

Barboza de OLIVEIRA, Marcos Aurélio; Fernandes de GODOY, Moacir; BRAILE, Domingo Marcolino; Marques de LIMA-OLIVEIRA, Ana Paula

Solução cardioplégica polarizante: estado da arte

Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery,

vol. 20, núm. 1, enero-marzo, 2005, pp. 69-74

Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular

São José do Rio Preto, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=398941854015>

Solução cardioplégica polarizante: estado da arte

Polarizing cardioplegic solution: state of the art

Marcos Aurélio Barboza de OLIVEIRA¹, Moacir Fernandes de GODOY², Domingo Marcolino BRAILE², Ana Paula Marques de LIMA-OLIVEIRA³

RBCCV 44205-732

Resumo

A exegese do termo cardioplegia remete aos significados de “lesão, golpe, ataque ou ferimento”, bem diferente, portanto, do sentido em que o termo é empregado na maior parte dos centros de cirurgia cardíaca do Brasil e do mundo, ou seja, como correspondendo à proteção miocárdica. Daí a melhor denominação de solução cardioplégica, para caracterizar as soluções empregadas com finalidade de promover a parada cardíaca controlada do coração. A parada cardíaca induzida por solução cardioplégica pode acontecer por hiperpolarização, despolarização ou com bloqueadores da bomba de cálcio. No presente trabalho, discorreremos sobre os principais agentes que promovem a parada cardíaca por hiperpolarização da membrana miocárdica. Com a solução hiperpolarizante, o coração pára no período diastólico, havendo uma redução ainda maior no seu gasto energético, o que propicia melhores condições ao coração quando este reinicia sua contração ao final do procedimento cirúrgico.

Descritores: Soluções cardioplégicas. Parada cardíaca induzida. Miocárdio, metabolismo.

Abstract

The mean of the term “cardioplegia” is “lesion, attack, wound or blow”, very different to how it is most commonly understood in most heart centers, where it relates to cardiac protection. Thus, “cardioplegic solution” is better defined as a solution capable of inducing cardiac arrest. Cardiac arrest induced by cardioplegic solutions can occur by hyperpolarization, depolarization or by inhibiting the calcium channels of the myocardial fibers. This paper discusses hyperpolarizing cardioplegic solutions, which arrest the heart in the diastolic phase, thus decreasing the ATP depletion and improving the conditions of the heart to be reanimated at the end of the procedure.

Descriptors: Cardioplegic solutions. Heart arrest, induced. Myocardium, metabolism.

1. Médico Residente do Serviço de Cirurgia Cardíaca do Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

2. Professor Livre-Docente do Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

3. Departamento de Biologia – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – Universidade Estadual de São Paulo (IBILCE-UNESP)

Trabalho realizado no Hospital de Base. Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 - Bairro São Pedro. São José do Rio Preto, SP, Brazil

Endereço para correspondência: Marcos Aurélio Barboza de Oliveira. Rua Hormílio de Oliveira Leite, 557 – Vila Elmaz. São José do Rio Preto, SP, Brasil. CEP 15051-500.
E-mail: m_aurelio@sbccv.org.br

Artigo recebido em março de 2004
Artigo aprovado em janeiro de 2005

INTRODUÇÃO

O termo cardioplegia, se entendido literalmente como sendo a parada ou paralisia do coração, tem seu significado mais oculto baseado na exegese do termo, que corresponde a agressão, golpe, ataque, ferimento ou injúria do coração, muito diferente, portanto, do conceito geral que parece querer relacionar automaticamente cardioplegia com proteção miocárdica [1]. Na verdade, a proteção miocárdica pode ser obtida com o auxílio de soluções cardioplégicas acrescidas de substratos, ou elementos que possibilitem a proteção desejada.

O desenvolvimento de métodos de proteção e ressuscitação miocárdica tem evoluído de forma rápida e consistente nos últimos anos, principalmente devido ao estabelecimento de bases fundamentais para o entendimento do metabolismo cardíaco e técnicas que permitem seu emprego de maneira eficiente e prática.

A parada cardíaca eletiva pode ser produzida com uma grande gama de substâncias, que podem provocar despolarização, polarização, ou atuando na bomba de cálcio.

A parada cardíaca por despolarização (com auxílio de soluções ricas em potássio), já foi bem discorrida por vários autores, e, de longe, é a mais usada atualmente, mas tem uma série de inconvenientes, como a abertura dos canais lentos de cálcio, aumentando a concentração deste no intracelular, com depleção de ATP e a ativação dos mecanismos de morte celular programada e lesão de reperfusão [2-4].

O objetivo do presente trabalho é fazer uma revisão de literatura sobre formas alternativas de parada cardíaca eletiva promovendo a polarização da membrana miocárdica, tentando dessa forma, minimizar o consumo de energia com o coração parado.

Parada Cardíaca Polarizada

Uma alternativa à parada cardíaca é manter a polaridade de membrana próxima ao potencial de repouso. Uma parada polarizada tem uma série de vantagens, como a redução do movimento iônico (particularmente Na^+ e Ca^{++}), uma vez que se não houver movimento iônico, não haverá gasto energético [5]. A parada polarizada pode ser feita de uma série de maneiras, como descrito a seguir:

Bloqueador dos canais de sódio

O bloqueio dos canais de sódio pode efetivamente parar o coração, prevenindo a fase 0 (despolarização rápida) do ciclo cardíaco [6].

Agentes anestésicos locais como lidocaína e procaína já foram usados com outros agentes na indução da parada cardíaca [2]. A procaína é integrante da solução de St. Thomas para estabilização da membrana e mostrou que

traz benefício, diminuindo a ocorrência de arritmias e outros distúrbios de ritmo [7]. Há, entretanto, um risco considerável de convulsões no pós-operatório [8,9].

A tetrodoxina (TTX), outro agente bloqueador dos canais de sódio, é altamente tóxica, mas mostrou ser muito eficiente para a parada cardíaca reversível, sendo mais eficiente que a parada com meio hipercalêmico devido à economia de energia e ao estado mais fisiológico de repouso [7,10].

Alternativamente, a manutenção do potencial da membrana miocárdica em valores próximos a -80mV , em um estado polarizado ou hiperpolarizado, tem muitas vantagens, pois, a esse nível, os canais voltagem-dependentes permanecem inativos. Em adição, a demanda metabólica diminui devido ao potencial balanceado.

A indução por uma parada polarizada feita, por exemplo, pela TTX, um bloqueador específico dos canais do sódio, resulta em proteção miocárdica significante durante isquemia normotérmica [11,12] e reduz o consumo de oxigênio miocárdico comparado à parada hipercalêmica [10]. Entretanto, a polaridade da membrana miocárdica durante a isquemia não foi determinada em nenhum desses estudos.

A idéia do uso da TTX não é nova, pois TYERS et al. [11,12] foram os primeiros, na metade dos anos 70, a demonstrarem os efeitos cardioprotetores da TTX, durante parada cardíaca experimental, em corações de ratos com cardioplegia com esse componente. Estes autores concluíram que seria necessário pelo menos $14\mu\text{g}$ de TTX intracoronária ($7\mu\text{g}/\text{ml}$; $22\mu\text{mol}/\text{l}$) para induzir parada cardíaca.

A vantagem da parada com normopolaridade ou hiperpolarização é que os canais de cálcio não são ativados [13], fazendo com que o consumo de oxigênio esteja reduzido a um mínimo [10].

A parada cardíaca com auxílio de uma concentração ótima de TTX ($22\mu\text{mol}/\text{l}$) significantemente melhora a recuperação miocárdica pós-isquêmica, em corações de ratos mantidos por 5 horas em uma temperatura ótima ($7,5^\circ\text{C}$), quando comparados a corações parados por meio da técnica convencional pelo uso de solução hipercalêmica com $16\text{mmol}/\text{l}$ ou parada isquêmica. Também foi demonstrado que a parada com a hiperpolarização deixa a membrana com um potencial de aproximadamente -70mV , em comparação à parada pela despolarização, que ocorre com um potencial de aproximadamente -50mV [14].

Estudos anteriores demonstraram que a parada por TTX exibia níveis melhores de ATP e creatina-fosfato depois da isquemia e reperfusão, quando comparada a corações sujeitos a isquemia não protegida [12] ou, até mesmo, protegida com solução rica em K^+ [14].

A despolarização dependente de potássio eleva o cálcio intracelular por meio de canais de cálcio voltagem-dependentes, com aumento do consumo de energia [10].

Ativação dos canais de potássio ATP sensíveis

Durante a isquemia miocárdica, há mudanças dramáticas no potencial de ação. Há diminuição no potencial de repouso da membrana (despolarização), no potencial de ação e encurtamento da duração do potencial de ação [15-18]. Muitas dessas mudanças eletrofisiológicas se devem a um efluxo de potássio intracelular [15].

NOMA [20] descreveu um canal específico de potássio em miócitos ventriculares de porcos da Guiné e coelhos que foram inibidos pelo ATP intracelular e abertos durante períodos de isquemia. A abertura desse canal ATP-sensível causa uma saída do potássio de dentro da célula, que hiperpolariza a membrana. Esse canal é o responsável por muitas das respostas do miocárdio à isquemia [18,20,21], particularmente o marcado encurtamento do potencial de ação. Isso resulta no encurtamento da duração da fase de platô, que é a fase em que a maior parte do cálcio entra. Essa redução no influxo de cálcio causa um decréscimo na contratilidade. A ativação desses receptores explicou a ocorrência da disfunção contrátil em longos períodos de isquemia e inibição metabólica [22]. Esse decréscimo na atividade mecânica conserva energia e ATP, e assim age como cardioprotetor durante a isquemia [19].

Uma ativação farmacológica dos canais de potássio ATP-dependentes mostrou ser capaz de proteger o miocárdio em vários modelos animais de isquemia miocárdica [21,23-27]. Os benefícios incluem preservação da função ventricular e nucleotídeos de alta energia, assim como limitação do tamanho do infarto pós-isquemia. Esses canais também têm um importante papel no fenômeno do precondicionamento à isquemia e provocando relaxamento da musculatura lisa, sendo assim, potentes vasodilatadores [28,29].

Adenosina

A adenosina pode também induzir parada cardíaca pelo seu efeito hiperpolarizante, particularmente no tecido de condução [30] que mostrou prover uma boa proteção miocárdica, quando usada sozinha como agente cardioplégico (em concentrações de 10mmol/l) [31,32] ou como um aditivo (1mmol/l) na cardioplegia com potássio[33].

Isso mostrou reduzir o tempo de parada e ser, pelo menos, mais eficaz do que a parada hipercalêmica sozinha, diminuindo a sobrecarga de cálcio em miócitos isolados[34].

Mais recentemente, o efeito benéfico da adenosina (para a cardioplegia com hipopotassemia) foi testado clinicamente e esta substância mostrou-se segura, reduzindo complicações pós-operatórias [35].

A associação da adenosina e da lidocaína, ambas induzindo parada hiperpolarizada, mostrou ter um efeito protetor eficaz por um período isquêmico superior a 4 horas [36].

Hipocalcemia

A ausência do cálcio intracelular faz com que o coração pare em diástole, inibindo a sistema excitação-contração [37]. Essa característica foi usada em soluções cardioplégicas na Alemanha, há algum tempo, entretanto, quando acompanhada de hiponatremia também diminui a função do canal de sódio, mantendo o potencial de membrana próximo ao potencial de repouso. Entretanto, a ausência do cálcio aumenta o risco de induzir “paradoxo do cálcio”. Traços de cálcio com hipotermia e hiponatremia ou hipermagnesemia contaminante agem contra esse risco. Uma maneira alternativa em bloquear a atividade mediada pelo cálcio é por meio do uso de drogas que inibem seus movimentos [38].

Antagonistas do cálcio

Altas concentrações de antagonistas do cálcio previnem o aumento deste íon no interior dos miócitos e promovem a parada cardíaca, inibindo o complexo excitação-contração. Potencialmente, esse tipo de via promove uma proteção miocárdica comparável à parada hipercalêmica, mas a recuperação da contratilidade do miocárdico é lenta. Assim, não é recomendável que sejam utilizados como um método isolado, mas sua segurança aumenta quando usados como “aditivos” na solução cardioplégica hipercalêmica. Seus efeitos são dependentes da temperatura, com um pequeno benefício quando em hipotermia [39].

Hipermagnesemia

A hipermagnesemia pode parar o coração, provavelmente deslocando o cálcio de seus locais de ligação no sarcolema envolvidos na contração cardíaca [40]. Entretanto, é menos eficaz do que a hipopotassemia e requer concentrações mais altas [2].

Assim como os antagonistas dos canais de cálcio são eficientes como adjuntos das soluções cardioplégicas, a hipermagnesemia também o é, sendo usada na solução de St. Thomas na concentração de 16mmol/l [41].

Butanediona Monoxima (BDM)

BDM é um inibidor eficaz, rápido e completamente reversível, da contração muscular no homem, tanto para a musculatura esquelética quanto para a cardíaca [42].

Sua ação foi relacionada à diminuição da injúria de reperfusão, quando adicionada a soluções cardioplégicas em vários modelos experimentais animais de coração isolado, com foco na recuperação ventricular [43-45].

Seu uso durante reperfusão na preparação de Langendorf também trouxe uma melhor função miocárdica, mas o problema dos efeitos sistêmicos da droga ainda não foi solucionado [46]. Como adjunto na cardioplegia não foi descrito nenhum efeito adverso.

Esmolol

Esmolol, um betabloqueador de ação ultracurta e com uma vida média de 10 minutos, foi usado durante cirurgia cardíaca para induzir contração miocárdica mínima, enquanto mantinha uma perfusão contínua normotérmica para se evitar a isquemia e mostrou ser um protetor miocárdico equivalente à cardioplegia [47].

Em altas concentrações (aproximadamente 1,0mmol/l), ele é capaz de induzir parada cardíaca [48,49] e foi mostrado que infusão de várias doses de solução com 1,0mmol/l de esmolol (por 2 minutos a cada 15 a 45mmHg) pode proteger completamente corações de ratos submetidos à cardioplegia cristalóide, por um tempo superior a 90 minutos em normotermia [49,50].

CONCLUSÃO

A parada cardíaca por hiperpolarização da membrana miocárdica é uma modalidade ainda não utilizada de rotina na maioria dos centros, mas mostra algumas respostas para problemas apresentados na cardioplegia convencional como o gasto energético com o influxo citoplasmático de cálcio. Apesar disso, traz novos problemas ainda não resolvidos, como a concentração ideal dos seus constituintes. Assim, somente com novos trabalhos poderemos ter certeza de que é um método seguro e reproduzível para uso rotineiro em centro cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Godoy MF, Braile DM. Cardioplegia: exegesis. Arq Bras Cardiol. 1994;62(4):277-8.
- Hearse DJ, Braimbridge MV, Jynge P. Protection of the ischemic myocardium: cardioplegia. New York:Raven Press;1981.
- Chambers DJ, Hearse DJ. Cardioplegia and surgical ischemia. In: Sperelakis N, Kurachi Y, Terzic A, Cohen MV, eds. Heart physiology and pathophysiology. San Diego:Academic Press;2001.p.887-925.
- Attwell D, Cohen I, Eisner D, Ohba M, Ojeda C. The steady state TTX-sensitive ('window') sodium current in cardiac Purkinje fibres. Pflugers Arch. 1979;379(2):137-42.
- Chambers DJ. Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest. Ann Thorac Surg. 2003;75(2):S661-6.
- Miller RD. Local anesthetics. In: Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. Stanford:Appleton and Lange;1998.p.425-33.
- Sellevold OF, Berg EM, Levang OW. Procaine is effective for minimizing postischemic ventricular fibrillation in cardiac surgery. Anesth Analg. 1995;81(5):932-8.
- Hearse DJ, O'Brien K, Braimbridge MV. Protection of the myocardium during ischemic arrest: dose-response curves for procaine and lignocaine in cardioplegic solutions. J Thorac Cardiovasc Surg. 1981;81(6):873-9.
- Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. Anesth Analg. 1995;81(2):321-8.
- Sternbergh WC, Brunsting LA, Abd-Elfattah AS, Wechsler AS. Basal metabolic energy requirements of polarized and depolarized arrest in rat heart. Am J Physiol. 1989;256(3 pt 2):H846-51.
- Tyers GF, Todd GJ, Niebauer IM, Manley NJ, Waldhausen JA. Effect of intracoronary tetrodotoxin on recovery of the isolated working rat heart from sixty minutes of ischemia. Circulation. 1974;50(2 suppl):II175-80.
- Tyers GF, Todd GJ, Neely JR, Waldhausen JA. The mechanism of myocardial protection from ischemic arrest by intracoronary tetrodotoxin administration. J Thorac Cardiovasc Surg. 1975;69(2):190-5.
- Tyers GF. Metabolic arrest of the ischemic heart. Ann Thorac Surg. 1975;20(1):91-4.
- Snabaitis AK, Shattock MJ, Chambers DJ. Comparison of polarized and depolarized arrest in the isolated rat heart for long-term preservation. Circulation. 1997;96(9):3148-56.
- Damiano Jr. RJ. The electrophysiology of ischemia and cardioplegia: implications for myocardial protection. J Card Surg. 1995;10(4 Suppl):445-53.
- Grover GJ, McCullough JR, Henry DE, Conder ML, Slep PG. Anti-ischemic effects of the potassium channel activators pinacidil and cromakalim and the reversal of these effects with the potassium channel blocker glyburide. J Pharmacol Exp Ther. 1989;251(1):98-104.
- Cole WC, McPherson CD, Sontag D. ATP-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. Circ Res. 1991;69(3):571-81.
- Nichols CG, Lederer WJ. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. Am J Physiol. 1991;261(6 pt 2):H1675-86.

19. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983;305(5930):147-8.
20. Grover GJ. Protective effects of ATP-sensitive potassium channel openers in experimental myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24(suppl 4):S18-27.
21. McPherson CD, Pierce GN, Cole WC. Ischemic cardioprotection by ATP-sensitive K⁺ channels involves high-energy phosphate preservation. *Am J Physiol*. 1993;265(5 pt 2):H1809-18.
22. Cohen NM, Lederer WJ, Nichols CG. Activation of ATP-sensitive potassium channels underlies contractile failure in single human cardiac myocytes during complete metabolic blockade. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1992;3:56-63.
23. Pignac J, Bourguin J, Dumont L. Cold cardioplegia and the K⁺ channel modulator aprikalim (RP 52891): improved cardioprotection in isolated ischemic rabbit hearts. *Can J Physiol Pharmacol*. 1994;72(2):126-32.
24. Sargent CA, Slep PG, Dzwonczyk S, Normandin D, Antonaccio MJ, Grover GJ. Cardioprotective effects of the cyanoguanidine potassium channel opener P-1075. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22(4):564-70.
25. Orita H, Fukasawa M, Hirooka S, Uchino H, Fukui K, Kohi M et al. In vitro evaluation of nicorandil, diltiazem, and prostaglandin E1 on hypothermic injury in immature myocytes. *J Surg Res*. 1995;58(3):313-20.
26. Mitani A, Kinoshita K, Fukamachi K, Sakamoto M, Kurisu K, Tsuruhara Y et al. Effects of glibenclamide and nicorandil on cardiac function during ischemia and reperfusion in isolated perfused rat hearts. *Am J Physiol*. 1991;261(6 pt 2):H1864-71.
27. Galinanes M, Shattock MJ, Hearse DJ. Effects of potassium channel modulation during global ischaemia in isolated rat heart with and without cardioplegia. *Cardiovasc Res*. 1992;26(11):1063-8.
28. Sugimoto S, Iwashiro K, Monti F, Dawodu AA, Schiariti M, Puddu PE. The risk of myocardial stunning is decreased concentration-dependently by KATP channel activation with nicorandil before high K⁺ cardioplegia. *Int J Cardiol*. 1995;48(1):11-25.
29. Jerome SN, Akimitsu T, Gute DC, Korthuis RJ. Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion. *Am J Physiol*. 1995;268(5 pt 2):H2063-7.
30. Belardinelli L, Giles WR, West A. Ionic mechanisms of adenosine actions in pacemaker cells from rabbit heart. *J Physiol*. 1988;405:615-33.
31. Schubert T, Vetter H, Owen P, Reichart B, Opie LH. Adenosine cardioplegia: adenosine versus potassium cardioplegia: effects on cardiac arrest and postischemic recovery the isolated rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98(6):1057-65.
32. Boehm DH, Human PA, von Oppell U, Owen P, Reichensperger H, Opie LH et al. Adenosine cardioplegia: reducing reperfusion injury of the ischaemic myocardium? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5(10):542-5.
33. de Jong JW, van der Meer P, van Loon H, Owen P, Opie LH. Adenosine as adjunct to potassium cardioplegia: effect on function, energy metabolism, and electrophysiology. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100(3):445-54.
34. Jovanovic A, Alekseev AE, Lopez JR, Shen WK, Terzic A. Adenosine prevents hyperkalemia-induced calcium loading in cardiac cells: relevance for cardioplegia. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(1):153-61.
35. Mentzer Jr. RM, Birjiniuk V, Khuri S, Lowe JE, Rahko PS, Weisel RD et al. Adenosine myocardial protection: preliminary results of a phase II clinical trial. *Ann Surg*. 1999;229(5):643-50.
36. Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lignocaine: a new concept in cardiac arrest and preservation. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S746 (abstract).
37. Rich TL, Langer GA, Klassen MG. Two components of coupling calcium in single ventricular cell of rabbits and rats. *Am J Physiol*. 1988;254(5 pt 2):H937-46.
38. Chapman RA, Tunstall J. The calcium paradox of the heart. *Prog Biophys Mol Biol*. 1987;50(2):67-96.
39. Yamamoto F, Manning AS, Braimbridge MV, Hearse DJ. Calcium antagonists and myocardial protection during cardioplegic arrest. In: Dhalla NS, Hearse DJ, eds. *Advances in myocardiology*. New York:Plenum Press;1985.p.545-62.
40. Shattock MJ, Hearse DJ, Fry CH. The ionic basis of the anti-ischemic and anti-arrhythmic properties of magnesium in the heart. *J Am Coll Nutr*. 1987;6(1):27-33.
41. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest: the importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1978;75(6):877-85.
42. Sellin LC, McArdle JJ. Multiple effects of 2,3 butanedione monoxime. *Pharmacol Toxicol*. 1994;74(6):305-13.
43. Fagbemi OS, Northover BJ. Long-term preservation of the rat isolated heart with staurosporine and 2,3-butanedione monoxime. *Transplantation*. 1995;59(7):947-51.
44. Tani M, Hasegawa H, Suganuma Y, Shinmura K, Kayashi Y, Nakamura Y. Protection of ischemic myocardium by inhibition of contracture in isolated rat heart. *Am J Physiol*. 1996;271(6 pt 2):H2515-9.

-
45. Habazettl H, Voigtländer J, Leiderer R, Messmer K. Efficacy of myocardial initial reperfusion with 2,3 butanedione monoxime after cardioplegic arrest is time-dependent. *Cardiovasc Res*. 1998;37(3):684-90.
 46. Voigtländer J, Leiderer R, Mühlbayer D, Habazettl H. Time-dependent efficacy of initial reperfusion with 2,3 butanedione monoxime (BDM) on release of cytosolic enzymes and ultrastructural damage in isolated hearts. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;47(4):244-50.
 47. Kuhn-Regnier F, Natour E, Dhein S, Dapunt O, Geissler HJ, Laror K et al. Beta-blockade versus Buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(1):67-74.
 48. Ede M, Ye J, Gregorash L, Summers R, Pargaonkar S, Le Houeroud D et al. Beyond hyperkalemia: beta-blocker-induced cardiac arrest for normothermic cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(3):721-7.
 49. Bessho R, Chambers DJ. Myocardial protection: the efficacy of an ultra-short-acting beta-blocker, esmolol, as a cardioplegic agent. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(5):993-1003.
 50. Bessho R, Chambers DJ. Myocardial protection with oxygenated esmolol cardioplegia during prolonged normothermic ischemia in the rat. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(2):340-51.