

# Proteção miocárdica ao coração hipertrofiado: o eterno desafio

*Myocardial protection to the hypertrophied heart: the eternal challenge*

Elthon Silveira CRESSONI<sup>1</sup>, Luiz Ernesto AVANCI<sup>2</sup>, Domingo Marcolino BRAILE<sup>3</sup>, Antonio Carlos CICOGNA<sup>4</sup>, Ana Paula Marques LIMA-OLIVEIRA<sup>5</sup>, Milena Alonso Egéa GEREZ<sup>6</sup>, Antonio Sérgio MARTINS<sup>7</sup>

RBCCV 44205-955

## Resumo

A proteção miocárdica permitiu enorme avanço na moderna cirurgia cardíaca, reduzindo a mortalidade e permitindo que operações cada vez mais complexas pudessem ser realizadas. A alteração na população eleita para procedimentos cirúrgicos cardiológicos mudou significativamente nas últimas décadas, com o aumento de pacientes mais idosos, com função ventricular deprimida e miocárdio hipertrofiado. Essa última condição, desde os primórdios da cirurgia cardíaca, constituiu-se em grande desafio. Diversas técnicas de proteção ao

miocárdio hipertrofiado foram descritas, porém com resultados não alentadores. As características da hipertrofia miocárdica no adulto com cardiopatia cirúrgica apresentam particularidades desafiadoras. Nesse artigo, procuramos atualizar o estado da arte sobre a proteção miocárdica ao coração hipertrofiado.

**Descritores:** Soluções cardioplégicas. Hipertrofia ventricular esquerda. Hipertrofia ventricular direita. Parada cardíaca induzida, métodos.

1. Mestre (Unesp Botucatu - Faculdade de Medicina), médico veterinário Autônomo Cardiopesquisador Braile Biomédica.
2. Doutor, médico.
3. Livre-docente Famerp e Unicamp, Editor da RBCCV. Coordenador da pós-graduação da Famerp.
4. Professor Titular de Cardiologia da Faculdade Medicina de Botucatu.
5. Doutora, bióloga.
6. Graduada em medicina pela Universidade de Marília.
7. Doutor, Professor da Faculdade Medicina de Botucatu.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brasil.

Endereço para correspondência

Elthon Cressoni. Av. Juscelino Kubitschek de Oliveira, 1505 - São José do Rio Preto - SP - Brasil - CEP 15091-450.

E-mail: kardiovet@kardiovet.com.br

Artigo recebido em 31 de agosto de 2007  
Artigo aprovado em 8 de fevereiro de 2008

### Abstract

The myocardial protection allowed great advance in cardiac surgery, decreasing the mortality and making more feasible complex surgeries. Latterly, the patient population elected for cardiac procedures has been changing towards elderly patients with ventricular function depressed and myocardial hypertrophy. The myocardial hypertrophy condition represents a great challenge since the beginning

of the cardiac surgery. Several techniques have been described to protect the myocardial hypertrophy, however with no satisfactory results. In this manuscript we present the state of the art technique of myocardial protection.

**Descriptors:** Cardioplegic solutions. Hypertrophy, left ventricular. Hypertrophy, right ventricular. Heart arrest, induced/methods.

## INTRODUÇÃO

Desde o início, a cirurgia cardíaca recebe grandes contribuições dos avanços tecnológicos e científicos [1], principalmente após o grande crescimento e desenvolvimento gerado com a introdução da circulação extracorpórea (CEC), em 1953, por Gibbon. Atualmente, o extraordinário desenvolvimento mundial no campo de órteses, próteses, equipamentos e fármacos permitiu que um maior contingente de pacientes pudesse se beneficiar da cirurgia cardíaca.

Entretanto, ainda constitui um eterno desafio a adequada proteção do miocárdio hipertrofiado durante o procedimento cirúrgico, pois sabe-se que este coração já apresenta alterações ultra-estruturais em decorrência de maior sobrecarga de trabalho com insuficiente demanda sanguínea, sendo que, durante o procedimento de cirurgia cardíaca é desejado que haja menor quantidade possível de sangue no campo operatório e o coração esteja parado e flácido para melhor visualização e realização da técnica cirúrgica. Contudo, a tecnologia disponível para manter o coração adinâmico por um período adequado envolve a diminuição da perfusão sanguínea. Mas é de conhecimento geral que o miocárdio não tolera longos períodos nesta condição, pois o metabolismo cardíaco é bastante elevado para manutenção da integridade celular e atividade mecânica [2].

Desta forma, ao longo da história da cirurgia cardíaca, a crescente necessidade de proteção miocárdica acompanha sua evolução, impondo desafios a todos aqueles que se dedicam à especialidade na elaboração de técnicas e fármacos que aumentam a tolerância do miocárdio aos períodos isquêmicos, incluindo farmacologistas, fisiologistas, patologistas, perfusionistas, anesthesiologistas e cirurgiões [2], contribuindo para melhor preservação da função miocárdica [3], isto é, permitir a interrupção da sua atividade eletromecânica, sem produzir injúria funcional ou estrutural, com a finalidade de facilitar o reparo das lesões cardíacas existentes.

Dentre as técnicas de proteção miocárdica, temos o pinçamento aórtico [4], hipotermia com fibrilação ventricular [5], a cardioplegia cristalóide hipotérmica [6], a cardioplegia cristalóide oxigenada hipotérmica [7], a cardioplegia sanguínea intermitente fria [8], a cardioplegia sanguínea

quente e intermitente [9], a cardioplegia sanguínea e fria ou quente e contínua [10], a cardioplegia sanguínea, contínua e tépida [11] e a minicardioplegia [12].

Durante a cirurgia cardíaca, ocorre uma grande variação do consumo de oxigênio pelo miocárdio, sendo mínimo durante a parada cardíaca induzida por soluções cardioplégicas e máximo na saída da circulação extracorpórea. Assim, sem a adequada proteção miocárdica, aumenta-se a morbimortalidade pós-operatória e o risco do desenvolvimento de contratura isquêmica do coração “stone heart” ou fibrose miocárdica tardia. Em 1995, Robinson et al. [13] examinaram o método de proteção miocárdica utilizado por cirurgiões nos Estados Unidos da América do Norte, e constataram que 98% dos cirurgiões cardiovasculares utilizavam parada cardioplégica, sendo que 60% empregavam cardioplegia sanguínea, 22%, cardioplegia cristalóide e 6%, cristalóide oxigenada. Quanto à via de entrega da solução cardioplégica, 36% utilizavam a via anterógrada, 4%, a via retrógrada e 60%, ambas as vias. Apenas 10% utilizavam a cardioplegia quente e contínua. No Brasil, ainda que falte uma estatística oficial, ainda estão muito em voga o pinçamento intermitente e as soluções cardioplégicas cristalóides.

## HIPERTROFIA MIOCÁRDICA

A hipertrofia miocárdica é considerada como a mais eficiente entre os mecanismos de compensação das cardiopatias quando o músculo é exposto à sobrecarga de trabalho dependendo da doença extramiocárdica [14].

Diversos fatores mecânicos e neurohormonais agem como fatores de crescimento miocárdico e alteram o padrão de síntese protéica, resultando no remodelamento ventricular. Os diversos mecanismos em resposta à diminuição do desempenho cardíaco, inicialmente adaptativos, evolutivamente tornam-se deletérios [15].

O sistema cardiovascular é o primeiro dos grandes sistemas a funcionar no embrião. Durante a vida intra-uterina, sabe-se que o crescimento e o desenvolvimento cardíaco ocorrem, principalmente, em decorrência da hiperplasia das células. Após o nascimento, as paredes ventriculares são afetadas pela diferença de sobrecarga de

pressão entre os dois ventrículos, ocorrendo hipertrofia do ventrículo esquerdo (submetido a cargas pressóricas mais altas) e, hipotrofia de cerca de 20% do ventrículo direito (submetido a cargas pressóricas mais baixas). O processo de transição completa-se por volta de quatro a cinco semanas após o nascimento [16]. Assim, a capacidade proliferativa se mantém por tempo limitado na vida após o nascimento, sendo a hipertrofia celular o mecanismo que dá continuidade ao aumento da massa cardíaca até seu completo desenvolvimento na vida adulta. O crescimento fisiológico do coração ocorre de forma harmônica entre seus constituintes, sem prejuízo para as características funcionais do músculo cardíaco [17].

A hipertrofia do miocárdio que está sob estresse hemodinâmico difere da hipertrofia fisiológica que ocorre durante seu desenvolvimento, e não corresponde apenas ao simples aumento de massa miocárdica normal [18] devido a sua baixa capacidade de divisão celular [19]. Do ponto de vista histológico, a alteração da arquitetura miocárdica envolve hipertrofia e perda de miócitos, hiperplasia de fibroblastos e deposição de colágeno [20].

O processo de remodelamento ventricular é influenciado por diversos fatores, tais como os mecânicos (sobrecarga hemodinâmica pressórica ou volumétrica) [21], neurohormonais (sistema simpático, renina-angiotensina, aldosterona e endotelina), citocinas, estresse oxidativo, isquemia ou, ainda, a expressão de fatores genéticos que levará à miocardiopatia [22].

Dentre os mecanismos envolvidos nesse processo, o principal é a hipertrofia do miócito. A deformação da membrana e a alteração do citoesqueleto são detectadas pelo miocárdio, que estimula a expressão de genes miocárdicos e alteração no funcionamento dos canais iônicos do sarcolema e, conseqüente ativação de mediadores de hipertrofia como o sistema de cálcio-calmodulina e calcineurina, e também, a regulação da produção de fatores de crescimento peptídicos. Há ainda uma série de neurohormônios e mediadores autócrinos/parácrinos de hipertrofia, incluindo noradrenalina, angiotensina II, endotelina 1, FGF (fator de crescimento de fibroblastos), TGF-beta1, citocinas pró-inflamatórias (como TNFalfa) e proteínas G. Por meio de proteínas de transdução de sinal (ras, Gaq, Gas), esses mediadores transmitem seus sinais, ativando enzimas (proteína quinase C-PKC, proteína quinases ativadas por mitógeno-MAPK), que induzem a expressão de genes fetais, que constitui a marca da hipertrofia patológica, incluindo as alterações em genes envolvidos na síntese de proteínas contráteis, no manejo do cálcio intracelular, peptídeos natriuréticos, entre outros. Concomitante com estas alterações, ainda há proliferação de fibroblastos e alterações na síntese de matriz extracelular, que participam na gênese do remodelamento [23] (Tabela 1).

Tabela 1. Alterações encontradas na remodelação cardíaca. Adaptado de Cicogna et al. (2000).

Miócitos	Hipertrofia Necrose Apoptose
Proteínas contráteis	↑ Isoforma V3 e ↓ Isoforma V1 de cadeia pesada da miosina ↑ Forma fetal das cadeias leves de miosina
Trânsito do cálcio	Alterações dos canais de cálcio ↓ da Calmodulina ↓ da SR-Ca <sup>++</sup> -Arpase
Via Beta-Adrenergética	↓ Fosfolambam ↓ dos Receptores β1 ↓ da Proteína Gs ↓ da Proteína Gi
Energia	↓ Atividade da Adenil Ciclase
Matriz extracelular	↓ ATP ↑ Metaloproteases
Citoesqueleto	Fibroses ↑ Tubulina ↑ desorganização da Desmina ↓ da Titina

O miocárdio apresenta 70% de miócitos [24] e o restante é composto por inúmeros outros tipos celulares, vasos e matriz intersticial colágena. O equilíbrio entre esses três compartimentos contribui para a manutenção da forma e da função cardíaca [25]. Alterações nas composições desses compartimentos, principalmente o colágeno, uma substância relativamente resistente ao estiramento, quando em quantidades anormais no miocárdio, resultam em aumento da rigidez passiva do músculo e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, fenômeno observado principalmente quando há sobrecarga de pressão [25,26]. Estudos atuais sugerem que o estiramento muscular imposto pela sobrecarga de volume favorece a degradação do colágeno, num processo provavelmente envolvendo a degranulação de mastócitos e que as sobrecargas de pressão ou de volume causam padrões distintos de remodelação cardíaca [26].

#### PROTEÇÃO MIOCÁRDICA

Em condições normais, o metabolismo cardíaco é essencialmente aeróbico, com síntese e consumo de grande quantidade de energia. Os ácidos graxos são degradados e seus metabólitos participam na fosforilação oxidativa, ciclo de Krebs e cadeia respiratória, constituindo a principal fonte energética para o miocárdio. Não obstante, a glicose tem importante papel neste metabolismo, uma vez que diversos

constituintes de sua degradação são essenciais para adequado funcionamento do ciclo de Krebs [27].

Durante a isquemia ocorre queda do metabolismo miocárdico, que elimina o gasto energético para a atividade contrátil e concentra-se em manter a integridade celular, retardando a contração e o relaxamento do músculo por meio de dois mecanismos: inicialmente ocorre aumento de íons de hidrogênio que competem com os íons de cálcio para os locais de ativação da troponina, lentificando a ativação actina-miosina e, conseqüentemente, a contração.

Em seguida, ocorre a redução da concentração dos fosfatos de alta energia, que são importantes no processo da recaptação do cálcio no interior do retículo sarcoplasmático, comprometendo, desta forma, o relaxamento. Além destes mecanismos, a isquemia grave induz ao metabolismo anaeróbico em decorrência da ausência de substrato e de oxigênio, ocorrendo acúmulo de lactato e conseqüente acidose intracelular. Dessa forma, os principais determinantes da recuperação da função ventricular após período de isquemia são duração e gravidade da isquemia e também a eficácia de reperfusão pós-isquêmica, podendo ou não estar presente, acarretando a contratura isquêmica do coração “stone heart” [28]. Baseado nestes conhecimentos e na descrição de Heyndrickx et al., em 1975, observa-se que a depressão miocárdica pós-isquemia/reperfusão é gerada por dois fatores: pela ligação de radicais livres de oxigênio liberadas no momento da reperfusão e pelo aumento da concentração intracelular de cálcio (*calcium overload*), que ocorre tanto durante a isquemia quanto durante a reperfusão, levando a uma grave disfunção sistólica e diastólica, que pode perdurar por minutos ou dias após a cirurgia cardíaca, trazendo à tona a necessidade de proteção miocárdica durante a cardioplegia [3].

Atualmente, denomina-se “cardioplegia” a proteção miocárdica durante a parada cardíaca controlada do coração, o que representa um erro, uma vez que a exegese do termo cardioplegia remete aos significados de “lesão, golpe, ataque ou ferimento”, sendo correto empregar solução cardioplégica. Assim, a proteção miocárdica pode ser obtida com o auxílio de soluções cardioplégicas acrescidas de substratos, ou elementos que possibilitem a proteção desejada [29]. A diversidade de estratégias que vêm sendo amplamente estudadas torna o assunto controverso.

A proteção miocárdica define o conjunto de estratégias que objetivam atenuar a intensidade da lesão de isquemia-reperfusão miocárdica durante a cirurgia cardíaca e suas conseqüências sobre a função miocárdica [30], pois os danos cardíacos decorrentes de uma proteção miocárdica inadequada, levando à síndrome de baixo rendimento, podem prolongar a permanência hospitalar e podem resultar em fibrose miocárdica tardia [31].

Braile et al. [32], em 1989, enfatizavam que a solução

cardioplégica deve promover a cardioplegia com segurança, criar condições favoráveis para a produção contínua de energia e eliminar os efeitos deletérios da isquemia e reperfusão. Para tanto, a composição da solução deve ter elementos que propiciem: 1. Parar o coração imediatamente, evitando depleção de energia; 2. Esfriar o miocárdio, diminuindo a demanda metabólica, ou, quando mantido aquecido, fornecer fluxo suficiente para manutenção do metabolismo aeróbio; 3. Fornecer substratos para o metabolismo aeróbio ou anaeróbio, ou ambos; 4. Ter efeito tampão contra acidose, que impede o metabolismo; 5. Estabilizar a membrana com drogas específicas; 6. Evitar o edema pela hiperosmolaridade. Todos os métodos de proteção miocárdica buscam preservar a função cardíaca durante o período de atuação sobre o coração, com ou sem pinçamento aórtico. De acordo com o método ou as condições do miocárdio, podem ocorrer lesões abaixo do limite de detecção, que não são percebidas ou, ainda, lesões reversíveis após a reperfusão ou mesmo causadas por ela, com dano miocárdico permanente. Devem ser considerados como especiais os corações que têm grandes déficits de energia, assim como os isquêmicos, hipertroficados, dilatados, cianóticos e imaturos. Cada um deles possui características próprias e podem ou não resistir a um período maior ou menor de isquemia com diferentes métodos de cardioplegia hipotérmica ou normotérmica ou não por aminoácidos etc. [32] (Figura 1).

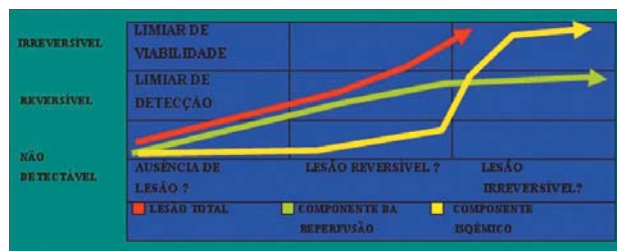


Fig. 1 - Comprometimento miocárdico evolutivo decorrente de isquemia, reperfusão ou obstrução total

De forma breve, podemos descrever seis principais tipos de técnicas que objetivam a proteção miocárdica, sendo que na prática médica atual, os diversos centros de cirurgia cardiovascular adotam um tipo de técnica e/ou fazem combinação dos diferentes tipos. Assim, temos: 1. A técnica do pinçamento aórtico intermitente, na qual ocorre, por no máximo 20 minutos, a interrupção do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias, intercalando períodos de reperfusão, baseando-se que neste intervalo de tempo as alterações das células miocárdicas são reversíveis, e que períodos relativamente curtos de isquemia induzem um efeito sobre as células miocárdicas capaz de torná-las mais tolerantes a um segundo período de isquemia.

Desta forma, o efeito cardioprotetor da técnica baseia-se no “pré-condicionamento” isquêmico. 2. Na técnica de



hipotermia com fibrilação ventricular, o pinçamento da aorta induz a fibrilação e a proteção miocárdica fica dependente da redução da atividade metabólica provocada pela queda da temperatura. 3. A cardioplegia cristalóide hipotérmica consiste de infusão de uma solução com propriedades eletrolíticas levemente hiperosmolar, produzindo a parada eletromecânica do coração. Esta solução contém substâncias que visam reduzir o consumo de fosfatos de alta energia associada à hipotermia para queda da atividade metabólica celular. 4. A cardioplegia cristalóide oxigenada hipotérmica segue os mesmos princípios da técnica descrita anteriormente, acrescida do fornecimento do oxigênio para suprir possível atividade metabólica existente. 5. A cardioplegia sangüínea hipotérmica também se baseia na utilização de hipotermia como fator protetor, mas a perfusão consiste de sangue que apresenta características mais fisiológicas para suprir a possível atividade celular e recuperação dos níveis celulares dos fosfatos energéticos, podendo ser enriquecido com aminoácidos (aspartato e glutamato). 6. A cardioplegia normotérmica ou tépida contínua é baseada no fornecimento de forma contínua de nutrientes, metabólitos e oxigênio, enriquecido ou não de aminoácidos, com a finalidade de manter a atividade metabólica celular ou ainda, em determinadas situações para promover a ressuscitação de um miocárdio que sofreu injúria prévia [2].

Em relação à composição da solução cardioplégica, seja ela cristalóide ou sangüínea, há necessidade da presença do agente que irá provocar a parada da atividade eletromecânica do coração, que são eles: potássio, magnésio, procaína, quelantes e bloqueadores de canais de cálcio utilizados só ou combinados. É importante ressaltar que o potássio não deve exceder os níveis de 40mEq/l, para evitar o influxo de cálcio na célula e conseqüente oncose [33].

Dentre os mecanismos da parada cardíaca induzida por solução cardioplégica (hiperpolarização, despolarização ou com bloqueadores da bomba de cálcio), a cardioplegia por despolarização é o método atualmente mais utilizado, mas artigos disponíveis na literatura já discorrem sobre a possibilidade do uso de soluções hiperpolarizantes que provocam maior redução do gasto energético [34].

Deve-se ainda adicionar substratos e oxigênio para garantir o aporte de algum metabolismo aeróbico que possa estar presente durante o pinçamento aórtico. No entanto, os aminoácidos enriquecedores, que são intermediários do ciclo de Krebs, também podem ser acrescidos, como citado anteriormente, assim como o próprio fornecimento de adenosina trifosfato (ATP) e/ou creatinina fosfato (CP) podem melhorar de forma significativa a proteção miocárdica [35].

Estudos recentes demonstram a íntima relação de elevação dos níveis de lactato no sangue com a gravidade

do déficit de oxigênio nos tecidos e a redução da oferta de oxigênio. A ocorrência desta condição associa-se a elevada morbidade e mortalidade dos pacientes no pós-operatório. Por essa razão, é necessário, sempre que possível, evitar o aparecimento de acidose ou tratá-la agressivamente [36] com emprego de sistemas tampões que visam manter o metabolismo aeróbio, o funcionamento de bombas de sódio e cálcio, a integridade da membrana e tamponar a acidose que ocorre durante o tempo de isquemia miocárdica. Vários tipos de tampão podem ser utilizados, como bicarbonato de sódio [37], tampão fosfato, imidazol, entre outros, mas o sangue é o que apresenta mais vantagens [38].

A lidocaína é um fármaco antiarrítmico classe I-B, com capacidade de atuação direta na condutância transmembrana de cátions, principalmente do sódio, do potássio e do cálcio. A lidocaína, em associação à solução cardioplégica sangüínea hipercalêmica normotérmica, conferiu efeito protetor adicional ao miocárdio isquêmico durante a circulação extracorpórea [39]. Ela também pode ser empregada para estabilizar a membrana celular, além de apresentar características antiarrítmicas prevenindo o aparecimento de fibrilação ventricular após reperfusão miocárdica [40].

Na cardioplegia sangüínea, soluções hiperosmolares auxiliam na prevenção de edemas que causam alterações na membrana celular, assim como o uso de quelante de cálcio [41], acarretando menor edema celular com uso da técnica de minicardioplegia [42].

A adequada composição de uma solução cardioplégica deve conter também os removedores de radicais livres. O miocárdio isquêmico produz metabólitos que quando entram em contato com o oxigênio, na fase de reperfusão, darão origem aos radicais livres, que têm papel definido na lesão tecidual, podendo ser representado por radicais com núcleo de carbono ou nitrogênio, mas principalmente por aqueles derivados do oxigênio, que são o superóxido, o íon hidroxila e o oxigênio atômico. A manutenção de normoxemia (PO<sub>2</sub> 80-100 mmHg) ao invés de hiperoxemia durante o início da CEC reduziu substancialmente a lesão oxidativa e a extensão da disfunção miocárdica [43].

Os trabalhos produzidos por McSord & Fridovisch [44] confirmaram a capacidade da enzima superóxido desmutase de transformar o superóxido em uma substância menos nociva para as células, o peróxido de hidrogênio, que pode ser removido pela ação de duas outras enzimas, que dão como produto final a água. A partir deste conhecimento, foram abertos os caminhos para a utilização dos removedores. Interrupções temporárias das bombas de ATP dependentes de cálcio (Ca<sup>++</sup>) levam ao aumento das concentrações intracelulares de cálcio, o que, durante a isquemia, ativa a via da xantina oxidase. Concentrações aumentadas de cálcio intramuscular durante períodos de pinçamento aórtico ativam as proteases dependentes de

cálcio, as quais convertem a xantina desidrogenase em xantina oxidase. A xantina oxidase usa o oxigênio molecular ao invés do NAD<sup>+</sup> como aceitante de elétrons e, assim, gera o radical superóxido [45].

Ao compreender o mecanismo de formação de radicais livres durante a isquemia miocárdica, dispomos de dois mecanismos para remoção de radicais livres: 1- o uso de alopurinol para diminuição da quantidade de xantina-oxidase, prevenindo, assim, a formação de radicais livres; ou 2- o uso de componentes que atuam na remoção dos radicais livres formados como superóxido desmutase, catalase, peroxidase, manitol, vitamina E, ácido nicotínico, deferoxamina e outros. Com a perfusão contínua normotérmica, evita-se a isquemia e são fornecidos todos os removedores naturais [46], apesar do mecanismo completo de remoção de radicais livres não ser completamente elucidado. Luo [47] realizou um trabalho com a amnofilina (teofilina), um derivado da xantina com propriedades inibidoras da fosfodiesterase, efeito antiinflamatório e, o estudo sugere que a administração intracorpórea reduz a liberação da troponina cardíaca I (cTnI) e ativação de neutrófilos, com melhora da função cardíaca em pacientes submetidos a circulação extracorpórea para a cirurgia de enxertos em “bypass” aorto-coronárias.

Em relação à temperatura (hipotérmica, normotérmica ou tépida), vale lembrar que, em 1979, Buckberg [48] descreveu a controvérsia sobre a utilização da hipotermia como forma de proteção ao miocárdio, promovendo a diminuição do consumo de energia pelo tecido, mas ao mesmo tempo ocorre queda na sua produção, dificultando o funcionamento da bomba de cálcio ATPase dependente, promovendo o acúmulo deste íon no meio intracelular, enquanto que o emprego de soluções cardioplégicas normotérmicas ou tépidas (30°C), desde que fornecido adequadamente substrato para manutenção do metabolismo celular, diminui o risco do acúmulo do cálcio.

Deve ser lembrado, ainda, que o consumo de oxigênio em miocárdio hipotérmico é maior, quando estimulado artificialmente, e a utilização de hipotermia também exige a hemodiluição para sobrepor os problemas reológicos graves de empilhamento de hemáceas e obstrução de capilares, fato superado com a normotermia [48].

Lima-Oliveira et al. [49], por meio de experimentações, mostraram a melhor preservação de células miocárdicas, fibroblastos e células endoteliais quando submetidos a parada cardíaca protegida com solução de cardioplegia sangüínea de baixo volume. Cressoni et al. [50] demonstraram, também experimentalmente, a superioridade da proteção cardíaca com solução cardioplégica contínua e tépida na preservação da integridade estrutural e ultra-estrutural do miocárdio, quando comparada à solução cristalóide intermitente fria. Martins et al. [51], em experimento semelhante, comprovaram a eficácia

da proteção miocárdica promovida pela cardioplegia sangüínea contínua, anterógrada e retrógrada, que permitiu melhorar ainda mais os resultados, principalmente no que se refere ao ritmo cardíaco.

Sobrosa et al. [52] realizaram estudo prospectivo de 15 pacientes consecutivos, submetidos a cirurgia cardíaca, empregando a cardioplegia sangüínea hipotérmica retrógrada contínua com indução anterógrada normotérmica, e concluíram que esta técnica exige menor tempo para obtenção de assistolia e melhora da proteção miocárdica, apesar de não impedir o metabolismo anaeróbio durante o período de pinçamento aórtico.

Bothe [53] relatou que o grau de proteção miocárdica fornecida pela administração de solução cardioplégica retrógrada varia de acordo com a anatomia do órgão, sendo um método seguro e eficaz quando associado à administração anterógrada de solução cardioplégica.

#### CARDIOPLEGIA CRISTALÓIDE

As soluções cardioplégicas cristalóides usam como agente para promover a parada cardíaca o cloreto de potássio [54].

Diversos processos básicos celulares necessitam da participação do potássio. Entre essas importantes funções destaca-se a manutenção do pH intracelular, a manutenção da excitabilidade, contratilidade das células musculares e manutenção do potencial transmembrana, principalmente das células cardíacas. A distribuição deste cátion é predominantemente intracelular, sendo as células musculares as que contribuem com o maior armazenamento. O balanço interno do potássio representa seu movimento entre os espaços intra e extracelular, sendo os fatores que participam deste equilíbrio os hormônios (insulina, catecolaminas e aldosterona), o equilíbrio ácido-básico e a tonicidade plasmática, e o carreador transmembrana é a bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase dependente [55].

Ainda não se conhece a exata concentração de potássio que uma solução cardioplégica necessita, as soluções utilizadas atualmente variam em quantidades entre 16 a 25 mEq/l [56].

O magnésio, o segundo cátion intracelular, também apresenta propriedades cardioprotetoras ao retirar o cálcio da mitocôndria e direcioná-lo ao retículo sarcoplasmático, além de competir com este mesmo íon na ligação com a troponina C e bloqueando a ação da enzima conversora do ATP, o que reduz a contratilidade miocárdica, aumentando as reservas cardíacas. Também previne a fibrilação ventricular quando administrado antes de pinçamento aórtico [56]. Concentrações elevadas de magnésio no meio extracelular produzem cardioplegia pelo bloqueio dos canais de cálcio no interior das células.

Quando adicionadas pequenas quantidades de cálcio nas soluções de cardioplegia, parece ocorrer melhor estabilidade da membrana celular após isquemia prolongada, ocorrendo menor injúria durante a reperfusão, quando o teor de cálcio não está em nível subnormal [57].

A solução de Ringer, o soro e outras soluções com baixo teor de sódio são usados como veículos comuns das soluções cardioplégicas, sendo a solução de St. Thomas número 2 a mais popular, desenvolvida por Hearse e Bainbridge, na Inglaterra (Tabela 1) [57].

Quanto à temperatura de administração das soluções cardioplégicas, diversos trabalhos de diferentes centros relatam sua experiência com o emprego de soluções hipotérmicas e normotérmicas. Geralmente, a temperatura das soluções obtida pela aferição no septo interventricular, varia de 4° e 7°C, objetivando-se temperatura miocárdica uniforme entre 12° e 18°C, sendo que a redução da temperatura depende do volume administrado e da velocidade de infusão [58].

A via de administração geralmente utilizada para cardioplegia cristalóide é a anterógrada, por meio de bolsa pressurizada conectada à agulha ou ao cateter especial aplicada na raiz da aorta, e deve produzir pressão máxima de 50 a 60 mmHg na artéria [59].

O método está mais indicado para procedimentos de curta duração, em que o tempo de isquemia é inferior a 20 minutos. E os principais inconvenientes do método são a dificuldade de monitorizar a quantidade de volume administrado e a necessidade de filtração da solução antes de sua colocação na bolsa plástica [59].

### CARDIOPLEGIA SANGÜÍNEA

Foi demonstrado que o miocárdio, mesmo após indução da parada cardíaca e hipotermia, apresenta atividade celular. Assim, deu-se início do uso da cardioplegia sangüínea, que utiliza o sangue do perfusato como veículo da solução cardioplégica, com objetivo principal de administração de oxigênio e substratos, diminuindo o dano celular. O sangue do perfusato é o veículo mais adequado à infusão dos agentes cardioplégicos, apresentando características importantes para melhor atender às necessidades do miocárdio e demais tecidos como: 1- presença de sistema tampão natural para manutenção do pH ideal; 2- a pressão coloidosmótica adequada, diminuindo o risco de edema dos miócitos; 3- presença das concentrações adequadas para manutenção da função celular; 4- capacidade de ceder oxigênio e retirar o gás carbônico; 5- fornecer substratos nutritivos para as células; 6- presença de removedores naturais de radicais livres; 7- não produz alterações reológicas graves.

Os indicadores da superioridade da cardioplegia sangüínea sobre a cristalóide podem ser demonstrados em circunstâncias como realização de cirurgia na

presença de hipertrofia miocárdica, cirurgia que necessita de tempo de cardioplegia mais prolongado, cirurgia cardiovascular pediátrica, na disfunção ventricular grave e história de isquemia recente. Já em procedimento com pinçamento da aorta de duração inferior a 30-40 minutos, as duas soluções de cardioplegia cristalóide e sangüínea são equivalentes, principalmente se a cardioplegia cristalóide for oxigenada [60].

A adição de diversos componentes ao perfusato é que caracteriza a cardioplegia sangüínea, como os eletrólitos, bicarbonato de sódio, quelante de cálcio, vasodilatadores e, até insulina, em algumas composições [61], e também pode ser realizada a mistura na proporção de quatro partes de perfusato para uma parte de solução cristalóide, denominada solução “mãe”, a qual é apresentada de duas formas: uma, mais concentrada, para indução da parada eletromecânica do coração e outra, menos concentrada, para manutenção da cardioplegia e reperfusão miocárdica (Tabelas 2 a 5) [62].

Nesse tipo de procedimento, a cardioplegia pode ser administrada por via anterógrada, percorrendo a circulação coronariana no sentido normal do fluxo sangüíneo, aplicando a solução diretamente na raiz da aorta ou seletivamente nos óstios das artérias coronárias, ou, eventualmente, nos enxertos coronários. E também pode ser administrada por via retrógrada, pelo óstio do seio coronário no átrio direito e percorrer a circulação coronária no sentido reverso, sendo recolhida na raiz da aorta [63].

Tabela 2. Solução St. Thomas para cardioplegia cristalóide.

Sais	Concentrações
Sódio	6,0 mEq
Potássio	20,0 mEq
Magnésio	32,0 mEq
Cálcio	4,4 mEq
Procaína	2,0 mEq
Excipientes q.s.p.	40 ml

Tabela 3. Solução “mãe” para indução de cardioplegia sangüínea.

Sais	Concentrações
Cloreto de potássio	75 mEq
Cloreto de magnésio	40 mEq
Glutamato monossódico	30 mM
Aspartato monossódico	30 mM
Excipiente q.s.p.	50 ml

Tabela 4. Solução “mãe” para indução de cardioplegia sangüínea. Relaciona os componentes adicionados e o resultado no sangue modificado, os volumes dos componentes na solução mãe e a concentração final da solução pronta para uso. O ACD é adicionado para reduzir o teor do cálcio no sangue; a insulina promove a entrada de glicose nas células; a papaverina é o agente vasodilatador. Adaptado Braile et al. (1991)

Adicionado	Sangue modificado	Volume (ml)	Concentração final diluída 1:4 com sangue
S. Glicosado 5%	Osm. Substrato	390	340 - 360 mOsm
ACD	< Ca <sup>++</sup>	30	0,5 - 0,6 mM/l
Cloreto de potássio 19%	K <sup>+</sup>	20	22 - 24 mEq/l
Bicarbonato de sódio 8,4%	pH	8	7,5 - 7,6 mEq/l
Sulfato de magnésio 10%	Mg <sup>++</sup>	10	4,4 - 5,2
Insulina simples	Substrato	10 U.I.	2,0 U.I./l
Papaverina	Ca <sup>++</sup>	40 mg	8 mg/l
Glutamato de sódio	Substrato	40	12 mmol/l
Aspartato de sódio	Substrato	40	12 mmol/l

Tabela 5. Solução “mãe” para manutenção-reperusão de cardioplegia sangüínea.

Sais	Concentrações
Cloreto de potássio	25 mEq
Cloreto de magnésio	15 mEq
Glutamato monossódico	15 mM
Aspartato monossódico	15 mM
Excipiente q.s.p.	50 ml

Em relação à temperatura, a cardioplegia sangüínea pode ser administrada de três formas: hipotérmica, normotérmica ou tépida [64].

A cardioplegia hipotérmica não é indicada nos casos de hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca grave, isquemia miocárdica importante e choque cardiogênico, dentre outras, pois esta técnica reduz tanto o gasto como também a produção dos fosfatos de alta energia durante o período de pinçamento aórtico. Contudo, nas circunstâncias citadas acima, o miocárdio pode já apresentar um importante déficit metabólico com menor produção destes fosfatos [65].

A cardioplegia sangüínea contínua tépida, descrita por Braile, tem como objetivo a proteção miocárdica por meio da administração das solução cardioplégica por via anterógrada intermitente e de modo retrógrado contínuo. Este tipo de cardioplegia demonstrou reduzir o dano isquêmico e funcional, tanto pela reduzida elevação de troponinas séricas [66,67], como menor elevação de lactato [68] e melhor preservação funcional [69].

A utilização da técnica anterógrada/retrógrada de repetição a cada 15 minutos permitiu melhorar ainda mais os resultados, principalmente no que se refere ao ritmo

cardíaco, tendo em vista que o coração assume o ritmo sinusal com frequência adequada logo após a interrupção do pinçamento aórtico. A explicação fica por conta da melhor distribuição da solução cardioplégica, principalmente para regiões do septo interventricular, ventrículo direito e átrios, incluindo o sistema de condução [70,71].

## CONCLUSÃO

A preocupação com a proteção miocárdica sempre deverá ser um dos pontos mais importantes desde o momento da decisão de que o paciente será submetido à cirurgia cardíaca, lembrando sempre que tal procedimento visa melhorar a qualidade de vida do paciente, principalmente daqueles que possuem já algum grau de deficiência do trabalho do músculo cardíaco.

Os últimos estudos puderam evidenciar que há atividade metabólica da célula miocárdica durante a parada cardíaca induzida com solução cardioplégica, comprovando a necessidade do fornecimento de nutrientes e oxigênio de forma adequada.

Mesmo fornecendo substratos de forma adequada, há formação dos radicais livres, alterações nos potenciais transmembranas e possibilidade de edema celular, sendo necessário acrescentar à solução cardioplégica, não só os nutrientes, como também os removedores de radicais livres e estabilizadores de membrana, alguns com propriedades antiarrítmicas.

Os estudos também mostraram a superioridade da cardioplegia sangüínea sobre a cristalóide, principalmente pelas características mais fisiológicas.

Quanto à temperatura, a via de indução da parada cardíaca e de administração da solução cardioplégica ainda fica dependente dos critérios do cirurgião, de sua prática e conhecimento, sempre buscando o melhor.

E, por fim, quanto à proteção miocárdica ao coração hipertrofiado, os estudos experimentais demonstraram superioridade da cardioplegia sangüínea tépida em relação à cristalóide hipotérmica, mas esta entidade patológica, cada vez mais incidente na população, não deixa de constituir um eterno desafio para os cirurgiões cardíacos, além das características inerentes ao paciente. Contudo, devemos ter em mente que o ápice da arte não foi alcançado.



## REFERÊNCIAS

1. Buffolo E. História da cirurgia cardíaca brasileira. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/caminhos/019/default.asp>
2. Souza MHL, Elias DO. Fundamentos da circulação extracorpórea. 2ª ed. Rio de Janeiro:Centro Editorial Alfa Rio;2006.
3. Malbouisson LMS, Santos LM, Auler Jr JOC, Carmona MJC. Proteção miocárdica em cirurgia cardíaca. Rev Bras Anestesiol. 2005;55(5):558-74.
4. Burdette WJ, Ashford TP. Structural changes in the human myocardium following hypoxia. J Thorac Cardiovasc Surg. 1965;50:210-20.
5. Bodenhamer RM, DeBoer LW, Geffin GA, O'Keefe DD, Fallon JT, Aretz TH, et al. Enhanced myocardial protection during ischemic arrest. Oxygenation of a crystalloid cardioplegic solution. J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;85(5):769-80.
6. Jatene AD. Hipotermia seletiva do miocárdio. Rev Assoc Med Bras. 1963;9:114-6.
7. Hicks GL, Arnold W, DeWall RA. Fluorocarbon cardioplegia and myocardial protection. Ann Thorac Surg. 1983;35(5):500-3.
8. Rashid A, Jackson M, Page RD, Desmond MJ, Fabri BM. Continuous warm versus intermittent cold blood cardioplegia for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. Eur J Cardiothorac Surg. 1995;9(8):405-8.
9. Tönz M, Krogmann ON, Hess OM, Leskosek B, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al. Effect of intermittent warm blood cardioplegia on functional recovery after prolonged cardiac arrest. Ann Thorac Surg. 1996;62(4):1146-51.
10. Bouchart F, Bessou JP, Tabley A, Hecketsweiler B, Mouton-Schleifer D, Redonnet M, et al. How to protect hypertrophied myocardium? A prospective clinical trial of three preservation techniques. Int J Artif Organs. 1997;20(8):440-6.
11. Carrier M, Khalil A, Tourigny A, Solymoss BC, Pelletier LC. Metabolic recovery after global myocardial ischemia: effects of blood cardioplegic solutions. Can J Cardiol. 1996;12(6):607-11.
12. McCann UG 2nd, Lutz CJ, Picone AL, Searles B, Gatto LA, Dilip KA, et al. La Cardioplegia con sangre total (minicardioplegia) disminuye el edema miocárdico despues de lesió isquémica y derivación cardiopulmonar. J Extra Corpor Technol. 2006 Mar;38(1):14-21.
13. Robinson LA, Schwarz GD, Goddard DB, Fleming WH, Galbraith TA. Myocardial protection for acquired heart disease surgery: results of a national survey. Ann Thorac Surg. 1995;59(2):361-72.
14. Zornoff LAM, Cicogna AC, Paiva SAR, Spadaro J. Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2002;12:371-8.
15. Knobel E. Condutas no paciente grave. 3ª ed. São Paulo:Atheneu;2006. p.17-245.
16. Abduch MCD. Avaliação dos mecanismos adaptativos do miocárdio durante sobrecarga de pressão induzida com o uso de bandagem do tronco pulmonar: participação da proliferação celular [Tese de Doutorado]. São Paulo:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;2006.
17. Cicogna AC, Okoshi MP, Okoshi K. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2000;10(1):8-16.
18. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med. 2003;348(20):2007-18.
19. Barauna VG. Participação do sistema renina-angiotensina na hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento resistido [Dissertação de Mestrado]. São Paulo:Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo;2006.
20. Martins AS, Aguilera NW, Matsubara BB, Bregagnollo EA. Experimental myocardial hypertrophy induced by a minimally invasive ascending aorta coarctation. Braz J Med Biol Res. 2001;34(3):413-5.
21. Pontes MRN, Leães PE. Remodelamento ventricular: dos mecanismos moleculares e celulares ao tratamento. Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul. 2004;13(3). Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/03/artigo11.pdf>
22. Okoshi MP, Matsubara LS, Franco M, Cicogna AC, Matsubara BB. Myocyte necrosis is the basis for fibrosis in renovascular hypertensive rats. Braz J Med Biol Res. 1997;30(9):1135-44.
23. Matsubara LS, Narikawa S, Ferreira AL, Paiva SA, Zornoff LM, Matsubara BB. Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão ou de volume no coração de ratos. Arq Bras Cardiol. 2006;86(2):126-30.
24. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000;279(4):H1534-9.
25. Braile DM, Anacleto JC. Proteção miocárdica por cardioplegia. Arq Bras Cardiol. 1979;(suppl 1):19.
26. Pittella FJM. Bases metabólicas do miocárdio isquêmico-miocárdio stunned, hibernado e pré-condicionamento. Rio de Janeiro:Editorial Laranjeiras;2004. vol.1, nº 4.
27. Sant' Ana Jr O, Nogueira RJ, Murad N, Lopes AC, Tucci PJ. A depressão miocárdica pós-isquemia/reperfusão não altera a resposta cardíaca à elevação da frequência de contrações. Arq Bras Cardiol. 2005;84(1):38-43.

28. Oliveira MAB, Godoy MF, Braile DM, Lima-Oliveira APM. Solução cardioplégica polarizante: estado da arte. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005;20(1):69-74.
29. Flack JE 3<sup>rd</sup>, Cook JR, May SJ, Lemeshow S, Engelman RM, Rousou JA, et al. Does cardioplegia type affect outcome and survival in patients with advanced left ventricular dysfunction? Results from the CABG Patch Trial. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III84-9.
30. Buckeberg GD, Rosenkranz ER. Principles of cardioplegic myocardial protection. In: Roberts AJ, editor. *Myocardial protection in cardiac surgery*. New York: Marcel Dekker;1987. p.71-94.
31. Joris I, Cuénoud HF, Doern GV, Underwood JM, Majno G. Capillary leakage in inflammation. A study by vascular labeling. *Am J Pathol*. 1990;137(6):1353-63.
32. Braile DM, Ardito RV, Zaiantchick M, Santos JLV, Soares MJF. Cardioplegia sanguínea contínua normotérmica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1989;4(2):109-38.
33. Steinberg JB, Doherty NE, Munfakh NA, Geffin G, Titus JS, Hoaglin DC, et al. The addition of glucose and insulin to an oxygenated cardioplegic solution (CS). *J Mol Cell Cardiol*. 1990;22(suppl 5):13.
34. Thorelius J, Thelin S, Ronquist G, Haldén E, Hansson H. Creatine phosphate supplementation of cardioplegia: a clinical study. *J Mol Cell Cardiol*. 1990;22(suppl 5):30.
35. Palomino RS, Benites SR, Montes MM, Soto HR, Roca SM, Ruiz TI. Un análisis multifactorial de ocurrencia de arritmias al despinzamiento de aorta en las cirugías electivas de revascularización miocárdica y el uso de antiarrítmicos en la reperfusión. *Rev Latinoamer Tecnol Extracorp*. 2007;14(1). Disponível em: [http://perfline.com/revista/volume14/v14n1/v14n1\\_02\\_art.pdf](http://perfline.com/revista/volume14/v14n1/v14n1_02_art.pdf)
36. Souza MHL, Elias DO. Valor prognóstico da acidose láctica durante a perfusão. *Rev Latinoamer Tecnol Extracorp*. 2006;13(3). Disponível em: <http://perfline.com/revista/>
37. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Mitchell JH. Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *Am J Physiol*. 1969;216(4):898-904.
38. Dias RR, Dalva M, Santos B, Kwasnicka KL, Sarraff AP, Dias AR, et al. Influência da lidocaína na proteção miocárdica com solução cardioplégica sanguínea. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2002;17(3):215-20.
39. Llanes Echevarria JR, Batista M, Solis M, Suárez A, Paredes A, Céspedes G et al. Efecto de la reperfusión sanguínea normotérmica con aporte de lidocaína-magnesio, sobre el desarrollo de fibrilación ventricular, en el período post-paro anóxico de la cirugía coronaria y valvular, con circulación extracorpórea. *Rev Latinoamer Tecnol Extracorp*. 2006;13(2):12-6.
40. Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, Okamoto F, Edwards H, Bugyi H. Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;84(5):667-77.
41. Elias DO, Souza MHL. Injúria e proteção do miocárdio em neonatos. *Rev Latinoamer Tecnol Extracorp*. 2004;11(2). Disponível em: <http://perfline.com/revista/volume11/v11n2/v11n2-04.html>
42. Vinten-Johansen J, Chiantella V, Faust KB, Johnston WE, McCain BL, Hartman M, et al. Myocardial protection with blood cardioplegia in ischemically injured hearts: reduction of reoxygenation injury with allopurinol. *Ann Thorac Surg*. 1988;45(3):319-26.
43. Schneider CD, Oliveira AR. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(4):308-13.
44. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem*. 1969;244(22):6049-55.
45. Lopes AC. Tratado de clínica médica. v. 2. São Paulo:Roca;2006.
46. Teoh LK, Grant R, Hulf JA, Pugsley WB, Yellon DM. A comparison between ischemic preconditioning, intermittent cross-clamp fibrillation and cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Surg*. 2002;10(3):251-5.
47. Luo WJ, Qian JF, Jiang HH. Pretreatment with aminophylline reduces release of Troponin I and neutrophil activation in the myocardium of patients undergoing cardioplegic arrest. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(3):360-5.
48. Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;77(6):803-15.
49. Lima-Oliveira APM, Azeredo-Oliveira MTV, Taboga SR, Godoy MF, Braile DM. Cardioplegia utilizando baixo volume de agentes cardioplégicos: estudo morfológico em coração isolado de coelhos. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2003;18:227-34.
50. Cressoni ES, Avanci LE, Braile DM, Lima-Oliveira APM, Taboga SR, Martins AS, et al. Efeitos das cardioplegias sanguínea e cristalóide no miocárdio hipertrofico de coelho: avaliação estrutural e ultra-estrutural. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2007;22(1):24-32.
51. Martins AS, Silva MA, Padovani CR, Matsubara BB, Braile DM, Catâneo AJ. Proteção miocárdica da cardioplegia sanguínea contínua, anterógrada e retrógrada em coelhos. *Acta Cir Bras*. 2007;22(1):43-6.

- 
52. Sobrosa CG, Jansson E, Kaijser L, Bomfim V. Metabolismo miocárdico após cardioplegia sanguínea hipotérmica retrógrada contínua com indução anterógrada normotérmica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2005;20(4):416-22.
  53. Bothe W. Retrograde administration. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery.* (9 de Agosto, 2005) 809:711.
  54. Bel A, Aznag H, Faris B, Menasché P. Warm blood cardioplegia in high risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11(6):1118-23.
  55. Foglia RP, Partington MT, Buckberg GD, Leaf J. Iatrogenic myocardial edema with crystalloid primes. Effects on left ventricular compliance, performance, and perfusion. *Curr Stud Hematol Blood Transfus.* 1986;(53):53-63.
  56. Évora PR, Pearson PJ, Discigil B, Oeltjen M, Schaff HV. Efeito protetor da criocardioplegia cristalóide na isquemia global e reperfusão durante circulação extracorpórea: um mecanismo dependente do endotélio? *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1997;12(1):68-76.
  57. Chemnitius JM, Burger W, Bing RJ. Crystalloid and perfluorochemical perfusates in an isolated working rabbit heart preparation. *Am J Physiol.* 1985;249(2 Pt 2):H285-92.
  58. Nappi G, Torella M, Romano G. Clinical evaluation of normothermic cardiopulmonary bypass and cold cardioplegia. *J Cardiovasc Surg.* 2002;43(1):31-6.
  59. Martins AS. Análise comparativa entre dois métodos de proteção miocárdica: cardioplegia cristalóide, intermitente e fria e cardioplegia sanguínea, contínua tépida. Estudo experimental em coelhos [Tese de Doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho;1998. 170p.
  60. Godoy MF, Braile DM. Cardioplegia: exegese. *Arq Bras Cardiol.* 1994;62:277-8.
  61. Kuznetsov SV, Gritsenko VV, Doinikov DN, Mochalov OI, Sharafutdinov VE. Experience in the use and comparative assessment of the effectiveness of crystalloid and blood cardioplegia. *Vestn Khir Im I I Grek.* 2001;160(5):52-4.
  62. Braile DM, Ardito RV, Thevenard GHP, Ramin SL, Silva EM. Cardioplegia sanguínea normotérmica na revascularização cirúrgica do miocárdio. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 1991;1:26-37.
  63. Martins AS. Modelo experimental de coração suportado em coelhos: padronização e análise de variáveis hemodinâmicas, laboratoriais e anatomopatológicas [Tese de Mestrado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho;1996. 242p.
  64. Martins AS, Matsubara BB, Braile DM, Gomes OM. Proteção miocárdica e função ventricular. Botucatu:Cultura Acadêmica Editora;2004. p.262.
  65. Rao PV, Johnson JM, Forsyth AT. A simple, safe and economical method for administration of continuous warm blood cardioplegia. *Perfusion.* 1994;9(4):285-7.
  66. Gomes WJ, Ascione R, Suleiman MS, Bryan AJ, Angelini GD. Efeitos das cardioplegias sanguíneas hipotérmica e normotérmica nos substratos intracelulares em pacientes com corações hipertrofiados. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2000;15(2):160-8.
  67. Godoy MF, Braile DM, Purini Neto J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(4):629-33.
  68. Mair J, Larue C, Mair P, Balogh D, Calzolari C, Puschendorf B. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem.* 1994;40(11 Pt 1):2066-70.
  69. Thormann J, Schleppe M. Comparison of myocardial flow, hemodynamic changes, and lactate metabolism during isoproterenol stress in patients with coronary heart disease and severe aortic stenosis. *Clin Cardiol.* 1979;2(6):437-45.
  70. Braile DM. Como eu faço: cardioplegia sanguínea isotérmica retrógrada de baixo volume. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1992;7:221-9.
  71. Braile DM. Cardioplegia isotérmica anterógrada retrógrada de baixo volume. 2ª ed. São José do Rio Preto;1997. p.53.