

AVALIAÇÃO DO TAMANHO DO INFARTO DO MIOCÁRDIO APÓS REPERFUSÃO

ROBERTO V. HAENDCHEN*

A avaliação da extensão da necrose muscular em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) é de extrema importância, não apenas devido às implicações prognósticas, mas também terapêuticas.

Com o uso crescente da reperfusão não-cirúrgica através de agentes trombolíticos, em pacientes com IAM, essa prática se tornou mais complicada. Já que a avaliação do tamanho do infarto é fundamental nesses pacientes, a questão que se coloca é a seguinte: como medir o tamanho do infarto precocemente no curso da reperfusão? Ou, em outras palavras, como avaliar a extensão do miocárdio agudamente isquêmico, salvo pela reperfusão?

O tamanho do infarto, particularmente do primeiro IAM, pode ser medido indiretamente através de vários métodos, dentre os quais se incluem as determinações enzimáticas séricas, o uso de radioisótopos (como o tálio-201) e a análise da função miocárdica regional, utilizando uma variedade de técnicas, como ventriculografia contrastada, ultra-som, radioisótopos, etc. Cada um desses métodos apresenta prós e contras, mas o seu uso criterioso, com o auxílio de técnicas computadorizadas (como no caso da análise da contração regional), permite uma estimativa razoável da extensão anatômica do infarto do miocárdio.

O problema torna-se bastante diferente na presença de reperfusão miocárdica. Todos os métodos diagnósticos que permitem a análise da função contrátil regional do ventrículo esquerdo (VE) ficam prejudicados, devido à recuperação lenta e gradual (quando presente) da contração regional após a reperfusão. Assim, podem transcorrer dias ou até semanas para que áreas discinéticas, por exemplo, apresentem um certo grau de recuperação funcional^{1,2}. Portanto, estudos de função ventricular efetuados nas primeiras horas após reperfusão não são adequados para avaliar o tamanho do infarto. Além disso, é praticamente impossível avaliar, nesses casos, a extensão transmural da necrose, pois existe um limiar relativamente baixo de necrose da parede ventricular, além do qual a parede perde a capacidade de espessamento sistólico (@ 20% da espessura da parede)³.

Alguns poderiam argumentar que a análise mais tardia da função ventricular (semanas após a reperfusão, por exemplo) poderia ser mais adequada para essa finalidade. Ocorre que nessa fase muitos pacientes já estariam em uso de drogas, além da possibilidade de outras alterações fisiológicas, recorrência de isquemia, etc.

Um estudo experimental recente sugere que a extensão da acinesia ou discinesia, 72 horas após a reperfusão, seria um índice aceitável para avaliar-se o tamanho do infarto⁴. No quadro I estão relacionados os achados desses experimentos. Os autores mediram a função contrátil regional em 40 segmentos distintos das paredes do VE, em 5 cortes, tomográficos (eixo menor), utilizando ultra-som. A artéria descendente anterior foi então ocluída no terço proximal por 3 horas, seguindo-se 7 dias de reperfusão. As medidas foram realizadas antes da oclusão (controle), 3 horas após a oclusão arterial, e aos 15 e 60 minutos, 24 horas, 72 horas e 7 dias após a reperfusão. As 40 regiões do VE foram então separadas de acordo com a alteração sistólica da área segmentar, após 3 horas de oclusão. Regiões com acinesia ou discinesia (definidas como regiões com contração menor que 5% do seu valor basal) foram computadas e expressas em termos do percentual da massa ventricular exibindo acinesia ou discinesia. Sete dias após a reperfusão, os cães foram sacrificados e cortes transversais do coração, com 1cm de espessura (correspondentes aos cortes transversais pela ecocardiografia), foram feitos do ápice para a base do VE, e corados com cloreto de trifênil-tetrazólio, para delimitar as áreas necrosadas. No quadro I, nota-se que o coeficiente de correlação entre a extensão das áreas de acinesia ou discinesia e a extensão da necrose (excedendo 20% da parede) passou a ser altamente significativa apenas 72 horas após a reperfusão. As correlações aos 15 minutos, 60 minutos, e 24 horas após a reperfusão demonstram que a extensão das áreas de acinesia ou discinesia foi muito maior que a extensão da necrose, superestimando o tamanho do infarto. Isso se deve ao fato de que muitas regiões que se apresentaram acinéticas ou discinéticas minutos ou horas após a reper-

*Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia, Divisão de Cardiologia Experimental, São Paulo.

fusão passaram a evidenciar algum grau de contração (hipocinesia), dias após a reperfusão. Por outro lado, regiões inicialmente hipocinéticas podem apresentar recuperação e exibir contração normal nesse período.

QUADRO I - Correlação entre a extensão da necrose miocárdica, e a extensão da área de acinesia ou discinesia, (menos que 5% do espessamento sistólico basal), medidas em 40 segmentos distintos do ventrículo esquerdo, em 16 cães submetidos a 3 horas de oclusão da artéria descendente anterior, seguidas por 7 dias de reperfusão.

Tempo após reperfusão	r	% de superestimação do tamanho do infarto	
		Média	Erro padrão
15 min	0,64	21,9	3,7
60 min	0,56	25,1	4,9
24 h	0,76	14,4	3,9
72 h	0,90*	4,5*	1,7
7 dias	0,95*	2,9*	1,4

r = coeficiente de correlação (Spearman). * = valor estatisticamente diferente de 15 min, 60 min e 24 h. Análise de variação (Friedman) seguida por teste de Tukey. Reproduzido, com permissão, do J. Am. Coll. Cardiol.⁴.

Esses resultados sugerem que a extensão da área acinética e discinética, medida 3 dias após a reperfusão, refletiria a extensão da necrose miocárdica e talvez pudesse ser utilizada para avaliar o tamanho do infarto, em pacientes submetidos à reperfusão.

Outros métodos têm sido utilizados para avaliar o tamanho do infarto após a reperfusão. Maddahi e col.⁵, entre outros⁶, utilizaram o tálcio-201, antes e após a reperfusão, em pacientes com IAM submetidos a tratamento com estreptoquinase intracoronária. Esse estudo foi precedido por investigações com animais, as quais demonstraram boa correlação entre as áreas de hipocaptção miocárdica do tálcio e o tamanho da necrose ao exame anátomo-patológico⁵.

Entretanto, estudos mais recentes questionam o significado dos defeitos de captação miocárdica do tálcio observados após a reperfusão⁷. Alguns investigadores têm comparado as imagens obtidas com o tálcio nos primeiros minutos após a reperfusão (para não retardar a trombólise) e com aquelas obtidas dias após a reperfusão. A eventual diminuição do defeito de captação observada no segundo estudo tem sido interpretada como uma redução da área isquêmica e, portanto, sucesso do tratamento trombolítico. Apesar de ser teoricamente válido usar imagens logo após a reperfusão para avaliar o tamanho da área isquêmica (pois se sabe que a recuperação do miocárdio isquêmico e reperfundido é lenta e, portanto, o defeito de captações do tálcio antes e poucos minutos após a reperfusão seria o mesmo), existem críticas a esse método. Primeiro, é possível que o defeito de captação do tálcio aumente nas primeiras horas após a reperfusão (comparado ao que seria observado antes da reperfusão), devido ao edema intersticial e intracelular, que reduziriam a difusão e a captação celular do tálcio. Segundo, alguns pesquisadores

têm argumentado, baseados em observações experimentais, que miocárdio irreversivelmente lesado e reperfundido é capaz de captar tálcio, particularmente quando esse é injetado localmente (injeção intracoronária). outro problema relaciona-se à fração de extração do tálcio pelo miocárdio reperfundido, tanto em áreas viáveis como não-viáveis⁷. Portanto, uma série de questões básicas sobre a cinética do tálcio durante a reperfusão precisa ser esclarecida, antes que se possa utilizar o método para avaliar o sucesso da terapêutica.

Outros métodos não-invasivos, particularmente técnicas de imagem, têm sido investigados em animais para detectar áreas miocárdicas isquêmicas ou necrosadas. Caracterização tecidual com ultra-som, por exemplo, é um dos métodos intensamente pesquisados. Vários grupos têm demonstrado que é possível diferenciar o miocárdio em fase de cicatrização (pós-infarto) do miocárdio normal, em cães⁸. Outros têm publicado trabalhos demonstrando até que é possível diferenciar o miocárdio agudamente isquêmico do miocárdio normal, com a utilização dessa técnica⁹. Mais recentemente, introduzimos um método de análise de caracterização tecidual com ultra-som capaz de discriminar o miocárdio reperfundido viável do miocárdio irreversivelmente lesado, poucos minutos após a reperfusão¹⁰. Observamos nesses estudos experimentais que as amplitudes regionais dos ecos em áreas isquêmicas não-viáveis, aos 5 ou 15 minutos após a reperfusão, foram muito maiores do que as das áreas isquêmicas viáveis. Portanto, a caracterização tecidual, seja através de ultra-som ou de ressonância magnética nuclear (um método de imagem ainda proibitivo em nosso meio, devido aos seus custos de operação e manutenção) pode ser uma alternativa para avaliar-se o tamanho do infarto precocemente no curso da reperfusão.

Um outro método recentemente descrito¹¹ e que pode ser útil para esse fim é a medida regional da espessura diastólica da parede do ventrículo, antes e após a reperfusão. Observou-se que existe uma boa correlação entre o percentual de alteração da espessura diastólica da parede ventricular esquerda, 15 minutos após a reperfusão (em relação à espessura de parede medida 3 horas após oclusão arterial coronária) e a extensão transmural da necrose, em cães submetidos a 3 horas de isquemia seguida de reperfusão, e que apresentaram extensão variável de necrose da parede do VE. Em outras palavras, quanto maior o aumento da espessura diastólica da parede após a reperfusão, maior a extensão mural da necrose. Esse aumento significativo da espessura da parede observado em áreas irreversivelmente lesado poucos minutos após a reperfusão é, provavelmente, indicativo de edema miocárdio acentuado. Resta saber se essas alterações ocorrem também em pacientes com IAM submetidos à reperfusão.

Finalmente, acredita-se que novos métodos enzimáticos possam oferecer outra alternativa para

quantificar a necrose miocárdica durante a reperfusão. Essa possibilidade fundamenta-se em alguns trabalhos publicados há vários anos que demonstraram, em animais, que a reperfusão acelera o “washout” de enzimas do miocárdio com lesão irreversível^{12,13}. Com base nessas observações, pesquisadores passaram a utilizar novas fórmulas para calcular o tamanho (JO- infarto, fazendo uso de fatores de correção para edema, etc. Um desses estudos, publicado recentemente¹⁴, sugere que a reperfusão precoce provoca liberação de mais de 95% da creatinoquinase do miocárdio para a circulação. Se essas observações se confirmarem, é possível que se possa calcular, com razoável aproximação, a extensão da necrose após a reperfusão, utilizando a dosagem da creatinoquinase.

Em resumo, a avaliação do tamanho do infarto nos primeiros minutos ou horas após a reperfusão é um problema que ainda precisa ser investigado. Essa avaliação é de extrema importância em termos de prognóstico e tratamento dos pacientes com IAM submetidos à reperfusão. Além disto, um método eficaz e confiável que pudesse ser utilizado rotineiramente propiciaria, além dos benefícios já mencionados, uma estimativa da magnitude do miocárdio salvo ou poupado pela reperfusão.

REFERÊNCIAS

1. Theroux, P.; Ross J., Jr.; Franklin, D.; Kemper, W. S.; Sasayama, S. - Coronary arterial reperfusion III. Early and late effects on regional myocardial function and dimensions in conscious dogs. *Am. J. Cardiol.* 38: 599, 1976.
2. Costantini, C.; Corday, E.; Lang, T. W.; Meerbaum, S.; Brash, J.; Kaplan, L.; Rubins, S.; Gold, H.; Osher, J. -Revascularization after 3 hours of coronary arterial occlusion: Effects on regional cardiac metabolic function and infarct size. *Am. J. Cardiol.* 36: 368, 1975.
3. Lieberman, A. M.; Weiss, J. L.; Jugdutt, B. I. et al - Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation*, 63: 739, 1981.
4. Haendchen, R. V.; Lang, D. T.; Noordsij, J.; Fishbein, M. C.; Meerbaum, S.; Corday, E. - The earliest appropriate time to assess myocardial salvage following reperfusion by measurements of regional contraction abnormalities. *J. A. Coil. Cardiol.* 3: 523, 1984.
5. Maddabi, J.; Ganz, W.; Ninomlya, K. et al - Myocardial salvage by intracoronary thrombolysis in evolving acute myocardial infarction: evaluation using intracoronary injection of Thallium-201, *Am. Heart J.* 102: 664, 1981.
6. Markis, J. E.; Malagold, M.; Parker, J. A.; Silverman, K. J.; Barry, W. H.; Als, A. V.; Paulin, S.; Grossman, W.; Braunwald, E. - Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 305: 777, 1981.
7. Melln, J. A.; Becker, L. C.; Bulkley, B. H. - Differences in Thallium-201 uptake in reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Circ. Res.* 53: 414, 1983.
8. Skorton, D. J.; Melton, H. E.; Pandian, N. G. et al - Detection of acute myocardial infarction in closed-chest dogs by analysis of regional two-dimensional echocardiographic gray-level distributions. *Circ. Res.* 52: 36, 1983.
9. Rasmussen, S.; Lovelace, E.; Knoebel, S. B.; Ransburg, R.; Corya, B. C. - Echocardiographic detection of ischemic and infarcted myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3: 733, 1984.
10. Haendchen, R. V.; Ong, K.; Fishbein, M. C.; Zwehl, W., Meerbaum, S.; Corday, E. Early differentiation of infarcted and noninfarcted reperfused myocardium in dogs by quantitative analysis of regional myocardium in dogs by quantitative analysis of regional myocardial echo amplitudes. *Circ. Res.* (no prelo).
11. Haendchen, R. V.; Corday, E.; Torres, M.; Maurer, G.; Fishbein, M. C.; Meerbaum, S. - Increased regional end-diastolic wall thickness early after reperfusion: A sign of irreversibly damaged myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3: 144.4, 1984.
12. Jarmakani, J.; Limbird, L.; Graham, T.; Marks, R. - Effect of reperfusion on myocardial infarct and the accuracy of estimating infarct size from serum creatine phosphokinase in the dog. *Cardiovasc. Res.* 10: 245, 1976.
13. Vatner, S. F.; Baig, H.; Manders, W. T.; Maroko, P. R. -Effects of coronary reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J. Clin. Invest.* 61: 1048, 1978.
14. Sato, Y.; Degawa, T.; Isokima, K.; Rit, J.; Fishbein, M. C.; Karshmer, L.; Shell, W.; Ganz, W. - Following early reperfusion, all the creatine kinase depleted from the necrotic myocardium appears in the blood. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3: 533, 1984.
15. Haaendchen, R. V.; Fishbein, M. C.; Meerbaum, S.; Corday, E. - Recovery of hiperkinetic, akinetic/dyskinetic segments and extent of hiperkinests after reperfusion depend on the amount of myocardium at risk. *Am. J. Cardiol.* (no prelo).