

Proteção Miocárdica em Cirurgia Cardíaca *

Myocardial Protection in Cardiac Surgery

Luiz Marcelo Sá Malbouisson, TSA¹; Luciana Moraes dos Santos²; José Otávio Costa Auler Jr, TSA³;
Maria José Carvalho Carmona, TSA⁴

RESUMO

Malbouisson LMS, Santos LM, Auler Jr JOC, Carmona MJC -
Proteção Miocárdica em Cirurgia Cardíaca

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A proteção miocárdica define o conjunto de estratégias que objetivam atenuar a intensidade da lesão de isquemia-reperusão miocárdica durante a cirurgia cardíaca e suas conseqüências sobre a função miocárdica. Um melhor entendimento dos fenômenos fisiopatológicos relacionados à isquemia-reperusão miocárdica e da cardioproteção promovida por determinados fármacos e técnicas anestésicas tem dado ao anesthesiologista papel importante na proteção miocárdica durante o procedimento cirúrgico. O objetivo desta revisão foi abordar os mecanismos de lesão miocárdica e as modalidades de proteção miocárdica com enfoque para a técnica anestésica.

CONTEÚDO: São abordados os mecanismos de lesão miocárdica durante os eventos de isquemia-reperusão e suas conseqüências clínicas assim como às técnicas de proteção realizadas durante a cirurgia cardíaca. Ênfase especial é dada aos fármacos e técnicas anestésicas, como anestésicos halogenados, opióides e fármacos adjuvantes, pois estes têm mostrado efeitos cardioprotetores em cirurgia cardíaca.

CONCLUSÕES: A associação de técnica anestésica adequada com agentes anestésicos cardioprotetores às técnicas habituais de proteção miocárdica realizadas pelo cirurgião pode contribuir para prevenção de disfunção miocárdica e promover melhor recuperação no período pós-operatório.

Unitermos: ANALGÉSICOS, Opióide; ANESTÉSICOS, Volátil; CIRURGIA, Cardíaca; COMPLICAÇÕES, Cardiovascular: isquemia-reperusão

SUMMARY

Malbouisson LMS, Santos LM, Auler Jr JOC, Carmona MJC -
Myocardial Protection in Cardiac Surgery

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Myocardial protection defines the set of strategies aiming at attenuating the intensity of myocardial ischemia-reperfusion injury during heart surgery and its harmful consequences on myocardial function. A better understanding of pathophysiological phenomena related to ischemia-reperfusion events and of the anesthetic-induced heart protection has given to the anesthesiologist a major role in intraoperative myocardial protection. The objective of this update was to review the mechanisms of ischemia-reperfusion-induced myocardial injury and myocardial protection modalities focusing on anesthetic techniques.

CONTENTS: Ischemia-reperfusion-induced myocardial injury mechanisms and their clinical consequences on heart as well as myocardial protection techniques used during heart surgery are addressed in this review. Special emphasis is given to the role of anesthetic drugs and techniques such as inhaled halogenated anesthetics, opioids and adjuvant anesthetic drugs, since they have been shown to have heart protecting effects during cardiac surgery.

CONCLUSIONS: The association of adequate anesthetic technique using heart protecting agents to usual myocardial protection modalities performed by the surgeon may contribute to the prevention of cardiac surgery-induced myocardial dysfunction and improve postoperative outcome.

Key Words: ANALGESICS, Opioid; ANESTHETICS, Volatile; COMPLICATIONS, Cardiovascular: ischemia-reperfusion; SURGERY, Cardiac

* Recebido do (Received from) Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP, São Paulo, SP

1. Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo. Especialista em Terapia Intensiva - AMIB. Médico Assistente do Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP

2. Pós-Graduada da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP

3. Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Especialista em Terapia Intensiva - AMIB. Diretor do Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP

4. Professora Associada da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Especialista em Terapia Intensiva - AMIB. Médica Supervisora do Serviço de Anestesiologia e Terapia Intensiva Cirúrgica do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP

Apresentado (Submitted) em 06 de janeiro de 2005

Aceito (Accepted) para publicação em 24 de maio de 2005

Endereço para correspondência (Correspondence to)

Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson
Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 44
Divisão de Anestesia - 2º andar
05403-000 São Paulo SP
E-mail: malbouisson@incor.usp.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2005

INTRODUÇÃO

Proteção miocárdica durante cirurgia cardíaca infere o conjunto de estratégias com o objetivo de diminuir o consumo miocárdico de oxigênio adequando-o à oferta tecidual momentânea; e/ou tornar as células cardíacas mais resistentes a episódios isquêmicos. Isto visa atenuar a magnitude da lesão induzida por episódios de isquemia-reperusão e suas conseqüências deletérias imediatas e tardias, como infarto agudo do miocárdio (IAM), disritmias cardíaca, disfunção ventricular, choque cardiogênico e aumento da mortalidade peri-operatória.

A importância de limitar a lesão de isquemia-reperusão tem sido apreciada por mais de três décadas. Em 1971, Maroko e col. propuseram que a extensão e a gravidade da lesão tecidual após oclusão coronariana não eram determinadas no momento do início da isquemia, mas poderiam ser modificadas por manipulações terapêuticas aplicadas durante a isquemia¹. Desde então, grande número de estudos experi-

mentais tem investigado mecanismos de isquemia e modalidades de proteção miocárdica. Contudo, poucas intervenções terapêuticas mostraram-se efetivas clinicamente.

Apesar do avanço no entendimento dos determinantes do fluxo sanguíneo coronariano, das relações entre consumo e oferta de oxigênio e dos mecanismos celulares desencadeados pela isquemia, a incidência de IAM peri-operatório ainda é elevada, sendo variável entre os estudos, descrevendo-se sua ocorrência entre 3% e 30% dos casos ².

Dentre as modalidades de proteção miocárdica utilizadas durante a cirurgia cardíaca, a utilização de fármacos e técnicas anestésicas que aumentem a tolerância a episódios isquêmicos e contribuam para preservar a função miocárdica, vem ganhando importância na prática clínica e podem influenciar a melhor evolução pós-operatória.

O objetivo desta revisão foi abordar os mecanismos de lesão e as modalidades de proteção miocárdica com especial enfoque para as técnicas anestésicas utilizadas em cirurgia cardíaca capazes de promover cardioproteção.

LESÃO DE ISQUEMIA E REPERFUSÃO

A isquemia miocárdica desencadeia uma série de eventos celulares que se iniciam de maneira discreta e tornam-se progressivamente deletérios com o aumento do tempo de isquemia. Apesar de a reperfusão representar o final do processo isquêmico e ser essencial para a restauração das funções normais da sobrevivência celular, esta pode paradoxalmente amplificar a lesão secundária ao processo isquêmico. Clinicamente, não é possível distinguir um processo do outro e sendo a isquemia freqüentemente acompanhada de reperfusão, as lesões celulares são chamadas indistintamente de lesões de isquemia-reperfusão.

Em situação de isquemia, a oferta de oxigênio regional está aquém das necessidades metabólicas, o que resulta na depleção das reservas celulares de adenosina trifosfato (ATP). Nesta situação, ocorre redução da eficiência das bombas de sódio (Na^+) e potássio (K^+) dependentes de ATP, com aumento dos níveis de sódio intracelular. Hidrogênio iônico (H^+) intracelular acumula-se como resultado da diminuição na eliminação de resíduos metabólicos, da inibição da oxidação mitocondrial de NADH_2 e da quebra do ATP. O acúmulo de H^+ intracelular irá promover aumento na troca de H^+ por Na^+ como tentativa de manter o pH celular, elevando os níveis intracelulares de Na^+ , causando aumento nos níveis intracelulares de cálcio (Ca^{2+}) devido à troca de Na^+ por cálcio ^{3,4}. Utilizando técnicas de medida de cálcio intracelular, Marban e col. encontraram concentrações intracelulares de cálcio aumentadas durante episódios de isquemia e nos momentos iniciais da reperfusão ⁵. Níveis elevados de Ca^{2+} intracelular promovem ativação das cinases protéicas, com degradação de proteínas e fosfolípidos ^{3,6} e diminuição da força máxima dos miofilamentos cálcio-dependentes ⁷. A produção de radicais livres derivados dos neutrófilos e mitocôndrias irá também contribuir para a degradação de proteínas e fosfolípi-

des ⁶, que são os principais constituintes da estrutura das células e enzimas, após o início do processo isquêmico. A lesão instalada após o início da isquemia parece ser amplificada quando os vasos coronarianos estão danificados. As células endoteliais edemaciadas diminuem a eficácia das trocas gasosas. As células da musculatura vascular lisa e as endoteliais com função alterada perdem a capacidade de promover vasodilatação e adequar o fluxo sanguíneo regional às necessidades momentâneas. Os neutrófilos desempenham papel central na propagação da lesão celular. Estas células são atraídas pelas células endoteliais disfuncionais e migram para o espaço extravascular liberando radicais livres, citocinas e substâncias pró-inflamatórias, com piora da lesão endotelial, da musculatura lisa e dos miócitos ⁸. Ocorre também a agregação de neutrófilos e plaquetas com obstrução microvascular, contribuindo para o desacoplamento da relação demanda/oferta ⁶. Uma das vias de ativação e seqüestro de neutrófilos é a sua interação com moléculas de adesão ICAM-1, L-selectina e CD11b/CD18, cuja expressão é induzida pela lesão de isquemia-reperfusão ⁸.

Na reperfusão, o H^+ é rapidamente reduzido alcançando níveis normais e o Na^+ intracelular é trocado pelo Ca^{2+} extracelular para equilibrar os potenciais eletroquímicos transmembrana, acentuando a sobrecarga intracelular de cálcio ^{3,4}. Evidências recentes sugerem que a sobrecarga intracelular de cálcio pode ativar enzimas proteolíticas seletivas, as *calpains*, resultando em proteólise seletiva das miofibrilas e o tempo necessário para síntese das proteínas danificadas explicaria o tempo necessário para recuperação da função miocárdica após o episódio de isquemia e reperfusão ^{9,10}. Em associação com níveis elevados de cálcio intracelular, ocorre aumento importante na produção de radicais livres de oxigênio devido à reperfusão com sangue oxigenado. Radicais livres como superóxido (O_2^-), hidroxila (OH^\cdot) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) são extremamente reativos e vão lesar todos os componentes celulares de maneira indistinta, aumentando as lesões celulares induzidas pela isquemia. As conseqüências clínicas podem ir desde disfunção miocárdica reversível que persiste após a reperfusão, conhecida como *myocardial stunning*, até infarto do miocárdio ^{3,11,12}.

LESÃO DE ISQUEMIA-REPERFUSÃO E COMPLICAÇÕES MIOCÁRDICAS PERI-OPERATÓRIAS

Desde a década de 60, o desenvolvimento de micro-infartos peri-operatórios relacionados à cirurgia cardíaca é reconhecido como um problema que pode levar à síndrome de baixo débito cardíaco e ao óbito ¹³. Alguns dos fatores de risco identificados em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (RM) como a extensão da doença coronariana, a presença de circulação colateral, RM prévia, IAM recente, cirurgia de emergência, tempo de pinçamento aórtico superior a 100 minutos e inadequação da proteção miocárdica foram diretamente relacionados ao IAM peri-operatório ^{2,14}.

O IAM peri-operatório pode ocorrer devido ao aumento do consumo de oxigênio à indução anestésica ou durante o pe-

riodo de recuperação pós-operatória¹⁵. Porém, o período mais vulnerável à ocorrência de isquemia miocárdica é durante o procedimento cirúrgico propriamente dito. A lesão isquêmica durante a CEC não está unicamente relacionada à gravidade da insuficiência coronariana, mas também ao tipo de proteção miocárdica, ao intervalo de infusão de solução cardioplégica e à presença de hipertrofia miocárdica. Em pacientes submetidos a cirurgias valvares e sem evidência de insuficiência coronariana, pode ocorrer elevação significativa de CK-MB em até 40% dos casos sem que haja manipulação significativa da musculatura miocárdica¹⁶. Apesar das técnicas atuais de proteção miocárdica utilizadas durante o procedimento cirúrgico, liberação enzimática parece ocorrer em até 50% dos pacientes submetidos à RM¹⁷, sendo que a mortalidade se relaciona à intensidade da liberação enzimática¹⁸. Como tentativa de evitar os efeitos indesejáveis da CEC, RM sem CEC tem sido utilizada como estratégia alternativa viável à cirurgia tradicional. Durante a realização da RM sem CEC, devido à oclusão temporária do fluxo coronariano durante a realização das anastomoses, o pré-condicionamento isquêmico é a técnica de proteção miocárdica utilizada. Contudo, mesmo que a cirurgia seja realizada com o coração batendo, IAM peri-operatório pode ocorrer no território revascularizado devido à má tolerância miocárdica ao evento isquêmico ou em regiões não revascularizadas. Embora pacientes idosos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, especialmente em re-operações, e com má função ventricular, sejam sérios candidatos à ocorrência de isquemia miocárdica peri-operatória, ela pode ser verificada em todas as faixas etárias e nos diferentes tipos de cirurgia cardíaca.

TÉCNICAS DE PROTEÇÃO MIOCÁRDICA

Cardioplegia

A técnica de proteção miocárdica mais utilizada durante a cirurgia de revascularização do miocárdio é a infusão de solução cardioplégica hipotérmica, sangüínea ou cristalóide, sendo empregada em 84,3% das cirurgias com CEC, segundo Karthik e col.¹⁹. Relatos iniciais do uso de cardioplegia datam da década de 50, descrevendo parada cardíaca eletroquímica em diástole induzida por soluções de citrato de potássio²⁰, permitindo a realização de cirurgia cardíaca sobre o coração parado e flácido. Contudo, esta solução estava associada à alta incidência de necrose miocárdica²¹. As soluções cardioplégicas ricas em potássio foram abandonadas em meados dos anos 70, quando foi detectado que a necrose miocárdica estava relacionada à sua alta concentração e hipertonicidade²². Até a década de 80, a utilização de soluções cardioplégicas cristalóides hipotérmicas foi a principal técnica de proteção miocárdica em cirurgia cardíaca. A partir da década de 80, estudos demonstraram que soluções de cardioplegia sangüíneas com potássio promoviam proteção miocárdica mais eficiente que as soluções cristalóides, fato observado por redução na liberação de CK-MB e redução da incidência de infarto peri-operatório²³. Desde então, a cardio-

plegia sangüínea tem sido a pedra angular da proteção miocárdica e tem papel definido na cardioproteção intra-operatória²⁴.

Atécnica de administração de cardioplegia mais utilizada é a infusão anterógrada intermitente na aorta, proximalmente ao coração, após o pinçamento aórtico ou diretamente nos óstios das artérias coronárias, especialmente quando existe valvopatia aórtica associada. Recentemente, tem-se proposto a infusão de cardioplegia de maneira retrógrada pelo óstio do seio coronariano. Esta técnica tem como pressupostos a possibilidade de manutenção da infusão sem interrupções e a distribuição de cardioplegia para regiões irrigadas por vasos coronarianos estenóticos, melhorando a proteção das regiões subendocárdicas²⁵. O estudo multicêntrico *CABG Patch Trial* mostrou que a combinação dos métodos de administração de cardioplegia anterógrada intermitente e retrógrada contínua reduzia as complicações cardíacas pós-operatórias em relação a ambos os métodos utilizados isoladamente em pacientes coronariopatas de alto risco cirúrgico²⁶.

A temperatura ideal da solução cardioplégica ainda é sujeito de controvérsia. Soluções com temperaturas inferiores a 15 °C parecem ser mais efetivas na redução do consumo miocárdico de oxigênio, produção de lactato e indicadores de hipóxia celular que soluções em temperatura ambiente. Contudo, soluções com temperatura em torno de 27 °C parecem estar relacionadas à melhor recuperação da função ventricular esquerda no pós-operatório imediato²⁷ além de menor incidência de disritmias, necessidade de desfibrilação e menor volume de sangramento²⁸. Outro ponto de controvérsia é o intervalo entre as infusões de cardioplegia, sendo 20 a 25 minutos o intervalo médio utilizado pelos cirurgiões. Também não existe consenso sobre a dose ideal de cardioplegia assim como a adição de substratos como l-arginina, anti-disrítmicos ou antagonistas beta-adrenérgicos^{29,30}.

Hipotermia

A hipotermia terapêutica tem sido outra estratégia para diminuir a lesão miocárdica secundária à isquemia durante cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. O mecanismo pelo qual a hipotermia exerce seu papel protetor no miocárdio não está completamente esclarecido. A explicação clássica é a redução do consumo de oxigênio induzido pela diminuição da atividade metabólica celular e pelas reações enzimáticas, o que poderia limitar as zonas de isquemia nas regiões de miocárdio sob risco. Em humanos resfriados a 32 °C, o consumo de oxigênio corporal total diminui em 45%, e não está relacionado a alterações na saturação arterial de oxigênio³¹. O aumento da afinidade do oxigênio à hemoglobina é compensado pelo aumento da sua solubilidade no sangue, mantendo acoplada a oferta de oxigênio à demanda. À medida que a temperatura diminui, o consumo miocárdico de oxigênio diminui, estando abaixo de 1% a 12 °C³². Este efeito cardioprotetor é independente da bradicardia induzida pela hipotermia, pois persiste após normalização da frequência cardíaca com o uso de marca-passo³³⁻³⁵.

A diminuição da atividade metabólica, contudo, não parece ser o único mecanismo relacionado à cardioproteção induzida pela hipotermia. Redução da peroxidação lipídica e da produção de radicais livres foram descritas em modelo de hipotermia. Globus e col. mostraram que a hipotermia pós-isquêmica e pós-traumática reduz os níveis extracelulares de ácido 2,3-dihidrobencóico, um indicador da produção de radicais livres³⁶. Em modelo de lesão isquêmica após neurotrauma, hipotermia moderada induziu elevação da proteína anti-apoptótica Bcl 2, o que pode atenuar o início do processo de apoptose celular³⁷. Em modelos animais e em corações isolados, foi demonstrado que a hipotermia preserva as reservas celulares de ATP durante episódios de isquemia. Foi também evidenciado, em modelos animais de infarto agudo do miocárdio, que os efeitos cardioprotetores da hipotermia incluíam diminuição do tamanho do infarto, preservação do fluxo microvascular e manutenção do débito cardíaco^{38,39}.

A intensidade e a duração da hipotermia são determinadas de acordo com o procedimento cirúrgico a ser realizado. Apesar dos efeitos benéficos da hipotermia sobre a proteção orgânica, o aumento do tempo de duração da hipotermia parece exercer efeitos paradoxais, piorando a lesão miocárdica induzida pela isquemia-reperusão. Hipotermia profunda por períodos muito prolongados pode exacerbar a sobrecarga de cálcio intracelular e induzir a formação de peróxidos e espécies reativas de oxigênio^{40,41}. Outros efeitos colaterais indesejáveis da hipotermia em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca são os distúrbios eletrolíticos, aumento da resistência vascular sistêmica, taquicardia, diminuição do metabolismo e da depuração de drogas, coagulopatia e imunossupressão⁴²⁻⁴⁴.

Pré-Condicionamento Isquêmico

O pré-condicionamento isquêmico é uma resposta adaptativa e protetora endógena contra a isquemia miocárdica prolongada. Este conceito foi proposto a partir das observações iniciais de Murry e col., que observaram redução de até 75% na área de infarto após oclusão por 40 minutos da artéria circunflexa esquerda em modelo animal, quando eram realizadas pequenas oclusões prévias de cinco minutos desta mesma artéria^{45,46}. Este fenômeno foi também observado em uma série de modelos, desde cardiomiócitos isolados até corações *in situ*, em várias espécies animais⁴⁷⁻⁴⁹. Apesar de ser utilizado inicialmente com o intuito de diminuir a incidência e extensão de infarto, observou-se que esta modalidade de proteção miocárdica também poderia diminuir a incidência de disfunção miocárdica reversível pós-isquêmica⁵⁰ e a disfunção da circulação coronariana⁴⁷. Diversos receptores de membrana parecem estar envolvidos no fenômeno do pré-condicionamento isquêmico incluindo os receptores α -1, os receptores β , receptores opióides, e de adenosina⁵¹⁻⁵⁴. Os mecanismos pelos quais o pré-condicionamento isquêmico desencadeia a seqüência de eventos intracelulares que irá promover proteção miocárdica após eventos isquêmicos repetidos ainda são assunto de intensa

investigação e são discutidos na seção "pré-condicionamento induzido por anestésicos inalatórios halogenados". A aplicação do pré-condicionamento isquêmico prevê uma parada temporária do fluxo sanguíneo, podendo ser protetor na vigência de vários insultos isquêmicos e ter um papel benéfico na cirurgia cardíaca. Ghosh e Galinanes investigaram os efeitos do pré-condicionamento isquêmico durante procedimentos com ou sem utilização de CEC. O pré-condicionamento isquêmico foi realizado por meio de pinçamento aórtico por cinco minutos seguido de cinco minutos de reperusão antes da intervenção. Em pacientes submetidos à RM sem CEC, o pré-condicionamento isquêmico promoveu menor liberação de troponina após a cirurgia⁵⁵. Esta técnica de cardioproteção pode ser utilizada em RM sem CEC e em RM com CEC¹⁹.

Pré-Condicionamento Induzido por Anestésicos Inalatórios Halogenados

Nos anos 70, estudos mostraram fortes evidências de que os anestésicos inalatórios voláteis protegem o miocárdio de lesões isquêmicas reversíveis e irreversíveis. Bland e col. demonstraram que o halotano reduzia a elevação do segmento ST em modelo canino de oclusão de curta duração das artérias coronárias⁵⁶. Esse mesmo grupo também observou redução do tamanho do infarto em cães quando o halotano era administrado antes da oclusão coronariana⁵⁷. Warltier e col. observaram cães, que eram previamente tratados com halotano ou isoflurano a 2%, recuperavam completamente a função contrátil do miocárdio entre 3 e 5 horas após a isquemia miocárdica, enquanto que havia recuperação de apenas 50% da contratilidade após 5 horas no grupo controle⁵⁸. Os mesmos resultados foram observados em diversas espécies animais^{59,60}. Cardioproteção foi também observada em condições de parada cardíaca induzida por cardioplegia e durante a reperusão em modelos animais em uso de anestésicos inalatórios^{61,62}. Os mecanismos pelos quais estes fármacos promovem cardioproteção não são inteiramente conhecidos e são assunto atual de intensa investigação, porém parecem mimetizar a cardioproteção por pré-condicionamento isquêmico, sendo definida como pré-condicionamento induzido por anestésicos.

Os anestésicos halogenados reduzem a pressão arterial, causam depressão na contratilidade miocárdica, produzem vasodilatação coronariana, retardam a condução do estímulo elétrico e atenuam a atividade do sistema nervoso simpático, o que contribui para diminuição do consumo miocárdico de oxigênio. Contudo, outros mecanismos além da adequação da oferta e do consumo de oxigênio parecem estar relacionados à cardioproteção conferida pelos anestésicos halogenados. A preservação dos fosfatos de alta energia é uma das hipóteses sugeridas. Freedman e col. observaram maiores concentrações de creatina-fosfato e ATP em modelo de coração isolado tratado com enflurano antes de episódio de isquemia-reperusão, quando comparado aos do grupo controle⁶³. Resultados similares foram observados com halotano e outros anestésicos halogenados⁶⁴. Outro mecanismo

sugerido para explicar a cardioproteção induzida pelos halogenados é a modulação do influxo celular de cálcio. Alguns pesquisadores demonstraram experimentalmente que o halotano, o isoflurano e o enflurano diminuíam o fluxo celular total de cálcio em ratos⁶⁵, porcos da Guiné^{66,67} e miócitos ventriculares caninos⁶⁸. Eskinder e col. observaram que os anestésicos inalatórios produzem redução nos potenciais elétricos de pico induzidos pelo influxo de cálcio através dos canais de cálcio do tipo Le T nas fibras de Purkinje em modelo com células caninas isoladas⁶⁹. Os mesmos autores sugerem que esses canais de cálcio localizados no retículo sarcoplasmático são o principal local de ação destes anestésicos na modulação do influxo de cálcio. Outros mecanismos propostos para a diminuição do influxo celular de cálcio induzido pelos anestésicos inalatórios são a inibição da bomba de sódio-cálcio⁷⁰ e do aumento da expressão de canais de cálcio na membrana induzidos pela isquemia-reperusão⁶¹.

A abertura de canais de potássio ATP-dependentes, reduzindo a duração do potencial de ação e atenuando a despolarização da membrana, poderia resultar em menores níveis de cálcio intracelular durante o pré-condicionamento isquêmico e infarto agudo do miocárdio⁷¹, parece estar envolvido com a cardioproteção induzida pelos anestésicos halogenados. A inibição dos canais de potássio ATP-dependentes pela glibenclamida, bloqueador específico desses canais, foi capaz de eliminar a conservação de ATP induzida por isoflurano em cães⁷². Foi também observado que a manutenção da função contrátil do miocárdio após isquemia em cães que inalavam isoflurano era inibida parcialmente pela glibenclamida⁷³.

Não existem definições sobre qual anestésico halogenado ou concentração inalada deve ser utilizada para promoção de proteção miocárdica em cirurgia cardíaca. Alguns autores têm sugerido que concentrações próximas a 1 CAM dos diversos anestésicos halogenados produzem efeitos semelhantes quanto à intensidade da proteção miocárdica produzida⁷⁴. Contudo, alguns estudos têm relatado diferenças significativas na intensidade de proteção miocárdica e mecanismos de ação dos diversos halogenados⁷⁵⁻⁷⁸. Até o momento, os anestésicos halogenados têm mostrado efeitos consistentes na proteção miocárdica em modelos animais de lesão de isquemia-reperusão, porém não existe consenso sobre que anestésico e que dose devem ser utilizados em cirurgia cardíaca.

Analgésicos Opióides

Proteção contra lesão de isquemia-reperusão por agonistas de receptores opióides tem sido demonstrada experimentalmente em diversos modelos animais. A contribuição dos opióides endógenos para adaptação orgânica à hipóxia foi inicialmente relatada por Mayfield e col. que observaram que D-Pen2-D-Pen5-Encefalina, um agonista dos receptores sigma, aumentava a tolerância e o tempo de vida em camundongos submetidos à hipóxia grave^{79,80}. Foi também observado que o agonista dos receptores sigma D-Ala2-D-Leu5-Encefalina, o gatilho para hibernação em

animais de grande porte, induzia efeitos protetores em múltiplas preparações de órgãos, inclusive em corações preparados para transplante⁸¹. Em 1996, Schultz e col. demonstraram que morfina administrada na dose de 300 µg.kg⁻¹, 30 minutos antes da oclusão da artéria interventricular anterior, causava diminuição da zona de infarto de 54% para 12% da área sob risco em ratos⁸². Esta redução da área de infarto induzida pela morfina foi também observada em modelos de coração isolado, coração *in situ* e cardiomiócitos⁸³⁻⁸⁵. Foi também observada melhora da contratilidade ventricular após episódios de isquemia com morfina e fentanil⁸⁶.

O envolvimento dos receptores opióides no pré-condicionamento isquêmico, principalmente os receptores sigma, foram demonstrados em várias espécies animais e em seres humanos^{51,74,84,85,87}. Em 1995, Schultz e col. demonstraram que a naloxona bloqueava os efeitos cardioprotetores dos opióides em ratos submetidos ao pré-condicionamento isquêmico, contudo sem efeito em animais não submetidos ao pré-condicionamento⁸⁸. Além de participarem no desencadeamento da cascata de eventos do pré-condicionamento isquêmico, os opióides parecem também mediar a sua fase de memória em algumas espécies animais⁸⁹. A cardioproteção induzida pelos opióides parece ser modulada pela ativação de receptores cardíacos, independente da ação destes fármacos no sistema nervoso central. Chien e col. observaram que um antagonista de receptor opióide quaternário derivado da naloxona, que não cruza a barreira hematoencefálica, foi capaz de bloquear completamente os efeitos protetores do pré-condicionamento isquêmico em coração isolado de coelho⁹⁰. O mecanismo pelo qual os opióides conferem proteção miocárdica é assunto de investigação. Tem sido proposto que a cardioproteção induzida por opióides processa-se pela ativação dos canais de potássio dependentes de ATP, possivelmente na membrana mitocondrial^{85-87,91}. Contudo, as vias intracelulares que fazem a transdução dos efeitos da estimulação de receptores sigma até o efetores finais responsáveis pela proteção miocárdica não é clara. Outras vias intracelulares de cardioproteção induzida pelos analgésicos opióides parecem estar relacionadas à ativação de proteína G inibitória⁹² e proteinocinase C1^{84,91,93}.

Outros Agentes Anestésicos

Alguns estudos sugerem que o propofol pode atenuar a disfunção miocárdica mecânica pós-isquêmica, o tamanho do infarto e as alterações histológicas⁹⁴⁻⁹⁷. Devido à sua estrutura química similar aos derivados fenólicos quelantes de radicais livre, como vitamina E, o propofol diminui a concentração de radicais livres e seus efeitos deletérios⁹⁸. Outros autores descreveram que o propofol reduz o influxo celular de cálcio iônico e atenua a atividade neutrofilica, intervindo durante fases críticas da reperusão miocárdica^{99,100}. Algum grau de proteção miocárdica parece ser conferido pelo propofol quando este é administrado durante a fase de reperusão em modelos experimentais de coração isolado de rato¹⁰¹. Contudo, o efeito protetor do propofol parece ser momentâneo, não sendo considerado um agente indutor de pré-con-

dicionamento ou proteção miocárdica. A administração de bloqueadores das vias de transdução intracelular relacionadas ao pré-condicionamento isquêmico, como a glibenclamida, não inibe os efeitos protetores momentâneos do propofol¹⁰¹. De Hert e col. compararam a função miocárdica contrátil e os indicadores de lesão miocárdica em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio com CEC, anestesiados com propofol ou sevoflurano. Estes autores observaram que o sevoflurano, mas não o propofol, foi capaz de preservar a função miocárdica pós-operatória com evidências de redução de lesão celular miocárdica após a cirurgia de revascularização¹⁰².

O gás xenônio, um fármaco anestésico inalatório, utilizado em caráter experimental, tem sido implicado na recuperação da disfunção miocárdica reversível em modelo animal de lesão de isquemia e reperfusão. Animais tratados com xenônio evoluíram com recuperação completa na fração de espessamento da parede ventricular, um índice de contratilidade miocárdica, em até 12 horas após a intervenção cirúrgica, sendo que no grupo controle a fração de espessamento só retornou aos valores pré-isquêmicos após 48 horas. Ainda no grupo tratado com xenônio, foi também observada atenuação da liberação de catecolaminas após a isquemia quando comparada ao grupo controle, o que poderia contribuir para a redução do consumo de oxigênio pós-isquemia¹⁰³. Contudo, não existem evidências de utilização clínica de xenônio para proteção miocárdica em seres humanos.

Apesar do papel bem estabelecido da cetamina como agente anestésico em cirurgia cardíaca congênita e em pacientes evoluindo com choque circulatório, este fármaco parece bloquear o pré-condicionamento isquêmico^{104,105} e intensificar a lesão miocárdica. Acetamina reduz a produção de 1, 4, 5 trifosfato inositol¹⁰⁶ e inibe os canais de potássio ATP dependentes na membrana sarcoplasmática¹⁰⁷. Os barbitúricos também têm sido classificados como medicações que podem inibir a proteção miocárdica induzida pelo pré-condicionamento isquêmico.

Fármacos Adjuvantes

Diversas medicações têm sido investigadas para administração direta na solução cardioplégica ou para administração sistêmica antes do início da CEC. Dentre os fármacos que sabidamente atenuam o tamanho da lesão miocárdica no IAM estão os antagonistas beta-adrenérgicos, através de redução do consumo miocárdico de oxigênio, redução do tônus simpático e estabilização de membranas celulares¹⁰⁹. A administração de antagonistas beta-adrenérgicos nas primeiras horas após o infarto mostrou-se claramente benéfica na diminuição da mortalidade e de complicações relacionadas ao IAM. As horas que antecedem a cirurgia, o ato anestésico-cirúrgico em si e a CEC desencadeiam intensa estimulação adrenérgica¹¹⁰. Uma vez que a ocorrência de infarto miocárdico em cirurgia cardíaca pode estar relacionada aos episódios de taquicardia e isquemia peri-operatória, o emprego dos antagonistas beta-adrenérgicos é particularmente interessante¹¹¹, podendo ser utilizados de maneira profilá-

tica antes da intervenção ou de maneira curativa durante a cirurgia¹¹².

A manutenção de antagonistas beta-adrenérgicos até o dia da cirurgia de revascularização miocárdica era controverso^{113,114} e a pesquisa clínica trouxe argumentos favoráveis a esta prática a partir de 1979, assim como em cirurgia não cardíaca, a terapia com antagonistas beta-adrenérgicos deve ser mantida no pré-operatório até o dia da cirurgia¹¹⁵. No estudo aleatório de Ponten e col.¹¹⁶, a interrupção do metoprolol 60 horas antes da intervenção foi acompanhada de IAM pré-operatórios e de episódios de taquicardia e de isquemia peri-operatória. Resultados semelhantes foram observados por Chung e col.¹¹⁷. Os estudos de du Cailar e col.¹¹⁸ e Rao e col.¹¹⁹ mostraram que a utilização pré-operatória do propranolol reduziu significativamente a elevação da fração MB da creatinofosfocinase. A administração de 80 mg de sotalol por via oral a cada 12 horas, iniciada duas horas antes da cirurgia permitiu redução de 43% na incidência de disritmias supra-ventriculares pós-operatórias¹²⁰. No estudo de Podesser e col., a infusão contínua de nifedipina durante o período intra-operatório, associada a 12 µg.kg⁻¹.h⁻¹ de metoprolol, após o início da CEC e durante 24 horas, reduziu a incidência de episódios isquêmicos e de taquicardias supra-ventriculares¹²¹.

Slogoff e col.¹²² compararam, num estudo prospectivo não aleatório, a incidência de episódios isquêmicos em pacientes submetidos à revascularização miocárdica. Indivíduos, cujo tratamento até o momento da intervenção incluía antagonistas beta-adrenérgicos, apresentaram menos episódios de taquicardia ou isquemia miocárdica que aqueles que receberam diltiazem ou nifedipina. Nestes, o número de episódios isquêmicos foi semelhante ao de pacientes que não receberam nem antagonistas beta-adrenérgicos nem bloqueador de canal de cálcio. A razão da diferença da eficácia entre antagonistas beta-adrenérgicos e bloqueadores de canal de cálcio é desconhecida. Entretanto, Kyosola e col.¹²³ descreveram uma rede de catecolaminas intra-axonais no átrio direito em 16 dentre 65 pacientes durante cirurgia cardíaca e mostraram que sua presença está relacionada à ocorrência de complicações graves como disritmias de duração de até duas semanas após a cirurgia, infarto do miocárdio e morte. Segundo Piriou e col., estas complicações poderiam ter sido prevenidas pela continuidade do tratamento com antagonista beta-adrenérgico¹¹².

Embora a terapia com antagonistas beta-adrenérgicos tenha se mostrado eficaz na redução de eventos peri-operatórios entre pacientes de alto risco submetidos à cirurgia não-cardíaca e à cirurgia vascular, nenhum estudo aleatório avaliou, ainda, se esta terapia é benéfica quando utilizada no pré-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica¹²⁴. Um ensaio terapêutico envolvendo 60 pacientes submetidos à RM com CEC mostrou que o esmolol, um antagonista beta-adrenérgico de ação ultracurta, utilizado para reduzir a contratilidade miocárdica durante perfusão coronária contínua normotérmica, produz proteção miocárdica de maneira comparável à cardioplegia sangüínea ou cristalóide¹²⁵.

Em relação aos agonistas de receptores α_2 , o uso peri-operatório de clonidina mostrou-se eficaz em diminuir a morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca¹²⁶. Não existem evidências sobre ação cardioprotetora dos agonistas α_2 -adrenérgicos, havendo necessidade de estudos para definição da indicação precisa destes fármacos em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Loick e col. observaram que a clonidina foi menos efetiva que a anestesia peridural torácica alta em reduzir o estresse peri-operatório via simpátólise e a liberação de troponina em pacientes submetidos à revascularização miocárdica¹²⁷.

Estudos experimentais e pequenos estudos clínicos mostraram resultados encorajadores de melhora do desempenho miocárdico em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com a infusão de solução glicose-insulina-potássio (GIK)¹²⁸⁻¹³⁰. O mecanismo pelo qual a solução GIK promove cardioproteção parece estar relacionado à restauração da atividade dos canais de potássio ATP dependentes pela insulina, uma vez que a glicose diminui a atividade deste canal¹²⁹. Zhang e col. observaram que a infusão de insulina diminui a apoptose induzida por episódio de isquemia e reperfusão¹³¹. Contudo, apesar dos efeitos benéficos observados experimentalmente e em pequenas séries, um estudo não conseguiu demonstrar benefício da GIK em pacientes de alto risco submetidos à revascularização do miocárdio com CEC¹³². O mesmo resultado foi observado em pacientes submetidos à RM sem CEC¹³⁰. Por outro lado, o controle rigoroso da glicemia peri-operatória, tanto em diabéticos quanto em não diabéticos, pode ter papel fundamental na diminuição da morbimortalidade nesse período¹³³.

Alguns autores mostraram em modelos experimentais que a adenosina ativa a via metabólica da proteinocinase C, uma das vias supostamente envolvidas na proteção miocárdica induzida pelo pré-condicionamento isquêmico. Contudo, os estudos clínicos com adenosina não evidenciaram benefícios esperados, quando comparados aos resultados obtidos em estudos experimentais^{29,134}.

Anestesia Peridural Torácica

A anestesia peridural torácica com anestésicos locais tem sido utilizada como técnica capaz de promover analgesia peri-operatória e redução do consumo miocárdico de oxigênio pelo bloqueio das raízes das fibras simpáticas torácicas de T₁ a T₅, que provêm inervação simpática ao coração. A cardioproteção conferida pela anestesia peridural torácica está relacionada à melhora do balanço de oxigênio miocárdico induzida pelo bloqueio simpático, que causa redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio secundário à bradicardia, redução do débito cardíaco, redução da resistência vascular sistêmica e melhora da perfusão regional com dilata-

ção dos segmentos pós-estenóticos das artérias parcialmente obstruídas. Alguns estudos demonstraram que a anestesia peridural torácica pode atenuar a resposta endócrino-metabólica secundária à cirurgia, com redução da liberação e dos níveis séricos de catecolaminas, o que contribui para a redução do consumo de oxigênio¹³⁵. Esta melhora no balanço miocárdico de oxigênio é demonstrada clinicamente por melhora da angina em pacientes coronariopatas¹³⁶. Devido à eficiência da analgesia peridural torácica, é possível utilizar doses menores de opióides sistêmicos reduzindo, assim, o tempo de intubação traqueal e as morbidades pulmonares no pós-operatório de cirurgia cardíaca¹³⁷⁻¹³⁹. Contudo, apesar dos efeitos benéficos da anestesia peridural torácica sobre o balanço miocárdico de oxigênio, nenhum mecanismo miocárdico direto de aumento da tolerância a episódios de isquemia e reperfusão foi descrito. Numa metanálise recente com 15 estudos e 1178 pacientes, a utilização de anestesia peridural torácica em revascularização do miocárdio, não se mostrou efetiva na redução da mortalidade (0,7% *versus* 0,3% anestesia geral) ou a incidência de infarto do miocárdio (2,3% *versus* 3,4% anestesia geral). Por outro lado, houve diminuição significativa da incidência de disritmias (OR 0,52), complicações pulmonares (OR 0,41) e do tempo de intubação traqueal em 4,5 horas. Analgesia com opióides por via subaracnóidea não mostrou nenhum efeito sobre a mortalidade, incidência de infarto, disritmias, mortalidade e tempo de intubação traqueal, quando comparado com anestesia geral¹⁴⁰.

CONCLUSÕES

Até o momento, as modalidades de cardioproteção mais utilizadas em cirurgia cardíaca com CEC são a infusão de soluções de cardioplegia nas suas diversas modalidades e hipotermia regional e sistêmica, que conseguem efetivamente reduzir o consumo de oxigênio miocárdico e preservar a função contrátil. Nos pacientes submetidos à RM sem CEC, o pré-condicionamento isquêmico tem papel estabelecido, podendo ainda ser utilizado em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com CEC. Algumas substâncias como antagonistas beta-adrenérgicos, administrados sistêmica ou regionalmente têm demonstrado capacidade de proteção miocárdica às vezes comparável à proteção conferida pelas soluções cardioplégicas. As técnicas de anestesia regional, tidas como protetoras, não têm papel confirmado na cardioproteção. Por outro lado os anestésicos inalatórios e opióides mostraram importante papel na cardioproteção. A associação das técnicas de proteção miocárdica implementadas pela equipe de cirurgia e anestesia podem ter efeitos sinérgicos contribuindo para melhor preservação da função miocárdica e melhor evolução pós-operatória em cirurgia cardíaca.

Myocardial Protection in Cardiac Surgery

Luiz Marcelo Sá Malbouisson, TSA, M.D.; Luciana Moraes dos Santos, M.D.; José Otávio Costa Auler Jr, TSA, M.D.; Maria José Carvalho Carmona, TSA, M.D.

INTRODUCTION

Myocardial protection during cardiac surgery is defined as the set of strategies aiming at decreasing myocardial oxygen consumption adapting it to the momentary tissue supply and/or at making cardiac cells more resistant to ischemic episodes. The goal is to attenuate the magnitude of ischemia-reperfusion-induced injuries and their noxious early and late consequences, such as acute myocardial infarction (AMI), arrhythmias, ventricular dysfunction, cardiogenic shock and increased perioperative mortality.

The importance of limiting ischemia-reperfusion injuries has been discussed for more than three decades. Maroko et al., in 1971, have proposed that the extension and severity of tissue injury alter coronary occlusion were not determined at ischemia onset, but rather they could be changed by therapeutic manipulations during ischemia¹. Since then, a large number of experimental studies have investigated ischemic mechanisms and myocardial protection modalities. However, few therapeutic interventions have shown to be clinically effective.

Notwithstanding progresses in understanding what determines coronary blood flow, of the relationships between oxygen supply and demand and of cell mechanisms triggered by ischemia, there is still a high incidence of perioperative AMI, which varies from 3% to 30%, depending on the study².

Among myocardial protection modalities used during cardiac surgeries, drugs and anesthetic techniques improving tolerance to ischemia and contributing to protect myocardial function are becoming increasingly important for the clinical practice and may influence better postoperative outcomes.

The objective of this review was to address injury mechanisms and myocardial protection modalities with special emphasis to anesthetic techniques able to promote heart protection.

ISCHEMIA AND REPERFUSION INJURY

Myocardial ischemia triggers a series of cell events which start mildly and become progressive noxious with time. Although reperfusion is the final stage of the ischemic process and is essential to restore normal functions and cell survival, this may paradoxically amplify the damage secondary to ischemia. Clinically, it is impossible to separate one process from the other and since ischemia is often followed by reperfusion, cell injuries are indistinctly called ischemia-reperfusion injuries.

During ischemia, regional oxygen supply is beneath metabolic needs, resulting in depletion of adenosine triphosphate

(ATP) cell reserves. There is decreased efficiency of ATP-dependent sodium (Na^+) and potassium (K^+) pumps with increased levels of intracellular sodium. Intracellular ionic hydrogen (H^+) is built up as result of decreased excretion of metabolic residues, NADH_2 mitochondrial oxidation inhibition and ATP break down. Intracellular H^+ build up promotes increased H^+ for Na^+ exchange in an attempt to maintain cell pH, increasing intracellular Na^+ levels and promoting increased intracellular calcium (Ca^{2+}) levels due to the exchange of Na^+ for calcium^{3,4}.

Using intracellular calcium measurement techniques, Marban et al. have found increased intracellular calcium concentrations during ischemia and early reperfusion⁵. High intracellular Ca^{2+} levels activate protein kinases with degradation of proteins and phospholipids^{3,6} and decreased maximum calcium-dependent microfilament strength⁷. The production of neutrophils and mitochondria-derived free radicals also contributes for proteins and phospholipids degradation⁶, which are major constituents of cells and enzymes structure after ischemia is installed.

The post-ischemia injury seems to be amplified when coronary vessels are damaged. Edematous endothelial cells decrease gas exchange efficacy. Vascular smooth and endothelial muscles cells with abnormal function are unable to promote vasodilation and to match regional blood flow to momentary needs. Neutrophils play a central role in spreading cell injury. These cells are attracted by dysfunctional endothelial cells and migrate to the extravascular space releasing free radicals, cytokines and pro-inflammatory substances, with worsening of the endothelial, smooth muscles and myocytes injury⁸. There is also neutrophils and platelets aggregation with microvascular obstruction, contributing to supply/demand relationship mismatching⁶. One way to activate and scavenger neutrophils is their interaction with ICAM-1, L-selectine and CD11b/CD18 adhesion molecules, the expression of which is induced by ischemia-reperfusion injury⁸.

During reperfusion, H^+ is rapidly decreased reaching normal levels, and intracellular Na^+ is exchanged for extracellular Ca^{2+} to balance transmembrane electrochemical potentials, increasing intracellular calcium overload^{3,4}. Recent evidences suggest that intracellular calcium overload may activate selective proteolytic enzymes, the *calpains*, resulting in selective myofibrils proteolysis, and the time needed for damaged proteins synthesis would explain the time needed for myocardial function recovery after ischemia-reperfusion^{9,10}. In association with high intracellular calcium levels, there is major increase in oxygen free radicals due to reperfusion with oxygenated blood. Free radicals such as superoxide (O_2^-), hydroxyl (OH^-) and hydrogen peroxide (H_2O_2) are extremely reactive and indistinctly damage all cell components, increasing ischemia-induced cell injuries. Clinical consequences may go from reversible myocardial dysfunction persisting after reperfusion and known as myocardial stunning, to myocardial infarction^{3,11,12}.

ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY AND PERIOPERATIVE MYOCARDIAL COMPLICATIONS

Since the 1960s, the development of perioperative micro-infarctions related to cardiac surgery is admitted as a problem, which may lead to low cardiac output syndrome and death¹³. Some risk factors identified in patients submitted to coronary artery bypass (CAB) procedures, such as coronary disease severity, presence of collateral circulation, previous CAB, recent AMI, emergency procedure, aortic clamping beyond 100 minutes and inadequate myocardial protection, were directly related to perioperative AMI^{2,14}.

Perioperative AMI may be due to increased oxygen consumption at anesthetic induction or during postoperative recovery¹⁵. However, myocardial ischemia is more likely to develop during the surgical procedure itself. Ischemia during CPB is not solely related to coronary failure severity, but also to the type of myocardial protection, the cardioplegic solution infusion interval and the presence of myocardial hypertrophy. In patients submitted to valve procedures with no evidences of coronary failure, there may be significant CKMB increase in up to 40% of cases without significant manipulation of myocardial muscles¹⁶.

In spite of current perioperative myocardial protection techniques, up to 50% of patients submitted to CAB may release enzymes¹⁷, and mortality is related to the intensity of enzyme release¹⁸. Attempting to prevent undesirable CPB effects, CAB without CPB has been adopted as a feasible alternative to traditional surgery. During CAB without CPB, due to temporary coronary flow occlusion during anastomosis, ischemic preconditioning is the myocardial protection technique of choice.

However, even if the surgery is performed with a beating heart, perioperative AMI may develop in the grafted territory due to poor myocardial tolerance to ischemia, or in non-grafted regions. Although elderly patients submitted to coronary artery bypass, especially in re-operations, and with poor ventricular function, are major candidates to perioperative myocardial ischemia, this may be observed in all age brackets and different types of cardiac procedures.

MYOCARDIAL PROTECTION TECHNIQUES

Cardioplegia

Most widely used myocardial protection technique during coronary artery bypass is the infusion of hypothermic cardioplegic blood or crystalloid solution, being used in 84.3% of procedures with CPB, according to Karthik et al.¹⁹. Early reports on cardioplegia date from the 1950s, describing electrochemical cardiac arrest in diastole induced by potassium citrate solutions²⁰, allowing cardiac surgery on standstill and flaccid heart.

However, this solution was associated to high incidence of myocardial necrosis²¹. Cardioplegic solutions rich in potassium were abandoned in the mid 1970s, when it has been de-

tected that myocardial necrosis was related to its high concentration and hypertonicity²². Until the 1980s, hypothermic cardioplegic crystalloid solutions were the major myocardial protection technique during cardiac surgeries. As from the 1980s, studies have shown that cardioplegic blood solutions with potassium would promote more effective myocardial protection as compared to crystalloid solutions, fact observed by decrease in CK-MB release and in the incidence of perioperative infarction²³. Since then, blood cardioplegia has been the milestone of myocardial protection with defined role in intraoperative heart protection²⁴.

Most widely used cardioplegia administration technique is the intermittent antegrade infusion in the aorta, proximally to the heart, after aortic clamping, or direct infusion in coronary arteries sinus, especially in the presence of associated aortic valve disease. It has been recently proposed the infusion of retrograde cardioplegia in the coronary sinus ostium. This technique assumes the possibility of maintaining uninterrupted infusion and the distribution of cardioplegia to regions irrigated by stenotic coronary vessels, improving sub-endocardial protection²⁵. The *CABG Patch Trial* multicentric study has shown that the combination of intermittent antegrade and continuous retrograde cardioplegia would decrease the rate of postoperative cardiac complications as compared to both methods used alone in coronary patients with high surgical risk²⁶.

The optimal cardioplegic solution temperature is still controversial. Solutions below 15 °C seem to be more effective in decreasing myocardial oxygen consumption, production of lactates and cell hypoxia markers, as compared to solutions at room temperature. However, solutions around 27 °C seem to be related to better left ventricular function recovery in the immediate postoperative period²⁷, in addition to lower incidence of arrhythmias, lower need for defibrillation and less bleeding²⁸. Another controversial issue is the time interval between cardioplegic infusions, being 20 to 25 minutes the mean period adopted by surgeons. There is also no consensus on the optimal cardioplegic dose, as well as on the addition of substrates, such as L-arginine, anti-arrhythmics or beta-adrenergic antagonists^{29,30}.

Hypothermia

Therapeutic hypothermia is a different strategy to decrease myocardial injury secondary to ischemia during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. The mechanism of this myocardial protection is still not totally explained. Classic explanation is decreased oxygen consumption induced by decreased metabolic cell activity and enzyme reactions, which could limit ischemic zones in risky myocardial regions. In humans cooled to 32 °C, total oxygen consumption is decreased in 45% and is unrelated to changes in arterial oxygen saturation³¹. The increased affinity of oxygen by hemoglobin is compensated by increased blood solubility, maintaining coupled oxygen supply and demand. As temperature decreases, myocardial oxygen consumption also decreases, being below 1% at 12 °C³². This heart protective effect is independent

of hypothermia-induced bradycardia because it persists after heart rate normalization with a pacemaker³³⁻³⁵.

Decreased metabolic activity, however, does not seem to be the sole mechanism related to hypothermia-induced heart protection. Decreased lipidic peroxidase and free radicals production were described in a hyperthermia model. Globus et al. have shown that post-ischemic and post-traumatic hypothermia decreases extracellular levels of 2,3-dihydrobenzoic acid, which is an indicator of free radicals production³⁶. In ischemia models after neuro-trauma, mild hypothermia has induced major increase in anti-apoptotic Bcl 2 protein, which may attenuate the onset of cell apoptosis³⁷. In animal models and in isolated hearts it has been shown that hypothermia preserves cell ATP reserves during ischemia. It has also been shown in acute myocardial infarction animal models that heart protective effects of hypothermia included decrease in infarction size, preservation of microvascular flow and maintenance of cardiac output^{38,39}. Hypothermia intensity and duration are determined according to the surgical procedure. Notwithstanding beneficial hypothermia effects on organs protection, increased hypothermia time seems to have paradoxical effects, worsening myocardial injury induced by ischemia-reperfusion. Deep hypothermia for very long periods may exacerbate intracellular calcium overload and induce the formation of peroxides and oxygen reactive species^{40,41}. Other undesirable hypothermia side effects in patients submitted to heart surgery are electrolytic disorders, increased systemic vascular resistance, tachycardia, decreased metabolism and drugs clearance, coagulation disorders and immune suppression⁴²⁻⁴⁴.

Ischemic Preconditioning

Ischemic preconditioning is an endogenous adaptative and protective response against prolonged myocardial ischemia. This concept was proposed as from early observations by Murry et al., who have observed up to 75% decrease in infarction size after 40-minute occlusion of the left circumflex artery in animal model, when previous minor 5-minute occlusions of this same artery were performed^{45,46}. This fact was also observed in a series of models, going from isolated cardiomyocytes to in situ hearts, in different animal species⁴⁷⁻⁴⁹. Although being initially used to decrease infarction incidence and size, it has been observed that this myocardial protection modality could also decrease the incidence of post-ischemic reversible myocardial dysfunction⁵⁰ and coronary circulation dysfunction⁴⁷.

Different membrane receptors seem to be involved in the ischemic preconditioning phenomenon, including β receptors, opioid and adenosine receptors⁵¹⁻⁵⁴. The mechanisms by which ischemic preconditioning triggers the sequence of intracellular events which promotes myocardial protection against repeated ischemic injuries are still subject to massive investigation and are discussed under the section "preconditioning induced by halogenate inhalational anesthetics". Ischemic preconditioning assumes temporary blood flow arrest, may be protective in the presence of several ischemic in-

juries and play a beneficial role during cardiac procedures. Ghosh and Galinanes have investigated the effects of ischemic preconditioning during procedures with and without CPB. Ischemic preconditioning was achieved by aortic clamping for five minutes followed by 5 minutes reperfusion before the procedure. In patients submitted to CAB without CPB, ischemic preconditioning has promoted less postoperative troponin release⁵⁵. This heart protective technique may be used in CAB without CPB and in CAB with CPB¹⁹.

Preconditioning Induced by Halogenate Inhalational Anesthetics

Studies during the 1970s have shown strong evidences that volatile inhalational anesthetics protect myocardium against reversible and irreversible ischemic injuries. Bland et al. have shown that halothane decreased ST segment elevation in a canine model of short-duration occlusion of coronary arteries⁵⁶. This same group has also observed decreased infarction size in dogs when halothane was administered before coronary occlusion⁵⁷.

Wartier et al. have observed that dogs previously treated with 2% halothane or isoflurane would totally recover myocardial contractile function within 3 to 5 hours after myocardial ischemia, while there was only 50% contractility recovery 5 hours later in the control group⁵⁸. The same results were observed in different animal species^{59,60}. Heart protection has also been observed during cardioplegia-induced cardiac arrest and reperfusion in animal models under inhalational anesthetics^{61,62}. Mechanisms by which these drugs promote heart protection are not totally known and are issues under massive investigation, however they seem to mimic heart protection by ischemic preconditioning, being defined as anesthetic-induced preconditioning.

Halogenate agents decrease blood pressure, depress myocardial contractility, produce coronary vasodilation, delay electric stimulation conduction and attenuate sympathetic nervous system activity, which contributes to decreased myocardial oxygen consumption. However, other mechanisms different from matching oxygen supply and demand seem to be related to heart protection promoted by halogenate agents. Preservation of high-energy phosphates is one suggested hypothesis.

Freedman et al. have observed higher creatinine-phosphate and ATP concentrations in isolated heart model treated with enflurane before ischemia-reperfusion, as compared to control group⁶³. Similar results were observed with halothane and other halogenates agents⁶⁴. A different mechanism suggested to explain heart protection induced by halogenate agents is the modulation of cell calcium inflow. Some investigators have experimentally shown that halothane, isoflurane and enflurane decreased total cell calcium flow in rats⁶⁵ and Guinea pigs^{66,67}, and canine ventricular myocytes⁶⁸.

Eskinder et al. has observed that inhalational anesthetics promote decrease in peak electric potentials induced by calcium inflow through calcium channels type L and T in Purkinje fibers in isolated canine cells⁶⁹. The same authors have sug-

gested that these calcium channels located in the sarcoplasmic reticulum, are the major action sites for these anesthetics to modulate calcium inflow. Other proposed mechanisms to decrease cell calcium inflow induced by inhalational anesthetics are the inhibition of sodium-calcium pump⁷⁰ and increase in calcium channels expression in the membrane induced by ischemia-reperfusion⁶¹.

The opening of ATP-dependent potassium channels, decreasing action potential duration and attenuating membrane depolarization, could result in lower intracellular calcium levels during ischemic preconditioning and acute myocardial infarction⁷¹ and seems to be involved in heart protection induced by halogenate agents. ATP-dependent potassium channels inhibition by glibenclamide, specific blocker of these channels, was able to eliminate ATP conservation induced by isoflurane in dogs⁷². It has also been observed that the maintenance of myocardial contractility after ischemia in dogs inhaling isoflurane was partially inhibited by glibenclamide⁷³.

There is no consensus on which halogenate agent or inhaled concentration should be used to promote heart protection during cardiac procedures. Some authors have suggested that concentrations close to 1 MAC of different halogenate agents produce similar effects in terms of magnitude of myocardial protection⁷⁴. However, some studies have reported significant differences in myocardial protection intensity and in the action mechanisms of different halogenate agents⁷⁵⁻⁷⁸. To date, halogenate agents have shown consistent myocardial protection effects in animal models of ischemia-reperfusion, however there is no consensus on the agent and dose to be used during cardiac procedures.

Opioids Analgesics

Experimental animal studies have shown protection against ischemia-reperfusion by opioid receptors. The contribution of endogenous opioids to body adaptation to hypoxia was firstly reported by Mayfield et al., who have observed that D-Pen2-D-Pen5-Enkephaline, sigma receptors agonist, would increase tolerance and survival in mice submitted to severe hypoxia^{79,80}. It has also been observed that sigma receptor agonist D-Ala2-D-Leu5-Enkephaline, trigger for the hibernation of large animals, would induce protective effects in multiple preparations of organs, including isolated hearts for transplant⁸¹.

Schultz et al., in 1996, have show that 300 µg.kg⁻¹ morphine 30 minutes before anterior interventricular artery occlusion would decrease infarction zone from 54% to 12% in rats⁸². This morphine-induced decrease was also observed in isolated heart models, in situ hearts and cardiomyocytes⁸³⁻⁸⁵. Improved ventricular contractility after ischemia has also been observed with morphine and fentanyl⁸⁶.

The involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning, especially sigma receptors, has been observed in several animal species and in humans^{51,74,84,85,87}. Schultz et al., in 1995, have shown that naloxone would block opioid heart protective effects in rats submitted to ischemic precon-

ditioning, however with no effect in animals not submitted to preconditioning⁸⁸. In addition to participating in the triggering of the cascade of ischemic events, opioids seem also to mediate its memory phase in some animal species⁸⁹.

Heart protection induced by opioids seems to be modulated by the activation of cardiac receptors, regardless of the action of these drugs on central nervous system. Chien et al. have observed that a naloxone-derived quaternary opioid receptor antagonist, which does not cross blood-brain barrier, was able to totally block protective effects of ischemic preconditioning in isolated heart of rabbits⁹⁰. The mechanism by which opioids promote myocardial protection is still under investigation. It has been proposed that opioid-induced heart protection would be result of the activation of ATP-dependent potassium channels, possibly in the mitochondrial membrane^{85-87,91}. However, intracellular pathways which transduce sigma receptors stimulation effects to final effectors responsible for myocardial protection are not clear. Other opioid-induced intracellular heart protection pathways seem to be related to the activation of inhibitory G⁹² protein and C1 protein kinase^{84,91,93}.

Other Anesthetic Agents

Some studies have suggested that propofol might attenuate mechanical myocardial dysfunction after ischemia, infarction size and histological changes⁹⁴⁻⁹⁷. Due to its chemical structure similar to free radical kelating phenolic derived, such as vitamin E, propofol decreases free radicals concentration and their noxious effects⁹⁸. Other authors have described that propofol decreases cell ionic calcium inflow and attenuate neutrophils activity, intervening during critical phases of myocardial reperfusion^{99,100}.

It seems that propofol provides some level of myocardial protection when given during reperfusion in experimental models of isolated heart of rats¹⁰¹. However, propofol protective effect seems to be momentary, not being considered preconditioning or myocardial protection induced. The administration of blockers of intracellular transduction pathway related to ischemic preconditioning, such as glibenclamide, does not inhibit momentary propofol protective effects¹⁰¹. De Hert et al. have compared contractile myocardial function and myocardial injury markers in patients submitted to coronary artery bypass with CPB and anesthetized with propofol or sevoflurane and have observed that sevoflurane, but not propofol, was able to preserve postoperative myocardial function, with evidences of decreased myocardial injury after coronary artery bypass surgery¹⁰².

Xenon, an inhalational anesthetic drug experimentally used, has been implied in reversible myocardial dysfunction recovery in ischemia-reperfusion animal model. Animals treated with xenon have evolved with total recovery of ventricular wall thickening fraction, which is a myocardial contractility index, in up to 12 hours after surgery, as compared to the control group where thickening fraction was only back to pre-ischemic levels 48 hours after. Still in the group treated with xenon, there has been attenuation of post-ischemic

catecholamine release as compared to control group, which could have contributed to decrease post-ischemia oxygen consumption¹⁰³. However, there are no evidences of the clinical use of xenon for myocardial protection in humans. Notwithstanding the well established role of ketamine as anesthetic agent for congenital heart surgery in patients evolving with circulatory shock, this drug seems to block ischemic preconditioning^{104,105} and to intensify myocardial injury. Ketamine decreases 1, 4, 5 triphosphate inositol production¹⁰⁶ and inhibits ATP-dependent potassium channels in the sarcoplasmic membrane¹⁰⁷. Barbiturates have also been classified as possible inhibitors of myocardial protection induced by ischemic preconditioning¹⁰⁸.

Adjuvant Drugs

Different drugs have been investigated for direct administration in cardioplegic solution or for systemic administration before CPB. Beta-adrenergic antagonists are among drugs knowingly decreasing AMI injury, by decreasing myocardial oxygen consumption and sympathetic tone, and by stabilizing cell membranes¹⁰⁹. Beta-adrenergic antagonists in the early hours after AMI were clearly beneficial in decreasing mortality and AMI-related complications. Hours preceding surgery, the anesthetic-surgical procedure per se and CPB trigger massive adrenergic stimulation¹¹⁰. Since myocardial infarction during cardiac surgery may be related to perioperative tachycardia and ischemia, beta-adrenergic antagonists are particularly interesting¹¹¹, and may be used preventively before intervention or therapeutically during surgery¹¹².

The maintenance of beta-adrenergic antagonists until the day of the coronary artery bypass surgery was controversial^{113,114} and clinical research has brought arguments favoring this practice as of 1979. Similarly to non-cardiac surgeries, beta-adrenergic antagonists should be maintained until the day of the surgery¹¹⁵. Ponten et al.¹¹⁶ have shown in a randomized study that metoprolol withdrawal 60 hours before surgery was followed by preoperative AMI and perioperative tachycardia and ischemia. Similar results were observed by Chung et al.¹¹⁷. Studies by du Cailar et al.¹¹⁸ and Rao et al.¹¹⁹ have shown that preoperative propranolol has significantly lowered creatinophosphokinase MB fraction increase.

Oral 80 mg sotalol every 12 hours starting two hours before surgery has promoted 43% decrease in the incidence of post-operative supraventricular arrhythmias¹²⁰. Podesser et al. have shown that continuous intraoperative nifedipine infusion associated to 12 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ metoprolol, after CPB for 24 hours, has decreased the incidence of ischemia and supraventricular tachycardia¹²¹.

Slogoff et al.¹²² have compared, in a prospective non-randomized study, the incidence of ischemia in patients submitted to coronary artery bypass. Individuals treated with beta-adrenergic antagonists until the intervention presented less tachycardia or myocardial ischemia as compared to those receiving diltiazem or nifedipine. For the latter, the number of ischemic episodes was similar to patients not re-

ceiving beta-adrenergic antagonists or calcium channel blockers. The reason for the difference between beta-adrenergic antagonists and calcium channel blockers is still unknown¹¹².

However Kyosola et al.¹²³ have described a network of intra-axonal catecholamines in the right atrium of 16 out of 65 patients during cardiac surgery, and have shown that its presence is related to severe complications, such as arrhythmias lasting up to 2 weeks after surgery, myocardial infarction and death. According to Piriou et al., continuing the treatment with beta-adrenergic antagonists could have prevented these complications¹¹².

Although beta-adrenergic antagonists were effective in decreasing perioperative events in high-risk patients submitted to non cardiac surgery and to vascular surgery, no randomized study has yet evaluated whether this therapy is beneficial when used in the preoperative period of coronary artery bypass procedures¹²⁴. A therapeutic trial involving 60 patients submitted to CAB with CPB has shown that esmolol, beta-adrenergic antagonist with ultra-short action, used to decrease myocardial contractility during continuous normothermic coronary perfusion promotes myocardial protection comparable to blood or crystalloid cardioplegia¹²⁵.

As to α_2 receptor agonists, perioperative clonidine is effective in decreasing morbidity/mortality in patients submitted to non-cardiac surgeries¹²⁶. There are no evidences of heart protecting effects of α_2 -adrenergic agonists and further studies are needed to define the precise indication of such drugs for patients submitted to cardiac surgery. Loick et al. have observed that clonidine was less effective than high thoracic epidural anesthesia in decreasing perioperative stress via sympatholysis and troponin release in patients submitted to coronary artery bypass¹²⁷.

Experimental studies and small clinical trials have shown encouraging results of myocardial performance improvement in patients submitted to cardiac surgery with the infusion of glucose-insulin-potassium (GIK) solution¹²⁸⁻¹³⁰. The mechanism by which GIK solution promotes heart protection seems to be related to ATP-dependent potassium channel activity recovery since glucose decreases the activity of such channels¹²⁹.

Zhang et al. have observed that insulin infusion decreases apoptosis induced by ischemia and reperfusion¹³¹. However, notwithstanding the beneficial effect experimentally observed in small series, one study was unable to show the benefits of GIK in high-risk patients submitted to coronary artery bypass with CPB¹³². The same result was observed in patients submitted to CAB without CPB¹³⁰. On the other hand, strict control of perioperative glycemia both in diabetes and non-diabetes patients, may play a critical role in decreasing morbidity and mortality during this period¹³³.

Some authors have shown in experimental models that adenosine activates protein kinase C metabolic pathway, supposedly involved with myocardial protection induced by ischemic preconditioning. However, clinical trials with adenosine have not shown the expected benefits as compared to results obtained by experimental studies^{29,134}.

Thoracic Epidural Anesthesia

Thoracic epidural anesthesia with local anesthetics has been used to promote perioperative analgesia and decrease myocardial oxygen consumption by blocking T₁ to T₅ thoracic sympathetic fiber roots, which supply sympathetic innervation to the heart. Heart protection provided by thoracic epidural anesthesia is related to improved myocardial oxygen balance induced by sympathetic block, which decreases myocardial oxygen consumption secondary to bradycardia, decreases cardiac output and systemic vascular resistance, and improves regional perfusion with dilatation of post stenotic segments of partially obstructed arteries. Studies have shown that thoracic epidural anesthesia may attenuate endocrine-metabolic response secondary to surgery, with decrease in catecholamine release and serum levels, which contributes to decrease oxygen consumption¹³⁵. This improvement in myocardial oxygen balance is clinically observed by improved angina in coronary artery disease patients¹³⁶. Due to the efficiency of thoracic epidural analgesia, it is possible to decrease the doses of systemic opioids thus decreasing tracheal intubation time and pulmonary diseases in the postoperative period of cardiac surgeries¹³⁷⁻¹³⁹.

However, in spite of beneficial effects of thoracic epidural anesthesia on myocardial oxygen balance, no direct myocardial mechanism to increase tolerance to ischemia and reperfusion has been described. In a recent meta analysis with 15 trials and 1178 patients, thoracic epidural anesthesia for coronary artery bypass was not effective in decreasing mortality (0.7% versus 0.3% general anesthesia) or the incidence of myocardial infarction (2.3% versus 3.4% general anesthesia). On the other hand, there has been significant decrease in arrhythmias (OR 0.52), pulmonary complications (OR 0.41) and tracheal intubation time (4.5 hours). Spinal analgesia with opioids has had no effects on mortality, incidence of infarction, arrhythmias, mortality and tracheal intubation time as compared to general anesthesia¹⁴⁰.

CONCLUSIONS

To date, most widely used heart protection modalities during cardiac surgery with CPB are cardioplegic solutions infusion in their different modalities, and regional and systemic hypothermia, which effectively decrease myocardial oxygen consumption and preserve myocardial contractility. In patients submitted to CAB without CPB, ischemic preconditioning has a well-established role, being even used in patients submitted to cardiac surgery with CPB. Some substances, such as systemic or regional beta-adrenergic antagonists have shown to protect myocardial function sometimes similarly to the protection given by cardioplegic solutions. Regional anesthetic techniques, considered protective, play no confirmed role on heart protection. On the other hand, inhalational anesthetics and opioids play important roles in heart protection. The association of myocardial protection techniques implemented by surgical and anesthetic teams may have synergistic effects, contributing to better myocar-

dial function preservation and postoperative evolution in cardiac surgery.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE et al - Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation*, 1971;43:67-82.
02. Kloner RA, Rezkalla SH - Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol*, 2004;44:276-286.
03. Opie LH - Myocardial Reperfusion: New Ischemic Syndromes em: Opie LH - *The Heart. Physiology, from Cell to Circulation*. 3rd Ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998;563-588.
04. Opie LH - Oxygen Lack: Ischemia and Angina em: Opie LH - *The Heart. Physiology, from Cell to Circulation*. 3rd Ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998;515-541.
05. Marban E, Koretsune Y, Corretti M et al - Calcium and its role in myocardial cell injury during ischemia and reperfusion. *Circulation*, 1989;80:(Suppl6):IV17-22.
06. Maxwell SR, Lip GY - Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol*, 1997;58:95-117.
07. Bolli R - Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation*, 1990;82:723-738.
08. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J - The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 1999;43:860-878.
09. Perrin C, Ecarnot-Laubriet A, Vergely C et al - Calpain and caspase-3 inhibitors reduce infarct size and post-ischemic apoptosis in rat heart without modifying contractile recovery. *Cell Mol Biol*, 2003;49:497-505.
10. Friedrich P - The intriguing Ca²⁺ requirement of calpain activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004;323:1131-1133.
11. Bolli R, Marban E - Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev*, 1999;79:609-634.
12. Braunwald E, Kloner RA - The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 1982;66:1146-1149.
13. Morales AR, Fine G, Taber RE - Cardiac surgery and myocardial necrosis. *Arch Pathol*, 1967;83:71-79.
14. Greaves SC, Rutherford JD, Aranki SF et al - Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery. *Am Heart J*, 1996;132:572-578.
15. Lell WA, Walker DR, Blackstone EH et al - Evaluation of myocardial damage in patients undergoing coronary-artery bypass procedures with halothane-N₂O anesthesia and adjuvants. *Anesth Analg*, 1977;56:556-563.
16. Hultgren HN, Miyagawa M, Buch W et al - Ischemic myocardial injury during cardiopulmonary bypass surgery. *Am Heart J*, 1973;85:167-176.
17. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV et al - Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation*, 2001;104:2689-2693.
18. Mentzer RM Jr - Does size matter? What is your infarct rate after coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003;126:326-328.
19. Karthik S, Grayson AD, Oo AY et al - A survey of current myocardial protection practices during coronary artery bypass grafting. *Ann R Coll Surg Engl*, 2004;86:413-415.

20. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH et al - Elective cardiac arrest. *Lancet*, 1955;269:21-22.
21. Helmsworth JA, Kaplan S, Clark LC Jr et al - Myocardial injury associated with a systole induced with potassium citrate. *Ann Surg*, 1959;149:200-206.
22. Tyers GF, Todd GJ, Niebauer IM et al - The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery*, 1975;78:45-53.
23. Fremes SE, Christakis GT, Weisel RD et al - A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1984;88:726-741.
24. Robinson LA, Schwarz GD, Goddard DB et al - Myocardial protection for acquired heart disease surgery: results of a national survey. *Ann Thorac Surg*, 1995;59:361-372.
25. Nicolini F, Beghi C, Muscari C et al - Myocardial protection in adult cardiac surgery: current options and future challenges. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003;24:986-993.
26. Flack JE 3rd, Cook JR, May SJ 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(Suppl19):III84-III89.
27. Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD et al - Adequate distribution of warm cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;110:800-812.
28. Fromes Y, Fischer M, Duffet T - Cardioplégie tiède antérograde intermittente: vers une simplification de la protection myoquardique en chirurgie coronarienne. *J Chirurgie Thorac Cardiovasc*, 1997;3:11-16.
29. Rinne T, Harmoinen A, Kaukinen S - Esmolol cardioplegia in unstable coronary revascularisation patients. A randomised clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000;44:727-732.
30. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Corvera JS et al - Adenosine in myocardial protection in on-pump and off-pump cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2003;75:691-699.
31. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA - General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Ann Surg*, 1950;132:531-539.
32. Niazi SA, Lewis FJ - Effects of carbon dioxide on ventricular fibrillation and heart block during hypothermia in rats and dogs. *S Forum*, 1955;5:106-109.
33. Chien GL, Wolff RA, Davis RF et al - "Normothermic range" temperature affects myocardial infarct size. *Cardiovasc Res*, 1994;28:1014-1017.
34. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA - Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation*, 1997;96:1641-1646.
35. Hale SL, Kloner RA - Myocardial temperature in acute myocardial infarction: protection with mild regional hypothermia. *Am J Physiol*, 1997;273:220-227.
36. Globus MY, Busto R, Lin B et al - Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intransischemic brain temperature modulation. *J Neurochem*, 1995;65:1250-1256.
37. Zhang Z, Sobel RA, Cheng D et al - Mild hypothermia increases Bcl-2 protein expression following global cerebral ischemia. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001;95:75-85.
38. Dae MW, Gao DW, Sessler DI et al - Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002;282:1584-1591.
39. Dae MW, Gao DW, Ursell PC et al - Safety and efficacy of endovascular cooling and rewarming for induction and reversal of hypothermia in human-sized pigs. *Stroke*, 2003;34:734-738.
40. Kumar K, Wu X, Evans AT et al - The effect of hypothermia on induction of heat shock protein (HSP)-72 in ischemic brain. *Metab Brain Dis*, 1995;10:283-291.
41. Labow RS, Hendry PJ, Meek E et al - Temperature affects human cardiac sarcoplasmic reticulum energy-mediated calcium transport. *J Mol Cell Cardiol*, 1993;25:1161-1170.
42. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G et al - Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg*, 1987;205:175-181.
43. Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G et al - Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med*, 1995;23:698-704.
44. Shiozaki T, Hayakata T, Taneda M et al - A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. *J Neurosurg*, 2001;94:50-54.
45. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA - Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986;74:1124-1136.
46. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I et al - Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol*, 1986;251:1306-1315.
47. Rubino A, Yellon DM - Ischaemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart? *Trends Pharmacol Sci*, 2000;21:225-230.
48. Okubo S, Xi L, Bernardo NL et al - Myocardial preconditioning: basic concepts and potential mechanisms. *Mol Cell Biochem*, 1999;196:3-12.
49. Bernardo NL, D'Angelo M, Okubo S et al - Delayed ischemic preconditioning is mediated by opening of ATP-sensitive potassium channels in the rabbit heart. *Am J Physiol*, 1999;276:1323-1330.
50. Xuan YT, Tang XL, Banerjee S et al - Nuclear factor-kappa B plays an essential role in the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Circ Res*, 1999;84:1095-1109.
51. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ - Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (delta)-opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 1997;29:2187-2195.
52. Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ - Ischemic preconditioning is mediated by a peripheral opioid receptor mechanism in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 1997;29:1355-1362.
53. Carr CS, Hill RJ, Masamune H et al - Evidence for a role for both the adenosine A1 and A3 receptors in protection of isolated human atrial muscle against simulated ischaemia. *Cardiovasc Res*, 1997;36:52-59.
54. Cleveland JC Jr, Meldrum DR, Rowland RT et al - Adenosine preconditioning of human myocardium is dependent upon the ATP-sensitive K⁺ channel. *J Mol Cell Cardiol*, 1997;29:175-182.
55. Ghosh S, Galinanes M - Protection of the human heart with ischemic preconditioning during cardiac surgery: role of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003;126:133-142.
56. Bland JH, Lowenstein E - Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology*, 1976;45:287-293.
57. Davis RF, DeBoer LW, Rude RE et al - The effect of halothane anesthesia on myocardial necrosis, hemodynamic performance, and regional myocardial blood flow in dogs following coronary artery occlusion. *Anesthesiology*, 1983;59:402-411.

58. Warltier DC, al-Wathiqi MH, Kampine JP et al - Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology*, 1988;69:552-565.
59. Boutros A, Wang J, Capuano C - Isoflurane and halothane increase adenosine triphosphate preservation, but do not provide additive recovery of function after ischemia, in preconditioned rat hearts. *Anesthesiology*, 1997;86:109-117.
60. Matheussen M, Rusy BF, Van Aken H et al - Recovery of function and adenosine triphosphate metabolism following myocardial ischemia induced in the presence of volatile anesthetics. *Anesth Analg*, 1993;76:69-75.
61. Lochner A, Harper IS, Salie R et al - Halothane protects the isolated rat myocardium against excessive total intracellular calcium and structural damage during ischemia and reperfusion. *Anesth Analg*, 1994;79:226-233.
62. Preckel B, Thamer V, Schalack W - Beneficial effects of sevoflurane and desflurane against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest. *Can J Anaesth*, 1999;40:1076-1081.
63. Freedman BM, Hamm DP, Everson CT et al - Enflurane enhances postischemic functional recovery in the isolated rat heart. *Anesthesiology*, 1985;62:29-33.
64. Coetzee A - Comparison of the effects of propofol and halothane on acute myocardial ischaemia and myocardial reperfusion injury. *S Afr Med J*, 1996;86:(Suppl2):85-90.
65. Ikemoto Y, Yatani A, Arimura H et al - Reduction of the slow inward current of isolated rat ventricular cells by thiamylal and halothane. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1985;29:583-586.
66. Terrar DA, Victory JG - Isoflurane depresses membrane currents associated with contraction in myocytes isolated from guinea-pig ventricle. *Anesthesiology*, 1988;69:742-749.
67. Terrar DA, Victory JG - Influence of halothane on electrical coupling in cell pairs isolated from guinea-pig ventricle. *Br J Pharmacol*, 1988;94:509-514.
68. Bosnjak ZJ, Supan FD, Rusch NJ - The effects of halothane, enflurane, and isoflurane on calcium current in isolated canine ventricular cells. *Anesthesiology*, 1991;74:340-345.
69. Eskinder H, Rusch NJ, Supan FD et al - The effects of volatile anesthetics on L- and T-type calcium channel currents in canine cardiac Purkinje cells. *Anesthesiology*, 1991;74:919-926.
70. Connelly TJ, Coronado R - Activation of the Ca²⁺ release channel of cardiac sarcoplasmic reticulum by volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 1994;81:459-469.
71. Cavero I, Djellas Y, Guillon JM - Ischemic myocardial cell protection conferred by the opening of ATP-sensitive potassium channels. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1995;9:(Suppl2):245-255.
72. Nakayama M, Fujita S, Kanaya N et al - Blockade of ATP-sensitive K⁺ channel abolishes the anti-ischemic effects of isoflurane in dog hearts. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:531-535.
73. Kersten JR, Lowe D, Hettrick DA et al - Glyburide, a KATP channel antagonist, attenuates the cardioprotective effects of isoflurane in stunned myocardium. *Anesth Analg*, 1996;83:27-33.
74. Kato R, Foex P - Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologists. *Can J Anaesth*, 2002;49:777-791.
75. Preckel B, Schlack W, Comfere T et al - Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth*, 1998;81:905-912.
76. Preckel B, Schlack W, Thamer V - Enflurane and isoflurane, but not halothane, protect against myocardial reperfusion injury after cardioplegic arrest with HTK solution in the isolated rat heart. *Anesth Analg*, 1998;87:1221-1227.
77. Conradie S, Coetzee A, Coetzee J - Anesthetic modulation of myocardial ischemia and reperfusion injury in pigs: comparison between halothane and sevoflurane. *Can J Anaesth*, 1999;46:71-81.
78. Roscoe AK, Christensen JD, Lynch C 3rd - Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology*, 2000;92:1692-1701.
79. Mayfield KP, D'Alecy LG - Role of endogenous opioid peptides in the acute adaptation to hypoxia. *Brain Res*, 1992;582:226-231.
80. Mayfield KP, D'Alecy LG - Delta-1 opioid agonist acutely increases hypoxic tolerance. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994;268:683-688.
81. Chien S, Oeltgen PR, Diana JN et al - Extension of tissue survival time in multiorgan block preparation with a delta opioid DADLE ([D-Ala², D-Leu⁵]-enkephalin). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994;107:964-967.
82. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ - Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res*, 1996;78:1100-1104.
83. Takasaki Y, Wolff RA, Chien GL et al - Met5-enkephalin protects isolated adult rabbit cardiomyocytes via delta-opioid receptors. *Am J Physiol*, 1999;277:2442-2450.
84. Miki T, Cohen MV, Downey JM - Opioid receptor contributes to ischemic preconditioning through protein kinase C activation in rabbits. *Mol Cell Biochem*, 1998;186:3-12.
85. Liang BT, Gross GJ - Direct preconditioning of cardiac myocytes via opioid receptors and KATP channels. *Circ Res*, 1999;84:1396-1400.
86. Kato R, Ross S, Foex P - Fentanyl protects the heart against ischaemic injury via opioid receptors, adenosine A1 receptors and KATP channel linked mechanisms in rats. *Br J Anaesth*, 2000;84:204-214.
87. Bell SP, Sack MN, Patel A et al - Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36:2296-2302.
88. Schultz JE, Rose E, Yao Z et al - Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol*, 1995;268:2157-2161.
89. Chien GL, Van Winkle DM - Naloxone blockade of myocardial ischemic preconditioning is stereoselective. *J Mol Cell Cardiol*, 1996;28:1895-1900.
90. Chien GL, Mohtadi K, Wolff RA et al - Naloxone blockade of myocardial ischemic preconditioning does not require central nervous system participation. *Basic Res Cardiol*, 1999;94:136-143.
91. Huh J, Gross GJ, Nagase H et al - Protection of cardiac myocytes via delta(1)-opioid receptors, protein kinase C, and mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001;280:H377-H383.
92. Schultz Je-J, Hsu AK, Nagase H et al - TAN-67, a delta 1-opioid receptor agonist, reduces infarct size via activation of Gi/o proteins and KATP channels. *Am J Physiol*, 1998;274:H909-H914.
93. Kato R, Foex P - Fentanyl reduces infarction but not stunning via delta-opioid receptors and protein kinase C in rats. *Br J Anaesth*, 2000;84:608-614.
94. Javadov SA, Lim KH, Kerr PM et al - Protection of hearts from reperfusion injury by propofol is associated with inhibition of the mitochondrial permeability transition. *Cardiovasc Res*, 2000;45:360-369.
95. Ko SH, Yu CW, Lee SK et al - Propofol attenuates ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Anesth Analg*, 1997;85:719-724.

96. Kokita N, Hara A, Abiko Y et al - Propofol improves functional and metabolic recovery in ischemic reperfused isolated rat hearts. *Anesth Analg*, 1998;86:252-258.
97. Yoo KY, Yang SY, Lee J et al - Intracoronary propofol attenuates myocardial but not coronary endothelial dysfunction after brief ischaemia and reperfusion in dogs. *Br J Anaesth*, 1999;82:90-96.
98. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ et al - The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth*, 1992;68:613-618.
99. Nakae Y, Fujita S, Namiki A - Propofol inhibits Ca(2+) transients but not contraction in intact beating guinea pig hearts. *Anesth Analg*, 2000;90:1286-1292.
100. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR - The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg*, 1998;86:1289-1293.
101. Mathur S, Farhangkhgoee P, Karmazyn M - Cardioprotective effects of propofol and sevoflurane in ischemic and reperfused rat hearts: role of K(ATP) channels and interaction with the sodium-hydrogen exchange inhibitor HOE 642 (cariporide). *Anesthesiology*, 1999;91:1349-1360.
102. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E et al - Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology*, 2002;97:42-49.
103. Hartlage MA, Berendes E, Van Aken H et al - Xenon improves recovery from myocardial stunning in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg*, 2004;99:655-664.
104. Mullenheim J, Rulands R, Wietschorke T et al - Late preconditioning is blocked by racemic ketamine, but not by S(+)-ketamine. *Anesth Analg*, 2001;93:265-270.
105. Mullenheim J, Frassdorf J, Preckel B et al - Ketamine, but not S(+)-ketamine, blocks ischemic preconditioning in rabbit hearts in vivo. *Anesthesiology*, 2001;94:630-636.
106. Kudoh A, Matsuki A - Ketamine inhibits inositol 1,4,5-trisphosphate production depending on the extracellular Ca²⁺ concentration in neonatal rat cardiomyocytes. *Anesth Analg*, 1999;89:1417-1422.
107. Ko SH, Lee SK, Han YJ et al - Blockade of myocardial ATP-sensitive potassium channels by ketamine. *Anesthesiology*, 1997;87:68-74.
108. Tsutsumi Y, Oshita S, Kitahata H et al - Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels by thiamylal in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology*, 2000;92:1154-1159.
109. Khandoudi N, Percevault-Albadine J, Bril A - Comparative effects of carvedilol and metoprolol on cardiac ischemia-reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998;32:443-451.
110. Hoar PF, Stone JG, Faltas AN et al - Hemodynamic and adrenergic responses to anesthesia and operation for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980;80:242-248.
111. Slogoff S, Keats AS - Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology*, 1985;62:107-114.
112. Piriou V, Aouifi A, Lehot JJ - Perioperative beta-blockers. Part two: therapeutic indications. *Can J Anaesth*, 2000;47:664-672.
113. Viljoen JF, Estafanous FG, Kellner GA - Propranolol and cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1972;64:826-830.
114. Faulkner SL, Hopkins JT, Boerth RC et al - Time required for complete recovery from chronic propranolol therapy. *N Engl J Med*, 1973;289:607-609.
115. Fontaine B, Bertrandias E, Tournay D et al - Anesthesia for aorto-coronary bypass. *Ann Anesthesiol Fr*, 1979;20:411-419.
116. Ponten J, Haggendal J, Milocco I et al - Long-term metoprolol therapy and neuroleptanesthesia in coronary artery surgery: withdrawal versus maintenance of beta 1-adrenoreceptor blockade. *Anesth Analg*, 1983;62:380-390.
117. Chung F, Houston PL, Cheng DC et al - Calcium channel blockade does not offer adequate protection from perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology*, 1988;69:343-347.
118. du Cailar C, Maille JG, Jones W et al - MB creatine kinase and the evaluation of myocardial injury following aortocoronary bypass operation. *Ann Thorac Surg*, 1980;29:8-14.
119. Rao PS, Brock FE, Cleary K et al - Effect of intraoperative propranolol on serum creatinine kinase MB release in patients having elective cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1984;88:562-566.
120. Pfisterer ME, Kloter-Weber UC, Huber M et al - Prevention of supraventricular tachyarrhythmias after open heart operation by low-dose sotalol: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg*, 1997;64:1113-1119.
121. Podesser BK, Schwarzacher S, Zwoelfer W et al - Comparison of perioperative myocardial protection with nifedipine versus nifedipine and metoprolol in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;110:1461-1469.
122. Slogoff S, Keats AS - Does chronic treatment with calcium entry blocking drugs reduce perioperative myocardial ischemia? *Anesthesiology*, 1988;68:676-680.
123. Kyosola K, Mattila T, Harjula A et al - Life-threatening complications of cardiac operations and occurrence of myocardial catecholamine bombs. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1988;95:334-339.
124. Ferguson TB Jr, Coombs LP, Peterson ED - Preoperative beta-blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *JAMA*, 2002;287:2221-2227.
125. Mehlhorn U, Sauer H, Kuhn-Regnier F et al - Myocardial beta-blockade as an alternative to cardioplegic arrest during coronary artery surgery. *Cardiovasc Surg*, 1999;7:549-557.
126. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A et al - Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 2004;101:284-293.
127. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H et al - High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg*, 1999;88:701-709.
128. Rao V, Merante F, Weisel RD et al - Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998;116:485-494.
129. LaDisa JF Jr, Krolikowski JG, Pagel PS et al - Cardioprotection by glucose-insulin-potassium: dependence on KATP channel opening and blood glucose concentration before ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004;287:601-607.
130. Lell WA, Nielsen VG, McGiffin DC et al - Glucose-insulin-potassium infusion for myocardial protection during off-pump coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*, 2002;73:1246-1251.
131. Zhang HF, Fan Q, Qian XX et al - Role of insulin in the anti-apoptotic effect of glucose-insulin-potassium in rabbits with acute myocardial ischemia and reperfusion. *Apoptosis*, 2004;9:777-783.
132. Bruemmer-Smith S, Avidan MS, Harris B et al - Glucose, insulin and potassium for heart protection during cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2002;88:489-495.
133. Gu W, Pagel PS, Wartler DC et al - Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Anesthesiology*, 2003;98:774-779.
134. Belhomme D, Peynet J, Florens E et al - Is adenosine preconditioning truly cardioprotective in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg*, 2000;70:590-594.

135. Kirno K, Friberg P, Grzegorzczak A et al - Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic activity, myocardial blood flow and metabolism, and central hemodynamics. *Anesth Analg*, 1994;79:1075-1081.
136. Gramling-Babb PM, Zile MR, Reeves ST - Preliminary report on high thoracic epidural analgesia: relationship between its therapeutic effects and myocardial blood flow as assessed by stress thallium distribution. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000;14:657-661.
137. Chaney MA - Benefits of neuraxial anesthesia in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997;11:808-809.
138. Grass JA - The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome. *Anesthesiol Clin North America*, 2000;18:407-428.
139. Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA et al - A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg*, 2001;93:528-535.
140. Liu SS, Block BM, Wu CL - Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 2004;101:153-161.

RESUMEN

Malbouisson LMS, Santos LM, Auler Jr JOC, Carmona MJC - Protección Miocárdica en Cirugía Cardíaca

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *La protección miocárdica define el conjunto de estrategias que tienen por objetivo atenuar la intensidad de la lesión de isquemia-reperfusión miocárdica durante la cirugía cardíaca y sus consecuencias sobre la función miocárdica. Un mejor entendimiento de los fenómenos fisiopatológicos relacionados a la isquemia-reperfusión miocárdica y de la cardioprotección promovida por determinados fármacos y técnicas anestésicas ha dado al anestesiólogo un papel importante en la protección miocárdica durante el procedimiento quirúrgico. El objetivo de esta revisión fue abordar los mecanismos de la lesión miocárdica y las modalidades de protección miocárdica con enfoque para la técnica anestésica.*

CONTENIDO: *Son abordados los mecanismos de lesión miocárdica durante los eventos de isquemia-reperfusión y sus consecuencias clínicas así como las técnicas de protección realizadas durante la cirugía cardíaca. Énfasis especial fue dada a los fármacos y técnicas anestésicas, como anestésicos halogenados, opioides y fármacos adyuvantes, pues éstos han mostrado efectos cardioprotectores en cirugía cardíaca.*

CONCLUSIONES: *La asociación de la técnica anestésica adecuada con agentes anestésicos cardioprotectores a las técnicas habituales de protección miocárdica realizadas por el cirujano puede aportar para la prevención de disfunción miocárdica y promover mejor recuperación en el período pos-operatorio.*