

Luiz Fernando Monteiro de Barros  
Protásio Lemos da Luz  
Maurício Rocha e Silva Jr.  
Fúlvio Pileggi

## HEMODILUIÇÃO COM DEXTRAN DURANTE INFARTO AGUDO EXPERIMENTAL DO MIOCÁRDIO: AUMENTO DE FLUXO NA ÁREA ISQUÊMICA

*Foram estudados os efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da hemodiluição com solução de Dextran-40 durante oclusão coronária aguda experimental. Observou-se redução da resistência vascular sistêmica por queda da viscosidade sanguínea e elevação do débito cardíaco, sem alteração significativa da frequência cardíaca e da pressão arterial. No miocárdio isquêmico, houve aumento do fluxo pela circulação colateral, sem modificação em sua oxigenação residual. O grau de isquemia permaneceu inalterado, avaliado por mapeamento eletrocardiográfico epicárdico. Os autores concluem que hemodiluição com solução de Dextran-40 melhora a função de bomba do coração e concomitantemente aumenta a perfusão da área isquêmica, sem aumentar o grau de isquemia, no modelo experimental utilizado.*

Embora a viscosidade sanguínea seja uma determinante fundamental do fluxo sistêmico, seu significado hemodinâmico tem sido pouco estudado. Demonstrou-se, por exemplo, que a agregação de hemácias e a viscosidade sanguínea estão aumentadas em um grande número de condições patológicas e que essas alterações se associam a reduções do fluxo, com implicações no desenvolvimento das lesões dos tecidos<sup>1-5</sup>.

A viscosidade sanguínea tem sido encontrada elevada em portadores de insuficiência coronária obstrutiva crônica e durante infarto agudo do miocárdio<sup>6-14</sup>. Por outro lado, observou-se que a infusão de solução de Dextran de baixo peso molecular reverte essas modificações da reologia do sangue<sup>15-18</sup>.

Como tratamento do aumento da viscosidade durante infarto agudo do miocárdio tem-se infundido solução de Dextran, embora a expansão da volemia limite seu emprego. Em um grupo de pacientes assim tratados, Langskoen e col.<sup>19</sup> observaram redução da mortalidade, melhor evolução eletrocardiográfica e enzimática. Nahas e col.<sup>20</sup>, em trabalho experimental, procederam à hemodiluição com Dextran durante isquemia miocárdica aguda, verificando não haver modificação na posição da curva de Frank Starling. Ruiz e col.<sup>21</sup> produziram experimentalmente choque cardiogênico por infarto agudo do miocárdio e trataram um grupo de cães com solução de Dextran (reduzindo a concentração de hemoglobina a cerca de 8 g/

100 ml), associada à oxigenação hiperbárica de duas atmosferas de oxigênio puro; a mortalidade nesse grupo foi significativamente menor do que nos controles. Nesse estudo, o uso da oxigenação hiperbárica dificultou a interpretação dos efeitos da hemodiluição.

Os efeitos diretos da hemodiluição sobre a área isquêmica são ainda menos conhecidos. Yoshinakawa e col.<sup>22</sup> verificaram experimentalmente que a hemodiluição com solução de Ringer, reduzindo o hematócrito a 6%, não altera a somatória das elevações do segmento ST do eletrocardiograma. Nesse trabalho, o fluxo coronário retrógrado foi medido, estando aumentado em relação aos cães que não sofreram hemodiluição.

Como os efeitos da hemodiluição sobre a área isquêmica são potencialmente importantes para o tratamento do infarto agudo do miocárdio<sup>23-25</sup>, realizamos o presente trabalho, cujos objetivos são: 1) o estudo das modificações hemodinâmicas sistêmicas acarretadas por hemodiluição com Dextran-40 durante o infarto agudo do miocárdio; 2) análise da perfusão da área isquêmica e sua influência sobre o grau de isquemia miocárdica.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 28 cães mestiços de ambos os sexos, pesando de 13 a 28 kg, nos quais se realizaram as seguintes experiências:

Trabalho realizado na Divisão de Experimentação do Instituto do Coração (INCOR) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**1. Efeito hemodinâmico sistêmico** - Foram estudados 6 cães, pesando de 14 a 28 kg, com média de 18,2 kg. Após a anestesia com morfina (2 mg/kg) e nembital (15 mg/kg), os animais foram entubados e mantidos em respiração artificial com respirador de Takaoka, modelo 670, à frequência média de 20 respirações /min e ar corrente de 15ml/kg, recebendo uma mistura de ar e oxigênio. A artéria e veia femorais direitas foram cateterizadas na região ingüinal para registro da pressão e infusão de líquidos, respectivamente. A pressão foi registrada com transdutor Statham P 23 DB conectado a registrador Electronics for Medicine DR-16. Na artéria femoral esquerda, colocou-se cateter de polietileno para realização de sangria. O coração foi exposto através de toracotomia lateral esquerda e mantido em posição através de um berço pericárdico. O débito cardíaco (DC) foi medido na raiz da aorta, com fluxômetro eletromagnético Statham SP 2201. Cateterizou-se o átrio esquerdo para medida de pressão. A artéria coronária descendente anterior (DA) foi isolada acima da emergência da última diagonal, para posterior oclusão. Colocou-se cateter de Longdwell de 5 cm de comprimento na artéria pulmonar, através de punção direta, para colheita de sangue para gasimetria. Trinta min após o fim da preparação, foram feitos os registros de controle. Esses registros incluíram frequência cardíaca, pressão arterial pulsátil e média, pressão média do átrio esquerdo, fluxo aórtico e eletrocardiograma. A gasimetria foi realizada em analisador de gases sanguíneos e pH da Instrumentation Laboratory Inc., modelo 113, calculando-se o conteúdo de oxigênio do sangue arterial e venoso pulmonar ( $Cav = 1,39 \times Hb \times SO_2 + 0,0031 \times pO_2$ ), a diferença arteriovenosa de oxigênio ( $C_a - C_v$ ), transporte de O<sub>2</sub> ( $TO_2 = Ca \times DC$ ), consumo sistêmico de O<sub>2</sub> ( $VO_2 = C(a-v) \dot{D}O_2 \times DC$ ) e extração de O<sub>2</sub> ( $C(a-v) \dot{D}O_2 / C_a$ ). Imediatamente após os registros iniciais, a DA foi ocluída. Novos registros foram feitos 30 min após, procedendo-se, a seguir, à troca de sangue por solução a 10% de Dextran de peso molecular médio 40.000 em solução salina a 0,9% (Rheomacrodex-Braun), através de sangria e injeção simultâneas até ser atingido o volume sangrado (e infundido) de 10 ml/kg, o que se obteve em 2 a 3 min. Aos 45 min de oclusão, foram feitos registros e determinações pela terceira vez. Logo após, fez-se uma segunda hemodiluição pelo mesmo procedimento. Aos 60 min de oclusão foram feitos os últimos registros, sacrificando-se, então, o animal por injeção endovenosa de cloreto de potássio. Três cães foram utilizados como controle, nos quais oclusão de 60 min foi realizada, sem se proceder à hemodiluição.

**2. Efeito sobre a circulação residual do miocárdio isquêmico** - Doze cães foram anestesiados e submetidos à mesma exposição do coração que os anteriores. Cateterizaram-se a artéria carótida, para medida da pressão e a veia jugular interna, para infusão de líquidos. Após registro de controle da pressão arterial, a DA foi isolada no mesmo ponto das experiências anteriores e puncionada com cateter Longdwell de 5 cm e ocluída. O cateter, conectado através de tubo de polietileno a uma torneira de 3 vias, permitiu a medida direta do fluxo

retrógrado na artéria ocluída (através de gotejamento em seringa graduada) e o registro da coronária distal (pela conexão de um transdutor de pressão à torneira). O gotejamento, para medida de fluxo, foi permitido durante períodos de 1 min, a cada 5 ou 10 min. Dois índices de resistência coronária regional foram calculados, dividindo-se a pressão arterial diastólica (resistência proximal) ou a pressão coronária distal média (resistência distal) pelo fluxo coronário retrógrado. A oxigenação residual da área isquêmica (ITO) foi calculada, multiplicando-se o fluxo coronário retrógrado pelo conteúdo arterial de oxigênio.

Após a oclusão da artéria coronária, mediu-se o fluxo retrógrado e foram registradas as pressões arterial e coronária.

Em 5 cães, cujos pesos variaram de 16 a 19 kg, com média de 17,74 kg, foram feitas medidas de fluxo e registros de pressões de 10 em 10 min, durante 60 min após a oclusão. Esse grupo, não submetido ao procedimento de hemodiluição, foi usado como controle. Em 7 cães, pesando de 13 a 31 kg, com média de 20,0 kg, procedeu-se à hemodiluição com solução de Dextran-40. Para tanto, foram feitas gasimetrias arteriais, dosagens de hemoglobina (Spectronic 100, Bausch e Lomb) e determinações do hematócrito antes da oclusão da artéria coronária e 20, 40 e 60 min após. Fluxo e pressões foram determinadas de 5 em 5 minutos. Procederam-se a 2 hemodiluições, pelo procedimento já descrito, durante 2 a 3 min, 20 e 40 min após a oclusão. Completada a observação, os cães foram sacrificados, como nas demais experiências.

**3. Efeito sobre o mapeamento eletrocardiográfico epicárdico** - Em 7 cães pesando de 14 a 28 kg, com peso médio de 20,6 kg, anestesiados e operados como os anteriores, foram feitos mapeamentos eletrocardiográficos epicárdicos. A pressão arterial foi medida na artéria femoral direita e a veia femoral direita foi cateterizada para infusão de líquidos. O eletrocardiograma epicárdico foi registrado com 2,5 cm de deflexão por 1mV, escolhendo-se 2 a 3 pontos de registro em área normal e 9 a 10 na área isquêmica. Após registro da pressão arterial e colheita de sangue para gasimetria, dosagem de hemoglobina e determinação do hematócrito, foi ocluída a DA. Do 13.º ao 15.º min de oclusão fez-se o mapeamento de controle e, a seguir, liberou-se a oclusão permitindo a reperfusão da área isquêmica. Durante os 30 min seguintes, a preparação foi deixada em repouso, após o que foi feita uma hemodiluição com solução de Dextran-40, pelo mesmo procedimento das experiências anteriores. Quinze minutos após, registrou-se pressão arterial e colheu-se sangue arterial para gasimetria, hemoglobina e hematócrito, ocluindo-se no mesmo ponto a artéria coronária. Novamente, entre o 13.º e 15.º min de oclusão realizou-se o segundo mapeamento, colocando-se o eletrodo nos mesmos pontos anteriormente definidos. A seguir, sacrificaram-se os animais.

A diferença média das variáveis foi testada por meio da distribuição t de Student, considerando-se as amostras correlatas. Adotou-se nível de significância de 5%, considerando-se o teste monocaudal.

## RESULTADOS

1. **Efeitos hemodinâmicos sistêmicos** - As tabelas I e II mostram os efeitos da oclusão coronária e das subseqüentes hemodiluições e as tabelas III e IV, o comportamento dos animais de controle. Observa-se que nos últimos não houve variações significativas nas variáveis estudadas. No grupo submetido à hemodiluição, 30 min após a oclusão coronária, registrou-se significativa queda do débito cardíaco, de

2350 ± 497 a 2083 ± 438 ml. min<sup>-1</sup> e elevação da pressão média do átrio esquerdo, de 3,5 ± 0,6 a 5,7 ± 0,9 mm Hg. Não variaram a frequência cardíaca e as pressões arteriais. Assim, o volume sistólico sofreu também redução significativa, enquanto tendeu a elevar-se a resistência vascular sistêmica e a decrescer o trabalho sistólico. Não variou o hematócrito, no entanto, o transporte de oxigênio diminuiu, mantendo-se inalterado o consumo sistêmico de oxigênio com aumento da diferença arteriovenosa. Não variou o excesso de bases.

TABELA I - Dados hemodinâmicos sistêmicos.

	FC bat.xmin <sup>-1</sup>	PAS mm Hg	PAM mm Hg	PAD mmHg	PAE mm Hg	FC X PAS mmHg x min <sup>-1</sup>	DC ml x min <sup>-1</sup>	VS ml	TS g* x m	RVS Dinaxsegxcm <sup>-5</sup>
Controle	162 ± 15	135 ± 5,5	115 ± 5,8	102 ± 5,8	3,5 ± 0,6	21764 ± 1949	2350 ± 497	15,6 ± 3,7	24,7 ± 6,5	
Oclusão 30 min.	157 ± 12	134 ± 9,0	116 ± 7,5	105 ± 6,7	5,7 ± 0,9*	21204 ± 2387	2083 ± 438*	14,0 ± 3,2*	22,6 ± 5,7	5184 ± 757
1.ª Hemod 45 min.	150 ± 14	136 ± 9,2	117 ± 8,8	104 ± 7,6	5,8 ± 0,5	20219 ± 2120	2542 ± 485	17,7 ± 3,3*	29,6 ± 6,9*	4064 ± 445*
2.ª Hemod 60 min.	150 ± 11	144 ± 9,3	121 ± 7,3	107 ± 6,2		21208 ± 1363	3025 ± 549*	20,8 ± 3,8*	35,3 ± 7,4*Δ	3550 ± 442*Δ

FC – frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAM = pressão arterial média; PAD = pressão arterial diastólica; PAE = pressão média do átrio esquerdo, DC = débito cardíaco; VS = volume sistólico (DC/FC); TS = trabalho sistólico, (VS X PAM X 0,0136); RVS = resistência vascular sistêmica (PAM/DC X 80). Valores: Média ± desvio padrão da média. (N = 6) \* p < 0,05; oclusão (30 min) X controle e hemodiluições X oclusão (30 min); Δ p < 0,05: Segunda x primeira hemodiluições.

TABELA II - Oxigenação sistêmica.

	pa O <sub>2</sub> mm Hg	CaO <sub>2</sub> vol %	C(a-vDO <sub>2</sub> ) vol %	TO <sub>2</sub> S mlxmin <sup>-1</sup>	Ext. O <sub>2</sub> %	VO <sub>2</sub> mlxmin <sup>-1</sup>	Hb g/100 ml	Ht %	pH U	BE MEqxL <sup>-1</sup>
Controle	305 ± 52	18,7 ± 0,7	3,0 ± 0,2	439 ± 103	15,5 ± 1,0	72 ± 16	12,8 ± 0,5	37,3 ± 1,8	7,52 ± 0,03	
Oclusão 30 min.	324 ± 55	19,1 ± 0,8	3,3 ± 0,2	412 ± 105	17,2 ± 1,0	70 ± 16	13,0 ± 0,7	37,5 ± 2,0	7,50 ± 0,02	-0,7 ± 1,0
1.ª Hemod 45 min.	333 ± 53	15,1 ± 0,6*	2,5 ± 0,2*	399 ± 89	16,8 ± 0,9	69 ± 18	10,1 ± 0,5	29,8 ± 1,3	7,53 ± 0,02	0,6 ± 1,2
2.ª Hemod 60 min.	330 ± 60	11,4 ± 0,5*Δ	2,1 ± 0,1*Δ	356 ± 78*Δ	18,4 ± 0,9*	68 ± 16	7,5 ± 0,4	21,3 ± 1,4	7,53 ± 0,02	0,7 ± 0,9

paO<sub>2</sub> = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; CaO<sub>2</sub> = conteúdo de oxigênio do sangue arterial; C(a-vDO<sub>2</sub>) = diferença arteriovenosa de oxigênio; TO<sub>2</sub>S = transporte sistêmico de oxigênio; EXO<sub>2</sub> = extração sistêmica de O<sub>2</sub>; VO<sub>2</sub> = consumo sistêmico de oxigênio; Hb = hemoglobina; Ht = hemaocrito; BE = excesso de bases. Valores médios e desvio padrão da média. Significância como na tabela I (n = 6).

TABELA III - Dados hemodinâmicos sistêmicos – Grupo controle.

	FC bat.xmin <sup>-1</sup>	PAS mm Hg	PAM mm Hg	PAD mmHg	PAE mm Hg	FC X PAS mmHg x min <sup>-1</sup>	DC ml x min <sup>-1</sup>	VS ml	TS g* x m	RVS Dinaxsegxcm <sup>-5</sup>
Controle	160	144	119	107	4,3	23384	2957	18,5	29,8	3837
Oclusão 30 min.	142	130	108	96	5,1	18907	2471	17,0	25,3	4328
45 min.	143	138	114	102	5,1	20181	2409	16,8	25,7	4841
60 min.	149	135	112	99	5,7	20623	2413	16,2	24,0	4927

Abreviaturas: ver Tabela I; valores médios de 3 experiências.

Tabela IV – Oxigenação sistêmica – Grupo controle.

	pa O <sub>2</sub> mm Hg	CaO <sub>2</sub> vol %	C(a-vDO <sub>2</sub> ) vol %	TO <sub>2</sub> S mlxmin <sup>-1</sup>	Ext. O <sub>2</sub> %	VO <sub>2</sub> mlxmin <sup>-1</sup>	Hb g/100 ml	Ht %	BE MEqxL <sup>-1</sup>
Controle	227	15,2	3,3	435	23,0	99	10,7	32,0	-4,9
Oclusão 30 min.	309	16,4	3,7	391	22,8	92	11,5	34,3	-2,8
45 min.	305	16,6	3,8	384	23,5	91	11,7	34,7	-1,9
60 min.	277	16,4	3,9	380	24,7	94	11,6	34,3	-2,0

Abreviaturas ver Tabela II, valores médios de 3 experiências.

Após a 1.ª hemodiluição, o hematócrito foi reduzido de 37,4 ± 4,9 a 29,8 ± 1,3%. A resistência vascular sistêmica reduziu-se de modo significativo, elevando-se o débito cardíaco,

enquanto permaneceram inalteradas a pressão média atrial esquerda, a frequência cardíaca e as pressões arteriais. Houve aumentos significativos no volume e no trabalho sistólicos. Não

se observou alteração significativa no transporte de oxigênio, reduzindo-se a diferença arteriovenosa enquanto se mantinha inalterado o consumo sistêmico.

As reduções do conteúdo arterial de oxigênio e da diferença arteriovenosa foram proporcionais, não tendo havido variação significativa de sua extração. Permaneceu normal o excesso de base.

Após a 2.<sup>a</sup> hemodiluição, o hematócrito foi reduzido ainda mais, atingindo  $21,3 \pm 3,4\%$ . A resistência sistêmica sofreu nova redução significativa, elevando-se o débito cardíaco (fig. 1) e a pressão atrial esquerda. A frequência cardíaca permaneceu estável enquanto as pressões arteriais não sofreram variações significativas. Elevaram-se o volume e o trabalho sistólicos. O aumento do débito cardíaco observado não foi suficiente para compensar a redução do conteúdo arterial de oxigênio, de tal forma que o transporte de O<sub>2</sub> caiu significativamente. A diferença arteriovenosa reduziu-se mais ainda, porém, proporcionalmente menos do que o conteúdo arterial de oxigênio, elevando-se de modo significativo a extração de O<sub>2</sub> em relação ao período anterior (fig. 2). Apesar dessas alterações no transporte de oxigênio, permaneceram inalterados o consumo sistêmico e o excesso de bases, sugerindo que a oxigenação tecidual continuava adequada.

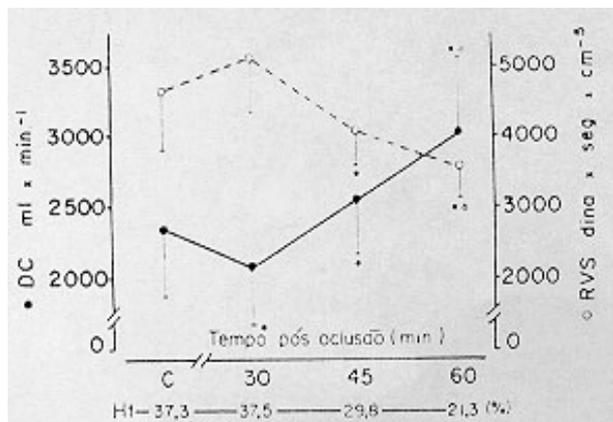


Fig. 1 - Variações observadas no débito cardíaco (DC) e na resistência vascular sistêmica (RVS) com a oclusão coronária e após 2 hemodiluições. Valor médio e desvio-padrão da média. Diferença significativa representada como \* (n = 6).

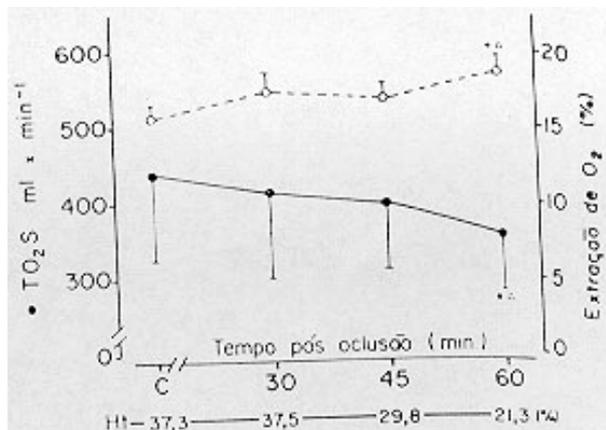


Fig. 2 - Variações observadas no transporte sistêmico de oxigênio (TO<sub>2</sub>S) e em sua extração. Valor médio e desvio-padrão da média. Diferença significativa representada como \* (n = 6).

**2. Efeito sobre a circulação residual do miocárdio isquêmico** - A tabela V mostra os resultados obtidos nos 5 animais de controle. Durante os 60 min de observação, não houve modificação significativa do hematócrito. Mantiveram-se constantes o fluxo retrógrado, as pressões intracoronárias e, conseqüentemente, as resistências regionais. A frequência cardíaca aumentou de forma não significativa.

Nos 7 animais submetidos à hemodiluição, o hematócrito passou de  $38,0 \pm 1,5$  a  $29,3 \pm 1,8\%$  após a 1.<sup>a</sup> diluição e a  $23,3 \pm 1,8\%$ , após a 2.<sup>a</sup>. Os resultados são mostrados na tabela VI. Observamos aumento significativo de fluxo coronário retrógrado, de  $2,2 \pm 0,3$  a  $2,7 \pm 0,3$  e a  $3,3 \pm 0,3$  ml.min<sup>-1</sup>. Esse aumento de fluxo foi proporcional à redução do conteúdo arterial de oxigênio de tal forma que, após ambas as hemodiluições, não houve variação significativa da oferta de oxigênio à área isquêmica avaliada pelo transporte de O<sub>2</sub> regional (fig. 3). Durante todo o procedimento, não variaram de forma importante a frequência cardíaca e as pressões arteriais, mas caíram significativamente os índices de resistência coronária regional.

**3. Efeito sobre o mapeamento eletrocardiográfico epicárdico** - Não houve variações significativas de frequência cardíaca e pressões arteriais entre os dois mapeamentos. Na primeira oclusão, sendo o hematócrito

**TABELA V - Circulação residual de área isquêmica - Grupo controle.**

	FC Bat.xmin <sup>-1</sup>	PAs Mm Hg	PAd Mm Hg	Ht %	PCo mm Hg	Rp Mm Hgxminx <sup>-1</sup>	Rd Mm Hgxminx <sup>-1</sup>	FCo mlxmin
Oclusão:								
20 min.	156 ± 7	102 ± 3	80 ± 2	37,5 ± 2,5	23 ± 3	81 ± 17	25 ± 8,4	1,12 ± 0,17
40 min.	161 ± 12	103 ± 8	81 ± 5	-	22 ± 4	85 ± 17	25 ± 9,3	1,06 ± 0,13
60 min.	168 ± 10	101 ± 6	78 ± 3	36,0	22 ± 4	77 ± 16	24 ± 8,7	1,08 ± 0,13

PCo = pressão coronária distal média; Rp = índice de resistência coronária regional proximal; Rd = índice de resistência coronária regional distal; FCo = fluxo coronário retrógrado: demais abreviaturas como nas Tabelas anteriores. Valores médios e desvio padrão da média, (n = 5).

$35,7 \pm 1,3\%$ , a somatória das elevações do segmento ST foi de  $29,7 \pm 5,8$  mV. Com a hemodiluição, o hematócrito caiu a  $27,0 \pm 1,3\%$ , não havendo variação significativa da somatória de ST, a qual permaneceu em  $28,7 \pm 61$  mV, em média. Os resultados não foram uniformes: em 3

animais, houve redução, em 3, aumento e, em 1 cão não houve modificação (tab. VII e fig. 4).

**DISCUSSÃO**

O achado mais significativo deste estudo, quanto aos efeitos hemodinâmicos sistêmicos,

TABELA VI - Circulação residual da área isquêmica; dados hemodinâmicos e oxigenação regionais.

	FC	PAS	PAd	FC X PAs	PCo	Rp	Rd	FCo	paO <sub>2</sub>	CaO <sub>2</sub>	ITO <sub>2</sub>	Hb
	Bat.xmin <sup>-1</sup>	Mm Hg	mmHg	mm Hg	mm Hg	mm Hg	Hgxmml <sup>-1</sup>	mlxmin <sup>-1</sup>	mmHg	vol %	mlxmin <sup>-1</sup>	g %
Controle	156 ± 10	154 ± 10	112 ± 5	24353 ± 2669	37 ± 3	55 ± 6,4	18 ± 2,2	2,20 ± 0,25	331 ± 60	18,9 ± 0,8	0,42 ± 0,05	12,8 ± 0,1
Oclusão:												
1.ª Hemod												
40 min.	152 ± 12	161 ± 10	110 ± 5	24872 ± 2968	38 ± 3	40 ± 3,0*	14 ± 1,2*	2,86 ± 0,26*Δ	315 ± 61	14,5 ± 0,8*	0,41 ± 0,04	9,7 ± 0,0
2.ª Hemod	157 ± 13	158 ± 8	105 ± 3	25154 ± 2796	38 ± 3	33 ± 2,3*Δ	12 ± 1,0*Δ	3,30 ± 0,26*Δ	325 ± 58	11,9 ± 0,8*Δ	0,38 ± 0,03	7,8 ± 0,6

ITO<sub>2</sub> = índice de transporte de oxigênio para o miocárdio isquêmico. Demais abreviaturas como nas Tabelas anteriores. Valores: médias e desvio padrão da média; N = 7; \* P < 0,05; hemodiluição 0,05: segundo x primeiro hemodiluições.

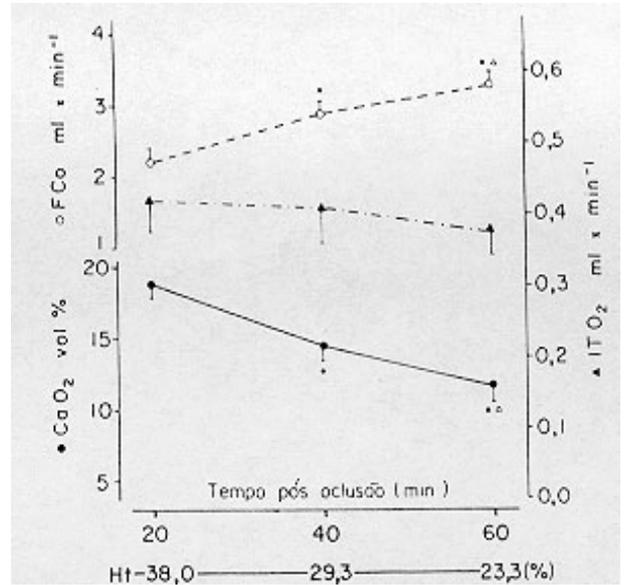


Fig. 3 - Variações observadas no fluxo coronário retrógrado (FCo), conteúdo arterial de oxigênio (CaO<sub>2</sub>) e transporte de oxigênio para o miocárdio isquêmico após 2 hemodiluições. Valor médio e desvio-padrão da média. Diferença significativa representada como \* (n = 7).

é a melhora da função cardíaca global de cães com infarto do miocárdio determinada pela hemodiluição com Dextran-40.

Se observarmos a modificação na posição da curva de função ventricular dos cães tratados em relação à dos animais normais (fig. 5), verificamos um desvio para a esquerda, sugestivo de melhoria do desempenho ventricular. Vários fatores podem ter contribuído para esse efeito. Em 1.º lugar, com a infusão do Dextran, a volemia foi provavelmente expandida, o que é sugerido pela elevação da pressão atrial e corroborado pelo fato de a solução de Dextran com peso molecular médio de 40.000, a 10% em solução salina, ser hiperoncótica em relação ao plasma. Deve-se mencionar também que há aumento do retorno venoso, induzido pela própria anemia aguda<sup>26</sup>. Portanto, o aumento da pré-carga deve ter contribuído para a elevação do débito cardíaco observado a cada hemodiluição. Em 2.º lugar, houve redução significativa da resistência vascular sistêmica, diminuindo, assim, a pós-carga do ventrículo esquerdo. Conseqüentemente, aumentaram o volume sistólico, o débito cardíaco e o trabalho sistólico, sem modificações importantes da frequência cardíaca.

A queda da resistência vascular sistêmica poderia ser secundária à elevação do débito cardíaco, representando dilatação arteriolar ou ser conseqüência da diminuição da viscosidade sanguínea. A influência da viscosidade na resistência vascular fica aparente quando se analisa a equação de Poiseuille:  $R = 8 V L / (R^4)$  onde V é viscosidade, L é comprimento do sistema tubular e R é raio.

É evidente que a resistência varia diretamente com a viscosidade, sendo o hematócrito seu principal determinante<sup>24-31</sup>.

Na figura 6, comparamos a variação porcentual da resistência periférica observada nesse trabalho com a redução porcentual da viscosidade esperada de dados de literatura<sup>32,33</sup>. Veri-

TABELA VII - Mapeamento epicárdico.

	FC bat.xmin <sup>-1</sup>	PAs mm Hg	PAd mm Hg	ST mV	Hb g %	Ht %
Oclusão	163 ± 8	136 ± 6	97 ± 6	29,7	12,4 ± 0,5	35,7 ± 1,3
Oclusão + Hemodiluição	159 ± 9	147 ± 4	102 ± 2	28,7 ± 6,1	9,3 ± 0,5*	27,0 ± 1,3*

ST = somatória das elevações do segmento ST do eletrocardiograma 15 minutos após a oclusão coronária. Demais abreviaturas como nas Tabelas anteriores. Valores: média e desvio padrão da média. n = 7; \* p < 0,05: hemodiluição x controle.

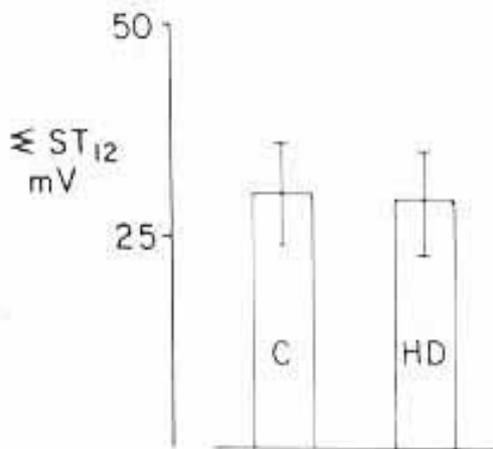
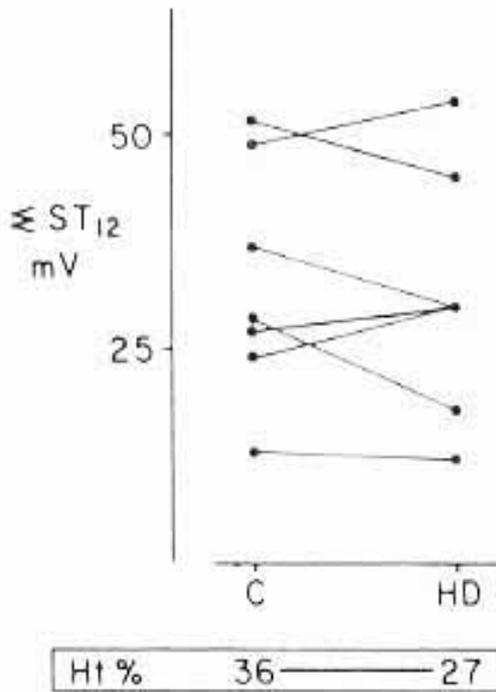


Fig. 4 - Elevações do segmento ST do eletrocardiograma em mapeamento de controle e após hemodiluição com solução de Dextran-40. Na figura superior são representados os valores obtidos em cada experiência e na inferior, as médias e seus desvios-padrão (n = 7).

ficamos que a redução de resistência é um pouco maior do que a redução da viscosidade. O mesmo fenômeno foi observado em outros trabalhos<sup>34</sup>, sendo provável a existência de certo grau de dilatação arteriolar passiva pela absorção de líquido extravascular, determinada pela solução hiperoncótica. Portanto, a melhoria da função ventricular deve ser atribuída em grande parte à redução da pós-carga, determinada pela queda da viscosidade<sup>35,41</sup>.

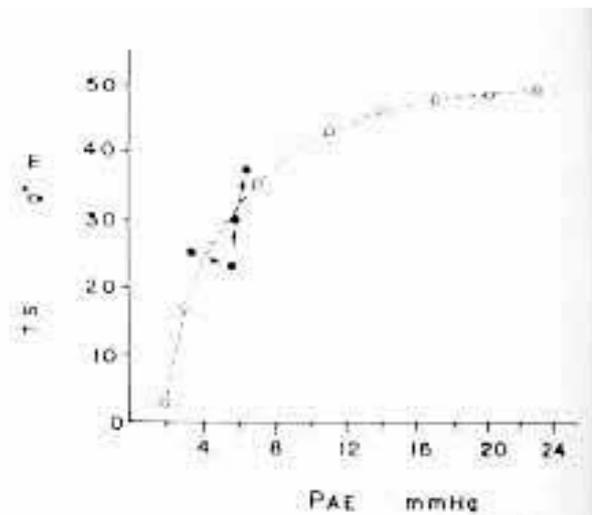


Fig. 5 - Modificações observadas na função ventricular representadas pelas posições em curvas de Frank-Starling. Valores médios (n = 6). Em linha interrompida, curva de cão normal<sup>55</sup>.

O aumento da contratilidade miocárdica, como fator contribuinte para o desempenho cardíaco, não pode ser afastado, embora sejam conflitantes os trabalhos que abordam sua participação<sup>42-46</sup> durante hemodiluição. No entanto, o Dextran, por si, não altera a contratilidade do miocárdio, avaliada por alça pressão-velocidade<sup>47</sup>. Portanto, é pouco provável que um aumento da contratilidade cardíaca tenha contribuído significativamente para a melhoria da função cardíaca. Deve-se, contudo, ressaltar que medidas diretas da contratilidade cardíaca não foram realizadas neste estudo.

Os efeitos da hemodiluição sobre o sistema de transporte de oxigênio também foram de interesse. Sabe-se que, em animais com coração normal, o aumento do débito cardíaco supercompensa a queda do conteúdo arterial de oxigênio, desde que a volemia seja mantida estável. A capacidade máxima de transporte de oxigênio do sangue registra-se com o hematócrito

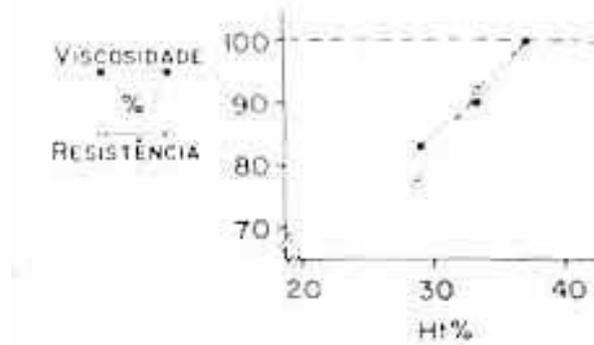


Fig. 6 - Hemodiluição com solução de Dextran-40: variação percentual da resistência periférica sistêmica em relação ao valor observado com 30 min de oclusão coronária, mostrada ao lado das variações percentuais da viscosidade do sangue, esperadas de dados de Mesmer e col.<sup>33</sup> e Hint<sup>32</sup>.

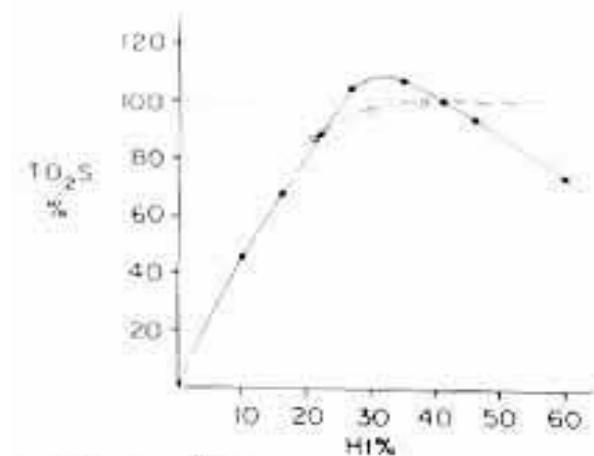


Fig. 7 - Hemodiluição com solução de Dextran-40: as variações do transporte sistêmico de oxigênio observadas (linha interrompida) nos cães com infarto são comparadas às obtidas por Mesmer e col.<sup>33</sup> em cães normais (linha contínua).

de aproximação 30%<sup>18,32,48</sup>. Nos animais portadores de oclusão de uma artéria coronária por nós estudados, embora houvesse uma queda progressiva do transporte sistêmico de oxigênio, à medida que o hematócrito foi reduzido, a diminuição do transporte só foi estatisticamente significativa a partir da segunda hemodiluição, ou seja, quando o hematócrito foi reduzido a 21 % (fig. 7). Portanto, como nos animais normais, reduções do hematócrito até aproximadamente 30% não afetam expressivamente o transporte de oxigênio em cães com isquemia miocárdica aguda. Assinala-se também que, nas duas hemodiluições, o consumo de oxigênio sistêmico permaneceu inalterado e que, apenas com hematócrito próximo a 20%, houve aumento compensador da extração periférica de O<sub>2</sub>. Deve-se notar também que a PO<sub>2</sub> arterial nos animais com hemodiluição excede, em média, 300 mm Hg. Esses níveis podem ter contribuído para manter a oxigenação tecidual, embora não influam na resposta hemodinâmica<sup>38</sup>. Um paradoxo aparente nesses dados é a verificação da diferença arteriovenosa de oxigênio diminuída simultaneamente com a redução do conteúdo arterial e do transporte sistêmico de oxigênio. Provavelmente, o aumento do fluxo sanguíneo sistêmico

foi suficiente para compensar a redução da diferença arteriovenosa, não havendo alteração do consumo de oxigênio nem do componente metabólico do equilíbrio ácido-básico.

**2. Fluxo e oxigenação residuais na área isquêmica** - Durante a hemodiluição, ocorreu queda da resistência vascular regional e aumento do fluxo coronário retrógrado. Como não houve aumento da pressão arterial e o incremento na frequência cardíaca foi pouco expressivo, aumentos da pressão de perfusão coronária ou do consumo de oxigênio pelo miocárdio não podem ser responsabilizados pelo aumento do fluxo coronário. Assim, o aumento do fluxo provavelmente reflete a redução da resistência coronária regional. Desde que os vasos coronários, na zona de oclusão, já devem estar dilatados ao máximo, em virtude da isquemia<sup>49</sup>, tal queda da resistência coronária pode ser atribuída primariamente à redução da viscosidade sanguínea tal como ocorreu com a resistência sistêmica. No entanto, resta a possibilidade de que a hemodiluição tenha um papel vasodilatador sobre os vasos que comunicam a zona isquêmica com áreas normais. O fluxo pela circulação colateral aumentou proporcionalmente à redução do conteúdo arterial de oxigênio, de tal forma que não houve alteração na oxigenação residual do miocárdio isquêmico (fig. 3). O significado fisiológico desse aumento de perfusão da área isquêmica deve ser interpretado cautelosamente. O fluxo aqui medido representa o fluxo colateral total e não tem implicação quanto à distribuição do sangue nas camadas miocárdicas. Não se pode excluir a possibilidade de que o aumento do fluxo sanguíneo se faça preferentemente para o epicárdio ou endocárdio, favorecendo assim uma área em detrimento de outra<sup>50</sup>.

O aumento da perfusão da área isquêmica é potencialmente de importância prática na proteção ao miocárdio isquêmico com drogas, facilitando sua chegada às células isquêmicas ou contribuindo para a remoção de produtos metabólicos deletérios conseqüentes à oclusão coronária. Por outro lado, o desenvolvimento recente de soluções de compostos fluorcarbonados, transportadores de oxigênio, para uso clínico<sup>51</sup> acena com a possibilidade de se aumentar a oxigenação residual do miocárdio isquêmico<sup>52</sup>, sendo uma opção atraente a hemodiluição com substituto de sangue, desde que suas características reológicas permitam.

**4. Avaliação eletrocardiográfica da isquemia** - A somatória das elevações do segmento ST nas derivações epicárdicas tem boa correlação com a liberação de creatino-fosfoquinase do miocárdio, permitindo assim avaliar o grau de sofrimento isquêmico do músculo<sup>53</sup>. Não observamos variação significativa na somatória das elevações do segmento ST quando comparamos a obtida durante hemodiluição, com a registrada após a oclusão controle feita 60 min antes (fig. 4). Portanto, a hemodiluição não alterou o grau de isquemia na fase aguda, mas nada pode ser afirmado quanto à sua influência sobre a evolução do processo isquêmico durante um período de observação mais longo.

Deve ser ressaltado, no entanto, que diferentemente de alguns procedimentos como, por

exemplo, uso de agentes inotrópicos positivos<sup>53</sup> ou aumento de pré carga<sup>54</sup>, os quais, ao melhorarem o desempenho da bomba cardíaca, intensificam o grau da isquemia, a hemodiluição normovolêmica com Dextran-40 melhora a função de bomba do coração e a perfusão da zona isquêmica, sem aumentar a isquemia, no modelo experimental por nós utilizado.

#### SUMMARY

The systemic and regional hemodynamic effects of hemodilution with Dextran-40 were assessed during acute experimental coronary occlusion. There was a reduction of systemic vascular resistance due to a decrease in blood viscosity, and an increase in cardiac output without significant changes in heart rate or arterial pressure. In the ischemic myocardium there was an increase in retrograde collateral blood flow, without any significant modifications in its oxygenation. The degree of myocardial ischemia remained unaltered as assessed by ST segment mapping.

The authors conclude that hemodilution with Dextran-40 improves the pump function of the heart and simultaneously augments perfusion of the ischemic zone, without increasing the degree of ischemia, in this experimental model.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a assistência técnica do Sr. Rubens Moral Queiroz e das Sras. Leonora Loppnow e Diná Blinder.

#### REFERÊNCIAS

- Knisely, M. H. et al. - Sludged Blood. *Science* 106: 431, 1974.
- Gelin, L. E. - Intravascular aggregation and capillary flow. *Acta Chir. Scand.* 113: 463, 1975.
- Gelin, L. E. - Disturbance of the flow properties of blood and its counteraction in surgery. *Acta Chir. Scand.* 122: 287, 1961.
- Dintenfass, L. - The clinical impact of the newer research in blood rheology: an overview. *Angiology*, 32: 217, 1981.
- Dintenfass, L. - Blood rheology in pathogenesis of the coronary heart disease. *Am. Heart J.* 77: 139, 1969.
- Burch, G. E. et al. - Hematocrit, blood viscosity and myocardial infarction. *Am. J. Med.* 32: 161, 1962.
- Dintenfass, L. - Blood rheology in cardio-vascular disease. *Nature*, 199: 813, 1963.
- Mayer, G. A. - Blood viscosity in health subjects and patients with coronary heart disease. *Card. Med. Ass. J.* 91: 951, 1964.
- Dintenfass, L. et al. - Viscosity of blood in normal subject and in patients suffering from coronary occlusion and arterial thrombosis. *Am. Heart. J.* 71: 587, 1965.
- Stables, D. P. et al. - The possible role of hemoconcentration in the etiology of myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 73: 155, 1967.
- Ditzel, J. et al. - Myocardial infarction and whole-blood viscosity. *Acta Med. Scand.* 183: 577, 1968.
- Karppinen, K. - The electrophoretic mobility of red cells platelets and the plasma viscosity in coronary heart disease. *Acta Med. Scand.* 506 (suppl.): 1, 1970.
- Jan, K. et al. - Observations on blood viscosity changes after acute myocardial infarction. *Circulation*, 51: 1079, 1975.
- Dintenfass, L. et al. - Blood viscosity factors in evaluation of submaximal work and cardiac activity in patients with myocardial infarction and angina, and in normals. *Bibl. Anat.* 16: 450, 1977.
- Gelin, L. E. et al. - Rheomacrodex - a new Dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow. *Acta. Cir. Scand.* 122: 294, 1961.
- Groth, C. G. - The effects of infused albumin and Rheomacrodex on factors governing flow properties of the human blood. *Acta Chir. Scand.* 131: 290, 1966.
- Wells, R. E., Jr. - Theology of blood in the microvasculature. *N. Engl. J. Med.* 270: 832, 1964.
- Messmer, K. et al. - Hemodilution. *Prog. Surg.* 13: 208, 1974.
- Langskoen, H. et al. - Observations in treatment of acute myocardial infarction with low molecular Dextran. *Angiology*, 14: 465, 1963.
- Nahas, R. A. et al. - Effects of hemodilution on left ventricular function with regional ischemia of the heart. *Surg. Forum* 22: 149, 1972.
- Ruiz, E. et al. - Anemia and hyperbaric oxygenation in dogs subjected to coronary artery ligations. *J. Surg. Res.* 13: 339, 1972.
- Yoshikawa, H. et al. - Effect of acute anemia on experimental myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 32: 670, 1973.
- Hofmann, M. et al. - Infarct size manipulation by alteration of hematocrit. *Am. J. Cardiol.* 45: 484, 1980.
- Gordon, R. J. et al. - Potencial significance of plasma viscosity and hematocrit variations in myocardial ischemia. *Am. Heart. J.* 87: 175, 1974.
- Barros, L. F. M. - Hemodiluição durante infarto agudo do miocárdio, efeito hemodinâmico sistêmico e regional na área isquêmica. Tese de Doutorado - Departamento de Fisiologia - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo - 1980.
- Guyton, A. C. et al. - Effects of hematocrit on venous return. *Circ. Res.* 9: 157, 1961.
- Whittaker, S. R. F. et al. - The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hindlimb of the dog, and its variation with corpuscular concentration. *J. Physiol.* 78: 339, 1933.
- Wells, R. E., Jr. et al. - Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer. *J. Lab. Clin. Med.* 57: 646, 1961.
- Wells, R. E., Jr. et al. - The variability on blood viscosity. *Am. J. Med.* 31: 505, 1961.
- Wells, R. E., Jr. et al. - Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationships. *J. Clin. Invest.* 41: 1591, 1962.
- Rand, P. W. et al. - Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions. *J. Appl. Physiol.* 19: 117, 1964.
- Hint, H. - The pharmacology of Dextran and the physiological background for the clinical use of Rheomacrodex and Macrodex. *Acta. Anaest. Belg.* 2: 119, 1968.
- Messmer, K. et al. - Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes limitation. *Adv. Microcir.* 4: 1, 1972.
- Fowler, N. O. et al. - Blood viscosity and cardiac output in acute experimental anemia. *J. Appl. Physiol.* 39: 453, 1975.
- Fowler, N. O. et al. - Hemodynamic effects of anemia with and without plasma volume expansion. *Circ. Res.* 4: 319, 1959.
- Fowler, N. O. et al. - Hemodynamic effects of hypervolemia with and without anemia. *Circ. Res.* 6: 163, 1958.
- Fowler, N. O. et al. - Dextran-exchange anemia and reduction in blood viscosity in the heart-lung preparation. *Am. Heart H.* 68: 204, 1964.
- Murray, J. F. - Venous oxygenation and circulatory responses to oxygen inhalation in acute anemia. *Am. J. Physiol.* 207: 228, 1964.
- Murray, J. F. et al. - Effects of blood viscosity on hemodynamic responses in acute normovolemia anemia. *Am. J. Physiol.* 216: 638, 1969.
- Dedichen, H. et al. - Hemodilution and concomitant hyperbaric oxygenation. Effects on cardiovascular function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 53: 341, 1967.
- Clarke, T. N. S. et al. - Aortic input impedance and left ventricular energetic in acute isovolemic anaemia. *Cardio Vasc. Res.* 12: 49, 1978.
- Fowler, N. O. - Ventricular function in anemia. *J. Appl. Physiol.* 31: 260, 1971.
- Varat, M. A. - Cardiovascular effects of anemia. *Am. Heart J.* 83: 415, 1972.
- Hagl, S. - Influence of hemodilution on cardiac performance. *Eur. Surg. Res.* 5 (Suppl. 1): 18, 1973.
- Escobar, E. - Ventricular performance in acute normovolemic anemia and effects of beta blockade. *Am. J. Physiol.* 211: 877, 1966.
- Biro, G. P. - Cardiac responsiveness to beta-adrenergic stimulation in experimental anemia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 54: 676, 1976.
- Pavek, K. - Effects of hemodilution induced by hyperoncotic Dextran-40 on cardiac contractility. *Acta Chir. Scand.* 88: 571, 1973.
- Crowell, J. M. - Determinant of the optimal hematocrit. *J. Appl. Physiol.* 22: 501, 1967.
- Lewis, R. K. et al. - Factors that influence the function of coronary collaterals. In Corday, E.; Swan, H. J. C. (eds) - Myocardial Infarction. The Williams and Wilkins 1973. p. 293.

50. Brazier, J. et al. - The adequacy of myocardial oxygen delivery in acute normovolemia anemia. *Surgery*, 75: 508, 1974.
51. Nishimura, N. et al. - Clinical studies of a perfluorochemical whole blood substitute. *Crit. Care. Med.* 9: 168, 1981.
52. Rude, R. E. et al. - Effects of fluorocarbons and supplemental oxygen on acute myocardial ischemia assessed by intramyocardial gas tension measurement. *Am. J. Cardiol.* 47: 436, 1981.
53. Maroko, P. R. et al. - Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion. *Circulation*, 18: 67, 1971.
54. Wyatt, H. L. et al. - Contrasting influence of alterations in ventricular preload and afterload upon systemic hemodynamics, function and metabolism of ischemic myocardium. *Circulation*, 55: 317, 1977.
55. Sarnoff, S. J. - Myocardial contractility as described by ventricular function curves, observations on Starling's law of the heart. *Physiol. Rev.* 35: 107, 1955.