

## INFARTO HEMORRÁGICO CONSEQÜENTE À REPERFUSÃO MIOCÁRDICA. RELATO DE QUATRO CASOS

LUÍS ALBERTO OLIVEIRA DALLAN, SÉRGIO ALMEIDA DE OLIVEIRA, PAULO LAVITOLA,  
GERALDO VERGINELLI, ADIB DOMINGOS JATENE  
São Paulo, SP

*Quatro situações clínicas diferentes em que a reperfusão miocárdica pós-infarto agudo acarretou importantes seqüelas hemorrágicas.*

*São apresentados possíveis mecanismos de sua instalação, assim como diversos métodos de proteção miocárdica que visam atenuar os efeitos deletérios da reperfusão. Conclui-se pela dificuldade de se estabelecer um período crítico a partir do qual a reperfusão do miocárdio torna-se ineficaz ou mesmo prejudicial.*

### HEMORRHAGIC INFARCTION DUE TO MYOCARDIAL REPERFUSION: REPORT OF FOUR USES

*Four different clinical cases in which the myocardial reperfusion occurred after acute myocardial infarction, and was followed by significant hemorrhagic ventricular damage. We discuss some possible ethiological mechanism of the problem and present some methods of myocardial protection which are meant to lessen those negative effects of the reperfusion. We conclude setting the difficulty to determine the critical moment after which the myocardial reperfusion turns inefficient or even harmful.*

Arq. Bras. Cardiol. 54/2:127-132 Fevereiro 1990

A reperfusão miocárdica visando prevenir ou minimizar os efeitos do infarto do miocárdio vem ganhando interesse crescente. Os métodos incluem o emprego de agentes fibrinolíticos intracoronarianos ou endovenosos<sup>1,4</sup>, associados ou não à angioplastia e à revascularização cirúrgica direta. Apesar do grande número de estudos clínicos e experimentais demonstrando as vantagens da revascularização de áreas isquêmicas<sup>5,6</sup>, existem controvérsias sobre o limite de tempo em que os danos celulares se tornam irreversíveis. Acresce a possibilidade de já existir lesão microvascular instalada, cuja reperfusão transformaria áreas isquêmicas em hemorrágicas. Apresentamos quatro situações distintas em que a reperfusão miocárdica pós-infarto levou a importante infiltração hemorrágica.

### RELATO DOS CASOS

Caso 1 Homem de 56 anos de idade, branco, com história de dor precordial há dois anos, de leve intensidade, sem irradiação, não relacionada aos esforços. Antecedente de tuberculose pulmonar curada após tratamento por seis meses. Tabagista por

30 anos, fumando em média, 20 cigarros por dia, negando diabetes ou hipertensão arterial. A sintomatologia permaneceu discreta por dois anos, quando apresentou precordialgia intensa e prolongada, que cedeu espontaneamente. Medicado com vasodilatadores e bloqueadores de cálcio, apresentava ECG e área cardíaca normais. Decorridos três meses, cateterismo cardíaco revelou obstruções de 50% em tronco de coronária esquerda (CE), de 90% antes do primeiro ramo diagonal, em artéria descendente superior (DA) longa e suboclusão entre a 1ª e a 2ª septais; ramos diagonais sem lesões; artéria circunflexa (Cx) curta, com oclusão de pequeno ramo marginal em sua origem. Coronária direita (CD) dominante, irrigado grande parte da parede posterior do ventrículo esquerdo, com suboclusão em seu terço proximal e obstrução de 90% junto à origem de grande ramo ventricular posterior (VD) (fig. 1). As pressões eram normais em todas as câmaras cardíacas, e o ventrículo esquerdo (VE) apresentava hipocontratilidade +/++ em sua parede lateral.

Decorridas duas horas do término do exame sobreveio intensa dor precordial, de longa duração, com irradiação para região cervical, acompanhada de sudorese e náuseas, que não cedeu com uso de nitrato sublingual. ECG revelou supradesnívelamento do segmento ST em D<sub>1</sub> D<sub>3</sub>, aVF e infradesnívelamento em AVL e de V<sub>1</sub> a V<sub>5</sub>, caracte-

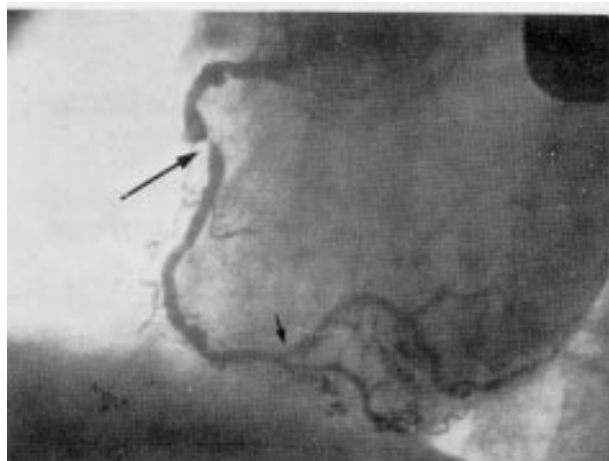


Fig. 1—Caso 1—Artéria coronária direita que foi desobstruída mecanicamente. Observa-se lesão suboclusiva em terço proximal e lesão obstrutiva de 90% junto à origem de grande ramo ventricular posterior.

rizando infarto ínfero-dorsal. Reconduzido a novo estudo cinecoronariográfico, constatou-se oclusão em CD, que foi desobstruída mecanicamente. As demais artérias mantinham o mesmo padrão obstrutivo. A pressão diastólica final do VE elevou-se para 30 mmHg e o VE apresentou acinesia ínfero-apical e lateral. Foi realizada tentativa de angioplastia em CD, sem sucesso. Entre o início dos sintomas e a reperfusão do território da CD decorreram 40 minutos. Mantido em Unidade Coronariana com nitroglicerina, propranolol, quinidina, dipiridamol e heparinização sistêmica, o paciente necessitou de cardioversão elétrica por fibrilação atrial aguda, três horas após o cateterismo, retomando o ritmo sinusal e boas condições hemodinâmicas. O controle sérico de CKMB revelou pico de 95U.I. no 1º dia pós-reperfusão e valores de 24 e 18U.I. nos dias subsequentes.

O paciente foi submetido à revascularização cirúrgica do miocárdio, que ocorreu no 4º dia após o episódio da oclusão e reperfusão da CD. Observou-se presença de inúmeros focos de hemorragia (infarto hemorrágico) em região inferior dos ventrículos direito e esquerdo. Foram realizadas três pontes de veia safena para as artérias descendente anterior, diagonal e direita (junto à emergência de seu ramo ventricular posterior). Na evolução pós-operatória, apresentou hemiparesia esquerda rapidamente reversível. O ECG mostrou persistência da área eletricamente inativa em parede inferior. A alta hospitalar ocorreu no 10º dia de pós-operatório, em boas condições clínicas.

Caso 2—Homem de 62 anos de idade, branco, tendo apresentado infarto agudo do miocárdio (IAM) na parede ântero-septal como primeira manifestação de doença cardíaca. Como antecedentes, relatava hipertensão arterial lábil e diabetes. Internado em Unidade Coronariana, apresentou episódios diários de dor precordial irradiada para membro su-

perior esquerdo e dorso, associados à sudorese, apesar de uso de vasodilatador, bloqueador de cálcio e beta-bloqueador. Eletrocardiograma revelava infarto de parede ântero-septal, associado a bloqueio divisional ântero-superior e a alterações difusas da repolarização ventricular. Estudo cinecoronariográfico no 8º dia pós-IAM, constatou obstruções de 70% em óstio de CD, e de 95% no início da DA, com imagem sugestiva de trombo ao nível da estenose, e apenas irregularidades na CX. O VE era hipocontrátil ++ em parede anterior, o que foi confirmado por ecocardiograma. Mantinha-se em bom estado geral, normotenso, com ausculta cardíaca normal, apesar da presença de estertores subcrepitantes em ambas as bases pulmonares. A precordialgia persistiu e realizou-se revascularização do miocárdio no 10º dia pós-IAM. Observou-se acinesia da parede ântero-apical, com coloração vinhosa. Foram realizadas pontes de veia safena para DA e CD, sob pinçamento intermitente da aorta. Ocorreu sangramento difuso por coagulopatia, arritmia ventricular de difícil controle e acentuado baixo débito cardíaco, refratário a altas doses de drogas inotrópicas. Os valores de CKMB, normais no pré-operatório, elevaram-se respectivamente a 30, 67 e 50 U.I. no pós-operatório imediato. A área de supradesnívelamento e amputação de onda R localizada em  $V_1$ ,  $V_2$  no pré-operatório, estendeu-se até  $V_5$ . A deterioração progressiva das condições hemodinâmicas levou o paciente ao óbito no 1º dia de pós-operatório, sem que recobrasse a consciência. O exame anátomo-patológico macro e microscópico revelou pontes pérvias, presença de infarto cicatrizado de parede inferior do coração e infarto hemorrágico extenso (fig. 2) comprometendo toda a porção basal das paredes anterior e septal, chegando a ser circunferencial no ápice cardíaco. Foram também observados sinais de isquemia mesentérica, atribuída à hipotensão arterial prolongada.

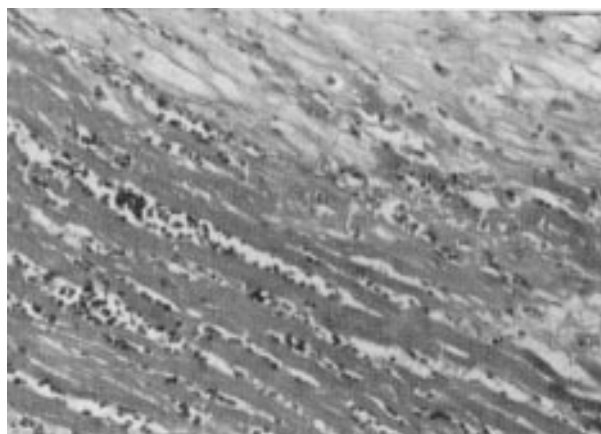


Fig 2—Caso 2—Aspecto microscópico da área infartada do ventrículo esquerdo, mostrando grande infiltrado hemorrágico entre as fibras miocárdicas.

Caso 3—Mulher, de 45 anos de idade, branca, portadora de angina instável. Cinecoronariografia revelou lesão suboclusiva em DA. As artérias CX e CD não apresentavam lesões obstrutivas, e o VE tinha discreta hipocontratibilidade em parede anterior. A paciente foi submetida a angioplastia transluminal em DA, durante a qual houve dissecação do tronco da CE, seguida de parada cardio-respiratória. Encaminhada à cirurgia de emergência sob massagem cardíaca externa, foi rapidamente instalada circulação extracorpórea (CEC) e realizadas pontes de veia safena para DA e marginal esquerda com pinçamentos intermitentes da aorta (respectivamente, 9, 8, 11 e 6 minutos). A reperfusão da DA ocorreu 65 minutos após sua dissecação. Houve dificuldade na saída da CEC, apesar do emprego de drogas vasopressoras e de balão intra-aórtico (BIA). Devido ao baixo débito acentuado, foi mantida circulação assistida por oxigenador de membrana, vindo a falecer no primeiro dia de pós-operatório. O exame anátomopatológico revelou hipertrofia acentuada de VE e dissecação do tronco da coronária esquerda, comprometendo as artérias DA e CX. As pontes de veia safena encontravam-se pérvias (fig. 3), e havia extenso infarto hemorrágico em paredes anterior e lateral do VE.

Caso 4—Homem de 71 anos de idade, branco, com história de angina há 30 anos, de caráter progressivo. Antecedentes de tabagismo por 40 anos (média de 30 cigarros ao dia), etilismo moderado e bócio tireóideo. Estudo cinecoronariográfico revelou obstrução de 95% em tronco de CE. A CD não apresentava lesões, e a contratilidade do VE encontrava-se preservada. Foi submetido a revascularização eletiva do miocárdio, tendo sido realizada anastomose de artéria mamária interna esquerda para DA e ponte de veia safena para VP. Ambas as artérias apresentavam leito distal de má qualidade. A operação ocorreu sem intercorrências,

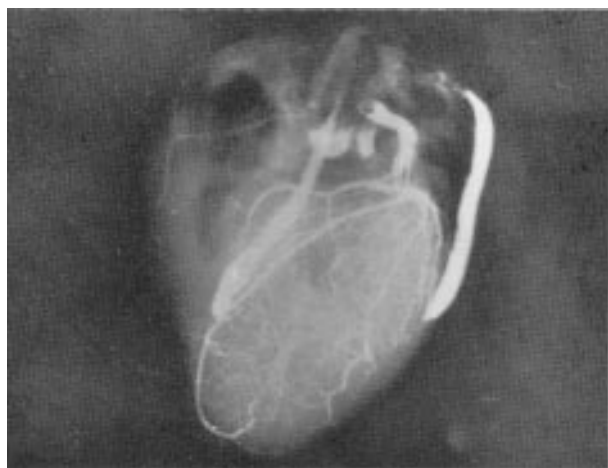


Fig. 3—Caso 3—Radiografia contrastada realizada durante estudo anátomo-patológico, demonstrando a perviabilidade das pontes de veia safena para artérias descendente anterior e marginal esquerda.

tendo sido realizados pinçamentos aórticos intermitentes de 10, 15 e 6 minutos. Apresentou boa evolução nas primeiras horas de pós-operatório, mantendo ritmo sinusal, valores normais de CKMB, ECG normal, sem necessidade de drogas inotrópicas. No entanto, decorridas seis horas, apresentou quadro súbito de parada cardíaca, não responsivo à massagem externa. Reencaminhado ao centro cirúrgico, constatou-se assistolia de VE. Instalada CEC, sem que os batimentos da parede anterior do VE se recuperassem. Realizada ponte de veia safena para a DA, distalmente à referida anastomose com a artéria mamária. Decorridos 10 minutos, o VE readquiriu batimentos, sendo possível sair de CEC com auxílio de BIA. O período entre a parada cardíaca e a revascularização da DA pela ponte de safena foi de 90 minutos. No pós-operatório o paciente recobrou a consciência, porém necessitou de drogas vasopressoras em quantidades progressivas, vindo a falecer no 3º dia de pós-operatório em baixo débito cardíaco. O ECG apresentava área inativa anterior extensa. Exame anátomo-patológico revelou trombose em DA entre as anastomoses da artéria mamária e veia safena, que se encontravam pérvias. Havia extenso infarto hemorrágico comprometendo as paredes anterior, septal e lateral do VE (Fig. 4).

## DISCUSSÃO

A reperfusão do miocárdio após episódio de infarto agudo vem sendo realizada em situações em que os pacientes chegam ao hospital decorridas poucas horas desde o início dos sintomas, ou em que a oclusão coronariana aguda dá-se durante angioplastia.

Inúmeros estudos sugerem que a reperfusão precoce pode diminuir o grau de comprometimento do miocárdio isquêmico e reverter alterações morfológicas sub-celulares<sup>7-12</sup>. Entretanto, existem evidências de que decorrido um período crítico, os benefícios de tal procedimento não são demonstráveis<sup>13-15</sup>, podendo inclusive haver exacerbação dos danos miocárdicos pela reperfusão<sup>8-16</sup>.

Angioplastia mal sucedida, culminando com a oclusão da artéria estenosada constitui exemplo típico em que a rápida reperfusão cirúrgica coronariana é fundamental. Contudo, a isquemia pode estender-se durante a indução anestésica<sup>5</sup>, e a anóxia cardíaca global, muitas vezes necessária para a revascularização cirúrgica, torna a área de infarto recense susceptível à necrose adicional<sup>17</sup>. O reestabelecimento do fluxo na área isquêmica introduzindo um "Jelco" nº 14 distalmente ao ponto de obstrução da artéria coronária, conectando-o à linha arterial, a rápida anastomose entre um segmento de veia safena concomitantemente retirado e a porção distal da artéria coronária ocluída, conectando-a a outra extremidade a um perfusor da linha arterial, evitando-se essa reperfusão com valores de pressão

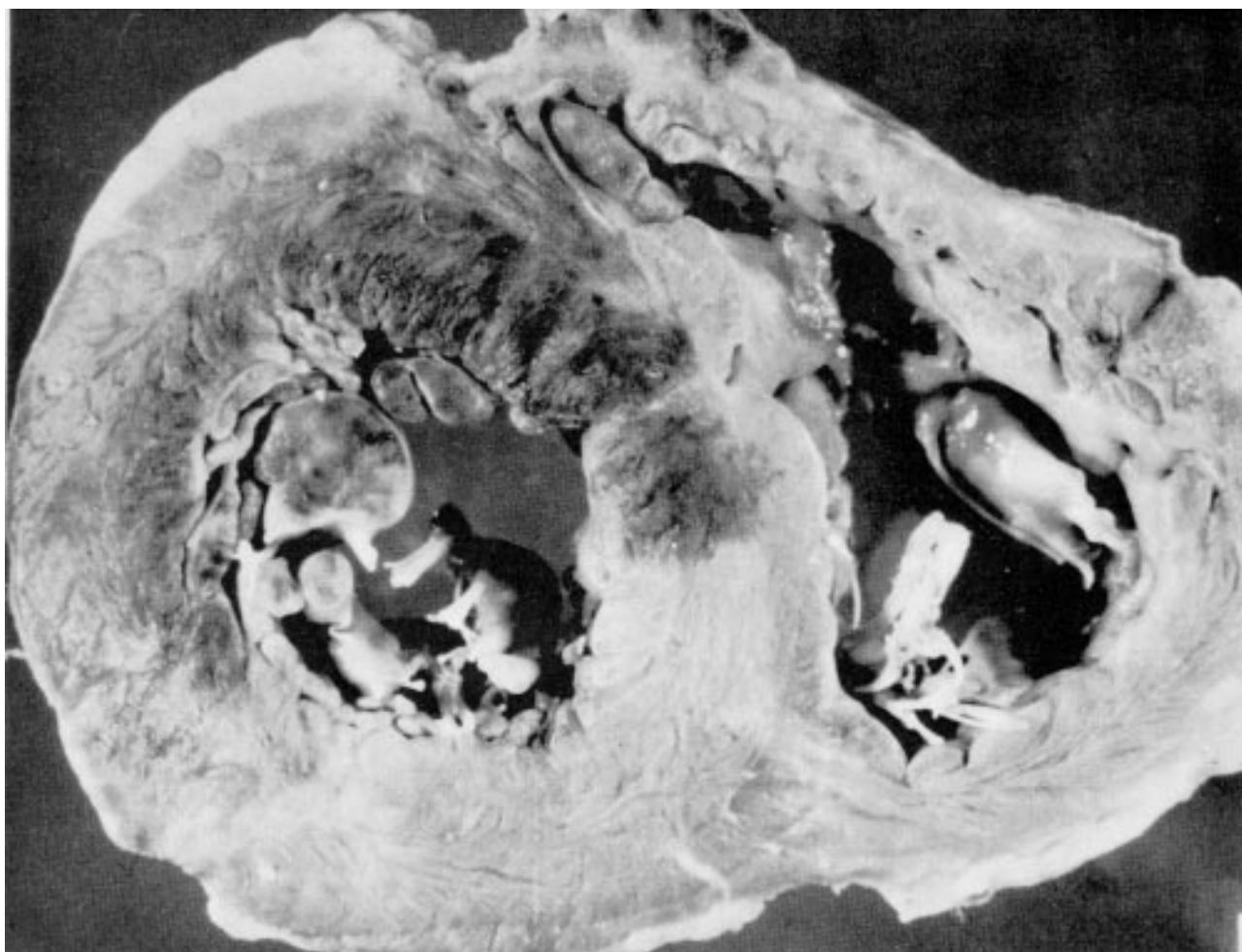


Fig. 4—Caso 4—Extenso infarto hemorrágico comprometendo as paredes anterior, septal e lateral do ventrículo esquerdo.

acima de 50 mmHg<sup>18</sup>, e o maior rigor na proteção miocárdica através do uso de hipotermia sistêmica e tópica, além do emprego de soluções cardioplégicas, podem contribuir para minorar os danos conseqüentes à isquemia e à reperfusão<sup>19,20</sup>.

Horneffer e col<sup>21</sup> demonstraram que a reperfusão da área infartada antes de se estabelecer isquemia global no ato cirúrgico melhora sensivelmente a viabilidade muscular pós-operatória. Preconizaram, sempre que viável, a terapêutica trombolítica pré-operatória. Entretanto, na sua impossibilidade, sugerem a reperfusão da área isquêmica através da infusão retrógrada de solução cardioplégica oxigenada através do seio coronário. Rosenkranz e col<sup>22</sup> evidenciaram vantagens no emprego de cardioplegia sangüínea normotérmica (37°C) para indução da parade. Acreditam que esse recurso possibilita menores danos ao miocárdio durante sua revascularização, especialmente em corações já depletados de energia.

Leschinger e col<sup>23</sup> também atribuíram à reperfusão, grande parcela nas lesões celulares cardíacas, tendo demonstrado em cães que os danos miocárdicos são bastante atenuados, caso o período

inicial da reperfusão ocorra com o VE descomprimido, e portanto não submetido a qualquer tipo de trabalho.

Da Luz e col<sup>24</sup> demonstraram menores danos cardíacos quando a reperfusão é precedida pela administração de substâncias inibidoras do influxo celular de cálcio no músculo cardíaco.

Não se estabeleceu ainda um período determinado a partir do qual a reperfusão miocárdica torna-se ineficaz ou mesmo prejudicial.

Embora existam trabalhos demonstrando a redução no tamanho do infarto com sua reperfusão até seis horas de isquemia<sup>6,22</sup>, a maioria dos autores limita esse período para cerca de três horas<sup>8,16</sup>. Lang e col<sup>25</sup> observaram severas alterações funcionais e histológicas em cães com três horas de oclusão coronariana, seguida de cinco horas de reperfusão. Bresnahan e col<sup>16</sup>, Constantini e col<sup>26</sup>, Theroux e col<sup>27</sup> observaram alterações funcionais de desempenho ventricular imediatamente após reperfusão. Entretanto, decorridos sete dias, houve melhora na função cardíaca e redução no tamanho do infarto. Cerra e col<sup>28</sup> verificaram que infartos hemorrágicos tornaram-se transmuralis com a reperfusão após

três horas de anoxia. Capone e col<sup>29</sup>, através de estudo experimental em porcos, demonstram amplas áreas de hemorragia miocárdica em igual tempo de isquemia, seguida de reperfusão. Montoya e col<sup>30</sup> contraindicaram a revascularização do miocárdio em pacientes com mais de cinco horas do início dos sintomas de infarto agudo do miocárdio. Lie e col<sup>31</sup> encontraram infartos hemorrágicos em necrópsias de pacientes que foram revascularizados cirurgicamente em período de um a sete dias após infarto agudo do miocárdio. Mathey e col<sup>32</sup> também descreveram achados semelhantes em necrópsias de pacientes submetidos à reperfusão por agentes trombolíticos, e que faleceram em igual período.

Todas essas controvérsias demonstram a dificuldade em se determinar clínica e laboratorialmente se o músculo cardíaco é potencialmente recuperável ou se já é portador de lesões irreversíveis. Devemos também considerar que muitos pacientes infartam imediatamente antes de serem revascularizados, seja a caminho da mesa de operações, seja na indução anestésica, já que o diagnóstico é difícil e freqüentemente o infarto passa despercebido. Os benefícios da revascularização miocárdica geralmente não se traduzem de imediato, podendo decorrer semanas para se obter um melhor desempenho ventricular. Entretanto, a transformação de um infarto isquêmico em hemorrágico é rápida e pode levar o miocárdio progressivamente à disfunção irreversível, privando-o dos benefícios da revascularização.

Os casos que apresentamos ilustram bem a heterogeneidade do comportamento ventricular à reperfusão miocárdica. No caso 1 houve extensa hemorragia em parede ínfero-dorsal com a reperfusão coronariana em período inferior a três horas. Entretanto, a revascularização cirúrgica dessa área no 4º dia de pós-infarto não comprometeu significativamente o desempenho do VE.

Já o paciente de número 2 encontrava-se no 10º dia pós-infarto quando da revascularização cirúrgica da área infartada, evoluindo igualmente para uma extensa área hemorrágica, que o levou a baixo débito irreversível. O raciocínio "a posteriori" nos permite supor que seu processo anginoso pós-infarto decorreu da lesão da CD. A revascularização espontânea e precoce da DA, por sua vez, proporcionou uma discreta hemorragia miocárdica com hipcontratilidade local. A revascularização cirúrgica dessa área aumentou em muito o componente hemorrágico, comprometendo irreversivelmente a viabilidade da parede anterior do VE. Resta-nos a dúvida se a evolução poderia ter sido diferente caso a área infartada não fosse revascularizada ou mesmo se o ato cirúrgico fosse postergado.

Nos pacientes de números 3 e 4 a reperfusão das regiões agudamente isquêmicas ocorreu em pe-

ríodo inferior a 90 minutos. Entretanto, a rapidez com que os tecidos isquêmicos foram revascularizados não evitou seu infarto, transformando, inclusive, áreas anêmicas em hemorrágicas, e comprometendo ainda mais a contratilidade desses ventrículos.

Seguramente, outros fatores têm influência nos resultados tão distintos observados em períodos de anóxia semelhantes. Segundo Haendchen<sup>33</sup>, a hemorragia juntamente com o acúmulo local de água levam à perda de elasticidade não só da porção muscular necrosada, mas também de seus tecidos vizinhos, comprometendo ainda mais a complacência do VE, e conseqüentemente alterando o enchimento diastólico. Ademais, células em fases isquêmicas reversíveis poderão ter suas ofertas de oxigênio diminuídas pela compressão extrínseca de seus capilares, decorrendo de edema intersticial e intracelular que se associam à hemorragia. Essas observações enfatizam ainda mais a possibilidade de que a presença de circulação colateral preservada nas imediações dos tecidos isquêmicos poderá atenuar ou minimizar os efeitos deletérios da reperfusão.

Recentemente tem-se dado grande destaque aos efeitos tóxicos dos radicais livres do oxigênio, especialmente o radical hidroxila.

A reperfusão sangüínea após período de anóxia de diversos órgãos, tais como o cérebro<sup>34</sup>, intestinos<sup>35</sup> e o próprio miocárdio<sup>36,37</sup>, podem levar a graus diferentes de comprometimento celular. O emprego de enzimas que reduzem a ativação dos radicais formados pela reperfusão, e conseqüente reoxigenação tecidual, tem demonstrado proteção eficaz a esses órgãos<sup>38</sup>.

A observação sugere que muitas vezes o efeito da reperfusão miocárdica é mais lesivo do que a própria isquemia. Acreditamos que a precocidade na revascularização miocárdica, a rápida decompressão do VE infartado e o início da reperfusão coronariana com baixa pressão, associados ao combate aos radicais livres formados pela reoxigenação tecidual, poderão diminuir significativamente o comprometimento celular miocárdico, especialmente em sua estrutura microvascular.

## REFERÊNCIAS

1. Ganz W, Buchbinder N, Marcus H, Mondkar A, Maddahi J et al—Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction, *Am Heart J*, 1981; 101: 4-13.
2. Markis JE, Malagold M, Parker JA, Silverman KJ, Barry WH et al—Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction assessment by intracoronary thallium-201. *N Engl J Med*, 1981; 305: 777-782.
3. Mathey DO, Kuck KH, Tilsner V, Krebber HJ, Bleifeld W—Non-surgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation*, 1981; 63: 489-497.
4. Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Kaiser H, Kosterling H, Leitz K—Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation*, 1981; 63: 307-317.
5. Jennings RB, Reimer KA—Factors involved in salvaging ischemic

- myocardium. Effects of reperfusion of arterial blood. *Circulation*, 1983; 68 (Suppl 1): 25-36.
6. Kloner RA, Ellis SG, Lange R, Braunwald E—Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation*, 1983; 68 (Suppl 1): 8-15.
  7. Maroko PR, Libby P, Ginks WR et al—Coronary artery reperfusion. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest*, 1972; 51: 2710-2716.
  8. Bolloki H, Kotler MD, Lottenberg L et al—Myocardial revascularization after acute infarction. *Am J Cardiol*, 1975; 36: 395-406.
  9. Mathur VS, Guinn GA, Burris WH—Maximal revascularization (reperfusion) in intact conscious dogs after 2 to 5 hours of coronary occlusion. *Am J Cardiol*, 1975; 36: 252-261.
  10. Reimer VA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB—The wave-front phenomenon of isehemic cell death. I. Myocardial infarct size VS duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*, 1977; 56: 786-794.
  11. Schaper W, Frenzel H, Hort W, Winkler B—Experimental coronary artery occlusion. II. Spatial and temporal evolution of infarcts in the dog heart. *Basic Res Cardiol*, 1979; 74: 233-253.
  12. Campbell CD, Takanashi Y, Laas J et al—Effect of coronary artery reperfusion on infarct size in swine. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1981; 81: 288-296.
  13. Philips SJ, Kongtahworn C, Zeff RH et al—Emergency coronary artery revascularization: a possible therapy for acute myocardial infarction. *Circulation*, 1979; 60: 241-246.
  14. Berg R, Selinger SL, Leonard JJ, Grunwald RP, O'Grady WP—Immediate coronary artery bypass for acute evolving myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1981; 81: 493-497.
  15. Murphy DA, Craver JM, Jones EL et al—Surgical revascularization following unsuccessful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982; 84: 342-348.
  16. Bresnahan GF, Roberts R, Shell WE et al—Deleterious effects due to hemorrhage after myocardial reperfusion. *Am J Cardiol*, 1974; 33: 82-86.
  17. Horneffer PJ, Gott VL, Gardner TJ—The deleterious effects of global ischemia on an evolving myocardial infarction. *Surg Forum*, 1984; 35: 308-315.
  18. Rosenkranz ER, Buckberg GD, Laks H, Mulder DG—Warm Induction of cardioplegia with glutamate-enriched blood in coronary patients with cardiogenic shock who are dependent on inotropic drugs and intra-aortic balloon support. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983; 86: 507-518.
  19. Wood D, Roberts C, Van Devanter SH et al—Limitation of myocardial infarct size after surgical reperfusion for acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982; 84: 353-358.
  20. Dallan LAO—Proteção miocárdica por hipotermia e cardioplegia. Aspectos enzimáticos, hemodinâmicos e ultra-estruturais. Estudo experimental. 1986. (Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
  21. Horneffer PJ, Gott VL, Gardner TJ—Reperfusion before global ischemic arrest improves the salvage of infarcting myocardium. *Ann Thorac Surg*, 1985; 40: 504-508.
  22. Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD et al—Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energydepleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982; 84: 667-677.
  23. Laschinger JC, Grossi EA, Cunningham JN et al—Adjunctive left ventricular unloading during myocardial reperfusion plays a major role in minimizing myocardial infarction size. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1985; 90: 80-85.
  24. Da Luz PL, Barros LFM, Leite JJ et al—Effect of verapamil upon regional coronary resistance and myocardial perfusion during acute coronary occlusion. *Am J Cardiol*, 1989; 45: 269-275.
  25. Lang TW, Corday E, Gold H et al—Consequences of reperfusion after coronary occlusion. *Am J Cardiol*, 1974; 33: 69-81.
  26. Constantini C, Corday E, Lang TW et al—Revascularization after three hours of coronary artery occlusion. Effects on regional cardiac metabolic function and infarct size. *Am J Cardiol*, 1975; 36: 368-384.
  27. Theroux P, Ross J, Franklin D et al—Coronary arterial reperfusion. III. Early and late effects on regional myocardial functions and dimensions in conscious dogs. *Am J Cardiol*, 1976; 38: 599-606.
  28. Cerra RJ, Lajos TZ, Montes M, Siegel JH—Hemorrhagic infarction. A reperfusion injury following prolonged myocardial ischemic anoxia. *Surgery*, 1975; 78: 95-99.
  29. Capone RJ, Most AS—Myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in pigs. *Am J Cardiol*, 1975; 41: 259-266.
  30. Montoya A, Mulet J, Pifarré R et al—Hemorrhagic infarct following myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1978; 75: 206-212.
  31. Lie JT, Lawrie GM, Morris GC, Winters WL—Hemorrhagic myocardial infarction associated with aortocoronary bypass revascularization. *Am Heart J*, 1978; 96: 295-302.
  32. Mathey D, Schofer J, Kuck KH, Beil U, Kloppel G—Transmural, haemorrhagic myocardial infarction after intracoronary streptokinase. Clinical, angiographic, and necropsy findings. *Br Heart J*, 1982; 48: 546-551.
  33. Haendchen RV—Reperusão no infarto agudo do miocárdio em evolução: questões que permanecem obscuras. *Arq Bras Cardiol*, 1985; 45: 61-67.
  34. Desmopoulos HB, Flamm ES, Pietronegro DD, Seligman ML—The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand*, 1980; 492: 91-119.
  35. Granger DN, Rueill G, McCord J—Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology*, 1981; 81: 22-29.
  36. Rao PS, Mueller HS—Lipid peroxide production and glutathione peroxidase depletion in rat myocardium after acute infarction. (abstr.) *Clin Chem*, 1981; 27: 1027.
  37. Meerson FZ, Kagan VE, Kozlov YP et al—The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage and the antioxidant protection of the heart. *Basic Res Cardiol*, 1982; 77: 465-485.
  38. Stewart JR, Blackwell WH, Crute SL et al—Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavengers. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1983; 86: 262-272.