dividida em dois fragmentos. Um deles foi fixado em formol 10% para o estudo histológico. O outro sofreu uma dupla fixação em glutaraldeído 2% com tampão cacodilato 0,2M e em tetróxido de ósmio 1% com tampão cacodilato 0,15M, foi desidratado em etanol e incluído em resina Epoxy para o estudo em microscopia eletrônica.

Os cortes semifinos foram corados com azul II e azul de metileno. Os cortes ultra-finos foram contrastados com acetato de uranila e citrato de chumbo (Reynolds) e observados sob um microscópio eletrônico Zeiss EM 10 a 40 e 60 KV.

RESULTADOS

Os resultados analisados a seguir foram sintetizados na tabela III.

TABELA III - Alterações após a parada.

Alterações	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Microscopia óptica	-	-	-
Microscopia eletrônica			
Edema mitocondrial	+	++	-
Edema extracelular	++	+	+/-
Edema intracelular	+	++	+/-
Ruptura dos miofibrilas	+	++	-
Depleção glicogênio	+/-	++	+/-

- = Nenhuma; +/- = Muito leve; + = Leve; ++ = Intensa.

Grupo I - A microscopia óptica não mostrou nenhuma alteração significativa após a parada anóxica (fig. 1).

O estudo ultra-estrutural evidenciou discreto edema mitocondrial e intracelular, ruptura de miofibrilas, moderada depleção do glicogênio e edema perivascular mas biópsias feitas após a parada (fig. 2). As biópsias-testemunhas feitas antes da parada apareceram normais.

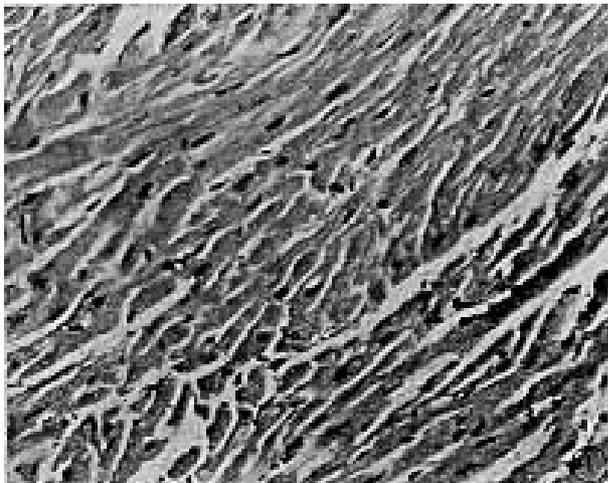


Fig. 1 - Miocárdio do grupo I após a parada anóxica, não evidenciando nenhuma alteração significativa. H.xE. Aumento 960 x.

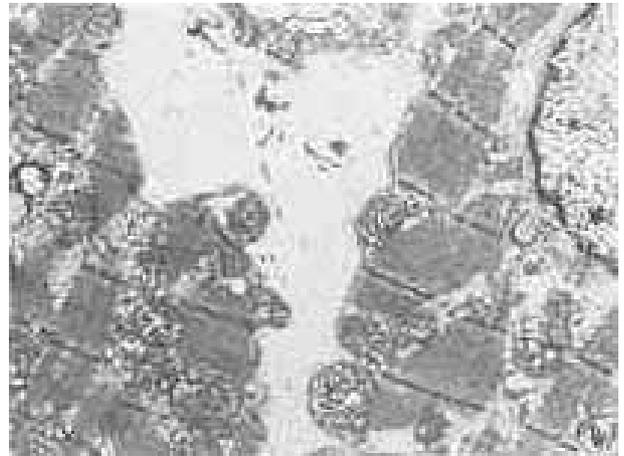


Fig. 2 - Miocárdio do grupo I após a parada anóxica, mostrando edema do espaço perivascular (Ep) e das mitocôndrias (M). O glicogênio (G) aparece bem conservado. Aumento de 10.000 x.

Grupo II - A microscopia óptica não mostrou nenhuma alteração significativa.

O estudo ultra-estrutural mostrou intenso edema mitocondrial com destruição de algumas mitocôndrias, intenso edema intracelular com alteração da arquitetura das miofibrilas, e menor edema extracelular (perivascular) do que no grupo I. Ocorreu depleção completa dos grânulos de glicogênio (fig. 3).



Fig. 3 - Miocárdio do grupo II após a parada anóxica, mostrando edema do espaço perivascular (Ep) e intenso edema intracelular e das mitocôndrias (M). A depleção do glicogênio foi total. Aumento de 10.000 x.

Grupo III - A microscopia óptica não mostrou nenhuma alteração significativa.

O estudo ultra-estrutural evidenciou perfeita preservação das mitocôndrias e das miofibrilas. Notaram-se discreto edema intracelular e leve dilatação do sistema tubular transversal (fig. 4), bem como discreta depleção dos grânulos do glicogênio.

Todos os fragmentos de biópsias retirados antes da parada anóxica não mostraram nenhuma alteração significativa.



Fig. 4 - Miocárdio do grupo III após a parada anóxica, mostrando ótima preservação da célula miocárdica com bom aspecto das mitocôndrias (M) e presença de grânulos de glicogênio (G). O sistema T (T) apareceu ligeiramente dilatado. O espaço perivascular (Ep) não evidenciou edema. Aumento de 10.000 x.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no grupo I (controle), que foi submetido à parada anóxica a 26°C foram semelhantes aos referidos por diferentes trabalhos^{5,7,8}. A ausência de alterações mais graves, como precipitados de cálcio intracelulares, necrose por banda de contração e necrose hemorrágica, devem-se provavelmente ao curto período de reperfusão e ao fato de a parada ser somente de 60 minutos e a 26°C, pois as alterações são menos graves em hipotermia^{5,8,9}, proporcionais ao tempo de anóxia e agravadas pela reperfusão¹⁰.

As alterações mais graves encontradas no grupo II confirmam o papel negativo do lactato, que segundo Hearse³¹, acidificando o meio intracelular, causa inibição da glicólise anaeróbica. Por outro lado, o intenso edema intersticial leva-nos a pensar que a osmolaridade dessa solução poderia ser insuficiente.

Os resultados do grupo III, caracterizados por uma boa preservação das estruturas celulares e extracelulares, devem-se provavelmente à associação, numa mesma solução e em proporções adequadas, de diferentes elementos protetores do miocárdio. A presença de glicose, sódio, cálcio e tampão bicarbonato foi já enfatizada como necessária por vários autores^{7,13-15,24,32}. A hiperosmolaridade e a concentração mais elevada de potássio, magnésio, lidocaína e verapamil, devem ter contribuído para a boa proteção do miocárdio observada, apesar da infusão da solução em dose única, e da remoção da mesma pela circulação colateral, não coronariana. Esse fator, como salientou Buckberg⁴ está presente nas cirurgias in situ e não no coração isolado e, dependendo do fluxo de perfusão, remove parcialmente a solução infundida.

O verapamil usado nessa solução na concentração de 1mg/l, tem efeito semelhante a várias substâncias estabilizadoras das membranas, como o magnésio^{7,13,14,16} e a lidocaína^{26,30}, que têm sido empregados com essa finalidade.

Naffier³⁴ verificou que o verapamil acoplado-se à membrana inibe a entrada de cálcio para a célula. Robbs-Nicholson³⁵, usando-a como solução cardioplégica, observou que a droga se conserva aderida à membrana no início da reperfusão, inibindo a atividade eletromecânica. Esse efeito seria benéfico porque a contração muscular logo após a isquemia é prejudicial por consumir os fosfatos energéticos necessários à recuperação celular, como demonstraram Follette²³ e Buckberg⁴, que sugeriram o uso de doses múltiplas de cardioplegia, sendo a última antes de abrir a aorta, com a finalidade de manter o coração parado, no início da reperfusão. Assim, esse conjunto de fatores, referidos como protetores e reunidos nessa solução, deve ser responsável pelos resultados obtidos no grupo III, com proteção eficaz à estrutura celular.

Em conclusão, verificamos neste estudo que a parada cardíaca anóxica, mesmo sob hipotermia moderada, determina alterações da estrutura celular; que o uso de lactato causou alterações ainda mais intensas que a isquemia simples, lembrando que uma parte das alterações parece ser mais devida à baixa osmolaridade da solução; e que a solução do grupo III ofereceu proteção eficaz da estrutura da célula miocárdica.

O emprego dessa solução em doses múltiplas e concentração mais baixa, com parada cardíaca mais prolongada como proposto por Gomes, deverá ser objeto de estudos futuros.

Acreditamos que o constante progresso na área da proteção miocárdica certamente acrescentará novas melhorias nas técnicas e composições das soluções cardioplégicas, constituindo os resultados encontrados no grupo III um importante passo nesse sentido.

SUMMARY

The authors performed an experimental study in 15 dogs. The dogs were submitted to heart surgery with extracorporeal circulation and divided into three groups as to the manner heart arrest was induced. Group I (control): ischemic heart arrest. Group II (electrolytes): cardioplegia induced by an electrolytic solution at 4°C. Group III (electrolytes, lidocaine, verapamil): cardioplegia induced by glucose solution with electrolytes, lidocaine and verapamil. Biopsies were collected before and after the 60 minutes heart arrest, for light and electron microscopic studies.

Results showed no alterations on light microscopy in any of the three groups. The ultrastructural study showed the following: Group I - mitochondrial and perivascular edema. Group II - intracellular and mitochondrial edema, rupture of the cristae and loss of glycogen granules. Group III - good preservation of myocardial cellular structure, mitochondrial and glycogen granules.

The authors concluded that group III showed the best results upon preservation of myocardial structure.

REFERÊNCIAS

- Hallman, G. I.; Cooley, D. A. - Canulation and perfusion. In Hallman and Cooley. Surgical Treatment of

- Congenital Heart Disease. Philadelphia, Lea and Febiger, 1975. p. 7.
2. Zerbini, E. J. - Lesões congênitas da válvula aórtica e da via de saída do ventrículo esquerdo. In Zerbini, E. J. - Tratamento Cirúrgico das Lesões das Valvas Mitral, Aórtica e Tricúspide. Ed. Científica Carlo Erba, São Paulo, 1968.
 3. Puig, L. B.; Verginelli, G.; Lemos, P. C. P.; Zerbini, E. J. - Insuficiência aórtica. In Zerbini, E. J. Clínica Cirúrgica Alípio Correa Netto. Ed. Sarvier, São Paulo, 1974, p. 655.
 4. Buckberg, G. D. - A proposed solution to the cardioplegia controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 803, 1979.
 5. Stemmer, E. B. - Discussion of papers by Buckberg, Griep and associates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70: 1034, 1975.
 6. Cooley, D. A. - Anoxic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70: 1026, 1975.
 7. Sunamori, M.; Trout, R. G.; Kaye, M. P.; Harrison, C. E. - Quantitative evaluation of myocardial ultrastructure following hypothermic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 518, 1978.
 8. Kay, H. R.; Levine, F. H.; Fallon, J. T.; Grotte, G. J.; Butchart, E. G.; Pao, S.; McEnany, M. T. Austen, G.; Buckley, M. J. - Effect of cross clamp time, temperature and cardioplegic agents on myocardial function after induced arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 590, 1978.
 9. Tyers, G. F. O.; Williams, E. H.; Hughes, H. C.; Todd, G. J. - Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 766, 1977.
 10. Maloney, J. V.; Nelson, R. L. - Myocardial preservation during cardiopulmonary bypass. An overview. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70: 1040, 1975.
 11. Lajos, T. Z. - Discussion of paper by McGregor and associates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70: 1040, 1975.
 12. Melrose, D. G.; Dreyer, B.; Bentall, H. H.; Baker, J. B. T. - Elective cardiac arrest. *Lancet* 2: 21, 1955.
 13. Tyers, G. F. O.; Manley, N. J.; Williams, E. H.; Shaffer, C. W.; Williams, D. R.; Kurvusz, M. - Preliminary clinical experience with isotonic hypothermic potassium induced arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74: 674, 1977.
 14. Kirsch, W.; Radewall, G.; Kalmar, P. - Induced ischemic arrest: Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63: 121, 1972.
 15. Bretschneider, H. J.; Huebner, G.; Knoll, D.; Lohr, H.; Norbeck, H.; Spieckermann, P. E. - Myocardial resistance and tolerance to ischemia. Physiological and biochemical basis. *J. Cardiovasc. Surg.* 16: 241, 1975.
 16. Gay, W. A., Jr.; Ebert, P. A. - Function, metabolic and morphologic effects of potassium induced cardioplegia. *Surgery*, 74: 284, 1973.
 17. Roe, B. B.; Hutchinson, J. C.; Fishman, N. H.; Ulyot, D. J.; Smith, D. I. - Myocardial protection with cold ischemic potassium induced cardioplegia. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 73: 366, 1977.
 18. Baimbridge, M. V.; Hearse, D. J.; Stewart, D. A. - Myocardial preservation during cardiac arrest. *Proc. Roy. Soc. Med.* 69: 197, 1976.
 19. Hearse, D. J.; Stewart, D. A.; Baimbridge, M. V. - Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation*. 54: 193, 1976.
 20. Cankovic-Darracott, S.; Baimbridge, M. V.; Williams, B. T.; Bitensky, I.; Chayen, D. - Myocardial preservation during aortic valve surgery. Assessment of five techniques by cellular chemical biophysical methods. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 699, 1977.
 21. Pollette, D.; Fey, K.; Mulder, D.; Maloney, J. V. Jr.; Buckberg, G. - Prolonged safe aortic clamping by combining membrane stabilization. Multidose cardioplegia and appropriate reperfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74: 682, 1977.
 22. Baimbridge, M. V.; Chayen, J.; Bitensky, I.; Hearse, D. J.; Jynge, P.; Cankovic-Darracott, S. - Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? Report on preliminary clinical experience as assessed cytochemically. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 900, 1977.
 23. Adappa, M. B.; Jacobson, J. B.; Hetzer, R.; Hill, J. D.; Kamm, B.; Kerth, W. J. - Cold hypersplenic cardiac arrest versus intermittent aortic cross-clamping and topical hypothermia for coronary bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75: 171, 1978.
 24. Conti, V. R.; Bertranov, E. G.; Blackstone, E.H.; Kirklin, J. W.; Digerness, S. B. - Cold cardioplegia versus hypothermia for myocardial protection. Randomized clinical study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 577, 1978.
 25. Follette, D. M.; Mulder, D. G.; Maloney, J. V. Jr.; Buckberg, G. D. - Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 604, 1978.
 26. Rabello, R. C. - Proteção do miocárdio isquêmico durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea: sistematização de técnica, emprego de soluções cardioplégicas. análise dos resultados iniciais. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (supl. II): 147, 1978.
 27. Manrique, R. - Proteção miocárdica à anóxia cirúrgica. Importância dos antagonistas do cálcio. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (supl. II): 148, 1978.
 28. Braille, D. M.; Bilaqui, A.; Anacleto, J. C.; Araujo, D. J.; Bellini, A. J.; Garzon, S. A. C.; Greco, O. T.; Ardito, R. V.; Ayoub, J. C. A.; Baucia, J. A.; Wichtendahl, F. T.; Kuroda, G. Y.; Iorga, A. M. - Proteção miocárdica por cardioplegia. *Arq. Bras. Cardiol.* 33: 199, 1979.
 29. Gomes, O. M.; Calonge, H. C. F.; Zerbini, E. J. - Cardioplegia: Bases ultra-estruturais, bioquímicas e farmacodinâmicas. *Arq. Bras. Cardiol.* 34: 143, 1980.
 30. Tucker, W. Y.; Ellis, R. D.; Mangano, D. T.; Ryan, C. M.; Ebert, P. A. - Questionable importance of high potassium concentration in cardioplegic solution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 183, 1979.
 31. Moores, W. Y. - Discussion of paper by Tucker and associates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 188, 1980.
 32. Wakabashi, A. - Discussion of paper by Tucker and associates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 185, 1980.
 33. Schaub, R. G.; Iemole, G. M.; Pinder, G. C.; Black P.; Stewart, G. J. - Effects of lidocaine and epinephrine on myocardial preservation following cardiopulmonary bypass in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74: 571, 1977.
 34. Hearse, D. J.; Stewart, D. A.; Baimbridge, M. V. Myocardial protection during bypass and arrest. A possible hazard lactate containing infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 72: 880, 1976.
 35. Jynge, P.; Hearse, D. J.; Baimbridge, M. V. - Myocardial protection during ischemic arrest. A possible hazard with calcium-free cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 848, 1977.
 36. Magee, P. G.; Flatherty, J. T.; Bixler, T. J.; Glower, D.; Gardner, T. J.; Buckley, B. H.; Gott, V. L. - Comparison of myocardial protection with nifedipine and potassium. *Circulation* 60 (Suppl. I): 151, 1979.
 37. Nayler, W. G.; Grau, A.; Slade, A. - A protective effect of Verapamil on hypoxic heart muscle. *Cardiovasc. Res.* 10: 663, 1976.
 38. Robb-Nicholson, C.; Currie, W. D.; Weschler, A. - Effect of Verapamil on myocardial tolerance to ischemic arrest. Comparison to potassium arrest. *Circulation*. 58 (Suppl. I): 1, 1978.
 39. Gomes, O. M. - Anóxia miocárdica: Três horas de proteção. *Arq. Bras. Cardiol.* 32 (supl. I): 35, 1979.