

Modes of induced cardiac arrest: hyperkalemia and hypocalcemia - Literature review

Modalidades de parada cardíaca induzida: hipercalemia e hipocalcemia - revisão de literatura

Marcos Aurélio Barboza de Oliveira¹, MD, MsC; Antônio Carlos Brandi², MD; Carlos Alberto dos Santos², MD; Paulo Henrique Hussein Botelho², MD; José Luis Lasso Cortez³, MD; Domingo Marcolino Braile⁴, MsC, PhD

DOI: 10.5935/1678-9741.20140074

RBCCV 44205-1572

Abstract

The entry of sodium and calcium play a key effect on myocyte subjected to cardiac arrest by hyperkalemia. They cause cell swelling, acidosis, consumption of adenosine triphosphate and trigger programmed cell death. Cardiac arrest caused by hypocalcemia maintains intracellular adenosine triphosphate levels, improves diastolic performance and reduces oxygen consumption, which can be translated into better protection to myocyte injury induced by cardiac arrest.

Descriptors: Heart Arrest, Induced. Myocardial Ischemia. Hyperkalemia. Hypocalcemia.

Resumo

A entrada de sódio e cálcio desempenham efeito chave no miócito submetido à parada cardíaca por hiperpotassemia. Eles provocam edema celular, acidose, consumo de trifosfato de adenosina e desencadeiam processo de morte celular programada. A parada cardíaca provocada por hipocalcemia mantém os níveis intracelulares de trifosfato de adenosina, melhora o rendimento diastólico e reduz o consumo de oxigênio, o que pode ser traduzido em melhor proteção do miócito às lesões provocadas pela parada cardíaca induzida.

Descritores: Parada Cardíaca Induzida. Isquemia Miocárdica. Hiperpotassemia. Hipocalcemia.

INTRODUÇÃO

As primeiras operações cardíacas eram realizadas com o coração batendo, limitando-se a correção de enfermidades mais simples como sutura de ferimentos cardíacos, drenagem pericárdica e fechamento de canal arterial. Nessa época, as complicações eram relacionadas à depressão miocárdica^[1,2]. Em 1953, John Gibbon realizou a primeira cirurgia cardíaca a céu aberto, tornando possível a abordagem de doenças intracardíacas^[3] com a utilização de substâncias que produziam parada cardíaca controlada, chamadas genericamente agentes cardioplégicos^[4].

Diversos métodos de proteção miocárdica apresentam resultados satisfatórios, mas, apesar disso, nenhum deles pode ser considerado ideal. O agente cardioplégico ideal necessita cumprir os seguintes requisitos^[5]:

1. Parada cardíaca: indução rápida e eficaz da parada cardíaca com o miocárdio relaxado e com o mínimo de consumo de ATP;
2. Proteção miocárdica: efeitos protetores para retardar a lesão celular irreversível causada pela isquemia global e limitar a extensão da lesão de reperfusão;
3. Reversibilidade: reversão imediata da parada cardíaca

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil; Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV), Santa Casa Votuporanga, Votuporanga, SP, Brasil.

²Hospital de Base São José do Rio Preto. São José do Rio Preto, SP, Brasil.

³Santa Casa Votuporanga, Votuporanga, SP, Brasil.

⁴Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Não houve suporte financeiro.

Endereço para correspondência:
Marcos Aurélio Barboza de Oliveira
Avenida República do Líbano, 2700, casa 80 - São José do Rio Preto, SP, Brasil - CEP: 15092-440
E-mail: m_aurelio@sbccv.org.br

Abreviaturas, acrônimos & símbolos	
ATP	Trifosfato de adenosina
CEC	Circulação extracorpórea
HTK	Histidina-triptofano-cetoglutarato
Em	Potencial de repouso
CPK	Creatinofosquinase

com frequência cardíaca e força de contração, possibilitando “desmame” precoce da circulação extracorpórea (CEC);

4. Baixa toxicidade: meia-vida curta sem efeitos tóxicos em outros sistemas ou aparelhos após a descontinuidade da CEC;

5. Permitir boa visualização do campo operatório.

Diante desse contexto, o objetivo do presente trabalho é tecer algumas considerações bioquímicas e fisiológicas a respeito das modalidades de cardioplegia hipercalemica e hipocalcêmica.

Cardioplegia hipercalemica

Em 1955, Melrose et al.^[6] introduziram a perfusão miocárdica com solução cardioplégica cristalóide hipotérmica com citrato de potássio a 2,5%, mas logo abandonaram essa técnica devido à necrose miocárdica e morte de diversos pacientes. Gay & Ebert^[7], reintroduzindo essa mesma técnica, porém com concentrações menores de potássio, conseguiram benefícios metabólicos e funcionais para o miocárdio, sem qualquer alteração estrutural aparente. A partir desses resultados, começou o uso generalizado da solução rica em potássio, cristalóide e hipotérmica para proteção miocárdica. Em 1975, a solução St. Thomas foi introduzida por Hearse et al.^[8], usando cloreto de potássio com concentrações de 10-30 mM. Essas soluções aboliram o problema do “stone heart” e soluções com potássio em concentração adequada para parada cardíaca foram consideradas o *gold standard* na proteção miocárdica^[9,10].

Entretanto, posteriormente o seu uso foi correlacionado por Cohen et al.^[11] com disfunção miocárdica pós-operatória devido à falha em proteger completamente o miocárdio da isquemia e lesão de reperfusão, levando diversos autores a pesquisar soluções alternativas mais seguras para os pacientes.

Vias metabólicas da cardioplegia hipercalemica

O potássio extracelular elevado (10-40mM) altera o potencial de repouso (Em) dos miócitos de -85mV para uma faixa entre -65mV e -40mV, inativando os canais rápidos de sódio. Esse novo “Em” bloqueia a condução do potencial de ação miocárdico, induzindo assim a parada cardíaca despolarizada. Entretanto, ela não inativa completamente os canais lentos de sódio (janela do sódio), aumentando sua concentração intracelular de maneira lenta (Figura 1)^[5,10,12].

Associado a isso, o canal de cálcio tipo L (dihidropiridínico), que é ativado com “Em” entre -20mV a -30mV, faz com

que o cálcio adentre o citosol^[13], fenômeno esse chamado de janela do cálcio^[5]. A seguir, a bomba antiporte Na⁺/Ca₂⁺ é ativada ao contrário, retirando sódio do intracelular e internalizando o íon cálcio. Íons H⁺ (decorrentes de isquemia) saíram da célula pela bomba antiporte Na⁺/H⁺, contribuindo para a entrada de ainda mais íons sódio (Figura 1)^[5,10].

A bomba Na⁺/K⁺ será inibida pela concentração elevada do potássio extracelular, acidose e hipotermia, permitindo com que o nível de Na intracelular permaneça elevado, perpetuando a ação da bomba antiporte Na⁺/Ca₂⁺ funcionando ao contrário. Esse panorama intracelular de cálcio elevado leva a contração do miócito mesmo sem deflagrar potencial de ação, com gasto energético. O sódio elevado produz edema celular e citólise no momento da reperfusão^[5]. Assim, a cardioplegia hipercalemica não consegue inibir a entrada de cálcio na célula miocárdica e nem evitar seus efeitos negativos (Figura 1)^[12,13].

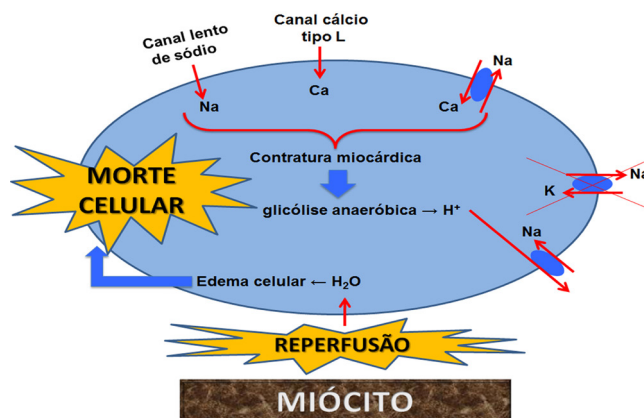


Fig. 1 - Desenho esquemático das vias metabólicas da cardioplegia hipercalemica lesiva ao miócito.

Fisiologia do cálcio na fibra cardíaca

O cálcio age como efetor na fibra cardíaca, conectando a fase de contração ventricular com a de excitação pelo potencial de ação. Tal mecanismo é chamado de acoplamento excitação-contração^[14]. A célula muscular estriada esquelética também possui esse mecanismo, porém na fibra cardíaca há algumas diferenças que têm efeitos importantes sobre as características de sua contração^[15].

Como no músculo esquelético, quando um potencial de ação passa sobre a membrana do miocárdio, também se espalha para o interior da fibra muscular cardíaca ao longo das membranas dos túbulos T. Os potenciais dos túbulos T, por sua vez, causam a liberação instantânea de íons cálcio das cisternas do retículo sarcoplasmático para o interior do sarcoplasma muscular. Os íons cálcio então se difundem, em alguns milésimos de segundo, para as miofibrilas, onde catalisam as reações químicas que promovem o deslizamento

dos filamentos de actina e miosina entre si; isso, por sua vez, produz a contração muscular. Até aqui, esse mecanismo de acoplamento excitação-contração é o mesmo que o do músculo esquelético, mas nesse momento começa a surgir uma diferença fundamental. Além dos íons cálcio liberados no sarcoplasma a partir das cisternas do retículo sarcoplasmático, grandes quantidades de cálcio também se difundem durante o potencial de ação dos túbulos T para o sarcoplasma^[15].

De fato, sem esse cálcio extra dos túbulos T, é provável que a força de contração do músculo cardíaco fosse consideravelmente reduzida, uma vez que as cisternas do músculo cardíaco são menos desenvolvidas que as do músculo esquelético e não armazenam cálcio suficiente para produzir contração efetiva. Por outro lado, os túbulos T do músculo cardíaco têm diâmetro cinco vezes maior que os do esquelético; no interior do túbulo T há quantidade grande de mucopolissacarídeos carregados eletronegativamente e que fixam depósito abundante de íons cálcio, mantendo-o sempre disponível para difusão no interior da fibra muscular cardíaca quando ocorre potencial de ação no túbulo T. Esse suprimento extra de cálcio a partir dos túbulos é pelo menos um dos fatores que prolongam o potencial de ação do músculo cardíaco e mantem sua contração durante 1/3 de segundo, em vez de 1/10 desse tempo, como ocorre no músculo esquelético^[15].

No final do platô do potencial de ação, o suprimento de novos íons cálcio para o interior da fibra muscular é subitamente interrompida e os íons no sarcoplasma são rapidamente bombeados de volta para o retículo sarcoplasmático e túbulos T, finalizando assim a contração até que ocorra novo potencial de ação^[15].

É de especial interesse o fato de que a força de contração do músculo cardíaco dependa da concentração de íons cálcio nos líquidos extracelulares, o que normalmente não é o que ocorre com o músculo estriado. A provável razão disso é que a quantidade de íons cálcio nos túbulos T é diretamente proporcional à sua concentração no líquido extracelular. Consequentemente, a disponibilidade de íons cálcio para causar contração do músculo cardíaco depende diretamente da presença desses íons no líquido extracelular^[15].

Cardioplegia hipocalcêmica

O meio extracelular sem cálcio impede a sua internalização tanto por via membrana celular como via retículo sarcoplasmático, evitando que haja contração dos miofilamentos. Mesmo havendo potencial de ação, não há contração do miocárdio^[5].

Investigando o efeito da solução de cardioplegia hipocalcêmica em corações imaturos de ovelhas submetidos à isquemia e hipotermia, Aoki et al.^[16] verificaram que com concentração fisiológica de cálcio houve piora da função ventricular esquerda e da função diastólica, aumento do consumo de oxigênio e da resistência vascular coronariana quando comparado com hipocalcemia, indicando que níveis baixos de cálcio protegeram o coração dos efeitos deletérios da hipotermia e isquemia.

Baker et al.^[17], comparando efeitos de diversas concentrações de cálcio na solução de St. Thomas em corações imaturos de coelho, constataram que quanto menor a concentração de cálcio menor foi a concentração de creatinafosfoquinase (CPK), mas a recuperação do fluxo aórtico não teve a mesma distribuição. Seu comportamento foi parabólico com zênite em 0,3 mmol/L, quando o coração obteve seus maiores valores de fluxo aórtico.

Na comparação entre soluções hipocalcêmica e normocalcêmica na cardioplegia sanguínea em corações imaturos isquêmicos ou não de porcos em CEC, Bolling et al.^[18] observaram que o grupo sem isquemia foi beneficiado independentemente do tipo de cardioplegia; no grupo isquêmico houve piora da função miocárdica, dos níveis de ATP e aumento da resistência vascular coronariana naqueles tratados com cardioplegia normocalcêmica, enquanto na hipocalcêmica foram obtidos os mesmos valores do grupo sem isquemia, indicando que a hipocalcemia protegeu o coração da isquemia.

Avaliando o consumo de oxigênio em corações de ratos submetidos à cardioplegia hipocalcêmica ou hipercalemica, Burkhoff et al.^[19] averiguaram que o grupo hipocalcêmico apresentou consumo menor de oxigênio quando comparado ao que utilizou solução rica em potássio.

Kronon et al.^[20] concluíram que solução cardioplégica com concentração fisiológica de cálcio é deletéria para corações imaturos de porcos, exceto quando magnésio foi incluído na solução (10 mEq/L), sendo o miocárdio protegido dos efeitos deletérios do cálcio. Em outro trabalho, os mesmos autores verificaram que quando o magnésio (tanto 5-6 mEq/L quanto 10-12 mEq/L) foi adicionado à solução hipocalcêmica houve melhora significativa na contração miocárdica e redução da rigidez diastólica^[21].

Mori et al.^[22] relataram melhor recuperação da primeira derivada da pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (dP/dt), fluxo coronário, valores menores de CPK e menor edema celular em corações de coelho submetidos à cardioplegia com baixo teor de cálcio (0,5 mmol/L) quando comparado com solução sem cálcio.

Robinson et al.^[23], utilizando concentração de cálcio da solução de St. Thomas (0,6 mmol/L), constataram melhora da recuperação do fluxo aórtico em 64%, CPK reduzida em 84% e arritmias de reperfusão pós-isquêmica também reduzidas, com retorno ao ritmo sinusal mais rápido que no grupo com a solução habitual.

Em corações imaturos de coelhos com concentrações de cálcio entre 0,6 e 1,2 mmol/L submetidos a 1h de isquemia normotérmica, Zweng et al.^[24] relataram melhor recuperação do fluxo aórtico, pressão desenvolvida e dP/dt.

Diversos autores apontam que a cardioplegia sem cálcio está associada à recuperação pior da função cardíaca^[22,24-26] e dos fluxos coronário^[22] e aórtico^[24], ao aumento da creatinafosfoquinase^[22,25] e edema celular^[22]. Tais alterações ocorrem devido ao fenômeno denominado “paradoxo do cálcio”, o

que não ocorre quando adicionamos quantidade pequena de cálcio à solução^[14,27].

Um exemplo de solução hipocalcêmica é a solução de Bretschneider. Além de adicionar traços de cálcio, também incorpora benefícios da histidina, triptofano, cetoglutarato e manitol.

A histidina (aminoácido) atua como sistema tampão na solução de modo dependente da temperatura. Quando colocada à temperatura de 22°C, a histidina mantém o pH entre 7,02-7,20, ao passo que quando a temperatura é de 4°C, o pH fica em torno de 7,40. Isso significa que a temperatura ideal da solução é de 4°C, pois mantém o pH em nível fisiológico. Esse aminoácido também inibe as metaloproteinases de matriz, responsáveis pelo desenvolvimento da lesão tecidual durante a preservação a frio. Além disso, a histidina também age como impermeante de membrana celular, potencializando o efeito osmótico do manitol^[28].

O triptofano contribui para manutenção da integridade das membranas celulares^[28]. Hachida et al.^[29] relataram que a ausência do triptofano na solução provocou decréscimo significativo na pressão máxima desenvolvida e do fluxo sanguíneo coronariano.

Hachida et al.^[29] também avaliaram a ausência do cetoglutarato na solução, o que resultou em decréscimo da pressão máxima desenvolvida e aumento da fração MB da creatinofosfoquinase, ambos de maneira significativa.

CONCLUSÃO

A cardioplegia hipocalcêmica é segura na proteção ao miócito tanto em corações imaturos como em mais velhos, pois evita depleção do ATP e acidose, e está associada a boa recuperação da função ventricular. Soluções cardioplégicas hipocalcêmicas como a histidina-triptofano-cetoglutarato têm sido utilizadas rotineiramente em cirurgias cardíacas ao redor do mundo, mas ainda não é a solução ideal. Novas pesquisas ainda são necessárias para obtermos uma cardioplegia que seja ao mesmo tempo de ação rápida, atóxica, de rápida metabolização, que promova boa visualização do campo operatório e proteja adequadamente o miócito.

Papéis & responsabilidades dos autores	
MABO	Análise e/ou interpretação dos dados; Análise estatística; Aprovação final do manuscrito; Concepção e desenho do estudo; Realização das operações e/ou experimentos
ACB	Redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo
CAS	Redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo
PHHB	Redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo
JLLC	Redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo
DMB	Aprovação final do manuscrito; Concepção e desenho do estudo

REFERÊNCIAS

1. Rosky LP, Rodman T. Medical aspects of open-heart surgery. *N Engl J Med.* 1966;274(16):886-93.
2. Prates PR. Pequena história da cirurgia cardíaca: e tudo aconteceu diante de nossos olhos... *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1999;14(3):177-84.
3. Miller BJ, Gibbon JH, Jr., Greco VF, Smith BA, Cohn CH, Allbritten FF Jr. The production and repair of interatrial septal defects under direct vision with the assistance of an extracorporeal pump-oxygenator circuit. *J Thorac Surg.* 1953;26(6):598-616.
4. Godoy MF, Braile DM. Cardioplegia: exegesis. *Arq Bras Cardiol.* 1994;62(4):277-8.
5. Fallouh HB, Kentish JC, Chambers DJ. Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(2):220-6.
6. Melrose D, Dreyer B, Bentall H, Baker JB. Elective cardiac arrest. *Lancet.* 1955;266(6879):21-2.
7. Gay WA Jr, Ebert PA. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery.* 1973;74(2):284-90.
8. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Hypothermic arrest and potassium arrest: metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ Res.* 1975;36(4):481-9.
9. Shiroishi MS. Myocardial protection: the rebirth of potassium-based cardioplegia. *Tex Heart Inst J.* 1999;26(1):71-86.
10. Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: "polarized" arrest as an alternative to "depolarized" arrest. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1960-6.
11. Cohen NM, Damiano RJ Jr, Wechsler AS. Is there an alternative to potassium arrest? *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):858-63.
12. Silveira Filho LM, Petrucci O Jr, Carmo MR, Oliveira PP, Vilarinho KA, Vieira RW, et al. Padronização de modelo de coração isolado "working heart" com circulação parabiótica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2008;23(1):14-22.
13. Chen RH. The scientific basis for hypocalcemic cardioplegia and reperfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(3):910-4.
14. Oliveira MAB, Godoy MF, Braile DM, Lima-Oliveira APM. Solução cardioplégica polarizante: estado da arte. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2005;20(1):69-74.
15. Guyton AC. Músculo cardíaco; o coração como bomba. In: Guyton AC, ed. *Fisiologia humana e mecanismos das doenças.* 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.130.
16. Aoki M, Nomura F, Kawata H, Mayer JE Jr. Effect of calcium and preischemic hypothermia on recovery of myocardial

-
- function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105(2):207-12.
17. Baker EJ 5th, Olinger GN, Baker JE. Calcium content of St. Thomas' II cardioplegic solution damages ischemic immature myocardium. *Ann Thorac Surg.* 1991;52(4):993-9.
18. Bolling K, Kronon M, Allen BS, Ramon S, Wang T, Hartz RS, et al. Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: the superiority of hypocalcemic versus normocalcemic blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(5):1193-200.
19. Burkhoff D, Kalil-Filho R, Gerstenblith G. Oxygen consumption is less in rat hearts arrested by low calcium than by high potassium at fixed flow. *Am J Physiol.* 1990;259(4 Pt 2):H1142-7.
20. Kronon M, Bolling KS, Allen BS, Rahman S, Wang T, Halldorsson A, et al. The relationship between calcium and magnesium in pediatric myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(6):1010-9.
21. Kronon MT, Allen BS, Hernan J, Halldorsson AO, Rahman S, Buckberg GD, et al. Superiority of magnesium cardioplegia in neonatal myocardial protection. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(6):2285-91.
22. Mori F, Suzuki K, Noda H, Kato T, Tsuboi H, Miyamoto M, et al. Evaluation of a new calcium containing cardioplegic solution in the isolated rabbit heart in comparison to a calcium-free, low sodium solution. *Jpn J Surg.* 1991;21(2):192-200.
23. Robinson LA. Calcium in neonatal cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1991;51(6):1043-4.
24. Zweng TN, Iannetoni MD, Bove EL, Pridjian AK, Fox MH, Bolling SF, et al. The concentration of calcium in neonatal cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1990;50(2):262-7.
25. Hendriks FF, Jonas J, van der Laarse A, Huysmans HA, van Rijk-Zwikker GL, Schipperheyn JJ. Cold ischemic arrest: comparison of calcium-free and calcium-containing solutions. *Ann Thorac Surg.* 1985;39(4):312-7.
26. Pearl JM, Laks H, Drinkwater DC, Meneshian A, Sun B, Gates RN, et al. Normocalcemic blood or crystalloid cardioplegia provides better neonatal myocardial protection than does low-calcium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105(2):201-6.
27. Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG, del Nido PJ, Mickle DA, Romaschin AD, et al. Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. Prevention with diltiazem or trace calcium levels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(3):475-83.
28. Antunović M, Aleksić D. Preparation and testing of solutions for organ perfusion and preservation in transplantation. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65:596-600.
29. Hachida M, Ookado A, Nonoyama M, Koyanagi H. Effect of HTK solution for myocardial preservation. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1996;37(3):269-74.