

REPERFUSÃO NO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM EVOLUÇÃO: QUESTÕES QUE PERMANECEM OBSCURAS

ROBERTO V. HAENDCHEN

Nos últimos vinte anos, uma série de investigações experimentais e clínicas foram idealizadas e desenvolvidas visando à redução do tamanho do infarto, a variável mais importante no prognóstico dos paciente com infarto do miocárdio. Já no final da década de 70, alguns pesquisadores chegaram à conclusão de que as intervenções terapêuticas baseadas na redução da demanda de oxigênio e/ou aumento do fluxo colateral eram insatisfatórias na prática clínica. Por esse motivo, passou-se a procurar métodos que tornassem possível recanalizar a artéria coronária ocluída num período curto de tempo. Surgiram, então, as primeiras publicações de casos isolados de recanalização mecânica da artéria coronária (com guias metálicos, por exemplo) e injeção local de agentes trombolíticos em pacientes com infarto agudo do miocárdio^{1,2}. Alguns desses estudos clínicos foram precedidos por investigações em animais³, demonstrando a possibilidade de desobstruir a artéria coronária com essas drogas em questão de poucos minutos. Nessa mesma época, alguns estudos utilizando cinecoronariografia na fase aguda do infarto do miocárdio vieram demonstrar, definitivamente, o que já era bem conhecido por patologistas⁵⁻⁹, ou seja, oclusão trombótica da artéria coronária na grande maioria desses pacientes.

Embora inúmeros estudos experimentais e clínicos tenham sido publicados nos últimos anos, uma série de questões básicas sobre os efeitos da reperfusão permanece sem esclarecimento. Ao mesmo tempo, do ponto de vista clínico, existem dúvidas quanto aos efeitos benéficos potenciais da reperfusão particularmente em certos subgrupos de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Neste artigo vamos discutir alguns desses aspectos básicos e levantar questões ainda controversas com respeito à reperfusão clínica. Muitas dessas questões são ainda pouco conhecidas e exigirão intensas pesquisas antes que possam ser totalmente esclarecidas.

Efeitos da reperfusão sobre a função global do ventrículo esquerdo

Não há dúvidas de que a reperfusão miocárdica, quando estabelecida nos primeiros minutos após oclusão arterial

coronária, resulta em melhora significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em decorrência da redução do tamanho do infarto.

Essa recuperação da função ventricular global é gradativa, ocorrendo num período de dias a semanas. O grau e a velocidade dessa recuperação funcional, quando presentes, são inversamente proporcionais ao tempo de oclusão da artéria coronária, em geral. Outras variáveis interferem na recuperação da função contrátil do ventrículo esquerdo; uma dessas variáveis é a “área de risco”, ou seja, a quantidade de miocárdio sujeita à redução excessiva de fluxo coronário e risco de desenvolver necrose num período curto de tempo. O tamanho da “área de risco”, por sua vez, depende da extensão do miocárdio perfundido pela artéria infartada, do local e grau de obstrução dessa artéria e da presença e magnitude do fluxo colateral. Esses são alguns dos principais fatores conhecidos que determinam a extensão e rapidez da necrose, em se tratando de pacientes com lesão coronária crítica única. Acontece que, num grande percentual de pacientes com infarto agudo do miocárdio, existem lesões críticas em múltiplas artérias, as quais se constituem num fator adicional capaz de interferir no tamanho da “área de risco”, fluxo colateral e, conseqüentemente, na extensão e rapidez da necrose miocárdica.

A figura 1 mostra a diferença, em termos de recuperação, da fração de ejeção global em cães com “área de risco” grande (acima de 15% do ventrículo esquerdo) ou “área de risco” pequena (menor do que 15% do ventrículo esquerdo), após três horas de oclusão proximal da artéria descendente anterior, seguidas por um período de sete dias de reperfusão. Embora a artéria coronária tenha sido ocluída aproximadamente no mesmo local (antes do 1.º grande ramo diagonal), a “área de risco” foi variável. Alguns achados importantes são observados nesse gráfico: 1) a redução da fração de ejeção foi significativamente menor nos cães com “área de risco” pequena; 2) a velocidade e o grau de recuperação da função global do ventrículo esquerdo foram muito diferentes entre os grupos, particularmente no que se refere o grau de recuperação. Observa-se que, nos cães

com "área de risco" grande, a fração de ejeção global aumentou pouco após a reperfusão, embora esta melhora tenha sido estatisticamente significativa. Por outro lado, quando a "área de risco" é pequena, ocorre praticamente uma recuperação total da fração de ejeção global num período de tempo relativamente curto.

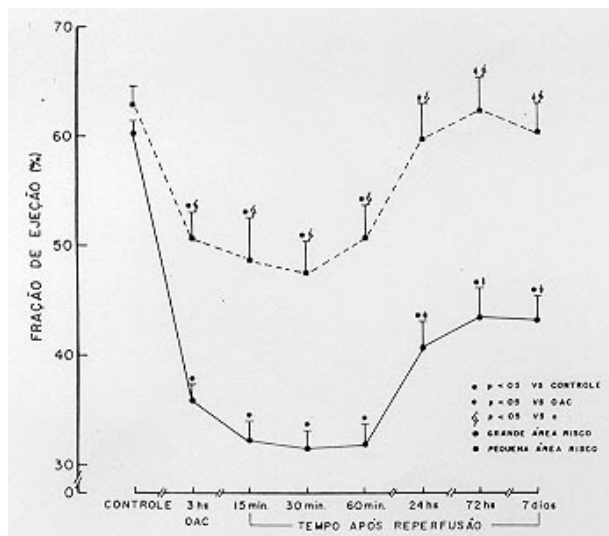


Fig. 1 - Recuperação da fração de ejeção global do ventrículo esquerdo após 3 horas de oclusão da artéria coronária (OAC) descendente anterior, seguida por 7 dias de reperfusão, em cães com área de risco grande ($n = 10$) ou área de risco pequena ($n = 6$). Os resultados representam valores médios e erro padrão ($p =$ probabilidade). Reproduzido, com permissão do American Journal of Cardiology.

Será que esses achados explicariam casos freqüentemente observados de pacientes com infarto do miocárdio antigo, ondas q patológicas no eletrocardiograma e função global (e muitas vezes até regional) do ventrículo esquerdo normal? Qual é a incidência de reperfusão espontânea nesses pacientes? Quais seriam os mecanismos fisiológicos da oclusão coronária nesses casos? Quais seriam os fatores associados a essa possível trombólise intrínseca? Poderia ser apenas uma alteração do tônus vascular, ou esse seria responsável pela formação do próprio trombo? Todas essas variáveis, a maioria delas ainda pouco conhecidas, determinam, em última análise, a resposta funcional do miocárdio isquêmico.

Função ventricular regional

Sabe-se que existe uma relação muito estreita entre o grau de anormalidade da contração ventricular regional e o porcentual de redução do fluxo sanguíneo miocárdico, após oclusão da artéria coronária. Assim, áreas de discinesia apresentam um fluxo de sangue muito menor que áreas de hipocinesia moderada, por exemplo. Já no que diz respeito ao fluxo transmural, é bem conhecido que, após oclusão da artéria coronária, a redução do fluxo é muito maior na região subendocárdica do que na subepicárdica, mesmo numa região que apresente

discinesia, onde toda a parede do miocárdio na sua orientação transmural recebe um fluxo baixo de sangue. Portanto, áreas de discinesia apresentam um processo de necrose mais acelerado do que áreas de hipocinesia. É de esperar, portanto, que o grau e a velocidade de recuperação contrátil dessas áreas sejam diferentes após reperfusão.

A figura 2 mostra a recuperação da fração de ejeção regional em segmento ou regiões discinéticas do ventrículo esquerdo após oclusão temporária da artéria descendente anterior, em grupos de cães com "área de risco" pequena e grande (mesmo experimentos dos resultados mostrados na figura 1).

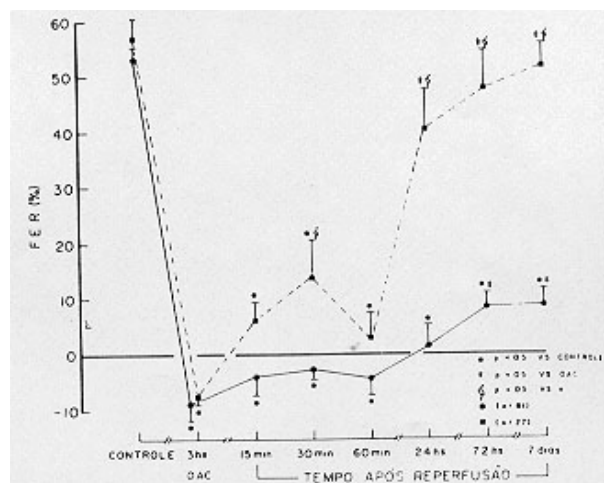


Fig. 2 - Recuperação da fração de ejeção regional (FER) do ventrículo esquerdo em segmentos acinéticos ou discinéticos após oclusão arterial coronária (OAC). A FER (ou alteração fracional da área) foi medida em 40 segmentos obtidos de 5 cortes tomográficos (eixo menor) do ventrículo esquerdo utilizando eco bidimensional. note-se que em cães com área de risco pequena (linha pontilhada), houve uma recuperação quase total da FER, enquanto que em cães com área de risco grande (linha contínua) houve apenas uma recuperação parcial da FER, 7 dias após a reperfusão ($n =$ número de segmentos ou regiões analisadas, $p =$ probabilidade). Reproduzindo, com permissão do American Journal of Cardiology.

As experiências mostradas nas figuras 1 e 2 foram realizadas em cães com tórax fechado, usando um modelo de reperfusão súbita e total. A pergunta que se faz é se esse modelo realmente reproduz os eventos que ocorrem no homem após reperfusão não-cirúrgica com agentes trombolíticos, por exemplo, onde geralmente permanece uma limitação do fluxo coronário após reperfusão devido a uma estenose crítica na artéria infartada. Devido a esse aspecto, nós e outros investigadores^{10,11} passamos a estudar modelos de reperfusão gradual ou parcial.

O modelo por nós utilizado é mostrado na fig. 3. Os resultados de um dos estudos preliminares com reperfusão gradual versus reperfusão súbita e total são demonstrados na figura 4. Nesse período curto de tempo (7 minutos), seguido por 2 horas de reperfusão, um dos achados importantes é que, no caso da reperfusão gradual, a recuperação da função ventricular também é gradual, e mais lenta. Com a

reperusão súbita, ocorreu melhora mais rápida da função ventricular nos primeiros minutos após a reperusão, mas houve uma “recaída” no processo de recuperação funcional aos 60 minutos. Nossa hipótese é que essa “recaída” se deva ao edema miocárdico intersticial e/ou intracelular.

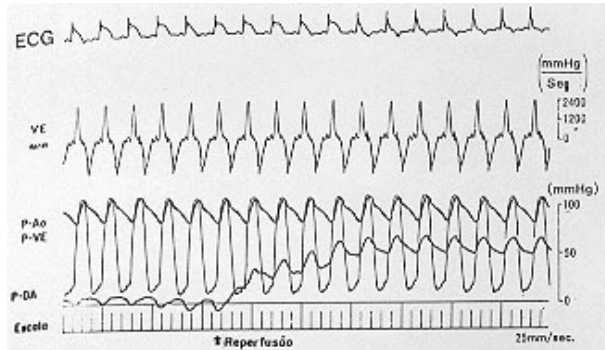


Fig. 3 - Medidas hemodinâmicas obtidas de um dos experimentos em cães submetidos à reperusão gradual. Note-se amplo gradiente de pressão entre a aorta (P-Ao) e artéria descendente anterior (P-DA), após oclusão total da DA e uma redução deste gradiente após reperusão (setas) gradual. (P-VE = pressão ventricular esquerda).

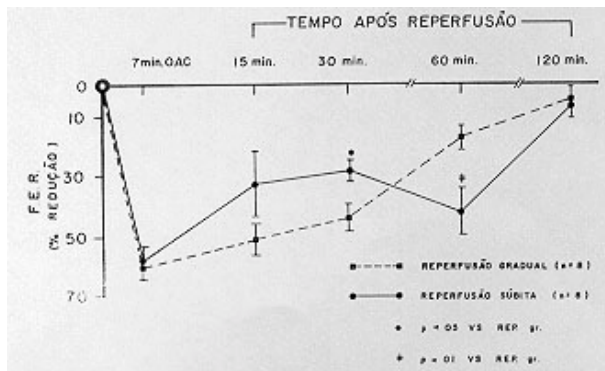


Fig. 4 - Recuperação da fração de ejeção regional (FER) após reperusão gradual (vide método na Fig. 3) ou súbita (total), em cães submetidos a 7 minutos de oclusão proximal da artéria descendente anterior (OAC). A FER nesses experimentos foi medida através de alteração fracional da área da secção transversal de um corte do ventrículo esquerdo próximo ao ápice, utilizando eco bidimensional. Note-se a recuperação funcional gradual em cães submetidos à reperusão gradual, de uma “recaída” da recuperação aos 60 minutos após reperusão súbita (n = números de cães estudados, p = probabilidade, gr = gradual).

Num outro estudo preliminar publicado por Granato e col.¹¹, no qual se procurou evidenciar diferenças em termos de fluxo sanguíneo miocárdico em cães submetidos à reperusão parcial ou total, os autores não conseguiram demonstrar nenhuma diferença em termos de fluxo entre os dois grupos. Portanto, essa é uma questão que ainda permanece sem esclarecimento e novos estudos deverão surgir nos próximos anos.

Reperusão e arritmias ventriculares

Um dos problemas que ocorrem durante a reperusão do miocárdio agudamente isquêmico é o aparecimento de

arritmias ventriculares. Isso tem sido muito bem documentado em animais de experimentação, e mais recentemente observado em pacientes submetidos à reperusão com agentes trombolíticos. Nos pacientes onde se usa administração endovenosa (sistêmica) desses agentes, certas arritmias ventriculares são inclusive utilizadas como um dos sinais indiretos de recanalização da artéria coronária¹², tal sua freqüência após a reperusão.

Num estudo preliminar ainda em andamento, novamente comparando reperusão súbita e total versus reperusão gradual (20 ml/min), com 5 cães em cada grupo, observamos que o número de batimentos ventriculares ectópicos (incluindo batimentos de período de taquicardia ventricular) foi muito mais freqüente em cães submetidos à reperusão súbita (169 ± 149 vs 6 ± 315 min) nos primeiros minutos após reperusão.

Num outro estudo recente, no qual se comparou a reperusão completa (ou total) à reperusão incompleta (ou seja, reperusão limitada a uma parte da área isquêmica), observou-se que arritmias ventriculares, inclusive fibrilação ventricular, foram muito mais freqüentes em cães submetidos à reperusão incompleta. Os autores especulam que essa maior incidência de arritmias associadas à reperusão incompleta possa estar relacionada com a variabilidade nas propriedades eletrofisiológica de regiões vizinhas isquêmicas, não-isquêmicas, e reperfundidas.

Outrossim, sabe-se que as arritmias ventriculares associadas à reperusão guardam também uma relação estreita com o tamanho da “área de risco”, ou seja, quanto maior a área de isquemia, maior a possibilidade de ocorrerem arritmias ventriculares nas primeiras horas após a reperusão. Além disso, em casos de lesão miocárdica irreversível extensa, como em casos de reperusão tardia, com pouca ou nenhuma redução no tamanho do infarto, a incidência dessas arritmias também é maior.

Reperusão e edema miocárdico

Perda da regulação ou controle do metabolismo da água é um dos primeiros fenômenos que ocorrem após reperusão de células miocárdicas com isquemia irreversível¹⁴. O edema associado à reperusão em animais de experimentação, algumas vezes descrito como “edema explosivo”, não só pelo grau mas também pela velocidade com que se desenvolve, ocorre tanto no compartimento extracelular como intracelular. O edema celular é, pelo menos em parte, resultado de uma pressão oncótica elevada por acúmulo de fosfato e ácido lático. As perguntas que se fazem são: Que fatores que determinam a severidade desse edema após a reperusão? O edema observado em animais seria devido ao modo de reperusão empregada nos experimentos clássicos? Poucos fatos são conhecidos a esse respeito. Sabe-se que a severidade do edema também é proporcional à extensão e severidade da isquemia

imediatamente antes da reperfusão, ou seja, quanto maior for o número de células irreversivelmente lesadas antes da reperfusão, maior será o grau de edema.

Num estudo recentemente publicado¹⁵, estudamos o grau de edema miocárdico em cães submetidos a 3 horas de oclusão da artéria descendente anterior, seguida de 1 hora de reperfusão, com tórax fechado. Conforme demonstrado na figura 5, o conteúdo de água no miocárdio isquêmico foi muito maior do que nas regiões não-isquêmicas, particularmente na região subendocárdica. Essas amostras de miocárdio foram colhidas num plano perpendicular ao eixo menor do ventrículo esquerdo, de tal forma que não ocorreu "contaminação" de áreas não-isquêmicas nas amostras de músculo isquêmico.

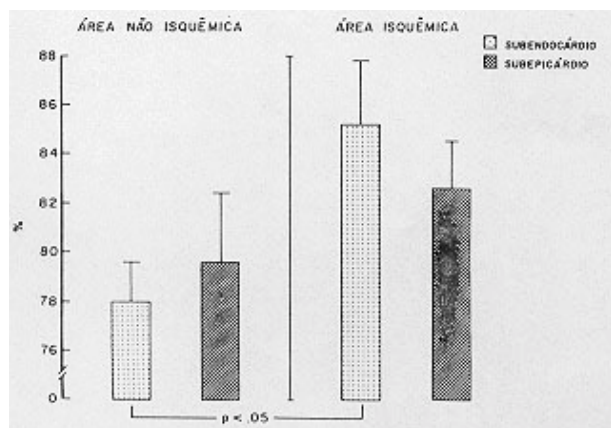


Fig. 5 - Conteúdo de água do miocárdio em áreas isquêmicas e não-isquêmicas, em cães submetidos a 3 horas de oclusão da artéria descendente anterior e 1 hora de reperfusão (% = percentual de água em amostra de 1 a 2 g de miocárdio; p = probabilidade).

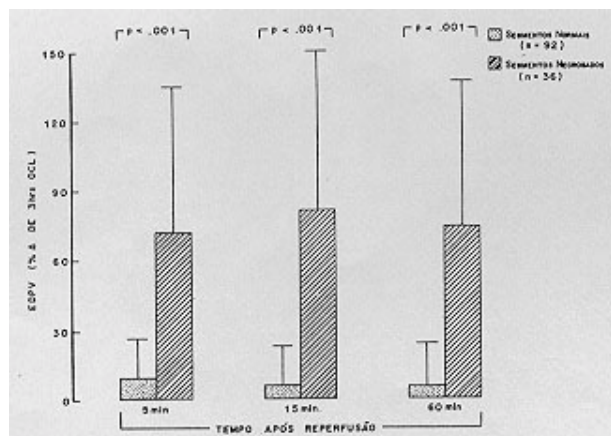


Fig. 6 - Percentual de alteração (Δ) da espessura da parede do ventrículo esquerdo (VE) medida em diástole final (eco bidimensional, eixo curto), em regiões isquêmicas centrais e não-isquêmicas. Note-se que aos 5 minutos de reperfusão (após 3 horas de oclusão da artéria descendente anterior), há um aumento de mais de 50% na espessura da parede do VE (comparada à espessura da parede medida 3 horas após a oclusão), provavelmente resultante do edema maciço em regiões com isquemia irreversível e reperfundidas. Reproduzido, com permissão, da American heart Association.

Neste mesmo estudo, procuramos observar a velocidade e grau de formação do edema através de medidas não-invasivas da espessura da parede do miocárdio isquêmico, utilizando ultra-som. A figura 6 mostra esses resultados, observando-se que, aos 5 minutos após a reperfusão, já se observa um aumento de mais de 50% na espessura da parede do miocárdio irreversivelmente lesado. Como não houve praticamente nenhuma alteração no volume diastólico final do ventrículo esquerdo entre o período de 3 horas de oclusão coronária e 60 minutos após reperfusão, interpretamos o aumento da espessura da parede em diástole como sendo uma decorrência de edema. Na figura 7 estão demonstradas duas exposições de cortes transversais do ventrículo esquerdo no seu eixo menor (com eco bidimensional), ao nível dos músculos papilares, antes (A) e 15 minutos após (B) a reperfusão. A figura 7C mostra a área de necrose num corte anatômico equivalente ao tomograma do ultra-som. Note-se que a área miocárdica "edemaciada", isto é, a área que exibe aumento acentuado da sua espessura diastólica poucos minutos após a reperfusão, apresenta necrose praticamente transmural ao exame anátomo-patológico. O significado provável desses achados é o de que células miocárdicas que apresentam dano irreversível reagem apresentando edema acentuado precoce no curso da reperfusão. Esse edema, que se observa nos primeiros minutos após a reperfusão é, sem dúvida, muito mais acentuado do que o edema miocárdico intracelular e intersticial que ocorre em casos de infarto anêmico, ou seja, sem reperfusão.

Hemorragia miocárdica associada à reperfusão

Hemorragia intramural tem sido freqüentemente observada em várias espécies animais após reperfusão. Estudos experimentais sugerem que essas hemorragias ocorrem apenas em áreas já com lesão irreversível antes de reperfundir-se o miocárdio¹⁶. Essa é uma observação importante, porque seria desastroso se hemorragias intramurais ocorressem fora da área isquêmica durante a reperfusão. Entretanto, existem outros aspectos a serem considerados. Por exemplo, parece que as hemorragias, juntamente com o acúmulo de água no miocárdio, provocam uma perda de elasticidade não só da parte muscular necrosada mas também das suas partes vizinhas. Essa perda de elasticidade local piora ainda mais a complacência global do ventrículo esquerdo, alterando o enchimento diastólico. Esses talvez sejam os mecanismos associados ao síndrome do "coração de pedra", descrito há mais de 10 anos por Cooley e colaboradores em pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio¹⁷.

Além disso, o edema intersticial e o intracelular, associados à hemorragia, provocam uma compressão extrínseca dos capilares, diminuindo ainda mais a oferta de oxigênio às células miocárdicas que poderiam apresentar-se ainda numa fase de isquemia reversível.



Fig. 7 (A e B) - cortes transversais do ventrículo esquerdo ao nível dos músculos papilares obtidos com o eco bidimensional (eixo menor), em diástole final, 3 horas após oclusão da artéria descendente anterior (A) e 15 minutos após reperfusão (B). Note-se o aumento da espessura da parede anterior em diástole (e também aumento da densidade do eco) após reperfusão (setas). (C) - Corte anatômico transversal também ao nível dos músculos papilares (secção equivalente ao corte do eco), mostrando necrose quase transmural (setas) nas áreas que exibiram aumento da espessura da parede nos primeiros minutos após reperfusão (corado com cloreto de trifetil-tetrazólico). Reproduzido com permissão, Journal of the American College of Cardiology ¹⁵.

Reperfusão e cinética do cálcio

A inclusão de corpúsculos de cálcio nas mitocôndrias tem sido descrita como um sinal de lesão celular irreversível ¹⁸. Especula-se que a reperfusão possa acelerar o aparecimento dessas inclusões em células com isquemia já irreversível. Por outro lado, existem estudos experimentais demonstrando o aspecto benéfico do uso de antagonistas do cálcio durante a isquemia e antes da reperfusão do miocárdio.

Sabe-se que durante o processo de isquemia a concentração do íon cálcio no plasma pode aumentar significativamente. Com a reperfusão, grande parte da energia proveniente da reoxigenação tecidual é utilizada para a reabsorção mitocondrial de cálcio, o que resulta numa depleção de ATP.

A figura 8 mostra os resultados de experimentos realizados em porcos submetidos a 15, 30 ou 120 minutos de isquemia, seguidos por 2 horas de reperfusão. Mediu-se o conteúdo de cálcio nas mitocôndrias em regiões isquêmicas e não-isquêmicas e verificou-se que o conteúdo de cálcio foi 3 a 4 vezes maior nas áreas reperfundidas, tanto nos animais submetidos a 30 como a 120 minutos de isquemia, mas não naqueles com apenas 15 minutos de isquemia. As mitocôndrias edemaciadas e com acúmulo de cálcio são incapazes de gerar ATP.

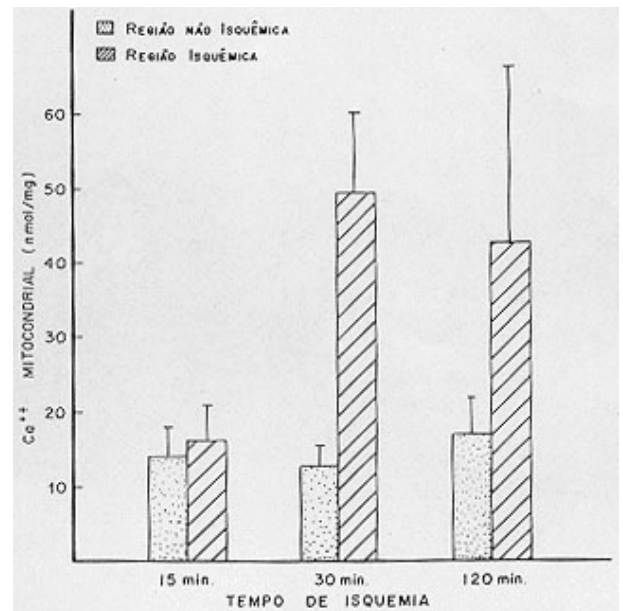


Fig. 8 - Ca⁺⁺ mitocondrial em porcos submetidos a 15, 30 ou 120 minutos de oclusão arterial coronária, seguida por duas horas de reperfusão. Note-se que nos animais submetidos a apenas 15 minutos de isquemia não houve acúmulo de íon cálcio nas mitocôndrias, ao contrário do que foram submetidos a 30 ou 120 minutos de isquemia. Dados obtidos do trabalho de Murphy et al, American Journal of Cardiology, reproduzido com permissão.

Outro problema importante que parece estar relacionado com o metabolismo do cálcio é a alteração da membrana celular. A ruptura dessa pode ser o fator-chave na lesão celular irreversível. Uma série de estudos experimentais tem demonstrado a

ocorrência de lesão da membrana celular precocemente após a reperfusão e existe a possibilidade de que a reperfusão possa acelerar o rompimento da membrana¹⁹. Sabe-se, por exemplo, que a disponibilidade de oxigênio que ocorre em áreas reperfundidas, junto com fatores de degradação do ATP (como xantinas), pode acelerar ainda mais a lesão da membrana celular através da formação de superóxidos²⁰.

Implicações clínicas

Os resultados da grande maioria dos estudos de reperfusão não-cirúrgica com respeito aos seus efeitos sobre a função ventricular, tanto regional como global, são de difícil interpretação. Primeiro, porque somente poucos estudos clínicos descrevem os efeitos da reperfusão sobre a função contrátil regional, ou seja, a recuperação da contração miocárdica das áreas isquêmicas; em segundo lugar, nos poucos estudos em que essa foi medida, os métodos utilizados foram inapropriados. Por exemplo, alguns desses estudos utilizaram ventriculografia contrastada em projeção oblíqua anterior direita para todas as localizações de infarto. Ora, sabemos que nessa projeção não se visibiliza o septo interventricular e a parede lateral do ventrículo esquerdo, regiões comumente acometidas em infartos dependentes da oclusão da artéria descendente anterior e circunflexa. Algumas vezes, a função regional do ventrículo esquerdo é analisada de forma qualitativa, usando-se uma escala de pontos em imagens obtidas através de métodos invasivos ou não-invasivos. A interpretação visual dessas imagens é bastante subjetiva e sujeita a erros. Outras vezes, não existe estudo prévio à reperfusão, ou então o estudo prévio é obtido mas não existem estudos de seguimento em tempo adequado.

Um outro problema bastante freqüente e encontrado na maioria dos estudos publicados é a análise de pacientes reperfundidos precocemente e mais tardiamente após o início provável do infarto. Assim, no mesmo grupo de estudo, pacientes reperfundidos com 1 a 3 horas do início da dor são analisados conjuntamente com pacientes reperfundidos após 5 a 6 horas da dor. Embora o tempo de oclusão da artéria não seja o único fator determinante do sucesso da terapêutica, sabemos que a resposta desses grupos de pacientes tende a ser bastante diversa.

Com relação à análise da função global do ventrículo esquerdo antes e após a reperfusão, a interpretação é ainda mais difícil. Aqui, conforme discutimos anteriormente, entra em jogo uma série de fatores, como presença de lesões críticas nas artérias não-infartadas, presença e grau de hipercinesia compensatória em áreas não-isquêmicas, e outras. Portanto, é comum que a fração de ejeção global do ventrículo esquerdo aumente horas ou dias após a reperfusão, não em conseqüência de uma melhora da

função em regiões isquêmicas, mas devido à hipercinesia em áreas não-isquêmicas.

Outras questões que se levantam: qual a resposta contrátil do ventrículo direito à reperfusão?

O seu comportamento é diferente do observado no ventrículo esquerdo? Possivelmente sim.

Arritmias ventriculares têm sido freqüentemente observadas na prática em pacientes submetidos à reperfusão, inclusive fibrilação ventricular. Como se poderia prevenir o aparecimento dessas arritmias? Alguns estudos preliminares sugerem que o uso intracoronário de lidocaína, por exemplo, pode interromper arritmias ventriculares graves após reperfusão. Por outro lado, algumas arritmias associadas à reperfusão são relativamente benignas, como é o caso do ritmo idioventricular acelerado, freqüentemente observado nesses pacientes. Outros fenômenos eletrofisiológicos que ocorrem durante a reperfusão são pouco conhecidos. O aparecimento brusco de ondas q patológicas após a reperfusão e o reaparecimento de ondas R nas mesmas áreas é um desses fenômenos pouco conhecidos e controversos.

A incidência de hemorragias miocárdicas severas, tão freqüentemente observadas em animais de experimentação e já descritas em pacientes submetidos à revascularização cirúrgica e não-cirúrgica²¹ é um outro aspecto que deve ser investigado. Recentemente, Mathey e col. descreveram uma série de pacientes submetidos à reperfusão com agentes trombolíticos e que foram a óbito nos primeiros dias após o infarto agudo do miocárdio, os quais apresentaram hemorragias miocárdicas severas²¹. Poderiam os agentes trombolíticos sistêmicos agravar tais hemorragias?

A questão da extensão e rapidez da formação do edema miocárdio, tanto intra como extracelular, merece estudos mais detalhados. Embora existam dados que indiquem que esse edema tende a regredir 24 horas ou mais após a reperfusão, a transitoriedade não minimiza sua importância. Como assinalamos anteriormente, há dados experimentais que indicam não apenas que áreas miocárdicas com edema acentuado após reperfusão apresentam lesão tecidual irreversível, mas também que essas áreas podem comprometer a contração e o relaxamento de regiões miocárdicas vizinhas.

Finalmente, as alterações bioquímicas na vigência da reperfusão, particularmente do metabolismo do íon cálcio, a ação de radicais livres sobre a membrana celular, dentre outras, constituem um desafio constante aos pesquisadores.

Em resumo, o sucesso da reperfusão do miocárdio em pacientes com infarto agudo depende do conhecimento desses aspectos e análise criteriosa e minuciosa de cada caso em particular. Detalhes no uso de métodos diagnósticos e abordagem terapêutica representam, nesses casos, o sucesso ou insucesso do tratamento proposto. Por esses motivos, a reperfusão do infarto agudo do miocárdio, quer seja através do uso de agentes trombolíticos, desobstrução

mecânica ou reperusão cirúrgica, ainda deve ser encarada como um método em investigação, e como tal deve ser praticada apenas em hospitais universitários e instituições especializadas.

REFERÊNCIAS

1. Rentrop, K. P.; Blanke, H.; Karsch, K. R.; Wiegand, V.; Kosterling, H.; Oster, H.; Leitz, K. - Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. *Clin. Cardiol.* 2: 354, 1979.
2. Ganz, W.; Buchbinder, N.; Marcus, H.; Mondkar, A.; Maddahi, J.; Charuzi, Y.; O'Connor, L.; Shell, W.; Fishbein, M. C.; Kass, R.; Miyamoto, A.; Swan, H. J. C. - Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am. Heart J.* 101: 4, 1981.
3. Kanmatsuse, K.; Lando, U.; Mercier, J. C.; Fishbein, M. C.; Swan, H. J. C.; Ganz, W. - Rapid analysis of coronary thrombi by local application of fibrinolysin. *Circulation*, 60 (suppl II): 216, 1979.
4. DeWood, M. A.; Spores, J.; Notske, R. N.; Mouser, L. T.; Burroughs, R.; Mohiuddin, S. - Incidence of total coronary occlusion and thrombosis in the early phase of acute transmural myocardial infarction. *Clin. Res.* 27: 162, 1979.
5. Blumgart, H. L.; Schlesinger, M. S.; Davis, D. - Studies on the relation of the clinical manifestations of angina pectoris, coronary thrombosis and myocardial infarction to the pathologic findings. *Am. Heart J.* 19: 1, 1940.
6. Friedberg, C. H.; Horn, H. - Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA*, 112: 1675, 1939.
7. Harland, W. A. - The pathogenesis of myocardial infarct and coronary thrombosis. In - Sherry, S.; Brinkhous, K. M.; Genton, E., et al, ed. - *Thrombosis*. Washington DC, National Academy of Sciences, 1969, p. 126-131.
8. Sinapius, D. - Beziehungen Zwischen Koronarthrombosen und Myokardinfarkten. *Dtsch Med Wochenschr*, 97: 443, 1972.
9. Roberts, W. C.; Buja, L. M. - The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction. A study of 107 necropsy patients. *Am. J. Med.* 52: 425, 1972.
10. Aosaki, N.; Haendchen, R. V.; Wyatt, H. L.; Brien, H.; Erburu, L.; Meerbaum, S.; Corday, E. - Accelerated return of cardiac function with gradual reperfusion after brief coronary occlusion. *Clin. Res.* 29: 17A, 1981.
11. Granato, J. E.; Homer, H.; Watson, D. D.; Gascho, J. A.; Beler, G. A. - Comparison of reflow by slow reperfusion through a critical coronary stenosis and rapid reperfusion through a totally patent vessel. *JACC* 3: 501, 1984.
12. Ganz, W.; Geft, I.; Shah, P. K.; Lew, A. S.; Rodriguez, L.; Weiss, T.; Maddahi, J.; Berman, D. S.; Charuzi, Y.; Swan, H. J. C. - Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 53: 1209, 1984.
13. Bolli, R.; Brandon, T. A.; Luck, J. C.; Miller, R. R.; Entman, M. L. - Deleterious effects of incomplete myocardial reperfusion on ventricular arrhythmias. *JACC* 1: 1111, 1983.
14. Whalen, D.; Hamilton, D.; Ganote, C. E.; Jennings, R. B. - Effect of a transient period of ischemia on myocardial cells, I. Effects on cell volume regulation. *Am. J. Pathol.* 74: 381, 1974.
15. Haendchen, R. V.; Corday, E.; Torres, M.; Maurer, G.; Fishbein, M. C.; Meerbaum, S. - Increased regional irreversibly damaged myocardium. *JACC* 3(6): 1444, 1984.
16. Fishbein, M. C.; Y-Rit, J.; Lando, U.; Kanmatsure, K.; Mercier, J. C.; Ganz, W. - The relationship of vascular injury and myocardial hemorrhage to necrosis after reperfusion. *Circulation*, 62: 1274, 1980.
17. Cooley, D. A.; Reul, C. J.; Wukash, D. C. - Ischemic contracture of the heart; "Stone heart". *Am. J. Cardiol.* 29: 575, 1972.
18. Shen, A. C.; Jennings, R. B. - Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. *Am. J. Pathol.* 67: 441, 1972.
19. Frame, L. H.; Lopez, A.; Khaw, B. A.; Fallon, J. T.; Haber, E.; Powell, W. M. - Early membrane damage during coronary reperfusion in dogs. Detection by radiolabeled anticardiac myosin. *J. Clin. Invest.* 72: 535, 1983.
20. Jolly, S. R.; Bailie, M. B.; Abrams, G. D.; Lucchesi, B. R. - Canine myocardium reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ. Res.* 54: 277, 1984.
21. Mathey, D.; Schofer, J.; Kuck, K. H.; Beil, U.; Kloppel, G. - Transmural, haemorrhagic myocardial infarction after intracoronary atreptokinase. Clinical, angiographic, and necropsy findings. *Br. Heart J.* 48: 546, 1982.