

Henrique Murad
Paulo César Costa de Albuquerque
Eduardo Sérgio Bastos
João de Deus e Brito
Antonio de Pádua Jazbik.

Proteção miocárdica durante circulação extracorpórea

A necessidade de se proteger o miocárdio durante cirurgia cardíaca tem sido grande preocupação dos cirurgiões cardíacos, particularmente na última década.

Apenas recentemente se chegou à conclusão de que a insuficiência cardíaca aguda após cirurgia cardíaca é ocasionada por necrose miocárdica pré-operatória¹. Reconhece-se atualmente que essa necrose miocárdica pode manifestar-se com intensidade variável: o paciente evoluir com síndrome de baixo débito vindo a falecer; ter uma evolução pós-operatória normal; ou ainda, apresentar quadros de insuficiência cardíaca anos após a cirurgia, como consequência de fibrose miocárdica.

O reconhecimento de que mesmo pacientes que sobrevivem à operação podem manifestar necrose miocárdica foi muito importante para o desenvolvimento dos métodos de proteção miocárdica. Sapsford e col.², em 1973, verificaram que, embora a mortalidade em um grupo de 31 pacientes submetidos à troca valvular aórtica fosse baixa (2%), 15% deles apresentavam evidência eletrocardiográfica, de infarto transmural e 70% evidência isoenzimática de necrose miocárdica. Essa necrose miocárdica subclínica pode manifestar-se tardiamente como fibrose miocárdica. Buja e col.³ encontraram fibrose subendocárdica em todos os cães que haviam sido submetidos, 30 dias antes, a parada cardíaca anóxica por 45 minutos.

A extensão da necrose miocárdica é proporcional à possibilidade de sobrevivência do paciente¹. A mais grave forma de necrose miocárdica intra-operatória o chamado "stone heart" ou contratura isquêmica do miocárdio é essencialmente um infarto maciço⁴ do miocárdio. O débito cardíaco no pós-operatório imediato é inversamente proporcional à extensão da necrose miocárdica, sendo essa, portanto um indicador da probabilidade de sobrevivência do paciente¹.

A área mais vulnerável à isquemia é a camada subendocárdica do ventrículo esquerdo. Essa área recebe seu suprimento sanguíneo essencialmente durante a diástole, uma vez que os vasos intramiocárdicos se fe-

cham durante a sístole. O suprimento sanguíneo da camada subendocárdica é determinado pela diferença entre as pressões diastólicas aórtica e o ventrículo esquerdo e a duração da diástole. Na curva de pressão da aorta e ventrículo esquerdo, a área diastólica compreendida entre estas, curvas (DPTI - "diastolic pressure index") fornece estimativa do fluxo subendocárdico⁵. A área sob a curva de pressão sistólica do ventrículo esquerdo (TTI - "tension time index"), é proporcional ao consumo de oxigênio pela célula miocárdica⁶. A necrose miocárdica é consequência de uma demanda maior que o suprimento durante a cirurgia cardíaca⁷. A razão DPTI/TTI, ou EVR ("endocardial viability ratio") é um guia da eficiência da oxigenação subendocárdica⁸. A isquemia subendocárdica ocorre quando o EVR é menor do que 0,80 e o conteúdo de oxigênio do sangue normal. A necrose miocárdica pode ocorrer antes, durante ou após a circulação extracorpórea, por alterações entre suprimento (DPTI) e demanda (TTI) de oxigênio⁹. É durante o pinçamento aórtico, entretanto, que maior possibilidade existe de ocorrer necrose subendocárdica e maior esforço deve ser feito para a proteção miocárdica.

A célula miocárdica mantém um metabolismo aeróbico produzindo 36 moles de ATP para cada molécula de glicose, quando as artérias coronárias estão perfundidas. Com a parada cardíaca, o metabolismo miocárdico é essencialmente anaeróbico e cada molécula de glicose produz apenas 2 a 3 moles de ATP. O pO_2 tissular cai abaixo de 5 mm Hg, em poucos segundos, e a fosforilação oxidativa das mitocôndrias cessa. Este suprimento energético pequeno pode manter a viabilidade da célula por algum tempo, se o metabolismo se mantém inalterado. Falta de substrato, acúmulo de lactato acidose e inibição metabólica de enzimas essenciais podem interferir com a produção anaeróbica de energia. Apstein e col.¹⁰ notaram, nos corações de ratos submetidos à isquemia irreversível, acúmulo de lactato 3 a 5 vezes maior do que naqueles em que a isquemia foi rever-

sível. A acidose intracelular produz um meio desfavorável para as funções enzimáticas, havendo inibição para a produção de ATP. Com a acentuação do tempo de isquemia, a energia necessária para manter os processos metabólicos vitais se exaure. As bombas iônicas da membrana celular deixam de funcionar havendo edema celular e manutenção de um estado de despolarização, pela saída do potássio da célula. O edema intersticial que ocorre na isquemia tem papel importante, pois pode acarretar compressão capilar, aumento da resistência vascular coronariana e diminuição da complacência miocárdica¹¹. Com o aumento do potássio extracelular, ocorre entrada rápida de cálcio na célula, podendo atingir altos níveis.

O cálcio, durante a diástole, é seqüestrado no retículo sarcoplasmático; o cálcio intracelular remanescente é o que determina a tensão parietal diastólica. A seqüestração de cálcio é um processo que depende de energia e da concentração intracelular de cálcio¹². O aumento do cálcio intracelular e da tensão parietal diastólica provoca aumento das necessidades metabólicas. A falha em seqüestrar o cálcio pode levar a contraturas miocárdicas, quando seus níveis intracelulares atingem valores elevados. Essas contraturas podem ser observadas durante o pinçamento aórtico ou após reperfusão^{13,14}. A contratura do miocárdio se inicia quando os níveis de ATP atingem 55% do nível pré-isquêmico e se completa quando a concentração de ATP atinge 20% desse nível⁴. A irreversibilidade da lesão celular é acompanhada pela perda da capacidade das mitocôndrias sintetizarem ATP mesmo em meio favorável¹⁵. O ATP é o combustível essencial para todos os tipos de atividade celular, desde a contração muscular até a manutenção da viabilidade celular. Com a transformação de ATP em ADP libera-se energia para a célula. Energia proveniente do ciclo oxidativo de Krebs ou da glicólise anaeróbica e fosfato proveniente das reservas de fosfocreatina promovem a transformação do ADP novamente em ATP¹⁶.

A demanda de energia pela célula miocárdica é consequência do trabalho eletromecânico miocárdico, da tensão parietal e da manutenção da temperatura cardíaca. No coração parado, muito pouca energia é usada, sendo canalizada para as necessidades celulares basais e manutenção dos gradientes de membrana intactos. A hipotermia reduz ainda mais essa necessidade energética^{17,18}. O coração batendo ou fibrilando exige mais energia que o coração parado (tab. I).

Tabela I - Necessidade de energia.

Coração batendo	37°C	3,5 a 8cc O ₂ por 100 g/min
Coração batendo	22°C	2cc O ₂ por 100 g/min
Coração fibrilando	22°C	2cc O ₂ por 100 g/min
Coração parado	37°C	1cc O ₂ por 100 g/min
Coração parado	22°C	0,3cc O ₂ por 100 g/min
Coração parado	15°C	0,27cc O ₂ por 100 g/min

Operações foram feitas com o coração batendo ou fibrilando. Em operações com o coração batendo vazio, há redução nas demandas de oxigênio do miocárdio, de 50 a 70%¹⁹. Durante taquicardia, entretanto, o coração drenado

em normotermia requer tanto oxigênio quanto o coração não drenado, em frequências cardíacas baixas¹⁷, mostrando assim possível inconstância na relação suprimento/demanda da célula miocárdica. A função ventricular esquerda permanece preservada até após três horas de circulação extracorpórea contínua²⁰. Follette e col.²¹, no entanto, demonstraram que o miocárdio tende a acumular água havendo uma diminuição da complacência miocárdica em 50% após três horas de duração da circulação extracorpórea. A resistência vascular transmural e subendocárdica em cães, em trabalho de Steed²², foi 25% maior que a normal no coração perfundido vazio demonstrando, pois, distribuição anormal do fluxo sanguíneo coronariano.

A adição de hipotermia em cirurgia com o coração batendo é um fator de proteção miocárdica, uma vez que o metabolismo basal diminui e o coração se torna bradicárdico¹⁷. A hipotermia, entretanto, pode tornar o coração mais vulnerável à isquemia, pelo desvio da curva de dissociação da hemoglobina, pelo seu efeito inotrópico e pela redução da capacidade de autorregulação da circulação coronariana. A resistência vascular coronariana fica aumentada, durante a hipotermia, por causa do aumento da viscosidade sanguínea, encurtamento do período diastólico e distorção geométrica dos vasos subendocárdicos. A hipotermia pode dar uma falsa sensação de segurança durante operações com o coração batendo. O risco de embolia aérea e as dificuldades técnicas com o coração batendo foram fatores importantes no abandono do método pela maioria dos serviços de cirurgia cardíaca.

Com a fibrilação induzida não há perigo de embolia e o coração está perfundido. Entretanto, a proteção oferecida ao miocárdio situa-se muito aquém da necessária porque a demanda é grande durante a fibrilação. A 37°C, o ventrículo esquerdo fibrilando, requer 2 a 3 vezes mais oxigênio do que o coração batendo vazio e tanto oxigênio quanto o coração batendo cheio¹⁹. O músculo subendocárdico desenvolve alta tensão intramural, pela contração miocárdica assíncronica, e passa a necessitar de grande quantidade de oxigênio. É preciso, pois, um fluxo subendocárdico alto para assegurar uma oxigenação adequada durante a fibrilação ventricular. O fluxo sanguíneo subendocárdico, contudo é prejudicado pela compressão intramural das artérias coronárias pelo músculo cardíaco em fibrilação²³. Cankovic-Darracott e col.²⁴, em análise de pacientes submetidos à troca valvular aórtica, demonstraram que a perfusão coronária intermitente a 30°C, com fibrilação ventricular, é um mau método de proteção miocárdica. A adição de hipotermia aumenta a margem de segurança de operações feitas com fibrilação induzida. No entanto, a isquemia que ocorre durante a fibrilação induzida é maior quando há hipotensão (pressão de perfusão menor que 50 mm de Hg) ou grande hemodiluição⁵.

Atualmente, as operações cardíacas são quase sempre feitas com o coração parado, devido a motivos técnicos (evita-se embolia aérea, evita-se sangue obscurecendo o campo operatório e o coração flácido é mais fácil de ser sutura-

do). A precisão dos procedimentos cirúrgicos exige um coração quieto e sem sangue. Durante o pinçamento aórtico, o suprimento energético do coração é dado por metabolismo aeróbico limitado, proveniente do sangue não coronariano (pouco e inconstante) e do metabolismo anaeróbico de glicogênio e glicose. O balanço adequado entre o suprimento e a demanda de oxigênio é que permitirá a sobrevida da célula miocárdica.

Durante o pinçamento aórtico, a proteção miocárdica é dirigida, principalmente, no sentido de evitar que a demanda energética supere a oferta, no delicado balanço da célula isquêmica⁵.

Em **normotermia**, o pinçamento aórtico é tolerado no cão, por 30 minutos, pobremente tolerado em 45 minutos e não tolerado em 60 minutos²⁵. Estudando em cães o tempo pós isquemia necessário para iniciar e completar contratura isquêmica (índice importante de lesão metabólica miocárdica), Jones e col.²⁶ encontraram valores entre 29 e 72 minutos para iniciar a contratura isquêmica e entre 60 e 101 minutos para completá-la. Esta resposta variável explica diferentes resultados obtidos com a parada normotérmica. O tempo de pinçamento aórtico em normotermia, no homem, não deve ser superior a 20 minutos. Já com 15 a 20 minutos de parada cardíaca isquêmica em normotermia, nota-se depressão do glicogênio muscular e dos compostos fosfatados altamente energéticos²⁷.

Alguns métodos foram desenvolvidos para minimizar a isquemia miocárdica durante o pinçamento aórtico (perfusão coronariana, parada cardíaca intermitente, hipotermia cardíaca profunda). Nenhum desses métodos, contudo, parece superior ao uso da cardioplegia gelada²⁸.

Perfusão coronariana normotérmica ou moderadamente hipotérmica, durante troca valvular aórtica, é acompanhada de períodos variáveis de isquemia miocárdica global. Braimbridge²⁹ e Brown e col.³⁰ obtiveram melhores resultados na troca valvar aórtica com perfusão contínua coronariana a 30°C e perfusão coronariana intermitente por 3 minutos, de 13 em 13 minutos, a 30°C, do que com perfusão intermitente por 3 minutos, de 18 em 18 minutos, a 15°C. Esses resultados fizeram com que se abandonasse a perfusão coronariana profundamente hipotérmica.

Os óstios coronários podem ser lesados e, como consequência, ocorrem infartos miocárdicos ou estenoses ostiais coronarianas tardias. Estados de hiper ou hipoperfusão coronariana podem provocar isquemia miocárdica³¹. O fluxo coronariano é afetado pelo grau de hipertrofia ventricular. Essa leva a um aumento da resistência ventricular, resultando em má perfusão subendocárdica⁹. Comumente, durante a perfusão coronariana ocorre fibrilação ventricular. Durante a fibrilação ventricular, a perfusão subendocárdica é insuficiente, uma vez que há distorção e compressão dos vasos subendocárdicos, causadas pela massa muscular com sua forma geométrica alterada¹⁹. A hipoperfusão subendocárdica durante a fibrilação ventricular é mais acentuada nos corações hipertrofiados. Os estudos de Sapsford

e col.², em pacientes operados com perfusão coronariana contínua, para troca valvular aórtica mostraram alta incidência de necrose miocárdica (70%).

As operações com **parada cardíaca intermitente** (15 a 25 minutos), **sob hipotermia moderada**, produzem tanta necrose miocárdica quanto as operações com perfusão coronariana contínua¹. Quantidade considerável de sangue tem de ser aspirada durante a cirurgia; o coração bate, durante boa parte do tempo, isquêmico e é mais difícil de suturar, afastar ou dissecar que o coração parado; risco de embolia coronariana ou sistêmica está sempre presente Adappa e col.³² mostraram em pacientes submetidos à revascularização miocárdica, a superioridade da cardioplegia hipercalemica (2% de infarto de miocárdio peroperatório, 8% de arritmias cardíacas e valor médio de CPK de 22 UI) sobre o pinçamento aórtico intermitente com hipotermia tópica (8% de infarto do miocárdio, 28% de arritmias cardíacas e valor médio de CPK de 54 UI).

Hipotermia cardíaca profunda utilizando hipotermia sistêmica e tópica foi desenvolvida por Shumway e Lower³³, em 1959. Temperaturas miocárdicas entre 20 e 25°C são obtidas com a irrigação de soro fisiológico a 4°C no saco pericárdico. Bons resultados foram conseguidos com até 60 minutos de pinçamento aórtico. Estudo em cães feito por Schraut e col.³⁴ mostrou boa proteção miocárdica após 60 minutos de pinçamento aórtico, usando esse método de proteção variável após 120 minutos. Brody e col. 35, entretanto, demonstraram alguma depressão funcional e fibrose subendocárdica, tardiamente, após período não superior a 60 minutos de isquemia cardíaca. A hipotermia reduz a atividade metabólica celular, preservando a integridade da membrana celular dos elementos subcelulares e as reservas de ATP³⁶. Essa técnica tem sido usada pelo grupo da Universidade de Stanford há 18 anos, em mais de 10.000 operações, com bons resultados⁵. Entretanto, comumente o coração não fica eletromecanicamente parado antes de 20 ou 30 minutos após o pinçamento aórtico.

Sapsford e col.² notaram intensidade idêntica de necrose miocárdica após troca valvular aórtica em grupos submetidos aleatoriamente à cirurgia com hipotermia profunda ou perfusão coronariana. Aparentemente, a proteção oferecida pela hipotermia cardíaca profunda não é tão eficiente como a oferecida pela cardioplegia hipotérmica^{1,37}.

Cardioplegia

A indução de parada eletromecânica por meio da cardioplegia foi introduzida por Melrose e col.³⁸ em 1955. Hooker³⁹, em 1929, já descrevia a parada cardíaca produzida pela hipercalemia. O objetivo da cardioplegia farmacológica é manter um meio em que as demandas miocárdicas de energia sejam reduzidas ao mesmo tempo em que energia é produzida para satisfazer tais demandas.

Melrose e col. obtiveram cardioplegia com o uso de sangue gelado hipertônico, ao qual foi adicionado citrato de potássio, em concentra-

ções que variavam de 9 a 245 mEq/l³⁸. Os resultados iniciais não foram bons e o uso da cardioplegia foi abandonado por quase 20 anos. Mc Farland e col.⁴⁰ descreveram necrose miocárdica após o uso de citrato de potássio em sangue heparinizado, com uma concentração de potássio de 245 mEq/l. Posteriormente Tyers e col.⁴¹ mostraram que o efeito deletério da solução de Melrose residia no fato de ser ela acentuadamente hipercalêmica e hiperosmolar⁴². A alta concentração de citrato nessa solução também era danosa, porque podia produzir níveis perigosos de hipocalcemia e interferir com a produção de energia pela célula⁴³. As investigações prosseguiram e, nos anos 60, duas soluções se popularizaram na Europa: a solução de Brettschneider⁴⁴ - hiponatriêmica, discretamente hipercalêmica (7 mEq/l), sem cálcio, com procaína - e da Kirsch⁴⁵ - hiperosmolar, hipermagnésica (159 mEq/l), com procaína sem sódio, potássio ou cálcio. A solução de Kirsch era usada em normotermia. Entretanto, já conhecendo a proteção do frio, Gay e Ebert⁴⁶, em 1974, demonstraram adequada proteção miocárdica após 60 minutos de isquemia com cardioplegia cristalóide potássica gelada. A abrupta cessação da atividade eletromecânica do coração no início da isquemia associada à hipotermia miocárdica oferece melhor proteção do que qualquer dos métodos em separado^{47,48}.

Follette e col.²¹, em 1977 demonstraram a eficácia da proteção miocárdica com cardioplegia potássica após 24 horas de isquemia. Posteriormente, Conti e col.⁴⁹, em pacientes submetidos à revascularização miocárdica, encontraram menos necrose miocárdica em grupo submetido à cardioplegia gelada do que em grupo submetido à isquemia hipotérmica profunda.

A preservação miocárdica com cardioplegia gelada baseia-se no fato de que essa reduz o consumo de oxigênio miocárdico a níveis tão baixos, durante o período isquêmico, que as reservas de energia poupadas pela parada cardíaca rápida, são suficientes para manter a integridade celular.

Os princípios que regem a composição de qualquer solução cardioplégica são os seguintes: parada cardíaca imediata; hipotermia; provisão de substrato; tamponamento para um pH apropriado; hiperosmolaridade, para evitar edema; estabilização da membrana.

Com a parada cardíaca imediata, a demanda de energia miocárdica é reduzida pela ausência de trabalho eletromecânico, de tal modo que o pequeno suprimento de energia anaeróbico produzido pela célula isquêmica se torna suficiente para a manutenção da integridade celular. Com a parada cardíaca imediata pretende-se, ainda, manter as reservas de ATP, que seriam gastas no período de atividade eletromecânica antes da parada isquêmica. Essa parada cardíaca imediata pode ser conseguida com soluções ricas em potássio e magnésio, que provoquem hipocalcemia ou que contenham procaína.

O potássio é o ion usado na maioria das soluções cardioplégicas. A hipercalêmica provoca assistolia, pela despolarização da membrana celular e pela manutenção de

um estado de diástole. A hipotermia reduz a quantidade de potássio necessária para provocar cardioplegia Hearse e col.⁵⁰ conseguiram obter cardioplegia com apenas 13 mEq/l a 24°C. As concentrações de potássio não devem ser muito altas, provavelmente não excedendo 40 mEq/l. Brettschneider e col.⁴¹ comprovaram que o consumo de oxigênio miocárdico dobra em corações perfundidos com soluções cardioplégicas com alta concentração de potássio quando comparado com corações perfundidos com soluções menos concentradas. Isso porque altas concentrações de potássio alteram a membrana celular, permitindo a entrada de cálcio na célula. Contraturas miocárdicas são encontradas quando a concentração de potássio no veículo cardioplégico é superior a 100 mEq/l. Com concentrações de potássio entre 15 e 35 mEq/l, há um bloqueio da fase inicial rápida (entrada de sódio na célula) da despolarização miocárdica. A fase tardia (com entrada de sódio e cálcio na célula) da despolarização miocárdica não é bloqueada pelo potássio; daí a ação cardioplégica de soluções potássicas ser potencializada pelo frio.

Hipermagnesemia é usada na solução cardioplégica proposta por Kirsch e col.⁴⁵. A hipermagnesemia também bloqueia o metabolismo intracelular, diminuindo as demandas de energia do miocárdio. Os trabalhos de Hynge e col.⁵¹ mostraram ser de 15 mEq/l a concentração ideal de magnésio e provaram ser perigosas as concentrações altas de magnésio (321 mEq/l) da solução de Kirsch. Os bons resultados obtidos por Bleese e col.⁵² com essa solução se devem, provavelmente, à lavagem da solução pelo sangue não coronariano, durante o pinçamento aórtico. Há um suprimento sangüíneo irregular e inconstante para o coração, derivado de vasos mediastinais e brônquicos. O fluxo sangüíneo cardíaco não coronariano em circulação extracorpórea é maior durante a parada cardíaca e pode promover a lavagem de qualquer solução cardioplégica colocada em contato com o coração. Pacientes com hipertrofia cardíaca ou coronariopatia têm maior fluxo cardíaco não coronário¹⁷.

A **hipocalcemia** extracelular produz cardioplegia, uma vez que não há cálcio iônico para iniciar a contração miocárdica. Com a hipocalcemia, ocorre diminuição da demanda de energia miocárdica, devido à diminuição da quantidade de cálcio a ser sequestrado. A hipocalcemia pode ser produzida clinicamente pela infusão de soluções cardioplégicas contendo citrato⁵³, nifepidina⁵⁴ ou verapamil⁵⁶. O citrato provoca hipocalcemia por sua ação quelante, enquanto a nifepidina e o verapamil bloqueiam a entrada de cálcio na célula miocárdica (fase lenta da despolarização miocárdica). A cardioplegia pode ainda ser obtida com a tetrodotoxina, que bloqueia a entrada de sódio na célula, impedindo a despolarização celular⁵⁶. O propranolol também foi usado experimentalmente para provocar cardioplegia⁵⁷. Ele inibe a entrada de cálcio nas mitocôndrias e nos lisossomas, provavelmente por bloquear o efeito das catecolaminas na ativação da adenilciclase. O resultado final pode ser idêntico ao da nifepidina e do verapamil, que bloqueiam os canais lentos de cálcio. Além disso, o propranolol pa-

rece ser um agente estabilizador da membrana celular.

Hipocalcemia extrema é deletéria, uma vez que alguma quantidade de cálcio é necessária para a estabilização da membrana celular. Em coração isolado de rato, Jynge e col.⁵² mostraram piora na recuperação funcional com soluções acalcicas (Brettschneider, Kirsch), quando comparadas com a solução do Hospital St. Thomas, que contém 4 mEq/l. de cálcio. Aparentemente, “in vivo”, com perfusão extracorpórea normocalcêmica e presença de fluxo sanguíneo não coronariano durante parada cardíaca, estados de extrema hipocalcemia não ocorrem, particularmente quando se usa sangue como veículo da solução cardioplégica. Follette e col.²¹, tomando como base o trabalho de Jynge e col.⁵¹, acreditam ser mais seguro adicionar pequenas quantidades de cálcio quando se emprega cardioplegia assangüínea. Zimmerman e col.⁵⁸ notaram lesão celular grave em corações de ratos e cães perfundidos por 3 minutos com soluções acalcicas e a seguir reperfundidos com soluções normocalcêmicas. Esse fenômeno, chamado “paradoxo do cálcio”, é causado pela perda de cálcio durante a perfusão acalcica e por uma entrada excessiva e incontrolável de cálcio na célula durante perfusão normocalcica. Uma grande lesão ultra estrutural ocorre, com deposição de partículas de fosfato de cálcio intracelular e presença de faixas de contratura, havendo perda da atividade elétrica e mecânica do coração⁵⁹. O “paradoxo do cálcio” pode ser diminuído ou abolido por hipotermia e hiponatriemia extracelular⁶⁰, o que explica os bons resultados clínicos obtidos mesmo com soluções cardioplégicas acalcicas. A intensidade do “paradoxo do cálcio” é proporcional à diminuição da quantidade de cálcio na perfusão inicial, sendo máxima quando a ausência de cálcio é total. Seria, pois, útil ter alguma quantidade de cálcio nas soluções cardioplégicas assangüíneas⁶¹. Do mesmo modo, parece útil manter o cálcio iônico baixo durante o início da perfusão^{54,62}.

A **procaína** produz cardioplegia por mecanismo ainda desconhecido. É um agente estabilizador da membrana e talvez sua ação cardioplégica ocorra por impedir a propagação do estímulo elétrico. O efeito cardioplégico de soluções com procaína, ao contrário do que sucede com soluções hipercalcêmicas, persiste mesmo depois que tenham sido lavadas pelo fluxo sanguíneo não coronariano, não estando mais, portanto, em contato com a célula miocárdica. Assim, a procaína assegura a eficiência de cardioplegia em dose única, por manter a duração da assistolia. O trabalho de Nelson e col.⁶³ mostra a eficácia da cardioplegia com procaína durante 60 minutos de pinçamento aórtico. Os estudos de Kay e col.⁴⁸ em cães com cardioplegia em dose única mostraram que, após 90 minutos de pinçamento aórtico, houve melhor recuperação funcional no grupo procaína-potássio-hipotermia (recuperação funcional de 90%) do que no grupo potássio hipotermia (recuperação funcional de 80%). A procaína não é necessária quando a solução cardioplégica é reinfundida intermitentemente a cada 20 minutos⁵³. O inconveniente maior do uso da procaína em soluções cardioplégicas é o tempo que leva o

coração a voltar a bater (20 a 30 minutos), depois que a aorta é despinçada.

A **hipotermia** reduz o metabolismo cardíaco e aumenta a segurança do pinçamento aórtico. As soluções cardioplégicas usadas são hipotérmicas (4°C). A hipotermia isolada oferece menos proteção cardíaca do que quando associada à cardioplegia⁶⁴, do mesmo modo que cardioplegia em normotermia não é eficaz⁶⁵. Parada cardíaca cardioplégica em normotermia é discretamente superior à parada normotérmica não modificada^{966,67} e é inferior à hipotermia de superfície^{68,69}. Behremt e Jochim⁷⁰ estudaram o efeito da temperatura das soluções cardioplégicas, demonstrando que a demanda de energia durante isquemia é menor com soluções hipotérmicas. Os estudos de Ebert e col.²⁰ mostraram adequada proteção miocárdica no cão após 60 minutos de isquemia, com infusão de sangue gelado não modificado por soluções cardioplégicas. Follette e col.⁵³ verificaram, entretanto, com 120 minutos de pinçamento aórtico, nítida superioridade da infusão aórtica de sangue a 20°C com agentes cardioplégicos sobre a infusão de sangue a 20°C não modificado. Bernhard e col.⁷¹, em 1960 já haviam usado sangue gelado na raiz da aorta, durante o pinçamento aórtico, para proteger o miocárdio e seus resultados foram inconstantes.

A hipotermia excessiva parece danosa. Tyeres e col.⁷² mostraram, em corações isolados de ratos, melhor proteção a 15°C do que a 4°C. Shragge e col.⁷³ não encontraram queda do glicogênio miocárdico em corações isquêmicos ou perfundidos, em temperaturas abaixo de 10°C indicando inibição do processo de glicólise. Em situações clínicas, ou em experiências que simulem as condições clínicas, é praticamente impossível manter a temperatura miocárdica abaixo de 10°C (a solução cardioplégica a 4°C é lavada pelo fluxo coronariano com temperatura igual à do perfusato). O mais adequado é manter a temperatura miocárdica o mais próximo possível de 10°C, durante o período de isquemia⁷⁴.

Embora excelentes resultados tenham sido obtidos com hipotermia tópica profunda⁷⁵, observa-se um resfriamento desigual do miocárdico, principalmente ao nível do septo e da camada subendocárdica do ventrículo esquerdo. A perfusão de solução cardioplégica gelada na raiz da aorta provoca uma queda maior na temperatura septal cardíaca do que a obtida com hipotermia tópica apenas⁷⁶. Uma proteção miocárdica superior é oferecida pela adição de hipotermia tópica à cardioplegia gelada, durante o pinçamento aórtico^{63,77}.

Alguma **provisão de substrato** deve ser feita durante o período de isquemia, para que o metabolismo anaeróbico produtor de energia permaneça em funcionamento. Um aumento nas reservas de glicogênio resulta em uma produção maior de fosfatos de alta energia durante a anóxia cardíaca, o que pode ser crítico para manutenção da viabilidade celular⁷⁸. O substrato pode ser infundido em soluções cardioplégicas sob a forma de glicose. Sua eficácia ainda não foi conclusivamente provada. Em situações clínicas, o substrato é mantido pela glicose do fluxo colateral não coronariano. Seria, pois, mais útil aumentar as reservas de gli-

cogênio pela dieta no pré-operatório e infundir glicose antes e durante o pinçamento aórtico. Lolley e col.⁷⁹ mostraram que um melhor estado nutritivo pré-operatório representado por aumento das reservas de glicogênio miocárdico, ajuda o coração a tolerar períodos de isquemia transoperatória.

O tamponamento, para um pH apropriado, permite a continuação do metabolismo em qualquer temperatura e contrabalança a acidose da isquemia. A produção anaeróbica de energia está diminuída, uma vez que a acidose intracelular promove a inibição da fosfofrutoquinase, que é uma enzima importante na glicogenólise anaeróbica⁸⁰. O pH ideal para o metabolismo miocárdico é mais alcalótico durante hipotermia, sendo em torno de 7,7 a 28°C e 8,0 a 17°C⁷. Esse tamponamento pode ser com THAM (trometamina) ou bicarbonato. THAM parece preferível, porque seu melhor efeito tampão ocorre entre pH 7,9 e 8,1; porém, em nosso meio, o bicarbonato é mais facilmente obtido.

Hiperosmolaridade, para evitar o edema conseqüente à isquemia miocárdica, parece importante. É vantajoso tornar a solução cardioplégica discretamente hiperosmolar (370 a 380 mOsm/l), para combater o edema miocárdico. Soluções cardioplégicas com 370 mOsm/l produzem 2% de desidratação miocárdica e não pioram a função miocárdica²¹. Tyeres e col.⁴¹ mostraram efeito deletério sobre a função miocárdica de soluções cardioplégicas acen-tuadamente hiperosmolares (450 mOsm/l). Soluções hiposmolares (272 mOsm/l) podem causar edema miocárdico⁸¹. Com a solução discretamente hiperosmolar, não há necessidade de aumentar a pressão oncótica da solução cardioplégica com albumina. A osmolaridade da solução cardioplégica pode ser aumentada com manitol ou sódio.

Estabilização da membrana celular pode ser obtida com procaína ou esteróides. Os esteróides têm a vantagem de causar vasodilatação e aumentar o fluxo sanguíneo subendocárdico pós-isquêmico. Entretanto, estudos experimentais mostram que proteção miocárdica completa pode ser obtida sem estabilização da membrana após duas horas de pinçamento aórtico⁶².

A proteção miocárdica oferecida por reinfusões a cada 20 minutos é superior àquela oferecida por uma única dose de cardioplegia⁸². A reinfusão de solução cardioplégica traz as seguintes vantagens: mantém o coração parado, mantém a hipotermia, provê substrato, mantém o pH ideal, lava metabólitos ácidos e combate edema celular. É essencial evitar embolia aérea durante a reinfusão e manter baixa a pressão de infusão, para impedir edema no coração flácido. A reinfusão deve ser feita sempre que houver atividade eletromecânica ou que a temperatura miocárdica for superior a 20°C²⁸.

A medida da temperatura intramiocárdica é indispensável para que a infusão de solução cardioplégica seja adequadamente controlada. O trabalho de Chiu e col.⁸³ mostra que o resfriamento miocárdico após infusão de solução cardioplégica gelada é imprevisível, instável e desigual. O monitoramento da temperatura intramiocárdica, permite saber quando é necessária infusão adicional de solução

cardioplégica.

A **reperfusão** após um período de isquemia pode mascarar uma lesão já presente no período de isquemia. Atualmente, muita atenção tem sido dada ao período de reperfusão. Necrose subendocárdica pode ser produzida experimentalmente sem circulação extracorpórea ao se restabelecer o fluxo sanguíneo a segmentos miocárdicos temporariamente isquêmicos^{84,85}. Estudo feito por Bresnahan e col.⁸⁶, ocluindo a artéria descendente anterior por 5 horas e depois reperfundindo-a, mostrou a presença de hemorragia miocárdica, apresentando a área prevista de infarto do miocárdio em metade dos cães. Em porcos, entretanto, Campbell e col.⁸⁷ não notaram diferenças no tamanho da área de infarto ao reperfundir a artéria coronariana descendente anterior, 3 horas após oclusão.

A lesão de reperfusão caracteriza-se por acúmulo de cálcio intracelular, edema celular, miocárdico intenso e impossibilidade do miocárdio em utilizar oxigênio⁸⁸. Engelman e col.⁸⁶ estudaram o papel da reperfusão como causa de lesão cardíaca pós-isquemia miocárdica, mostrando o efeito deletério de pressões arteriais altas na raiz da aorta, durante o despinçamento aórtico. O coração frio, flácido, é particularmente suscetível a pressões arteriais altas. Pressões de perfusão abaixo de 50 mm Hg até que o coração ganhe tônus (fibrilando ou batendo), faz diminuir a lesão de reperfusão⁹⁰. Follette e col.⁹¹ mostraram que a lesão de reperfusão pode ser evitada pela ajustagem apropriada do pH, conteúdo de cálcio e osmolaridade do sangue que reperfunde o coração. A manutenção do coração parado imediatamente após o período de isquemia, já sendo reperfundido, permite que as energias da célula miocárdica sejam canalizadas para a recuperação metabólica e em vez de transformadas em trabalho eletromecânico⁹². Lazar e col. mostraram ser possível recuperar dano miocárdico pós-reperfusão, parando novamente o coração com uma segunda solução cardioplégica, de modo a que a célula possa usar oxigênio para reconstituir suas reservas de energia e reparar as lesões. Esta segunda cardioplegia permitiu melhor recuperação funcional miocárdica do que a obtida nos casos em que se voltou à circulação extracorpórea ou em que se fez uso de dopamina⁹⁴.

A cardioplegia tecnicamente bem feita permite que pelo menos 60, e provavelmente 120 minutos de isquemia global, sejam acompanhados de baixa incidência de necrose miocárdica⁴⁹. Roe e col.⁹⁵ descreveram até 208 minutos de isquemia em coração protegido por solução cardioplégica gelada contendo potássio, com bom resultado. Ellis e col.⁹⁶, entretanto, encontraram disfunção ventricular discreta (redução na fração de ejeção) em reestudo pós-operatório, em pacientes submetidos à cardioplegia superior a 70 minutos.

O grau de lesão miocárdica é determinado mais pela qualidade da proteção miocárdica durante a interrupção da circulação coronariana do que pela duração da isquemia. Buckberg⁷ mostrou, em laboratório, que 15 minutos de isquemia cardíaca normotérmica causam mais dano do que 120 minutos de pinçamento aórtico com cardioplegia. Um dos maiores problemas encontrados para avaliar adequadamente as soluções cardioplégicas é a dificuldade que

temos para diagnosticar o grau de lesão miocárdica transoperatória⁹⁷.

A solução cardioplégica pode ser infundida com **veículo sanguíneo ou acelular**. A vantagem de usar-se o sangue como veículo da cardioplegia é proporcionar um meio oxigenado à célula miocárdica, durante a isquemia cardíaca⁵³. Grande quantidade de reservas de ATP pode ser gasta no breve período de atividade eletromecânica antes da parada cardíaca farmacológica⁶⁷. Ocorre metabolismo aeróbico, com maior produção de energia, quando a célula miocárdica, submetida à parada isquêmica, recebe oxigênio. Assim, com reinfusão de cardioplegia sanguínea, os níveis de energia celular podem ser refeitos, graças ao metabolismo aeróbico. Parece, pois, importante manter um meio rico em oxigênio durante a parada cardíaca.

O método mais conveniente para manter o meio extracelular oxigenado durante a parada cardíaca cardioplégica é usar sangue como veículo para a solução cardioplégica. Pode-se, ainda, borbulhar oxigênio dentro de soluções cardioplégicas acelulares⁵⁰. Takahashi e col.⁸⁹ estudaram, em corações isolados de ratos, soluções cardioplégicas em que fizeram borbulhar 95% de oxigênio e 5% de gás carbônico. Comprovaram nítida superioridade das **soluções cardioplégicas oxigenadas sobre as não oxigenadas**, demonstrando que bastante oxigênio pode ser dissolvido nessas soluções e ser capaz de manter o metabolismo aeróbico do coração isquêmico hipotérmico. Ainda não recomendam o uso clínico dessa técnica porque não há certeza de que, com o aquecimento de tais soluções, não possam ser liberadas bolhas de ar na circulação coronariana. Kanter e col.⁹⁹ estudaram em corações isolados de coelhos a eficácia de soluções cardioplégicas oxigenadas por compostos sintéticos com alta solubilidade de oxigênio. Usaram o fluosol⁴³, que é uma emulsão de perfluorotributilamina perfluorocarbono, já usada com êxito como substituto sanguíneo em animais. Os resultados alcançados com solução cardioplégica oxigenada por fluosol foram superiores aos obtidos com cardioplegia sanguínea ou cardioplegia cristalóide. Encontraram grande consumo de oxigênio após cada infusão de solução cardioplégica com fluosol, indicando conversão para metabolismo aeróbico nos corações isquêmicos. Não acharam superioridade da cardioplegia sanguínea sobre a cardioplegia cristalóide. Atribuíram o fato ao desvio para a esquerda, durante hipotermia da curva de dissociação da hemoglobina. Na cardioplegia sanguínea hipotérmica, apenas 10% do oxigênio foi realmente oferecido ao miocárdio (calculado pela diferença artéria-seio coronário na saturação de oxigênio). Os trabalhos com fluosol estão no início e maiores pesquisas experimentais são necessárias para estabelecer a eficácia dessa droga em soluções cardioplégicas.

Outra vantagem da cardioplegia com sangue é prover um meio com substrato suficiente e com pressão oncótica próxima ao normal. Kanter e col.⁹⁹ encontraram menor quantidade de água miocárdica nos coelhos tratados com cardioplegia sanguínea do que nos tratados com cardioplegia cristalóide. Esses resultados são semelhantes aos obtidos por Lucas e col.¹⁰⁰, usando manitol duran-

te a reperfusão cardíaca.

A diminuição do edema miocárdico pode ser relacionada com a melhor recuperação funcional pós-isquemia. Há também menor risco de hemodiluição excessiva durante a cardiologia com sangue.

As desvantagens potenciais da cardioplegia sanguínea são as seguintes: 1) mau controle da composição iônica específica. 2) presença, na microcirculação coronariana, de produtos indesejáveis da circulação extracorpórea, tais como as catecolaminas. 3) Maior consumo de energia durante a isquemia, uma vez que a temperatura miocárdica com cardioplegia sanguínea não atinge níveis tão baixos como os obtidos com a cardioplegia cristalóide. Follette e col.²¹ sugerem que o limite mínimo de temperatura da cardioplegia sanguínea seja 22°C, para não alterar em demasia a reologia sanguínea. O uso da cardioplegia cristalóide a 4°C permite um resfriamento miocárdico mais profundo. A adição de hipotermia tópica à perfusão de solução cardioplégica faz cessar essa desvantagem potencial. 4) A quantidade de potássio para produzir assistolia é provavelmente maior na cardioplegia sanguínea do que na cristalóide. Follette e col.⁵³ acharam que doses de 28 a 30 mEq/l de potássio eram as ideais para produzir assistolia a 20°C com cardioplegia sanguínea enquanto Hearse e col.⁵⁰, com cardioplegia cristalóide a 24°C, acharam ser ideal a dose de 13 mEq/l de potássio. Esses resultados talvez expressem a realidade, uma vez que Follette e col. trabalharam com cães, simulando condições clínicas, e Hearse e col. trabalharam com coração isolado de rato. Essa maior quantidade de potássio necessária para produzir assistolia pode ser decorrente do menor resfriamento miocárdico com a cardioplegia sanguínea. Por outro lado, a hipotermia parece proteger o miocárdio contra concentrações excessivas de potássio. Jellinek e col.¹⁰¹ mostraram, com cardioplegia sanguínea em cães, que durante a hipotermia concentrações de até 240 mEq/l de potássio são seguras e não apresentam efeitos adversos. Não encontraram vantagens, entretanto, em usar concentrações de potássio superiores a 30 mEq/l. 5) Alterações das características do sangue a baixas temperaturas com aumento da viscosidade sanguínea e empilhamento de hemácias. O aumento da viscosidade sanguínea eleva a resistência vascular coronariana tomando a perfusão miocárdica mais difícil. 6) Necessidade de um sistema mais elaborado para a infusão da cardioplegia. 7) Maior risco de hipercalemia, em crianças, ou durante pinçamento aórtico prolongado com múltiplas reinfusões de solução cardioplégica, uma vez que a solução cardioplégica não pode ser aspirada para fora do campo operário. 8) Aparecimento de crioaglutininas abaixo de 22°C.

Cardioplegia sanguínea em múltiplas reinfusões, combinada com profunda hipotermia miocárdica, tem sido usada, clinicamente, como excelentes resultados⁵. Cunningham e col.¹⁰² mostraram a necessidade de uma técnica perfeita na infusão de soluções cardioplégicas para a obtenção de bons resultados, uniformemente. Clinicamente não tem sido demonstrada a superioridade da cardioplegia sanguínea sobre cristalóide, ou vice-versa, e muita discussão persiste^{1,28}.

Referências

1. Kirklin, J. W.; Conti, V. R.; Blakstone, E. H. -Prevention of myocardial damage during cardiac operations. *N. Engl. J. Med.* 301: 135, 1979.
2. Sapsford, R. N.; Blackstone, E. H.; Kirklin, J. W. et al. - Coronary perfusion versus cold ischemic arrest during aortic valve surgery. *Circulation*, 49: 1190, 1974.
3. Buja, L. M.; Levitsky, S.; Ferrans, U. L. et al. -Acute and chronic effects of normothermic anoxia on canine hearts. Light and electron microscopic evaluation. *Circulation*, 43 (Suppl. 1): 44, 1971.
4. Hearse, D. J.; Garlick, P. B.; Humphrey, S. M. -Ischemic contracture of the myocardium. Mechanisms and prevention. *Am. J. Cardiol.* 39: 986, 1977.
5. Ionescu, M. I.- *Techniques in Extracorporeal Circulation*. 2nd edition. London, Butterworths, 1981.
6. Sarnoff, S. J.; Braunwald, E.; Welch, G. H., Jr. et al. - Hemodynamic determinants of oxygen consumption of heart with special reference to the tension-time in it. *Am. J. Physiol.* 192: 148, 1958.
7. Buckberg, G. D. - A proposed solution to the cardioplegic controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 803, 1979.
8. Buckberg, G. D. - Left ventricular subendocardial necrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 24: 379, 1977.
9. Hoffman, J. I. E. - Determinants and prediction of transmural myocardial perfusion. *Circulation*, 58: 381, 1978.
10. Apstein, C. S.; Deckelbaum, L.; Mueller, M. e al. -Graded global ischemia and reperfusion: cardiac function and lactate metabolism. *Circulation*, 55: 864, 1977.
11. Bethencourt, D. M.; Laks, H. - Importance of edema and compliance changes during 24 hours of preservation of the dog heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 81: 440, 1981.
12. Langer, G. A. - The structure and function on the myocardial cell surface. *Am. J. Physiol.* 235: 461, 1978.
13. Kurkji, H. De Land, E.; Buckberg, G. D. et al. -Prevention of ischemic myocardium contracture (stone heart). *Surg. Forum*, 44: 146, 1973.
14. Shen, A. C.; Jennings, R. B. - Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial injury. *Am. J. Pathol.* 67: 441, 1972.
15. Trump, B. F.; Mergner, W. J.; Khang, M. W. et al.- Studies on the subcellular pathophysiology of ischemia. *Circulation*, 53 (Suppl. 1): I-17, 1976.
16. Gott, V. L.; Bartlett, M.; Johnson, J. A. - Hig energy phosphate metabolism in the myocardium during various techniques of cardiac arrest as determined by cardiac biopsy. *Surg. Forum*. 9: 281, 1958.
17. Buckberg, G. D.; Brazier, J. R.; Nelson, R. L. et al.- Studies on the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary by pass I. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 87, 1977.
18. McKeever, W. P.; Gregg, D. E.; Canney, P. C. -Oxygen uptake of the non working left ventricle. *Circ. Res* 6: 612, 1958.
19. Hottenroth, C. E.; Towers, B.; Kurkji, H. J. et al.- The hazard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopulmonary by pass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 66: 742, 1973.
20. Ebert, P. A.; Greenfield, L. J.; Austen, W. G. et al. - Experiment comparison of methods for protecting the heart during aortic occlusion. *Ann. Surg.* 155: 25, 1962.
21. Follette, D. M ; Fey, K.; Mulder, D. et al. - Prolonged safe aortic clamping by membrane stabilization multidose cardioplegia and appropriate pH reperfusion *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 74: 682, 1977.
22. Steed, D.; Follette, D.; Foglia, R. et al. - Unavoidable subendocardial underperfusion during by pass specially in infants. *Circulation*. 55 (Suppl. III): III, 248, 1977.
23. Buckberg, G. D.; Hottenroth, C. E. - Ventricular fibrillation. Its effect on myocardium flow, distribution and performance. *Ann. Thorac. Surg.* 20: 76, 1975.
24. Cankovic-Darracott, S.; Braimbridge, M, V.; Williams, B. T. et al. - Myocardial preservation during aortic valve surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 699, 1977.
25. Engelman, R. M.; Baumann, G.; Boyd, A. D. et al. - Myocardial injury associated with potassium arrest. *Ann. Thorac. Surg.* 22: 557, 1976.
26. Jones, R. N.; Attarian, D. E.; Currie, W. D. - Metabolic deterioration during global ischemia as a function of time in the intact normal dog heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 81: 264, 1981.
27. Scheuer, J. - Myocardial metabolism in cardiac hypoxia. *Am. J. Cardiol.* 19: 385, 1967.
28. Harlan, B. J.; Starr, A.; Harwin, F. M. - *Manual of Cardiac Surgery*. New York, Springer-Verlag, 1980. V. 1. p. 42.
29. Braimbridge, M. V.; Darracott, S.; Bitensky, L. et al. - Myocardial determination during aortic valve replacement assessed by cellular biological tests. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 66: 241, 1973.
30. Brown, A. H.; Barimbridge, M. V.; Darracott, S. et al. - Experimental evaluation of continuous normothermia, intermittent hypothermia and intermittent normothermic coronary perfusion. *Thorax*, 29: 38, 1974.
31. Ramsey, H. W.; De La Torre, A.; Linhart, J. et al.- Complication of coronary artery perfusion. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 54: 714, 1967.
32. Adappa, M. G.; Jacobson, L. B.; Hetzer, R. et al.- Cold hyperkalemic cardiac arrest versus intermittent aortic crossclamping and topical hypothermia for coronary by pass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75: 171, 1978.
33. Shumway, N. E.; Lower, R. R - Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxia arrest. *Surg. Forum*. 10: 563, 1959.
34. Schraut, W.; Lamberti, J. L.; Kampman, K. et al. - Does local cardiac hypothermia during cardiopulmonary by-pass protect the myocardium from long-term morphological and functional injury? *Ann. Thorac. Surg.* 24: 315, 1977.
35. Brody, W. R.; Reitz, B. A.; Andrews, M. J. et al. - Longterm morphological and hemodynamic evaluation of the left ventricle after cardiopulmonary by-pass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70: 1073, 1975.
36. Rao, K. S.; Schultz, R.; Feinberg, H. et al. - Metabolic evidence that regional hypothermia induced by cold saline protects the heart during ischemia arrest. *J. Surg. Res.* 20: 421, 1976.
37. Goldstein, S. M.; Nelson, R. L.; McConnell, D. H. et al. - Effects of conventional hypothermic ischemic arrest and pharmacological arrest on myocardial supply/demand balance during aortic cross-clamping. *Ann. Thorac. Surg.* 23: 520, 1977.
38. Melrose, D. G.; Dryer, B.; Bental, H. H. - Elective cardiac arrest. *Lancet*, 2, 21, 1955.
39. Hooker, D. R. - On the recovery of the heart in electric shock. *Am. J. Physiol.* 91: 305, 1929.
40. McFarland, J. A.; Thomas, L. B.; Gilbert J. W. et al. - Myocardial necrosis following elective cardiac arrest induced with potassium citrate. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 40: 200, 1960.
41. Tyers, G. F. O.; Williams, E. H.; Niebauer, I. M. et al. - The mechanism of myocardium damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery*, 78: 45, 1975.
42. Helmsworth, J. A.; Kaplan, S.; Clark, L. C. et al. - Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate. *Ann. Surg.* 149: 200, 1959.
43. Holscher, B. - Studies by electro microscopy on the effects of magnesium-chloride-procaine or potassium citrate on the myocardium in induced cardiac arrest. *J. Cardiovasc. Surg.* 8: 3, 1967.
44. Brettschneider, H. J.; Hubner, G.; Knoll, D. et al. - Myocardial resistance and tolerance to ischemia. Physiological and biochemical basis. *J. Cardiovasc. Surg.* 16: 241, 1975.
45. Kirsch, V.; Rodewald, G.; Kalmar, P - Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63: 121, 1972.
46. Gay, W. A., Jr.; Ebert, P. A. Functional metabolic and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery*, 74: 284, 1973.
47. Hease, D. J.; Stewart, D. A.; Braimbridge, M. V. et al. - Celular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for induction of reversible ischemic arrest. *Circulation*, 53: 193, 1976.

48. Kay, H. R.; Levine, F. H.; Fallon, J. T. et al. -Effect of cross-clamp time, temperature and cardioplegic agents on myocardial function after induced arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 590, 1979.
49. Conti, V. R.; Bertranon, E. G.; Blackstone, E. H. et al. - Cold cardioplegia versus hypothermia for myocardial protection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 577, 1978.
50. Hearse, D. J.; Stewart, D. A.; Braimbridge, M. V. -Metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ. Res.* 36: 481, 1975.
51. Jynge, P.; Hearse, D. J.; Braimbridge, M. V. -Myocardial protection during ischemic cardiac arrest: a possible hazard with calcium-free cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 848, 1977.
52. Bleese, N.; Doring, V.; Kalmar, P. et al. - Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75: 405, 1978.
53. Follette, D. M.; Mulder, D. G.; Maloney J. V. et al. - Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion on intermittent ischemia: experimental and clinical study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 604, 1978.
54. Clark, R. E.; Ferguson, T. B.; West, P. N et al. - Pharmacological preservation of the ischemic heart. *Ann. Thorac. Surg.* 24: 307, 1977.
55. Gomes, O. M. - Anóxia miocárdica: três horas de proteção. *Arq. Bras. Cardiol.* 32 (Supl. I): 35, 1979.
56. Tood, G. J.; Tyers, G. F. O. - Amelioration of the effects of ischemic cardiac arrest by the intracoronary administration of cardioplegic solutions. *Circulation*, 52: 1111, 1975.
57. Magee, P G.; Gardner, T. J.; Flaherty, J. T. et al. - Improved myocardium protection with propranolol during induced ischemia. *Circulation*, 62 (Suppl. I): I-49, 1980.
58. Zimmerman, A. N. E.; Daems, W.; Hulsman, W. C. et al. - Morphological changes of heart muscle cause by successive perfusion with calcium-free and calcium-containing solutions (calcium-paradox). *Cardiovasc. Res.* 1: 201, 1967.
59. Hearse, D. J.; Humphrey, S. M.; Boink, A. B. T. J. et al. - The calcium paradox: metabolic, electrophysiological, contractile and ultrastructural characteristics in four species. *Eur. J. Cardiol.* 7: 241, 1978.
60. Holland, C. E. Olson, R. E. - Prevention by hypothermia of paradoxical calcium necrosis in cardiac muscle. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 7: 917, 1975.
61. Jynge, P.; Hearse, D. J.; De Letris, J. et al. -Protection of the ischemic myocardium. Ultrastructure enzymatic and functional assessment of the efficacy of various cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 2, 1978.
62. Follette, D. M.; Fey, K. H.; Steed, D. C. et al. - Reducing reperfusion injury with hypocalcemic, hyperkalemic, alkalotic blood during reoxygenation. *Surg. Forum*, 29: 284, 1978.
63. Nelson, R. L.; Goldstein, S. M.; McConnel, D. H. -Improved myocardium performance after aortic cross-clamping by combining pharmacological arrest with topical hypothermia. *Circulation*, 54 (Suppl. III) III-11, 1976.
64. Hearse, D. J.; Stewart, D. A.; Braimbridge, M. V. - The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the rat. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79: 39, 1980.
65. Ellis, R. J.; Pryor, W. - Advantages of potassium cardioplegia and perfusion hypothermia in left ventricular hypertrophy. *Ann. Thorac. Surg.* 24: 299, 1976.
66. Schaff, H. V.; Dombroff, R.; Flagerty, J. T. et al.- Effect of potassium cardioplegia on myocardial ischemia. and post arrest ventricular function. *Circulation*, 58: 240, 1978.
67. Wright, R. N.; Levitsky, S.; Rao, K. S. et al. -Potassium cardioplegia: an alternate method of intraoperative myocardial protection. *Arch. Surg.* 113: 976, 1978.
68. Harlan, B. J.; Ross, D.; MacManus et al. - Cardioplegic solutions for myocardium preservation: analysis of hypothermic arrest, potassium arrest and procaine arrest. *Circulation*, 58 (Suppl. I): I-114, 1978.
69. Levitsky, S.; Wright, R. N.; Rao, K. S. et al. -Does intermittent coronary perfusion offer greater myocardial protection than continuous aortic cross-clamping? *Surgery*, 51: 51, 1977.
70. Behrendt, D. M.; Jochim, K. E. - Effect of temperature of cardioplegic solution. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 353, 1978.
71. Bernhard, W. F.; Schwarz, H. F.; Mallik, N. P. -Intermittent cold coronary perfusion as an adjunct to open heart surgery. *Surg. Gynecol. Obstet.* 11. 774, 1960.
72. Tyers, G. F. O.; Williams, E. H.; Hughes, H. C. Jr. et al. - Optimal myocardial hypothermia at 10 to 15°C. *Surg. Forum*. 26: 233, 1976.
73. Shragge, B. W.; Digerness, S. B.; Blackstone, E. H - Complete recovery of myocardium function following cold exposure. *Circulation*, 57 (Suppl. II): II-97, 1978.
74. Tyers, G. F. O.; Williams, E. H.; Hughes, H. C. et al. - Effects of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 766, 1977.
75. Griep, R. B.; Stinson, E. B.; Shumway, N. E. -Profound local hypothermia for myocardial protection during open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 66: 731, 1973.
76. Stiles, Q. R.; Kirklin, J. W.; Balderman, S. C. et al. - Myocardial preservation symposium. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 82: 870, 1981.
77. Rosenfeldt, F. L.; Hearse, D. J.; Cancovic-Darracott, S. et al. - The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79: 29, 1980.
78. Brachfield, N. - Maintenance of cell viability. *Circulation*, 39 (Suppl. 4): 202, 1969.
79. Lolley, D. M.; Ray III, F. F. Myers, W. O. -Importance of preoperative myocardial glycogen levels in human cardiac preservation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78: 678, 1979.
80. Levitsky, S.; Feinberg, H. - Biochemical changes of ischemia. *Ann. Thorac. Surg.* 20: 21, 1975.
81. Foglia, R. P.; Steed, D. L.; Follette, D. M. et al. - Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78: 217, 1979.
82. Laks, H.; Barner, H. B.; Standeven, J. W. et al. -Myocardial protection by intermittent perfusion with cardioplegic solution versus intermittent coronary perfusion with cold blood. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 158, 1978.
83. Chiu, R. C. J.; Blundell, P. E.; Scott, H. J. et al.- The importance of monitoring intramyocardial temperature during hypothermic myocardium protection. *Ann. Thorac. Surg.* 28: 317, 1979.
84. Cerra, F. B.; Lajos, T. Z.; Montes, M. et al. - Hemorrhagic infarction. A reperfusion injury following prolonged myocardial ischemic anoxia. *Surgery*, 78: 95, 1978.
85. Kloner, R. A.; Ganote, C. E.; Whalen, D. A. et al. -Effects of a transient period of ischemia on myocardial cells II. Fone structure during the first few minutes of reflow. *Am. J. Pathol.* 74: 399, 1974.
86. Bresnahan, G. R.; Roberts, R.; Shell, W. E. et al. - Deleterious effects due to hemorrhage after myocardial reperfusion. *Am. J. Cardiol.* 33: 82, 1974.
87. Campbell, C. C.; Takanashi, Y.; Lass, J. et al. - Effect of coronary artery reperfusion on infarct size in swine. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 81: 288, 1981.
88. Kane, J. G.; Murphy, M. L.; Bisset, J. K. et al. - Mitochondria function oxygen extraction epicardial S-T segment changes and tritiated digoxin distribution after reperfusion of ischemic myocardium. *Am. J. Cardiol.* 36: 218, 1975.
89. Engelman, R. M.; Levitsky, S.; Wyndharn, C. R. C. - Optimal conditions for reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 56 (Suppl. II): II-148, 1977.
90. Engelman, R. M.; Chandra, R.; Baumann, G. et al. - Myocardial reperfusion, a cause of ischemic injury during cardiopulmonary bypass. *Surgery*. 80: 266, 1976.

91. Follette, D. M.; Fey, K.; Liversay, J. et al. - Studies on myocardial reperfusion injury I. Favorable modification by adjusting reperfusate pH. *Surgery*, 82: 149, 1977.
92. Follette, D. M.; Steed, D. C.; Foglia, F. P. et al. - Reduction of postischemic myocardial damage by maintaining arrest during initial reperfusion. *Surg. Forum*, 28: 281, 1977.
93. Lazar, H. L.; Buckberg, G. D.; Manganaro, A. M. et al. - Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with aminoacids during reperfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 80: 350, 1980.
94. Lazar, H. L.; Buckberg, G. D.; Foglia, R. P. et al. - Detrimental effects of premature use of inotropic drugs to discontinue cardiopulmonary by pass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 82: 18, 1981.
95. Roe, B. B.; Hutchinson, J. C.; Fishman, N. H. et al. - Myocardial protection with cold potassium induced cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 366, 1977.
96. Ellis, R. J.; Gertz, E. W.; Wisneski, J. et al. - Mild ventricular dysfunction following cold potassium cardioplegia. *Circulation*, 60 (Suppl. I): 147, 1979.
97. Levitsky, S. - Intracoronary perfusates for myocardial protection. *Ann. Thorac. Surg.* 24: 297, 1977.
98. Takahashi, J.; Michaelis, L. L.; Sanders, J. H., Jr. et al. - Myocardial performance after two hours of hypothermic cardioplegic protection: improvement by the use of intermittent perfusion and oxygenated solutions. In Moran, J. M.; Michaelis, L. L. - *Surgery for the Complications of myocardial infarction* Grune & Stratton, New York, 1980.
99. Kanter, K. R.; Saffin, J. H.; Ehrlichman, R. J. et al. - Superiority of perfluorocarbon cardioplegia over blood or crystalloid cardioplegia. *Circulation*, 64 (Suppl. II) II-75, 1981.
100. Lucas, S. K.; Gardner, T. J.; Flaherty, J. T. et al. - Beneficial effects of mannitol administration during reperfusion after ischemic arrest. *Circulation*, 62 (Suppl. I): 1-34, 1980.
101. Jellinek, M.; Stamdevem, J. W.; Mens, L. J. - Cold blood potassium cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 82: 26, 1981.
102. Cunningham, J. N.; Adams, P. X.; Knopp, E. A. et al. - Preservation of ATP, ultrastructure and ventricular function after aortic cross-clamping and reperfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 78: 708, 1979.