

RESERVA CIRCULATÓRIA CORONÁRIA DURANTE REPERFUSÃO MIOCÁRDICA, APÓS 15 MINUTOS DE ISQUEMIA

PAULO AFONSO RIBEIRO JORGE, HERALDO H. V. CURTI, KONRADIN METZE
Campinas, SP

Objetivo: Estudar a reserva circulatória coronária, no período de reperfusão que sucede isquemia miocárdica, por oclusão da artéria descendente anterior por 15 minutos.

Casuística e Métodos: Cães anestesiados, com peso variando de 14,4 a 21 kg, registrando-se o fluxo coronário e as pressões em aorta e em átrio direito. O parâmetro informativo foi a resistência coronária diastólica tardia. A reserva coronária foi medida pela relação pressão/fluxo, obtida após hiperemia reativa aos 5, 10, 15 e 20 minutos de reperfusão. Foram retirados fragmentos do miocárdio da área reperfundida e de controle, para estudo histológico.

Resultados: Integridade morfológica da área reperfundida, não se observando alterações em células miocárdicas e nas endoteliais dos pequenos vasos. As resistências coronárias após a hiperemia reativa, durante reperfusão, foram semelhantes às obtidas em condições hemodinâmicas controle. A resistência coronária progressivamente ajustou-se a valvas normais, durante o período de reperfusão, exceto quando ocorreu hipotensão arterial.

Conclusão: A reperfusão, por 20 minutos, após isquemia induzida por 15 minutos, não interfere na reserva coronária, desde que mantida a pressão de perfusão.

Palavras chave: reperfusão, reserva circulatória coronária, miocárdio isquêmico.

THE CORONARY FLOW RESERVE DURING MYOCARDIAL REPERFUSION FOLLOWING 15 MINUTES OF ISCHEMIA

Purpose: To study the coronary resistance reserve on the reperfused myocardium, damaged by 15 minutes of severe ischemia.

Material and Methods: Eight mongrel dogs, of either sex, weighing 14.4 to 21 kg were used. The index studied was the late diastolic coronary resistance. The coronary reserve was studied through reactive hyperemia produced by 10 seconds of coronary occlusion in the 5, 10, 15 and 20 minutes of reperfusion. Histological studies were done in the reperfused and control areas.

Results: The myocardial structure in the reperfused area was essentially normal, without any lesion on the capillaries or intra-myocardial vessels. The diastolic coronary resistance, after reactive hyperemia, during the reperfusion 20 minutes, have no differences with the control values. The coronary resistances in the reperfusion time, improved progressively until normal control, considering the perfusion pressure.

Conclusion: The coronary vascular reserve is preserved after 15 minutes of ischemia, followed by 20 minutes of reperfusion, considering the perfusion pressure.

Key words: reperfusion, coronary flow reserve, stunned myocardium.

Arq. Bras. Cardiol. 54/3:193-197—Março 1990

O objetivo da reperfusão miocárdica é o de prevenir a morte de células cardíacas isquêmicas, enquanto as alterações morfológicas e funcionais se situem em um estágio evolutivo, ainda reversível. Tem-se procurado definir as características estruturais e bioquímicas que expressem a reversibilidade da célula cardíaca. Paralelamente, busca-se estudar

a relação entre a duração da isquemia e a viabilidade celular¹.

O sucesso da reperfusão miocárdica depende não somente do êxito em se conseguir contornar ou aliviar a obstrução dos vasos epicárdicos, mas também, da capacidade da circulação intramiocárdica, em conduzir o sangue de células isquêmicas.

O presente trabalho propõe-se a estudar a reserva circulatória coronariana durante reperfusão miocárdica, após isquemia induzida por oclusão da artéria descendente anterior de cães, por 15 minutos.

Faculdade de Medicina—UNICAMP.
Correspondência: Paulo Afonso Ribeiro Jorge
Rua Coelho Neto, 222 - CEP 13100—Campinas, SP.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados oito cães, com pesos variando entre 14,4 e 21,0 kg, de ambos os sexos. Os animais foram anestesiados com pentobarbital na dose de 30 mg/kg e mantidos sob respiração controlada.

Através dos vasos femorais, foram introduzidos cateteres, para registro das pressões em aorta (Ao) e em átrio direito (AD), utilizando-se transdutores de pressão da marca Siemens-Elma AB e polígrafo da marca Mingograf, modelo 804.

Aberto o tórax, foi rebatido o pericárdio e dissecada a artéria descendente anterior (DA). Neste vaso, foi posicionado um "probe" para medida do fluxo coronariano, antes da emergência dos ramos perfurantes. O fluxo, pulsátil, foi medido através de fluxômetro da marca Caroline Medical Electronics, modelo 501D. Logo abaixo do "probe", foi passado um fio que permitia a oclusão do vaso. A frequência cardíaca foi medida por eletrocardiograma, com derivação bipolar.

Após a estabilização dos parâmetros fisiológicos, foram obtidos registros de controle para a pressão de AO e AD, assim como para o fluxo coronariano. Da mesma forma, estas variáveis foram registradas após hiperemia reativa controle obtida por oclusão do vaso por 10 minutos.

Obtidos os controles, a DA foi ocluída por 15 minutos. Após este tempo, procedeu-se à reperfusão, registrando-se as pressões de AO e AD, o fluxo coronário e o eletrocardiograma, aos 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16 e 18 minutos. Nos tempos de 5, 10, 15 e 20 minutos produziu-se hiperemia reativa, pela oclusão da artéria, por 10 segundos.

O estudo usou como parâmetro informativo a resistência coronariana obtida em diástole tardia, calculada pela relação entre valor da pressão e do fluxo².

Em seguida os corações foram submetidos a exame anátomo-patológico, realizando-se cortes transversais seriados no miocárdio correspondente a DA. Das secções obtidas, foram retirados fragmentos para estudo histológico, visando avaliar a presença e a magnitude da isquemia. A expressão anátomo-patológica da área relacionada à DA foi confrontada com estudo similar de fragmentos da região dorsal do ventrículo esquerdo. Em um caso as áreas foram estudadas, também, através da microscopia eletrônica.

O estudo estatístico procurou, em uma primeira etapa, comparar a média das diferenças entre a hiperemia reativa controle e as hiperemias reativas obtidas aos 5, 10, 15 e 20 minutos, para cada animal. Para isso, usou-se o teste t pareado.

RESULTADOS

O estudo anátomo-patológico, utilizando a microscopia fotônica e eletrônica, mostrou que as células

musculares apresentavam aparência normal (fig. 1).

A análise detida dos vasos intramurais, seja da região subepicárdica, seja da subendocárdica, não revelou qualquer alteração destes pequenos vasos (fig. 2).

Os resultados da resistência coronariana diastólica para a hiperemia reativa controle (Hrc) e aos 5, 10, 15 e 20 (Hr 5, 10, 15 e 20) minutos estão expressos na tabela I.

Os resultados da resistência coronariana diastólica controle (Rcc) e aos 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16 e 18 (RcA 2, 4, 8,12, 14, 16 e 18) minutos constam da tabela II.

Os valores para a frequência cardíaca, pressão média de aorta e de átrio direito estão relacionados na tabela III.

Nos animais 1, 2, 3, 4 e 8, a frequência cardíaca e a pressão média de aorta mantiveram-se estáveis durante todo o experimento. No animal 6, ocorreu hipotensão arterial, logo após a oclusão coronária, que voltou a níveis controle, somente no 16º minuto. Também no animal 7, ocorreu hipotensão arterial até o 80 minuto de reperfusão.

TABELA I—Valores da resistência coronariana diastólica (mmHg/ml/min) obtida durante hiperemia reativa de controle (Hrc) e aos 5, 10, 15 e 20 minutos de reperfusão (Hr5, Hr10, Hr15 e Hr20)

Nº	Hrc	Hr5	Hr10	Hr15	Hr20
1	0.8	0.8	0.9	1.1	1.0
2	0.6	0.6	0.9	0.7	0.8
3	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6
4	0.4	0.6	0.5	0.4	0.5
5	1.0	fibrilação ventricular			
6	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5
7	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
8	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5

TABELA II—Valores da resistência coronária diastólica (mmHg/ml/min) de controle (Rcc) e aos 2, 4, 6, 8,12,16 e 18 minutos de reperfusão (Rc2—RC18).

Nº	Rcc	Rc2	Rc4	Rc6	Rc8	Rc12	RC14	RC16	RC18
1	1.6	0.8	1.0	1.2	1.4	2.0	2.0	2.0	2.2
2	1.3	0.7	0.7	0.6	0.9	0.9	1.3	1.2	1.7
3	1.2	1.1	0.9	0.6	0.9	1.0	1.2	1.1	1.2
4	0.9	0.5	0.6	1.0	1.2	1.2	1.4	1.5	1.8
5	2.0	1.0	fibrilação ventricular						
6	0.8	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8
7	0.9	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.8	0.9	1.0
8	1.4	0.4	0.4	0.4	0.5	1.6	1.6	1.6	1.8

TABELA III—Frequência cardíaca (FC) e pressão média em aorta (PAom) e em átrio direito (PADm)-mmHg.

Nº	FC	PAom	PADm
1	180	112	3.2
2	184	120	4.0
3	187	121	3.0
4	166	110	3.0
5	166	120	2.4
6	150	76	3.2
7	150	98	2.2
8	150	102	1.0

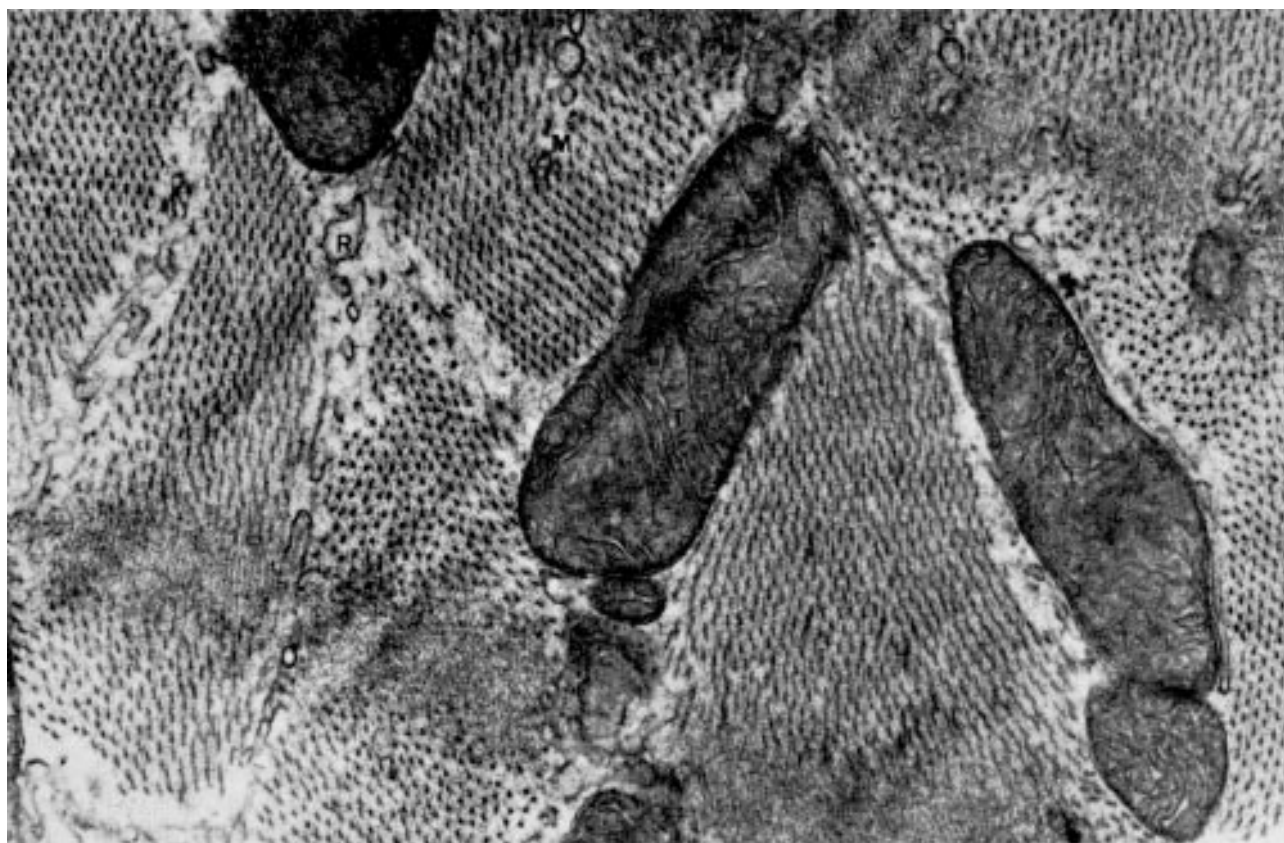


Fig. 1 —Fotomicrografia (20.000x) do músculo cardíaco, na Área dita "stunned". As estruturas apresentam-se normais. M - miofibrilas. T - mitocôndrios. R - retículo-sarcoplasmático.



Fig. 2 —Fotomicrografia (5.000x) de capilar sanguíneo. Não se observam alterações dignas de nota. H - hemácia. CE - cécula endotelial. N - núcleo.

A comparação entre Hrc e Hr5, revelou $p = 0,10$, levando-nos a aceitar a igualdade entre os resultados. Entretanto, para a relação, Hr10/Hrc, Hr15/Hrc, Hr20/Hrc, o valor de p foi significativo ($p < 0,05$), o que rejeita a hipótese de que os resultados sejam iguais. Comparam-se então, usando-se o mesmo teste estatístico, os valores da Hr5, 10, 15 e 20 com a Rc, encontrando-se $p < 0,01$, o que também rejeita a hipótese de que os valores sejam iguais.

A aplicação do teste t pareado foi feita com certa reserva, dado que o tamanho da amostra é pequeno e a independência entre Hr5, Hr10, Hr15 e Hr20, não é absolutamente garantida. Portanto, do ponto de vista exploratório, ele pode ser usado para mostrar a tendência dos resultados.

A média das diferenças entre Hrc e Hr5, Hr10, Hr15 e Hr20 confrontada com a média das diferenças entre Rc e Hr5, Hr10, Hr15 e Hr20 mostrou-se muito menor que esta (gráfico 1), o que reforça a hipótese de semelhança entre estes resultados.

A avaliação do comportamento das Rc obtidas aos 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18 e 20 minutos, pode ser inferida, através da observação do gráfico II. Observou-se progressivo aumento da resistência coronariana, que em alguns casos ultrapassou o valor controle. Nos dois casos em que houve hipotensão arterial o ajuste da resistência coronária, foi mais lento.

DISCUSSÃO

A reperfusão miocárdica restaura a presença de sangue oxigenado às células cardíacas em situação de isquemia. O processo de reperfusão provoca alterações celulares específicas, relacionadas a metabolismo aeróbico, que se somam às decorrentes

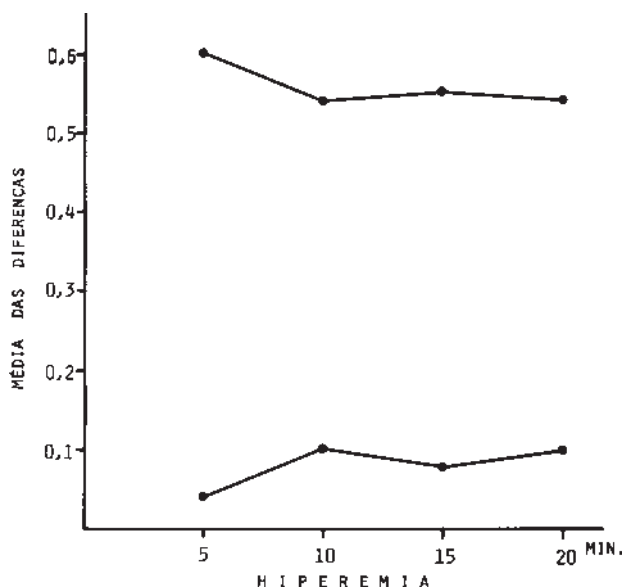


Gráfico I — Média das diferenças entre as hiperemias reativas obtidas aos 5, 10, 15 e 20 minutos, com a hiperemia reativa de controle e a resistência coronária de controle.

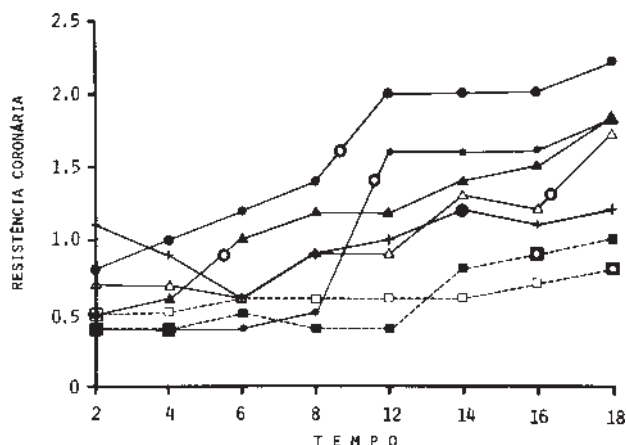


Gráfico II — Comportamento da resistência coronária durante o período de reperfusão. Os tracados em pontilhado, referem-se aos animais que apresentaram hipotensão arterial. Os círculos abertos, referem-se às resistências de controle.

da própria isquemia tecidual, que precede a reperfusão. Desta forma, a recomposição integral da célula cardíaca fica na dependência da magnitude de alterações que sofre em consequência da intensidade e duração da isquemia, assim como, da gravidade de comprometimento, decorrente da reoxigenação tecidual, de per se. Assim, o benefício da reperfusão miocárdica guarda estreita relação com o tempo e com a magnitude da isquemia³.

De modo geral, isquemia com duração de 15 minutos é considerada reversível. De acordo com Jennings e col⁴, na isquemia de 15 minutos ocorrem alterações ultraestruturais caracterizadas por depleção dos grânulos de glicogênio, moderada marginalização da cromatina nuclear e discretas alterações mitocondriais. Do ponto de vista bioquímico, a alteração mais importante refere-se à depleção de ATP.

Duas vertentes têm sido examinadas, quando se estuda a reperfusão miocárdica: de um lado o comportamento das células contráteis, no que diz respeito a sua recomposição funcional e de outro lado, o do sistema circulatório intramiocárdico, nos ajustes que devem prover a perfusão sanguínea tecidual.

Em relação às células contráteis, tem-se verificado que a reperfusão leva à disfunção mecânica da musculatura reperfundida, denominada de "stunned myocardium"⁵. O defeito contrátil relaciona-se a um desajuste mecânico complexo, que envolve a sístole e a diástole, aparentemente relacionado a defeito de captação do Ca^{++} pelo retículo tubular sarcoplasmático⁶. Esta disfunção contrátil, pós-reperfusão, demora horas para ser revertida e, deve ser distinguida das anormalidades de contração que ocorrem durante a isquemia.

O modelo experimental utilizado para produzir o "stunned myocardium" é a reperfusão após oclusão da artéria coronária por 15 minutos⁷. Ele é seme-

lhante ao que desenvolvemos no presente experimento, o que permite aceitar que os nossos resultados possam ser aplicados à situação do "stunned myocardium".

Em relação aos distúrbios circulatórios da reperfusão, tem sido enfatizada a limitação do fluxo sanguíneo às células cardíacas, dentro do fenômeno conhecido como "no reflow"⁸. O fenômeno da não reperfusão, entretanto, tem sido descrito, somente, na área de músculo infartado e relacionado a comprometimento dos capilares sanguíneos³. Pouco se conhece sobre eventual influência da reperfusão nas células endoteliais de pequenos vasos intramiocárdicos. A injúria da célula endotelial poderia comprometer a vasomotricidade e os fenômenos de regulação coronária, seja na isquemia reversível, seja no infarto do miocárdio. A motricidade dos pequenos vasos intramiocárdicos, na reperfusão que sucede isquemias de pequena magnitude, foi testada no presente trabalho, pela medida da reserva circulatória coronária, através da hiperemia reativa. Este procedimento permite avaliar a resistência dos vasos intramiocárdicos, em situação de dilatação máxima, traduzindo a reserva de resistência circulatória⁹.

Nos animais que estudamos, a expressão da anatomia patológica, à microscopia óptica, não demonstrou qualquer evidência de alterações do tecido miocárdico, quando se ocluiu a artéria descendente anterior por 15 minutos, e se providenciou a reperfusão, durante 20 minutos. Da mesma forma, a microscopia eletrônica não revelou qualquer alteração ultraestrutural na área "stunned", seja no tecido muscular, seja nos pequenos vasos coronarianos. Estes achados se sobrepõem aos encontrados por Jennings e col⁴, em experimentação similar. Estes autores concluíram que a ultraestrutura miocárdica, após 5 minutos de oclusão coronária e 20 minutos de reperfusão é essencialmente normal, exceto por discretas alterações nas cristas mitocondriais.

Quando analisamos os resultados relativos à seqüência de hiperemias reativas desencadeadas durante a reperfusão, observamos que os valores aproximam-se daqueles obtidos nas situações de controle, sugerindo que pelo menos a motricidade dos pequenos vasos intramiocárdicos está preservada. Estes resultados são semelhantes aos obtidos por Johnson e col³ em experimentação semelhante, mas em que a duração da oclusão do vaso foi de 20 minutos.

Quando observamos o comportamento da resistência coronariana diastólica, durante a reperfusão,

verificamos que os valores vão aumentando, progressivamente, desde o 2º até o 18º minutos. Creemos que o vaso intramural permanece em vasodilatação máxima, assim que se inicia a reperfusão, e que vai progressivamente reduzindo seu diâmetro, paralelamente à normalidade do metabolismo miocárdico, sem ultrapassar o valor controle.

Vale destacar que em dois animais ocorreu hipotensão arterial, que espontaneamente retornou a valores iniciais de controle aos 8 e 16 minutos de reperfusão, coincidente com o aumento da resistência coronária. Sem entrar no mérito dos mecanismos determinantes da hipotensão arterial, entendemos que a pressão de perfusão desempenha papel fundamental no ajuste da resistência coronária diastólica, pois esta só retorna a níveis de controle, quando se reestabelece a pressão arterial.

Em conclusão, nossos resultados indicam que a reserva circulatória coronária mantém-se preservada, durante a reperfusão miocárdica que sucede isquemia de pequena magnitude ("stunned myocardium"). Destaca-se que o ajuste da resistência circulatória coronária depende da pressão da perfusão.

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos à Sra. Eugenia M. C. Moraes Bastos, pela análise estatística.

REFERÊNCIAS

1. Becker LC, Ambrosio G—Myocardial consequences of reperfusion. *Prog Cardiovasc Dis*, 1987; 30: 23-44.
2. Vatner SF, Hintze TH—Mechanism of constriction of large coronary arteries by B-adrenergic receptor blockade. *Circ Res*, 1983; 53: 389-400.
3. Johnson BW, Malone SA, Pantely GA, Anselone CG, Bristow DJ—No reflow and extent of infarction during maximal vasodilation in the porcine heart. *Circulation*, 1988; 78: 462-72.
4. Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C Jr, Reimer KA — Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. *Circ Res*, 1985; 56: 262-78.
5. Braunwald E, Kloner RA—The stunned myocardium prolonged post ischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 1982; 66: 1146-52.
6. Krause SM, Jacobus NE, Kecher LC—Alterations in sarcoplasmic reticulum CA⁺⁺ transport in the post-ischemic "stunned myocardium". *Circ Res*, 1989; 65: 526-30.
7. Bolli R—Oxygen derived free radicals and post ischemic myocardial dysfunction (stunned myocardium). *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12: 239-49.
8. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB—The "no reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*, 1974; 54: 1496-508.
9. Hoffman JIE—Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation*, 1984; 70: 153-5.