

A Influência da Perfusão Cardíaca nas Relações Pressão/Volume do Ventrículo Esquerdo

Paulo J. F. Tucci, Roberto Janzon Nogueira, Maria Teresinha T. Tornero
Botucatu, SP

Objetivo - Analisar a influência do ingurgitamento miocárdico promovido pela perfusão coronária nas relações pressão/volume (P/V) diastólicas do ventrículo esquerdo (VE).

Métodos - Foram utilizadas 7 preparações de corações isolados de cães nutridos pelo sangue arterial de outro animal e mantidos em condições isovolumétricas por balão de látex introduzido no VE. As relações P/V eram determinadas, variando-se o volume ventricular a cada 2ml, em duas situações: sob perfusão coronária, à pressão de 100mmHg, e após oclusão da linha de perfusão.

Resultados - Foi verificado que as relações P/V obtidas sem perfusão miocárdica deslocam-se no sentido de ampliar a capacidade continente do VE. A análise das curvas como função exponencial permitiu concluir que os desvios das relações P/V ocorrem sem variação de suas inclinações, sugerindo que não dependem de modificações da complacência ventricular.

Conclusão - O ingurgitamento miocárdico resultante da perfusão coronária restringe a capacidade continente do VE sem modificações das propriedades elásticas da câmara ventricular.

Palavras-chave: relações pressão/volume, perfusão miocárdica, propriedades erécteis

The Influence of Cardiac Perfusion on the Left Ventricular Pressure/Volume Relations

Purpose - To analyze the influence of the myocardial engorgement due to coronary perfusion on the left ventricular diastolic pressure/volume (P/V) relations.

Methods - The study was undertaken in the isovolumic blood-perfused dog heart preparation (n=7). The P/V relations were determined promoting ventricular volumes variations by steps of 2ml, in two conditions: during coronary perfusion pressure of 100mmHg and after occlusion of the perfusion line.

Results - It was verified that the P/V relations obtained without myocardial perfusion shifted to the down right in respect to the perfused heart. An exponential fitting of the P/V relations allows to conclude that there was no difference among the slopes of the curves obtained with and without perfusion.

Conclusion - Our results indicated that coronary perfusion restrain the capacity of the left ventricle to receive blood, but there is no influence on the passive elastic stiffness of the chamber. This effect was taught to be consequence of the myocardial erectile property.

Key-words: pressure/volume relations, myocardial perfusion, erectiles properties

Arq Bras Cardiol. volume 61, nº 6, 311-335, 1991

Só recentemente o estudo da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) emergiu como matéria de interesse. Muitos artigos de revisão e simpósios vêm sendo publicados que relacionam a terminologia e as propriedades físicas do miocárdio em relaxamento, assim como a abordagem matemática da matéria^{1,2}. Por outro lado, vários fatores já foram estabelecidos como determinantes fisiológicos das propriedades ventriculares em repouso³.

Entre outros, já foi demonstrado que a perfusão miocárdica restringe a capacidade diastólica ventricular, e os efeitos da perfusão coronária nas propriedades diastólicas foram denominados como efeito erétil⁴⁻⁶. Este trabalho apresenta as influências fundamentais da perfusão miocárdica nas relações pressão/volume (P/V) do VE, comparando-as em situação de normalidade de infusão com a de isquemia global.

Faculdade de Medicina de Botucatu e Instituto Biociências de Botucatu - UNESP

Correspondência: Paulo J. F. Tucci

Caixa Postal, 527 - CEP 18618 000 - Botucatu, SP Recebido para publicação em 7/7/93

Aceito em 11/10/93

Métodos

As experiências foram conduzidas em 7 corações isolados de cães (obtidos de animais que pesavam 9-

12kg), que eram perfundidos pelo sangue arterial de um outro cão (17-22kg), conforme descrito anteriormente⁷. O cão suporte era anestesiado com cloridrato de morfina (2mg/kg, IM) combinado com uma mistura de cloralose (60mg/kg) e uretana (600mg/kg), e ventilado mecanicamente. Coagulação foi evitada pela administração de heparina (500mg/kg). Doses de manutenção de heparina, cloralose (5mg/kg) e uretana (60mg/kg) eram administradas a cada hora. Periodicamente eram realizadas análises do pH e dos gases arteriais, e correções com bicarbonato ou com ajustes dos parâmetros da ventilação eram procedidos quando os limites desejados eram ultrapassados (pH: 7,35-7,45; PO₂: >100mmHg; PCO₂: 35-45mmHg). Só foram utilizados os dados de experimentos nos quais a pressão arterial média do cão suporte permaneceu estável, acima de 80mmHg.

Uma bomba de perfusão circulava o sangue da artéria femoral esquerda do cão suporte para um reservatório, para perfundir o coração isolado através de cânula fixada na aorta ascendente. O reservatório era colocado a uma altura suficiente para manter a pressão de perfusão de 100mmHg. A temperatura do sangue, avaliada na cânula de perfusão, foi mantida a 37°, por meio de permutador de calor. O sangue venoso coronário e o fluxo da circulação de Thebésio retornavam do coração isolado para o animal suporte por meio de cateteres colocados na artéria pulmonar e no ápex do VE, respectivamente. O animal suporte era colocado 100cm abaixo do coração isolado, com a finalidade de manter o ventrículo direito vazio, de modo a não influenciar as relações P/V.

Bloqueio atrioventricular total era induzido no coração isolado por meio de injeção de solução de formol 10% (0,4-0,9ml) na região do nódulo AV, através de uma incisão no átrio direito. Eletrodos para estimulação cardíaca artificial (FC compreendida entre 100-120bpm; $\bar{x} \pm \text{sd}$: 107 \pm 3bpm) eram inseridos imediatamente abaixo da região do nódulo AV e a atriestomia era fechada por sutura em bolsa, previamente preparada. Estes procedimentos foram realizados durante oclusão temporária da perfusão coronária e isquemia cardíaca ocorreu por, somente, 80-225s durante este período.

O átrio esquerdo era aberto, o aparelho valvar mitral era excisado, e um balão de látex, distensível, era colocado no VE. O balão era montado em uma cânula (diâmetro interno de 15mm) e uma sutura em bolsa feita na base do átrio esquerdo era apertada em torno da cânula para manter o balão dentro da cavidade do VE. O balão era suficientemente amplo e complacente, de modo a não contribuir para as pressões em toda a margem de volume de líquido que foi utilizada. Dois cateteres de polietileno atravessavam a cânula da valva mitral. Um cateter (30cm de comprimento; diâmetro interno de 0,3mm) era conectado a transdutor P23ID e o outro era colocado em comunicação com uma seringa, por meio de torneira de três vias, para permitir o controle do montante de solução fisiológica dentro do balão intraventricular. As variáveis (ECG e pres-

são ventricular) eram registradas em polígrafo VR-12 da Eletronics for Medicine.

As relações P/V foram admitidas como uma curva exponencial ($P=A+Be^{kV}$). Foram utilizados, apenas, os dados da porção curvilínea das curvas pressão x volume. Para efeito de análise de suas inclinações, os valores da pressão foram analisados como função logarítmica, com a finalidade de linearizar as relações P/V. O coeficiente angular das retas indicava o grau de inclinação.

Em todos os estudos foi deixado transcorrer um período de 30min depois da cirurgia, para se alcançar equilíbrio fisiológico da preparação. As relações P/V foram estabelecidas durante incrementos de 2ml do volume ventricular, iniciando do volume mínimo de salina que correspondesse à pressão diastólica de zero. O volume ventricular foi aumentado até que a porção curvilínea das relações P/V fossem claramente alcançadas. Para evitar pressões sistólicas excessivas durante os incrementos de volume ventricular, foi promovida depressão do inotropismo cardíaco pela infusão de propranolol (50mg/ml à velocidade de 1 a 3,5ml/min) na linha de perfusão coronária.

Atingida a situação de equilíbrio, uma curva P/V controle era determinada, como correspondente à situação condições contraído-perfundido (CCP). As variáveis eram registradas dois minutos após cada variação de volume ventricular. Seguindo-se à obtenção das relações P/V controle, a linha de perfusão era ocluída. Imediatamente após a interrupção do fluxo coronário a pressão diastólica reduzia até um novo valor estável. O valor da pressão diastólica neste momento de volume ventricular máximo, sem perfusão, era registrado como o correspondente ao das condições contraído-isquêmico (CCI). Logo após, 5ml de cloreto de potássio 25% era injetado na linha de perfusão coronária, a fim de promover parada cardíaca e a pressão ventricular era registrada como condição assistolia imediata-isquemia (CAII). A indução de assistolia não afetou os valves da pressão ventricular em repouso, indicando que a contração miocárdica não influenciava a PdVE. O volume de líquido dentro do balão era retornado aos valores mínimos iniciais e uma nova curva P/V era determinada; os registros eram tomados como correspondentes às condições assistolia estável isquemia (CAEI).

A análise de variância de Friedman⁸ foi utilizada para comparar as pressões diastólicas correspondentes aos volumes ventriculares máximos das condições CCP, CAII e CAEI. A hipótese de nulidade era de que a localização central das três condições era coincidente. Quando foram detectadas diferenças significantes, o teste de comparações múltiplas para pequenas amostras⁹ foi usado para comparar os três valores. A inclinação das retas de regressões lineares das condições CCP e CAEI foram comparadas pelo teste de randomização para amostras pareadas⁸. A significância estatística foi admitida quando a possibilidade de diferença casual fosse inferior a 5% ($p < 0,05$).

Tucci e col

Resultados

A figura 1 foi composta com os registros obtidos em um dos experimentos. As curvas P/V de um caso, usando as ordenadas projetadas com os valores naturais (A) e como função logarítmica (B) são mostradas na figura 2. A figura 3 apresenta as curvas P/V dos outros 6 corações isolados, considerando as ordenadas como valor logarítmico.

Os valores das PdVE correspondentes ao volume máximo (fig. 4) na condição CCP (16,1±5,6mmHg) foram

maiores ($p < 0,05$) do que os valores obtidos em CAII (9,2±2,6mmHg) e CAEI (9,2±2,7mmHg), para os mesmos volumes ventriculares. Em adição, não houve diferença estatística entre os valores médios da PdVE de CAII e CAEI, indicando que, durante o tempo decorrido para a aplicação do protocolo, não houve influência da contratatura isquêmica nos nossos resultados. As relações P/V assumiram caráter curvilíneo em todos os casos, e o coeficiente de correlação linear, quando da linearização das curvas pelo tratamento logarítmico, variou dentro dos

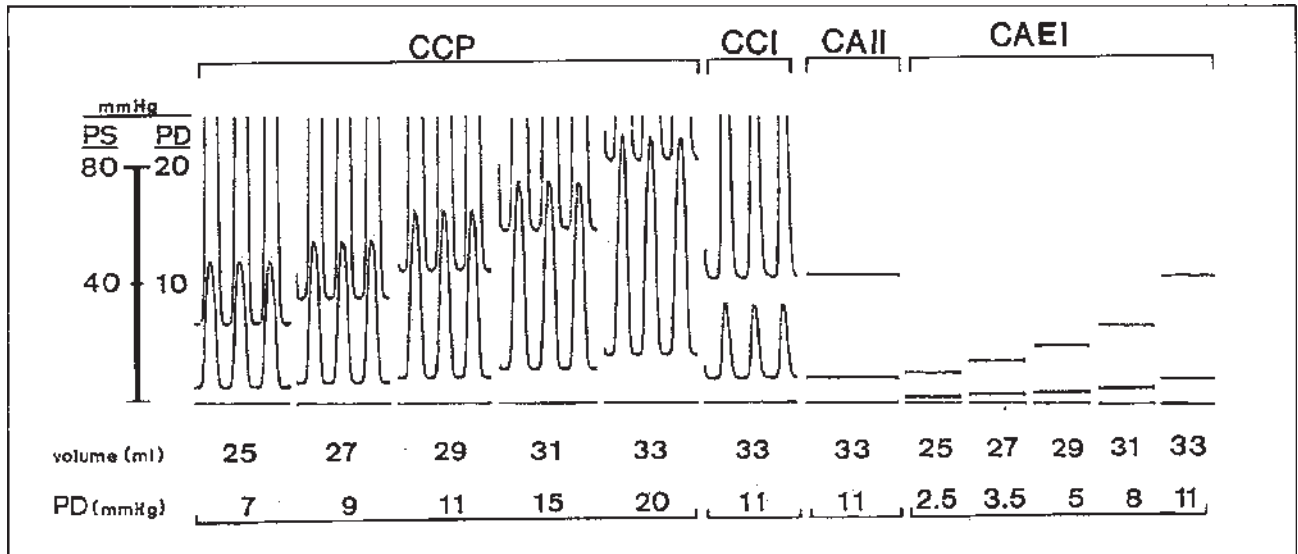


Fig. 1 - Exemplo de registros pressóricos obtidos durante um dos experimentos. As curvas pressóricas foram registradas em 2 ampliações do sinal, para avaliar as pressões sistólicas (curvas inferiores) e as pressões diastólicas (curva superior, em maior amplificação do sinal). À esquerda dos registros são apresentados os padrões de pressão para as ampliações utilizadas para as pressões sistólica (PS) e diastólica (PD). CCP- condições contraíndo-isquêmico, logo após a oclusão da linha de perfusão coronária. Notar a redução da pressão diastólica; CAII- condições assistolia imediata-isquemia, logo após injeção intracoronária de cloreto de potássio; notar que a assistolia não altera o valor da pressão ventricular; CAEI- condições assistolia estável-isquemia. Nesta última condição, a curva pressão/volume foi reconstruída, avaliando-se os valores das pressões equivalentes aos mesmos volumes ventriculares utilizados durante PCC. Abaixo do gráfico são apresentados os valores dos diversos volumes ventriculares para cada medida pressórica e o equivalente valor da pressão diastólica (PD).

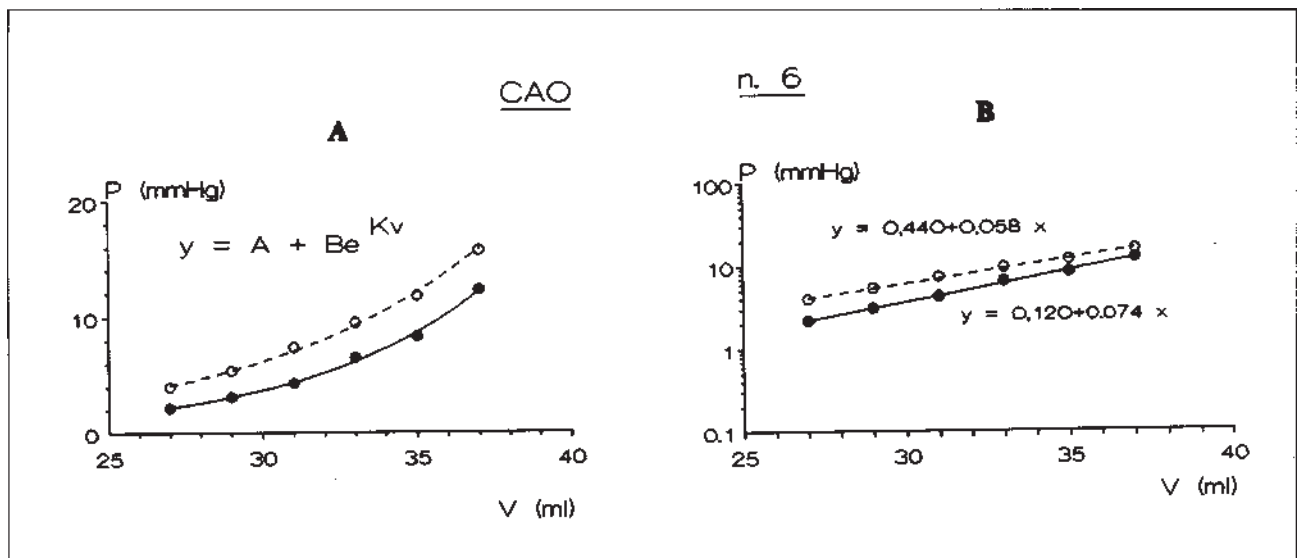


Fig. 2 - Exemplos de curvas pressões/volumes obtidas em uma das preparações. Os círculos vazios representam os valores obtidos durante perfusão e os círculos cheios representam os valores atingidos após oclusão da linha de perfusão coronária. Em A, as pressões e os volumes são projetados como números naturais, juntamente com a equação exponencial utilizada para o ajuste dos pontos componentes das curvas apresentadas. Em B, os valores das pressões são projetados em eixo das ordenadas construído como função logarítmica, e os pontos passam a obedecer distribuição linear, cujas equações são, também, apresentadas.

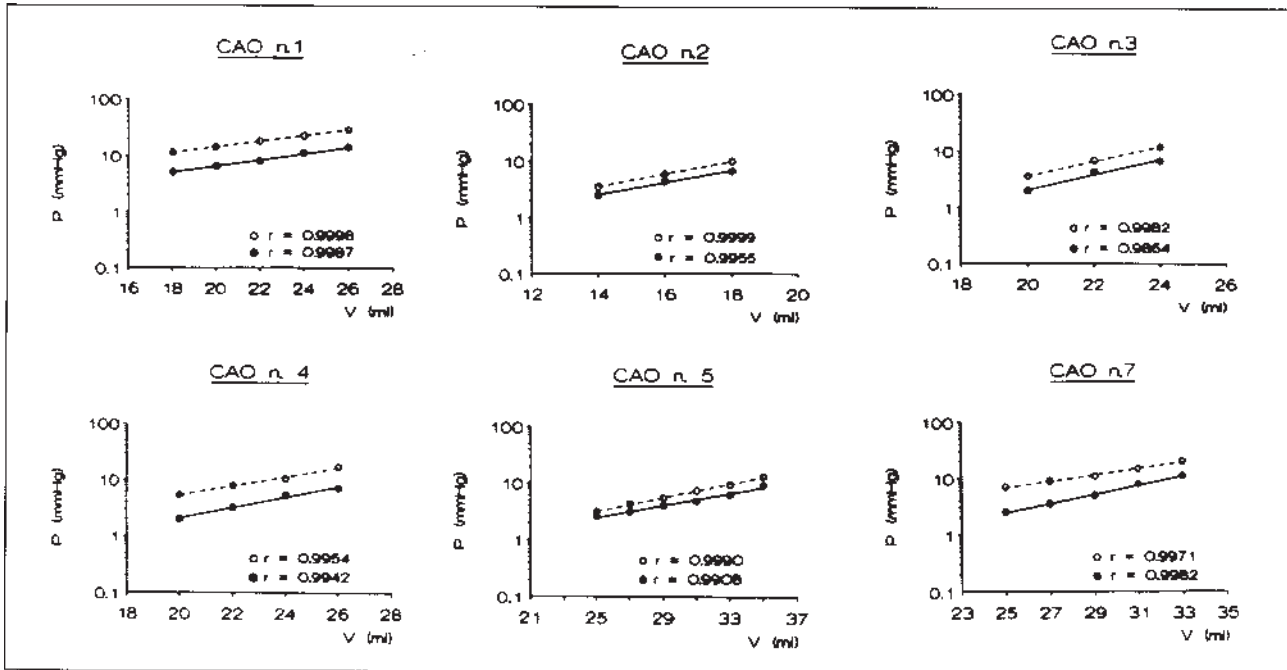


Fig. 3 - Relações/Volumes verificadas nas outras 6 preparações estudadas. Para cada caso, são apresentados os coeficientes de correlação linear obtidos para os ajustes ds retas. Demais informações são iguais às da figura 2.

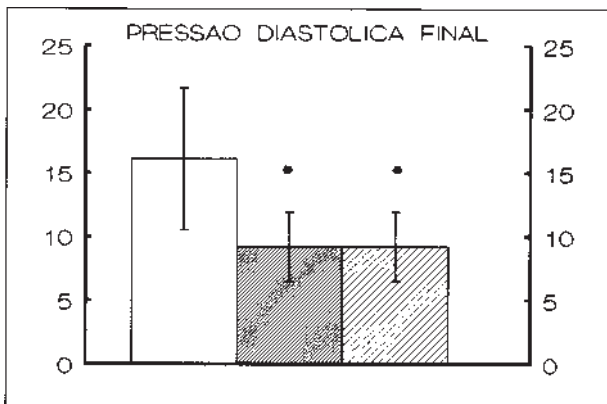


Fig. 4 - Valores médios \pm desvios-padrão das pressões diastólicas ventriculares nos volumes máximos utilizados em cada preparação, nas condições contraindo-perfundido (CCP), condições assistolia imediata-isquemia (CAII) e condições assistolia estável-isquemia (CAEI).

limites convincentes da distribuição linear dos pontos (r variou de 0,9908 a 0,9999).

Em todos os casos, as relações de CAEI localizam-se à direita e inferiormente, em relação a CCP. A comparação das médias dos coeficientes angulares de CCP ($0,0790 \pm 0,0128$) e de CAEI ($0,0841 \pm 0,0117$) não identificou diferença significativa ($p > 0,05$), indicando que a curva de CAEI deslocou-se paralela aos pontos de CCP.

Discussão

As influências da perfusão miocárdica nas funções sistólica^{10-13,15} e diastólica^{13-15,18-21}, independentemente dos efeitos metabólicos, já foram assinaladas há tempo. Como

regra, em relação à função diastólica, tem sido descrito que a perfusão coronária desloca as pressões diastólicas para valores inferiores de volume ventricular. O deslocamento dos valores de PdVE, sob perfusão coronária, tem sido considerado^{13-15,18} como indicador de que o fluxo coronário diminui a complacência da câmara. Até o momento, as opiniões divergem acerca de ser o fluxo ou a pressão de perfusão o agente primário das propriedades eréteis do miocárdio^{10,11,14,18,21}.

O nosso protocolo foi desenvolvido de forma que a comparação das relações P/V se estabeleçam com base em dados colhidos em pequeno intervalo de tempo, no mesmo coração. Essa peculiaridade exclui fatores intervenientes nas propriedades diastólicas do coração que demandem tempo prolongado para se estabelecer: fibrose miocárdica, depósito de substâncias anômalas na musculatura, hipertrofias concêntricas ou excêntricas. Em adição, os mecanismos apontados como possíveis modificadores da elasticidade miocárdica em curto período são: temperatura¹⁶, osmolaridade do perfusado das coronárias¹⁷ e contratatura isquêmica do miocárdio¹⁸⁻²⁰. A possibilidade de excluirmos a participação dos dois primeiros fatores é bem destacável. A comparação, por nós efetuada, dos valores da PdVE correspondentes a mesmos volumes ventriculares, imediatamente após o início da suspensão da perfusão coronária (CAII) e na passagem final do experimento (CAEI) exclui a ocorrência de contratatura isquêmica durante o período utilizado para o protocolo.

Os nossos resultados indicam que, sob perfusão miocárdica, as curvas P/V são derivadas para a esquerda, respeitando, no seu deslocamento, a característica de

paralelismo em relação à curva obtida sem perfusão cardíaca. Nossos dados contrariam a idéia de que o turgor coronário implique em modificação da complacência ventricular, desde que as alterações de complacência, em princípio, promovem variações das inclinações das retas das relações P/V. Desvios paralelos indicam que as taxas de variação de pressão e de volume (DP/DV) foram as mesmas no correr de toda a relação P/V. Este padrão de diferença nas relações P/V ocorre quando são comparadas câmaras que diferem, apenas, nas suas dimensões de volume. Alguns autores¹ propõem que, em situações equivalentes, as respectivas taxas de variação P/V (DP/DV) sejam normalizadas para os respectivos valores de volume (VxDP/DV). Para os nossos resultados, é evidente que este artifício matemático não seja aplicável, desde que foram comparados mesmos corações, com iguais volumes de líquido dentro do VE.

A alternativa de interpretação que se apresenta como mais plausível pare entendimento de nossos resultados é a de que o volume de sangue contido no miocárdio durante a perfusão coronária desloca a região subendocárdica mais para o interior da cavidade do VE, restringindo, assim, a capacidade continente da câmara cardíaca, sem existirem alterações intrínsecas da elasticidade miocárdica. Dados de outros autores^{4,5-13,21}, indicando que a parede ventricular se torna mais espessa quando perfundida, vêm em apoio consistente a esta suposição.

Cabe ressaltar a característica de isquemia miocárdica global, associada à manobra redutora das necessidades energéticas do coração (assistolia) utilizada para a obtenção dos dados do presente trabalho. Estas circunstâncias nos possibilitaram avaliar os efeitos do ingurgitamento miocárdico isoladamente, sem a participação da contratura isquêmica habitual nas situações da prática médica ou de outras preparações experimentais.

Referências

1. Mirsky I - Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation*, 1984; 69:836-41.
2. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK - Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol*, 1976; 38: 645-53.
3. Gilbert JC, Glantz SA - Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressure-volume relation. *Circulation*, 1989; 64: 827-852.
4. Gaasch WH, Bernard SA - The effect of acute changes in coronary blood flow on the left ventricular end-diastolic wall thickness: an echocardiographic study. *Circulation*, 1977; 56: 593-7.
5. Gaasch WH, Bing OHL, Franklin A, Rhodes D, Bernard SA, Weintraub RM - The influence of acute alterations in coronary blood flow on left ventricular diastolic compliance and wall thickness. *Eur J Cardiol*, 1978; 7(suppl): 147-61.
6. Vogel WM, Apstein CS, Briggs LL, Gaasch WH, Ahn J - Acute alterations in left ventricular diastolic chamber stiffness. Role of the "erectile" effect of coronary arterial pressure and flow in normal and damaged hearts. *Circ Res*, 1982; 51: 465-78.
7. Tucci PJF, Bregagnollo EA, Spadaro J, Cicogna AC, Ribeiro MCL - Length dependence of activation studied in the isovolumic blood-perfused dog heart. *Circ Res*, 1984; 55: 59-66.
8. Siegel S - Nonparametric Statistics. International Student Edition, New York, Mc Graw-Hill Book Co, 1956.
9. Campos H - Estatística Experimental não Paramétrica. 4ª ed, Piracicaba, Fundação de Estudos Agrários "Luiz de Queiroz", 1983.
10. Arnold G, Kosche K, Meissner E, Netzert A, Lochner W - The importance of the perfusion pressure in the coronary arteries for the contractility and the oxygen consumption of the heart. *Pflugers Arch*, 1968; 299: 339-56.
11. Abel RM, Reis RL - Effects of coronary blood flow and perfusion pressure on the left ventricular contractility in dogs. *Circ Res*, 1970; 27: 961-71.
12. Tucci PJF, Spadaro J, Cicogna AC, Bregagnollo EA - Coronary perfusion pressure as a determinant of ventricular performance. *Experientia*, 1980; 36: 974-5.
13. Spadaro J, Bing OHL, Gaasch WH, Laraia P, Franklin A, Weintraub RM - Effects of perfusion pressure on myocardial performance, metabolism, wall thickness and compliance. Comparison of the beating and fibrillating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982; 84: 398-405.
14. Salisbury PF, Cross CE, Rieben A - Influence of coronary artery pressure upon myocardial elasticity. *Circ Res*, 1960; 8: 794-800.
15. Templeton GH, Wildenthal K, Mitchell JH - Influence of coronary blood flow on left ventricular contractility and stiffness. *Am J Physiol*, 1972; 223: 1216-20.
16. Templeton GH, Wildenthal K, Willerson JT, Reardon WC - Influence of temperature on the mechanical properties of cardiac muscle. *Circ Res*, 1974; 34: 624-34.
17. Templeton GH, Mitchell JH, Wildenthal K - Influence of hyperosmolality on the left ventricular stiffness. *Am J Physiol*, 1972; 222: 1406-11.
18. Serizawa T, Vogel WM, Apstein CS, Grossman W - Comparison of acute alterations in left ventricular relaxation and diastolic chamber stiffness induced by hypoxia and ischemia. *J Clin Invest*, 1981; 68: 91-102.
19. Smiseth OA, Refsun H, Junemann M et al - Ventricular diastolic pressure-volume shifts during acute ischemic left ventricular failure in dogs. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3: 966-77.
20. Bouchard A, Watters TA, Wu S et al - Effects of altered coronary perfusion pressure on function and metabolism of normal and cardiomyopathic hamster hearts. *J Moll Cell Cardiol*, 1987; 19: 396-12.
21. Wyman RM, Farhi ER, Bing OHL, Johnson RG, Weintraub RM, Grossman W - Comparative effects of hypoxia and ischemia in the isolated, blood-perfused dog heart: evaluation of left ventricular diastolic chamber distensibility and wall thickness. *Circ Res*, 1989; 64: 121-8.