

# Influência do pré-condicionamento isquêmico na proteção miocárdica em revascularização do miocárdio com pinçamento intermitente da aorta

Paulo M. PÊGO-FERNANDES\*, Fabio B. JATENE\*, Karina KWASNICKA\*\*, Alexandre Ciampina HUEB\*, André Felix GENTIL\*\*, Fabrício Ferreira COELHO\*\*, Noedir A. G. STOLF\*

RBCCV 44205-524

Pêgo- Fernandes PM, Jatene FB, Kwasnicka K, Hueb AC, Gentil AF, Coelho FF, Stolf NAG - Influência do pré- condicionamento isquêmico na proteção miocárdica em revascularização do miocárdio com pinçamento intermitente da aorta, *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2001; **16**(1): 7-13.

**RESUMO: Objetivo:** Este estudo testa a hipótese de que curtos períodos de isquemia podem aumentar a proteção obtida pelo pinçamento intermitente da aorta.

**Métodos:** No grupo controle (18), a operação foi realizada com hipotermia sistêmica a 32 °C com pinçamento intermitente da aorta e uso de circulação extracorpórea (CEC). No segundo grupo, denominado de pré-condicionamento (17), foram acrescentados dois pinçamentos de 3 minutos da aorta com intervalo de 2 minutos de reperfusão entre eles, previamente ao pinçamento intermitente da forma convencional. CK-MB, troponina I, adenosina e lactato foram obtidos do seio coronário no início da circulação extracorpórea (1), ao final da segunda anastomose (2) e ao final da CEC (3).

**Resultados:** Os níveis de CK-MB e troponina I apresentaram uma leve tendência a aumentar ao final da CEC no grupo controle, enquanto os de adenosina e lactato não apresentaram diferença.

	Controle (1)	Precond. (1)	Controle (2)	Precond. (2)	Controle (3)	Precond. (3)	
CKMB	8.6±3.7	6.8±2.7	18.6±14.5	14±5.5	26.7±6.1	23.9±8.1	p: 0.118
Troponina I	0.3±0.3	0.5±0.8	0.9±1.1	0.5±0.4	2.6±3	1.3±1	p: 0.113
Adenosina	33±26	26±18	77±45	70±45	50±34	43±37	p: 0.646
Lactato	43±11	36±12	60±17	57±13	53±28	52±22	p: 0.492

**Conclusão:** Concluímos que o pré-condicionamento isquêmico não promoveu melhora significativa na proteção miocárdica.

**DESCRITORES:** Pré-condicionamento isquêmico miocárdico. Revascularização miocárdica, métodos. Aorta, cirurgia. Isquemia miocárdica, fisiologia.

Trabalho realizado no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP). São Paulo, SP, Brasil.

Recebido para publicação em abril de 2001.

\* Da Divisão de Cirurgia do InCor-HC-FMUSP.

\*\* Da FMUSP

Endereço para correspondência: Paulo M. Pêgo-Fernandes, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. Divisão Cirúrgica, 2º and. São Paulo, SP, Brasil. CEP 05403-000. Fone/Fax: (0xx11) 3069-5248. e-mail: paulopego@incor.usp.br

## INTRODUÇÃO

Apesar das críticas teóricas ao pinçamento intermitente da aorta com hipotermia a 32 °C, a simplicidade da técnica e os bons resultados clínicos induzem vários cirurgiões a usá-la preferencialmente na cirurgia de revascularização do miocárdio<sup>(1,2)</sup>.

No Brasil, JATENE et al<sup>(3)</sup> a têm utilizado desde 1969, com bons resultados clínicos. Existem poucos estudos randomizados comparando a eficácia do pinçamento intermitente da aorta com o uso de soluções cardioplégicas<sup>(4,5)</sup>, e nenhum deles concluiu pela superioridade de um dos métodos empregados. Dois trabalhos prospectivos e randomizados em nossa Instituição, comparando esta técnica com a solução cardioplégica de St. Thomas e com a solução cardioplégica de Buckberg <sup>(4,5)</sup>, mostraram resultados clínicos, hemodinâmicos e enzimáticos (CKMB) comparáveis.

Um dos questionamentos em relação à técnica de pinçamento intermitente da aorta é de que a repetição de episódios de isquemia<sup>(6)</sup>, que, individualmente, seriam reversíveis, poderiam causar danos cumulativos com conseqüente necrose. Esta afirmativa foi negada por REIMER et al<sup>(6)</sup> que mostraram, experimentalmente, que a reperfusão intermitente previne o déficit metabólico cumulativo e a isquemia miocárdica com morte celular, e que um primeiro episódio de isquemia reduz o consumo dos fosfatos de alta energia nos episódios subseqüentes. Outros estudos<sup>(7)</sup> mostraram que breves períodos de isquemia não induzem dano celular irreversível e que eles não são cumulativos nos déficits metabólicos, estruturais e funcionais. Foi ainda documentado que, paradoxalmente, breves períodos de isquemia aumentam a tolerância do coração ao invés de torná-lo mais vulnerável aos episódios subseqüentes de isquemia. Essa indução da tolerância à isquemia foi denominada de pré-condicionamento isquêmico<sup>(8)</sup>.

O objetivo deste trabalho é avaliar a influência do pré-condicionamento isquêmico sobre a proteção miocárdica obtida pelo pinçamento intermitente da aorta em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio.

## MÉTODOS

No período de outubro de 1998 a maio de 1999, 35 pacientes portadores de insuficiência coronária com indicação de operação de revascularização do miocárdio foram divididos de maneira prospectiva e randomizada em 2 grupos. O primeiro grupo, denominado de controle, foi operado da forma habitualmente utilizada pelos dois cirurgiões envolvidos:

hipotermia sistêmica a 32 °C com pinçamento intermitente da aorta e uso de circulação extracorpórea. No segundo grupo, denominado de pré-condicionamento, foram acrescentados dois pinçamentos curtos da aorta com intervalo de reperfusão entre eles, previamente ao pinçamento intermitente da forma convencional.

Dezoito pacientes ficaram no grupo controle e 17 no grupo pré-condicionamento. Os critérios de inclusão foram: fração de ejeção pré-operatória maior que 30%, não ser reoperação, ter no mínimo lesão de 2 artérias coronárias, estar previsto o uso de circulação extracorpórea, não apresentar no momento da operação angina instável, não estar na fase aguda do infarto do miocárdio, não necessitar de outras correções associadas como valvopatias ou aneurisma de ventrículo esquerdo, não necessitar de ventriculotomias.

Catorze pacientes do grupo controle e 12 doentes do grupo pré-condicionamento eram do sexo masculino. A idade variou de 41 a 76 anos, com média de 60,6 anos no grupo controle e de 41 a 74 anos, com média de 65,2 anos no grupo submetido ao pré-condicionamento.

Em todos os pacientes utilizou-se a canulação da aorta ascendente e das duas veias cavas para a instalação da circulação extracorpórea. Era, então, introduzido um cateter da marca 3M, habitualmente utilizado para retroplegia, no seio coronário, e, através dele, eram feitas as coletas sangüíneas do mesmo. Somente neste momento o cirurgião e os demais membros da equipe médica envolvida tomavam conhecimento se o paciente pertencia ao grupo controle ou pré-condicionamento.

Após o resfriamento sistêmico para 32 °C, eram iniciados os pinçamentos da aorta. No grupo controle, durante cada pinçamento da aorta, era realizada uma anastomose entre o enxerto e a artéria coronária a ser revascularizada. Para cada 3-4 min de pinçamento, realizamos 1 min de reperfusão. Esse procedimento foi utilizado tanto para as anastomoses distais quanto para as proximais. No grupo de pré-condicionamento isquêmico eram realizados dois pinçamentos da aorta de 3 min de duração, interrompidos por 2 min de reperfusão. Após o segundo intervalo de reperfusão, a operação era realizada de forma idêntica ao grupo controle. Durante a realização da última anastomose, era iniciado o aquecimento sistêmico do paciente. Ao final da última anastomose, a aorta era despinçada, e procedia-se, posteriormente, à desconexão da circulação extracorpórea.

As amostras sangüíneas do seio coronário foram retiradas em três momentos: no início da circulação extracorpórea em condição normotérmica (momento 1), imediatamente após a realização da

primeira anastomose a 32° C (momento 2) e no final da circulação extracorpórea, novamente em condição normotérmica (momento 3). Essas amostras foram encaminhadas para dosagem de troponina I, lactato, CKMB e adenosina.

#### Análise Estatística

O Teste Exato de Fisher foi empregado para avaliar comparativamente os dois grupos quanto à homogeneidade de proporções. Os testes t-Student e de Wilcoxon foram empregados para avaliar comparativamente os dois grupos quanto aos dados quantitativos.

Para as variáveis que representavam o sofrimento miocárdico, procurou-se estudar o comportamento ao longo dos momentos nos dois grupos através da Análise de Variância para Medidas Repetidas. Quando necessário considerou-se matrizes de covariâncias diferentes para os dois grupos. O teste de Friedman foi utilizado para comparar-se as medianas da troponina nos momentos 2 e 3.

O nível de significância estabelecido para análise foi de 5% e todos os cálculos foram realizados por meio do sistema SAS (Statistical Analysis System). Todas as dosagens de laboratório e a análise estatística foram realizadas por pessoas que desconheciam a qual grupo o paciente pertencia.

#### RESULTADOS

Não houve diferenças entre os dois grupos de pacientes em relação às características pré-operatórias, tais como idade, sexo, peso, altura, incidência de diabete melito, presença de infarto do miocárdio prévio, presença de bloqueio de ramo ao eletrocardiograma, angina instável prévia, confirmando a homogeneidade entre os grupos.

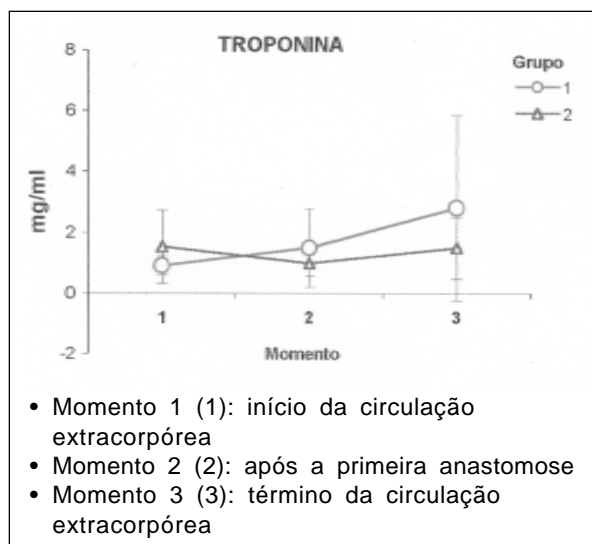
Foram realizados em média 3,3 enxertos/paciente no grupo controle e 3,2 enxertos/paciente no grupo pré-condicionamento. Em relação às características intra-operatórias, incluindo tempo máximo de pinçamento da aorta, soma do tempo de pinçamentos da aorta, número de artérias coronárias revascularizadas, tempo de circulação extracorpórea, tempo de anestesia e cirurgião envolvido, também não houve diferença entre os dois grupos de pacientes. No período pós-operatório, nenhum paciente apresentou sinais de infarto miocárdico intra-operatório.

Apenas 4 pacientes do grupo controle e 5 pacientes do grupo pré-condicionamento apresentavam dosagens quantificáveis de troponina I, pelo método empregado, no momento 1. No momento 2, apenas 10 pacientes do grupo controle e 8 do grupo pré-

condicionamento apresentavam dosagens mensuráveis. Apesar destas ressalvas, quando analisamos os valores da troponina I, notamos que há uma elevação de pacientes em que é possível a dosagem de troponina, assim como dos seus valores, quando comparamos o momento 3 com os demais.

Os valores médios de troponina I do momento 3 foram em média 152,55% maiores do que aqueles encontrados no momento 2 no grupo controle e 120,65% maiores no grupo pré-condicionamento. Notamos, porém, que não há diferença desse comportamento em relação aos dois grupos de pacientes ( $p=0,5914$ ) (Gráfico 1). Comparando-se as medianas da troponina I nos momentos 2 e 3, com os valores agrupados dos pacientes dos dois grupos, concluiu-se que houve um aumento significativo ( $p<0,001$ ).

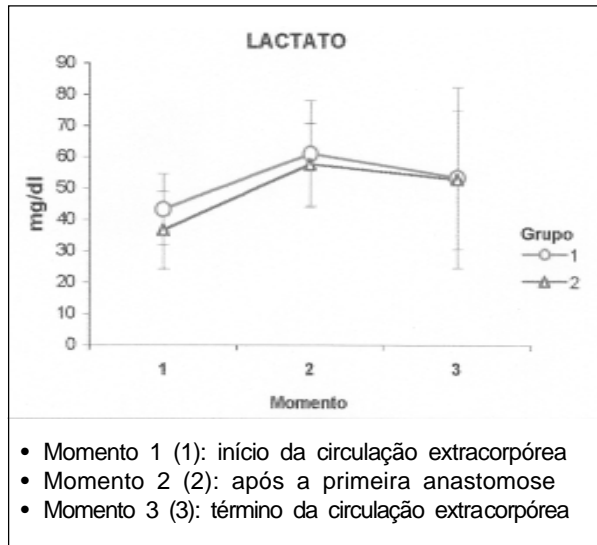
**GRÁFICO 1**  
AVALIAÇÃO GRÁFICA DOS VALORES DE TROPONINA I



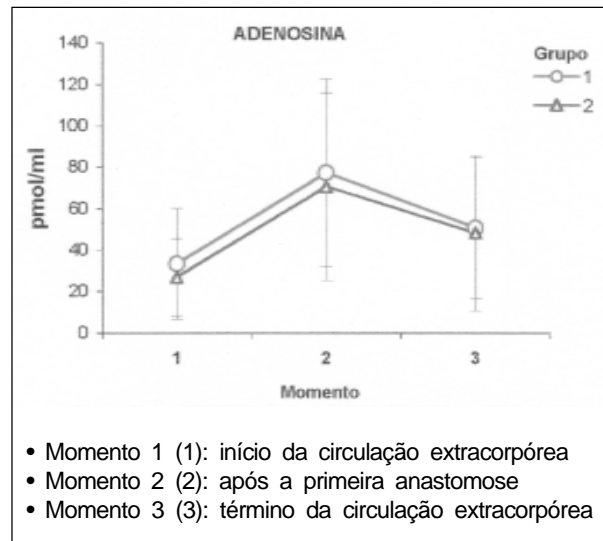
Em relação ao lactato, o comportamento foi semelhante nos dois grupos de pacientes, controle e pré-condicionamento. Houve uma elevação no momento 2 em relação ao momento 1 nos dois grupos, estatisticamente significativa ( $p<0,001$ ). O momento 2 foi semelhante ao momento 3 ( $p=0,098$ ). O momento 3 em relação ao momento 1 também é estatisticamente significativa ( $p=0,002$ ), apesar de uma tendência de retorno aos valores iniciais (Gráfico 2).

Em relação à CKMB, o comportamento foi semelhante nos dois grupos de pacientes, controle e pré-condicionamento. Houve uma elevação progressiva dos valores das dosagens nos três momentos: momento 2 > 1 ( $p<0,001$ ); momento 3 > 2 ( $p<0,001$ ) (Gráfico 3).

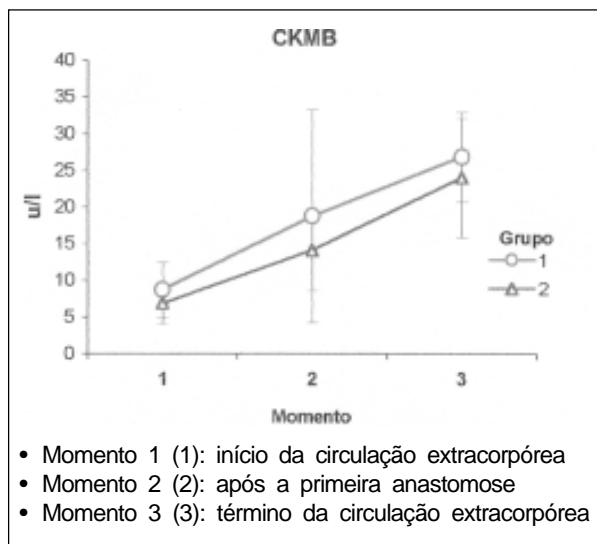
**Gráfico 2**  
AVALIAÇÃO GRÁFICA DOS VALORES DE LACTATO



**GRÁFICO 4**  
AVALIAÇÃO GRÁFICA DOS VALORES DE ADENOSINA



**GRÁFICO 3**  
AVALIAÇÃO GRÁFICA DOS VALORES DE CKMB



é diferente do 2 ( $p < 0,001$ ) e que o momento 3 é diferente do 1 ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 4).

Os dados completos dessas variáveis estão na Tabela 1.

## COMENTÁRIOS

O pré-condicionamento isquêmico miocárdico pode ser definido como um mecanismo protetor endógeno, no qual curtos períodos de isquemia e reperfusão conferem ao miocárdio resistência a um insulto isquêmico mais prolongado. Tal fenômeno foi primeiramente descrito por MURRY et al<sup>(8)</sup>, em 1986, por meio de um modelo canino. Desde essa observação inicial, notou-se que o pré-condicionamento isquêmico representa o método mais poderoso e reprodutível experimentalmente de retardo do desenvolvimento de infarto do miocárdio conhecido até o momento. O efeito benéfico do pré-condicionamento isquêmico na recuperação pós-isquêmica da função miocárdica resulta mais em uma redução do infarto do que em uma atenuação da área "atordoada"<sup>(9)</sup>.

O protocolo de pré-condicionamento por nós utilizado foi o empregado por vários outros autores que demonstraram a sua eficácia<sup>(10-13)</sup>. YELLON et al. (13) examinaram amostras de miocárdio humano obtidas no momento de uma operação de revascularização do miocárdio. A diferença deste protocolo para o que empregamos é que nós somente realizamos o pinçamento da aorta com hipotermia a 32 °C, e a fibrilação não foi induzida.

Em relação à adenosina, o comportamento foi semelhante nos dois grupos de pacientes, controle e pré-condicionamento. Houve uma elevação no momento 2 em relação ao momento 1 nos dois grupos, estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). No momento 3 houve uma queda da adenosina, porém não o suficiente para retornar aos patamares do momento 1. A análise estatística mostrou que o momento 3

**TABELA 1**

RESULTADOS DA CKMB, TROPONINA I, ADENOSINA E LACTATO EM 3 MOMENTOS							
	Controle	Precond.	Controle	Precond.	Controle	Precond.	
	(1)	(1)	(2)	(2)	(3)	(3)	
CKMB	8.6±3.7	6.8±2.7	18.6±14.5	14±5.5	26.7±6.1	23.9±8.1	p: 0.118
Troponina I	0.3±0.3	0.5±0.8	0.9±1.1	0.5±0.4	2.6±3	1.3±1	p: 0.113
Adenosina	33±26	26±18	77±45	70±45	50±34	43±37	p: 0.646
Lactato	43±11	36±12	60±17	57±13	53±28	52±22	p: 0.492

Momento 1 (1): início da circulação extracorpórea

Momento 2 (2): após a primeira anastomose

Momento 3 (3): término da circulação extracorpórea

No final dos breves episódios isquêmicos repetidos, os níveis de trifosfato de adenosina (ATP) foram menores nos pacientes pré-condicionados do que nos do grupo controle. Contudo, durante o período de "isquemia sustentada", os níveis de ATP diminuiram no grupo controle, embora tal redução não tenha ocorrido durante esse período nos pacientes que foram submetidos ao pré-condicionamento. No nosso estudo, não foram feitas biópsias miocárdicas; por outro lado, quantificamos a liberação de adenosina endógena, colhida no seio coronário. Não notamos benefício na adição do protocolo de pré-condicionamento ao pinçamento intermitente da aorta, que empregamos habitualmente.

ALKHULAIFI et al. (11) utilizaram o mesmo protocolo de pré-condicionamento do qual fizemos uso. Esses autores encontraram maior quantidade de ATP intramiocárdico no grupo pré-condicionado quando comparado ao controle. A produção de lactato dosada no seio coronário foi maior no grupo controle do que no grupo pré-condicionado. A dosagem de CKMB aumentou significativamente nos dois grupos quanto à dosagem pré-isquemia, porém, esse aumento não diferiu no grupo controle do pré-condicionado. Esses achados se assemelham aos nossos em relação à CKMB, porém diferem em relação ao lactato. Não dosamos ATP intramiocárdico, porém a dosagem de troponina I também não diferiu dos achados da CKMB. Os nossos achados diferiram em relação ao lactato, e poderíamos, talvez, imputar este fato aos autores terem realizado os pinçamentos iniciais em normotermia.

ALKHULAIFI (10), em publicação mais recente, estudou outro grupo de pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. O autor avaliou ATP intramiocárdico, CKMB e troponina T: não encontrou diferença na dosagem de CKMB, que subiu igualmente nos dois grupos, mas encontrou diferença a favor do grupo de pré-condicionamento

tanto no ATP intramiocárdico, quanto na dosagem de troponina T.

Nosso estudo não encontrou diferença na troponina I entre os dois grupos, havendo, no entanto, aumento progressivo de sua liberação de modo semelhante nos dois grupos, mostrando algum grau de sofrimento miocárdico. Em relação à adenosina, o comportamento também foi semelhante nos nossos dois grupos, com aumento após período de isquemia agudo e tendência à reversão, ao final da circulação extracorpórea. Novamente, a explicação foi a de não termos usado normotermia em nenhum período de isquemia.

JENKINS et al.(12), seguindo o mesmo protocolo de pré-condicionamento, encontraram maior liberação de troponina T no grupo controle. Não encontraram, porém, diferença entre os níveis de ATP quantificados nos dois grupos.

Outros pesquisadores(16) estudaram a diferença entre três técnicas de proteção miocárdica: pinçamento intermitente da aorta a 34 °C, a 25 °C ou pinçamento contínuo da aorta associado ao uso de solução cardioplégica de St. Thomas. A liberação enzimática cumulativa foi pequena, e não houve alterações estruturais intensas a nível de mitocôndrias, não havendo diferenças entre as três técnicas. Nesse estudo, cuja finalidade era a comparação das três técnicas, foi encontrado que a diferença entre a dosagem arterial e no seio coronário foi maior durante o primeiro período de reperfusão do que nos subseqüentes(1). Esses dados são especialmente importantes para o nosso estudo, pois outros autores(17) haviam relatado que o efeito do pré-condicionamento isquêmico poderia não ocorrer em situações de hipotermia. Os motivos que nos levaram a utilizar a hipotermia moderada (32°C), foram: 1) acreditamos que não seria ético submeter os pacientes a um período de isquemia em normotermia, devido ao maior consumo metabólico,

com potencial dano ao miocárdio, mesmo que a presença desse dano pudesse acentuar os efeitos benéficos potencialmente obtidos pelo pré-condicionamento; 2) um dos objetivos práticos era verificar se valeria a pena acrescentar esse protocolo de pré-condicionamento na nossa prática cirúrgica diária, e, para tanto, mantivemos o nosso protocolo usual de operação; 3) acreditamos, pela nossa experiência, e pela de outros<sup>(1,4,5)</sup>, que o pinçamento intermitente da aorta a 32 °C forneça bons resultados clínicos e não temos a mesma segurança em normotermia, mesmo que se induza fibrilação ventricular. Por outro lado, os achados de que a injúria miocárdica não é cumulativa após curtos períodos de isquemia seqüenciais e de que uma curta isquemia pode levar ao mecanismo protetor de pré-condicionamento isquêmico são fundamentais para o entendimento das razões que levam o pinçamento intermitente da aorta a ser uma operação segura e com bons resultados em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio<sup>(1)</sup>. Esses achados e o nosso estudo, que mostrou um comportamento semelhante em relação à liberação de CKMB, troponina I e lactato no seio coronário no grupo controle e no grupo submetido a pré-condicionamento, levam-nos a supor que o próprio pinçamento intermitente da aorta da forma em que é por nós utilizado e por grande parte dos cirurgiões que o utilizam, possa ser uma forma efetiva de pré-condicionamento. Outra hipótese é que o pré-condicionamento isquêmico da forma em que foi realizado não seja efetivo ou a proteção fornecida pelo pinçamento intermitente da aorta já seja suficiente e, por isso, difícil de ser aprimorada pelo pré-condicionamento isquêmico. Há ainda autores<sup>(15,17,18)</sup> que sugerem que o pré-condicionamento isquêmico nos diversos protocolos não comprovaram efetivamente um benefício, quando não pioraram a proteção miocárdica. Trabalhos recentes<sup>(14,18)</sup> têm levantado questionamentos em relação à panacéia que se estava criando em torno dos grandes benefícios do pré-condicionamento isquêmico.

PERRAULT et al. <sup>(18)</sup> foram os primeiros autores a questionar o efeito protetor do pré-condicionamento isquêmico em cirurgia cardíaca. Esses autores encontraram maior liberação de CKMB nos

pacientes submetidos ao pré-condicionamento em relação ao grupo controle. Encontraram ainda uma extração de lactato, na mesma colheita sangüínea da dosagem da CKMB, consistente com a utilização de cardioplegia aeróbica, no grupo controle; já no grupo pré-condicionado havia uma produção de lactato nesse momento, mostrando a presença de metabolismo anaeróbico. No nosso estudo notamos uma liberação de CKMB progressiva ao longo do tempo, porém, que não diferiu nos dois grupos de pacientes. Em relação ao lactato, notamos uma produção de lactato logo após o período de pinçamento da aorta, fato que ocorreu de modo semelhante nos dois grupos. Houve, ainda, uma tendência à queda do lactato, que, porém, não atingiu níveis de significância, ao final do período de circulação extracorpórea, mostrando uma tendência à normalização metabólica do miocárdio. Mais uma vez, no nosso estudo, essa tendência foi homogênea no grupo controle e no submetido a pré-condicionamento.

O pré-condicionamento isquêmico pode ser útil em cirurgias cardíacas. O estudo é relativamente recente, e o seu real benefício ainda é uma questão em aberto. Em relação ao nosso estudo, uma das críticas que poderia ser feita é o fato de termos incluído pacientes diabéticos com uso de sulfoniurêias. Esse fato se deveu ao nosso desconhecimento inicial de que esses medicamentos pudessem interferir no pré-condicionamento. Porém, o pequeno número de pacientes diabéticos do nosso estudo, a sua distribuição homogênea entre o grupo controle e pré-condicionamento, nos dá segurança de que esse fator não influenciou os resultados.

## CONCLUSÃO

**Podemos concluir que: 1. os dois métodos de proteção levaram a algum grau de sofrimento miocárdico; 2. esse sofrimento miocárdico não prejudicou a evolução clínica; 3. pinçamento intermitente da aorta com hipotermia moderada não teve a sua atuação alterada com o protocolo de pré-condicionamento empregado.**

Pêgo-Fernandes PM, Jatene FB, Kwasnicka K, Hueb AC, Gentil AF, Coelho FF, Stolf NAG - Ischemic preconditioning in myocardial revascularization with intermittent aortic cross-clamping. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2001; **16**(1): 7-13.

**ABSTRACT: Background:** This study tests the hypothesis that initial brief periods of ischemia could improve the protection obtained by intermittent aortic cross-clamping.

**Methods:** In the control group (18), the procedure was performed under intermittent aortic cross-clamping at 32°C. Patients in the preconditioned group (17) received a stimulus of two 3-min periods of cross-clamping followed by 2 min of reperfusion prior to standard operation. CKMB, troponin I, adenosine and lactate were obtained from the great cardiac vein at the onset of cardiopulmonary bypass (CPB) (1), at the end of the first anastomosis (2) and at the end of CPB (3).

**Results:** CKMB and troponin I presented a slight trend to be higher at the end of CPB in the control group, while there was no difference between adenosine and lactate levels.

	Control (1)	Precond. (1)	Control (2)	Precond. (2)	Control (3)	Precond. (3)	
CKMB	8.6±3.7	6.8±2.7	18.6±14.5	14±5.5	26.7±6.1	23.9±8.1	p:0.118
Troponin I	0.3±0.3	0.5±0.8	0.9±1.1	0.5±0.4	2.6±3	1.3±1	p:0.113
Adenosine	33±26	26±18	77±45	70±45	50±34	43±37	p:0.646
Lactate	43±11	36±12	60±17	57±13	53±28	52±22	p:0.492

**Conclusion:** Ischemic preconditioning showed no significant improvement in myocardial protection.

**DESCRIPTORS:** Ischemic preconditioning, myocardial. Myocardial revascularization, methods. Aorta, surgery. Myocardial ischemia, physiology.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Flameng W - Intermittent ischemia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **5**: 107-13.
- Kirklin JW, Naftel CD, Blackstone EH, Pohost GM. Summary of a consensus concerning death and ischemic events after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1989; **79** (6 Pt 2): 1 - 81-91.
- Jatene AD - Late results of aorto coronary saphenous vein by-pass grafts. *J Cardiovasc Surg* (Torino) 1975; **special issue**: 91-4.
- Jatene FB, Ferreira HP, Ramires JA et al. - Estudo comparativo da cardioplegia e do clameamento intermitente da aorta em cirurgia de revascularização do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 1990; **54**: 105-9.
- Gerola LR, Oliveira SA, Moreira LF et al. - Blood cardioplegia with warm reperfusion versus intermittent aortic crossclamping in myocardial revascularization: randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; **106**: 491-6.
- Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings R - Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 1986; **251** (6 Pt 2): H1306-15.
- Henrichs KJ, Matsuoka H, Schaper J.- Influence of repetitive coronary occlusions on myocardial adenine nucleosides, high energy phosphates and ultrastructure. *Basic Res Cardiol* 1987; **82**: 557-65.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. - Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; **74**: 1124-36.
- Jenkins DP, Pugsley WB, Yellon DM. - Ischaemic preconditioning in a model of global ischaemia: infarct size limitation, but no reduction of stunning. *J Mol Cell Cardiol* 1995; **27**: 1623-32.
- Alkhulaifi AM. - Preconditioning the human heart. *Ann R Coll Surg Engl* 1997; **79**: 49-54.
- Alkhulaifi AM, Yellon DM, Pugsley WB - Preconditioning the human heart during aorto-coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; **8**: 270-6.
- Jenkins DP, Pugsley WB, Alkhulaifi AM, Kemp M, Hooper J, Yellon DM - Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart* 1997; **77**: 314-8.
- Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB - Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; **342**: 276-7.
- Jahania MS, Lasley RD, Mentzer RM Jr - Ischemic preconditioning does not acutely improve load-insensitive parameters of contractility in in vivo stunned porcine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; **117**: 810-7.
- Peuhkurinen K - *Ann Thorac Surg* 1998; **66**: 2164. (Letter to the Editor)
- Van der Vusse GJ, Van der Veen FH, Flameng W et al. - A biochemical and ultrastructural study on myocardial changes during aorto-coronary bypass surgery: St. Thomas Hospital cardioplegia versus intermittent aortic cross-clamping at 34 and 25° C. *Eur Surg Res* 1986; **18**: 1-11.
- Di Salvo C, Hemming A, Jenkins D et al. - Can the human myocardium be preconditioned with ischaemia under hypothermic conditions? **In**: Proceedings of the 9<sup>th</sup> Annual Meeting. Paris: European Association for Cardiothoracic Surgery, 1995: 324 (Abstract).
- Perrault LP, Menasché P, Bel A et al. - Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; **112**: 1378-86.