

CARDIOPATIA ISQUÊMICA COM ARTÉRIAS CORONÁRIAS EPICÁRDICAS PÉRVIAS. A VASOMOTRICIDADE DAS ARTERÍOLAS DO CORAÇÃO

PAULO AFONSO RIBEIRO JORGE *, ARMANDO MANCIO DE CAMARGO **

Foi estudada, em animal de experimentação (cão), a vasomotricidade das arteríolas intramiocárdicas, após a administração de ergotrate (maleato de ergometrina). Foi avaliada a resposta vasomotora da rede arterial coronária, através de moldes plásticos e pelo exame histológico e mesoscópico, de cortes corados pela hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, Weighert-Moure e azo-carmin.

Verificou-se uma intensa constrição arteriolar, nos corações previamente injetados com ergotrate, caracterizada pelo desaparecimento da "penugem", que representa os pequenos vasos nos moldes plásticos e pela redução do lume vascular e espessamento da parede arteriolar, nos exames histológicos.

Concluiu-se que a vasoconstrição arteriolar, expressa nos diferentes procedimentos de estudo, pode traduzir a potencialidade dos pequenos vasos intramiocárdicos, de produzir espasmo vascular em condições patológicas específicas, e representarem mecanismo eventual de isquemia miocárdica.

A existência comprovada de cardiopatia isquêmica com artérias coronárias epicárdicas pérvias¹⁻¹⁰, provocou um grande número de publicações, que consideravam outros mecanismos alternativos para explicar o fenômeno isquêmico. O espasmo coronariano dos vasos epicárdicos, por muito tempo considerado como um processo improvável, é reconhecido hoje em dia como mecanismo que isoladamente é capaz de produzir isquemia¹¹⁻¹⁴. A ponte miocárdica¹⁵ e o prolapso idiopático da valva mitral¹⁶ fazem parte das entidades controvertidas como produtoras de isquemia. Os fenômenos trombóticos coronarianos representam outro mecanismo envolvido no processo de isquemia do músculo cardíaco^{17, 18}. É certo que, em todos os mecanismos causais, será preciso ajustar o papel desempenhado pelo consumo de oxigênio miocárdico, em condições variáveis de esforço, como agravante do processo isquêmico.

Nesse contexto de possibilidades, apresentam-se como potencialmente determinantes de isquemia miocárdica, as arteríolas do coração que, por dificuldades metodológicas, têm sido insuficientemente es-

tudadas, a despeito de apresentarem-se como um dos mais importantes fatores reguladores do fluxo miocárdico, no sentido de resguardar o equilíbrio oferta/consumo de oxigênio ao músculo cardíaco.

A intenção do presente trabalho foi estudar as arteríolas do coração normal do cão, com a idéia de verificar a vasomotricidade desses vasos e avaliar a sua eventual influência na determinação do processo isquêmico miocárdico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados seis cães, com peso variando entre 10 e 18 kg. Os animais foram anestesiados com pentobarbital (30 mg/kg) e mantidos com respiração controlada, por um tubo endotraqueal.

O eletrocardiograma foi registrado por meio de derivação bipolar.

O coração foi exposto através de esternotomia mediana. Em três animais foi injetado ergotrate (maleato de ergometrina), na dose de 0,1 mg, através de punção de raiz da aorta. Dois minutos aproximadamente após

Trabalho realizado na Disciplina de Cardiologia - UNICAMP.

* Professor Titular de Cardiologia.

** Professor Livre Docente de Anatomia.

a injeção de ergotrate, os corações foram retirados e submetidos a três tipos de procedimentos:

1. Molde de vinilite - Em um dos corações a que se administrou previamente ergotrate, foi injetado na artéria coronária esquerda vinilite dissolvido em acetona, na proporção de 3: 1. A injeção foi feita sob pressão manual, até o enchimento dos pequenos vasos coronarianos, observados à visão direta. Em seguida, o coração foi deixado em um recipiente contendo ácido sulfúrico a 50%, até obter-se o molde das artérias coronárias;

2. Exame histológico à microscopia óptica - O segundo coração a que se administrou ergotrate foi imediatamente fixado em formalina a 10%. De um fragmento retirado da parede anterior do ventrículo esquerdo, foram obtidos, após inclusão em parafina, 30 cortes seriados, à espessura de 7 micra, corados pela hematoxilina eosina (10 cortes), pelo tricrômico de Masson (10 cortes) e pelo Weighert Moure (10 cortes). Os cortes histológicos foram montados entre lâmina e lamínula, para exame em microscopia óptica;

3. Estudo mesoscópico - Do terceiro coração previamente injetado com ergotrate, foi retirada uma fatia da parede anterior do ventrículo esquerdo e encaminhada aos seguintes procedimentos: 1) desidratação em álcool a 80%, 90% e 95%, pelo período de 2h, respectivamente. Em seguida o fragmento foi deixado em álcool absoluto por 24h; 2) após, o fragmento foi colocado em solução contendo álcool absoluto - éter (50%) por 24h; 3) em seguida, o material foi deixado em celoidina a 4% por 15 dias e a 8% por 8 dias;

4. Depois, o fragmento foi seccionado em microtomo "Tetrander II-Jung e as secções coradas respectivamente pela hematoxilina eosina, tricrômico de Masson, Weighert-Moure e azo-carmin. Os cortes foram montados em lâmina de vidro para exame.

Nos outros três corações, usados como controle, não foi administrada nenhuma substância vasoconstritora. Esses corações foram encaminhados aos mesmos procedimentos anteriormente expostos. Neste grupo controle, a solução de vinilite foi injetada nas coronárias direita e esquerda e, em um dos corações, foi injetada, no sistema arterial coronário, uma solução de sulfato de bário a 50% (celobar).

RESULTADOS

A análise dos resultados foi feita, comparando-se a aparência das arteríolas, na sua expressão histológica e nos moldes de vinilite, em corações considerados normais, com aqueles nos quais foi administrado previamente ergotrate.

O molde de vinilite do coração normal revela a estrutura do sistema arterial coronariano, podendo-se notar as artérias coronárias de maior calibre (epicárdicas), que se ramificam progressivamente em vasos menores. É possível caracterizar a representação das arteríolas que, ao exame macroscópico, apresentam-

se como uma fina "penugem" (fig. 1). Ao exame através da lupa, pode-se acompanhar a dicotomização progressiva dos vasos, até ramos avaliados em 50 micra de diâmetro.

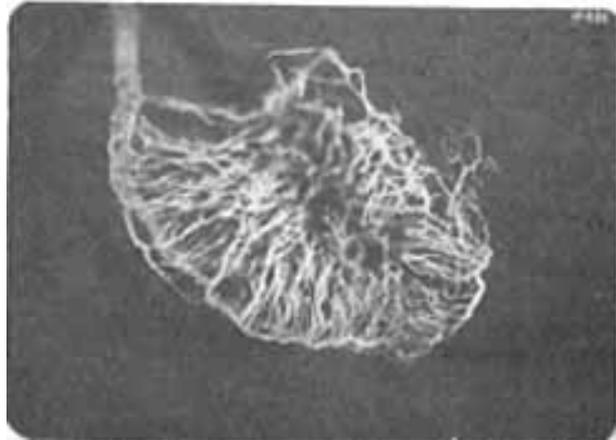
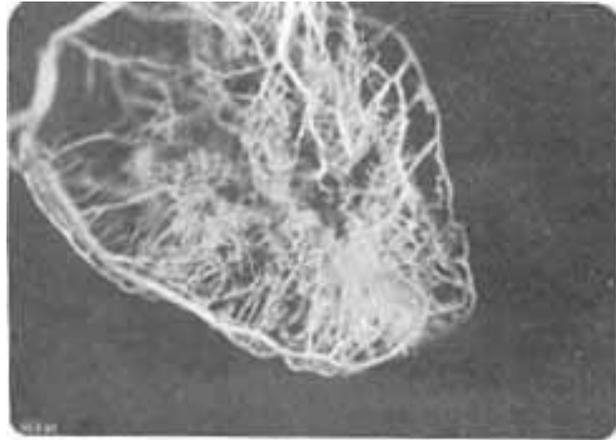


Fig. 1 - Fotografia do molde da rede arterial coronária normal (N) e após administrada de ergotrate (E). A imagem das arteríolas intramiocárdicas normais representadas por uma fina "penugem" desaparece no molde "E".

No molde do sistema coronariano, em cujo coração se administrou previamente ergotrate, verifica-se uma nítida rarefação da representação dos pequenos ramos, desaparecendo aquela aparência de "penugem" (fig. 1). Ao exame através da lupa, pode-se notar o desaparecimento dos pequenos ramos, com diâmetro avaliado entre 50 e 100 micra. A ausência da representação dos ramos de menor diâmetro nos moldes coronarianos em cujo coração se injetou ergotrate foi interpretada como conseqüente ao vasoespasmio arteriolar, que não permitiu a penetração da substância plástica. Uma eventual resposta vasospástica sobre os vasos coronarianos de maior calibre não foi constatada, a despeito de se observar áreas de achatamento externo, na representação dos vasos epicárdicos.

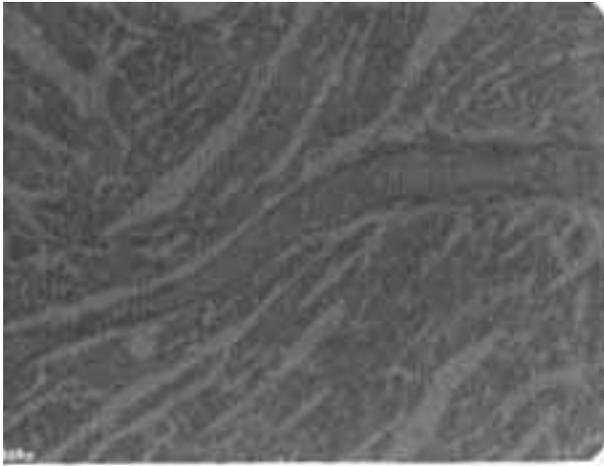


Fig. 2 - Fotomicrografia (aumento 63x1,60, 400x) de uma arteríola intramiocárdica normal (N) e após administração de ergotrate (E). Em (E) o vaso está contraído, com aumento da espessura da parede e redução do lume arterial. Coloração hematoxilina-eosina. O vaso N contém bário no seu interior.

O exame histológico revelou que as arteríolas do coração, previamente injetado com ergotrate, apresentavam-se contraídas. Havia nítido espessamento da parede arteriolar, principalmente às custas da ca-

mada média (fig. 2). Nas secções coradas pelo Weighert, verificou-se que as camadas de fibras elásticas internas apresentavam-se mais evidentes, mostrando-se mais espessas e sinuosas, como que comprimidas externamente pela camada muscular (fig. 3). Também a camada íntima revelou-se mais espessada, formando projeções para a luz do vaso.



Fig. 3 - Fotomicrografia (aumento 400x) de arteríola intramiocárdica normal (N) e após administração de ergotrate (E). Em (E) notam-se espessamento e tortuosidade da camada de fibras elásticas. Coloração Weighert-Moure.

No exame das arteríolas coronárias pela mesoscopia, foi possível acompanhar o trajeto longitudinal dos vasos nos cortes espessos. Comparando-se os vasos coronarianos em cortes de coração normal e aqueles sob o efeito do ergotrate, caracterizou-se o vasoespismo das arteríolas coronárias, com evidente redução do lume vascular e nítido espessamento da parede arterial (fig. 4). A mesma aparência histológica foi observada também nos vasos coronarianos epicárdicos.



Fig. 4 - Fotomicrografia (aumento 63x) de arteríola intramiocárdica normal (N) e após administração de ergotrate (E), ao exame mesoscópico. Em (E) o vaso contraído, mostrando espessamento da parede e redução de lume arterial. Coloração azo-carmin. O vaso N contém bário no seu interior.

COMENTÁRIOS

Os ramos intramurais das artérias coronárias formam um primeiro plexo, ao nível da região subepicárdica do coração^{19, 20}. De acordo com Estes e col.²¹, outros ramos arteriais coronários caminham, sem divisão, até a camada muscular subendocárdica, formando um segundo e abundante plexo vascular. No homem, a microcirculação é composta de alças de capilares terminais, que irrigam áreas específicas do músculo cardíaco²². No cão, da mesma forma, as artérias que derivam de vasos maiores são terminais, sem conexão entre si. Os vasos suprem um volume específico de miocárdio. São também descritas comunicações vasculares com a cavidade cardíaca, como é o caso dos vasos de Thebesius, que podem servir como via acessória de nutrição para o subendocárdio²³. Gregg²⁴ estudou o desenvolvimento de circulação colateral em diferentes espécies, descrevendo-as como abundantes no cão, escassas no porco, situando-se o coração humano entre os dois extremos.

De modo geral, os pequenos vasos sanguíneos do coração podem ser subdivididos em diversos segmentos^{25, 26}. O termo “arteríola” refere-se aos pequenos vasos com diâmetro variando entre 50 a 100 micra e que possuem mais de uma camada de músculo liso na sua parede. A arteríola terminal é um vaso com diâmetro menor, apresentando somente uma camada de fibra muscular lisa na sua parede. Rhodin e col.²⁵ descrevem os esfíncteres pré-capilares como pequenos vasos, com diâmetro menor que 15 micra, nos quais é possível denotar a presença de células musculares lisas, circundando seu contorno. Os capilares são representados por uma única célula endotelial, com diâmetro variando entre 5 a 8 micra. Esses capilares juntam-se entre si, formando as veias pós-capilares, com diâmetro em torno de 8 a 30 micra. As veias coletoras têm diâmetro em torno de 30 a 50 micra e as veias musculares, ao redor de 50 a 100 micra, apresentando células musculares lisas que formam uma camada peri-endotelial.

Ao exame histológico e em corte transversal, as arteríolas apresentam três camadas distintas²⁷. A camada íntima, constituída por células endoteliais, reveste a superfície interna do tubo vascular. As células endoteliais têm, hoje em dia, importante papel, atuando como interface com a corrente sanguínea, participando ativamente de mecanismos reguladores da vasomotricidade e na prevenção ou desencadeamento de fenômenos trombóticos¹⁷. A camada média é representada por fibras musculares lisas, que circundam o vaso e de cujo encurtamento depende a vasoconstrição arteriolar. Externamente, a camada adventícia, constituída por fibras colágenas, reveste a arteríola. Nessa camada são encontradas terminações nervosas que, certamente, através das fibras musculares lisas, desempenham um papel regulador na vasomotricidade das arteríolas. Também na camada adventícia, são observados pequenos elementos vasculares, que são os “vasa-vasorum”. Entre as camadas íntima e muscular, situa-se a camada limitante elástica interna, observando-se, nas arteríolas de maior diâmetro, também, uma limitante elástica externa²⁷.

Nos pacientes que apresentam cardiopatia isquêmica, com artérias coronárias epicárdicas pérvias, têm-se encontrado alterações na microcirculação, que podem explicar o fenômeno isquêmico. De um lado, são relatadas alterações anátomo-patológicas nas arteríolas miocárdicas, como as do lupus eritematoso sistêmico²⁸, do diabetes mellitus²⁹ e mesmo na hipertensão arterial sistêmica³¹; esses defeitos anatômicos seriam responsáveis pela redução do fluxo sanguíneo miocárdico e pela produção do fenômeno isquêmico. De outro lado, existem evidências de que os mecanismos que regulam a vasomotricidade das arteríolas coronárias podem provocar, em condições anormais, espasmo de vasos intramiocárdicos, determinando angina ou infarto do miocárdio^{32, 33}. A clara definição do espasmo das arteríolas coronárias e o entendimento dos mecanismos envolvidos na sua gênese, tem a

mais alta importância na compreensão da cardiopatia isquêmica como síndrome. O fenômeno espástico pode ser agente causal isolado de isquemia miocárdica, ou constituir-se em fator desencadeante ou agravante da isquemia, quando outras patologias estiverem comprometendo a rede arterial coronária.

Cannon e col.³⁴, estudando pacientes com dor precordial e artérias coronárias epicárdicas angiograficamente normais, verificaram que esses doentes apresentavam "anormalidades dinâmicas" nas pequenas artérias coronárias, que resultariam na produção de isquemia miocárdica. Bulckley e col.¹⁵ relatam casos de pacientes portadores de esclerose sistêmica progressiva, com angina de peito e infarto do miocárdio, em que as artérias coronárias apresentavam-se angiograficamente normais. Esses autores responsabilizaram o espasmo arteriolar coronário pela produção da isquemia. O espasmo da microcirculação tem sido responsabilizado também como causa de fenômenos degenerativos em miocardiopatias³⁶.

O objetivo específico deste trabalho foi o de observar a aparência das arteríolas intramiocárdicas, quando sob a ação de uma droga vasoconstritora. As raras publicações que se referem ao espasmo das arteríolas descrevem como metodologia de estudo, a medida da resistência vascular coronariana^{33, 34}. Somente Factor e col.³⁰ e Sonnenblick e col.³⁶ têm mostrado o espasmo espontâneo da microcirculação, em ratos hipertensos e na miocardiopatia de Syriam Hamster, através da perfusão da rede coronariana, com borracha de silicone.

No presente estudo, buscou-se induzir à vasoconstrição através de um fármaco específico, o maleato de ergometrina. A escolha dessa droga teve apenas a finalidade de usar uma substância de reconhecida ação vasoconstritora, usada inclusive nos laboratórios de hemodinâmica, para provocar o espasmo dos vasos coronarianos³⁷⁻³⁹.

O exame histológico de cortes corados pela hematoxilina-eosina, tricômico de Masson, Weighert-Moure e azo-carmin revelou claramente a constrição arteriolar, manifestada pela redução do lume vascular e pelo aumento da espessura da parede do vaso. O molde da rede vascular obtido pelo vinilite mostrou também a rarefação da microvasculatura, concordante com o aspecto histológico.

As observações do presente trabalho permitem, pelo menos, duas considerações principais. Uma delas é de que a vasoconstrição observada nas arteríolas coronárias pode representar um mecanismo potencialmente eficaz de produção de isquemia miocárdica, em condições patológicas. A outra consideração é que o processo de estudo utilizado representa um método útil de avaliação das arteríolas coronárias, nos casos de cardiopatia isquêmica com artérias coronárias epicárdicas pérvias. Além disso, abre uma promissora linha de pesquisa experimental relativa à ação dos diferentes fármacos sobre a microcirculação coronária.

SUMMARY

The vasomotricity of the intramyocardial arterioles was studied in dogs, following, administration of ergonovine.

The contractile response of the coronary arteriolar network were evaluated through vinilite casts and histological sections stained by hematoxylin-eosin, Masson's trichrome, Weighert-Moure and azo-carmine stains.

An intense arteriolar constriction was found in hearts previously injected with ergonovine. This was characterized by the disappearance of the "pluff" which represented the small vessels in the plastic casts. A reduction of the vascular diameter and thickening of the arteriole wall was also observed in the histologic sections.

It may be concluded that arteriolar vasoconstriction expressed in the different procedures may translate the potential of the small intramyocardial vessels to undergo vascular spasm in specific pathologic conditions. This mechanism may represent a eventual cause of myocardial ischemia.

AGRADECIMENTOS

Aos Srs. Antônio Carlos Puchareli, Norivaldo Celestino, Milton Malta de Souza, do Departamento de Anatomia e a Stas. Rosana de Paiva, Ana Cristina de Moraes e Gomes Alvim, do Centro de Cirurgia Experimental.

REFERÊNCIAS

1. Arbogast, R.; Bourassa, M. G. - Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. Comparison with patients having insignificant coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 32:257, 1973.
2. Bemiler, L. R.; Pepine, L. J.; Rogers, A. K. - Long term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation*, 47:36, 1973.
3. Rumitch, J. F., Ludbrook, P. A.; Sobel, B. E. - Angina with "normal coronary arteries". A misnomer. *Adv. Cardiol.* 20:27, 1977.
4. Kemp, H. G.; Vokonas, P. S.; Cohn, P. F.; Gorlin, R. - The anginal syndrome with normal coronary arteriograms. *Am. J. Med.* 54:735, 1973.
5. Sidd, J. J.; Kemp, H. G.; Gorlin, R. - Acute myocardial infarction in nineteen-year old student in the absence of coronary obstructive disease. *N. Engl. J. Med.* 282:1306, 1970.
6. Dear, H. D.; Russel, R. O.; Jones, W. B.; Reeves, T. J. - Myocardial infarction in the absence of coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* 28:718, 1972.
7. Kimbiris, D.; Segal, B.C.; Munir, M.; Kate, M.; Likoff, W. - Myocardial infarction in patients with normal patent coronary arteries as visualized by cineangiography. *Am. J. Cardiol.* 29:724, 1972.
8. Glancy, D. C.; Marcus, M. L.; Epstein, S. E. - Myocardial infarction in young woman with normal coronary arteriograms. *Circulation*, 44:495, 1971.
9. Eliot, R. S.; Brat, G. - The paradox of myocardial ischemia and necrosis in young woman with normal coronary arteriography. *Am. J. Cardiol.* 23:633, 1969.
10. James, T. N. - Angina without coronary disease. *Circulation*, 42:189, 1970 (editorial).
11. Conti, R.C. - Large vessel coronary vasospasm: diagnosis, natural history and treatment. *Am. J. Cardiol.* 55:418, 1985.

12. Yasue, H.; Omote, S.; Takizawa, H.; Nagao, M.; Miwa, K.; Takana, S. - Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: effects of various drugs. *Am. J. Cardiol.* 43:647, 1979.
13. Maseri, A.; L'Abbate, A.; Baroldi, G.; Cherchia, S.; Marzilli, M.; Ballestra, A. M.; Severi, S.; Parodi, O.; Biagini, A.; Distanti, A.; Pesola, A. - Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction; a conclusion derived of pre-infarction angina. *N. Engl. J. Med.* 46:329, 1978.
14. Olivae, P. B.; Breckenridge, J. C. - Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute infarction. *Circulation*, 56:356, 1977.
15. Ribeiro Jorge, P. A.; Coelho, O. R. - Ponte miocárdica. Significado e importância. *Arq. Bras. Cardiol.* 43:109, 1984.
16. Ribeiro Jorge, P. A.; Bueno, J. G. R. - Prolapso idiopático da valva mitral. Confronto entre a expressão clínica e ventriculográfica. *Arq. Bras. Cardiol.* 42:197, 1984.
17. Vanhoote, P. M.; Houston, D. S. - Platelets, endothelium and vasospasm. *Circulation*, 72:728, 1985.
18. Davies, M. J.; Thomas, A. C.; Kanapman, P. A.; Hangartner, J. R. - Intramyocardial platelets aggregation in patients with unstable angina suggesting sudden ischemic cardiac death. *Circulation*, 73:418, 1986.
19. Baroldi, G.; Seomazzoni, G. - Coronary Circulation in the Normal and Pathologic Heart, Washington, D. C. 1967. Office of the Surgeon General (Department of the Army).
20. Grayson, J.; Scott, C. - Observation on resistance distribution in the coronary arterial network. 7th Eur. Cong. Microcirculation. *Bibl. Anat.* N.º 71:45, 1973.
21. Estes, E. H.; Eniman, M. I.; Dixon, H. B. - The vascular supply of the left ventricular wall. *Am. Heart J.* 71:58, 1966.
22. Factor, S. M.; Okun, E. M.; Minase, T.; Kirk, E. S. - The microcirculation of the human heart: end-capillary loops with discrete perfusion fields. *Circulation*, 66:1241, 1982.
23. Esperança, P. J. A.; Monteiro, T. A.; Ferreira, A. S. - Microangiographic study on arterio-luminal vessels of the heart. In Rona, G.; Hutner, I.; Boutet, M. - *Microcirculation*. Berlin. Springer-Verlag, 1977. vol. 3, p. 121.
24. Gregg, D. C. - The natural history of coronary collateral development. *Circ. Res.* 35:335, 1974.
25. Rhodin, J. A. G. - The ultra-structure of mammalian arterioles and pre-capillary sphincters. *J. Ultrastruct. Res.* 18: 181, 1967.
26. Rhodin, J. A. G. - Ultra-structure of mammalian venous capillaries venules and small collecting veins. *J. Ultrastruct. Res.* 25:452, 1968.
27. Bloom & Fawcett - *Arterioles and Small Arteries*. Textbook of Histology. 10.ª ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1975.
28. Straner, B. E.; Brune, I.; Schenk, H.; Knoll, D.; Perings, L. - Lupus cardiomyopathy: cardiac mechanism, hemodynamics and coronary blood flow in non-complicated lupus erythematosus. *Am. Heart J.* 92:715, 1976.
29. Argüelles, E.; Silva, H. B.; Marques, A. - Aspectos microvasculares da miocardiopatia diabética. *Arq. Bras. Cardiol.* 47:15, 1986.
30. Factor, S. M.; Minase, T.; Cho, S.; Fein, F.; Capasso, J. M.; Sonnemblick, E. H. - Coronary microvascular abnormalities in the hypertensive diabetic rat. *Am. J. Pathol.* 116:2, 1984.
31. James, T. N. - Pathology of small coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 20:679, 1967.
32. Epstein, S. E.; Cannon III; R. O.; Talbot, T. C. - Hemodynamic principles in the control of coronary blood flow. *Am. J. Cardiol.* 56:4E, 1985.
33. Vatner, S. F. - Regulation of coronary resistance vessels on large coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 56:16E, 1985.
34. Cannon III, R. O.; Leon, M. B.; Watson, R. A.; Rosing, D. R.; Epstein, E. S. - Chest pain and "normal" coronary arteries - role of small coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 55:50B, 1985.
35. Bulkley, B. H.; Klacsmann, S. G.; Hutchins, G. N.; Angina pectoris, myocardial infarction and sudden cardiac death with normal coronary arteries, a clinicopathologic study of patients with progressive systemic sclerosis. *Am. Heart J.* 95:563, 1978.
36. Sonnemblick, E. H.; Fein, F.; Capasso, J. M.; Factor, S. M. - Microvascular spasm as a cause of cardiomyopathies and the calcium blocking agent verapamil as potential primary therapy. *Am. J. Cardiol.* 55:179B, 1985.
37. Schroeder, J. S.; Bolen, J. C.; Quint, R. A. - Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate. *Am. J. Cardiol.* 40:487, 1977.
38. Curry, R. C.; Pepine, C. J.; Sabom, M. B.; Feldman, R. L.; Christie, L. G.; Conti, C. P. - Effects of ergonovine in patients with or without coronary artery disease. *Circulation*, 56:803, 1977.
39. Maseri, A.; L'Abbate, A.; Pesola, A. - Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet*, 1:713, 1977.