

Fisiopatologia Cardiovascular



Série FISIOPATOLOGIA CLÍNICA

Volume 1 • Fisiopatologia Cardiovascular

Volume 2 • Fisiopatologia Renal

Volume 3 • Fisiopatologia Respiratória

Volume 4 • Fisiopatologia Digestiva

Volume 5 • Fisiopatologia Neurológica

Série FISIOPATOLOGIA CLÍNICA



1

Fisiopatologia Cardiovascular



MAURICIO DA ROCHA E SILVA

*Divisão de Experimentação, Instituto do Coração,
Hospital das Clínicas, Departamento de Cardiopneumologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

Editor da Série

MAURICIO ROCHA E SILVA

 **Atheneu**

São Paulo • Rio de Janeiro • Belo Horizonte

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Jesuíno Pascoal, 30
Tels.: (11) 6858-8750
Fax: (11) 6858-8766
E-mail: edathe@terra.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
Fax: (21) 3094-1284
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Ribeirão Preto — Rua Barão do Amazonas, 1.435
Tel.: (16) 3323-5400
Fax: (16) 3323-5402

Belo Horizonte — Rua Domingos Vieira, 319 — Conj. 1.104

PLANEJAMENTO GRÁFICO/CAPA: Equipe Atheneu

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Silva, Maurício Rocha e, 1936-

Fisiopatologia da circulação/Maurício Rocha e Silva. — São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

Vários colaboradores.

1. Sangue — Circulação — Fisiopatologia. I. Título.

00-2409

CDD-616.107

NLM-WG 103

Índices para catálogo sistemático:

1. Circulação sanguínea : Fisiopatologia 616.107
2. Fisiopatologia : Circulação sanguínea 616.107

SILVA, MR
Fisiopatologia da Circulação

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU — São Paulo, Rio de Janeiro,
Belo Horizonte, 2005

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU LTDA

Colaboradores

Alvaro Machado Gaudêncio

Divisão Cirúrgica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da USP.

Álvaro Razuk Filho

Divisão de Experimentação, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da USP.

Antonio Capone Neto

Divisão de Experimentação, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da USP.

Antonio Carlos P. Chagas

Divisão de Experimentação, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da USP.

Francisco Rafael Martins Laurindo

Divisão de Experimentação, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da USP.

José Antonio Franchini Ramires

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas e Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da USP.

Luiz Francisco Poli de Figueiredo

Divisão de Experimentação, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas e Departamento de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da USP.

Margareth Maçae Yada

*Divisão de Experimentação, Instituto do Coração,
Faculdade de Medicina da USP.*

Mauricio da Rocha e Silva

*Instituto do Coração, Hospital das Clínicas e Departamento
de Cardiopneumologia, Faculdade de Medicina da USP.*

Max Grinberg

*Divisão Clínica, Instituto do Coração,
Faculdade de Medicina da USP.*

Paulo Lavítola

*Divisão Clínica, Instituto do Coração, Faculdade
de Medicina da USP.*

Raul Coimbra

*Department of Surgery, University of California
San Diego, USA.*

Roberto Rocha C. V. Giraldez

*Divisão Clínica, Instituto do Coração,
Faculdade de Medicina da USP.*

Silvia Lage

*Divisão Clínica, Instituto do Coração, Faculdade
de Medicina da USP.*

Dedicatória

*Aos Estudantes de Medicina
Aos Colegas
Àqueles que desejam compreender a origem da doença*

Prefácio

A reforma universitária brasileira do século passado tinha metas bem definidas e não se pode deixar de reconhecer que muitas delas foram atingidas. A principal, unificar as disciplinas equivalentes de ensino básico das diversas faculdades profissionalizantes, foi completada na grande maioria das universidades oficiais brasileiras. Mas esta mesma unificação de disciplinas exigiu a criação dos chamados institutos básicos, física e administrativamente separados das respectivas faculdades profissionalizantes de onde foram removidas as disciplinas básicas. Do ponto de vista do ensino de graduação, a esperança dos autores da reforma era converter o sistema universitário brasileiro ao sistema americano, os institutos básicos convertendo-se numa espécie de *college*, e as faculdades profissionalizantes completando a educação superior. Sabemos hoje que esta esperança não se concretizou. Do ponto de vista de ensino de pós-graduação e pesquisa, a meta era reunir os esforços e recursos existentes numa estrutura mais eficiente.

A conseqüência antevista da reforma foi a geração de massa crítica de pesquisa e pós-graduação que muito contribuiu para reduzir o atraso brasileiro. Os institutos básicos das melhores universidades brasileiras são hoje uma realidade positiva e atuante.

A conseqüência não antevista foi, porém, negativa e atingiu em cheio o ensino de graduação da universidade pública brasileira. Ao longo de seus mais de 30 anos, a reforma produziu um significativo e crescente divórcio entre ensino básico e ensino profissionalizante.

É fácil inventar razões e explicações que de algum modo exonerem a reforma universitária desta falha. Mas a verdade provavelmente se esconde num fato muito simples. Em alguma curva do caminho, os idealizadores da universidade brasileira do século passado perderam de vista o aspecto essencial do sistema americano: as escolas profissionalizantes revisitam o ensino básico ministrado pelos *colleges* básicos. Este ponto é suficientemente importante para ser enfatizado: toda a escola médica americana tem seu sistema próprio de ensino básico que complementa e focaliza o ensino básico geral ministrado anteriormente pelos *colleges*. Quem sabe não seja a hora de iniciar a contra-reforma.

A Série *Fisiopatologia Clínica*, que ora se inicia com a publicação dos volumes de *Cardiologia* e *Nefrologia* tenta corrigir as conseqüências deste divórcio. Quando completa, *Fisiopatologia Clínica* compreenderá volumes dedicados aos capítulos de *Cardiologia*, *Nefrologia*, *Pneumologia*, *Gastroenterologia* e *Neuroendocrinologia*.

O conteúdo programático de cada volume baseia-se na disciplina “Bases Fisiológicas da Prática Clínica”, instituída na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a partir de 1992, com o propósito declarado de cobrir o hiato. Em virtude de seu caráter inédito e na falta de diretriz que nos orientasse, criamos uma disciplina experimental e flexível, freqüentemente modificada nos primeiros anos. Destes erros e acertos, acreditamos ter evoluído em direção a um conteúdo programático e a um estilo de ensino em que se mesclam o convencional e a vanguarda. Com qualidade, ousamos esperar.

Concebido como ponte entre o ensino de Fisiologia e os de Propedêutica e Patologia Clínica, seu propósito declarado é o de ocupar o vazio existente entre o território básico – fisiológico – de estudo do funcionamento de órgãos e sistemas e o universo aplicado – mais palpável – dos exames clínico-laboratoriais e de sua interpretação diagnóstica.

Ao fim do curso de Fisiologia, o estudante de medicina encontra dificuldade em aplicar aqueles conhecimentos ao raciocínio clínico. Já o ensino da Propedêutica e da Patologia freqüentemente salta etapas teóricas e deste modo divorcia-se da base fisiológica, deixando ao aluno um vácuo de compreensão. Freqüentemente, esta dificuldade leva a uma visão esquemática da prática clínica.

O curso de “Bases”, como ficou conhecido, busca reparar esse divórcio, partindo da premissa de que a compreensão sólida dos mecanismos de desarranjo de órgãos e sistemas é fundamental à análise racional do organismo doente.

O conteúdo programático dos cinco volumes da coleção *Fisiopatologia Clínica* seguirá estreitamente os capítulos em que se divide o curso. Sua organização é convencional e adota o síndrome como centro de interesse.

Aos alunos da Faculdade de Medicina da USP expostos ao programa de Bases entre 1992 e 1999 a especial gratidão dos responsáveis por esta série. Sem sua crítica e *feedback* inteligentes não poderíamos ter alcançado o resultado que aqui se apresenta.

Outros agradecimentos são igualmente devidos: aos diretores da Faculdade de Medicina durante a fase de implantação do programa, Professores Adib Domingos Jatene, Marcello Marcondes e Irineu Tadeu Velasco pelo apoio na concepção e pela aquisição dos meios materiais necessários a sua implantação. Aos cinco coordenadores de capítulos, Professores Antônio Afílio Laudana, Carlos de Carvalho, Luiz Francisco Poli Figueiredo, Noboru Yasuda e Roberto Zatz, pela infatigável atenção ao curso, pelo entusiasmo com que procuraram evoluir ao longo destes anos de implantação e pelo produto final, hoje visto pelos alunos da Faculdade de Medicina como uma das melhores disciplinas de todo o curso médico.

Ao pessoal profissional, técnico e administrativo da Divisão de Experimentação do Instituto do Coração, “sede” do programa de “Bases”, pelo apoio imprescindível.

À Editora Atheneu, pelo pela disposição de produzir esta série e pela qualidade técnica do seu serviço editorial.

A todos os professores que durante estes anos dedicaram uma parte valiosa de seu tempo e sua competência ao desenvolvimento desta disciplina e que agora nos honram com os capítulos que contribuíram para a série.

São Paulo, inverno de 2000.

Mauricio Rocha e Silva

Introdução e Agradecimentos

Com o lançamento dos dois primeiros volumes da série *Fisiopatologia Clínica*, acreditamos estar oferecendo um conjunto de textos didáticos que, esperamos, sejam úteis para estudantes de medicina e médicos. *Fisiopatologia da Circulação* corresponde ao respectivo capítulo do Curso de Bases Fisiológicas da Prática Médica, tal como vem sendo ministrado aos alunos do segundo ano da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo desde 1993.

O Curso de “Bases”, como é conhecido hoje, foi idealizado como ponte entre o ensino de Fisiologia e os de Propedêutica e Patologia Clínicas. Seu propósito declarado é o de ocupar o vazio existente entre o universo básico, da função normal, e o mundo aplicado, território de exames clínico-laboratoriais e interpretação diagnóstica. “Bases” apóia-se sobre um competente e didático curso de Fisiologia, ministrado pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP, mas procura eliminar as dificuldades que o estudante de Medicina sempre encontra ao tentar aplicar conhecimentos de “normalidade” ao raciocínio clínico, dificuldade esta que o conduz a uma visão excessivamente esquemática da prática clínica. É muito freqüente, infelizmente, o encontro com estudantes de medicina nos anos mais avançados do curso e com jovens médicos que desenvolveram processos mnemônicos ou empíricos para suprir suas lacunas de compreensão fundamental.

O curso de “Bases” busca reparar esse aparente divórcio, partindo da premissa de que o conhecimento racional dos mecanismos de desarranjo de órgãos e sistemas é fundamental à plena compreensão do organismo doente. O presente texto segue aproximadamente o roteiro do que é ministrado na Disciplina de Bases Fisiológicas da Prática Médica (Bases/Cárdio). Cada tema é visitado exclusivamente como um problema de função alterada, sem preocupação semiológica ou terapêutica. O que se oferece aqui desenvolveu-se ao longo de anos, inicialmente calcado na literatura didática mundial, mas depois em textos provisórios de nossa autoria, mais adaptados ao problema de ensino médico tal como o vemos no momento brasileiro. Nunca é demais lembrar que os textos mais freqüentemente adotados em nosso meio dedicam-se ao ensino médico nos EUA. Por esse motivo, contemplam uma população estudantil de 25 ou mais anos de idade, que traz em sua bagagem a escola secundária e mais três ou quatro anos de um *college* que lhe fornece, de regra, uma sólida formação universitária em temas de biologia e de ciência em geral.

Na construção do capítulo “Bases/Cardio” e na elaboração deste volume, ao longo desta quase década de desenvolvimento, buscou-se sobretudo desenvolver uma técnica de transmitir aos alunos do segundo ano médico os

conceitos básicos necessários à compreensão do funcionamento e da disfunção cardiovascular.

Cada capítulo deste volume corresponde a uma ou duas aulas tipo conferência no curso, ilustradas com material audiovisual que gradualmente passa do convencional às apresentações em multimídia com animação. Desde o início, o curso apóia-se fortemente em aulas práticas reais, que incluem demonstrações em modelos animais, programas interativos em desenvolvimento, observação e análise de simulações hidráulicas do sistema circulatório e o uso de manequins usados no ensino de reanimação cardíaca. A estratégia adotada para as aulas práticas de choque é única: a cada ano letivo, a demonstração prática de “choque circulatório” é representada por experimentos de um programa real de pesquisa em andamento no laboratório. Como cada demonstração tem que ser repetida 16 vezes, para grupos de 10 alunos, os dados obtidos incorporam-se aos respectivos *papers* e têm merecido aceitação em revistas internacionais da especialidade.

Uma série de agradecimentos são devidos, já que esta é uma produção coletiva. Em primeiro lugar, aos alunos da Faculdade de Medicina, que tanto nos ajudaram a elevar a qualidade deste curso, um início hesitante até este ponto, em que acreditamos haver desenvolvido um programa de qualidade; aos autores e co-autores dos 12 capítulos que freqüentemente são também os docentes encarregados dos mesmos diante dos alunos; ao Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo, que tem coordenado comigo o curso de Bases/Cardio; ao pessoal técnico e administrativo da Divisão de Experimentação do Instituto do Coração, sede de nosso curso, pelo entusiasmo e eficiência com que sempre participaram de suas atividades e, deste modo, ajudaram a torná-lo realidade. *Last but not least*, à Editora Atheneu, pela confiança em patrocinar esta série inédita, pela infra-estrutura competente que incluiu apoio para material gráfico de qualidade e pela habitual competência editorial.

São Paulo, inverno de 2000

Mauricio Rocha e Silva

Sumário

1 — Bases morfológicas da função circulatória, 3

Mauricio da Rocha e Silva

2 — Física da circulação: implicações fisiopatológicas, 9

Mauricio da Rocha e Silva

3 — Fisiopatologia do ritmo cardíaco, 39

Antonio Capone Neto

4 — Fisiopatologia das disfunções valvares, 61

Paulo Lavítola

Max Grinberg

5 — Fisiopatologia da circulação coronariana, 79

Antônio Carlos P. Chagas

6 — Fisiopatologia da isquemia miocárdica: da isquemia clássica às novas síndromes isquêmicas e lesão de reperfusão, 91

Roberto Rocha C. V. Giraldez

José Antônio Franchini Ramires

7 — Fisiopatologia da contração miocárdica e falência cardíaca, 101

Silvia Lage

8 — Fisiopatologia da aterosclerose, 109

Francisco Rafael Martins Laurindo

9 — Fisiopatologia da circulação cerebral, 127

Antonio Capone Neto

10 — Fisiopatologia das obstruções arteriais periféricas, 137

Alvaro Machado Gaudêncio

11 — Fisiopatologia do choque hipovolêmico, 147

Mauricio da Rocha e Silva

Luiz Francisco Poli de Figueiredo

12 — Fisiopatologia da sepse e da disfunção orgânica múltipla, 165

Raul Coimbra

Margareth Maçae Yada

Álvaro Razuk Filho

Fisiopatologia Cardiovascular





CAPÍTULO 1

Bases Morfológicas da Função Circulatória

Mauricio da Rocha e Silva

O desenvolvimento de um sistema circulatório é a solução biológica para o problema das trocas metabólicas entre células vivas e meio físico. Na raiz da série evolutiva animal, encontramos seres que dispensam circulação: são unicelulares, colônias de células, ou pluricelulares primitivos, de pequeno porte; estes seres efetuam suas trocas metabólicas por difusão simples. O processo de difusão é extremamente eficiente para trocas a curta distância e tem a vantagem de efetuar-se sem dispêndio de energia por parte da célula. Mas o processo evolutivo, via de regra, aumenta a complexidade estrutural, o volume corpóreo e o nível de atividade metabólica. Aumentam conseqüentemente as distâncias e a intensidade das trocas. E, talvez o mais importante, as células passam a fazer contato, não mais com o meio exterior, mas com microambientes que as envolvem. Estes microambientes são conhecidos, em conjunto, como *meio interno*. As trocas metabólicas ainda se efetuam por difusão simples, mas agora com esse meio interno. É evidente que a eficiência dos processos metabólicos só se mantém se o meio interno for sempre adequado, em composição química e propriedades físicas. Portanto, a função primordial do sistema circulatório é assegurar a constância do meio interno, pelo suprimento de tudo o que a célula consome e pela remoção de tudo o que a célula excreta.

A simples menção de um sistema circulatório evoca, na maioria das pessoas, a idéia da complexa e sofisticada circulação dos mamíferos, um coração de quatro cavidades, duas circulações especializadas, o complexo sistema de vasos, a alta eficiência e o elevado custo energético. Mas a verdade é que, mais abaixo na escala animal, encontram-se circulações bem simples, algumas tão simples que, à primeira vista, em nada se parecem com o nosso conceito intuitivo de circulação. Mas todas têm três características em comum: órgãos propulsores musculares (corações), cuja função é movimentar uma solução aquosa complexa (sangue) através de uma rede tubular (vasos sanguíneos). Nem todas as circulações são fechadas, como a dos mamíferos, mas as redes abertas são sempre rudimentares: o coração movimenta fluido, através de vasos arteriais, para o interior da cavidade geral; desta, o fluido volta a tubulações venosas, que drenam para o coração. Ao sair da rede vascular, o fluido converte-se no próprio meio interno com o qual as células fazem suas trocas. Nos sistemas fechados o sangue nunca deixa a rede tubular. Surgem os capilares e as vênulas, cujas paredes permitem trocas entre o sangue e o meio interno, que passam a ser compartimentos independentes.

Qualquer sistema circulatório organiza-se de modo que o sangue percorre alternadamente os órgãos e tecidos a serem supridos e os órgãos e tecidos de trocas com o meio exterior. Estes, por sua vez, quase sempre se dividem em quatro categorias: 1ª, órgãos de trocas gasosas; 2ª, órgãos de excreção de água e solutos não voláteis; 3ª, órgãos de absorção de água e alimentos; 4ª, órgãos de permuta de calor.

A existência de um sistema circulatório obriga ao dispêndio de energia. Essa energia é *fornecida* ao sangue pelo coração e *dissipada* ao longo da rede vascular. Quanto maior, mais complexo e mais ativo for o animal, tanto maior será o trabalho investido no sistema circulatório. Inversamente, animais simples, pequenos e sedentários, normalmente se beneficiam de circulações rudimentares, porque é apenas delas que precisam, e a economia energética é sempre uma meta nos sistemas biológicos. Mas quase toda regra tem sua exceção. Os insetos, animais complexos, ativos e muito bem-sucedidos do ponto de vista evolutivo, apresentam circulação aberta e rudimentar. A explicação é simples: os insetos não usam a circulação para trocas gasosas, já que estas se realizam por difusão simples, através de uma rede traqueal que leva (ou retira) os gases das próprias células. A vantagem é um sistema circulatório econômico, mas a desvantagem é que o tamanho do animal fica rigidamente limitado pelas leis de difusão.

Essas observações conduzem-nos a uma das mais importantes características da maioria dos sistemas circulatórios, que é o seu dimensionamento. Nos vertebrados em geral, nas aves e nos mamíferos em especial, a atividade mais dispendiosa é a troca de gases, pois estes não podem ser armazenados. Um ser humano normal não vive mais que alguns minutos sem trocas gasosas, mas sobrevive por um ou dois dias sem água, ou por muitas semanas sem alimentos. Conseqüentemente, o fluxo sanguíneo é dimensionado e regulado estritamente em função do transporte de gases. Os pigmentos respiratórios têm imensa importância adaptativa, pois aumentam a massa de oxigênio transportado por unidade de volume de sangue e reduzem o custo energético do transporte. Um litro de água carrega, em solução, apenas 3ml de oxigênio, mas um litro

de sangue humano normal carrega 200ml adicionais, combinados à hemoglobina. Em outras palavras, sem pigmento, o fluxo sanguíneo humano teria que ser 300 litros/min em repouso, ou 2.000 litros/min em exercício intenso.

Partindo, pois, de animais primitivos, nos quais as células se relacionam diretamente com o meio exterior, observam-se o surgimento do meio interno e o desenvolvimento da circulação, esta com a função de assegurar a constância daquele. A complexidade circulatória cresce com o aumento da atividade do animal e finalmente atinge o máximo nos mamíferos e aves, onde a própria temperatura do meio interno é regulada dentro de limites estreitos. Essa constância físico-química lhes confere autonomia máxima. Os mamíferos e as aves não estão apenas entre os animais mais bem-sucedidos no planeta. Estão também entre os que mais se expandiram, justamente porque a constância de seus respectivos meios internos torna-os mais independentes das condições variáveis do meio externo. Este conceito fundamental de regulação foi magistralmente formulado há mais de um século por Claude Bernard: *La fixité du milieu intérieur est la condition nécessaire de vie libre*. E vale aqui uma observação, não propriamente fisiológica. A constância do meio interno permitiu o desenvolvimento do cérebro humano, que por sua vez permitiu ao homem o controle tecnológico do meio externo. As vestimentas, o aquecimento de casas, o ar-condicionado, um submarino, um avião, ou uma nave espacial são delimitações artificialmente estabilizadas do meio externo. Um astronauta em traje espacial flutua no espaço e ilustra dramaticamente este conceito. Aplicam-se a estes meios externos, tecnologicamente criados, muitas das regras válidas para o meio interno, entre as quais a mais importante, que é a da constância.

A criação e desenvolvimento de um sistema circulatório de complexidade crescente impõe uma nova função ao organismo: o controle e a regulação deste mesmo sistema. Não é possível concebê-lo, nem mesmo o mais rudimentar deles, sem que seu funcionamento esteja sob controle. O sistema circulatório dos mamíferos não é exceção. Sua atividade está submetida ao mais minucioso dos controles, que obedece a determinadas categorias hierárquicas.

As características do sistema de controle da circulação humana podem ser assim resumidas.

1. Cada elemento do sistema, coração, vasos e células sanguíneas, é regulado por quatro classes de processos:

a) processos de controle intrínseco, que dependem apenas de propriedades do próprio elemento;

b) processos de controle local, que resultam de variações físico-químicas do meio interno;

c) processos de controle nervoso, que emanam da função do sistema nervoso central e periférico;

d) processos de controle humoral, devidos à atividade das glândulas de secreção interna.

2. Os sistemas de controle operam de modo a assegurar suprimento adequado de oxigênio a cada célula, tecido ou órgão em cada momento, pelo ajuste constante do fluxo sanguíneo às necessidades locais (regulação intrínseca e local).

3. Os sistemas de controle operam de modo a assegurar uma pressão hidrostática de 35mmHg na extremidade arterial da maioria dos vasos capilares, condição necessária para balancear as trocas entre sangue e interstício. As exceções a essa condição referem-se a circuitos especiais, como as redes capilares glomerular, pulmonar e hepática, onde prevalecem condições especiais de trocas.

4. Nas grandes demandas e nas demandas conflitantes, entram em operação procedimentos de controle hierarquizado, que privilegiam determinadas estruturas do organismo, em detrimento de outras (regulação neural e hormonal).

5. A função do coração é fornecer fluxo sangüíneo adequado (faixa operacional no homem: 5-40l/min) a todas as situações fisiologicamente possíveis: o ajuste se faz através da força de contração do miocárdio e da frequência cardíaca (regulação intrínseca, neural e hormonal); a regulação cardíaca garante também igualdade de fluxo entre os dois ventrículos, qualquer que seja o fluxo (a falência dessa regulação é sinônimo de morte rápida).

6. As funções da rede vascular, além de transportar o sangue, são as seguintes:

a) regular a amplitude da pulsação e a distribuição regional do fluxo sangüíneo, exercida através da rede arterial e arteriolar;

b) mediar e regular as trocas metabólicas entre o sangue e o meio interno, exercidas por meio dos capilares e vênulas;

c) regular a capacidade do sistema vascular, função exercida principalmente através da rede venosa.

7. O volume e a composição do meio circulante são controlados por mecanismos intrínsecos, neurais e humorais. Esse controle atua sobre o volume e a composição do plasma, sobre o número de glóbulos vermelhos e plaquetas, bem como sobre o número e a distribuição dos glóbulos brancos.

A organização arquetípica da circulação dos mamíferos compreende um único órgão propulsor e um sistema vascular inteiramente fechado. Mas o coração é duplo. Existem de fato duas bombas, ventrículo direito e esquerdo, que alimentam duas redes vasculares em série, a grande e a pequena circulação. Grande e pequena circulações são completamente diferentes, tanto na forma quanto na função.

A circulação sistêmica irriga todos os órgãos e sistemas corporais que têm funções, exigências metabólicas e variabilidades próprias. Os órgãos irrigados encontram-se a distâncias variáveis e, conforme a postura, a alturas variáveis em relação ao coração. O ventrículo esquerdo deve, portanto, fornecer fluxo em volume e pressão adequados a cada um, não importa a distância ou a altura a ser vencida (a girafa é um exemplo extremo, é claro, mas ilustra perfeitamente o conceito: o sangue tem que sair do coração com pressão suficiente para subir até a cabeça, cerca de 2m acima!). Os órgãos de função variável devem receber fluxos variáveis, sem que isso comprometa o fluxo para órgãos cujas necessidades são fixas. Dentre os órgãos irrigados pela grande circulação, está o próprio coração, irrigado através da rede coronária, cujo fluxo (variável) deve ser regulado em função da atividade do coração, a cada momento. Por todos esses motivos, a grande circulação opera em regime de alta pressão, essencial para vencer os desníveis, e está submetida a elevado grau de controle.

A circulação pulmonar, pelo contrário, irriga um único órgão, situado a pequena distância do coração e sempre na mesma altura deste, qualquer que seja a postura do animal. Por isso, opera a baixa pressão e em baixo nível regulatório. A regulação da circulação pulmonar é, aliás, questão interessante. O pulmão não tem propriamente necessidades variáveis de fluxo, pois fluxo nada tem a ver com demanda pulmonar de oxigênio. O único requisito é que todo o fluxo passe pelo órgão. Esse fluxo é extremamente variável (5-40l/min, como já se disse), mas sua regulação não depende da rede vascular pulmonar, e sim da função cardíaca. Na medida em que as vazões dos dois ventrículos forem iguais, isso bastará para assegurar que o fluxo pulmonar seja adequadamente regulado.

A Fig. 1.1 esquematiza o sistema em suas grandes vias. Existem dois circuitos em série, o sistêmico e o pulmonar, este muito mais simples

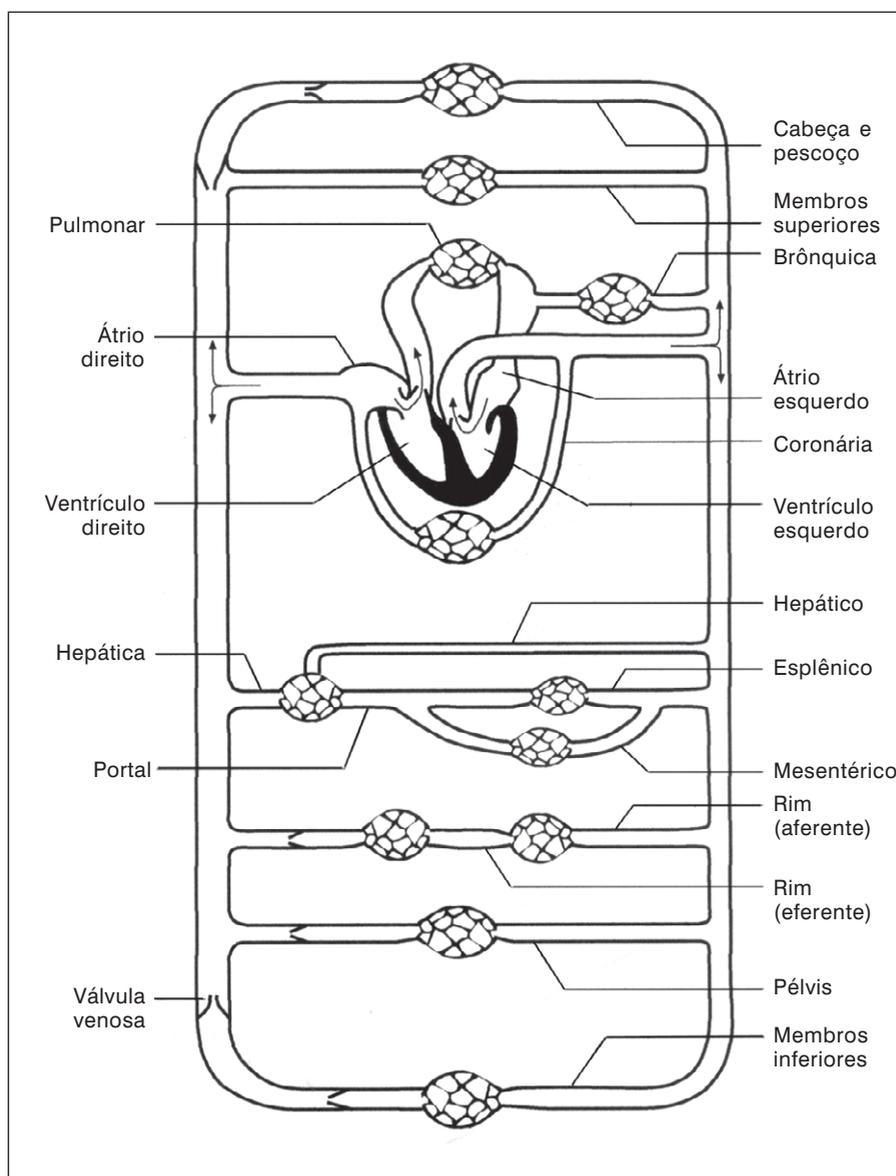


Fig. 1.1 — Diagrama da rede circulatória humana.

que aquele. Na circulação sistêmica encontram-se diversos tipos de comunicação entre o lado arterial e o venoso que variam segundo sua complexidade de organização:

1. Circuito simples, onde uma única rede capilar se interpõe entre artérias e veias (cabeça, tronco, membros, circulação coronária). É responsável por cerca de metade do fluxo sanguíneo da grande circulação.

2. Os circuitos renal e hipotalâmico-hipofisário, onde duas redes capilares em série são separadas por uma rede arterial. Representam um quarto do fluxo da grande circulação.

3. O circuito esplênico-mesentérico-hepaticoportal, onde a rede arterial esplenomesentérica capilariza-se para irrigar o baço e todos os órgãos abdominais do aparelho digestivo, à exceção do fígado. Essa primeira capilarização reúne-se na veia porta que volta a capilarizar-se para formar os capilares hepáticos (sinusóides hepáticos). Mas em paralelo com a rede esplenomesentérica portal coloca-se a rede arterial hepática, que também deságua no interior dos capilares sinusóides hepáticos. Representa cerca de um quarto do fluxo da grande circulação.

4. Finalmente o circuito brônquico, de circulação direta entre o ventrículo esquerdo e a microcirculação pulmonar. Corresponde a 3% do fluxo da grande circulação.



CAPÍTULO 2

Física da Circulação: Implicações Fisiopatológicas

Mauricio da Rocha e Silva

O estudo da fisiologia e fisiopatologia do sistema circulatório tem que se iniciar pelas bases físicas que regulam o movimento de um líquido impelido por bombas no interior de um sistema de condutores cilíndricos. Este capítulo da física é conhecido como mecânica de fluido e muita gente que sente dificuldade de acompanhar raciocínios físicos e matemáticos se assusta. Este capítulo é dedicado a essas pessoas e tenta cobrir o tema mediante descrições verbais dos fenômenos físicos. As expressões matemáticas incluídas representam o mínimo necessário para a compreensão do tema. Começaremos pela hidrostática, embora não exista sangue estacionário no sistema vascular, porque uma série de conceitos estáticos tem aplicação importante na análise da fisiopatologia circulatória, e terminaremos pela hidrodinâmica, que rege o movimento de gases e líquidos.

NOÇÕES GERAIS DE HIDROSTÁTICA

Costuma-se definir como fluida toda a matéria que adota a forma do reservatório em que está contida. Essa é uma definição intuitiva. Mais precisa, do ponto de vista físico, é a definição que dá como fluida toda a matéria

incapaz de resistir à ação contínua de uma força de cisalhamento, isto é, de uma força que atue no sentido de fazer deslizar uma camada de matéria sobre outra, adjacente. Quando aplicada a um sólido, uma força desse tipo pode, ou não, romper o sólido. Aplicada a um fluido, essa força provoca deslizamento. Na superfície da terra, a força natural que faz os fluidos em repouso adotarem a forma dos seus recipientes é a gravidade. É por esse motivo que a aceleração g entra em quase todas as relações a serem estudadas. No espaço, no interior de uma astronave em órbita, nenhuma força atua sobre os fluidos, que adotam formas ao acaso, ditadas por seu próprio movimento térmico. Tanto os líquidos como os gases são fluidos, mas os gases podem ter seu volume alterado, por compressão ou descompressão; já os líquidos são praticamente incompressíveis.

PRESSÃO

É a força exercida por um fluido sobre uma superfície unitária. Foi o matemático e filósofo francês Pascal (1623-1662) quem formulou as leis que regem o comportamento de fluidos em repouso, conhecidas como *Princípios de Pascal*, ou *princípios de hidrostática*:

1. A pressão exercida por um fluido em repouso, num ponto qualquer, é igual em todas as direções; se assim não fosse, caracterizar-se-ia a existência de uma força de cisalhamento, tangencial a alguma camada de fluido. Essa força alteraria a forma do fluido, que não estaria mais em repouso (Fig. 2.1A).

2. As pressões exercidas por um fluido em repouso sobre pontos situados na mesma superfície horizontal são iguais; se assim não fosse, caracterizar-se-ia a existência de uma força de cisalhamento, horizontal, entre os pontos a diferentes pressões e, mais uma vez, o fluido não estaria em repouso (Fig. 2.1B).

3. A diferença de pressão exercida por um fluido sobre dois pontos quaisquer é diretamente proporcional à diferença entre as profundidades dos pontos e obedece à relação

$$\Delta P = \rho \cdot g \cdot \Delta h$$

onde:

ΔP : diferença de pressão,

ρ : é densidade do líquido,

g : aceleração da gravidade,

Δh : diferença de profundidade entre os pontos (Fig. 2.1C).

A pressão exercida sobre qualquer ponto à superfície do líquido é a pressão atmosférica, de modo que podemos *calcular* a pressão que se aplica a qualquer ponto da massa líquida por intermédio da mesma relação, desde que se conheça a profundidade do ponto considerado (h):

$$P_x = \text{pressão atmosférica} + \rho \cdot g \cdot h.$$

Na prática, quando descrevemos a pressão de um líquido num sistema biológico, costumamos ignorar o componente *pressão atmosférica*, pois este se aplica igualmente a todo sistema. Por causa dessa simpli-

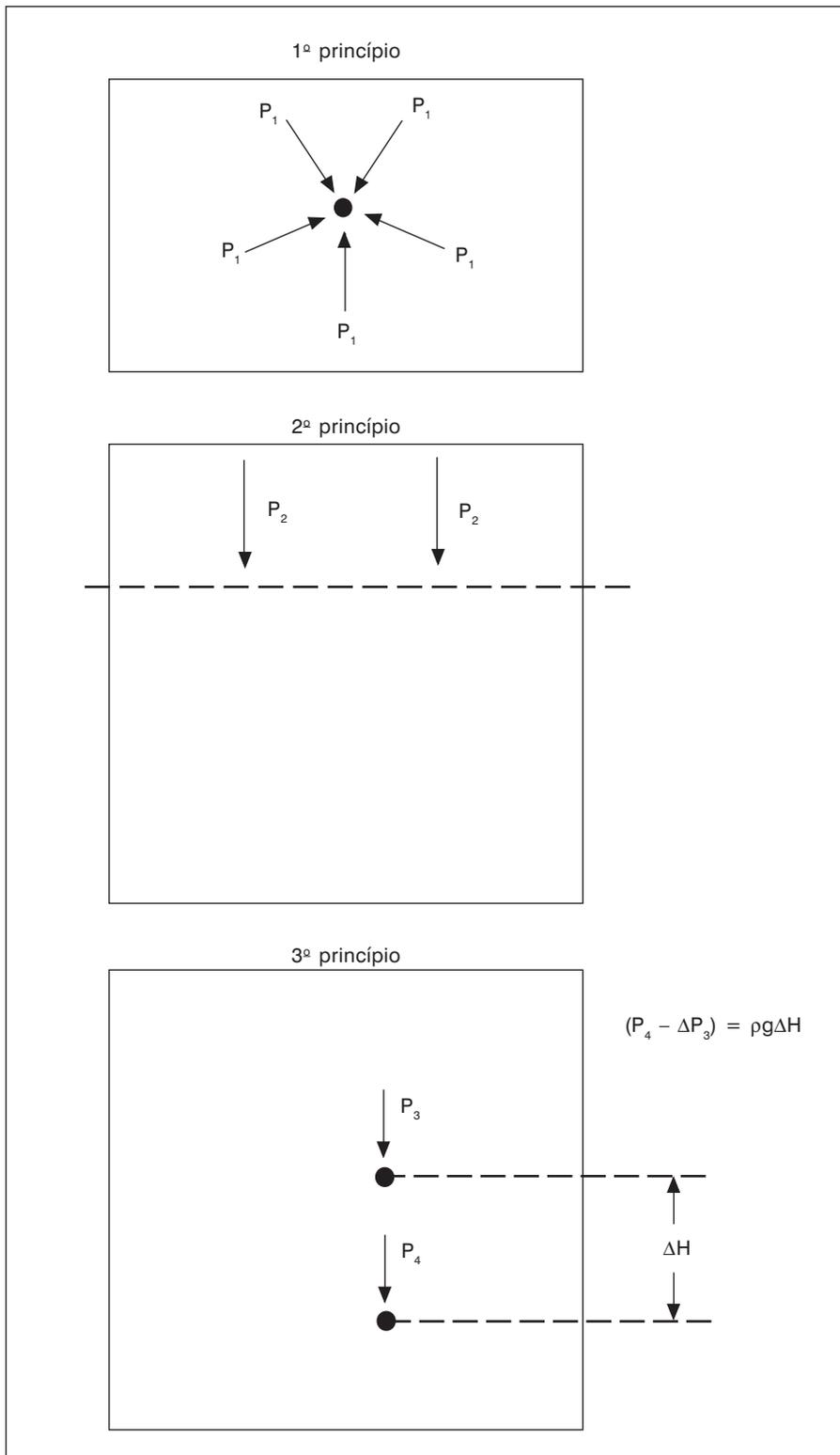


Fig. 2.1 — Ilustração esquemática dos princípios da hidrostática. Num líquido em repouso, a pressão que se exerce sobre qualquer ponto é igual em todas as direções e sentido (1º princípio); as pressões exercidas sobre pontos sobre o mesmo plano horizontal são iguais (2º princípio) e a diferença de pressão entre pontos situados em diferentes níveis horizontais é dada pela equação ilustrada (3º princípio).

ficação, em algumas situações fisiológicas ou patológicas, registram-se valores de pressão menores que zero e emprega-se às vezes a expressão “pressão negativa”. Fisicamente, não existem pressões negativas (a menor pressão possível, sob qualquer aceleração gravitacional, ocorre no vácuo e é igual a zero), mas sempre que o termo $\rho \cdot g \cdot h$ for menor que a pressão atmosférica, a relação simplificada de pressão registrará uma “pressão negativa”, mas trata-se simplesmente de pressão subatmosférica.

MEDIDA DE PRESSÃO

A medida da pressão exercida por um líquido baseia-se nos princípios de hidrostática e pode ser obtida diretamente por meio de um manômetro clássico, constituído de um tubo transparente, dobrado em forma de U; já vimos que a pressão é diretamente proporcional à profundidade h . A Fig. 2.2A mostra um manômetro de coluna líquida com dois ramos de igual seção transversa, que contém um líquido de densidade ρ conhecida. A um dos ramos, aberto para a atmosfera, aplica-se uma escala graduada, cujo zero coincide com o nível livre do líquido. Sobre o outro, aplica-se a pressão a ser medida (P_x). Se P for diferente da pressão atmosférica, o líquido no interior do manômetro será deslocado; quando o sistema entrar em equilíbrio,

$$P_x = P_3 \text{ (1º princípio)}$$

mas como

$$P_3 = P_2 \text{ (2º princípio)}$$

e

$$P_2 = P_1 \text{ (1º princípio)}$$

resulta que

$$P_x = P_1 = \rho \cdot g \cdot \Delta h \text{ (3º princípio)}.$$

O valor Δh , nessa última relação, é o dobro da variação registrada pela escala, porque P_x provoca um abaixamento no nível líquido à direita e uma elevação igual à esquerda. Outro tipo de manômetro (Fig. 2.2B) de coluna líquida é o de bulbo, no qual a pressão é aplicada a uma superfície muito grande, comparada com a do ramo aberto. Valem as mesmas regras, mas a variação do nível dentro do bulbo é desprezível e, neste caso, a variação de altura diante da escala mede Δh , diretamente. Os manômetros de coluna líquida são os únicos instrumentos capazes de medir valores absolutos de pressão. Todos os outros medem variações pressóricas e só podem ser usados depois de calibrados contra manômetros clássicos. Os mais utilizados hoje são os transdutores elétricos, onde a deformação de uma membrana elástica é convertida em variação de sinal eletromagnético. Uma vez calibrados, apresentam grandes vantagens:

1. As oscilações de pressão são medidas à custa de variações mínimas de volume (geralmente menos de 0,001ml/mmHg), apenas o necessário para deformar a membrana metálica. Nos manômetros de coluna líquida, as variações de volume são sempre grandes (geralmente maiores que 0,3ml/mmHg) e podem, muitas vezes, afetar a pressão que se quer medir.

2. A inércia da coluna líquida é milhares de vezes maior que a do transdutor. Com manômetros de coluna líquida não é possível observar

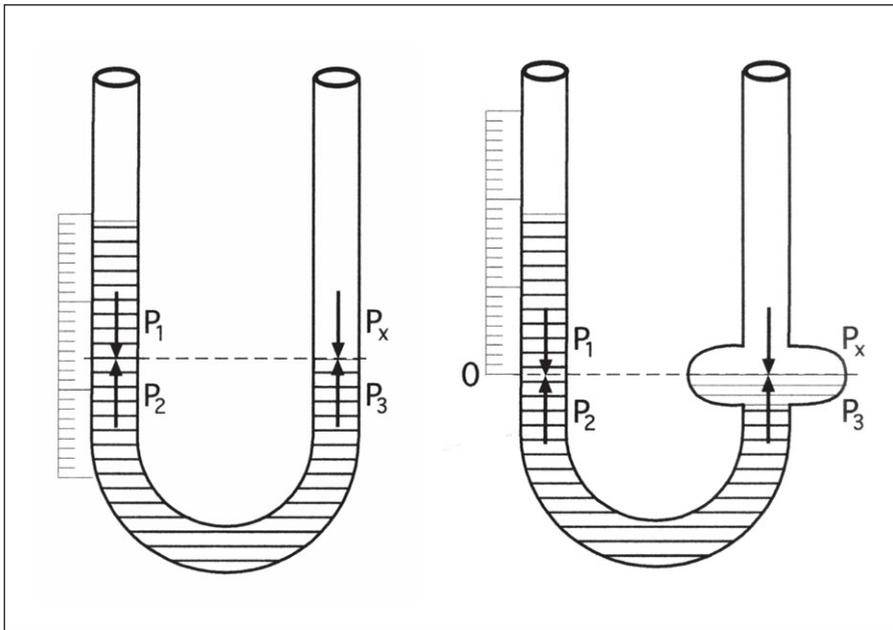


Fig. 2.2 — Em manômetros de coluna líquida a pressão é lida diretamente da escala; num manômetro em bulbo, (direita) a leitura da escala é direta; no manômetro representado à esquerda a pressão é o dobro da leitura da escala.

oscilações com freqüência superior a 1Hz; um transdutor elétrico registra oscilações de 100kHz ou mais.

3. Os sinais obtidos por registro elétrico são muito mais flexíveis em sua utilização, pois podem ser registrados instantaneamente, armazenados, submetidos a tratamento informatizado etc. O sinal proveniente de um manômetro de coluna líquida pode apenas ser anotado, ou no máximo registrado em papel.

UNIDADES DE PRESSÃO

Da própria definição, resulta que a dimensão de pressão é dada pela relação força/área (1 dina/cm², ou 1N.M⁻² = 1 Pascal). Na prática, porém, manômetros e transdutores são freqüentemente calibrados em unidades práticas, que dependem do valor da pressão a ser medida. Em biologia, as unidades mais usadas são o cm (ou mm) de mercúrio e o cm (ou mm) de água. A Tabela 2.1 fornece as relações entre essas unidades práticas e a dina/cm², ou o kPascal:

Tabela 2.1 Conversão de Din/cm ² e kPascal às Unidades Práticas Usadas em Medicina				
	kPascal	dina/cm ²	cmHg	cm água
1 Kpascal =	1	10.000	0,74	10
1 dina/cm ² =	10 ⁻⁴	1	7,5•10 ⁻⁵	10 ⁻³
1 cmHg =	1,36	13.328	1	13,6
1 cm água =	0,1	980	0,074	1

Já foi dito que os princípios de hidrostática se aplicam apenas aproximadamente ao sistema cardiovascular, pois o sangue nunca está em repouso. Mas a circulação nas grandes artérias processa-se com mínima dissipação de energia e, portanto, com desprezível queda de pressão. Por isso, podemos considerar essas artérias como vasos comunicantes, com pressões iguais em toda a sua extensão. A Fig. 2.3 representa a medida de pressão arterial nos pés, na cabeça e na raiz da aorta de um indivíduo deitado (A) ou ereto (B). No indivíduo deitado as três pressões são quase iguais, mas, no indivíduo ereto, são muito diferentes. Tanto em A como em B, o coração gera cerca de 100mmHg de pressão. No indivíduo deitado essa pressão transmite-se quase igual em toda a extensão do sistema. No indivíduo ereto, porém, a pressão é maior nos pés e menor na cabeça: do coração aos pés acrescenta-se a pressão exercida pela respectiva coluna líquida; do coração à cabeça deduz-se a pressão correspondente. Os valores indicados (200 e 50mmHg, respectivamente) valem para um indivíduo de 1,96m de altura, cujo coração situa-se 1,30m acima dos pés.

Os princípios de hidrostática aplicam-se também à circulação arterial em situações menos habituais, decorrentes de acelerações importantes, capazes de afetar sensivelmente o termo g da equação da pressão. A utilização de aeronaves militares introduziu a condição de *black-out*, observada pela primeira vez pelos pilotos militares da Segunda Guerra Mundial. As táticas de combate exigiam curvas de baixo raio de curvatura e alta velocidade, das quais a mais típica era a curva executada ao final de um mergulho de ataque. Durante curvas desse tipo, o avião, o piloto e sua coluna de sangue arterial ficam sob a ação de uma aceleração centrípeta (Fig. 2.4). Nas velocidades de que eram capazes os aviões da

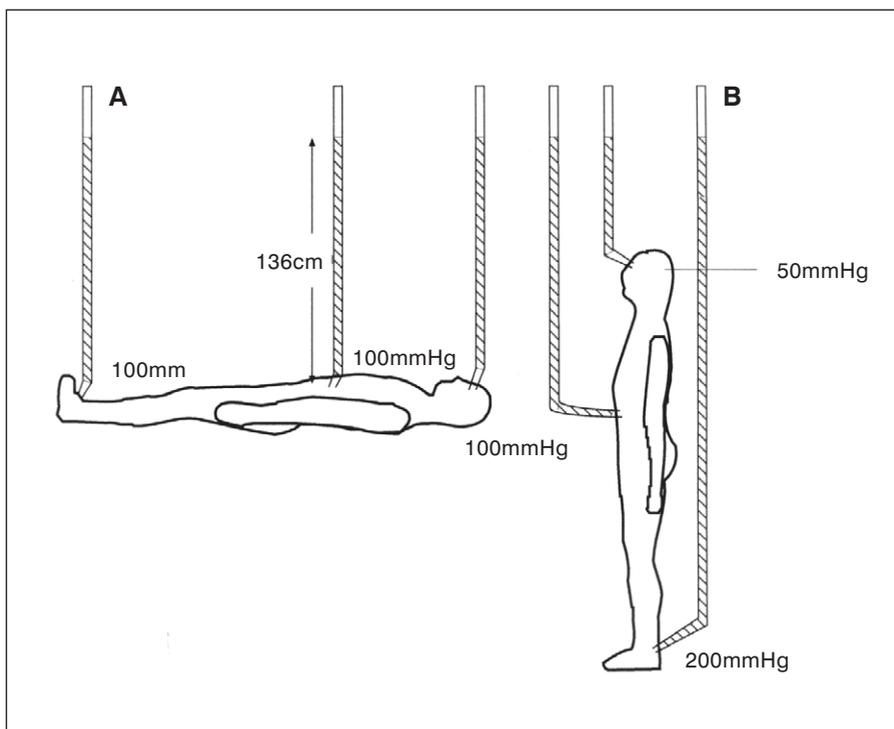


Fig. 2.3 — Pressões exercidas sobre diferentes partes do sistema arterial nas posições horizontal e vertical.

Segunda Guerra Mundial, essa aceleração valia cerca de 2g. Pela lei de ação e reação, existe uma força igual e contrária, centrífuga, que atua sobre a coluna de sangue. Este fica portanto sob a ação de uma aceleração de 3g (g da gravidade mais 2g de aceleração centrípeta). Qualquer coluna de sangue situada na direção da força exerce agora pressão:

$$P = 3 \cdot \rho \cdot g \cdot h$$

No indivíduo descrito, na posição ereta, a coluna de sangue de 65cm de sangue triplicaria sua pressão, passando dos 50mmHg para 150mmHg. Como nesse nosso exemplo o sangue seria ejetado pelo ventrículo a uma pressão de 100mmHg não haveria fluxo em direção à cabeça, e o termo *black-out* é descritivo: há um breve momento de inconsciência por completa falta de irrigação cerebral. Por outro lado, haveria uma pressão triplicada na direção das partes inferiores do corpo do piloto, acentuando o efeito *black-out*. As primeiras vítimas do *black-out* aprenderam a resolver o problema de várias maneiras: a primeira e mais simples consiste em abaixar a cabeça e elevar os pés para encurtar as colunas de sangue na direção da aceleração centrípeta. Uma segunda solução é praticar a manobra de Valsalva no momento da curva. A elevação da pressão toracoabdominal em níveis superiores aos da pressão aórtica impede o fluxo de sangue para os membros inferiores e eleva a pressão arterial central, superando o peso da coluna que antagoniza o fluxo cerebral. Nos jatos militares modernos, as acelerações chegam a 4-5g. Nesse caso é necessário utilizar o chamado *anti-g suit*, que é uma calça inflável conectada a um reservatório de ar comprimido através de uma válvula sensível a variações de aceleração gravitacional. Esse dispositivo eleva

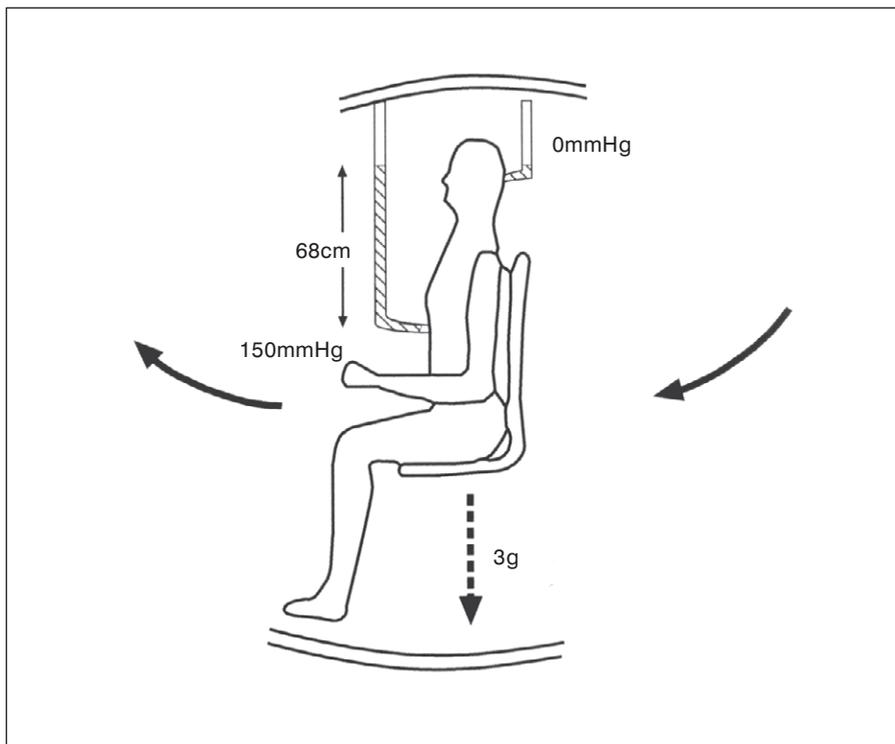


Fig. 2.4 — Acelerações adicionais alteram as pressões normalmente observadas.

a pressão em torno do abdome e membros inferiores toda vez que a aceleração se eleva, restringindo o fluxo às partes inferiores e direcionando esse fluxo, sob alta pressão, em direção à cabeça.

Os princípios gerais de hidrostática aplicam-se também às colunas de sangue presentes no sistema venoso. No indivíduo deitado, as pressões venosas são aproximadamente iguais em toda a rede venosa e, portanto, iguais à pressão atrial direita, que é de 0mmHg. Mas a posição ereta, à semelhança do que ocorre do lado arterial, gera pressões devidas às colunas de sangue e impõe um regime especial de funcionamento. Na ausência de qualquer ajuste, a pressão venosa na cabeça torna-se subatmosférica, enquanto nos pés assume valores da ordem de 100mmHg. Não existe qualquer impedimento físico ao funcionamento da circulação nestas condições: o retorno da cabeça ao coração dá-se por gravidade e o retorno dos pés ao coração é fisicamente possível, pois a pressão necessária a este retorno existe: nesta postura, a pressão nas artérias dos pés é de 200mmHg. Os problemas que resultam desse cenário são de natureza fisiológica:

1. Na medida em que as veias (como aliás todos os vasos da circulação) são tubos flexíveis, a imposição de uma pressão tão elevada nas partes inferiores provoca venodilatação para além dos limites fisiológicos. Dessa dilatação resulta a acumulação de um volume correspondente no interior desses vasos. Essa acumulação representa um aumento de reservatório sangüíneo e uma perda correspondente de volume dinamicamente disponível. Em condições crônicas, a venodilatação pode tornar insuficientes as válvulas venosas, com repercussões hemodinâmicas irreversíveis. Agudamente há tendência a hipotensão.

2. A elevação da pressão venosa reflete-se a montante, na circulação capilar das partes baixas e desequilibra as trocas de fluido entre sangue e interstício. A filtração predomina sobre a reabsorção, com redução da volemia e mais hipotensão.

Em condições fisiológicas, tudo isso é evitado, pois a circulação venosa processa-se em função da existência de válvulas venosas e com o auxílio da atividade muscular dos membros e do diafragma. A Fig. 2.5 mostra o efeito da movimentação muscular sobre a pressão venosa dos membros inferiores. Na condição de completa imobilidade, pela falta de ação auxiliar da musculatura esquelética, a pressão venosa se eleva para vencer o peso da coluna de sangue. No exemplo da Fig. 2.5, a pressão venosa atinge 70mmHg antes do início da marcha. Assim que esta se inicia, a pressão cai rapidamente e, ao fim de umas poucas passadas, já está de volta em níveis fisiológicos.

NOÇÕES GERAIS DE HIDRODINÂMICA

A hidrodinâmica trata das propriedades dos fluidos em movimento. Começaremos pela discussão do movimento sangüíneo no interior dos vasos, tratados como condutores cilíndricos, e terminaremos pela física da propulsão sangüínea pelo coração.

VELOCIDADE, FLUXO E O PRINCÍPIO DE CONTINUIDADE

Dois parâmetros são normalmente usados para definir as carac-

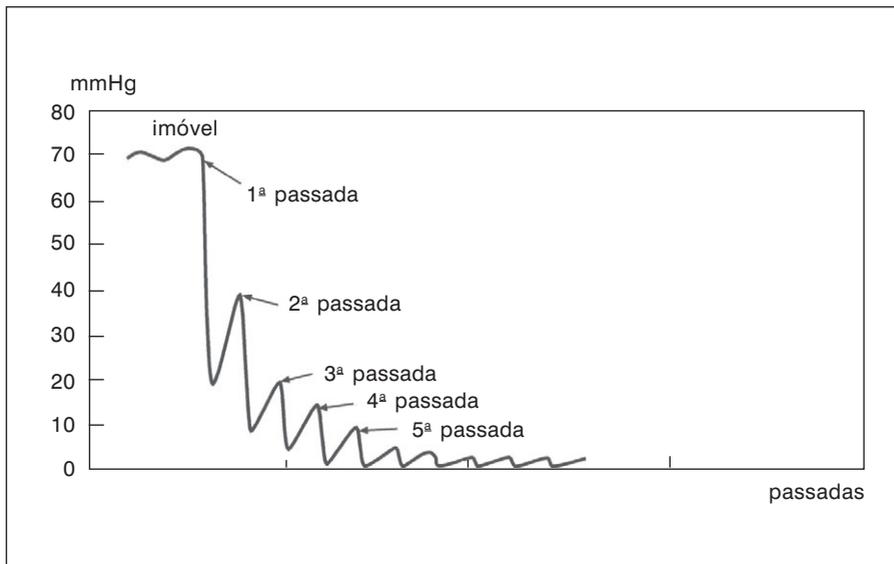


Fig. 2.5 — A pressão venosa no pé de um indivíduo perfeitamente imóvel tem que ser suficiente para elevar o sangue de volta ao coração. A movimentação reduz esta pressão, em virtude da atividade da musculatura esquelética.

terísticas da movimentação de um fluido: *velocidade* e *fluxo*. Velocidade (V) tem a mesma definição usada em mecânica geral: é a razão distância/tempo (m/s, por exemplo), para qualquer partícula do fluido. Fluxo (F) é a relação volume de fluido/tempo (litros/seg., por exemplo).

Para qualquer condutor de seção transversa S, vale a relação:

$$F = V \cdot S.$$

Num sistema *fechado* de condutores, como é o caso do sistema circulatório dos mamíferos, vale o *princípio de continuidade*: o fluxo é igual para qualquer seção transversa total do sistema. No caso do sistema circulatório, isso quer dizer que o fluxo total, ou seja, o débito cardíaco, passa por todas as seções transversas totais da pequena e da grande circulação. Conseqüentemente, a velocidade é máxima para a menor seção total, a da raiz da aorta, e decresce continuamente até a circulação capilar que tem a seção transversa máxima. O inverso ocorre no sistema venoso, onde as velocidades são apenas um pouco menores que nos correspondentes vasos arteriais em virtude da seção transversa venosa ser um pouco maior que a arterial. No sistema circulatório valem as seguintes relações:

1. Nas ramificações arteriais, o calibre individual dos ramos é menor que o do vaso de origem, mas a soma dos calibres dos ramos é maior que a do vaso de origem; a relação habitual de crescimento de seção a cada ramificação é de 20-30%.

2. Nas confluências venosas, o calibre individual das veias confluentes é menor que o da veia resultante, mas a soma dos calibres dos confluentes é maior que o da veia resultante.

Dessas relações, resulta que a cada ramificação arterial cresce a seção transversa total do sistema e decresce a velocidade do sangue; o inverso ocorre na rede venosa (Fig. 2.6).

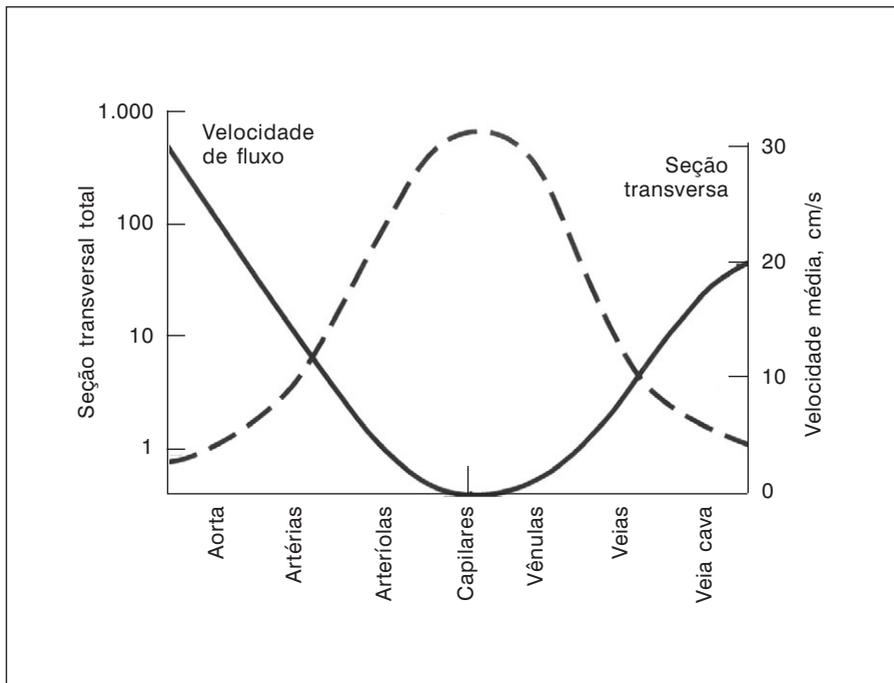


Fig. 2.6 — A velocidade de fluxo e a seção transversal total são inversamente proporcionais entre si.

ENERGIA POTENCIAL, ENERGIA CINÉTICA E CONSERVAÇÃO DE ENERGIA

Ao ser posto em movimento pelo coração, o sangue recebe um pacote de energia. Em condições fisiológicas, esse pacote é exatamente suficiente para que o sangue complete o circuito e retorne ao coração com saldo zero de energia. Em qualquer ponto do sistema e a qualquer momento, o pacote de energia está dividido em duas porções, a energia potencial e a energia cinética. À medida que o sangue transita do ventrículo até a aurícula oposta, esse pacote de energia se dissipa na forma de calor e se altera, passando de potencial a cinética, ou vice-versa.

A energia potencial é genericamente representada pelo produto de força por distância, mas pode ser também representada pelo valor equivalente, que é produto de pressão por volume:

$$E_{\text{POT}} = [\text{Força} \cdot \text{Distância}] = [\text{Pressão} \cdot \text{Volume}].$$

Dessa relação, resulta que a energia potencial de uma unidade de volume de sangue equivale à própria pressão.

A energia cinética é representada pela relação:

$$E_{\text{CIN}} = M \cdot V^2 / 2.$$

Dessa relação, resulta que a energia cinética de uma unidade de massa de sangue é:

$$E_{\text{CIN}} = \rho \cdot V^2 / 2.$$

Como a densidade do sangue é praticamente igual a 1, cada unidade de volume (ou massa) de sangue contém:

$$E_{\text{TOT}} = E_{\text{POT}} + E_{\text{CIN}} = P + \rho \cdot V^2 / 2$$

A Tabela 2.2 fornece valores de energia potencial e cinética ao longo da grande circulação.

A energia total na raiz da aorta equivale ao trabalho cardíaco externo do ventrículo esquerdo: na condição basal, para um débito de 5 litros/min, a energia de 13,5 joule/litro de sangue representa pouco mais de 1 joule por segundo, ou 1 watt de potência. Quase toda essa energia (96%) está sob a forma potencial. Ao retomar ao átrio direito, cada litro de sangue contém apenas 0,2 joule/litro de energia (menos de 1,5% da energia inicialmente conferida) toda ela na forma de energia cinética, já que a pressão de retorno venoso é zero. Para a circulação pulmonar, aplicam-se os mesmos conceitos, mas os valores de energia potencial são 85% menores.

Os conceitos de energia potencial e cinética têm diversas aplicações práticas, tanto fisiológicas quanto fisiopatológicas.

1. A energia cinética é sempre pequena e praticamente desprezível em comparação com a energia potencial, exceto na raiz da aorta e nas veias cavas. Na raiz da aorta, a velocidade do sangue, no pico da sístole, é de cerca de 200cm/s, de modo que a energia cinética representa quase 10% da energia total. Como exemplo de aplicabilidade destas relações à patologia humana, vale notar que na presença de uma estenose aórtica, a velocidade sistólica pode ser muito mais elevada. Nesse caso, a parcela de energia cinética do sangue cresce, às custas da energia potencial, o que causa uma redução importante da pressão aórtica. Como as artérias coronárias nascem justamente nesse ponto, o seu enchimento poderá estar criticamente reduzido. Registros angiográficos de estenose aórtica mostram que, no pico da sístole, pode ocorrer reversão do fluxo coronário, das coronárias para a aorta, freqüentemente com sintomatologia típica de insuficiência coronária.

Freqüentemente essa sintomatologia não se associa a lesões coronárias e desaparece após a correção da estenose aórtica.

2. A redução de diâmetro útil para circulação sangüínea em qualquer vaso provoca aumento de velocidade às custas de redução de pressão. Se a velocidade ultrapassa o limiar, pode gerar turbulência com repercussões sobre a parede vascular.

3. A medida da pressão pode ser afetada pela maneira como se coloca o sensor de pressão no interior do vaso: em posição frontal ou tangencial ao fluxo. No primeiro caso energia cinética converte-se em potencial ou vice-versa, por isso, a pressão é superestimada, ou subestimada. No

Tabela 2.2 Pressão, Velocidade, Energia Potencial e Energia Cinética ao Longo da Grande Circulação						
	<i>Pressão</i> <i>mmHg</i>	<i>Pressão</i> <i>Pascal</i>	<i>Velocidade</i> <i>cm/seg</i>	E_{POT} <i>Joule/litro</i>	E_{CIN} <i>Joule/litro</i>	E_{TOT} <i>Joule/litro</i>
Aorta*	100	13.000	200	13	1	14
Aorta	100	13.000	100	13	0,5	13,5
Capilar	35	4.500	0,03	4,5	$1,5 \cdot 10^{-4}$	4,5
Veia cava	0	0	40	0	0,2	0,2
Art. pulm.	15	2.000	80	2	0,4	2,4
Veia pulm.	0	0	30	0	0,15	0,15

*Valor no pico de pressão sistólica; **Valor médio.

segundo caso, a medida é tangencial e não há distorção. Mas, mesmo quando presente, a distorção é de pequena importância. Em uma artéria, exceto no pico da sístole, na raiz da aorta, a medida frontal superestima, ou subestima, a pressão real em apenas 4%. À medida que nos afastamos em direção à periferia, a progressiva redução da velocidade faz com que a energia cinética torne-se desprezível, em comparação com a potencial. O inverso ocorre nas confluências venosas, mas é apenas nas grandes veias centrais, onde a energia cinética representa a quase totalidade da energia presente no sangue, que a sua conversão em energia potencial distorce significativamente a medida.

Na rotina médica, é normal a precaução de medir pressões venosas sem afetar a energia cinética do sistema, com cânulas portadoras de orifícios laterais.

PRESSÃO, FLUXO E VISCOSIDADE

No início deste capítulo, definimos os fluidos como matéria incapaz de preservar sua forma contra forças de cisalhamento. A resposta de um fluido a uma força tangencial é um movimento, que nesse caso se traduz pelo deslizamento de uma camada sobre outra, adjacente. Mas qualquer pessoa sabe que os fluidos oferecem uma certa resistência a modificações de sua forma, e que essa resistência varia de fluido para fluido. Movimentar água, por exemplo, exige menos força que mover óleo lubrificante de motores, ou azeite comestível, mas exige mais força que mover álcool ou mercúrio, por exemplo. A força é necessária porque existe uma outra força que se opõe ao movimento; variável porque a coesão entre moléculas varia de fluido para fluido. A Fig. 2.7 representa este cenário: duas camadas adjacentes de um líquido estão em movimento, com velocidades diferentes (v) e $(v + dv)$. O termo dx representa a distância entre as duas camadas. Um bom exemplo é usar a mão para movimentar água dentro de uma banheira cheia, por exemplo para misturar água fria com quente. Mas quem já tentou fazer isso, sabe que esse deslizamento entre camadas só ocorre se uma força tangencial F_1 (no exemplo, a força da mão) atuar sobre o sistema. No cenário da Fig. 2.7 as velocidades (v) e $(v + dv)$ são constantes: portanto, sabemos com certeza que existe uma outra força F_v (*força viscosa*), igual e contrária a F_2 . Esta força igual e contrária é causada pela coesão, ou adesividade entre as camadas adjacentes do fluido. E foi exatamente nesses termos que Isaac Newton (1642-1727) definiu viscosidade como *a lack of slipperiness between adjacent layers of a moving fluid*.

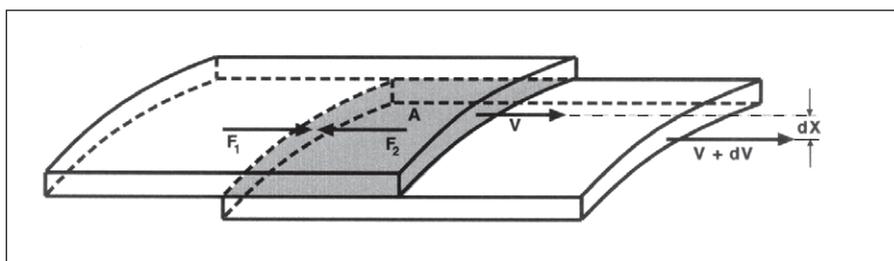


Fig. 2.7 — O princípio de Newton: atrito viscoso entre camadas adjacentes de fluido. F_1 é a força motriz e F_2 a força viscosa. Se as velocidades V e $V+DV$ forem constantes, $F_1 = -F_2$.

A força viscosa F_v , igual e inversa à F_t , é proporcional à área de atrito entre camadas A e ao gradiente de velocidade (dv/dx) produzido por F_t . Matematicamente,

$$F_v = -F_t = -\eta \cdot A \cdot (dv/dx).$$

Essa equação é conhecida como a *equação de Newton* e o *coeficiente de viscosidade* η (eta) é a constante de proporcionalidade entre as variáveis da equação. Pode-se, pois, escrever a equação:

$$\eta = (F_t/A)/(dv/dx).$$

Em palavras, podemos definir a unidade de viscosidade como a viscosidade de um fluido que se move com um gradiente de velocidade unitário (por exemplo, 1cm/seg para cada centímetro entre camadas) quando uma força tangencial unitária (por exemplo, 1 dina) é aplicada a uma superfície de atrito unitária (por exemplo 1cm²). Essa unidade é conhecida como *poise*, em homenagem a Poiseuille, mas a unidade universalmente usada é o *centipoise*,

$$\begin{aligned} 1 \text{ centipoise} &= 0,01 \cdot (\text{dina} \cdot \text{cm}^{-2}) \cdot (\text{cm/seg}) : (\text{cm}) = \\ &= 0,01 \cdot \text{dina} \cdot \text{seg} \cdot \text{cm}^{-2}, \end{aligned}$$

porque a água a 20°C tem 1 centipoise de viscosidade.

FLUXO EM CONDUTORES CILÍNDRICOS

O fluxo no interior de um cilindro pode ocorrer sob forma laminar ou turbulenta. No *fluxo laminar* (Fig. 2.8A) todo o movimento é paralelo ao eixo do cilindro, de modo que cada partícula de líquido guarda sempre sua posição em relação às demais e não há mistura entre as camadas. No fluxo turbulento (Fig. 2.8B) existem também componentes de movimentação transversa ao eixo. Os movimentos transversais são variáveis quanto a frequência, direção, sentido e velocidade, e são conhecidos como turbilhões ou vórtices. Ocorre contínua mistura entre as camadas de fluido. Na quase totalidade do sistema circulatório, o fluxo é normalmente laminar.

FLUXO LAMINAR

A Fig. 2.9 representa um condutor cilíndrico de comprimento D e raio R (seção transversa $S = \pi \cdot R^2$) cheio de líquido de viscosidade η , em fluxo laminar de velocidade constante, movendo-se de A para B . Para que isso ocorra é necessário que a pressão em A (P_A) seja maior que em B (P_B). Da definição de pressão (F/A), sabemos que existem duas forças, F_A e F_B :

$$F_A = P_A \cdot S$$

e

$$F_B = P_B \cdot S$$

Como $P_A > P_B$ e como S é constante, temos

$$F_A > F_B.$$

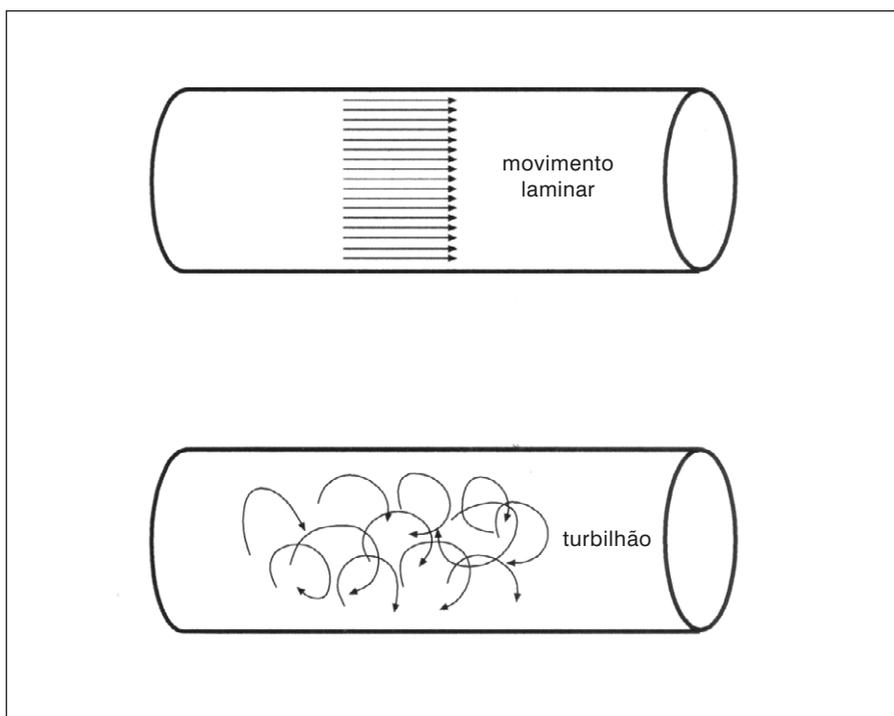


Fig. 2.8 — Fluxo laminar e turbulento.

Essa força ($F_A - F_B$) é tangencial às camadas em movimento e supõe a existência de outra, igual e contrária, viscosa, como já vimos. Como o fluido está em movimento retilíneo, uniforme e laminar por dentro do cilindro, a pergunta que se coloca é: qual a causa de aparecimento dessa força de atrito, aparentemente viscosa. A resposta intuitiva mais comum diz que essa força é causada pelo atrito do líquido contra a parede do tubo. Nada mais falso! É fácil provar que, na condição de fluxo laminar, existe uma camada de líquido que permanece estacionária, aderida à parede do tubo (em linguagem informal, essa é a camada que *molha* a parede do tubo). Logo, não há atrito algum entre o líquido e a parede do cilindro. O atrito torna-se evidente quando olhamos o que acontece entre esta camada estacionária e a camada imediatamente adjacente, que se movimenta por dentro da camada estacionária, deslizando sobre ela. Aqui há atrito viscoso. O mesmo é verdade quando olhamos para a terceira camada, que se move mais rápido que a segunda e portanto apresenta atrito com ela: a velocidade dessa terceira camada é maior porque ela desliza sobre a segunda, que já está em movimento, e não sobre a primeira, estacionária. E também porque a superfície de atrito é menor, já que ela está mais por dentro, no cilindro. Esse raciocínio pode ser repetido, da parede até o eixo do tubo, onde ocorre a velocidade máxima (Fig. 2.9).

Portanto a força ($F_A - F_B$) é, de fato, a força tangencial Ft , porque atua efetivamente em oposição à força viscosa Fv e faz com que os diversos anéis concêntricos de líquido se desloquem a velocidades V_1, V_2, \dots, V_r , crescentes da parede ao eixo. Ou seja, a força Ft atua sobre superfícies de contato entre anéis de líquido e cria um gradiente de velocidade. Pode-se provar (em termos matemáticos, por integração da equação de

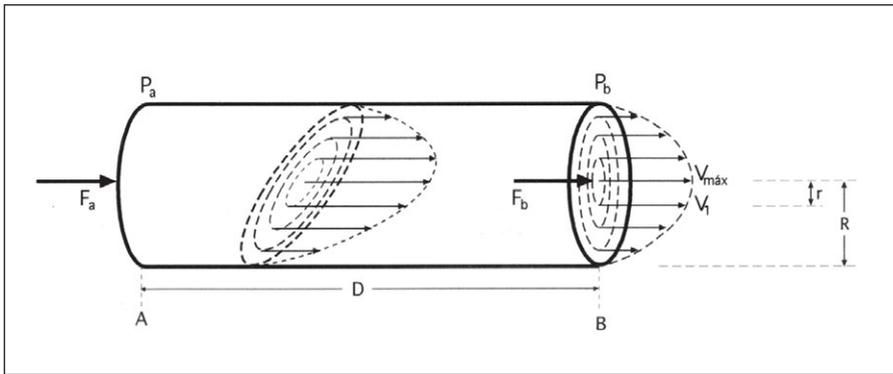


Fig. 2.9 — O fluxo laminar num condutor cilíndrico apresenta anéis concêntricos de velocidade crescente, em função do quadrado da distância da parede ao centro, onde ocorre a velocidade máxima.

Newton) que a velocidade V_r de qualquer anel situado a distância r do eixo é dada pela equação:

$$V_r = \frac{\Delta P \cdot R^2}{4 \cdot \eta \cdot l} \cdot \left\{ 1 - \frac{r^2}{R^2} \right\}. \quad (1)$$

Portanto, na parede do tubo, onde $r = R$, temos a camada estacionária, ou seja, $V_r = 0$. No eixo do tubo, onde $r = 0$, temos a velocidade máxima:

$$V_{\text{máx}} = \frac{\Delta P \cdot R^2}{4 \cdot \eta \cdot l} \quad (2)$$

A equação (1) mostra que, para qualquer cilindro, a velocidade cresce da parede ao eixo em função do quadrado da distância. Ou seja, o perfil de velocidade num fluxo newtoniano perfeito é uma parábola. A equação (2) mostra que a velocidade máxima, para qualquer tubo cilíndrico, depende do quadrado do raio.

Conhecida a velocidade V de um fluido e a seção transversa S do cilindro, o fluxo F será:

$$F = S \cdot V.$$

Nosso último problema refere-se à velocidade V , que não é constante, mas varia da parede ao eixo segundo um gradiente parabólico de velocidades. Para que possamos usar a relação entre velocidade e fluxo, precisamos da velocidade *média*. Mais uma vez, é possível demonstrar (por integração matemática) que a velocidade *média* é igual à metade da velocidade *máxima*:

$$V_{\text{média}} = \frac{\Delta P \cdot R^2}{8 \cdot \eta \cdot D}$$

O fluxo F pode agora ser calculado:

$$F = V_{\text{média}} \cdot S = \frac{\Delta P \cdot R^2 \cdot (\pi \cdot R^2)}{8 \cdot \eta \cdot D} = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot R^4}{8 \cdot \eta \cdot D}$$

Essa última equação é conhecida como *equação de fluxo*, ou equação de Poiseuille, e foi descoberta empiricamente em 1842 pelo médico francês Henri Poiseuille e deduzida matematicamente em 1856 por Wredemann. Poiseuille chegou à correta relação entre fluxo e quarta potência do raio do tubo através da medida de milhares de fluxos, na tentativa de compreender melhor o mecanismo de regulação do fluxo sanguíneo. Sua equação revelou um fenômeno de imensa importância fisiológica. A relação entre fluxo e quarta potência do raio evidencia a eficiência do mecanismo básico de regulação de fluxo sanguíneo. Um aumento de apenas 19% no calibre do vaso é suficiente para dobrar o fluxo sanguíneo; 50% de aumento de calibre quintuplica o fluxo; 100% de aumento faz o fluxo crescer 16 vezes. O fluxo sanguíneo (débito cardíaco) de repouso de um adulto normal é de 5 litros/min. Se o sistema vascular dobrasse de calibre, esse fluxo passaria a 80 litros/min, um valor fisiologicamente impossível.

HIDRODINÂMICA APLICADA À CIRCULAÇÃO

O fluxo do sangue no interior dos vasos sanguíneos é aproximadamente laminar. Portanto, as considerações feitas até aqui aplicam-se apenas aproximadamente à circulação.

VISCOSIDADE

A viscosidade do sangue é maior que a da água. A diferença é devida principalmente à presença das hemácias, mas as proteínas plasmáticas também contribuem para a diferença. A viscosidade do plasma é apenas cerca de 30% mais elevada que a da água, mas a do sangue total, com hematócrito de 40%, é duas vezes maior que a da água.

As distorções mais importantes que ocorrem no interior do sistema circulatório devem-se à presença de hemácias.

Axialização de hemácias

Em condições normais, as hemácias tendem a se axializar, isto é, a se acumular no eixo do vaso sanguíneo, de modo que o hematócrito axial é maior que o parietal. Por causa da maior viscosidade das hemácias, o coeficiente de viscosidade do sangue também cresce da parede ao eixo. Por isso, o perfil de velocidades não é perfeitamente parabólico. Junto à parede, a velocidade é maior que a prevista, e no eixo, menor.

Efeito Fåhræus-Lindqvist

À medida que os vasos se ramificam, seus diâmetros diminuem progressivamente e aproximam-se das dimensões das hemácias. O diâmetro da aorta, Fig. 2.10A, é milhares de vezes maior que a hemácia, mas o de uma artéria de 1mm é apenas centenas de vezes maior, enquanto de uma arteríola terminal é apenas cinco a 10 vezes maior. Quando

chegamos aos capilares, o diâmetro do vaso é praticamente igual à dimensão do glóbulo vermelho. Esses fatos têm relevância para o fluxo sanguíneo. Quando deduzimos a velocidade de cada anel de fluxo, supomos a existência de um número quase infinito de anéis de espessura monomolecular. Mas no fluxo arteriolar capilar, os anéis têm a espessura das hemácias, porque cada hemácia condiciona um anel de fluxo. Para vasos de raio maior que 1mm, centenas ou milhares de vezes maiores que as hemácias, a aproximação ao fluxo laminar é válida. Mas para a microcirculação, onde as hemácias condicionam a existência de um número reduzido de anéis de fluxo, a aproximação perde o sentido (Fig. 2.10B). O resultado é paradoxal: a presença de hemácias no sangue determina uma redução da viscosidade aparente do sangue na microcirculação, em comparação com um líquido perfeitamente homogêneo transitando por um tubo de diâmetro comparável. A explicação é que o reduzido número de camadas com velocidades diferentes, reduz a intensidade do atrito viscoso. Esse fenômeno é conhecido como efeito Fåhræus-Lindqvist, em homenagem a seus descobridores.

Fluxo capilar emboliforme

Em nível capilar, a hemácia preenche toda a luz do vaso e converte-se num êmbolo móvel. Conseqüentemente, o fluxo perde completamente sua característica laminar e adquire as características ilustradas na Fig. 2.10C. A adesão da camada estacionária de líquido à parede capilar mantém-se apenas até que uma nova hemácia passe e remova esse filme líquido. Tem importância fisiológica, na medida em que impede a

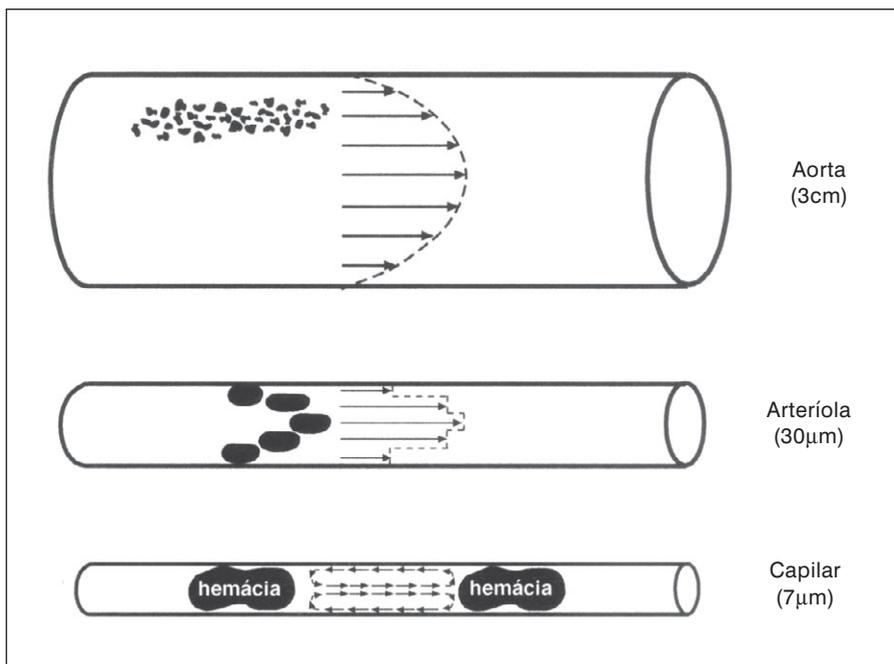


Fig. 2.10 — A presença de hemácias na corrente sanguínea é responsável pelo efeito Fåhræus-Lindqvist. A dimensão de uma hemácia é desprezível em relação ao diâmetro de uma grande artéria, mas muito significativa em relação a um arteriolo; o diâmetro de um capilar é igual à dimensão do glóbulo vermelho.

formação da camada estacionária e propicia trocas mais eficazes entre sangue e interstício.

RELAÇÃO ENTRE PRESSÃO E FLUXO: RESISTÊNCIA HIDRÁULICA

O conceito de resistência hidráulica (R_{hidr}) é inteiramente análogo ao de resistência elétrica (R). Nos dois casos define-se como *resistência* de um condutor a relação entre potencial e fluxo:

$$R = U/i; \quad R_{\text{hidr}} = \Delta P/F$$

Se substituirmos F por seu valor, nos termos da equação de Poiseuille, resulta que:

$$R_{\text{hidr}} = \frac{8 \cdot \Delta \cdot D}{\pi \cdot R^4}$$

Portanto, na condição de fluxo laminar, a resistência hidráulica depende apenas das dimensões do tubo e da viscosidade do fluido. Para um tubo rígido, a resistência é fixa. Porém os vasos sanguíneos não são rígidos: seu comprimento D é fixo, mas o calibre é variável. Consequentemente, a resistência vascular é controlada, via controle de calibre.

Como nos circuitos elétricos, podemos ligar condutores hidráulicos em série ou em paralelo e valem as relações conhecidas para resistências elétricas. Numa série, como ocorre na seqüência dos vasos sanguíneos, da raiz da aorta até a veia cava, as resistências individuais se somam:

$$R_{\text{total}} = R_1 + R_2 + R_3 \dots R_n,$$

onde $R_1, R_2, R_3, \dots R_n$ são, respectivamente, as resistências da aorta, das grandes artérias, das artérias terminais, e assim sucessivamente até a veia cava.

A Fig. 2.11 representa o perfil de pressão ao longo da grande circulação e a respectiva distribuição de resistências. O fluxo total (que é o próprio débito cardíaco) é o mesmo ao longo de toda a série. Por isso, a queda de pressão (ΔP) que ocorre em cada segmento é diretamente proporcional à resistência hidráulica do respectivo segmento:

$$\Delta P_{\text{total}}/DC = \Delta P_1/DC + \Delta P_2/DC + \Delta P_3/DC + \dots \Delta P_n/DC.$$

Como o trabalho dissipado em cada segmento é dado pelo quociente ΔP segmental por fluxo (no caso, débito cardíaco), também é verdade que a dissipação de energia é diretamente proporcional à ΔP segmental, ou seja, à resistência segmental.

Mas também é verdade que cada segmento dessa série é formado por vasos sanguíneos que se colocam em paralelo em relação aos demais vasos do mesmo segmento, como mostra a Fig. 2.12. Valem também as propriedades que se aplicam aos circuitos elétricos em paralelo. A resistência de cada segmento r_{seg} é dada pela lei dos inversos:

$$\frac{1}{r_{\text{seg}}} = \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} + \frac{1}{r_3} + \dots + \frac{1}{r_n}$$

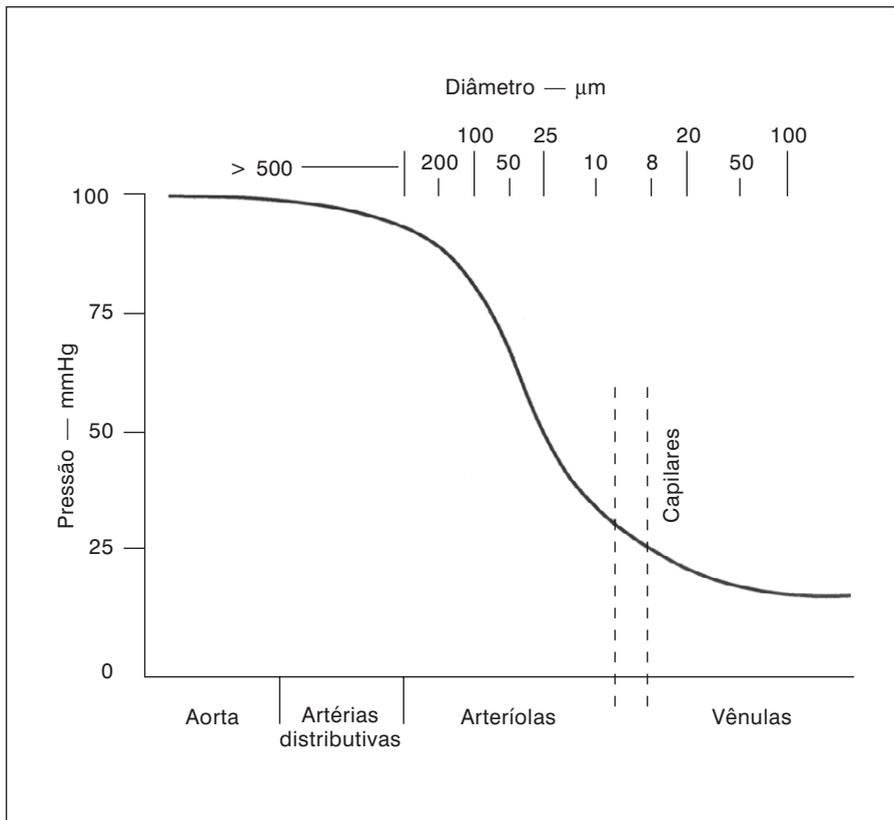


Fig. 2.11 — O perfil de pressões ao longo da grande circulação (Gore, *Circ. Res.* 35: 481, 1974)

onde r_1, r_2, \dots, r_n são as resistências de cada vaso segmentar. Mas podemos simplificar: vasos de mesma ordem, dispostos em paralelo dentro de cada segmento, apresentam geometria semelhante, de modo que as resistências r_1, r_2, r_n são aproximadamente iguais (r). Se o número total de vasos for n , a resistência equivalente (r_{seg}) é:

$$r_{seg} = r/n,$$

o que significa que a resistência hidráulica de qualquer segmento é inversamente proporcional ao número de vasos do segmento.

Ao contrário do que ocorre em tubos rígidos, onde a resistência é fixa, os vasos sanguíneos apresentam resistência variável. À medida que a pressão aumenta, os vasos são dilatados passivamente e a resistência decresce. Mas o tônus da musculatura lisa vascular também atua, reduzindo o calibre dos vasos e elevando suas resistências.

Outra propriedade fisiologicamente importante decorre da flexibilidade das paredes vasculares. O aumento de fluxo sanguíneo no interior de um vaso se acompanha de aumento de velocidade, e portanto de aumento das forças de cisalhamento entre camadas adjacentes de fluido. Esse aumento de força submete a parede do vaso a uma variação de tensão, por efeito da terceira Lei de Newton. Uma tensão de cisalhamento maior provoca uma reação igual e contrária na parede. Esse aumento de tensão induz o endotélio vascular a secretar óxido nítrico, que dilata os vasos e ajusta seu calibre ao fluxo maior.

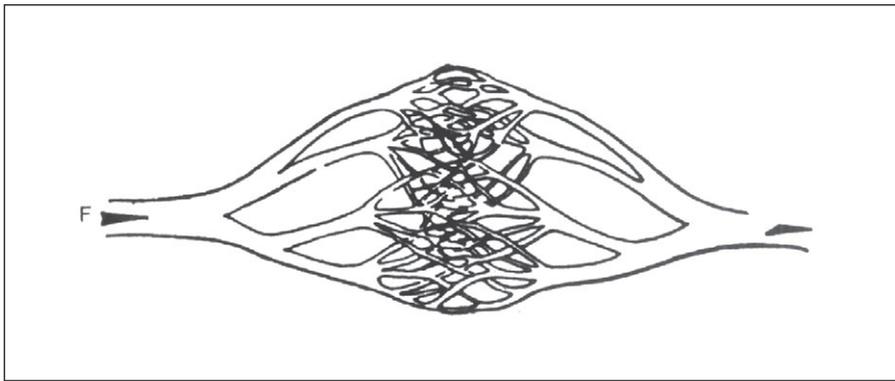


Fig. 2.12 — O sistema vascular é um conjunto complexo onde vasos iguais entre si estão em paralelo e vasos diferentes em série.

DISSIPAÇÃO DE ENERGIA

A dissipação de energia ao longo do sistema circulatório é dada pela relação

$$W = F \cdot \Delta P$$

Portanto, a dissipação total de energia no sistema é dada pela relação:

$$W_{\text{total}} = DC \cdot (P_{\text{aórtica}} - P_{\text{átrio direito}}).$$

Ao analisarmos a dissipação de energia em cada segmento da *série* vascular (grandes artérias, artérias, arteríolas etc.), podemos escrever:

$$W_{\text{segmental}} = DC \cdot (\Delta P_{\text{segmental}}).$$

Estamos autorizados a escrever essa relação, porque o débito cardíaco é constante ao longo da *série*. Logo, a dissipação de energia em cada segmento vascular é diretamente proporcional à queda de pressão que ocorre no referido segmento. Conseqüentemente, a maior parte da energia é dissipada na microcirculação.

Mas ao analisarmos a dissipação de energia dentro de cada segmento da *série* vascular, observamos que, dentro de cada segmento, os vasos se colocam em paralelo.

Agora, o fator constante é a ΔP . Portanto, a melhor relação para avaliarmos a dissipação de energia é:

$$W = \Delta P / \text{Res}^2.$$

A dissipação de energia em segmentos paralelos do sistema circulatório é inversamente proporcional à resistência de cada segmento. Portanto, quando comparamos a dissipação de energia entre os diversos órgãos ou sistemas, a maior dissipação ocorre onde a resistência é menor.

ENERGIA LIVRE

Se o sistema vascular estiver todo no mesmo plano horizontal, as únicas forças envolvidas são a força viscosa F_v e a força tangencial de

propulsão Ft . Mas se qualquer parte do sistema hidráulico está em desnível, a gravidade tem que ser considerada. No caso mais simples, uma caixa d'água que alimenta uma torneira, (Fig. 2.13), a pressão hidráulica na torneira, situada uns 3 metros abaixo da caixa é evidentemente maior que a pressão hidráulica na saída da caixa. Mas é claro que a água flui da caixa para a torneira e não na direção oposta. Do mesmo modo, no homem em posição ereta, a pressão arterial no pé é maior que no coração e o sangue arterial flui do coração para o pé. É necessário introduzir o conceito de energia livre. A água flui da caixa d'água para a torneira, e o sangue do coração para o membro inferior porque as energias livres da caixa d'água e do coração são respectivamente maiores que as da torneira e do membro inferior. Entra aqui a idéia de energia potencial, definida como o produto do peso pela altura em relação ao nível de referência. Para cada ml de fluido, a energia potencial tem a mesma dimensão que pressão ($r \cdot g \cdot \Delta h$). No ponto mais baixo, de referência, a altura é zero, a energia potencial é zero, mas a pressão vale $r \cdot g \cdot \Delta h$; no ponto mais alto, a pressão é zero mas a energia potencial é $r \cdot g \cdot \Delta h$. A energia livre é a soma dos dois termos. Quando o fluido se move, a energia potencial se converte em pressão à medida que a água perde altitude em relação ao referencial. Na presença de fluxo, há uma pequena perda de energia livre, que se dissipa contra as forças viscosas.

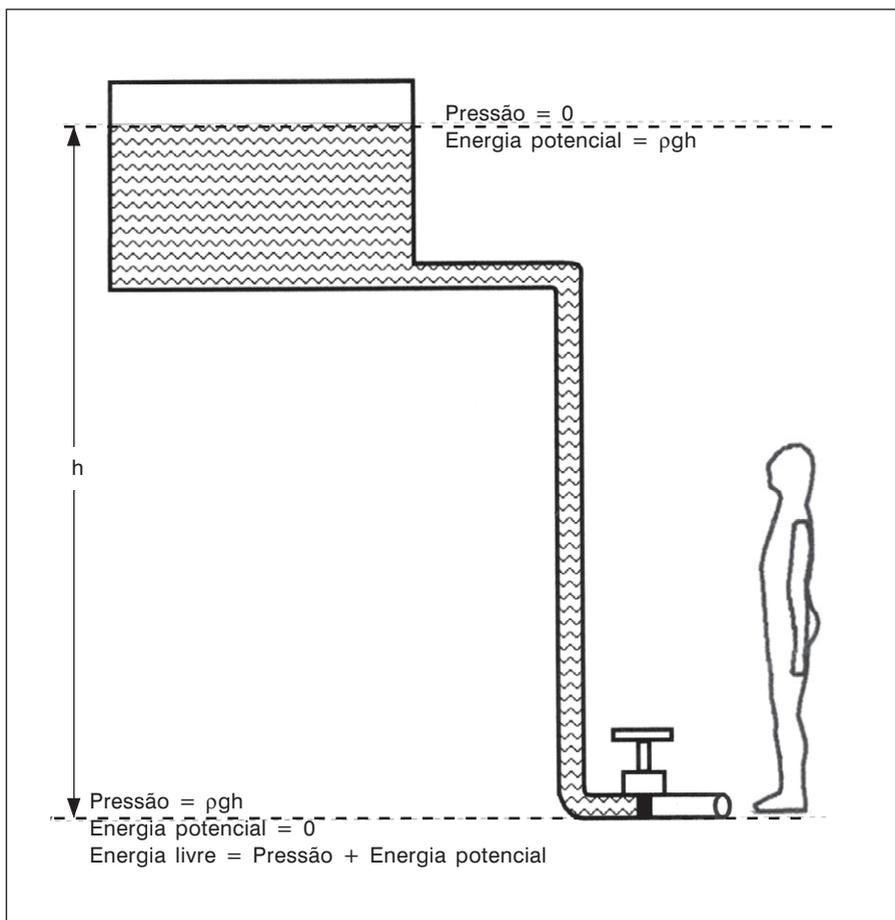


Fig. 2.13 — A interconversão entre energia potencial e pressão.

A CAPACIDADE DO SISTEMA CIRCULATORIO

O sistema circulatório dos mamíferos é do tipo fechado, o que significa que normalmente o sangue permanece sempre em seu interior. O volume total de sangue é uma quantidade relativamente fixa, em torno de 70ml/kg, ou 5 litros para um adulto normal; disto resulta que a capacidade total do sistema cardiovascular também é relativamente fixa, em torno dos mesmos 5 litros. Nessas duas grandezas, volume N_R é sangüíneo e capacidade vascular, são sempre obrigatoriamente idênticas entre si, pois o sistema é fechado e não contém outra coisa, além do sangue. Pode-se escrever, para qualquer vaso:

$$\text{Capacidade} = \text{Volume} = \pi \cdot R^2 \cdot L,$$

onde R é o raio e L o comprimento. A Fig. 2.14 ilustra a distribuição de resistência e a capacidade ao longo do sistema circulatório.

Apesar de o volume total (e portanto a capacidade total) ser grandeza relativamente constante, a capacidade de cada território pode variar, na medida em que os vasos sangüíneos apresentam R variável. Já vimos antes que R governa a resistência vascular. Portanto, o calibre governa dois parâmetros da função circulatória: a resistência, função inversa de R^4 , e a capacidade, função direta de R^2 . Apesar de dependerem do mesmo parâmetro, a resistência e a capacidade são controladas independentemente no sistema circulatório, porque a resistência concentra-se na microcirculação, enquanto a capacidade concentra-se nas veias. Essa especialização permite o controle independente. Quando os vasos da microcirculação variam seus calibres, altera-se a resistência total, com pequena variação da capacidade total. Inversamente, variações de calibre venoso afetam a capacidade, com efeitos praticamente desprezíveis sobre a resistência. Por isso, os vasos da microcirculação são conhecidos como vasos resistivos, enquanto as veias são conhecidas como vasos capacitivos.

FLUXO TURBULENTO

Em determinadas condições, o movimento de um fluido passa de laminar a turbulento. Além do componente de movimento paralelo ao eixo do tubo, característico do fluxo laminar, observa-se a presença de outros, transversais ao eixo. A resultante desses vetores faz com que o líquido se movimente descrevendo curvas de forma variável, conhecidas como turbilhões ou vórtices. A energia adicional dissipada por esses componentes transversais faz com que o fluxo turbulento seja mais dispendioso que o laminar. A transição de fluxo laminar para turbulento é governada pela equação:

$$N_R = \rho \cdot v \cdot D / \eta,$$

onde ρ é a densidade do líquido,
 D é o diâmetro do tubo,
 v é a velocidade média do fluxo,
e η é a viscosidade do líquido.

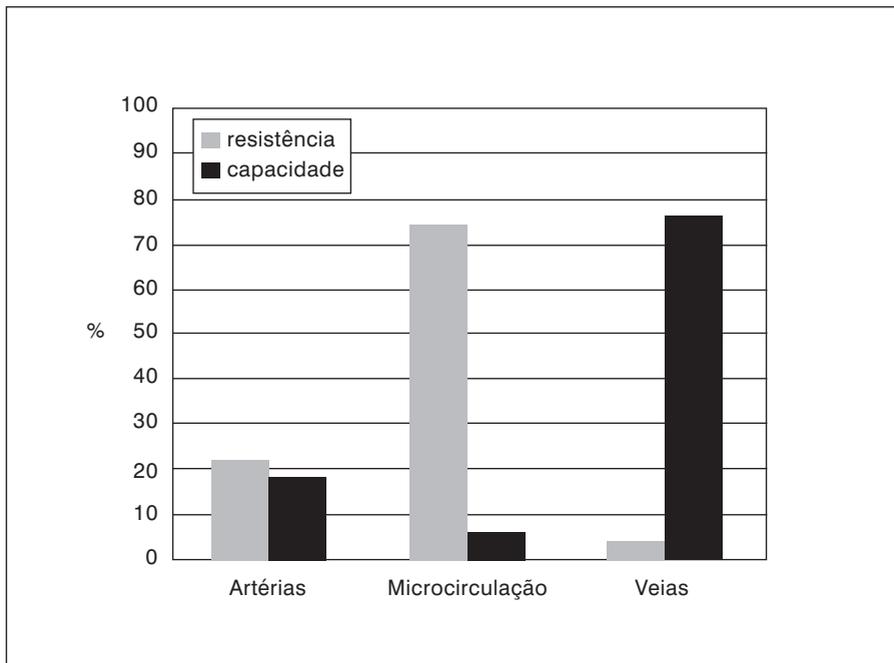


Fig. 2.14 — A distribuição diferenciada de capacidade e resistência ao longo da circulação é responsável pelo controle independente destes parâmetros.

N_R é conhecido como o número de Reynolds. É uma grandeza adimensional (tanto o numerador quanto o denominador têm a mesma dimensão: $g \cdot cm^{-1} \cdot seg^{-1}$), empiricamente definida pelo engenheiro Osborne Reynolds. Quanto maior o valor de N_R , maior a tendência à turbulência. Para valores baixos de N_R , o fluxo é sempre laminar, enquanto que para valores altos, é sempre turbulento. Mas existe uma faixa intermediária na qual o fluxo pode se tornar turbulento, se circunstâncias adicionais se acrescentarem. Esse tipo de fluxo é conhecido como laminar perturbado.

No sistema circulatório, em condições fisiológicas, encontramos fluxo laminar perturbado apenas nas câmaras ventriculares e na raiz da aorta, durante as fases de fluxo máximo, ou seja, durante a ejeção máxima. Em todo o restante da rede circulatória, encontramos sempre fluxo laminar.

FLUXO TURBULENTO E MEDIDA DE PRESSÃO ARTERIAL

Existem porém situações em que o fluxo sanguíneo se torna turbulento. Uma está associada ao procedimento de determinação de pressão arterial através da ausculta de ruídos de Korotkoff, como ilustrado na Fig. 2.15. O manguito do aparelho é inflado em torno da artéria e oclui completamente a mesma quando a pressão do manguito supera a pressão sistólica. A seguir, o operador reduz a pressão do manguito e chega um momento em que se começa a auscultar o ruído de Korotkoff. A pressão de manguito que permite o surgimento de ruído é uma medida confiável de pressão sistólica, pois o ruído deve-se à turbulência do sangue que começa a passar pela artéria quando a pressão sistólica supera a do manguito. Esta turbulência é devida à alta velocidade de fluxo pelo canal arterial estreitado, ou seja, à elevação de N_R . À medida que a pressão

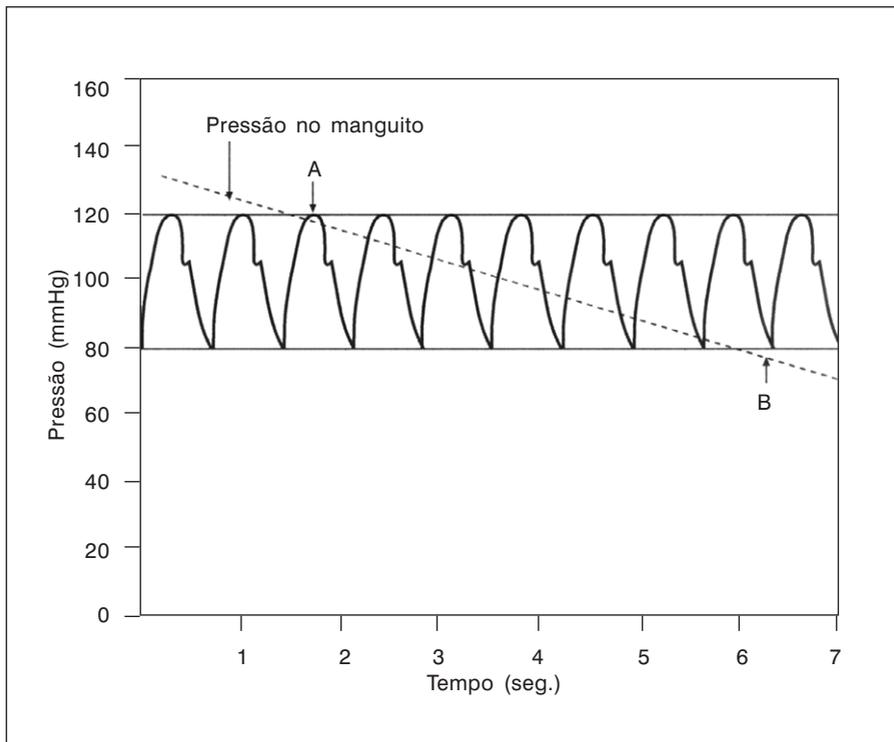


Fig. 2.15 — A medida de pressão arterial pelo sistema de ausculta dos sons de Korotkoff. A medida que a pressão no manguito decresce os sons surgem (em A) e se abafam (em B).

do manguito se reduz, chega um momento em que desaparece o ruído, sinal de que o fluxo voltou a ser laminar. No entanto, este evento, desaparecimento do som, não é sempre um indicador seguro de pressão diastólica, porque indica apenas o fim do fluxo turbulento, fato que não tem necessariamente que coincidir com a pressão diastólica. Na prática, o desaparecimento do som é suficientemente próximo da pressão diastólica para que esse erro não tenha conseqüências importantes. Existem casos porém em que isso não é verdade. A mais importante causa de erro é a anemia: a redução de viscosidade causada pela falta de hemácias aumenta significativamente o N_R para qualquer velocidade ou diâmetro de vaso, de modo que há uma forte tendência de persistência de turbulência, até pressões muito próximas de zero. Em casos extremos de anemia, a viscosidade sangüínea cai a valores tão baixos que o fluxo arterial é sempre turbulento. O mesmo é verdade para situações de hemorragia grave, nas quais o pouco sangue remanescente, além de ter baixo hematócrito (ver “Fisiopatologia do Choque”) circula em alta velocidade. Nesses casos, e em alguns outros, o critério de desaparecimento de ruído leva a uma leitura falsa de pressão diastólica, muito diferente do valor real. Esses exemplos ressaltam a importância de se estar atento para o outro critério de determinação de diastólica, conhecido como o abafamento do ruído: à medida que a pressão de manguito cai, em direção ao valor diastólico, ocorre abafamento do som, pouco antes do seu desaparecimento. Esse abafamento corresponde melhor ao valor da pressão diastólica que o desaparecimento. Portanto, convém ter esse conceito em mente: sempre que, pelo critério de desaparecimento de som, a leitura de pressão diastólica se aproximar de zero. Essa cautela é importante porque assim como

existem patologias em que a leitura zero é falsa (anemia, choque), existem outras, em que a pressão diastólica realmente se aproxima de zero. O exemplo mais importante é o da insuficiência de válvula aórtica. Nesse caso, o refluxo de sangue para o interior do ventrículo durante a diástole resulta em queda real da pressão diastólica a valores próximos de zero.

FLUXOS TURBULENTOS PATOLÓGICOS

A presença de fluxos turbulentos espontâneos no sistema circulatório é sempre sinal de patologia. Já vimos as situações de anemia associada ou não a perda sangüínea, mas outros fatores produzem o mesmo efeito. As principais causas de turbulência são lesões valvares cardíacas, conhecidas como estenose e insuficiência.

Na estenose, o orifício valvar abre-se incompletamente durante a fase de fluxo (diástole para as válvulas A-V; sístole para as válvulas aórtica e pulmonar). O orifício estreitado aumenta a velocidade, do que resulta turbulência. Além disso, depois de passar em alta velocidade pelo orifício estreitado, o sangue forma vórtices por trás das cúspides valvares.

Na insuficiência valvar, a válvula não se fecha adequadamente durante a fase em que fluxo deveria se interromper (sístole para as válvulas A-V, diástole para as válvulas aórtica e pulmonar). Resta um orifício estreito, através do qual ocorre refluxo de alta velocidade, portanto, turbulento.

A LEI DE LAPLACE E O EQUILÍBRIO DO CALIBRE VASCULAR

Um vaso sangüíneo, como já se viu, é uma estrutura flexível, de calibre variável, influenciado por forças que se exercem sobre suas paredes. A Fig. 2.16 mostra essas forças. É intuitivo que quanto maior for a pressão transmural, maior será o diâmetro do vaso.

Para compreender a Lei de Laplace é importante notar que a pressão transmural se exerce perpendicularmente à parede do vaso, mas o aumento de diâmetro é causado por uma força tangencial a essa mesma parede. A Fig. 2.16 mostra essa relação. As forças transversais à parede do cilindro são todas de igual intensidade, mas divergentes. Portanto, entre elas existem composições de forças dando origem a novas forças, tangenciais à parede. São estas forças T que distendem o vaso. Numa situação teórica, ideal, em que a parede seja infinitamente delgada em relação ao raio, vale a relação de Laplace:

$$T = P \cdot R$$

onde P é a pressão transmural e R o raio do cilindro. Na prática, as paredes vasculares têm espessura (S) não desprezível, de modo que a relação correta é:

$$T = P \cdot R/S.$$

T é conhecida como a tensão circunferencial. Portanto, o efeito da pressão transmural depende do calibre do vaso. A tensão aplicada às paredes aórticas é 10.000 vezes maior que a tensão aplicada às paredes

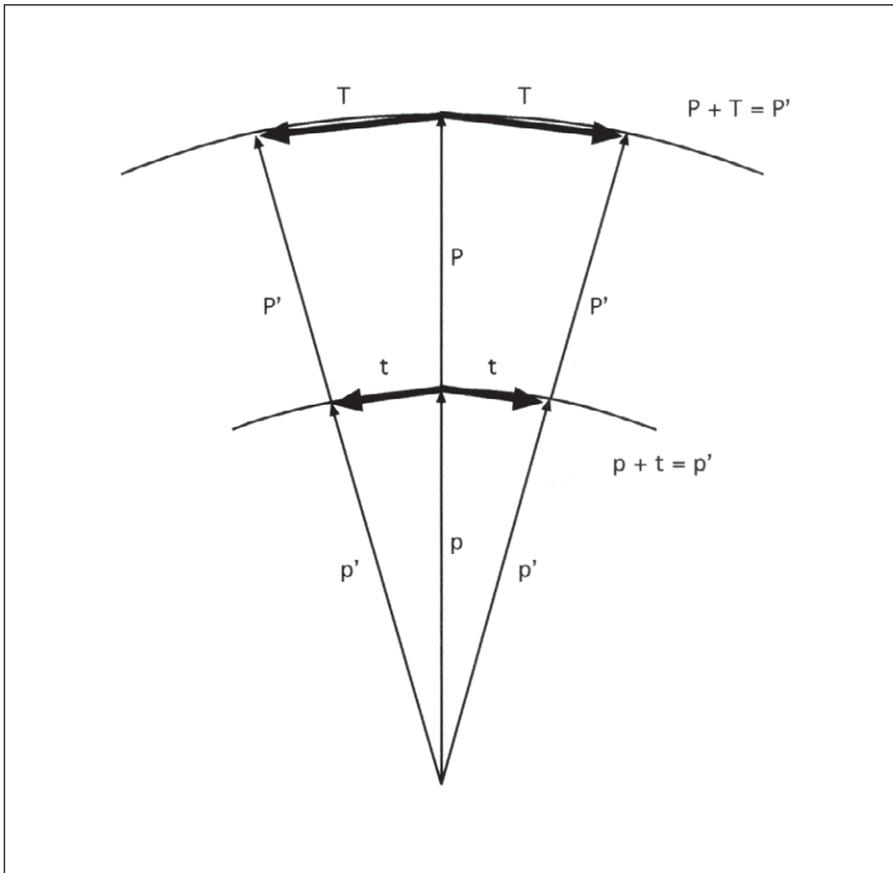


Fig. 2.16 — A Lei de Laplace, ou como a pressão transmural dá origem a componentes tangenciais à parede do vaso, distendendo-a e eventualmente aumentando seu calibre.

capilares, apesar de a pressão aórtica ser apenas três vezes maior. As paredes da veia cava, cuja pressão é 10 vezes menor que a do capilar, estão sujeitas a uma tensão 300 vezes maior. A tensão circunferencial distende o vaso sanguíneo e gera tensão elástica em suas paredes. Quando a tensão circunferencial for igual à tensão elástica, o calibre do vaso estará em equilíbrio.

À medida que aumenta o raio vascular (Fig. 2.17), a tensão elástica aumenta de modo exponencial. Quanto maior o raio vascular, mais rígido se torna o vaso sanguíneo. Essa propriedade se deve à combinação de fibras elásticas e colágenas que compõem a parede vascular. As fibras elásticas, mais curtas e mais complacentes, são distendidas em primeiro lugar. As colágenas, mais rígidas, são distendidas por último. Se os vasos contivessem apenas fibras elásticas e colágenas, a pressão transmural seria o único determinante de calibre, como mostra a Fig. 2.18, que combina pressão, tensão circunferencial e tensão elástica. Para cada valor de pressão existiria um raio único de equilíbrio.

Mas temos que levar em conta também a musculatura lisa vascular: quando relaxada, é praticamente tão complacente quanto o tecido elástico, mas, contraída, é quase tão rígida quanto o colágeno. Portanto musculatura modula a rigidez do vaso sanguíneo e pode alterar seu diâmetro independentemente da pressão transmural.

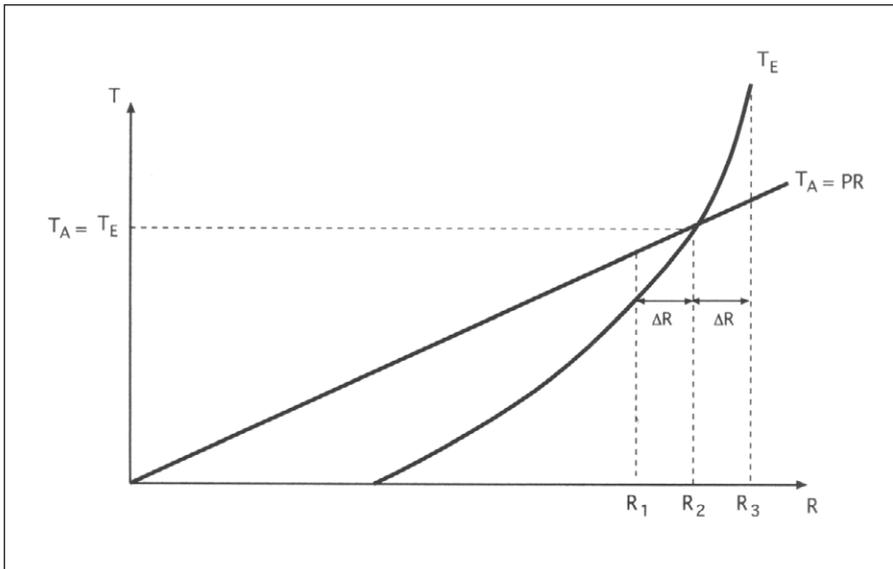


Fig. 2.17 — Num vaso sangüíneo submetido à pressão transmural P , a tensão aplicada T_A é diretamente proporcional ao raio R , mas a tensão elástica T_E cresce exponencialmente. O valor de equilíbrio $T_A = T_E$ determina o raio do vaso. Variações ΔR para mais ou para menos desequilibram a relação e são instáveis.

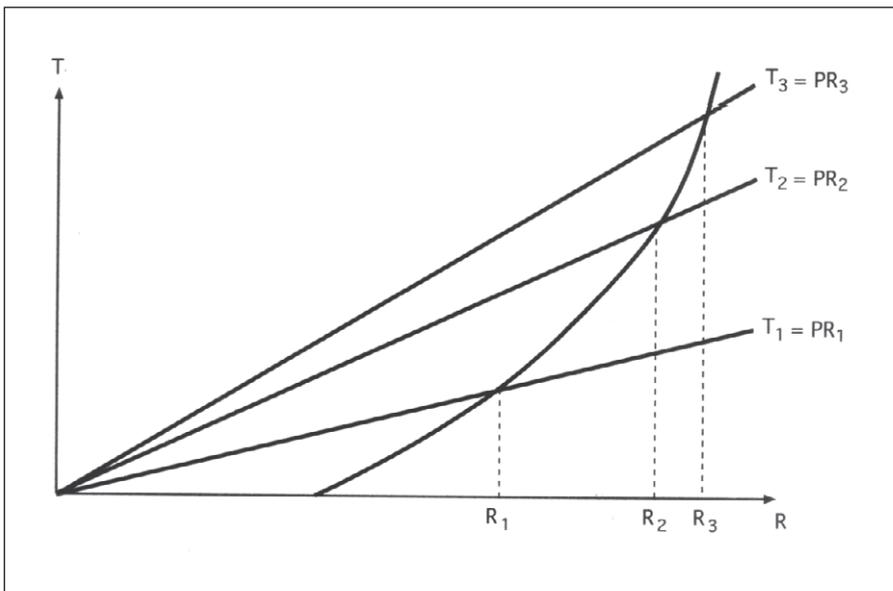


Fig. 2.18 — Um vaso sangüíneo submetido a diferentes pressões transmurais apresenta diferentes raios de equilíbrio.

LEI DE LAPLACE E CONTRAÇÃO CARDÍACA

A Fig. 2.19 mostra que a Lei de Laplace aplica-se também à contração cardíaca e à ejeção do sangue. Nesse caso o fenômeno inverte-se em relação ao que ocorre no vaso sangüíneo. O encurtamento ativo das fibras musculares gera forças tangenciais às paredes ventriculares. Como estas são superfícies curvas, as forças tangenciais geram componentes

transversais à parede, que se transformam na pressão sangüínea. Portanto, a eficiência da contração é inversamente proporcional aos raios de curvatura da parede ventricular, pois menor será a força tangencial necessária para gerar a pressão transmural. Esse fato tem conseqüências fisiopatológicas importantes. Na insuficiência cardíaca congestiva, a falência de desempenho miocárdico provoca dilatação das câmaras cardíacas, para restaurar a força contrátil, via Lei de Starling. Mas essa mesma dilatação implica em perda de eficiência mecânica via Lei de Laplace. No infarto de miocárdio, a cicatrização fibrosa da área infartada pode gerar aneurismas ventriculares.

O aneurisma combina um segmento de parede ventricular de grande raio de curvatura com pequena (ou nenhuma) eficiência contrátil. Nesse caso, a tensão transmural gerada pelo miocárdio preservado provoca tensão tangencial dilatadora, sobre a área de cicatriz. Gera-se assim um movimento paradoxal, de dilatação parcial do ventrículo, durante a sístole, que contribui para diminuir ainda mais a eficiência da ejeção.

RESUMO

1. Os fluidos adotam a forma dos reservatórios em que estão contidos, porque são incapazes de resistir à ação contínua de uma força tangencial sem alterar sua forma.

2. Líquidos e gases são fluidos, mas os líquidos são incompressíveis.

3. As leis de hidrostática: a pressão (força/área) é igual em todas as direções, igual sobre todos pontos numa mesma horizontal e cresce linearmente com a profundidade.

4. Velocidade de fluido é a razão espaço/tempo. Fluxo é a relação volume/tempo.

5. A energia potencial de um fluido é a relação (pressão) x (volume). Na circulação normal, representa a quase totalidade da energia livre.

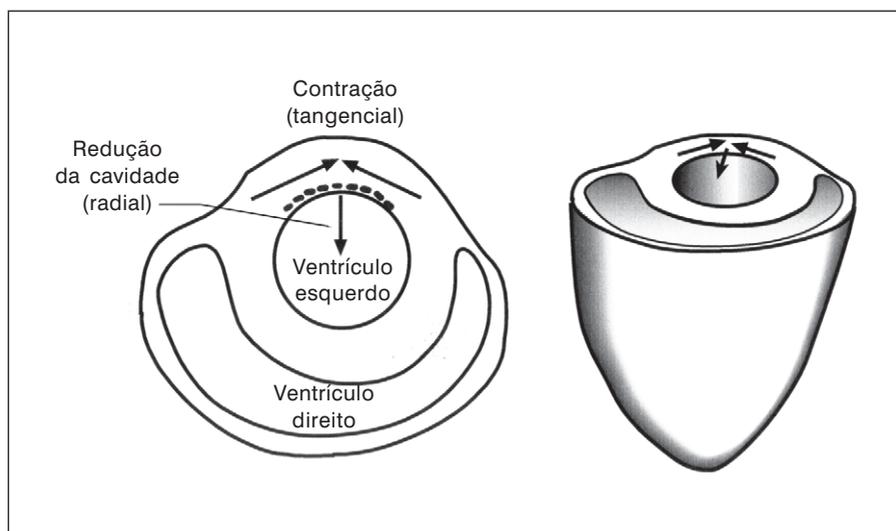


Fig. 2.19 — A Lei de Laplace, ou como a tensão tangencial gerada pela contração ventricular sistólica gera um componente de pressão transmural, responsável pela ejeção do sangue.

6. A energia cinética de um fluido é a relação (massa) x (velocidade)²/2. Na circulação normal, é parcela desprezível da energia total.

7. A equação de Poiseuille estabelece que o fluxo é proporcional à quarta potência do raio. O controle de fluxo é dependente do controle do calibre vascular.

8. A resistência hidráulica é análoga à resistência elétrica. Resistências em série somam-se; resistências em paralelo seguem a lei dos inversos.

9. No sistema circulatório, vasos sanguíneos de diferentes calibres colocam-se em série; vasos do mesmo tipo colocam-se em paralelo.

10. Nas séries, a resistência máxima (arteríolas) dissipa a maior parcela da energia. Nas paralelas, o circuito de menor resistência (mais dilatado) dissipa a maior parcela de energia.

11. Lei das circulações colaterais: se um vaso de raio R é substituído por vasos de raio R/2, são necessários 16 colaterais para produzir igual fluxo. Se os raios colaterais tiverem R/4, precisa-se de 256 colaterais.

12. Num sistema tubular, o fluxo ocorre sempre do ponto de maior energia livre para o de menor energia livre é a soma de energia potencial + pressão + energia cinética.

13. Resistência e capacidade dependem do calibre vascular, mas são controlados independentemente, porque a resistência concentra-se na microcirculação (vasos resistivos), enquanto a capacidade concentra-se nas veias (vasos capacitivos).

14. Ocorre fluxo turbulento sempre que o número de Reynolds for muito grande. O fluxo turbulento provoca ruído.

BIBLIOGRAFIA

1. Brady AJ Mechanical Properties of Cardiac Muscle. In: Handbook of Physiology, Section 2: Vol. I (Berne R, Ed) pp. 461-474. American Physiological Society, Bethesda Maryland, 1984.
2. Chien S, Usami S, Skalak, R. Blood Flow in Small Tubes. In: Handbook of Physiology, Section 2: Vol. IV Part 1 (Renkin EM, Charles Michel, C, Eds) pp. 217-250. American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1984.
3. Dobrin PB. Vascular Mechanics. In: Handbook of Physiology, Section 2: Vol. III Part 1 (Shepherd JT, Abboud FM, Eds) pp. 65-102. American Physiological Society, Bethesda Maryland, 1984.
4. Neil E. Peripheral Circulation: Historical Aspects. In: Handbook of Physiology, Section 2: Vol. III Part 1 (Shepherd JT, Abboud FM, Eds) pp. 1-20. American Physiological Society, Bethesda Maryland, 1984.
5. Pappenheimer, JR. Contributions to Microvascular Research of Jean Léonard Marie Poiseuille. In: Handbook of Physiology, Section 2: Vol. IV Part 1 (Renkin EM, Charles Michel, C, Eds) pp. 1-10. American Physiological Society, Bethesda Maryland, 1984.



CAPÍTULO 3

Fisiopatologia do Ritmo Cardíaco

Antonio Capone Neto

INTRODUÇÃO

O coração possui três tipos de células musculares: as células atriais e as ventriculares, que possuem contratilidade efetiva, e as fibras especializadas, que formam e conduzem os estímulos. As células musculares atriais e ventriculares apresentam contração bastante semelhante à do músculo estriado, enquanto as fibras especializadas praticamente não se contraem, mas possuem propriedades de ritmicidade e condução. Essas fibras especializadas constituem-se no sistema gerador e condutor de impulsos, responsável pelas contrações rítmicas do coração.

O funcionamento normal desse sistema faz com que os átrios se contraíam pouco antes dos ventrículos, adicionando mais volume de sangue aos ventrículos. Permite também que o impulso atinja globalmente os ventrículos, provocando uma contração quase simultânea de todo músculo ventricular, o que aumenta a eficiência da bomba cardíaca.

Entretanto, esse sistema rítmico e condutor é suscetível a danos causados por doenças cardíacas e por alterações tóxico-metabólicas, produzindo distúrbios no ritmo da contração miocárdica e na sua efetividade. Essas

alterações têm repercussões no funcionamento do coração que variam desde a ausência de manifestações clínicas até a morte.

POTENCIAL DE AÇÃO NA CÉLULA CARDÍACA

Células cardíacas adequadamente estimuladas desenvolvem potenciais de ação. Esses potenciais são alterações do potencial da membrana que surgem toda vez que o estímulo tem intensidade suficiente para atingir um limiar de excitação. Em repouso, existe uma polarização de cargas, com concentração de cargas positivas fora da célula e negativas dentro dela. Durante a propagação do impulso ocorre um ciclo de despolarização\repolarização, em que o potencial transmembrana se inverte e torna-se positivo na face interna da membrana. Em seguida, ocorre o retorno da polaridade ao seu valor inicial.

O potencial de repouso da membrana resulta da diferença de cargas elétricas intra e extracelulares. Nas células musculares contráteis, a diferença de potencial entre o interior e o exterior é -80 a -90 milivolts (mV), enquanto nas fibras de Purkinje é de -90 a -100 mV (Fig. 3.1). Uma série de fatores é responsável pelo potencial de repouso.

1. Na condição de repouso a membrana celular é relativamente permeável ao potássio, cuja concentração intracelular (150mEq/l) é muito maior que a extracelular (3-4mEq/l). Conseqüentemente, o gradiente de concentração promove difusão de K^+ para fora da célula, mas o gradiente

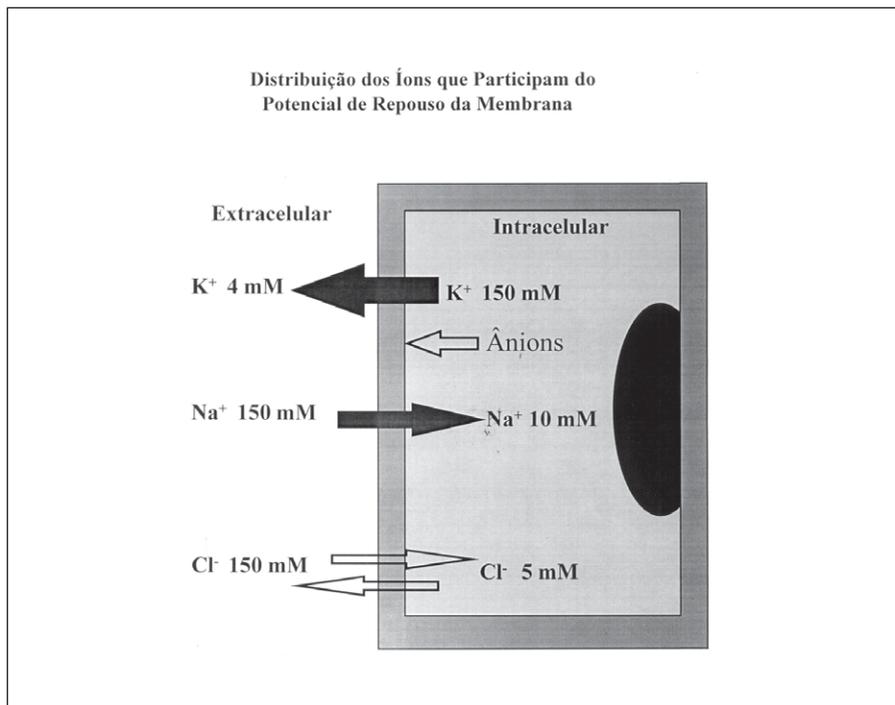


Fig. 3.1 — Estão mostradas as concentrações iônicas dentro e fora da célula. Durante o repouso a membrana é altamente permeável ao K^+ mas impermeável aos grandes ânions e pouco permeável ao Na^+ . A permeabilidade ao Cl^- também é relativamente baixa e sua distribuição é provavelmente determinada pelo valor médio do potencial de membrana. (Modificado de Mandel, W.J. *Cardiac Arrhythmias*. Lippincott Co.)

elétrico, positivo na face externa, repele K^+ de volta ao interior da célula. Na condição de repouso, o gradiente químico predomina ligeiramente, de modo que há uma difusão resultante de K^+ para fora. Portanto, um certa quantidade de K^+ tem que ser ativamente transportada para o interior da célula em repouso.

2. Nessa mesma condição de repouso, a permeabilidade da membrana ao Na^+ , é muito menor que a de K^+ , mas tanto o gradiente elétrico quanto o químico (Na^+ externo: 140mEq/l; Na^+ interno: 12mEq/l) promovem a difusão de Na^+ para dentro da célula. Portanto, uma certa quantidade de Na^+ tem que ser ativamente transportada para o exterior da célula em repouso.

3. A membrana celular é extremamente permeável ao principal ânion extracelular, o Cl^- , que se encontra em equilíbrio eletroquímico na condição de repouso. Mas é impermeável aos principais ânions intracelulares, as proteínas, que são íons grandes e polivalentes.

4. O funcionamento da bomba $Na^+-K^+-ATPase$ mantém a célula nessa condição. A separação de cátions e ânions através da membrana cria a carga negativa dentro da célula.

Os canais iônicos são macromoléculas (subunidades de glicoproteínas) ligadas à membrana celular e na qual formam poros. Esses canais são vias de baixa resistência à condução de íons (Na^+ , K^+ , Ca^{++} e Cl^-) através da membrana celular e têm características seletivas. Outra particularidade desses canais é o fato de se “abrirem” ou “fecharem” de acordo com as condições intracelulares. A abertura/fechamento dos canais ocorre por alteração na conformação molecular e, dependendo do tipo de canal, é secundária às alterações na concentração intracelular do íon, mudanças no potencial transmembrana, presença de mensageiros intracelulares ou acontece em função do tempo. Esses canais também sofrem a modulação por drogas, sendo alvo de vários antiarrítmicos (Tabela 3.1).

Por convenção, o fluxo de íons positivos para fora ou de íons negativos para dentro da célula produz uma corrente positiva; enquanto o inverso produz uma corrente negativa. Os canais que conduzem correntes positivas para dentro da célula despolarizam-na, enquanto os que conduzem corrente para fora dela repolarizam ou hiperpolarizam-na.

O potencial de ação cardíaco foi dividido, didaticamente, em cinco fases (Fig. 3.2). Uma grande variedade de estímulos, elétricos, químicos ou mecânicos, desencadeia uma elevação da permeabilidade da membrana ao Na^+ , que penetra na célula. O potencial de membrana se altera e, ao atingir o limiar de excitação (-70 a $-65mV$), desencadeia a abertura explosiva dos “canais rápidos de Na^+ ”. Conseqüentemente, o potencial da membrana atinge valores de $+20$ a $+35mV$, que vem a ser o potencial de equilíbrio eletroquímico do Na^+ . Os canais rápidos operam quando os potenciais de membrana são maiores que $-60mV$, sendo atuantes nas células miocárdicas contráteis e nas fibras de condução ventricular rápidas.

Após a espícula inicial do potencial de ação, ocorre um rápido período de repolarização com o potencial de membrana atingindo valores próximos de $0mV$. Essa fase é denominada “fase 1” e ocorre pela inativação da corrente rápida de sódio e pela saída de potássio. Segue-se um período

Tabela 3.1. Canais Iônicos da Célula Miocárdica		
Símbolo	Canal	Característica
I_{Na}	Na^+ Voltagem-ativado	Produz a fase de elevação rápida do potencial de ação (PA) (exceto no nódulo SA e AV). Alguns antiarrítmicos agem nestes canais para diminuir ou bloquear a propagação dos impulsos
I_{Ca-L}	Ca^{++} Voltagem-ativado Tipo L	Produz fase de elevação rápida do PA nos nódulos e miocárdio despolarizado. Mantém o platô. Onde agem os bloqueadores dos canais de cálcio
I_{Ca-T}	Ca^{++} Voltagem-ativado Tipo T	Contribui para fase 4 e início do PA (juntamente com I_{Ca-L}) nas células nodais de Purkinje
I_f	Cátion inespecífico ativado por hiperpolarização	Contribui para fase 4 e nas células nodais e de Purkinje. Fortemente modulados pelos nervos autonômicos
I_K	K^+ Retificador lento	Ativado durante o platô do potencial de ação. Sofre ação de vários antiarrítmicos
K_1	K^+ retificador de entrada	Responsável pela saída de potássio durante o repouso da membrana, mantendo-a polarizada
$I_{K(Ach)}$	K^+ Ativado por ligação	Importante no tecido nodal. Onde age a adenosina ou a inervação colinérgica.
$I_{K(ATP)}$	K^+ Ativado por mensageiro intracelular	Inibido pelo ATP intracelular. Presente na maioria das células cardíacas, parece diminuir o potencial de ação durante isquemia

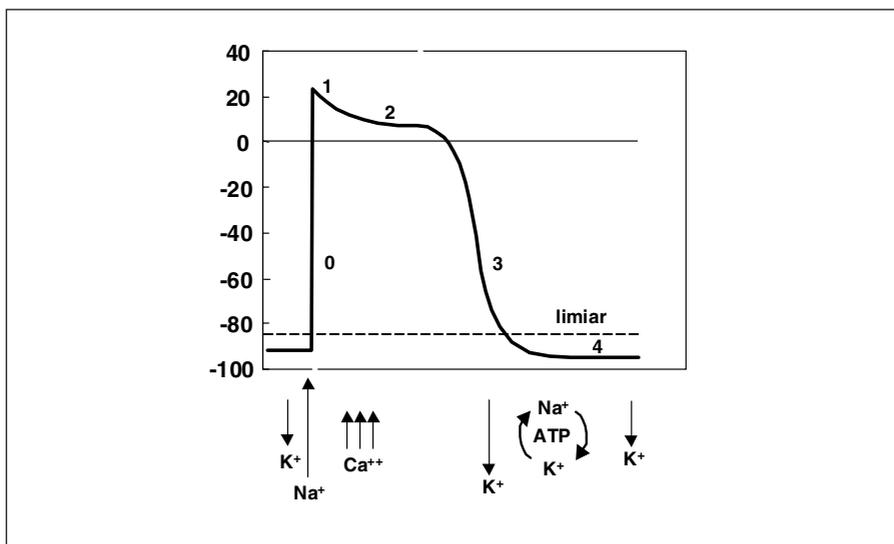


Fig. 3.2 — As diferentes fases do potencial de ação da fibra cardíaca. Fase 0 — Despolarização rápida. Fase 1 — Despolarização inicial. Fase 2 — Platô. Fase 3 — Repolarização rápida. Fase 4 — Repouso. As setas indicam os momentos de maior movimento iônico através da membrana celular.

em que a membrana permanece despolarizada por 0,2 a 0,3 segundos criando um platô, ou “fase 2” do potencial de ação. Esse platô faz com que a contração do músculo cardíaco dure três a 15 vezes mais que a do músculo esquelético.

Essa diferença em relação ao músculo esquelético, o potencial de ação prolongado e a presença de platô, decorre de dois fatores principais. O potencial de ação no músculo esquelético é causado quase que exclusivamente pela abertura dos “canais rápidos de sódio”. Esses canais se abrem e se fecham em 0,1 milésimo de segundo, e a repolarização ocorre em período de tempo semelhante. Já no músculo cardíaco, além dos “canais rápidos de sódio”, o potencial de ação acontece também pela abertura dos “canais lentos de cálcio” ou “canais de cálcio e sódio”. Estes últimos abrem-se mais lentamente e permanecem abertos por mais tempo, prolongando o influxo de sódio e cálcio para dentro da célula, e mantendo um período de despolarização mais longo, correspondente ao platô.

O segundo fator, inexistente no músculo esquelético, é que a membrana do músculo cardíaco torna-se cinco vezes mais impermeável ao potássio logo após o início do potencial de ação. Essa redução na permeabilidade diminui a saída de potássio da célula, impedindo o retorno rápido do potencial da membrana aos seus valores basais.

Os canais rápidos de sódio somente são ativados quando o potencial de membrana é mais negativo que -50mV . Portanto, esses canais não operam nas células do marca-passo, pois estas se despolarizam lenta e espontaneamente até valores negativos menores que -50mV , onde apenas os canais lentos operam. Por esse motivo a despolarização das células dos nódulos SA e AV são lentas.

Com o fechamento dos canais lentos de cálcio (após 200-300 milissegundos) e com a restauração da alta permeabilidade da membrana ao potássio, inicia-se um período de repolarização rápida, denominado “fase 3”. O sódio acumulado no espaço intracelular nas fases 0 e 2 é trocado pelo potássio extracelular que deixou a célula nas fases 2 e 3, pela atividade da bomba de sódio-potássio-ATPase. São eliminados três íons sódio para cada dois íons potássio apreendidos, criando uma corrente de “perda” de cargas positivas que restabelece o potencial de repouso da membrana (“fase 4”) (Fig. 3.2).

A capacidade de uma célula despolarizar a célula seguinte e a velocidade com que isso acontece chama-se de condutividade. Quanto mais negativo o potencial de repouso, mais rápida será a elevação da fase 0 e maior será a condutividade. Entre os fatores determinantes da velocidade de elevação da fase 0 estão: o gradiente de sódio através da membrana e a quantidade de canais de sódio disponíveis no início da fase 0, e o gradiente de potássio durante a fase 4.

Esse tipo de potencial de ação descrito é encontrado nas células do músculo cardíaco contrátil e nas células de Purkinje, conhecidas como células de resposta rápida. As células do nódulo sinusal e atrioventricular apresentam outro tipo de potencial de ação e são denominadas células de resposta lenta. Nestas últimas, como já vimos, a fase zero do potencial de ação apresenta uma elevação mais lenta, atingindo menor amplitude e sem ter a participação dos canais rápidos de sódio. Também não ocorre o platô e a fase 4 é ascendente (Fig. 3.3).

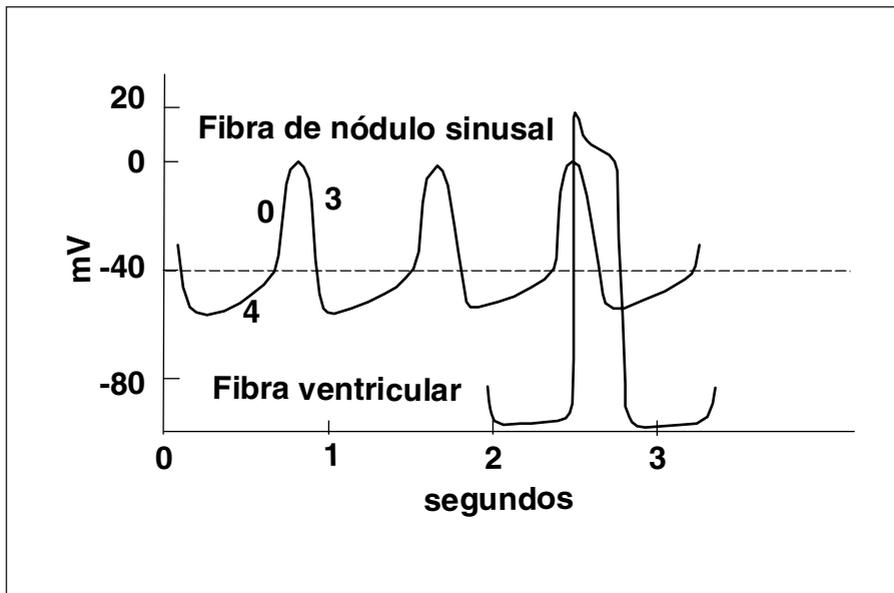


Fig. 3.3 — Potencial de ação de células de resposta lenta (nódulo sinusal). Observa-se que a “fase 0” apresenta elevação mais lenta, que não ocorre a “fase 2” (platô) e a “fase 4” é ascendente.

Como todo tecido excitável, o músculo cardíaco é refratário à reestimulação durante o potencial de ação. O período refratário do ventrículo é de 250 a 300 milissegundos, correspondendo à duração do potencial de ação. Nesta fase, um estímulo supraliminar não desencadeia um potencial de ação e é conhecido como “período refratário efetivo ou absoluto”. Ao final do potencial de ação existe um período chamado “período refratário relativo”, com duração de 50 milissegundos, em que a excitação do músculo torna-se mais difícil, mas pode acontecer sob ação de estímulos intensos.

O período refratário do músculo atrial é mais curto que o ventricular (150 milissegundos), com um período refratário relativo também mais curto. Assim, a contração atrial pode ser mais rápida que a ventricular.

SISTEMA EXCITATÓRIO E CONDUTOR DO CORAÇÃO

As células do sistema elétrico do coração são responsáveis pela formação e condução dos impulsos às células miocárdicas. Essas células apresentam despolarização espontânea, o que lhes confere a propriedade de automaticidade.

A velocidade de condução do potencial de ação no músculo atrial e ventricular é de 0,3 a 0,5m/segundo, correspondendo a 1/250 da velocidade de condução em fibras nervosas mielínicas grossas e a 1/10 da velocidade no músculo esquelético. O sistema especializado conduz mais rapidamente, variando de 0,02 a 4m/segundo.

Esse sistema é composto pelo nódulo sinusal ou sinoatrial, vias internodais, nódulo atrioventricular ou nódulo AV, feixe de His e ramos direito e esquerdo do feixe de His e fibras de Purkinje (Fig. 3.4).

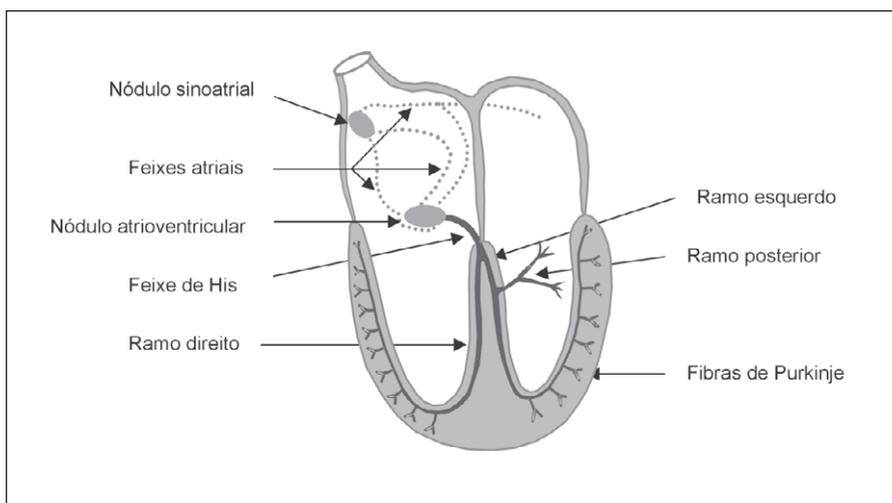


Fig. 3.4 — Sistema cardíaco de excitação e condução: 1 — Nódulo sinusal. 2 — Tratos internodais. 3 — Nódulo atrioventricular. 4 — Feixe de His. 5 — Ramo esquerdo. 6 — Ramo direito. 7 — Fascículo pósterio-inferior esquerdo. 8 — Fascículo ântero-superior esquerdo. 9 — Fibras de Purkinje.

NÓDULO SINOATRIAL (NÓDULO SA)

Muitas fibras miocárdicas têm a capacidade de auto-excitação, produzindo descargas automáticas rítmicas e contrações. O sistema de condução, em especial o nódulo sinusal, é o que possui a propriedade de auto-excitação em maior intensidade, assumindo assim o controle dos batimentos cardíacos.

O nódulo SA localiza-se na parede lateral superior do átrio direito, próximo à abertura da veia cava superior. Tem 3mm de largura, 15-20mm de comprimento e 1-2mm de espessura. A irrigação do nódulo sinusal é feita por ramos da artéria coronária direita (55-60%) ou ramos da artéria circunflexa esquerda (40-45%). Suas fibras conectam-se diretamente com as fibras atriais, permitindo que qualquer potencial de ação gerado no nódulo sinusal se espalhe imediatamente pelo átrio.

Mecanismo de ritmicidade nodal

Uma característica importante do potencial de ação das células dos marca-passos nodais é que a fase 4 não permanece em um nível constante. Durante a fase 4 ocorre uma diminuição progressiva do potencial de membrana.

O potencial das fibras nodais entre duas descargas é de -55 milivolts, enquanto da fibra muscular ventricular é de -85 milivolts. A razão dessa diferença é que as fibras nodais são bastante permeáveis ao sódio. Além disso, durante o período de repouso um número moderado de canais de sódio permanece aberto, mantendo um influxo de sódio que aumenta progressivamente o potencial da membrana celular. Quando esse potencial atinge -40 milivolts (limiar de excitação), os canais de cálcio-sódio tornam-se ativados, permitindo a entrada mais rápida de sódio e cálcio e causando o potencial de ação (Fig. 3.3). A inclinação da fase 4 é um determinante

importante da frequência dos estímulos. Quanto mais inclinado, maior a frequência de disparo e vice-versa.

A auto-excitação das fibras nodais é, portanto, conseqüência de sua permeabilidade aumentada ao sódio. Entretanto, dois mecanismos evitam que as fibras nodais permaneçam despolarizadas em decorrência dessa permeabilidade aumentada ao sódio. Os canais de cálcio-sódio tornam-se inativos após 100 a 150 milissegundos de sua ativação e, simultaneamente, um grande número de canais de potássio se abrem permitindo a saída de um grande número desses íons e aumentando a negatividade intracelular. Os canais de potássio se mantêm ainda abertos por alguns décimos de segundo, fazendo com que a negatividade intracelular aumente ainda mais, fato conhecido como hiperpolarização. No entanto, o fenômeno de hiperpolarização é limitado no tempo, pois os canais de potássio se fecham e o potencial da membrana começa a se elevar novamente pela entrada do sódio, até que um novo potencial de ação aconteça e o ciclo se reinicie.

O nódulo sinusal é ricamente innervado com fibras pós-ganglionares adrenérgicas e colinérgicas. A estimulação parassimpática reduz a inclinação da fase 4 e conseqüentemente a frequência de ativação de suas células. Também prolonga o tempo de condução intranodal, podendo inclusive bloqueá-lo. O nódulo SA também sofre a influência adrenérgica, que produz efeitos contrários aos da estimulação parassimpática. Ele aumenta a inclinação da fase 4, e portanto a frequência sinusal, e também diminui o período refratário nodal. A frequência normal do marca-passo sinusal é de 60-100 por minuto (Fig. 3.5).

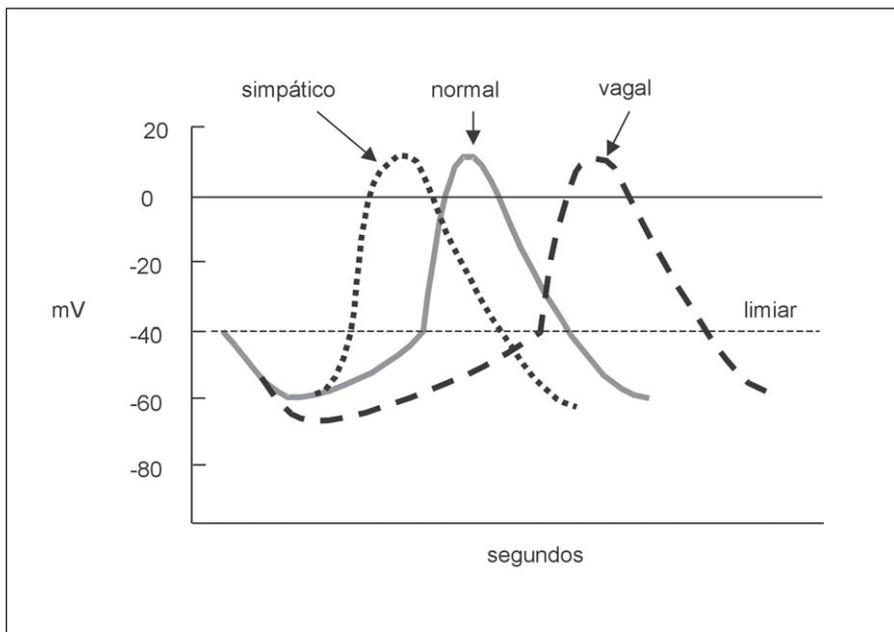


Fig. 3.5 — Frequência do marca-passo sinusal com limiar de excitação constante: “N” é a situação normal, com o potencial de membrana desencadeado quando o estímulo atinge -40mV . “S” quando ocorrer a estimulação simpática, fazendo a curva de ascensão ser mais inclinada, mais rápida, aumentando a frequência. “V” é o efeito da estimulação vagal, reduzindo a velocidade de ascensão da curva e tornando o potencial de membrana mais negativo no início da ascensão, resultando em diminuição da frequência.

CONDUÇÃO INTERNODAL E O NÓDULO ATRIOVENTRICULAR

Estão identificados três tratos internodais (anterior, médio e posterior) que transmitem o impulso até o nódulo AV. Do trato anterior origina-se um feixe de fibras que atinge o átrio esquerdo e é responsável por sua ativação.

A velocidade de condução nos átrios é de 1m/segundo.

O *nódulo AV* tem aproximadamente 5-6mm de comprimento, 2-3mm de largura e 0,5-1mm de espessura. Localiza-se no átrio direito, próximo ao óstio do seio coronário e do folheto septal da valva tricúspide. A irrigação arterial é feita por ramos da artéria coronária direita em 85-90% dos indivíduos.

Três tipos diferentes de células compõem o nódulo AV. As células transicionais correspondem à região atrionodal (AN); o nódulo AV propriamente dito corresponde à região compacta (N), e o feixe atrioventricular penetrante às células nodais inferiores (NH). Existe um retardo fisiológico na transmissão do impulso pelo nódulo AV e ocorre nas regiões N e AN, apresentando uma velocidade de condução em torno de 200mm/segundo. Este retardo permite que a contração atrial, adicionando mais volume de sangue aos ventrículos, ocorra antes da contração ventricular.

A frequência de disparo do nódulo AV é de 40-60 por minuto. O nódulo AV e o feixe de His também são ricamente inervados por fibras colinérgicas e adrenérgicas, sofrendo o mesmo tipo de influência que o nódulo sinusal.

TRONCO DO FEIXE DE HIS E OS RAMOS DIREITO E ESQUERDO

O tronco do feixe de His tem origem na porção mais caudal do nódulo AV. Apresenta 1-2cm de comprimento e 1mm de espessura. Ele é formado por células de Purkinje, orientadas longitudinalmente, separadas por fibras de colágeno e sem comunicação entre si. Esse tipo de arranjo propicia a propagação do estímulo de modo rápido e preferencial pelas fibras do feixe.

O tronco do feixe dá origem ao ramo direito e ao tronco do ramo esquerdo que se divide nos fascículos ântero-superior esquerdo e pósteroinferior esquerdo (Fig. 3.6). Esses ramos maiores produzem ramificações menores que se distribuem por todo músculo ventricular, formando a rede de Purkinje. Essas fibras também apresentam automaticidade com disparo em frequências menores que 40 por minuto. A velocidade de condução pela rede de Purkinje é de 4.000mm/segundo.

CONDUÇÃO DO IMPULSO NAS FIBRAS MUSCULARES

O potencial de ação percorre uma célula após a outra por meio da movimentação passiva da corrente através de áreas com baixa resistência ao fluxo de íons, os discos intercalados. A velocidade de condução do impulso ou condutividade depende da rapidez em que a célula seguinte é despolarizada até seu limiar de excitação e da rapidez em que os canais de sódio se abrem para aumentar a corrente. Se a membrana se encontrar com potencial menos negativo (parcialmente despolarizada), haverá menos canais de sódio disponíveis, e a condução do impulso será menor.

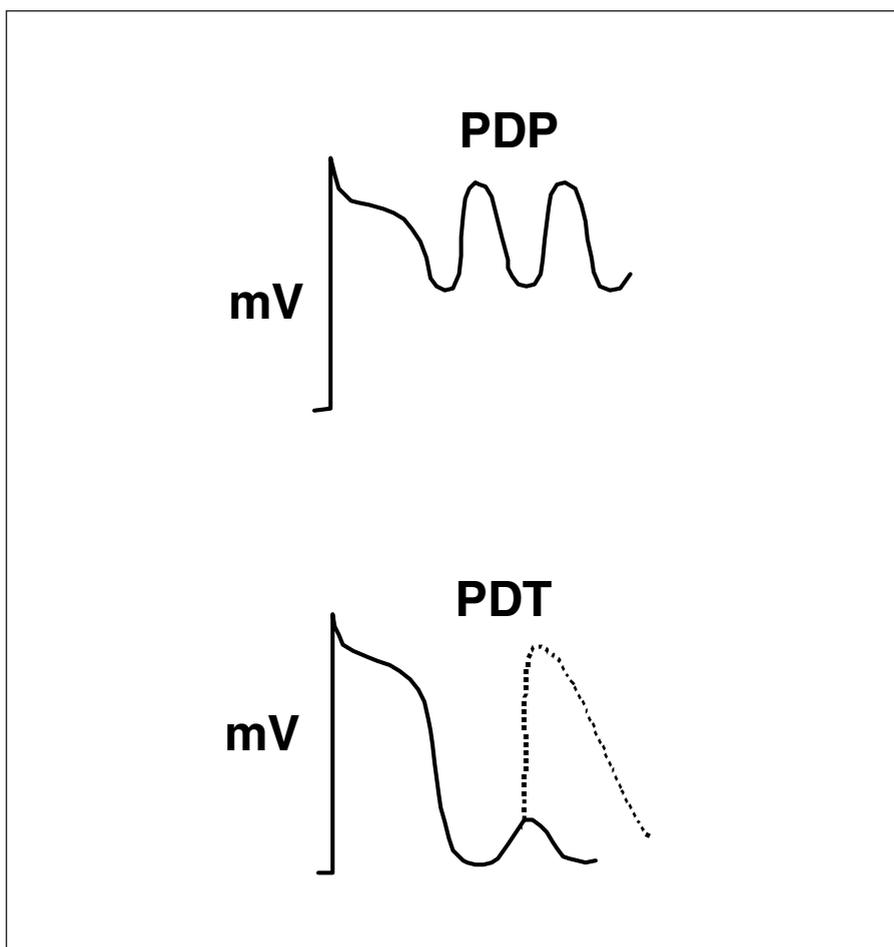


Fig. 3.6 — Representação esquemática da pós-despolarização precoce (PDP) e da pós-despolarização tardia (PDT).

Esse processo de despolarização permite a entrada do cálcio na célula, que ativa a atração entre actina e miosina, resultando na contração.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DAS ARRITMIAS CARDÍACAS

Em termos gerais, os distúrbios do ritmo cardíaco podem ser classificados como secundários às alterações na formação dos impulsos (ou automaticidade), na condução ou propagação dos impulsos ou na associação dessas alterações (Tabela 3.2).

De um modo um pouco mais específico, podemos classificar as arritmias de acordo com o problema básico envolvido no seu aparecimento. Assim, teríamos arritmias decorrentes de:

- ritmicidade anormal do marca-passo;
- comando por marca-passo ectópico;
- bloqueio da transmissão do impulso em diferentes pontos;
- vias anormais de transmissão do impulso;
- geração de impulsos anormais em qualquer parte do coração.

Tabela 3.2.
Mecanismos Geradores de Arritmias

1. *Distúrbios na Formação de Impulsos*
 - 1.1. Automaticidade
 - 1.1.1 Automaticidade normal
Exemplo: taquicardia ou bradicardia sinusal
 - 1.1.2 Automaticidade anormal
Exemplo: taquiarritmias pós-infarto do miocárdio
 - 1.2. Atividade deflagrada (*Triggered Activity*)
 - 1.2.1 Pós-despolarizações precoces
Exemplo: arritmias associadas à síndrome do QT longo
Torsade de pointes.
 - 1.2.2 Pós-Despolarizações Tardias
Exemplo: arritmias induzidas por digitais.
2. *Distúrbios na Condução de Impulsos*
 - 2.1 Bloqueios
 - 2.1.1 Bidirecional ou unidirecional sem “reentrada”
Exemplo: bloqueio do nóculo SA, do nóculo AV, de ramo
 - 2.1.2 Unidirecional com “reentrada”
Exemplo: flutter atrial, síndrome de WPW, reentrada do nóculo AV, taquicardia ventricular por reentrada por bloqueio de ramo, fibrilação atrial, fibrilação ventricular

Outras características das arritmias também facilitam sua classificação, como local de origem (*supraventriculares* e *ventriculares*), ou frequência cardíaca (*taquiarritmias* e *bradiarritmias*).

ALTERAÇÕES NA AUTOMATICIDADE

Tanto o nóculo sinusal como os outros marca-passos (de “escape”) podem apresentar intensificação do *automatismo normal* causando arritmias. Os marca-passos ectópicos podem apresentar aumento do automatismo superando a frequência do nóculo sinusal, ou podem deixar de sofrer a ação inibidora do nóculo sinusal quando a frequência deste último se encontrar abaixo do marca-passo ectópico. A ação inibidora da maior frequência do nóculo sinusal também deixa de acontecer quando, por existir um bloqueio, o estímulo do nóculo sinusal não alcança o marca-passo ectópico.

Fatores que aceleram a ascensão da fase 4 do potencial de ação aumentam o automatismo dos marca-passos. Como exemplo desses fatores podemos citar a ação de catecolaminas e a diminuição do potássio extracelular.

A inibição da bomba de sódio-potássio por deficiência de ATP, como nas situações de hipoxia ou isquemia, aumenta a quantidade de íons positivos no intracelular, reduzindo o potencial de membrana de repouso. A “distância” entre o potencial de repouso e o limiar de excitação diminui, aumentando o automatismo.

A acetilcolina diminui a atividade automática das células do marca-passo, pelo aumento do potencial de repouso (aumentando a distância do limiar de excitação) e redução da velocidade de ascensão da fase 4.

As células musculares atriais e ventriculares não apresentam automatismo em condições normais. Entretanto, podem apresentar resposta

automática quando o potencial de repouso diminui (para valores de -60 a -50mV), constituindo-se o que se chama de *automatismo anormal*. O automatismo anormal parece estar relacionado à inativação da corrente de potássio que normalmente se ativa logo após a fase 0 do potencial de ação. Essa corrente é responsável pela repolarização inicial e, estando inativa, mantém a célula parcialmente despolarizada, reduzindo os níveis do potencial de membrana de repouso.

Esses focos de automatismo anormal são menos suscetíveis à supressão por frequências maiores (*overdrive supression*). Podem apresentar frequência elevada (150-200/minuto), sendo tanto maior quanto maior for o estado de despolarização celular.

Um outro tipo de automatismo, denominado *atividade ou automatismo deflagrado* (*triggered activity*), depende de um estímulo para ser desencadeado. Esses estímulos ou impulsos originam-se nas fases finais do potencial de ação e são denominados “pós-despolarizações”. Basicamente, a pós-despolarização é uma nova despolarização que acontece algum tempo após a repolarização se iniciar. Quando ela acontece na fase 2 ou início da fase 3, é denominada “pós-despolarização precoce”. Quando ocorre após o término da fase 4, denomina-se “pós-despolarização tardia” (Fig. 3.6).

A fisiopatologia da *pós-despolarização precoce* não está completamente esclarecida. Nessa situação haveria uma tendência da célula em não perder cargas positivas retardando o início da repolarização. Os potenciais originados nessa fase seriam lentos e mediados pelos canais lentos de cálcio e sódio, já que os canais rápidos de sódio encontram-se inativados. Condições e medicamentos (como a procainamida) que prolongam o intervalo QT e a repolarização podem provocar pós-despolarizações precoces. Esses efeitos podem ser intensificados em condições de prolongamento do potencial de ação como em bradicardias. A taquicardia tipo *torsades de pointes* é desencadeada por pós-despolarizações.

O cálcio é o principal envolvido no aparecimento dos pós-potenciais tardios. O acúmulo de cálcio intracelular aumenta a troca deste pelo sódio, que promove a despolarização da membrana. A principal causa de *pós-despolarização tardia* é a intoxicação digitálica. Os digitálicos inibem a bomba de sódio-potássio, acumulando sódio no intracelular. Esse aumento de sódio intracelular aumenta a liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. As catecolaminas aumentam a amplitude dos pós-potenciais tardios por favorecerem a entrada de cálcio nas células miocárdicas.

ALTERAÇÕES NA CONDUÇÃO DO IMPULSO

O retardo ou bloqueio na condução de um impulso pode resultar em taquiarritmias ou bradiarritmias.

Nas bradiarritmias o bloqueio do impulso é geralmente seguido de assistolia ou de um ritmo lento desencadeado por um marca-passo ectópico (“escape”). Já nos bloqueios associados a taquiarritmias, acontece o fenômeno de reexcitação da fibra, conhecido como “reentrada”.

Durante o ciclo cardíaco normal, o impulso elétrico originado no nódulo sinusal despolariza seqüencialmente os átrios e ventrículos. Todas

as áreas, após terem sido ativadas, se encontram no período refratário absoluto, não permitindo a propagação do impulso que, então, se extingue. Um novo impulso necessita ser gerado para que um novo ciclo de ativação se inicie. Entretanto, em algumas situações, um mesmo impulso pode reativar átrios e ventrículos ao fim do período refratário, criando o mecanismo da *reentrada*.

Esse mecanismo poderá surgir quando algumas fibras não tiverem sido ativadas pelo impulso inicial, mas apresentarem condições de excitabilidade antes que esse impulso se extinga, ou tiverem sido ativadas previamente pelo mesmo impulso, mas devido à passagem do tempo já não se encontram no período refratário. Então, elas poderão ser ativadas e servir como “agentes” de despolarização de fibras recém-recuperadas do estímulo inicial.

Se existir um circuito definido para a recirculação do estímulo, denomina-se *reentrada anatômica*. Esse circuito pode estar presente em corações normais como uma via acessória, ou associado a patologias como infarto do miocárdio. Entretanto, para que a reentrada anatômica ocorra, é preciso, além do circuito, da presença simultânea de *bloqueio unidirecional e condução lenta*.

Um novo impulso (um batimento prematuro) atingindo uma membrana que ainda não se repolarizou completamente produzirá um potencial de ação anormal. Nessa situação existem poucos canais de sódio disponíveis, e a velocidade de propagação do impulso será menor. Esse mesmo impulso ao atingir áreas que não se repolarizaram o suficiente para conduzi-lo será bloqueado (bloqueio unidirecional) (Fig. 3.7).

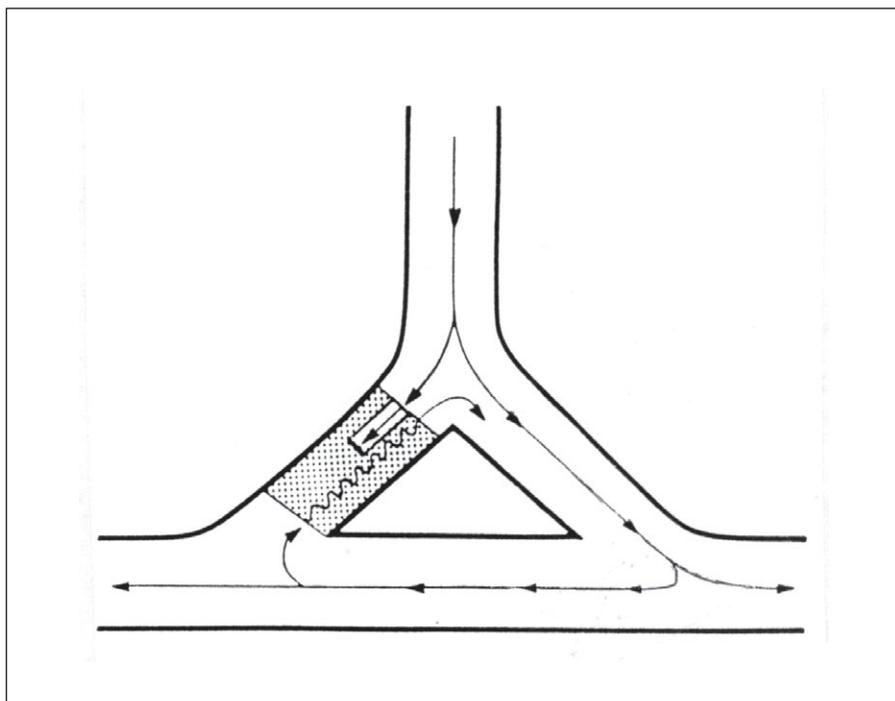


Fig. 3.7 — Este circuito pode representar um ramo terminal de uma fibra de Purkinje, atingindo o músculo ventricular. A reentrada acontece pela presença de bloqueio unidirecional e condução lenta.

A área de bloqueio deve-se ao prolongamento do período refratário de um determinado local, que conduz lentamente. Quando o impulso atinge a região distal ao nível de bloqueio, que não havia sido ativada anteriormente, ocorre a propagação retrógrada para aquela área. Se a condução retrógrada é lenta o suficiente para atingir a área proximal ao bloqueio quando a fibra normal já não está mais em seu período refratário, ela a reexcitará perpetuando esse ciclo.

Assim, um batimento prematuro ao atingir uma área com diferentes estados de repolarização de membrana sofrerá condução lenta e bloqueio unidirecional em algumas áreas, criando condições para o surgimento da reentrada.

O aumento da concentração de cálcio intracelular aumenta a resistividade interna diminuindo a velocidade de propagação de um impulso. A isquemia miocárdica e os digitálicos são condições que aumentam o cálcio intracelular. Outro fator de aumento da resistência à condução do estímulo são as áreas de fibrose miocárdica.

O mecanismo de reentrada na ausência de um circuito anatómico (fixo) é denominado *reentrada funcional*. Ele pode acontecer em fibras contíguas que apresentem características eletrofisiológicas funcionalmente diferentes decorrentes de desigualdades locais nos potenciais de ação.

O impulso reentrante circula em torno de um tecido funcionalmente refratário, seguindo o curso das fibras com períodos refratários mais curtos e bloqueando unidirecionalmente aquelas com refratariedade mais longa. Essa refratariedade, portanto, se mantém por impulsos constantes vindos do circuito reentrante (Fig. 3.8). A persistência da refratariedade impede que a estimulação artificial penetre o circuito e consiga modificar a reentrada.

O impulso também pode ser bloqueado longitudinalmente (no sentido do eixo longo de orientação das fibras) e ser conduzido transversalmente, de modo lento. Quando isso acontece, o impulso pode “reentrar” na área de bloqueio, reexcitando a fibra e dando origem a taquiarritmias. Esse fenômeno é denominado *reentrada anisotrópica* e parece estar envolvido no aparecimento da fibrilação atrial que ocorre no pós-operatório de

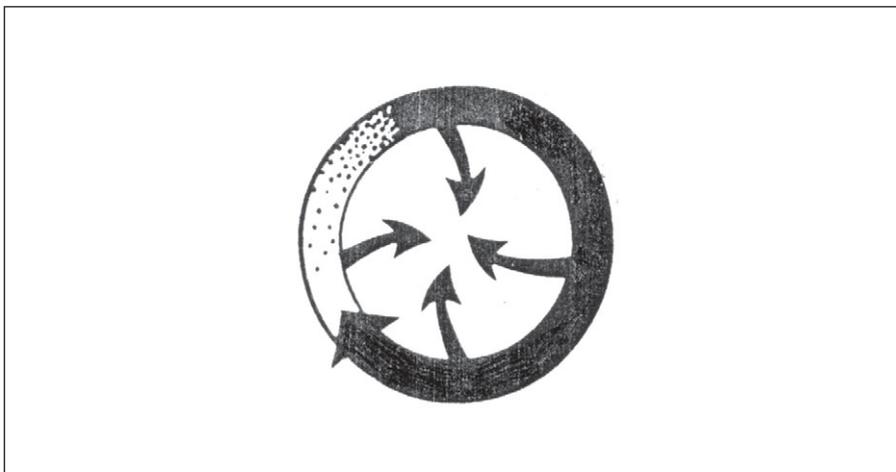


Fig. 3.8 — O impulso reentrante circula em torno de um tecido funcionalmente refratário, seguindo o curso das fibras com períodos refratários mais curtos.

cirurgia cardíaca e em episódios de taquicardia ventricular no infarto miocárdico, em áreas de músculo epicárdico sobrevivente.

Bloqueios unidirecionais ou bidirecionais sem reentrada costumam resultar em bradiarritmias.

AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO DAS ARRITMIAS

A história clínica cuidadosa e o exame físico completo podem oferecer importantes informações sobre a etiologia, repercussões hemodinâmicas e fatores desencadeantes das arritmias. Entretanto, exames subsidiários são necessários para um diagnóstico mais completo.

ELETROCARDIOGRAMA

O eletrocardiograma (ECG) é o registro gráfico das correntes elétricas produzidas pelo coração e é fundamental no estudo das arritmias. A atividade elétrica cardíaca registrada se apresenta sob a forma de ondas e complexos que foram denominados, arbitrariamente e em seqüência, de onda P, complexo QRS, onda T e onda U. A onda P representa a despolarização dos átrios, o complexo QRS, a despolarização dos ventrículos, e a onda T, a repolarização dos ventrículos. A onda U, nem sempre presente, parece representar a repolarização do sistema de Purkinje. A repolarização atrial não é registrada porque acontece simultaneamente ao complexo QRS (Fig. 3.9).

Os intervalos entre essas ondas também são importantes na análise do ECG. O intervalo PR se estende do início da onda P ao início do complexo QRS, não devendo ultrapassar 0,20 segundos medidos pelo ECG. O intervalo QRS normal não deve ser maior que 0,12 segundos. O alargamento desses intervalos geralmente significa prejuízo na condução do estímulo (bloqueios).

Assim, a interpretação do ECG com relação às arritmias baseia-se na análise da forma, duração e inter-relação entre onda P, intervalo PR e complexo QRS, procurando responder às seguintes perguntas:

- O complexo QRS é normal?
- A onda P está presente?
- Existe uma relação entre o complexo QRS e as ondas P?

Uma outra opção de avaliação eletrocardiográfica é a *eletrocardiografia dinâmica ou Holter*. Nesse exame o paciente é monitorizado de modo contínuo e os sinais eletrocardiográficos são armazenados em equipamentos portáteis, permitindo que o paciente desempenhe suas funções habituais. Geralmente, essa monitorização é realizada durante um período de 24 horas.

O uso do Holter está indicado em situações em que se procura relacionar sintomas a possíveis arritmias, especialmente palpitações, síncope e tonturas. Outras indicações seriam: avaliação da eficácia de antiarrítmicos, do funcionamento de marca-passos implantados, do risco de futuros eventos cardíacos.

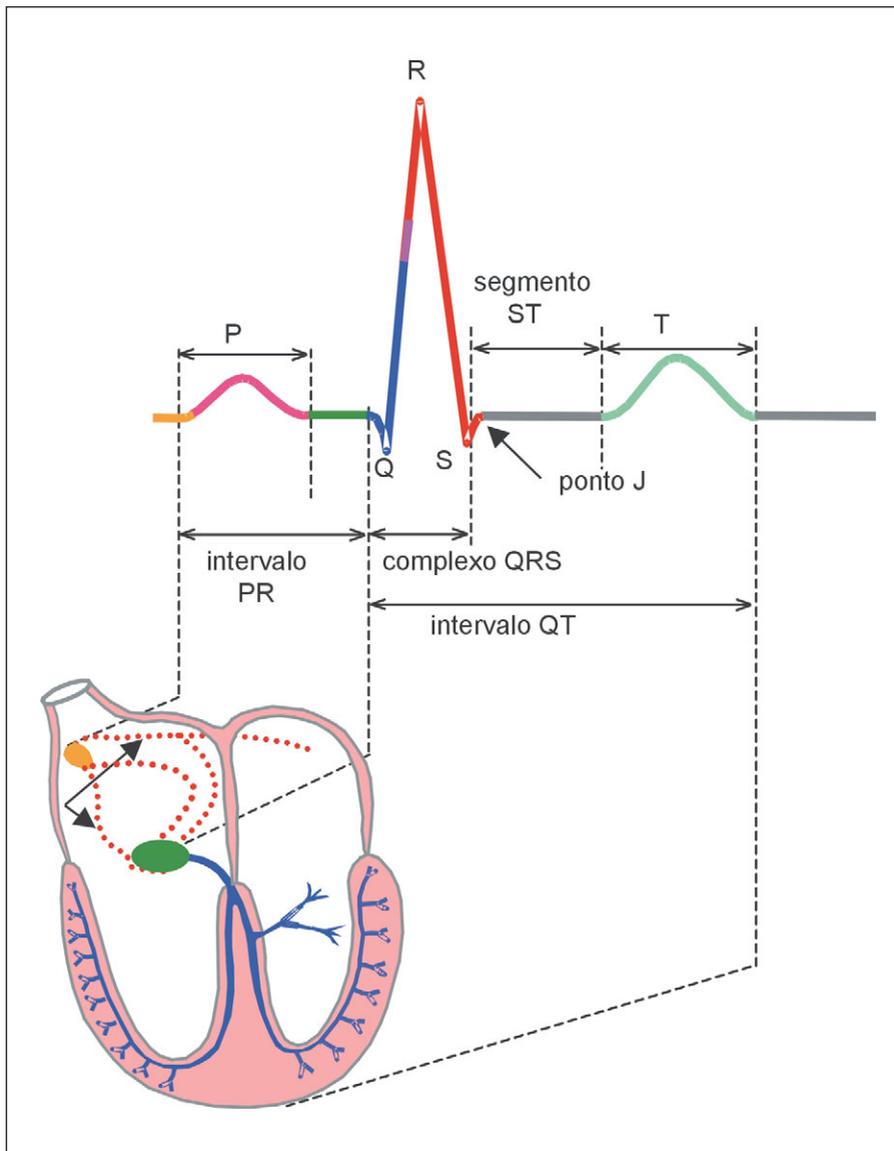


Fig. 3.9 — Eletrocardiograma é o registro gráfico das correntes elétricas produzidas pelo coração. A onda P representa a despolarização atrial, o complexo QRS a despolarização ventricular e a onda T a repolarização ventricular.

O teste ergométrico (ou teste de esforço) também pode ser utilizado para a avaliação de arritmias. Durante o esforço físico ocorre a liberação de catecolaminas, que podem desencadear ou perpetuar arritmias. O exercício pode induzir taquiarritmias ventriculares e supraventriculares, e mais raramente bradiarritmias. O esforço também pode desencadear isquemia miocárdica e as arritmias relacionadas a ela.

Se o diagnóstico não puder ser feito de modo adequado por meios não-invasivos, pode-se indicar um estudo eletrofisiológico invasivo. Esse estudo é feito por meio da colocação de cateteres-eletrodos dentro das câmaras cardíacas (no sistema venoso e/ou arterial). Esse tipo de estudo avalia a despolarização do coração entre dois pontos próximos (dois eletrodos), possibilitando a detecção de áreas específicas que originem

as arritmias ou que apresentem problemas na condução do estímulo. Esse tipo de estudo também oferece possibilidades terapêuticas, como eliminar uma arritmia por estimulação elétrica.

ARRITMIAS MAIS FREQUENTES

TAQUICARDIA E BRADICARDIA SINUSAL

A taquicardia sinusal é caracterizada por um aumento na descarga do nódulo SA. Pode ser secundária a inúmeros fatores como: hipovolemia, febre, exercício, ansiedade. Geralmente é uma resposta fisiológica a uma necessidade de aumento do débito cardíaco.

A bradicardia sinusal acontece quando o nódulo SA diminui sua frequência de descarga. Ela pode ser secundária a uma doença do nódulo SA, à estimulação parassimpática (vagal) ou ser o efeito de drogas (digitais, betabloqueadores etc.).

EXTRA-SÍSTOLES SUPRAVENTRICULARES

Podem ser secundárias ao automatismo aumentado de grupos de células atriais (favorecido por fatores desencadeantes como hipoxia, hipopotassemia ou ação de catecolaminas) ou pelo automatismo anormal (Fig. 3.12).

TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR PAROXÍSTICA

Essa arritmia se caracteriza por múltiplos episódios de taquicardia (paroxismos) de início abrupto e com duração variável (minutos a horas). O mecanismo fisiopatológico envolvido é a reentrada, geralmente envolvendo o nódulo AV ou o nódulo AV e uma via acessória. Os complexos QRS são estreitos e a despolarização atrial é retrógrada, produzindo uma onda P invertida que pode ocorrer antes, durante ou após o complexo QRS. Quando a onda P acontece juntamente com o complexo QRS, ela não é visualizada no ECG.

***FLUTTER* ATRIAL**

O *flutter* atrial geralmente é secundário a um circuito de reentrada dentro do átrio. A despolarização atrial costuma acontecer em uma frequência de 300/minuto, e aparece no ECG como ondas P em seqüência (ondas em “serra”). Por causa do período refratário do nódulo AV, costuma haver um bloqueio 2:1, fazendo com que a frequência ventricular fique em torno de 150 batimentos/minuto. Raramente essa arritmia acontece em corações normais. Geralmente está associada a doenças da valva mitral ou tricúspide, doença coronária, *cor-pulmonale* etc. (Fig. 3.10).

FIBRILAÇÃO ATRIAL

A fibrilação atrial resulta de múltiplas áreas de reentrada no átrio ou múltiplos focos ectópicos. Pode estar associada a pericardite, aumento

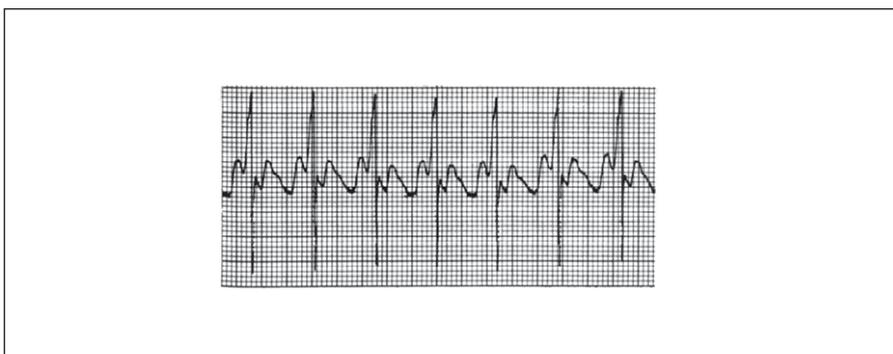


Fig. 3.10 — Flutter atrial, neste exemplo, de cada duas ondas do flutter, apenas uma é conduzida aos ventrículos (bloqueio 2:1), resultando num ritmo ventricular regular.

da pressão atrial (insuficiência cardíaca congestiva), hipoxia etc. Nessa arritmia, a atividade elétrica atrial é muito rápida (400 a 700/minuto), sendo que cada impulso despolariza apenas uma pequena área muscular, não ocorrendo uma contração atrial global. Como não existe uma despolarização atrial uniforme, não existe onda P no ECG. Nem todos os impulsos que chegam ao nódulo AV são conduzidos, resultando em uma frequência ventricular menor e irregular (Fig. 3.11).

BLOQUEIOS ATRIOVENTRICULARES

Bloqueio atrioventricular se refere ao atraso ou completa interrupção da condução do impulso entre átrios e ventrículos. Geralmente ele é classificado de acordo com o grau de bloqueio.

Bloqueio de I grau: ocorre um aumento no tempo de condução entre os átrios e ventrículos (o intervalo PR aumenta).

Bloqueio de II grau: nesse tipo de bloqueio, alguns impulsos são conduzidos e alguns são bloqueados.

Bloqueio de III grau (dissociação atrioventricular): nesse caso existe completa ausência de condução entre átrios e ventrículos. O bloqueio pode ocorrer no nível do nódulo AV ou do feixe de His (Fig. 3.12).

Os bloqueios podem ser secundários a lesões do nódulo AV, ao efeito de drogas, a estimulação vagal, ao infarto do miocárdio etc.

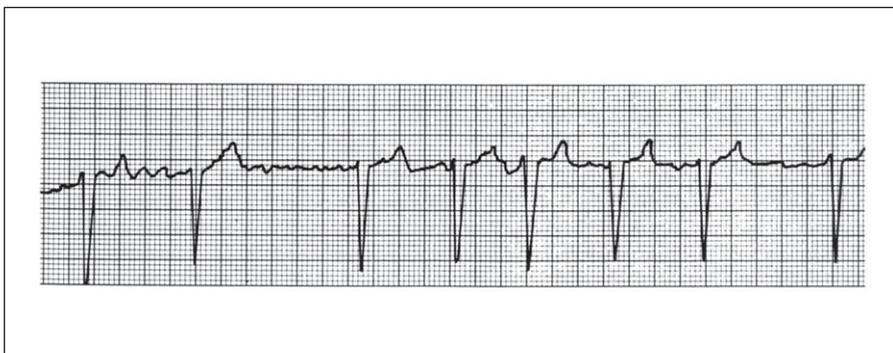


Fig. 3.11 — Fibrilação atrial: as ondas fibrilatórias são irregulares assim como a condução pelo nódulo AV, resultando num ritmo ventricular irregular.

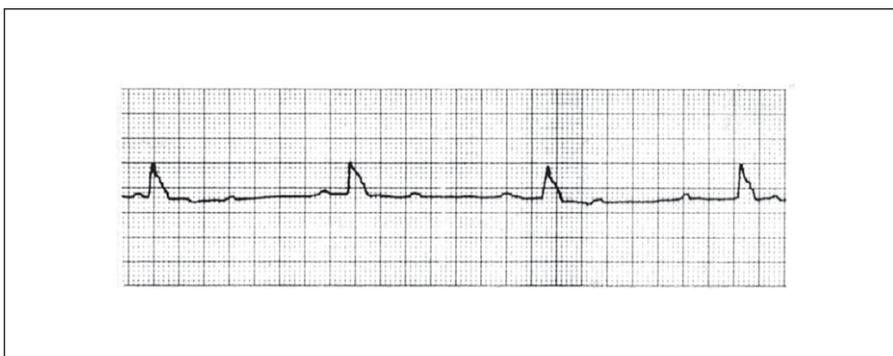


Fig. 3.12 — Bloqueio AV de III grau (bloqueio Av total): não existe relação entre o ritmo atrial e o ventricular (dissociação âtrio-ventricular).

EXTRA-SÍSTOLE VENTRICULAR

As extra-sístoles ventriculares podem resultar do disparo de focos de automatismo ectópico ou de reentradas. São despolarizações que aparecem em um dos ventrículos, antes do próximo impulso vindo do nódulo SA. A condução é mais lenta e em uma seqüência alterada, produzindo complexos QRS de formas variadas e alargados. Podem ocorrer isoladamente ou aos pares (três ou mais em seqüência constitui uma taquicardia ventricular). Geralmente existe uma pausa compensatória (até que ocorra a próxima onda P) (Fig. 3.13).

TAQUICARDIA VENTRICULAR

A taquicardia ventricular é definida como sendo três ou mais batimentos de origem ventricular, em sucessão, em uma freqüência maior que 100/minuto. Os complexos QRS costumam estar alterados e irregulares. O comprometimento hemodinâmico associado é variável, podendo ser bem tolerado ou levar a morte. A condução dos átrios para os ventrículos geralmente está bloqueada pela refratariedade do sistema de condução, secundária às despolarizações ventriculares (Fig. 3.14).

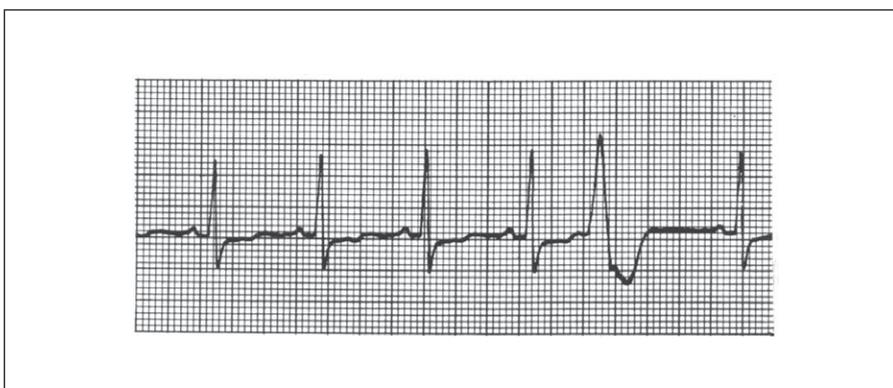


Fig. 3.13 — Extra-sístole ventricular: o complexo QRS é alargado e não apresenta relação com o ritmo de base.

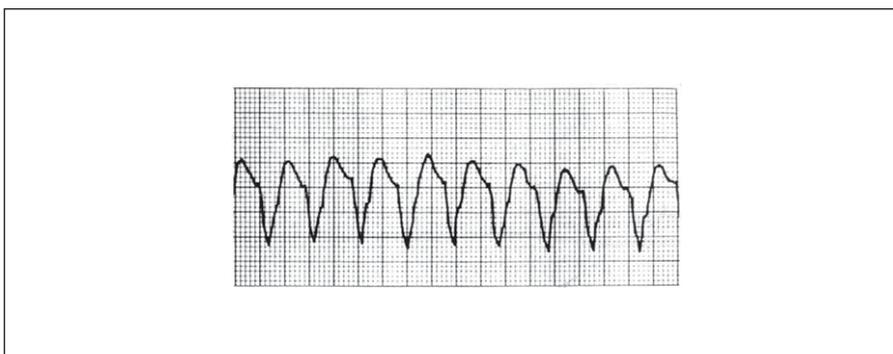


Fig. 3.14 — *Taquicardia ventricular: observar o ritmo regular com complexos QRS alargados e sem sinais de despolarização atrial.*

FIBRILAÇÃO VENTRICULAR

Nessa arritmia múltiplas áreas dentro dos ventrículos apresentam grandes variações na despolarização e repolarização, impedindo que eles se contraíam como uma unidade. Não existe débito cardíaco durante a fibrilação ventricular. É o mecanismo mais comum de parada cardíaca no infarto do miocárdio (Fig. 3.15).

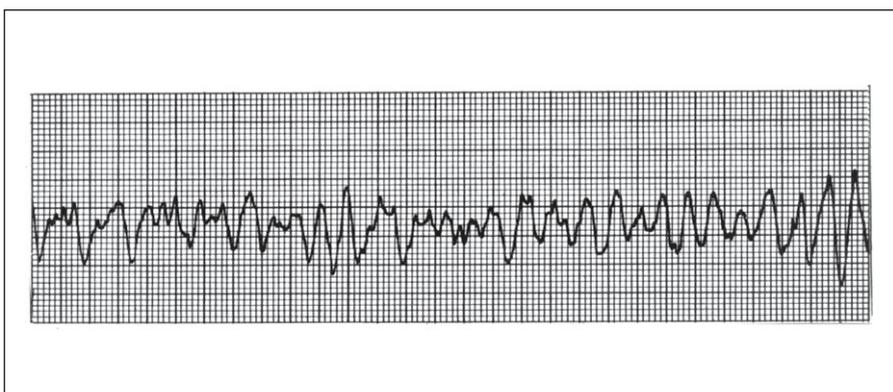


Fig. 3.15 — *Fibrilação ventricular: as ondas variam em forma, tamanho e ritmo. Não se identificam complexos QRS.*

BIBLIOGRAFIA

1. American Heart Association. Suporte avançado de vida em cardiologia. Cap. 3. AHA, Dallas, EUA, 1997.
2. Braunwald, E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, EUA, 1997.
3. Brown DL. Cardiac intensive care. W.B. Saunders Company, Philadelphia, EUA, 1998.
4. Guyton AC Hall JE. Textbook of medical physiology. 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, EUA, 1996.

5. Lane JC e Albarran-Sotelo R. Reanimação cardiorrespiratória cerebral. MEDSI — Editora Médica e Científica Ltda. Rio de Janeiro, RJ, 1993.
6. Moreira DAR. Arritmias cardíacas — clínica, diagnóstico e terapêutica. 1ª ed. Livraria Editora Artes Médicas Ltda. São Paulo, SP, 1995.



CAPÍTULO 4

Fisiopatologia das Disfunções Valvares

*Paulo Lavítola
Max Grinberg*

INTRODUÇÃO

O funcionamento normal do sistema circulatório humano depende criticamente da unidirecionalidade do fluxo sanguíneo. Esse fluxo unidirecional é normalmente assegurado pelas propriedades combinadas das bombas e valvas cardíacas. Este capítulo examina a contribuição das valvas cardíacas a essa propriedade essencial do fluxo, bem como as conseqüências de suas disfunções.

Define-se como valva um dispositivo que mantenha um fluxo unidirecional em um circuito hidráulico. A valva ideal é o dispositivo que oferece resistência hidráulica nula para qualquer fluxo num dado sentido, e resistência infinita para qualquer fluxo no sentido inverso. Essas propriedades são inteiramente passivas e dependem da ação da pressão sobre a valva.

Dessa definição, para um dado condutor A – B, resulta:

1. se $P_A > P_B$, ocorre fluxo, de A para B;
2. que o gradiente de pressão através da valva é desprezível e deve-se apenas à resistência hidráulica (desprezível também) do orifício valvar;

3. se $P_B > P_A$, não há fluxo, qualquer que seja o gradiente de pressão.

Valvas biológicas podem apresentar dois tipos de disfunções, respectivamente relacionados à fase de abertura ou de fechamento valvar. Quando se trata das valvas cardíacas, esses defeitos são conhecidos como estenose e insuficiência. Existem também as lesões mistas, com componentes variáveis de estenose e insuficiência.

O primeiro tipo de lesão, a *estenose valvar*, impõe uma *restrição* ao fluxo unidirecional na direção apropriada. Nessa situação, a abertura se faz de maneira incompleta. O orifício aberto apresentará um calibre menor do que o condutor A – B, com o conseqüente aparecimento de uma resistência hidráulica apreciável ao fluxo normal.

Da definição de estenose resulta:

1. se $P_A > P_B$, ocorre fluxo de A para B;
2. que o gradiente de pressão através da valva torna-se apreciável, porque passa a dever-se principalmente às propriedades geométricas da valva estenosada;
3. se $P_B > P_A$, não há fluxo, qualquer que seja o gradiente de pressão. Essa propriedade não é afetada pela estenose.

O segundo tipo de lesão, a *insuficiência valvar*, permite o *refluxo* através da valva. Manifesta-se na fase de fechamento, que será incompleto. Dessa maneira ocorre a persistência de um orifício valvar e o conseqüente aparecimento de fluxo retrógrado.

Dessa definição de insuficiência valvar, resulta:

1. se $P_A > P_B$, ocorre fluxo, de A para B;
2. que o gradiente de pressão através da valva aberta continua desprezível, porque deve-se apenas às propriedades geométricas do condutor, que não são afetadas pela insuficiência;
3. sempre que $P_B > P_A$, haverá fluxo retrógrado através da valva.

Qualquer das quatro valvas cardíacas pode apresentar estenose, insuficiência ou uma combinação das duas lesões. A história natural das estenoses e insuficiências é geralmente progressiva, mas as conseqüências dessas progressões são distintas.

Na estenose, ocorre redução progressiva do orifício valvar, com aumentos graduais da resistência hidráulica e do gradiente de pressão. Nessas circunstâncias, o fluxo eventualmente passa de laminar a turbulento, e a câmara cardíaca a montante da lesão fica submetida a um regime de trabalho aumentado.

Na insuficiência, ocorre aumento progressivo do orifício, com redução da resistência hidráulica, que de infinita torna-se mensurável, sendo o fluxo retrógrado turbulento desde o início.

Nos dois casos, a deformação geométrica do orifício e a velocidade de fluxo determinam turbulência no trânsito do sangue pela valva. Turbulência traduz-se por sons anormais, os sopros cardíacos, audíveis através da parede torácica.

Portanto, distúrbios no perfeito funcionamento das valvas cardíacas são responsáveis por modificações significativas na dinâmica do fluxo cardíaco. A principal conseqüência desses distúrbios funcionais é a hipertrofia da musculatura cardíaca.

A estenose valvar produz uma *sobrecarga de pressão* à câmara cardíaca situada a montante da válvula, na medida em que adiciona uma

resistência hidráulica nova e crescente adiante da câmara. A típica resposta adaptativa do ventrículo esquerdo à sobrecarga de pressão, resultante de uma estenose aórtica, é a denominada *hipertrofia concêntrica*. Esta é um tipo específico de hipertrofia, caracterizada por acentuado aumento da espessura da parede ventricular enquanto a cavidade interna do ventrículo não aumenta. Ao contrário, a tendência é de redução da cavidade ventricular. Conseqüentemente, as dimensões gerais do coração pouco mudam. Como resultado funcional da hipertrofia, observamos uma contração miocárdica de alta eficiência, capaz de gerar uma pressão ventricular suficientemente elevada para vencer a resistência adicional imposta pela estenose e manter a pressão na aorta em níveis normais. Por outro lado, a estenose da valva mitral representa uma efetiva sobrecarga de pressão adiante do átrio esquerdo e provoca hipertrofia atrial. Porém essa hipertrofia não chega a assumir características de uma verdadeira hipertrofia concêntrica, como veremos adiante.

A insuficiência valvar produz uma *sobrecarga de volume* para as câmaras cardíacas. O sangue que reflui através da valva insuficiente soma-se ao sangue que normalmente ingressa nessa câmara. As conseqüências hemodinâmicas das insuficiências são mais complexas, geralmente envolvendo um misto de hipertrofia e dilatação das câmaras cardíacas, e serão examinadas caso a caso.

Apesar de serem mecanismos adaptadores às sobrecargas de pressão e de volume induzidas pelas estenoses e insuficiências valvares, as hipertrofias cardíacas interferem com as condições morfológicas e funcionais das câmaras. Por essa razão, as disfunções valvares são fatores de risco importantes para a função miocárdica e propiciam o surgimento de doenças cardíacas de elevada morbidade e mortalidade.

A seguir, descreveremos as conseqüências fisiopatológicas das disfunções valvares mais freqüentemente observadas.

ESTENOSE MITRAL

O aparelho valvar mitral é constituído por cinco diferentes estruturas: duas válvulas, músculos papilares, cordoalhas tendíneas, o anel mitral e a própria parede do ventrículo esquerdo, no local onde os músculos papilares se ancoram. A estenose valvar mitral consiste na abertura inadequada e diminuída dos folhetos da valva mitral, durante a diástole ventricular. A modificação anatômica, resultado de cicatrização ou de outro processo patológico nos folhetos, reduz a via de vazão atrial esquerda, dificultando a passagem de sangue do átrio para o ventrículo esquerdo. Persistindo essa condição hemodinâmica, ocorrerão hipertrofia do átrio esquerdo, hipertensão pulmonar, episódios de edema pulmonar e falência de coração direito. Sob o aspecto energético, definimos estenose mitral como a transferência inadequada de energia cinética contida na massa atrial para o ventrículo esquerdo.

Em um adulto, o orifício da valva mitral é de 4 a 6cm². Uma redução nessas dimensões causa um gradiente pressórico diastólico entre o átrio e o ventrículo esquerdo e conseqüente hipertensão no átrio esquerdo. Enquanto o orifício valvar for maior do que 2cm², a pressão no átrio esquerdo e o gradiente pressórico através da valva são apenas discretamente aumentados. Entretanto, quando o orifício efetivo é de cerca

de 1cm^2 , tanto a pressão atrial quanto o gradiente pressórico são marcadamente elevados, resultando em sobrecarga pressórica não só do átrio esquerdo como também da vasculatura pulmonar e ventrículo direitos.

A força produzida pelos sarcômeros é transmitida ao volume de sangue atrial, colocando-o em movimento com certa velocidade. A energia cinética gerada fica contida na massa de sangue em movimento. A valva mitral estreitada atua como barreira, reduzindo a velocidade de deslocamento do sangue, com perda de energia cinética. A fração da energia cinética retirada do movimento converte-se em energia potencial, gerando uma força lateral, que se incorpora à parede atrial. A dissipação dessa energia lateral pelo músculo atrial esquerdo é fator desencadeante de alterações celulares, que resultam na gênese de novos sarcômeros dispostos em paralelo. O resultado anatômico é a hipertrofia do átrio esquerdo, que traz como conseqüência um aumento de força contrátil dessa câmara. A amplitude da onda *a*, a variável hemodinâmica que reflete a pressão atrial durante sua sístole, aumenta em conseqüência da sístole atrial mais potente. Esse aumento deve-se ao efeito combinado da hipertrofia atrial e da maior resistência hidráulica imposta pela valva estenótica. Aumenta também a duração da onda *a*, com retardo do momento de seu pico, resultado do tempo sistólico mais prolongado.

A onda *V* é a variável hemodinâmica que reflete a pressão atrial esquerda durante o enchimento dessa câmara. O valor máximo dessa onda representa o momento em que o conteúdo e o continente do átrio esquerdo estão equilibrados, isto é, o momento em que o volume deixa de variar. A hipertrofia das paredes do átrio esquerdo reduzem a complacência e a capacitância atrial, e o resultado hemodinâmico é uma onda *V* com pico acentuado. O registro da onda *V* de maior magnitude coincide com a menor dimensão e a maior rigidez da cavidade atrial. Cerca de 36 milissegundos após atingir o pico da onda *V*, abre-se a valva mitral. O início do fluxo atrioventricular passivo coincide com a descompressão do átrio esquerdo e a redução da onda *V*. A onda *Y* expressa a capacidade de esvaziamento passivo do átrio esquerdo. Sua magnitude depende das dimensões do anel valvar mitral e também da velocidade de relaxamento do ventrículo esquerdo, ou seja, quanto mais reduzido o anel valvar, menor será a redução de pressão, e portanto maior será a onda *Y*.

A estenose mitral compromete a anatomia e a dinâmica do átrio esquerdo. Entretanto, a manutenção de adequado débito cardíaco depende principalmente da atuação do ventrículo esquerdo. O volume sistólico está intimamente atrelado ao volume diastólico. O mecanismo de defesa ventricular, na presença de estenose mitral, é representado por um relaxamento ventricular mais intenso, do que resulta um enchimento ventricular mais rápido. Nessas condições, o melhor enchimento do ventrículo esquerdo depende da frequência cardíaca (quanto menor a frequência cardíaca, maior o tempo para a diástole ventricular), mas também do intervalo PR (o retardo de condução atrioventricular, com contração mais tardia do ventrículo esquerdo em relação à sístole do átrio esquerdo, favorece o esvaziamento dessa câmara).

Em cerca de 25% dos pacientes com estenose mitral, a calcificação do aparelho subvalvar (cordoalhas e músculos papilares) acarreta certa hipocinesia da região pósterobasal do ventrículo esquerdo, que é o local de implantação desses músculos. Conseqüentemente, há redução da

cavidade ventricular, que passa a ser mais acentuadamente elíptica, tornando a sístole ventricular menos eficaz. Além disso, a hipocinesia dessa área reduz a complacência, provocando diminuição de distensibilidade do ventrículo esquerdo. Por outro lado, como veremos adiante, a estenose mitral determina enchimento mais rápido do ventrículo direito, o que desloca o septo interventricular para a esquerda, com redução da cavidade ventricular esquerda e conseqüente diminuição do volume final diastólico. Prejudica-se assim o volume sistólico.

Como o átrio esquerdo, o sistema venoso capilar pulmonar e a artéria pulmonar estão conectados diretamente, formando um sistema de vasos comunicantes, não separados entre si por quaisquer valvas. Por esse motivo, as conseqüências da estenose mitral são transmitidas retrogradamente sobre a circulação pulmonar e sobre o ventrículo direito. Quando a estenose mitral é leve ou moderada, a pressão média do átrio esquerdo pode ser normal em repouso, elevando-se pouco durante o esforço. Porém, na estenose mitral grave, a pressão atrial média está muito aumentada.

A hipertensão no átrio esquerdo se transmite às veias, capilares, arteríolas e artérias pulmonares. Esta última representa um obstáculo à ejeção do ventrículo direito. A conseqüência natural é a hipertrofia do ventrículo direito com redução da fração de ejeção dessa câmara, diminuição de sua complacência e aumento de pressão diastólica. O esvaziamento do átrio direito para o ventrículo direito torna-se então dificultoso, repercutindo sistemicamente. Como o átrio direito é uma cavidade de grande complacência, de início ocorre amortecimento das pressões diastólicas; por isso, a desadaptação sistêmica é mais tardia.

Na estenose mitral grave, a pressão nas veias e capilares pulmonares aumenta, mesmo em repouso. Essa hipertensão capilar pulmonar produz congestão pulmonar, com redução da área útil para as trocas gasosas. O aumento da pressão em átrio esquerdo é acompanhado por aumento concomitante e proporcional da pressão arteríolo-capilar pulmonar. Pressões arteriais pulmonares superiores a 25 a 30mmHg são mal toleradas, pois superam os valores da pressão coloidosmótica plasmática e produzem extravasamento de plasma para a região intersticial pulmonar. Além de dificultar a troca gasosa, há redução da complacência do parênquima pulmonar. A manifestação clínica dessas alterações é o surgimento da dispnéia, inicialmente apenas aos exercícios e posteriormente em repouso. Essa dispnéia pode ser descrita como difusional, distributiva e restritiva. É difusional, pois o edema intersticial aumenta a distância de contato entre o oxigênio e as hemácias nos capilares alveolares. É distributiva, por comprometer, por ação da gravidade, inicialmente as bases dos campos pulmonares. É restritiva em conseqüência da redução da complacência pulmonar. Em fase avançada da desadaptação da doença, há extravasamento plasmático importante para dentro dos alvéolos, tornando a dispnéia mais intensa por mecanismo obstrutivo.

Na estenose mitral de longa duração, os vasos pulmonares sofrem alterações estruturais e funcionais. Observamos hipertrofia e fibrose da camada média das arteríolas pulmonares, como resposta à sustentada elevação de pressão nos capilares, nas arteríolas e na artéria pulmonar. Como conseqüência, ocorre um obstáculo à ejeção de sangue do ventrículo direito para a artéria pulmonar. Essa hipertrofia aumenta a resistência arteriolar pulmonar e dificulta o esvaziamento do ventrículo direito. Mas

essa mesma hipertrofia, ao aumentar a resistência dos vasos pré-capilares, reduz a pressão nos capilares pulmonares, com falsa melhora dos sintomas. Nessa fase, o alívio da pressão em átrio esquerdo após correção cirúrgica da estenose repercute em arteríolas pulmonares, que reverte a hipertrofia vascular.

Entretanto, a persistência de valores elevados da pressão em capilares pulmonares por tempo prolongado ocasiona alterações degenerativas das camadas interna e média das arteríolas pulmonares, com hipertrofia muscular. Há redução mais acentuada do fluxo sanguíneo por esses vasos arteriulares, com alívio da pressão capilar. A resistência aumentada à ejeção do ventrículo direito é fixa. A resistência vascular aumentada é o mecanismo adaptador, durante a evolução natural da doença, para aliviar os sintomas de dispnéia, decorrentes da hipertensão capilar pulmonar. Porém, o obstáculo a ser vencido pelo ventrículo direito durante a fase sistólica hipertrofia sua musculatura. Na seqüência evolutiva há dilatação da câmara, com redução da fração de ejeção. É nessa fase mais tardia da história natural da doença estenose mitral que surgem as manifestações de congestão sistêmica.

INSUFICIÊNCIA MITRAL

O comprometimento de qualquer uma ou mais das estruturas que compõem o aparelho valvar mitral pode ocorrer de forma aguda, ou ser de lenta instalação. Conseqüentemente, a aproximação e o perfeito ajuste das bordas das válvulas durante todo o período de ejeção estarão prejudicados, causando a insuficiência mitral por permitir que um certo volume de sangue reflua do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo.

Na insuficiência mitral, tanto na forma aguda, como na crônica, o refluxo de sangue para o átrio esquerdo, durante a sístole ventricular, representa volume subtraído daquele que deveria compor o volume sistólico para a circulação sistêmica. O débito cardíaco assim reduzido ativa receptores específicos, os mecanorreceptores, principalmente na raiz da aorta e no seio carotídeo, exacerbando a atividade do sistema neuro-humoral. Na forma aguda da doença, há predomínio de ação do sistema nervoso simpático, que provoca aumento da resistência dos vasos de complacência. Na forma crônica, é mais evidente a ação de mecanismos neuro-humorais, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do hormônio antidiurético, que atuam sobre os túbulos renais distais, retêm fluido e expandem o volume circulante, como forma de compensação ao débito cardíaco reduzido pela insuficiência mitral.

Mediante essa ação hormonal, uma certa sobrecarga de volume é imposta ao ventrículo. De fato, durante a diástole, o volume oriundo das veias pulmonares será drenado para o ventrículo esquerdo. Na forma aguda, esse volume é acrescido àquele oriundo do sistema venoso vasoconstrito pela atividade do sistema nervoso simpático. Na forma crônica, é acrescido ao volume retido por ação dos mecanismos neuro-humorais. A esse conteúdo, já aumentado, soma-se o volume correspondente ao refluxo pela valva mitral insuficiente. Essa sobrecarga é um mecanismo compensatório para a manutenção de um débito cardíaco adequado, compensando a fração de volume sistólico que reflui para o átrio esquerdo durante a sístole ventricular. O maior volume diastólico no átrio distende as miofibrilas e desencadeia os mecanismos da lei de

Frank-Starling, com resultante aumento do desempenho de ejeção ventricular. A maior tensão diastólica, provocada pela sobrecarga de volume, na forma crônica, é estímulo para a formação de novas proteínas contráteis, os sarcômeros, dispostos de forma geométrica linear, em série. Na instalação aguda não há tempo hábil para a atuação eficiente desse mecanismo.

Estudos recentes das modificações biocelulares indicam que a tensão diastólica aumentada, bem como as catecolaminas presentes na circulação, durante a fase de adaptação do ventrículo, ativam a fosfolipase C. Essa enzima hidrolisa o fosfatidilinositol, originando os fosfatos de inositol (bi e trifosfatos) e um diglicerídeo, o diacilglicerol. O trifosfato (PI³) libera íons cálcio do sistema tubular celular. Esses íons cálcio, na presença do diacilglicerol, estimulam a fosfoquinase C a fosforilar e modificar outras proteínas. Essas proteínas atravessam a membrana nuclear e estimulam genes rápidos (nucleares), como o C Fos e C Jun, e outros genes mais lentos que produzem o DNA e o RNA. Estes são mensageiros ribossômicos nucleares, que mobilizam cadeias de aminoácidos contráteis, formando novas miofibrilas que se dispõem geometricamente em série. Há também, por esse mesmo mecanismo, formação de outros elementos constituintes do citoplasma, como ribossomas e mitocôndrias.

Durante a sístole ventricular, a força resultante da contração de cada sarcômero é transferida para a massa de sangue contida na cavidade ventricular esquerda, deslocando-a com determinada velocidade em direção às valvas mitral e aórtica, gerando-se uma determinada quantidade de energia cinética.

O elemento essencial da insuficiência mitral é este aumento de volume a ser deslocado do ventrículo esquerdo, o que implica numa modificação da força de impulsão gerada pelos sarcômeros. Em condições normais, apenas a aorta atua como resistência a esta força. Mas na insuficiência mitral, a resistência é representada pela somatória das resistências aórtica e atrial esquerda. Como estas resistências estão em paralelo, a resistência global tem intensidade *menor* do que cada uma das parcelas da fórmula, quando medida de forma isolada.

Conseqüentemente, a pressão sistólica medida na cavidade ventricular apresenta valores fisiológicos ou até mesmo reduzidos. Portanto, o trabalho cardíaco é facilitado apesar do maior volume mobilizado. O estresse sistólico na parede do ventrículo esquerdo permanece em níveis semelhantes aos fisiológicos. Não há dissipação da energia cinética contida na massa de sangue em movimento. As condições hemodinâmicas da fase aguda da doença podem ser analisadas ao observarmos as condições de carga. Na insuficiência mitral de instalação aguda, o maior volume diastólico desencadeia os mecanismos de Frank-Starling, resultando em sarcômeros que geram maior força contrátil. Esta, associada à pós-carga fisiológica ou até reduzida, torna o desempenho cardíaco muito efetivo. Nessa fase, o que caracteriza a disfunção ventricular é a tensão diastólica aumentada sobre suas paredes. A fração de ejeção estará aumentada e volume residual normal. Entretanto, podem ocorrer sinais clínicos de congestão pulmonar, conseqüentes ao refluxo de sangue para a átrio esquerdo e veias pulmonares. O edema agudo de pulmão e choque cardiogênico são freqüentemente observados. A estabilização clínica deve ser tentada nesta fase, enquanto se completam os preparativos para o tratamento cirúrgico, cuja indicação é absoluta.

Na insuficiência mitral de evolução crônica, ultrapassada a fase aguda da doença, ou quando esta se instala de modo progressivo e insidioso, os mecanismos adaptadores podem manter condições hemodinâmicas estáveis, tanto em repouso quanto no exercício por períodos muito prolongados. Quando o comprometimento do tecido valvular ocorre na infância ou adolescência, as repercussões da desadaptação só vão se manifestar em torno da quinta ou sexta década de vida. Na ausência de manifestações, a qualidade de vida é geralmente satisfatória. O maior volume telediastólico é responsável pela pressão diastólica final elevada. A tensão diastólica aumentada durante a fase de adaptação representa estímulo para a formação de proteínas contráteis dispostas de forma linear. São acrescentados novos sarcômeros em série, mantendo-se a relação sarcômero-mitocôndria. Simultaneamente, forma-se mais tecido colágeno e elástico, melhorando a distensibilidade da parede ventricular, com melhor acomodação do volume diastólico mais elevado. É a fase de dilatação excêntrica do coração e de remodelação ventricular, mantendo-se a pressão diastólica normal. Essas unidades motoras neoformadas, fontes geradoras de força contrátil, associam-se de modo permanente e há um maior distanciamento no acoplamento das miofibrilas, o que vai imprimir maior força e velocidade ao deslocamento da massa sangüínea, durante a sístole. Assim é compensada a fração do volume desviado para o átrio esquerdo. Enquanto isso ocorrer, caracteriza-se a fase de adaptação da doença. Da mesma forma como ocorre na instalação aguda da doença, as duas vias de saída do ventrículo esquerdo oferecem resistências que equivalem a forças que se opõem à força motriz do ventrículo esquerdo. Sua resultante, como já se viu, é igual ou menor que a resistência oferecida pela câmara aórtica, em condições fisiológicas. É essa situação que garante a continuidade do movimento do sangue (embora nem todo ele seja destinado à aorta), impedindo que ocorra desaceleração do movimento e dissipação da energia contida nessa massa em deslocamento. O resultado será a manutenção do débito cardíaco com a tensão sistólica ou estresse sistólico em valores fisiológicos.

A massa ventricular se mantém inalterada, e essa adaptação pode ser mantida durante anos, permanecendo o paciente assintomático, mesmo aos exercícios. Entretanto, quando a lesão valvar não é estática, há um contínuo crescimento da parede ventricular para manter adequado o volume sistólico. A longo prazo, esse processo leva ao declínio da função ventricular. A deterioração dos pacientes com insuficiência mitral crônica não é plenamente percebida. No entanto, a incapacidade de se formarem novos sarcômeros que mantenham a disposição geométrica linear, e a exaustão da matriz geradora da enzima mitocôndria ATPase, presentes nas novas miofibrilas, podem ser as responsáveis pela eventual redução do trabalho cardíaco efetivo. A deterioração sistólica se associa a maior retenção de volume, conseqüência de exacerbação dos mecanismos compensatórios. O maior volume ventricular aumenta a tensão na parede do ventrículo esquerdo durante a diástole como resultado da imperfeita capacidade adaptativa. Por sua vez, o aumento do volume representa uma carga maior a ser mobilizada pelas unidades motoras miocárdicas, incapacitadas de gerar mais força. Nessa fase de desadaptação, cresce o valor resultante das resistências. A soma das resistências que são impostas ao movimento do sangue pelas duas câmaras aórticas e átrio esquerdo, diante do volume ventricular exagerado, passa a impor maior resistência ao esvaziamento do ventrículo esquerdo.

Diante dessas modificações, há redução da velocidade de deslocamento da massa de sangue. A energia dissipada para a parede do ventrículo esquerdo resulta em aumento do estresse sistólico. Nessa fase de desadaptação, a espessura da parede relativa ao raio diminui. O início da instalação dessas modificações hemodinâmicas, anatômicas e histológicas coincide com o surgimento dos sintomas clínicos, considerados como os maiores marcadores para o momento da correção cirúrgica, pois a partir desse evento ocorre evidente e acentuada piora na qualidade de vida.

INSUFICIÊNCIA AÓRTICA

O aparelho valvar aórtico é constituído por três válvulas de tamanhos semelhantes. Pelo aspecto anatômico são denominadas semilunares, posterior, direita e esquerda, conforme a sua disposição. Na insuficiência aórtica, modificações de suas estruturas que impeçam o perfeito ajuste de suas bordas durante o período diastólico ventricular determinam o aparecimento de refluxo de sangue da câmara aórtica para o interior do ventrículo esquerdo, produzindo uma sobrecarga de volume. O acometimento das estruturas valvares ocorre por doença primária dos folhetos aórticos ou das paredes da raiz da aorta, ou por ambas as situações. A disfunção se instala de forma aguda ou lenta, dita crônica. Em qualquer das situações, o volume mobilizado pelo ventrículo é maior do que o normal. O volume que reflui da aorta para o ventrículo esquerdo durante o período diastólico representa fração de volume que é subtraída do volume sistólico. Portanto, o efeito hemodinâmico primário da insuficiência aórtica é representado por uma redução do volume sistólico efetivo, em virtude do refluxo de uma fração desse volume retornando ao interior da cavidade ventricular.

Na insuficiência aórtica aguda, a redução do volume sistólico, com correspondente redução do débito cardíaco, representa estímulo adequado para os barorreceptores da raiz da aorta e do seio carotídeo. A resposta se faz por intermédio do sistema nervoso autonômico, e o resultado é um aumento da resistência vascular sistêmica e uma redução da capacidade venosa. A venoconstrição e a redução da capacidade venosa aumentam o retorno de sangue venoso ao átrio e ventrículo esquerdos. Esse retorno venoso aumentado soma-se ao volume de refluxo através das válvulas incompetentes, com aumento do volume diastólico final, que atua como mecanismo compensatório.

Essa sobrecarga de volume imposta ao ventrículo esquerdo tem por objetivo restaurar o volume sistólico adequado, na medida em que aumenta a tensão diastólica desenvolvida sobre a parede ventricular e aciona os mecanismos Starling. O aumento de tensão diastólica é também estímulo que induz replicação das proteínas contráteis dispostas em série com alongamento das fibras musculares. Esse efeito soma-se ao efeito Starling, aumentando a força contrátil do ventrículo. Resulta uma hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, cuja principal característica é o aumento acentuado da cavidade ventricular esquerda. No entanto, ocorre também aumento da espessura da parede ventricular, de modo que mantém-se a relação entre espessura e cavidade. Portanto, mantém-se normal a tensão diastólica.

O aumento da resistência vascular arterial é a resposta ao estímulo autonômico como mecanismo compensador para ajuste da desproporção entre conteúdo e continente arterial, causada pelo refluxo valvar. Entretanto, essa resposta compensatória atua também de maneira negativa, dificultando a ejeção ventricular sistólica e forçando ainda mais o refluxo pela válvula insuficiente. Durante a sístole ventricular, a resultante da soma das forças com que cada sarcômero se contrai é transmitida para a massa de sangue ventricular, deslocando-o com determinada velocidade. Em consequência dos mecanismos Starling e do aumento de força contrátil, a massa sangüínea em movimento contém energia potencial e cinética em níveis superiores aos normais. Diferentemente do que ocorre na insuficiência mitral, o aumento de volume ventricular é deslocado para uma única câmara, a aorta, que, embora elástica, não tem condições de se adaptar ao volume e à energia total superiores aos fisiológicos.

A sobrecarga de volume imposta ao ventrículo esquerdo, na fase aguda da doença, é menor do que a observada na fase crônica. Entretanto, é suficiente para que a aorta apresente uma resistência maior ao deslocamento do fluxo. Essa resistência a ser vencida equivale a uma força que se opõe àquela que impulsiona a massa de sangue. Há desaceleração no movimento, resultando em transformação de parte da energia cinética em potencial, lateral, gerando tensão sistólica na parede do ventrículo esquerdo e da aorta. A intensidade da força gerada e a resistência imposta pela aorta dependem da força com que o maior volume ventricular é movimentado e da elasticidade da aorta. Essa força, contrária ao movimento, acumula-se na massa sangüínea ventricular e resulta no aumento da pressão arterial sistólica.

Por outro lado, o enrijecimento da aorta e o refluxo diastólico determinam uma queda muito intensa de pressão arterial durante a diástole. Essa queda será tanto maior quanto maior for o grau da insuficiência valvar. Na condição limite, a pressão aórtica tende a se igualar à pressão diastólica ventricular. Em um ventrículo normal, a pressão diastólica ventricular é próxima de zero, mas na insuficiência aórtica as condições diferem. A insuficiência aórtica é uma patologia onde coexiste sobrecarga mista de pressão e volume. Nessa fase, o trabalho cardíaco está aumentado, e o volume líquido mobilizado é maior que o fisiológico. Entretanto, o desempenho cardíaco é pouco efetivo, registrando-se maior volume residual. Conseqüentemente, há aumento da pressão diastólica ventricular final, como resultado da desproporção entre continente e conteúdo ventriculares.

A elevação da pressão diastólica ventricular acaba por se refletir sobre a pressão atrial esquerda, dificultando a drenagem pulmonar com conseqüente congestão pulmonar e o surgimento de sintomas clínicos. Se o paciente superar a fase de instalação aguda do defeito valvar, ou se a doença for de instalação lenta, serão as tensões sistólica e diastólica estabelecidas na parede ventricular os estímulos para a ativação dos mecanismos adaptadores da insuficiência aórtica crônica.

Na insuficiência aórtica crônica, o refluxo de volume para o ventrículo esquerdo durante o período diastólico representa uma fração de volume subtraída ao volume sistólico. Nesse caso, além da exacerbação do sistema neurosimpático, que determina aumento da resistência vascular total, há também exacerbação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, neuro-hormônios que atuam retendo e expandindo o volume

circulante. Como já vimos, a tensão desenvolvida pela parede do ventrículo esquerdo no momento da sístole ventricular é estímulo desencadeador das alterações celulares, que atuando de forma isolada, ou em associação com o sistema neuro-humoral — noradrenalina, aldosterona e angiotensina — resultam na remodelação do ventrículo esquerdo, provocando hipertrofia de sua parede. A remodelação do ventrículo depende da formação de novas proteínas contráteis, dispostas principalmente em série, como já foi discutido.

A hipertrofia cardíaca concêntrica é resposta à sobrecarga de pressão. A dilatação excêntrica é a resposta à sobrecarga de volume. A angiotensina II parece ser a substância polipeptídica com maior influência na geração da cascata de eventos que resultam na hipertrofia concêntrica do músculo cardíaco. As novas unidades motoras, geradoras de força auxiliar, que se contrapõem à resistência oferecida pela aorta, desde que atuantes de forma adequada, reduzem a tensão sistólica desenvolvida na parede do ventrículo. A tensão diastólica, por sua vez, é estímulo biocelular para a síntese de novos sarcômeros que se dispõem em série, resultando na dilatação excêntrica do ventrículo esquerdo.

A tensão diastólica, juntamente com a angiotensina II e a aldosterona, regula a proliferação concomitante de fibroblasto e a síntese do colágeno, com melhora na complacência ventricular. Essa é uma alteração característica da forma crônica da doença. Embora a massa ventricular esteja aumentada, o ventrículo esquerdo tolera relativamente bem a sobrecarga de volume a ele imposta, de modo que a pressão diastólica final se mantém dentro de limites fisiológicos. É a fase de compensação da doença. A maior força contrátil gerada pelos sarcômeros distendidos (mecanismos Starling), associada à força gerada pelas unidades contráteis neoformadas em série, acrescida da força auxiliar oferecida pelas proteínas contráteis em paralelo, aumenta a energia cinética, imprimindo maior velocidade ao movimento do fluxo sanguíneo.

A insuficiência aórtica crônica permanece bem adaptada enquanto o volume sanguíneo transferido para a câmara aórtica for adequado à manutenção do débito cardíaco, e enquanto a tensão sistólica mantiver valores próximos da normalidade. Assim, não haverá desvio de energia cinética para energia lateral, conseqüente à desaceleração do movimento: a tensão sistólica ou estresse circunferencial desenvolvido na parede do ventrículo esquerdo é calculado pela expressão simplificada da Lei de Laplace.

$$T = \frac{P \cdot R}{2E}$$

onde P é a pressão transmural, R é o raio e E a espessura da parede ventricular. Os aumentos de pressão sistólica e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo são compensados pelo aumento da espessura ventricular, de modo que a tensão sistólica permanece normal. O volume sistólico final, expressão hemodinâmica da capacidade de esvaziamento do ventrículo esquerdo, e a pressão diastólica final também permanecem dentro de limites fisiológicos. A fração de ejeção é normal ou até supranormal, como conseqüência da sobrecarga de volume.

A insuficiência aórtica apresenta, desde logo, uma característica que permite seu diagnóstico precoce: o refluxo diastólico, da aorta para o ventrículo, significa que as duas câmaras estão em comunicação durante todo o ciclo cardíaco. Conseqüentemente, a pressão aórtica, e, por ex-

tensão, a pressão arterial periférica, refletem em parte a pressão ventricular. Como o volume de ejeção é geralmente supranormal, para compensar o refluxo, a pressão sistólica tende a ser mais elevada que o normal. Por outro lado, como aorta e ventrículo ficam em comunicação durante a diástole, a pressão diastólica aórtica tende a valores anormalmente baixos. Essa característica, de hipertensão sistólica moderada com hipotensão diastólica acentuada, impõe a obrigação de investigação cuidadosa da função valvar aórtica.

A fração de ejeção, como vimos, é normal ou até supranormal, graças à sobrecarga de volume. Em virtude da eficiência dos mecanismos adaptadores, pacientes com insuficiência aórtica permanecem assintomáticos por período de tempo prolongado, desfrutando de boa qualidade de vida, sem imposição de limitação física. O trabalho cardíaco é considerado eficiente enquanto a força gerada pela contração dos sarcômeros em série puder se associar a outra força, gerada pelos sarcômeros em paralelo, proporcionando força suficiente para equilibrar a resistência imposta pela aorta.

Mas a lesão aórtica não é estática. O defeito valvar progride, apesar da estabilidade hemodinâmica e clínica. O refluxo mantém os mecanismos adaptadores em atividade. No decorrer do tempo, as mesmas modificações compensatórias tornam-se responsáveis pela descompensação hemodinâmica. A isquemia miocárdica destaca-se como o principal fator desencadeante da descompensação. O decréscimo da densidade capilar coronária em relação ao aumento contínuo da massa muscular miocárdica tem conseqüências, pois acrescenta-se à hipoperfusão da parede do ventrículo esquerdo, decorrente da elevação da pressão diastólica final. O fluxo coronário inadequado, com conseqüente hipoxia da parede do ventrículo esquerdo, é um dos fatores que limitam o contínuo crescimento da massa cardíaca e transformam o tecido colágeno elástico em outro, mais rígido. As conseqüências diretas são a diminuição da força gerada pelo sarcômero e a redução da complacência ventricular, uma vez que a hipoxia limita a capacidade de proliferação celular.

A queda do débito cardíaco, inicialmente não perceptível de forma clínica, pode acionar de maneira mais vigorosa os mecanismos neuro-humorais. A conseqüente retenção de maior volume, pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumenta ainda mais o volume diastólico final, piorando a sobrecarga de volume. O maior volume diastólico, contido numa cavidade menos elástica, é responsável, nessa fase, pelo desenvolvimento de pressão diastólica aumentada e de maior tensão diastólica. Esta é apontada por Grossmann como estímulo para a formação de mais fontes protéicas contráteis. Entretanto, diante das condições de hipóxia e hipertrofia mista, os novos sarcômeros se distribuem de forma geométrica irregular e, ao se contraírem, encontram espaço físico útil reduzido. Desenvolvem, por conseguinte, trabalho menos efetivo. A hipertrofia concêntrica passa a predominar sobre a excêntrica, com progressivo aumento também da tensão sistólica na parede ventricular.

A equação de Laplace evidencia o aumento da tensão sistólica, resultante da desadaptação ventricular. Os aumentos da pressão sistólica e do raio do ventrículo não são mais equilibrados por aumentos correspondentes de espessura ventricular. O progressivo aumento do volume residual, conseqüente ao menor débito cardíaco, associado ao aumento da pressão diastólica, dificulta o esvaziamento ventricular. A instalação

dos sintomas da insuficiência cardíaca é insidiosa. A intolerância às atividades físicas culmina com a deterioração da qualidade de vida. As manifestações de desadaptação, expressas por dispnéia e cansaço, são observadas em torno da quarta e quinta décadas da vida.

ESTENOSE AÓRTICA

A abertura inadequada e incompleta dos folhetos da valva aórtica, assim como a redução das dimensões das estruturas supra e infravalvares aórtica são condições adversas à vazão sistólica do ventrículo esquerdo. Considera-se significativa a redução da área valvar aórtica quando esta atinge valor inferior a 50% do normal (3 a 4cm²).

Durante a sístole ventricular, a reduzida dimensão da área de saída do ventrículo esquerdo oferece importante resistência adicional ao fluxo e provoca a transformação de uma fração da energia cinética contida na massa de sangue em energia potencial. Ao se dissipar sobre a musculatura miocárdica, esta energia potencial acrescenta-se à tensão sistólica ou pós-carga. Já foi visto que todas as forças que se opõem ao movimento do fluido são forças de atrito viscoso. Na estenose aórtica, a resistência ao fluxo eleva-se em virtude da passagem do sangue em alta velocidade pelo orifício reduzido. A resistência hidráulica é consequência exclusiva da área de vazão, mas as forças necessárias para vencer esta resistência dependem também do volume de sangue que atravessa o orifício, em última análise da força com que os sarcômeros se contraem. Esta interação de resistência elevada e força elevada é a responsável pela hipertensão ventricular durante a sístole. A dissipação energética que ocorre no trânsito pela valva estenótica reflete o aparecimento de um gradiente de pressão entre ventrículo e aorta. Portanto, na estenose aórtica, as duas câmaras, ventrículo esquerdo e aorta deixam de se comportar durante a ejeção como vasos perfeitamente comunicantes. A pressão sistólica ventricular não é totalmente transferida para a câmara aórtica.

A tensão desenvolvida na parede do ventrículo esquerdo durante a sístole ventricular é tida como o desencadeante mecânico das alterações biomoleculares e celulares, que atuam de forma isolada ou em associação com o sistema neuro-humoral, ocasionando a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. As novas proteínas contráteis se dispõem em paralelo. Essas novas unidades, ao se contraírem, geram uma força adicional, cuja magnitude deve ser suficiente para equilibrar a resistência oposta pela valva estenótica. A hipertrofia é a resposta natural do miocárdio à sobrecarga de pressão e, enquanto mantiver em equilíbrio o estresse sistólico, a força contrátil será suficiente para manter o débito cardíaco adequado. Essa é a fase compensada da doença. Como na insuficiência aórtica, a fórmula de Laplace simplificada é utilizada para o cálculo da tensão sistólica da parede, conforme já demonstrado.

Enquanto esses mecanismos de adaptação estiverem atuando de forma eficiente, o aumento da massa ventricular será proporcional ao aumento da pressão sistólica, e a tensão da parede se manterá dentro de valores fisiológicos, apesar da presença da barreira valvar.

Nessa fase compensada, o tecido colágeno, cuja síntese é também estimulada pela angiotensina II, passa a ocupar todos os espaços ao lon-

go e ao redor das artérias coronárias e entre as fibras musculares. O tecido colágeno inicialmente é do tipo reativo e elástico e amortece a tensão na parede do ventrículo esquerdo, na fase diastólica.

O volume diastólico na fase adaptada é praticamente normal; apesar do aumento da massa ventricular a pressão diastólica conserva-se inalterada ou pouco aumentada, quando comparada com os valores de corações normais. Enquanto o ritmo sinusal persistir, a contração mais vigorosa do átrio esquerdo facilita o seu esvaziamento. Essa é a importância da manutenção do ritmo sinusal. Graças à ação desses mecanismos de adaptação, a expectativa e qualidade de vida são boas por tempo prolongado, ocorrendo a descompensação mais tardiamente.

O tempo médio para a descompensação depende da patologia causadora da doença. A valva aórtica bicúspide, presente na estenose aórtica congênita, provoca o surgimento de sintomas clínicos em torno da terceira década de vida. Quando a patologia é a doença reumática degenerativa e calcificação, a desadaptação poderá ocorrer na quinta, sexta ou sétima décadas.

Mais uma vez, é importante notar que a estenose aórtica, não é lesão valvar estática. Exige contínuo crescimento da parede ventricular, a fim de manter o estresse sistólico sob equilíbrio. Assim como ocorre na insuficiência aórtica, a capacidade de serem formados novos vasos capilares coronários não acompanha o ritmo de crescimento da massa cardíaca. O resultado será o decréscimo da densidade de vasos, em relação à massa miocárdica. A nutrição do músculo cardíaco torna-se deficiente, pois a contração contra uma resistência aumenta as necessidades de oxigênio e nutrientes pela fibra miocárdica. A hipoperfusão resultante tem sido apontada como um dos fatores limitantes da progressiva hipertrofia da parede e, conseqüentemente, da diminuição da força auxiliar. O regime de hipóxia relativa contribui de igual modo para reduzir a elasticidade do tecido conjuntivo, tornando-o mais fibroso, e o ventrículo esquerdo menos complacente (tecido fibroso tipo III) contribui ainda mais para a hipoperfusão e elevação da pressão diastólica, por comprimir a microcirculação coronária.

A perda da força extra e a conversão de parte da energia cinética em energia potencial, são as maiores conseqüências, nessa fase, da redução da capacidade de replicação dos sarcômeros em paralelo. A fração de energia dissipada pela parede ventricular, com aumento da tensão sistólica diante do regime de hipoxia, não atua mais como gatilho para a replicação de novos sarcômeros. As forças de atrito passam a ser equilibradas, de forma inadequada, pela força extra mais reduzida.

A conseqüente queda do débito cardíaco aciona os mecanismos neuro-humorais (renina-angiotensina e aldosterona), mesmo que não haja manifestações clínicas. Esses mecanismos, que têm por objetivo reter maior volume de sangue, ao se somar ao volume residual sistólico aumentado, compõem o maior volume diastólico. A meta é obter um volume sistólico satisfatório, quando a hipertrofia concêntrica é inadequada, através do maior distanciamento entre as miofibrilas, o que resulta, pelos mecanismos descritos por Frank-Starling, em maior força contrátil.

Por sua vez, o maior volume, acomodado em uma cavidade ventricular com paredes pouco complacentes, impõe uma maior tensão diastólica. Esse é o mecanismo, apontado por Grossmann, que atua como estímulo gerador de novas fontes protéicas contráteis dispostas de for-

ma geométrica linear. Essa fase é a de dilatação excêntrica do coração, a qual é pouco eficiente. Durante sua instalação, o paciente pode se tornar sintomático, com comprometimento da reserva do miocárdio. As novas formas protéicas contráteis, como ocorre na insuficiência aórtica, acabam por se dispor de forma geométrica irregular, que ao se contraírem, encontram espaço físico útil mais reduzido, tornando o trabalho cardíaco pouco efetivo.

Na estenose aórtica descompensada, ao desempenho cardíaco pouco eficiente se associa a dificuldade de relaxamento do miocárdio durante a diástole. Esta ocorre pela presença da fibrose reparadora e pela menor atividade da enzima miosina ATPase presente nas novas miofibrilas, que em regime de hipoxia torna deficiente a recaptação do cálcio pelo retículo sarcoplasmático. Com a hipertrofia excêntrica inicia-se a fase de descompensação hemodinâmica. A fração de ejeção, o volume sistólico final, o débito cardíaco e as dimensões diastólicas do ventrículo esquerdo, quando analisados por diversos métodos, apresentam-se alterados. Quando à fórmula de Laplace são aplicados os novos valores medidos, confirma-se o aumento da tensão sistólica. A partir do momento em que o paciente torna-se sintomático, a qualidade de vida piora e há redução na expectativa de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analysis of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy. A review. *J Am Coll Cardiol.* 7:1140-59, 1986.
2. Braunwald E. Valvular heart disease. In: Braunwald, E (ed.). *Heart disease.* PH Cadelfphia, WB Saunders, pp. 1.023-92, 1988.
3. Carabello BA. Conceitos modernos sobre doenças cardiovasculares. *Regurgitação Mitral.* 7:1-16, 1989.
4. Cheitlin MD, Arde hall A. Acute valvular. Regurgitation. In: Parley WW, Chatterjee K. *Cardiology.* Philadelphia, Lippincott-Raven. V. 2, Cap. 31. p. 1 a p. 13, 1996.
5. Chizner MA, Pearle D L, de Leon ACJr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J.* 99:419-24, 1980.
6. Cicogna AC. Patogenia da hipertrofia cardíaca. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo.* 4:328-38, 1994.
7. Dallen JE. Mitral stenosis. In: Dallen JE. e Alfred Jn (eds.) *Valvular heart disease.* First ed. Boston, Little Brown and Company. pp. 41-95, 1981.
8. Ferrans VJ. Morphology of the heart in hypertrophy. *Hosp Pract.* 18:67-74, 1983.
9. Gash AK, Carabello BA, Cefrin D, e Spann JF. Left ventricular ejection performance and systolic muscle function in patients with mitral stenosis. *Circulation.* 67:148-55, 1983.
10. Goldschlager N, Pfeifer J, Cohn K, et al. The natural history of aortic regurgitation: A clinical and hemodynamic study. *Am J Med.* 54:577-601, 1973.
11. Greenberg BH. Medical therapy for patients with aortic insufficiency. In: Carabello, BA. (ed.) *Cardiology clinics.* W.B. Saunders Company. Phyladelphia, pp. 255-70, 1991.

12. Grinberg M, Rossi EG. Valvopatia mitral. In: Barreto ACP, Sousa AG. (eds.) SOCESP Cardiologia, Atualização e Reciclagem. Atheneu, pp. 440-446, 1994.
13. Grinberg M. Consenso sobre conduta em valvopatia. Rev. Soc. Cardiol. Est. São Paulo 6:378-90, 1996.
14. Krieger JE. Biologia molecular na hipertrofia cardíaca. Rev Soc Cardiol. 4:347-52, 1994.
15. Lavítola PL, Grinberg M. Insuficiência cardíaca congestiva nos hipertensos e valvopatas. In: Barreto ACP, Albanese FM, (eds.). Insuficiência cardíaca. Lab. Zambom, pp. 171-86, 1986.
16. Lindpaintner K, Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. Circ Res. 68:905-21, 1991.
17. Little RC. Physiology of the heart and circulation. Lindol, Chicago, Year Book Medical Publishers, pp. 145-71, 1978.
18. Matsubara BB. Alterações da função diastólica na hipertrofia ventricular esquerda. Rev Soc Cardiol Est de São Paulo, 4:339-46, 1994.
19. Medergorac I, Jacob R. Characterization of left ventricular collagen in the rat. Cardiovasc Res. 17:15-21, 1983.
20. Mirsky I. Elastic properties of the myocardium: a quantitative approach with physiological and clinical applications. In: Berne RM, (ed.) Handbook of physiology. Section 2. The cardiovascular system. Vol. 1. The Heart Bethesda Md. American Physiological Society, pp. 497-532, 1979.
21. Moraes AG. Desempenho ventricular. In: Souza JEMR, Batlouni M, Jatene AD, (eds.) Insuficiência coronariana. Ed. Sarvier. SP Brasil, pp. 9-15, 1984.
22. Morbin E. Miosin-Isoenzymes in cardiac review. Perspectives in cardiovasc Res. 8:73-81, 1983.
23. Rapaport E. Natural history of aortic and mitral valve disease. Am J Cardiol. 35:221-31, 1975.
24. Saragoça MA. A hipertrofia ventricular esquerda e sua reversão. Arq Bras Cardiol. 58:345-51, 1992.
25. Selzer A, Cohn K. Natural history of mitral stenosis. A review. Circulation, 45-62, 1972.
26. Sonnenblick EH, Ross JJ, Covell J W, et al. The ultrastructure of the heart in systole and diastole: changes in sarcomere lenth. Circ Res. 21:423-31, 1967.
27. Tarasoutchi F, Grinberg M. Insuficiência aórtica crônica. Peculiaridades fisiopatológicas e clínicas. Arq Bras Cardiol. 64:417-8, 1995.
28. Tomarrek RJ, Schalla KA, Marcus ML, et al. Coronary angiogenesis during long-term hypertrophy and left ventricular hypertrophy in dogs. Circ Res. 65:352-9, 1989.
29. Weber KT. Hypertensive heart disease: lost equilibrium between parenchyma and stroma. Heart Failure. 10:156-61, 1994.
30. Zile MR. Chronic aortic and mitral regurgitation. In: Carabello BA, (ed.) Cardiology clinics — valvular heart disease. Philadelphia WB Saunders Company, pp. 239-53, 1991.



CAPÍTULO 5

Fisiopatologia da Circulação Coronariana

Antonio Carlos P. Chagas

INTRODUÇÃO

O coração humano é irrigado pelas artérias coronárias, direita e esquerda, que se originam 7 a 10mm acima das cúspides aórticas. As duas artérias, bem como suas ramificações principais, correm pela superfície epicárdica, emitindo ramos para o interior do miocárdio, originando a rede capilar. Existem cerca de 4.000 capilares por mm² de seção transversal do miocárdio, o que dá uma relação de 1:1 de capilar por fibra muscular. Nem todos os capilares encontram-se abertos ao mesmo tempo, pois os esfíncteres capilares exercem uma função reguladora.

A artéria coronária direita nasce no seio de Valsalva direito e acompanha o sulco atrioventricular direito. Em 90% dos casos, a coronária direita é dita *dominante*, pois atravessa a *crux cordis* e se divide em duas, uma das quais segue o sulco descendente posterior enquanto a outra continua no sulco atrioventricular esquerdo. A artéria coronária direita dá origem a quatro ou cinco ramos ventriculares, os quais se dirigem ao ápex cardíaco. A artéria conal origina-se da artéria coronária direita em cerca dos 50% dos casos, em outros ela também possui um óstio independente no seio de Valsalva direito. A artéria do nó

sinusal é ramo da artéria coronária direita em aproximadamente 55% dos corações humanos. Nos restantes, emerge da artéria coronária esquerda. Outros ramos importantes da artéria coronária direita são a artéria do nódulo atrioventricular e a artéria de Kugel, ambas responsáveis pela irrigação do nódulo atrioventricular. Dessa forma, a artéria coronária direita irriga toda a parede livre do ventrículo direito, o terço posterior do septo interventricular, a parede inferior do ventrículo esquerdo e todo o átrio direito.

A *artéria coronária esquerda* é constituída por um curto segmento — o tronco — e logo se divide nas artérias descendente anterior e circunflexa. A artéria descendente anterior corre pelo sulco atrioventricular anterior, dando origem a vários ramos septais perfurantes e diagonais. A artéria circunflexa transita ao longo do sulco atrioventricular fornecendo ramos marginais, atriais, e em 10% dos casos dá origem à artéria descendente posterior, a qual vai até o ápice do coração pelo sulco interventricular posterior. A coronária esquerda irriga todo o átrio esquerdo, os dois terços anteriores do septo interventricular, a margem esquerda da parede livre do ventrículo direito, as paredes anterior e lateral do ventrículo esquerdo, podendo também nutrir a parede inferior do ventrículo esquerdo.

O fluxo coronário total no homem é em média 225ml/min e representa 4-5% do débito cardíaco, equivalendo a 0,8ml/g de miocárdio. A drenagem venosa se faz por três sistemas. O menor deles é representado pelas veias de Thebesius, que se situam principalmente no átrio e ventrículo direitos; nesse sistema a drenagem se faz diretamente para dentro das câmaras cardíacas. Outro sistema é constituído pelas veias cardíacas direitas, as quais são mais calibrosas e drenam diretamente para o átrio direito, recolhendo quase todo o sangue que irriga o ventrículo direito. A drenagem do ventrículo esquerdo é feita por veias superficiais que desembocam na grande veia cardíaca anterior, a qual se continua com o seio coronário; esse é o sistema de maior volume.

CIRCULAÇÃO COLATERAL

Circulação colateral é o sistema que se estabelece entre dois ou mais vasos sem rede capilar intermediária. A circulação colateral intracoronária ocorre entre ramos de um mesmo grande ramo epicárdico, e a intercoronária quando a comunicação se estabelece entre dois vasos independentes.

A presença de circulação colateral intercoronária foi observada em corações normais de mamíferos, havendo grande variação de espécie para espécie. No homem e no porco as colaterais situam-se mais freqüentemente no endocárdio; no cão elas são preferencialmente epicárdicas e bem desenvolvidas. Em condições normais, no homem, elas atingem diâmetro maior ou igual a 40mm, não apresentam camada muscular lisa, e não têm grande significado fisiológico; por outro lado, na presença de doença coronária obstrutiva, essas colaterais podem ser observadas por angiografia e têm considerável valor funcional. Obstruções coronárias de 90%, ou mais, induzem um aumento rápido do diâmetro de vasos colaterais. No cão, esse aumento de diâmetro acompanha-se de desenvolvimento da camada muscular em quatro a oito semanas. Grandes

colaterais podem desaparecer com a restauração do fluxo coronário; no entanto, reoclusões realizadas até 90 dias mais tarde voltam a revelar sua existência.

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento de circulação colateral em situações patológicas não são bem conhecidos. Tanto a isquemia quanto o gradiente pressórico entre vasos normais e obstruídos parecem ter importância, uma vez que a irrigação da área suprida de colaterais é mais deficiente nas camadas endocárdicas. O significado funcional da circulação colateral tem sido avaliado de várias maneiras. O fluxo retrógrado, proveniente de colaterais, após a oclusão coronária aguda varia de 8-36% do fluxo normal, no cão. Esse fluxo pode ser aumentado em até 40% sob a ação de drogas. Colaterais cronicamente desenvolvidas respondem também a drogas vasodilatadoras ou a taquicardia. Sabe-se hoje que 30-50% das oclusões coronárias silenciosas no homem não se acompanharam de déficit mecânico ventricular, sugerindo a presença de circulação colateral preexistente, capaz de proteger o miocárdio de modo muito efetivo.

Inversamente, estudos realizados em pacientes com oclusão da artéria descendente anterior demonstram (através de cintilografia miocárdica com ²⁰¹Tl), em situação de esforço físico, que a região anterior do miocárdio apresenta sinais de isquemia, mesmo na presença de circulação colateral. Outras regiões são melhor protegidas por circulação colateral. Em estudo recente, observou-se que quase metade dos pacientes com um a dois vasos ocluídos não tinham evidência histológica de infarto do miocárdio. Portanto, em certas áreas, ou situações, a circulação colateral pode ser adequada em repouso, mas insuficiente durante o exercício intenso; em outras verifica-se que a circulação colateral pode e deve ser proporcional à massa miocárdica envolvida pelo processo isquêmico. Sabe-se também (por intermédio de observações de pacientes infartados e submetidos a cineangiocoronariografia seriada) que a circulação colateral desenvolve-se ao longo do tempo após o infarto agudo do miocárdio. Infelizmente, porém, essa circulação colateral pós-infarto não protege a função mecânica ventricular imediatamente. Para ser imediatamente protetora, deve ser preexistente à oclusão.

CONCEITO DE RESERVA CORONÁRIA

Quando uma artéria coronária é reperfundida após um curto período de oclusão total, observa-se que o fluxo coronário aumenta em quatro a cinco vezes em relação ao fluxo basal. Semelhantes aumentos são também observados durante um exercício físico, ou uma estimulação com marca-passo, após injeção de drogas vasodilatadoras ou uso de contraste hiperosmolar. A esse aumento do fluxo denomina-se reserva coronária vascular. O fluxo máximo, a qualquer nível de pressão de perfusão, é essencialmente função da área seccional dos vasos de resistência. Quanto menor o número, ou o calibre, dos vasos resistivos, tanto menor será o incremento de fluxo acima do normal e, portanto, menor será a reserva coronária. Mas essa reserva será também menor em situações nas quais o fluxo coronário basal esteja aumentado, como na anemia, na hipertrofia ventricular esquerda, ou nos estados de hipercontratilidade ventricular.

REGULAÇÃO DA CIRCULAÇÃO CORONÁRIA

O fluxo coronário depende diretamente da diferença de pressão entre o lado arterial — aorta — e o lado venoso — átrio direito. No entanto, o fluxo varia inversamente com a resistência oferecida pelas coronárias e pelas estruturas adjacentes. Em condições normais, a resistência coronária total depende principalmente dos pequenos vasos, especialmente das arteríolas, enquanto que as grandes coronárias epicárdicas são responsáveis apenas por 2% a 5% da resistência total. A regulação do fluxo coronário ocorre por intermédio de fatores extrínsecos ao leito arterial e por outros fatores que influenciam intrinsecamente o tônus das artérias coronárias. Nestes se incluem os fatores neurais, metabólicos, farmacológicos, e o mecanismo de auto-regulação coronária. É importante mencionar que a regulação refinada do fluxo é uma necessidade vital para a regulação do coração, pois este normalmente extrai 75-80% do oxigênio que lhe é oferecido, e as necessidades de oxigênio da fibra miocárdica são atendidas fundamentalmente por ajustes no fluxo coronário. Nota-se assim que apesar de grandes variações do consumo miocárdico de oxigênio, a saturação de oxigênio no seio coronário permanece essencialmente estável, ou seja, 4-5 vol%.

FATORES EXTRÍNSECOS

O fluxo coronário não é uniforme durante o ciclo cardíaco e difere do observado nos leitos circulatórios comuns por ser predominantemente diastólico. O fluxo sistólico representa apenas 7% a 45% do fluxo diastólico. Por outro lado, o fluxo coronário total aumenta substancialmente durante a excitação ou durante períodos de exercício físico. O fluxo coronário está sujeito ao mecanismo de auto-regulação, isto é, permanece constante dentro de uma faixa extensa de variação de pressão arterial.

A predominância do fluxo coronário durante a diástole é devido à restrição imposta pela contração miocárdica durante a sístole. Mas é importante notar que essa restrição não é uniforme através da massa miocárdica. A restrição é maior no ventrículo esquerdo que no direito e cresce do epicárdio para o endocárdio. Apesar disso, em condições normais, o fluxo coronário distribui-se de maneira uniforme em todas as camadas miocárdicas ao longo de cada ciclo cardíaco, e a relação entre fluxo endocárdico e fluxo epicárdico é aproximadamente igual a 1. No entanto, alguns fatores patológicos podem alterar essa distribuição uniforme através da parede ventricular. Por exemplo, durante a isquemia miocárdica produzida por oclusão de uma artéria coronária, a redução do fluxo endocárdico excede a diminuição de fluxo epicárdico, e esta diminuição se acompanha de aumento do metabolismo anaeróbio, redução da contractilidade e diminuição da tensão de O_2 , efeitos esses que são mais intensos na região subendocárdica. A hipertensão sistólica no ventrículo esquerdo, por si só, não altera a distribuição do fluxo; porém, quando a perfusão coronária cai abaixo dos níveis dentro dos quais atua o mecanismo de auto-regulação, mais uma vez observa-se que o fluxo endocárdico cai mais do que o epicárdico. Na taquicardia severa, a relação fluxo endo/epicárdico também diminui.

Quando os vasos subendocárdicos atingem seu limite de vasodilatação, a perfusão miocárdica torna-se estritamente dependente de fatores

mecânicos, tais como a pressão de perfusão, a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e a duração da diástole. Esses dados explicam a vulnerabilidade do endocárdio à isquemia, situação em que a pressão de perfusão pode estar diminuída, enquanto a frequência cardíaca e a pressão diastólica ventricular estão aumentadas. Embora o conteúdo de glicogênio do endocárdio seja maior do que o do epicárdio em condições aeróbias, a concentração de fosfatos de alta energia é menor no endocárdio do que nas camadas médias e subepicárdicas quando o fluxo coronário está restrito. Isto se deve à incapacidade do metabolismo aeróbio em satisfazer inteiramente os requerimentos energéticos nessa situação. A capacidade de melhorar a má distribuição do fluxo coronário para o endocárdio é um dos mecanismos de ação de drogas antianginosas; assim, a nitroglicerina e o propranolol melhoram preferencialmente o fluxo subendocárdico, embora não se tenha absoluta certeza se o fazem alterando o tônus coronário ou, o que é mais provável, melhorando a compressão extrínseca causada pelas alterações da mecânica ventricular.

REGULADORES DO TÔNUS CORONÁRIO

A regulação neural da resistência coronária é um mecanismo regulador de grande importância. Estudos experimentais mediante administração sistêmica de catecolaminas em cães não anestesiados e com o tórax fechado documentaram atividades de receptores alfa e beta na circulação coronária. A infusão de norepinefrina produz diminuição imediata, mas transitória, da resistência coronária, seguida de aumento prolongado que se faz acompanhar de queda na pO_2 do seio coronário. A vasodilatação inicial pode ser eliminada pela administração de um betabloqueador adrenérgico e deve-se, presumivelmente, ao aumento de consumo miocárdico de oxigênio conseqüente à estimulação dos receptores beta. A vasoconstrição tardia pode ser bloqueada por antagonistas alfa-adrenérgicos. Saliente-se que em pacientes com coração inervado, o bloqueio alfa-adrenérgico reduz a resistência coronária em aproximadamente 25%.

Os nervos simpáticos também produzem constrição tônica coronária. Observa-se redução da resistência coronária tanto na denervação cirúrgica do coração como após estimulação dos nervos do seio carotídeo. Por outro lado, os barorreceptores também influenciam significativamente a resistência coronária. Quando se ocluem ambas as artérias carótidas de cães para produzir hipotensão severa dos barorreceptores, tendo-se antes seccionado os nervos vagos, observa-se redução importante da resistência coronária associada a taquicardia e hipertensão arterial.

O controle colinérgico da circulação coronária está sujeito a controvérsias. Os estudos com segmentos isolados de coronárias em geral demonstram constrição por acetilcolina, enquanto que na circulação intacta, em cães, a acetilcolina produz vasodilatação e aumento no fluxo coronário. O paradoxo é apenas aparente, pois enquanto os estudos em segmentos isolados utilizam grandes artérias na circulação intacta, os estudos de fluxo e de resistência baseiam-se na resposta da pequena circulação; é portanto possível que grandes e pequenos vasos coronários respondam diferentemente à acetilcolina. Ludmer *et al.* demonstraram que a injeção intracoronária de acetilcolina em pacientes com doença arterial coronária produz vasoconstrição em zonas próximas às lesões coronárias onde

presumivelmente o endotélio está alterado. Outro mecanismo de ação da acetilcolina diz respeito à inibição da produção de norepinefrina no coração. A acetilcolina, agindo em receptores muscarínicos pré-juncionais, inibe a produção de norepinefrina induzida pela estimulação de nervos simpáticos, inibindo a vasoconstrição simpática. Assim, o papel da regulação colinérgica da circulação coronária permanece controverso.

AUTO-REGULAÇÃO CORONÁRIA

Na presença de consumo constante de O₂ miocárdico, variações fisiológicas na pressão de perfusão coronária não alteram significativamente o fluxo coronário. Se a pressão aórtica é mantida constante em cães anestesiados, podemos variar independente e controladamente a pressão de perfusão da artéria coronária circunflexa. Quando aumentamos progressivamente essa pressão de perfusão, entre 70 e 130mmHg, esses aumentos de pressão produzem apenas aumentos transitórios de fluxo, seguidos de um rápido retorno do fluxo aos valores antes observados. Isto requer um aumento praticamente instantâneo da resistência coronária. De maneira correspondente, reduções da pressão de perfusão inicialmente induzem redução do fluxo coronário, que, a seguir, volta independentemente do valor anterior. Isto requer redução da resistência coronária. Esse fenômeno de relativa independência do fluxo coronário em relação à pressão de perfusão é denominado de auto-regulação. No entanto, em níveis pressóricos abaixo de 60mmHg, o fenômeno de auto-regulação se perde e o fluxo coronário fica diretamente dependente da pressão de perfusão. O mesmo ocorre para pressões superiores a 150mmHg.

O fenômeno de auto-regulação só se observa nessas condições artificiais, com perfusão seletiva de um ramo arterial coronário. Normalmente, variações de pressão arterial capazes de modificar a pressão de perfusão coronária também alteram o consumo de oxigênio miocárdico e, assim, mascaram a auto-regulação. A auto-regulação desempenha um papel fundamental na adaptação do miocárdio humano às situações de obstrução coronária. A vasodilatação local permite aumento da irrigação miocárdica mesmo na presença de lesões coronárias que reduzem significativamente a pressão de perfusão na área isquêmica. Vários mecanismos estão implicados na auto-regulação, incluindo fatores miogênicos e metabólicos. Têm sido também implicados na auto-regulação vários mediadores, incluindo oxigênio, dióxido de carbono, potássio, e vasodilatadores metabólicos como a adenosina.

Bases purínicas também são importantes reguladores fisiológicos do tônus coronário, principalmente o trifosfato de adenosina e a adenosina. Esta é uma importante dilatadora coronária, tanto para vasos pequenos como grandes; após oclusões coronárias de curta duração, a sua concentração aumenta consideravelmente no miocárdio isquêmico. A adenosina é rapidamente convertida em inosina e hipoxantina pelo endotélio capilar; portanto, sua concentração no sangue venoso que drena a área isquêmica é bem menor que a do líquido intersticial. Porém, quando se inibe a adenosina deaminase, enzima responsável pela degradação da adenosina, a concentração de adenosina no efluente venoso aumenta nitidamente. A hipótese para a regulação do fluxo pela adenosina supõe que, em um nível constante de metabolismo, certa quantidade de adenosina

estaria sendo liberada; com o aumento de fluxo, a adenosina seria lavada da área, sua concentração diminuiria e a resistência coronária aumentaria. Tal mecanismo representaria um exemplo de retroalimentação, e serviria para explicar a regulação do fluxo independentemente da pressão. Poderia também explicar a correlação entre o metabolismo e o fluxo coronário.

O papel de metabólitos do ácido araquidônico, especialmente as prostaglandinas, na regulação do tônus das artérias coronárias, não está bem esclarecido. As prostaglandinas PGI₂, PGF_{2a}, e tromboxane A₂ são produtos de degradação do ácido araquidônico pela via da ciclooxygenase. A ação dilatadora do ácido araquidônico nas artérias coronárias se dá através da prostaciclina (PGI₂), que é o seu principal metabólito nos vasos sanguíneos. A PGI₂ é produzida principalmente no endotélio. A prostaciclina dilata grandes e pequenas artérias coronárias, porém seu papel não está completamente esclarecido. Observa-se liberação de prostaciclina em resposta à oclusão coronária, à hipoxia e à administração de angiotensina II e bradicinina. Mas a inibição aguda da ciclooxygenase resulta apenas em uma ação discreta sobre o fluxo coronário. Por outro lado, a inibição continuada da ciclooxygenase aumenta a tensão de repouso de artérias coronárias isoladas. A explicação passa por uma análise da complexidade das ações da prostaciclina. Além de vasodilatador, é um potente antiagregante plaquetário. Como as plaquetas são a principal fonte de tromboxane A₂, que, por sua vez, é um agregante plaquetário e vasoconstritor, admite-se que o tônus coronário dependa de um balanço entre a ação de tromboxane plaquetário e a de prostaciclina do endotélio arterial. Dessa forma, uma redução de prostaciclina da parede arterial lesada aguda ou cronicamente por aterosclerose favorece a agregação plaquetária, trombose, espasmo ou vasoconstricção.

VASODILATAÇÃO FLUXO-DEPENDENTE

Em 1933, Schretzmeyer observou dilatação local de artérias femorais em resposta a elevações do fluxo sanguíneo local; o fenômeno foi chamado “dilatação ascendente”. Isto porque se pensou que o fenômeno se devia a uma onda de dilatação propagada das arteríolas para artérias maiores. O mesmo fenômeno foi também demonstrado em artérias coronárias. Mais recentemente, confirmou-se, em cães conscientes, que a liberação de uma oclusão coronária aguda provoca aumento do diâmetro coronário e do fluxo arterial. Porém, quando se impede o aumento do fluxo após a oclusão, o incremento de diâmetro é também eliminado. Este fenômeno é conhecido como “dilatação reativa”. Dilatações dependentes de fluxo podem também ser observadas através de injeção intracoronária de papaverina e intravenosa de adenosina e dipiridamol.

A hipótese mais aceita no momento para explicar esse fenômeno é que as células endoteliais funcionam como sensores que respondem a alterações de fluxo, provavelmente causando a liberação de óxido nítrico (NO). Admite-se hoje que o endotélio funciona como um intermediário nas ações vasodilatadoras de acetilcolina, ATP e ADP, bradicinina e trombina. Em pacientes portadores de aterosclerose, também se observou que a acetilcolina induz uma vasoconstricção coronária ao invés de vasodilatação, sugerindo que uma resposta coronária normal necessita de endotélio íntegro.

Assim, o endotélio vascular participa diretamente da regulação do tônus coronário, em situações fisiológicas como patológicas, tanto pela liberação de substâncias vasoativas como pela facilitação de trombose local.

ENDOTÉLIO VASCULAR E ATEROSCLEROSE CORONÁRIA

O endotélio é um importante modulador da vasodilatação coronária através da liberação do óxido nítrico (NO). Esse mecanismo está comprometido em pacientes ateroscleróticos, muito provavelmente por causa dos efeitos deletérios diretos dos níveis plasmáticos elevados de LDL-colesterol sobre o endotélio vascular. Assim, em pacientes portadores de doença arterial coronária, há predomínio das respostas vasoconstritoras com influência na patogênese da isquemia. Sabe-se que lesões estenóticas provocam constrição, em resposta a estímulos como exercício ou estresse mental.

As respostas observadas a esses estímulos são semelhantes à vasoconstrição induzida por acetilcolina, sugerindo um comprometimento da vasodilatação mediada pelo endotélio. Estudos experimentais e clínicos demonstram que, ao se reduzir os níveis de lípides plasmáticos, observa-se melhora na resposta vasodilatadora à acetilcolina. Notou-se também que a melhora funcional precede a regressão de lesões estruturais do vaso aterosclerótico.

VASOCONSTRIÇÃO: SEROTONINA, ERGONOVINA, E PLAQUETAS

A ergonovina é usada há muito tempo para provocar espasmo coronário em pacientes nos quais se pretende elucidar quadros anginosos. Recentemente, descobriu-se que a ação vasoconstritora da ergonovina se faz através de receptores de serotonina. A serotonina e a ergonovina são os vasoconstritores mais potentes conhecidos para artérias coronárias *in situ*, cerca de quatro vezes mais potentes que a fenilefrina.

A ação constritora da ergonovina, no homem, é parcialmente bloqueada pelo bloqueador alfa-adrenérgico alfafentolamina, e em animais pela metisergida, que é um bloqueador da serotonina, sugerindo a participação de alfarreceptor e receptores de serotonina em sua ação. Já a serotonina age exclusivamente através de receptores específicos, sendo bloqueada pelo antagonista de receptor quetanserina, e pelo bloqueador não específico metisergida.

O efeito visível da serotonina na circulação coronária é a constrição, que se acentua quando o endotélio vascular é removido, sugerindo que o endotélio exerça efeito moderador sobre a ação vasoconstritora da serotonina. Assim, a ação da serotonina na circulação coronária parece depender de dois mecanismos opostos: um, vasoconstritor, predominantemente mediado por receptores de células musculares lisas, e outro, mais fraco, vasodilatador, mediado pela ação do endotélio.

Plaquetas agregadas representam a principal fonte natural de serotonina, e isto complica o estudo da ação de serotonina, pois as plaquetas produzem outras substâncias, tais como troboxane e histamina, além de liberarem ADP e ATP, de modo que fica difícil separar os efeitos de todas elas. Em artérias coronárias isoladas, o agregado de plaquetas

tem um efeito similar ao da serotonina, isto é, induz contração de segmentos em repouso; quando se remove o endotélio, essa contração se acentua. No entanto, em segmentos arteriais com endotélio, previamente contraídos por norepinefrina ou prostaglandina F_{2a} , o agregado plaquetário produz relaxamento, e esse efeito provavelmente se deve à liberação de ATP e ADP pelas plaquetas agregadas. A injeção intracoronária de *platelet activating factor* (PAF) aumenta o fluxo coronário, e esse aumento não é bloqueado por antagonistas de receptores de histamina, serotonina ou por inibidores da ciclooxigenase; no entanto, a indução de trombocitopenia abole a resposta dilatadora, sugerindo que a substância responsável pela vasodilatação coronária é produzida pelas plaquetas e liberada sob ação do PAF. Não se sabe ainda se a ação do PAF é dependente ou não da presença de endotélio normal; no entanto, agregados plaquetários liberam tromboxane A_2 , que é um potente vasoconstritor não afetado pelo endotélio. Em conclusão, agregados plaquetários podem dilatar vasos coronários normais, mas podem também produzir vasoconstrição naqueles com lesão endotelial.

As plaquetas exercem importantes ações fisiológicas no controle do fluxo coronário. Estenoses coronárias experimentais produzidas em grandes artérias se acompanham de agregação plaquetária local e conseqüentes reduções do fluxo coronário. Resultam fenômenos isquêmicos; essas variações de fluxo e agregação plaquetária podem ser inibidas pela aspirina, mas não por bloqueio de alfarreceptores, tromboxane sintetase ou serotonina.

Recentemente descobriu-se um outro fator produzido por células endoteliais, a endotelina, que é um peptídio vasoconstritor, 10 vezes mais potente que a angiotensina II. Sua ação sobre a pressão arterial é duradoura; em ratos, após injeção intravenosa única de endotelina, a pressão arterial mantém-se elevada por mais de uma hora. Mas a endotelina tem também ações indiretas: quando injetada intravenosamente, libera NO e prostaciclina, ambos vasodilatadores. Por isso, sempre que injetamos endotelina na vigência de uma condição de pressão arterial elevada, sua administração produz redução da mesma. O papel da endotelina na regulação do fluxo coronário ainda não está totalmente estabelecido.

RESERVA CORONÁRIA E LESÃO OBSTRUTIVA FIXA

À medida que uma lesão aterosclerótica se desenvolve em uma grande artéria epicárdica, ocorre um estreitamento luminal, de tal modo que a resistência do grande vaso, habitualmente muito baixa, se eleva e passa a constituir uma fração significativa da resistência total da série. Nessas condições, o ajuste de auto-regulação entra em ação e influencia a resistência arteriolar no sentido de manter adequada a relação fluxo/demanda de O_2 miocárdico. Em outras palavras, à medida que a resistência da artéria epicárdica (R_1) aumenta em função do maior grau de estenose, a resistência arteriolar (R_2) diminui no sentido de manter a resistência total (e conseqüentemente o fluxo) em níveis normais. Mas esse processo de vasodilatação tem limite de modo que chega um ponto em que novos aumentos em R_1 levam a diminuição de fluxo. A partir desse ponto, o fluxo coronário só pode ser mantido às custas de elevações de pressão de enchimento coronário. Dessa forma, somente ocorrerá isquemia em

condições basais quando houver uma estenose relativamente severa dos vasos epicárdicos. No entanto, mesmo quando não há isquemia em condições basais, a resposta a estímulos vasodilatadores, como o exercício físico ou a infusão de fármacos vasodilatadores, não poderá ser obtida quando uma estenose epicárdica suficientemente importante estiver presente. Uma obstrução do lúmen arterial da ordem de 50% a 60% é compatível com irrigação adequada em condição basal, em virtude da vasodilatação arteriolar. Mas nessa situação uma parte da reserva vasodilatadora está sendo usada para manter o fluxo basal. Resulta que, para um exercício que determine um aumento no fluxo coronário de três a quatro vezes, o fluxo deixa de ser suficiente. Portanto, na presença de um exercício mais intenso, mesmo com uma estenose menos severa, estaremos diante de uma inadequada resposta de fluxo coronário, com sinais e sintomas nítidos de isquemia miocárdica.

ESPASMO CORONÁRIO

O espasmo coronário há muito é considerado como um fator importante no desenvolvimento das síndromes isquêmicas, agudas ou crônicas, com especial participação na angina estável ou instável, no infarto agudo do miocárdio e na morte súbita.

Até meados dos anos de 1970, supunha-se que o espasmo de artéria coronária ocorresse em artérias coronárias estenosadas por processo aterosclerótico, ou em artérias coronárias angiograficamente normais, dando origem à angina variante, ou *angina de Prinzmetal*. Entretanto, vários estudos em modelos experimentais com animais conscientes e em seres humanos, utilizando-se métodos angiográficos e de medicina nuclear, demonstram que o fluxo sanguíneo coronário é principalmente regulado pela demanda metabólica do miocárdio, podendo ser influenciado em diferentes proporções por mecanismos neurais e neuro-humorais. A partir desses conhecimentos, procurou-se estabelecer uma ponte entre os sistemas nervoso, endócrino e cardiocirculatório para melhor compreender o espasmo coronário. Considera-se atualmente que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos fenômenos de espasmo coronário não podem ser analisados separadamente nos pacientes com aterosclerose coronariana e naqueles nos quais as artérias coronárias encontram-se livres de processo ateromatoso. Nesse caso é possível identificar duas síndromes: a angina variante ou angina de Prinzmetal e a *síndrome X*, que vem a ser uma forma de vasoespasmo coronariano que difere da angina de Prinzmetal.

Em todos os casos, é importante lembrar que vasoconstrição e vasodilatação são oscilações fisiológicas que ocorrem constantemente no leito coronário e que visam ajustar o suprimento sanguíneo às necessidades metabólicas sempre variáveis do miocárdio. É o processo de auto-regulação. Determinar a correlação entre os níveis exatos de necessidade e consumo de O₂ pelo miocárdio com os níveis correspondentes do diâmetro vascular é, experimentalmente, impossível, tendo em vista que a maior parte da regulação é exercida pela microvasculatura. Na condição de lesão vascular, sabe-se que somente lesões capazes de restringir em pelo menos 50% o diâmetro de um vaso epicárdico têm significado prognóstico. No entanto, a combinação de fenômenos de hiperemia com lesões estenóticas superiores a 40%, ou o próprio ajuste

de auto-regulação, pode provocar “vasoconstrição” coronária com diminuição do fluxo sanguíneo, diminuição essa que pode levar a variáveis graus de isquemia miocárdica.

Já o vasoespasmó é uma situação patológica que freqüentemente ocorre de modo focal em locais de lesão coronária. Nos episódios de vasoespasmó, uma severa e localizada vasoconstrição ocorre com redução do fluxo sanguíneo a quase zero. Acredita-se que o vasoespasmó seja o extremo superior do processo de vasoconstrição, e que esses dois processos possam ser mecanicamente similares. A análise dos vários fatores necessários para a manutenção da perviedade vascular, produzidos pelas células endoteliais, plaquetas e leucócitos, tais como a prostaciclina, o fator relaxante derivado do endotélio (óxido nítrico) e a endotelina, começa a esclarecer alguns aspectos da gênese desse fenômeno.

BIBLIOGRAFIA

1. Bassenge E, Holtz J, Muller C, Kinadetter H, Kolin A. Experimental evaluation of coronary vasomotion: possible significance for myocardial ischemia in coronary heart disease. *Adv Clin Cardiol* 1:300-16, 1982.
2. Bloor CM. Functional significance of the collateral circulation. *Am J Pathol* 6:562-87, 1974.
3. Bristow JD, Arai AE, Anselone CG, Pantely GA. Response to myocardial ischemia as a regulated process. *Circulation* 84:2580-87, 1991.
4. Chagas ACP, Da Luz PL, Pileggi F. Bases fisiopatológicas das repercussões miocárdicas da isquemia. Viabilidade miocárdica. In: Sousa AGMR, Mansur AJ, SOCESP Cardiologia. 2ª vol. São Paulo, Editora Atheneu, pp. 42-48, 1996.
5. Cocks TM, Angus JA. Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature* 305:627-30, 1983.
6. Conti CR; Large vessel coronary vasoespasm: diagnosis, natural history and treatment. *Am J Cardiol* 55:41 B-49B, 1985.
7. Epstein SE, Cannon RO, Talbot TL. Hemodynamic principles in the control of coronary blood flow. *Am J Cardiol* 56:4E-10E, 1985.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 326:242-250, 1992.
9. Goldstein RE: Coronary artery spasm: pathophysiology. In: Virmani R. Nonatherosclerotic ischemic heart disease. New York, Raven Press, pp. 63-85, 1989.
10. Gryglewski RJ, Botting RM, Vane JR. Mediators produced by the endothelial cell. *Hypertension* 12:530-48, 1988.
11. Guyton AC. Textbook of medical physiology. Toronto, Canada: W. C. Saunders Co., 359 p., 1971.
12. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 80:1008-1011, 1987.
13. Hillis LD, Braunwald E. Coronary artery spasm. *N Engl J Med*. 299:695-701, 1978.
14. Hoffman JIE. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 70:153-9, 1984.

15. Khouri EM, Gregg DE, McGranaham GM Jr. Regression and reappearance of coronary collaterals. *Am J Physiol* 220:655-61, 1971.
16. Luz PL, Chagas ACP, Laurindo FRM, Pileggi F. Regulação do fluxo coronário. In: Aloian L (ed.) *Hemodinâmica e angiocardiografia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu Editora, pp. 164-178, 1990.
17. Mosher P, Ross J Jr., McFate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an auto-regulatory mechanism. *Circ Res* 14:250-259, 1964.
18. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. *Am J. Med* 27:375-388, 1959.
19. Schaper W. *The collateral circulation of the heart*. Amsterdam, Elsevier North Holland, 1971.
20. Silva LA, Bellotti G, Moraes AV, Bocchi E, Pileggi F. Infarto do miocárdio: importância da evolução da circulação colateral na função ventricular esquerda. *Arq Bras Cardiol* 49:259, 1987.
21. Young MA, Vatner SF. Regulation of large coronary arteries. *Circ Res* 59:579-96, 1986.



CAPÍTULO 6

Fisiopatologia da Isquemia Miocárdica: da Isquemia Clássica às Novas Síndromes Isquêmicas e Lesão de Reperusão

Roberto Rocha C. V. Giraldez
José Antônio Franchini Ramires

INTRODUÇÃO

A isquemia miocárdica representa um desbalanço entre o suprimento de oxigênio (O_2) ao miocárdio e sua demanda por esse tecido. Essa oferta inadequada de O_2 é, por definição, temporária, e a decorrente disfunção das células miocárdicas, reversível, desde que haja restabelecimento do fluxo normal de sangue. Em condições de isquemia miocárdica prolongada em que há dano irreversível às células cardíacas, ocorre infarto ou necrose do coração.

A isquemia miocárdica pode gerar amplo espectro de alterações bioquímicas e funcionais nas células da musculatura estriada do coração, a depender de sua intensidade, duração e rapidez de instalação. Assim, a isquemia de início insidioso, crônica e de leve intensidade, condiciona uma série de modificações do metabolismo celular dos miócitos, que diferem das alterações decorrentes de uma oclusão coronária aguda. Esse fato ajuda a explicar as diferentes entidades patológicas produzidas pela isquemia e observadas na prática clínica. O estudo e a compreensão da fisiopatologia dessas diversas “formas” de isquemia assume um papel fundamental para o entendimento de suas diferentes manifestações clínicas e para a escolha da terapêutica mais efetiva.

Mais ainda, o conceito de irreversibilidade da lesão miocárdica induzida pela isquemia tem merecido cada vez maior atenção na era da reperfusão miocárdica, em que já que se demonstrou que a trombólise traz benefício às células danificadas reversivelmente, mas não às necróticas. O conceito de lesão irreversível será abordado neste capítulo. Discutiremos também a fisiopatologia da reperfusão miocárdica capaz de promover desequilíbrio metabólico dos miócitos e disfunção da contractilidade do coração até há pouco desconhecidos.

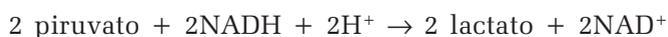
METABOLISMO ENERGÉTICO NA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Uma das primeiras alterações metabólicas decorrentes da isquemia miocárdica é o consumo das moléculas de fosfocreatina (PK), que funcionam como um depósito energético no interior da célula muscular cardíaca. A energia liberada pela quebra das ligações de fosfato das moléculas de PK é utilizada para a recomposição dos níveis de trifosfato de adenosina (ATP), que se mantêm aproximadamente constantes nos períodos iniciais de isquemia. A decomposição da PK também libera fosfato inorgânico (P_i), um potente agente estimulador de uma das enzimas-chave na regulação da via da glicólise, a fosfofrutoquinase (Fig. 6.1). A estimulação da via glicolítica anaeróbia assume vital importância para a síntese de ATP na ausência de O_2 , quando a fosforilação oxidativa da glicose encontra-se bloqueada. Esse acúmulo de P_i também induz depressão da função contrátil do miocárdio, o que ocorre alguns batimentos após a ligadura da artéria coronária, contribuindo para uma redução da demanda energética do miocárdio.

Até esse ponto, a conversão de glicose-6-fosfato até piruvato e, a seguir, lactato, não produz prótons. Isso significa que graus moderados de isquemia não são capazes de produzir acidose intracelular:



A seguir, durante a glicólise anaeróbia, os dois prótons são reutilizados:



À medida que a isquemia progride, há uma exaustão dos estoques de PK, e os níveis pré-isquêmicos de ATP não podem mais ser sustentados pela glicólise anaeróbia. Isto determina queda dos níveis intracelulares de ATP, que é decomposto em adenosina difosfato (ADP) e, a seguir, adenosina monofosfato (AMP). A queda nas relações ATP/AMP e PK/P_i é estímulo adicional poderoso para a ativação da glicólise anaeróbia. Normalmente, a célula miocárdica ainda é viável quando essas alterações metabólicas estão presentes, pois a concentração intracelular de ATP se mantém acima de 60% dos níveis basais, o que permite a conservação das bombas iônicas da membrana e o equilíbrio na homeostase do cálcio. No entanto, a função contrátil da célula isolada e, conseqüentemente, a do coração como um todo, passa a ser amplamente comprometida, pois não há geração suficiente de energia para ser utilizada na contração muscular.

A partir daí, a manutenção da deficiência de O_2 determina que níveis crescentes de adenosina sejam formados a partir da decomposição do

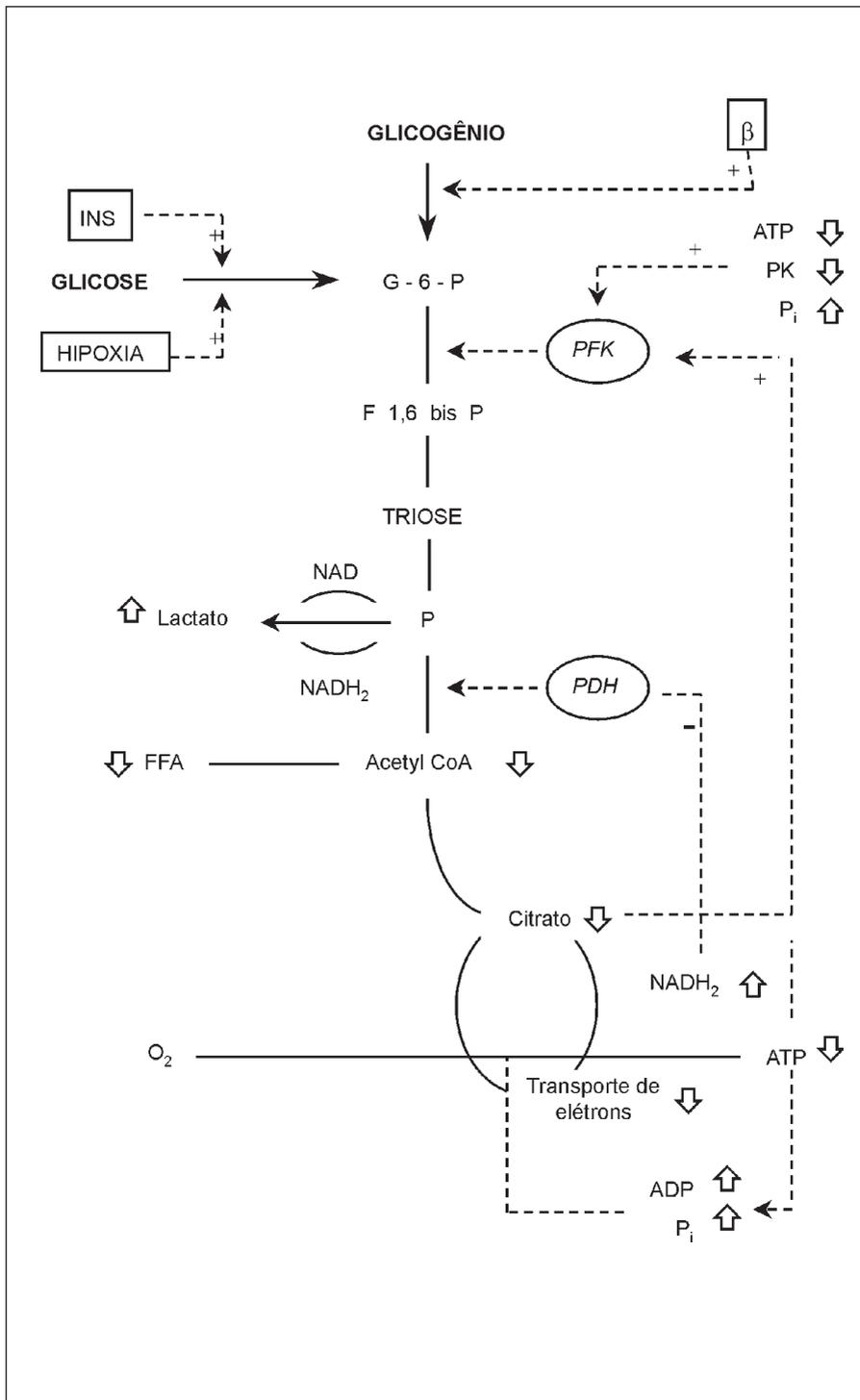


Fig. 6.1 — Esquema simplificado do efeito da isquemia leve sobre o metabolismo celular. Os mecanismos pelos quais a isquemia leve estimula a glicólise anaeróbia aparecem em destaque. Os fatores preponderantes para esse estímulo são a utilização dos depósitos de glicogênio celular e a ativação da fosfofrutoquinase pela redução da energia disponível para a célula e queda dos níveis de citrato. G = glicose, G-6-P = glicose 6-fosfato, F 1,6 bis P = frutose 1,6 bifosfato, P = piruvato, FFA = ácidos graxos livres, PFK = fosfofrutoquinase, INS = insulina, b = estimulação do receptor beta-adrenérgico, PK = fosfocreatina, P_i = fofato inorgânico, PDH = piruvato desidrogenase.

AMP. A formação de adenosina é um mecanismo de proteção cardíaco que procura adequar a oferta ao consumo de O_2 , através de sua potente ação vasodilatadora e de bloqueio do nó atrioventricular, com conseqüente redução da resposta ventricular. A adenosina é também um dos desencadeadores da dor anginosa típica da isquemia miocárdica. Nesses estádios mais avançados de deficiência de O_2 e de glicose, passa a haver intensa decomposição de ATP, com formação de prótons:



Essa acidose intracelular inibe a atividade da enzima fosfofrutoquinase reduzindo a síntese de ATP (Fig. 6.2). O acúmulo de lactato na isquemia grave, principalmente em condições em que o fluxo coronário encontra-se muito reduzido, promove a formação de $NADH_2$ em larga escala, inibindo a atividade da piruvato desidrogenase e, portanto, impedindo a utilização de quantidades residuais de O_2 . O $NADH_2$ também bloqueia a ação catalítica da gliceraldeído-3-fosfatase, o que potencializa o efeito inibidor da acidose sobre a glicólise anaeróbia e sobre a produção de ATP. Por fim, a própria queda na oferta de glicose acaba por reduzir a síntese de ATP. A essa altura, o estoque de ATP intracelular sofre redução significativa, caindo abaixo de 20% dos valores pré-isquêmicos. Essa redução acarreta a perda da regulação iônica das membranas, com conseqüente edema e morte celular.

METABOLISMO IÔNICO NA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

PERDA DE POTÁSSIO

O distúrbio iônico mais precoce da isquemia miocárdica é representado pela perda de potássio intracelular para o fluido intersticial. A disfunção da bomba Na^+/K^+ ATPase decorrente de níveis reduzidos de ATP, e as perdas acopladas de ânions fosfato e lactato com potássio necessários para manter a eletronegatividade celular parecem ser os mecanismos relacionados a essa perda rápida de potássio. Estudos recentes, no entanto, sugerem que a isquemia também induz abertura de canais de potássio presentes na membrana celular levando à evasão desses cátions a favor de um gradiente de concentração. Esse potássio acumulado no fluido extracelular promoveria cardioplegia local, ajudando a proteger as células miocárdicas dos danos isquêmicos. Essa perda rápida de potássio é responsável pela redução do potencial de repouso da membrana celular representado por alterações do segmento ST encontradas no eletrocardiograma da isquemia. Acredita-se também que essa redução da relação K_i/K_e esteja implicada na gênese das arritmias ventriculares associadas à isquemia.

ELEVAÇÃO DO CÁLCIO INTRACELULAR

A ampla variabilidade na concentração de cálcio entre os diferentes compartimentos intracelulares e através da membrana celular exige uma grande disponibilidade de ATP para garantir a distribuição adequada desse íon. A importância de sua homeostase, no entanto, leva a uma utilização preferencial das reservas de energia disponíveis sob a forma de ATP em sua regulação, mesmo mais tardiamente. Assim, apenas na

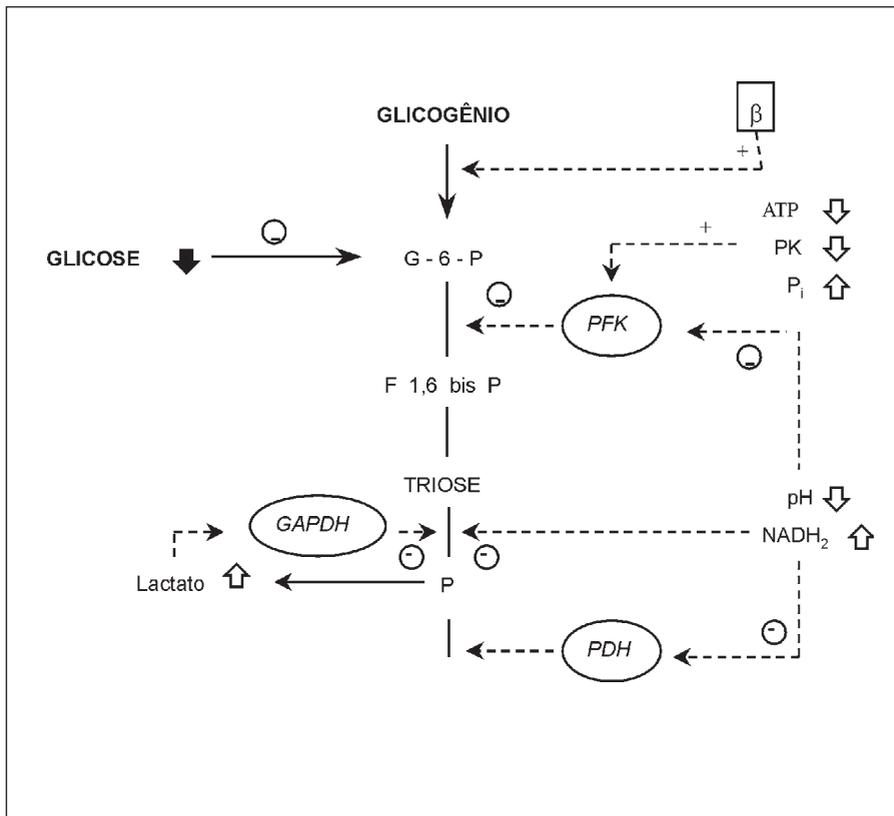


Fig. 6.2 — Mecanismos de redução da glicólise anaeróbica induzida pela isquemia. Os principais mecanismos indutores dessa inibição são o decréscimo na oferta de glicose e o acúmulo de prótons e lactato que inibem, respectivamente, a fosfofrutoquinase e a gliceraldeído fosfato desidrogenase (GAPDH). O acúmulo de NADH₂ inibe também a piruvato desidrogenase e a gliceraldeído fosfato desidrogenase. Assim, na isquemia grave os mecanismos inibitórios superam a estimulação da glicólise esquematizada na Fig. 6.1. As abreviações utilizadas são as mesmas da Fig. 6.1.

isquemia severa associada à perda de controle da Na⁺/K⁺ ATPase é que se observa disfunção no balanço do íon cálcio. Nesse caso, o incremento da concentração de sódio no interior das células estriadas do miocárdio ativa a bomba de Na⁺/Ca²⁺ que induz uma queda do sódio intracelular com elevação de cálcio. A redução dos estoques de ATP também dificulta a retomada dos íons cálcio pelo retículo sarcoplasmático após a sístole cardíaca, ajudando a promover sua elevação no citossol.

Acredita-se que essa elevação intracelular de cálcio esteja envolvida no distúrbio de relaxamento da musculatura cardíaca encontrada na disfunção diastólica da isquemia, bem como seja responsável por pós-potenciais tardios indutores de arritmias ventriculares. Esse distúrbio na homeostase do cálcio também tem conseqüências diretas sobre a viabilidade celular, uma vez que o cálcio citosólico ativa fosfolipases associadas ao plasmalema, liberando produtos de degradação de fosfolípides com propriedades detergentes que provocam ruptura da membrana celular e morte das células. Acredita-se que os bloqueadores de canal de cálcio e os β-bloqueadores atuem no sentido de reduzir o influxo de cálcio na célula, funcionando como mecanismo de proteção para os miócitos.

ELEVAÇÃO DO MAGNÉSIO INTRACELULAR

Estudos recentes utilizando técnicas de ressonância nuclear magnética demonstraram elevações significativas nas concentrações intracelulares de magnésio durante a isquemia miocárdica. Esses resultados vieram contradizer idéias iniciais que sugeriam uma deficiência de magnésio associada ao déficit de O_2 no tecido cardíaco. Ao contrário do que se imaginava também, essa elevação não é acompanhada de extravasamento do íon para o espaço extracelular, pondo em dúvida a necessidade de reposição de magnésio nesses pacientes.

ISQUEMIA DE OFERTA *VERSUS* ISQUEMIA DE DEMANDA

O *déficit* miocárdico agudo de O_2 gera duas entidades isquêmicas bastante distintas a depender da intensidade da isquemia e da presença de fluxo sangüíneo coronário associado à isquemia. Essas entidades devem ser distinguidas uma vez que se comportam de maneira diferente clínica e fisiopatologicamente.

A isquemia de oferta é aquela presente nos momentos iniciais de uma oclusão arterial coronária aguda, seja por trombo ou espasmo, isto é, associada ao infarto agudo do miocárdio ou à angina instável. Nesse caso, além de um déficit de O_2 e glicose, existe também um impedimento à retirada dos produtos do catabolismo celular formados durante a isquemia miocárdica. Dessa forma, acumulam-se prótons de hidrogênio (H^+), lactato e produtos de degradação dos fosfatos orgânicos. A queda dos estoques intracelulares de ATP, a competição dos íons H^+ com os íons cálcio que são deslocados dos seus sítios de ligação, a despeito de seu incremento no citossol, e o acúmulo de lactato, ADP e P_i que impedem a interação actina-miosina determinam uma queda na contractilidade do miocárdio (Fig. 6.3). Assim, a isquemia por redução de oferta cursa com um aumento da complacência cardíaca e tensão diastólica, promovendo redução importante do trabalho cardíaco. O miocárdio, nesse caso, é dito flácido.

Em contraposição, a isquemia de demanda é aquela presente na angina estável e que se caracteriza por uma deficiência apenas relativa de O_2 em virtude de uma elevação da sua utilização pelo miocárdio. O consumo aumentado de O_2 não é compensado por elevação proporcional da oferta em razão da obstrução parcial da artéria epicárdica. Nesse caso, porém, a retirada dos metabólitos se faz de forma adequada a despeito da relativa falta de sangue. Na isquemia de demanda, a elevação dos níveis intracelulares de cálcio não é balanceada pelo acúmulo de prótons ou P_i , e assim há um enrijecimento do miocárdio com perda de complacência (Fig. 6.3).

A NECROSE MUSCULAR CARDÍACA

Sabe-se que a oclusão arterial mantida por cerca de 40 a 60 minutos leva a lesão irreversível dos miócitos cardíacos. A essa altura há depleção muito intensa das reservas de ATP no interior da célula, impossibilitando a manutenção de suas atividades basais. Esses valores, temporais no entanto, não devem ser considerados de forma absoluta, já

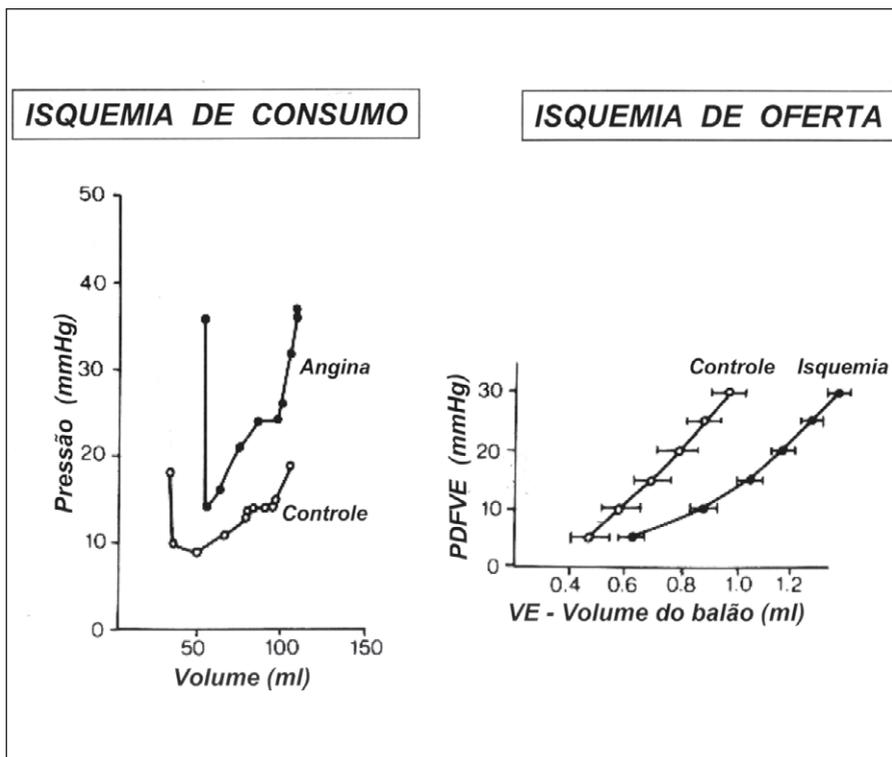


Fig. 6.3 — Isquemia de demanda e oferta. A. Durante a isquemia de demanda, a curva de pressão ventricular diastólica versus volume diastólico desloca-se para cima mostrando que o miocárdio encontra-se enrijecido. B. Em contraste, na isquemia por redução da oferta, observa-se que para uma respectiva pressão diastólica final de ventrículo esquerdo (PDFVE), o volume ventricular esquerdo correspondente é maior.

que outros fatores interferem no desenvolvimento da necrose cardíaca, principalmente a presença de circulação colateral para a área sob risco. Estudos experimentais mostraram que a evolução para necrose é mais lenta nas espécies dotadas de rica rede de colaterais. Em estudos de cinecoronariografia realizados em humanos, verificou-se que artérias coronárias podem se apresentar ocluídas sem que haja perda muscular. O consumo de O_2 pelo miocárdio é também outro fator que influencia na evolução para infarto do músculo cardíaco. Reduções na tensão da parede miocárdica e contratilidade cardíaca estão relacionadas a diminuição do consumo de O_2 pelo miocárdio e retardo no dano ao coração.

MARCADORES TECIDUAIS DE NECROSE CARDÍACA

As alterações celulares precoces indicadoras de irreversibilidade da lesão isquêmica são ainda bastante controversas, mas de grande importância para se estabelecer o momento limítrofe a partir do qual qualquer tipo de intervenção se torna infrutífera e desnecessária. Entre os estádios iniciais de acometimento celular em que se observa a formação de grumos de cromatina e perda dos estoques de glicogênio e os finais em que a arquitetura mitocondrial é perdida e o plasmalema rompido, há estádios intermediários em que as células estão acometidas rever-

sivelmente. Acredita-se que o aumento da permeabilidade da membrana plasmática identificado pelo surgimento de poros na microscopia eletrônica é um dos sinais mais precoces de que o miócito acometido é incapaz de readquirir função normal. É justamente esse aumento da permeabilidade celular que permite às enzimas cardíacas difundir-se para o sangue, onde são detectadas por ensaios bioquímicos para o diagnóstico de infarto do miocárdio. Outros autores defendem que a formação de corpúsculos amorfos densos no interior das mitocôndrias decorrentes da precipitação de fosfato de cálcio seria o primeiro sinal de irreversibilidade da lesão celular.

MECANISMOS DE LESÃO CELULAR

Há vários mecanismos implicados na lesão celular isquêmica. Os principais são:

Elevação do cálcio intracelular e ativação das fosfolipases de membrana

Em primeiro lugar, a elevação na concentração citoplasmática de cálcio ativa as fosfolipases associadas à membrana, levando à produção de ácidos graxos ativados que causam, inicialmente, um desbloqueio de receptores α_1 com aumento do influxo de cálcio para a célula seguido de uma destruição do sarcolema. Além da ação tóxica sobre a membrana plasmática das células musculares cardíacas, a elevada concentração de cálcio no citossol estimula sua captação pela mitocôndria, com redução do metabolismo oxidativo e parada da produção de ATP.

Perda de regulação do volume celular

A depleção de moléculas fornecedoras de energia que ocorre em estádios avançados de isquemia determina uma perda da capacidade de manutenção de bombas iônicas reguladoras do volume intracelular, entre elas a bomba de Na^+/K^+ . Assim, ocorre elevação do Na^+ intracelular com acúmulo de água e ruptura das membranas.

LESÃO DE REPERFUSÃO

A despeito de os benefícios da reperfusão do miocárdio isquêmico no controle da morte celular serem incontestáveis, sabe-se que a reperfusão está associada a alguns efeitos adversos que podem reduzir suas vantagens. Esses efeitos estão relacionados com: 1. lesão miocárdica, destruição das células miocárdicas ainda viáveis ao final da isquemia induzida pela reperfusão; 2. lesão vascular, dano à microvasculatura com redução da reserva coronária; 3. miocárdio atordoado, disfunção contrátil do coração a despeito da restauração do fluxo de sangue; 4. arritmias de reperfusão, arritmias ventriculares induzidas nos primeiros 15 minutos de reperfusão. Todas essas formas de lesão já foram verificadas em humanos, exceto a necrose de células viáveis. A constatação de que nas áreas de reperfusão um grupo de miócitos desenvolve alterações ultra-

estruturais típicas de morte celular não certifica a relação de causalidade com a reperfusão. Muitos autores acreditam que tais células encontravam-se já em processo de degeneração, e que o refluxo de sangue à área isquêmica apenas o acelera sem modificá-lo. O desenvolvimento de infartos hemorrágicos após a reperfusão também parece não induzir morte celular.

Os mecanismos envolvidos na geração das diversas formas de lesões de reperfusão são os mesmos e envolvem a formação abrupta de grandes quantidades de radicais livres derivados do O_2 , imediatamente após a reperfusão miocárdica e a sobrecarga de cálcio no citoplasma das células cardíacas.

O miocárdio atordoado merece especial atenção entre as lesões de reperfusão pelo seu importante significado clínico. Em primeiro lugar, o miocárdio atordoado ocorre com grande freqüência, seja de forma leve após isquemias transitórias de demanda, ou severa com sinais de falência cardíaca após reperfusão do infarto agudo do miocárdio ou cirurgia com parada cardíaca. A disfunção mecânica após a reperfusão do miocárdio pode trazer significativas complicações para a hemodinâmica dos doentes, já que ocorrem distúrbios das funções sistólica e diastólica. A depressão miocárdica é maior após a isquemia prolongada, uma vez que o grau de atordoamento do miocárdio é proporcional ao tempo de duração da isquemia. Assim, nas isquemias prolongadas, o miocárdio pode demorar dias ou semanas até a completa recuperação. Em geral, duas formas de miocárdio atordoado são reconhecidas em relação ao tempo de recuperação da mecânica cardíaca: 1. atordoamento precoce que dura algumas horas; 2. atordoamento tardio que pode durar dias ou até semanas. Os mecanismos envolvidos na gênese do miocárdio atordoado, principalmente, na fase precoce são a formação de radicais livres e a sobrecarga de cálcio que se segue à reperfusão do músculo cardíaco.

AS NOVAS SÍNDROMES ISQUÊMICAS

As novas síndromes isquêmicas compreendem duas entidades fisiopatológicas recentemente descritas e que são produzidas em condições muito especiais de comprometimento do fluxo miocárdico. Elas representam formas de adaptação do miocárdio para se proteger dos danos da isquemia, “o coração inteligente”, como ficaram conhecidas. Essas síndromes isquêmicas ocorrem com grande freqüência apesar das condições bastante peculiares que as produzem assumindo, dessa forma, importante significado clínico.

A primeira das novas síndromes isquêmicas é o miocárdio hibernado, descrito inicialmente por Rahimtoola na década passada. Segundo a descrição original do autor, o miocárdio hibernado representa uma disfunção contrátil miocárdica persistente em repouso, que decorre de uma redução do fluxo coronário basal e que pode ser parcial ou completamente restaurada se a relação entre a oferta e o consumo de O_2 for alterada favoravelmente por uma elevação na oferta de O_2 ou por uma redução na sua demanda. Acredita-se que a diminuição na contratilidade do músculo cardíaco permite às células do miocárdio utilizar as pequenas quantidades disponíveis de O_2 e glicose para a manutenção do metabolismo basal celular. O substrato bioquímico, no entanto, que permite às células do miocárdio alterar o seu metabolismo preservando a sua viabilidade ainda é pouco conhecido.

A disfunção sistólica do miocárdio hibernado ocorre sempre na presença de doença arterial coronária grave independente da presença de sintomas anginosos produzidos pelo baixo fluxo sangüíneo. Mais importante do ponto de vista clínico é que o miocárdio hibernado responde à revascularização com significativa recuperação mecânica, levando à melhora hemodinâmica dos pacientes. Assim, hoje busca-se ativamente a identificação de miocárdio viável por meio das diversas técnicas disponíveis, como as de captação de tálcio e glicose marcada ou aumento da contratilidade em resposta à dobutamina.

A outra forma de proteção do miocárdio contra a deficiência de O₂ é conhecida como condicionamento cardíaco. O condicionamento cardíaco é induzido após pequeno número de episódios isquêmicos severos de curta duração seguidos de completa reperfusão ou até mesmo após um único episódio isquêmico. O miocárdio condicionado está protegido contra eventos isquêmicos posteriores de longa duração. Essa proteção caracteriza-se por uma diminuição da área infartada, das arritmias e do atordoamento miocárdico pós-reperfusão. A hipótese mais provável para explicar o fenômeno do condicionamento, embora bastante especulativa e controversa, é a de que a adenosina liberada durante períodos de isquemia ativa a proteína quinase C que, por sua vez, promove a abertura dos canais de potássio ATP-dependentes, o que teria um efeito protetor sobre a célula cardíaca. Ainda que a evidência clínica de pre-condicionamento não esteja firmada definitivamente, um número cada vez maior de evidências sugere sua existência em humanos. Pacientes que evoluem com angina pré-infarto costumam apresentar lesão miocárdica menos severa do que aqueles pacientes que têm o infarto do miocárdio como primeira manifestação da doença arterial coronária.

RESUMO

Em resumo, a fisiopatologia da isquemia miocárdica é um fenômeno bastante complexo que envolve um grande número de vias metabólicas. A despeito disso, os últimos anos testemunharam profundos progressos na compreensão desses intrincados mecanismos. Esse entendimento propiciou o surgimento de uma série de testes diagnósticos e novas terapêuticas para a doença arterial coronária que ajudaram a mudar o curso natural dessa patologia. Mais investigações continuam a ser feitas para o entendimento das novas síndromes isquêmicas, deixando a perspectiva de que benefícios ainda maiores ocorram no tratamento da isquemia miocárdica nos próximos anos.

BIBLIOGRAFIA

1. Opie, L.H.. Myocardial ischernia metabolic pathways and implications of increased glycolisis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 4:777-790, 1990.
2. De Jong, JW. Myocardial Energy Metabolism. Dordrecht, Martinus Nijhoff, 1988.
3. Jenkins, JR, e Belardineli, L.. Atrioventricular nodal accomodation in isolated guinea pig hearts: Physiological significance and role of adenosine. *Circ. Res.* 63:97-116, 1988.

4. Sylven, C.. Mechanisms of pain in angina pectoris-a critical review of the adenosine hypothesis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 7:745-759, 1993.
5. King, L.M., Boucher, F., e Opie, L.H.. Coronary flow rate and glucose delivery as determinants of contraction in the ischaemic myocardium. *J. Mol. Cel Cardiol.* 27:701-720, 1995.
6. Opie, L.H., Owen, P., Thomas, M., e Samson, R.. Coronary sinus lactate measurements in the assessment of myocardial ischemia. Comparison with changes in the ratios lactate/pyruvate and beta-hydroxybutyrate/acetoacetate and with release of hydrogen, phosphate and potassium ions from the heart. *Am. J. Cardiol.* 32:295-305,1973.
7. Bittl, J. A., Balschi, J. A., e Ingwall, J.S.. Contractile failure and high energy phosphate turnover during hypoxia:31 P-NMR surface coil studies in living rat. *Circ. Res.* 60:871-878,1987.
8. Kleber, A.G.. Extracellular potassium accumulation in acute myocardial ischemia. *J. Mol. Cel. Cardiol.* 16:389-394,1984.
9. Noma, A., e Shibasaki, T.. Membrane current through adenosine-triphosphateregulated potassium channels in guinea pig ventricular cells. *J. Physiol* 363:463-480,1985.
10. Harris, A.S., Bisteni, A., Russell, R. A. et al.. Excitatory factors in ventricular tachycardia resulting from myocardial ischemia: Potassium a major excitant. *Science* 119:200-203,1954.
11. Cross, H. R., Radda, G. H., e Clarke, K. The role of Na⁺/K⁺ ATPase activity during low flow ischemia in preventing myocardial injury: a 31 p, 23 Na and 87Rb NIVIR spectroscopy study. *Magn. Res. Med.* 34:673-685, 1995.
12. Bowers, K.C., Allshire, A.P., e Cobbold, P.H.. Bioluminescence measurement in single cardiomyocytes, of sudden cytosolic ATP depletion coincident with rigor. *J. Mol. Cel. Cardiol.* 24:213-218,1992.
13. Sedlis, S.P., Corr, P.B., Sobel, B.E., e Ahumada, G.G.. Lysophosphatidyl choline potentiates Ca⁺⁺ accumulation in rat cardiac myocytes. *Am. J. Physiol.* 244:H32,1983.
14. Campbell, C.A., KJoner, R.A., Alker, K.J., e Braunwald, E.. Effect of verapamil on infarct size in dogs subjected to coronary artery occlusion with transient reperfusion. *J. Am. Col/. Cardiol.* 8:1169, 1986.
15. Hammerman, H., Kloner, R.A., Briggs, L. L., e Braunwald, E.. Enhancement of salvage of reperfused myocardium by early beta-adrenergic blockade (timolol). *J. Am. CoIL Cardiol.* 3:1438,1984.
16. Kirkels, J.H., van Echteld CA.A., e Ruigrok, T. J. C.. Intracellular magnesium during myocardial ischemia and reperfusion: Consequences for postischemic recovery.. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 21:1209-1218, 1989.
17. Allen, D.G., Lee, J.A., e Smith, G.L.. The effects of simulated ischemia on intracellular calcium and tension in isolated ferret ventricular muscle. *J. Physiol.* 401:81 P, 1988.
18. Isoyama, S., Apstein, C.S., Wexler, L.F., et al.. Acute decrease in left ventricular diastolic chamber distensibility simulated angina in isolated hearts. *Circ. Res.* 61:925-933, 1987.
19. Reimer, K.A., Jennings, R.B., e Hill, M.L.. Total ischemia in dog hearts in vitro. High energy phosphate depletion and associated defects in energy metabolism, cell regulation, and sarcolemmal integrity. *Circ. Res.* 49:901-911, 1981.
20. Schaper, W., Binz, K., Sass, S., e Winkler, B.. Influence of collateral blood

- flow and of variations in MV02 on tissue ATP content in ischemic and infarcted myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 19:19-37,1987.
21. Schaper, W. Experimental infarcts and the microcirculation. In Hearse, D.J., Yellon, D.M., (eds.): *Therapeutic Approaches to Myocardial Infarct Size Limitation*. New York, Raven Press, pp. 79-90, 1984.
 22. Marcus, M. L.. The coronary circulation. In Marcus, M.L. (ed.): *The Coronary Circulation in Health and Disease*. New York, McGraw-Hill Book Co., pp. 221-241,1983
 23. Maroko, P.R., Kjekshus, J.K., Sobel, B.E., et al.. Factors influencing infarct size following experimental coronary occlusions. *Circulation* 43:67-82, 1971.
 24. Schaper, J., e Schaper, W.. Time course of myocardial necrosis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2:17-25, 1988.
 25. Heathers, G.P., Yamada, K.A., Kanter, E.M., e Corr, P.B.. Long-chain acylcarnitines mediate the hypoxia-induced increase in al-adrenergic receptors on adult canine myocytes. *Circ. Res.* 61:735-746, 1987.
 26. Rose, A., Opie, L. H., e Bricknell, O.. Evaluation of histologic criteria of early experimental myocardial infarction. Comparison with biochemical and electrocardiographic parameters. *Arch. Pathol.* 100:516-571, 1976.
 27. Jennings, R.B., Reimer, K.A., Steenbergen, C.. Myocardial ischemia revisited. The osmolar load, membrane damage, and reperfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 18:769-780,1986.
 28. Braunwald, E., e Kloner, R.A.. The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66:1146-1149, 1982.
 29. Nayler, W.G., e Elz, J.S.. Reperfusion injury: Laboratory artifact or clinical dilemma. *Circulation* 74:215-221, 1986.
 30. Bajaj, A. K., Cobb, M.A., Virmani, R., et al.. Limitation of myocardial reperfusion injury by intravenous perfluorochemicals. Role of neutrophil activation. *Circulation* 79:645-656, 1989.
 31. Kloner, R.A., Ellis, S.G., Carlson, N.V., e Braunwald, E.. Coronary reperfusion for the treatment of acute myocardial infarction: Postischemic ventricular dysfunction. *Cardiology* 70:233, 1983.
 32. Zweier, J.L., Flaherty, J.T., eWeisfeldt, M.L.. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A.* 84:1404-1407,1987.
 33. Jolly, S.R., Kane, W.J., Bailie, M.B., et al.. Canine myocardial reperfusion injury: Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ. Res.* 54:277-285, 1984.
 34. Alishire, A., Piper, M., Cuthbertson, K.S.R., Cobbold, P.H.. Cytosolic free Ca²⁺ in single rat heart cells during anoxia and reoxygenation. *Biochem. J.* 244:381-385,1987.
 35. Berlin, J.R., Cannell, M.B., Lederer, W.J.. Cellular origins of the transient inward current in cardiac myocytes. Role of fluctuations and waves of elevated intracellular calcium. *Circ. Res.* 65:115-126,1989.
 36. Opie, L.H. Reperfusion injury and its pharmacological modification. *Circulation* 80:1049-1062,1989.
 37. Bolli, J., Jeroudi, M.O., Patel, B.S., et al.. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by anti-oxidant therapy begun at the time of reperfusion: Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circulation* 65:607-62, 1989.

38. Becker, L.C., Levine, J.H., Di Paula, A.F., et al.. Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium by epinephrine and postextrasystolic potentiation. *J. Am Coll Cardiol.* 7:580-589, 1986.
39. Du Toit, E.F., Opie, L.H.. Inhibitors of Ca²⁺-ATPase pump of sarcoplasmic reticulum attenuate reperfusion stunning in isolated rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 24:678-684, 1994.
40. Rahimtoola, S.H.. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation.* 72(suppl V):123-135, 1985.
41. Ferrari, R., La Canna, G., Giubbini, R., et al.. Left ventricular dysfunction due to stunning and hibernation in patients. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 8:371-380, 1994.
42. Vanoverschelde, J.-L.J., Wijns, W., Depré, C., et al.. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 87:1513-1523, 1993.
43. Boden, W., Messedi, F., Hansen, J. F., Schetman, K. Heart rate-lowering calcium channel blockers (diltiazem, verapamil) do not adversely affect longterm cardiac death or non-fatal infarction in post-infarction patients: data pooled from 3 randomized, placebo-controlled clinical trials of 5,677 patients [Abstract]. *J. Am. Coll. Cardiol.* 27:319, 1996.
44. Mercier, J.C., Lando, U., Kanmatsuse, K., et al.. Divergent effects of inotropic stimulation on the ischemic and severely depressed reperfused myocardium. *Circulation* 66:397-400, 1982.
45. Schoft, R.J., Rohmann, S.S., Braun, E.R., e Schaper, W.. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ. Res.* 66:1133-1142, 1990.
46. Lawson, C.S., e Downey, J.M.. Preconditioning: state of the art myocardial protection. *Cardiovasc. Res.* 27:542-550, 1993.
47. Asimakis, G.K., Inners-McBride K., Conti, V.R., e Yang, C.. Transient beta adrenergic stimulation can precondition the rat heart against postischemic contractile dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 28:1726-1734, 1994.
48. Mitchell, M.B., Meng, X., Ao, L., et al.. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. *Circ. Res.* 76:73-81, 1995.
49. Speechly-Dick, M. E., Grover, G.J., e Yellon, D. M.. Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP dependent K⁺ channel. Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ. Res.* 77:1030-1035, 1995.
50. Pasceri, V., Lanza, G.A., Patti, G., et al.. Preconditioning by transient myocardial ischemia confers protection against ischemia-induced ventricular arrhythmias in variant angina. *Circulation* 94:1850-1856, 1996.
51. Andreotti, F., Pasceri, V., Hackett, D.R., et al.. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 334:7-12, 1996.



CAPÍTULO 7

Fisiopatologia da Contração Miocárdica e Falência Cardíaca

Silvia G. Lage

INTRODUÇÃO

É básico conhecer a fisiologia do músculo cardíaco, para que seja possível compreender o desempenho do coração como bomba, quer em condições normais ou de doença.

Neste capítulo abordaremos os tópicos essenciais para o entendimento da contração miocárdica, o que inclui: bases estruturais do miócito, aspectos moleculares e bioquímicos necessários à contração e suas implicações na mecânica e desempenho cardíaco.

CÉLULAS MIOCÁRDICAS

As *células* ou *fibras miocárdicas* são arranjadas em forma de sincício com discos intercalares no final de cada célula. Os miócitos têm um núcleo central, 40 a 100µm de comprimento e 10 a 20µm de diâmetro. Cada célula é composta de numerosas *fibrilas*, as quais representam uma longa cadeia de *sarcômeros*, que por sua vez representam a *unidade contrátil* do músculo cardíaco. Devido à grande demanda metabólica do coração e à necessidade contínua de suprimento de fosfatos de alta energia para a contração, existem numerosas mitocôndrias entre as miofibrilas (Fig. 7.1).

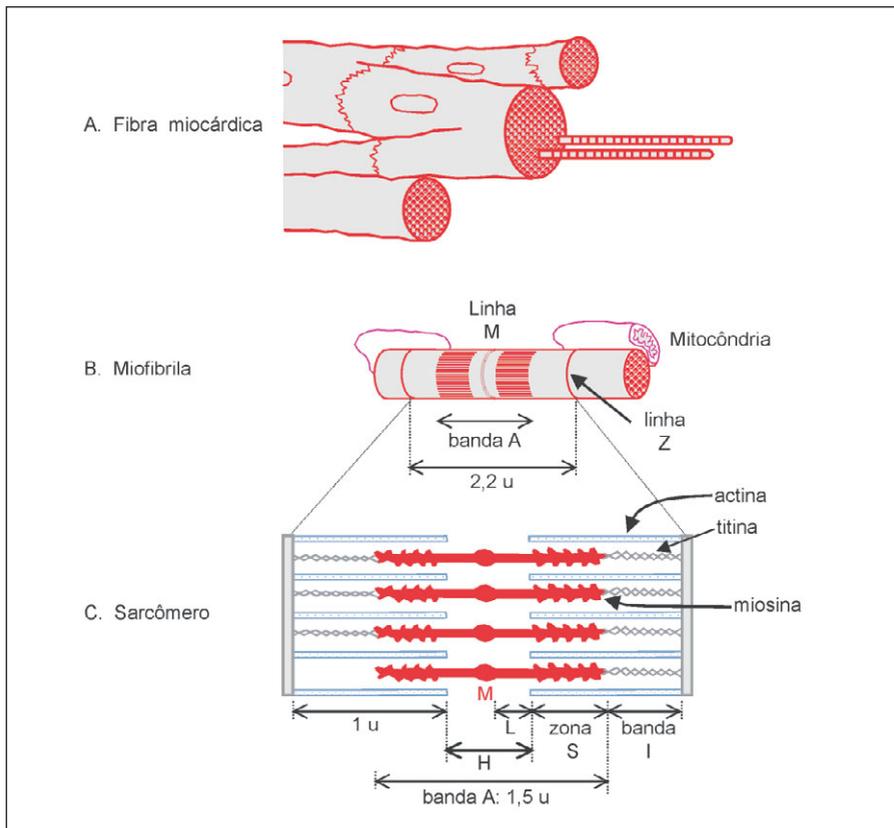


Fig. 7.1 — Fibra miocárdica. A) Estrutura observada sob o microscópio de luz. B) Ultra-estrutura demonstrada em secção longitudinal no microscópio eletrônico. C) Representação esquemática do sarcômero.

SARCÔMERO

O sarcômero é composto de dois filamentos intercalados: o filamento grosso constituído de moléculas de *miosina* e o filamento fino de moléculas de *actina*.

A interação bioquímica e biofísica ocorre em locais precisos do filamento de actina e miosina agregando-os e, dessa forma, gerando força e encurtamento do músculo, como veremos mais adiante.

Morfológicamente, as fibrilas organizadas em sarcômeros adjacentes fornecem o aspecto estriado da fibra cardíaca. A densidade relativa de cada banda do sarcômero permite identificar a localização das proteínas contráteis, isto é, de actina e miosina.

Os filamentos de miosina constituem a banda A, escura e localizada no centro do sarcômero. Seu comprimento é constante, cerca de $1,5\mu\text{m}$. Os filamentos de miosina estão presos entre si num ponto central que aparece morfológicamente como a denominada linha M. Ligam-se também às linhas Z através de uma proteína recém-descrita, a titina. Intercalando-se com a miosina estão os filamentos de actina, com cerca de $1,0\mu\text{m}$ de comprimento, presos às extremidades dos sarcômeros, definidas pela linha escura Z. Essa linha marca respectivamente o fim de um sarcômero e o início do seguinte, de tal forma que representa a fronteira da unidade funcional contrátil da fibra miocárdica, isto é, o sarcômero.

A distância Z-Z varia durante o ciclo cardíaco, entre 2,2 μ m e 1,5 μ m, dependendo do grau de distensão da fibra: diastólica final ou sistólica final, respectivamente (Fig. 7.1).

PROTEÍNAS CONTRÁTEIS: ACTINA E MIOSINA

As proteínas contráteis do músculo cardíaco são duas: a actina e a miosina. Anteriormente analisamos sua disposição morfológica, que é fundamental para a eficiência da contração. A proximidade anatômica dessas proteínas é necessária para que os processos bioquímicos e biofísicos ocorram (Fig. 7.2). Cada filamento tem características que decreteveremos em seguida.

ACTINA

O denominado filamento fino compreende duas cadeias de moléculas globulares de actina dispostas lado a lado, helicoidalmente. Ao longo dessa cadeia duas outras proteínas reguladoras, não contráteis, se dispõem: a troponina e a tropomiosina.

As moléculas de tropomiosina são longas, contêm duas subunidades e se dispõem longitudinalmente entre as duas cadeias globulares de actina. A *troponina* é globular e se liga à tropomiosina em intervalos regulares, que coincidem com os pontos de cruzamento da dupla hélice de actina.

A troponina é composta de três subunidades denominadas troponina I, C e T, respectivamente inibição, contração e ligação (iniciais provenientes do idioma inglês). A troponina T serve como proteína de ligação entre o complexo da troponina e a tropomiosina. A troponina C liga o íon Ca^{++} disponível para iniciar a contração e desativa a ação inibitória realizada pela troponina I (Fig. 7.3).

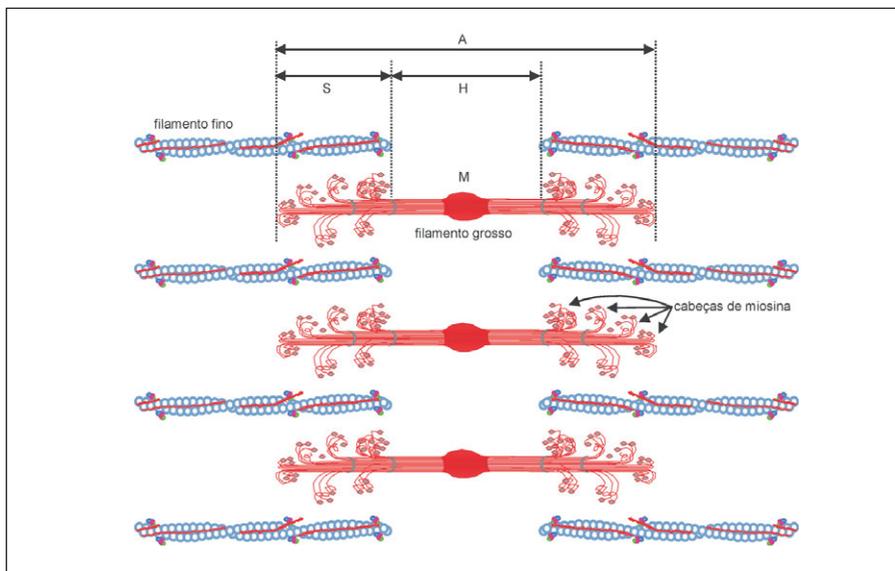


Fig. 7.2 — Relação estrutural do filamento fino (actina) com o filamento grosso (miosina).

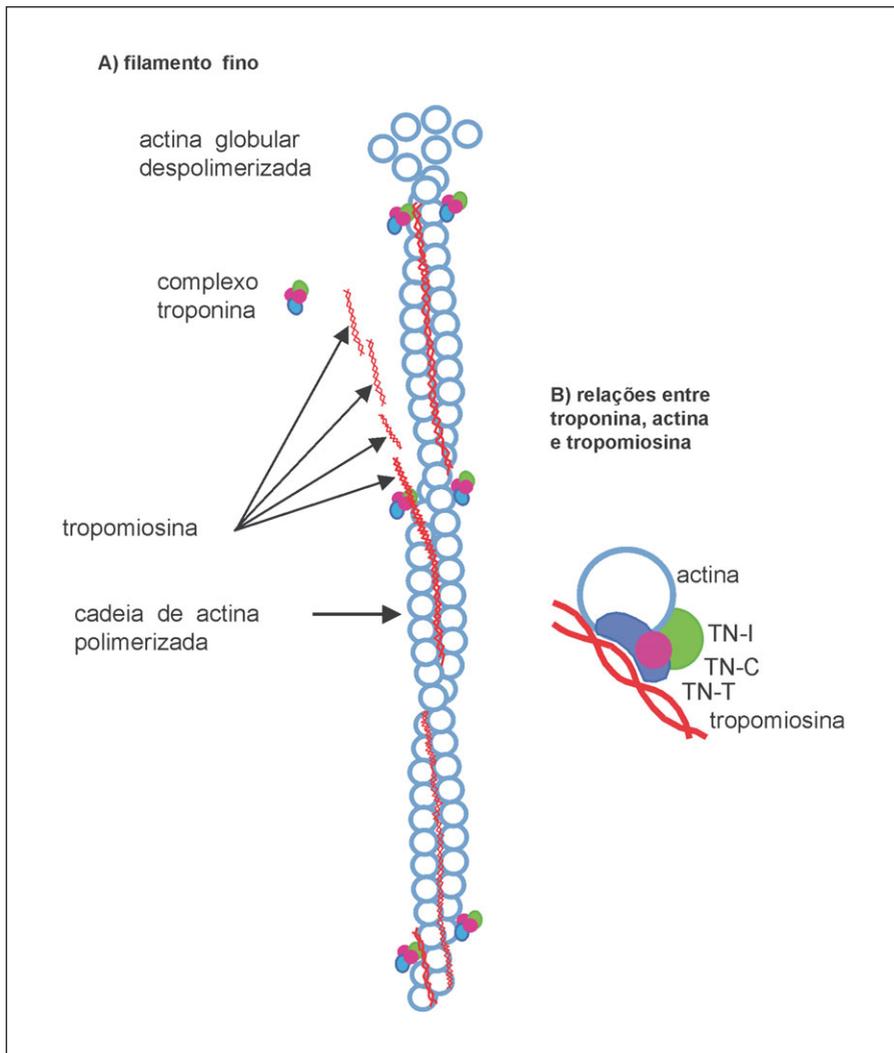


Fig. 7.3 — A) Representação dos componentes do filamento fino. B) Detalhe das subunidades da troponina (TN-I, TN-C, TN-T) e sua relação com o glóbulo da actina e tropomiosina.

MIOSINA

O denominado filamento grosso é composto por algumas centenas de moléculas de miosina paralelamente agrupadas. Caracteriza-se por um conjunto de filamentos alongados em forma de haste (meromiosina leve), que terminam em saliências laterais globulares ou cabeças (meromiosina pesada). Essa projeção globular constitui o principal componente da miosina, que irá interagir com o filamento fino no processo da contração (Fig. 7.4).

PROCESSO CONTRÁTIL (MECANISMO DE CONTRAÇÃO)

Quando o estímulo proveniente do nó sinusal chega à superfície da célula miocárdica, uma série de eventos seqüenciais ordenados se inicia, sendo o movimento do íon cálcio o principal elemento de ligação

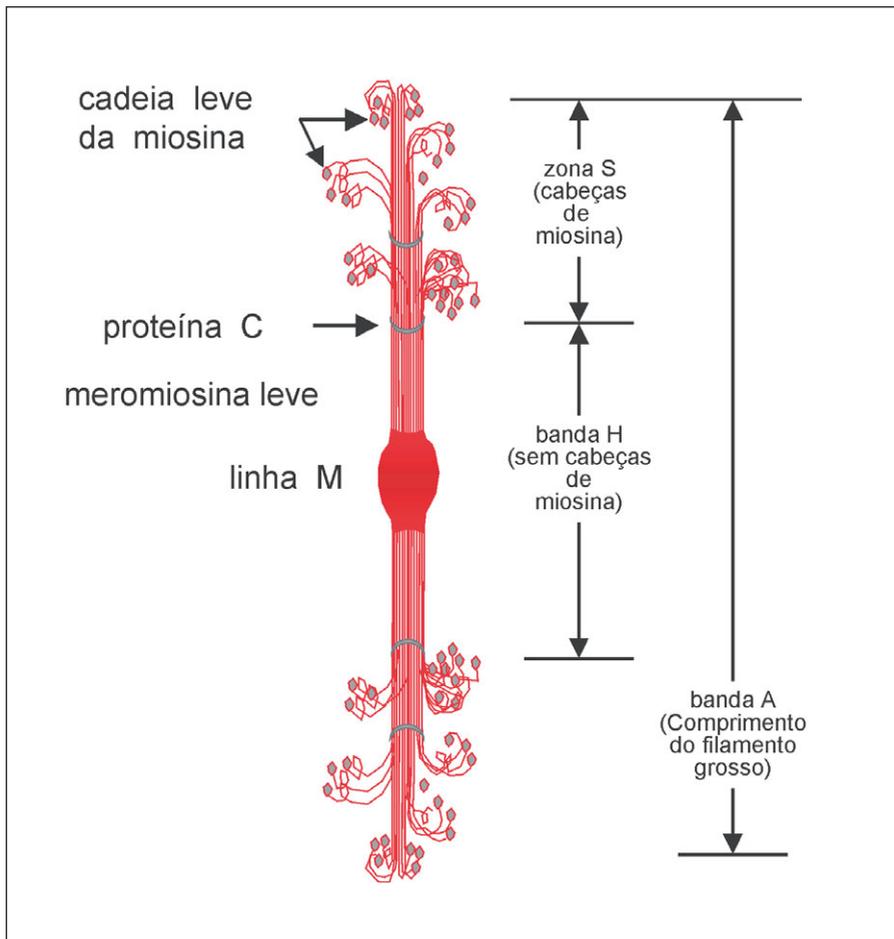


Fig. 7.4 — Representação tridimensional do filamento grosso.

entre o processo elétrico e a ativação mecânica dos elementos contráteis no sarcômero. A ativação mecânica é então obtida pela ligação do cálcio à troponina C, a qual funcionalmente se sobrepõe ao complexo inibitório da interação actina-miosina, isto é, ao complexo troponina I-tropomiosina. O cálcio ligado à troponina C produz uma alteração estrutural dessa proteína, de tal forma que a tropomiosina se torce profundamente entre os sulcos da dupla hélice das moléculas de actina. Esse movimento muda a configuração do complexo troponina-tropomiosina, de tal forma a expor áreas específicas da actina susceptíveis de ligação eletrostática com as cabeças da miosina. Essa ligação permite a atividade da actomiosina ATPase sobre o complexo miosina-ATP, iniciando assim o processo contrátil. À medida que a onda de despolarização se espalha, ocorre a excitação individual das células, havendo a troca iônica ao longo do sarcolema e no interior do sistema transtubular de membrana. O influxo do cálcio iônico através do sarcolema-membrana transtubular ocorre durante a fase 2 do potencial de ação. Quando a corrente de despolarização no sistema T atinge a cisterna terminal, o cálcio depositado no retículo sarcoplasmático é também liberado para o sarcoplasma. A descarga de cálcio rapidamente se difunde para os sarcômeros, onde se liga de forma específica ao receptor protéico da troponina C ($C-Ca^{++}$) sobre o filamento fino (actina) na região de cruzamento com o filamento grosso (miosina).

A energia proveniente da hidrólise do ATP permite que as cabeças da miosina puxem o filamento fino (actina) em direção ao centro do sarcômero. Dessa forma, ocorre o desenvolvimento de força e o encurtamento da fibra miocárdica. Em seqüência ao processo de contração inicia-se o relaxamento. O cálcio rapidamente se desliga da troponina C e retorna ao retículo sarcoplasmático, utilizando um gasto mínimo de energia. O complexo inibitório troponina I-tropomiosina assume a posição anterior, distorcendo a hélice da actina. Após a hidrólise do ATP restam os metabólitos ADP e fosfato inativo, havendo nesse momento o desligamento e a retração das cabeças de miosina à posição inicial. Ocorre o relaxamento, isto é, o retorno do sarcômero ao comprimento inicial (Fig. 7.5).

MECÂNICA DA CONTRAÇÃO

A maioria dos estudos sobre contração do músculo cardíaco utiliza preparações de músculo papilar do ventrículo direito ou esquerdo de diferentes espécies animais. Nessas preparações, as fibras musculares se dispõem na mesma direção, linearmente, o que facilita a mensuração da força e o encurtamento do músculo frente às diferentes condições impostas. Os estudos realizados com músculo isolado são clássicos e demonstram os princípios básicos da contração miocárdica que, em última análise, refletem o desempenho global do coração como bomba.

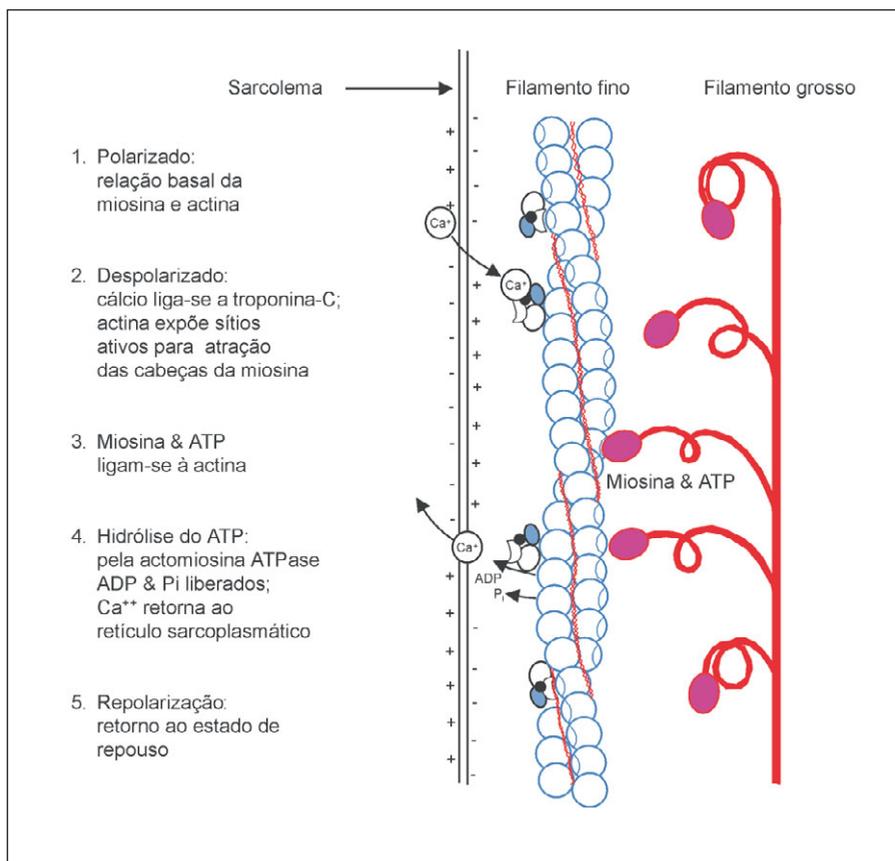


Fig. 7.5 — Seqüência dos eventos moleculares da contração miocárdica.

Neste capítulo optamos por integrar os estudos em músculo isolado e do coração como bomba, em condições normais e de falência cardíaca. Acreditamos que essa abordagem facilita o entendimento básico-teórico associado ao prático, sobre um assunto extenso e árido. Os detalhes em profundidade sobre os experimentos clássicos/básicos que resultaram na aplicação clínica deverão ser motivo de estudo nas referências indicadas.

Dessa forma, podemos considerar quatro fatores fundamentais para o desempenho cardíaco: contratilidade, pré-carga, pós-carga e frequência cardíaca.

CONTRATILIDADE

A contratilidade é uma propriedade intrínseca do músculo cardíaco, que depende da integridade dos componentes celulares anteriormente apresentados, para desenvolver força e encurtamento adequados.

Desde que se mantenha a pré-carga e a pós-carga constantes, podemos estudar a contratilidade propriamente dita utilizando preparações de músculo isolado em que se aumente a concentração de cálcio ou se adicione catecolaminas (Fig. 7.6).

As condições citadas intensificam e otimizam as ligações actina-miosina, aumentando a força de contração (inotropismo positivo). Da mesma forma, doenças do miocárdio que alterem a composição estrutural, bioquímica, iônica ou energética propiciam a diminuição da força de contração (inotropismo negativo).

PRÉ-CARGA (OU MECANISMO DE FRANK-STARLING)

A pré-carga pode ser definida como a condição inicial do músculo cardíaco frente à contração subsequente. A relação entre o comprimento do sarcômero e a força desenvolvida pela fibra foi descrita por Starling

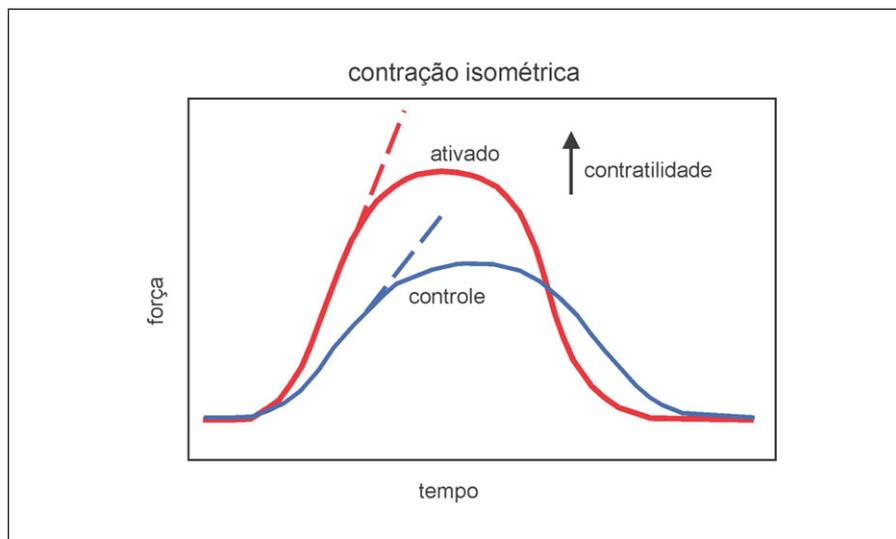


Fig. 7.6 — Representação esquemática de contração isométrica evidenciando o aumento do estado contrátil.

em preparação de músculo isolado. Posteriormente, estudos em corações isolados demonstraram que quanto maior o enchimento ventricular, maior a distensão da cavidade (equivalente ao maior comprimento da fibra) e, conseqüentemente, melhor o desempenho ventricular em relação à quantidade de sangue ejetado por sístole.

A premissa geral da relação *comprimento do sarcômero/força desenvolvida* tem por princípio a ótima relação entre o filamento fino (actina) e o filamento grosso (miosina). Existe um comprimento ideal do sarcômero em que a relação entre actina e miosina também é ideal. Essa relação ocorre quando o comprimento do sarcômero está entre 1,9 e 2,2 μ m. Abaixo desse comprimento existe sobreposição das estruturas contráteis, e acima desse valor ocorre perda parcial ou total de contato entre os filamentos fino e grosso, com conseqüente perda da eficiência contrátil (Fig. 7.7).

A implicação prática da relação *comprimento/força do sarcômero* é da maior importância em cardiologia, pois o desempenho do coração como bomba está intimamente relacionado com o seu maior ou menor enchimento (pré-carga) que, em última análise, representa maior ou menor distensão da fibra miocárdica.

A relação entre o enchimento e o desempenho ventricular pode ser avaliada mediante um gráfico denominado curva de função ventricular. Nessa relação está implícito o mecanismo de Frank-Starling, isto é, quanto

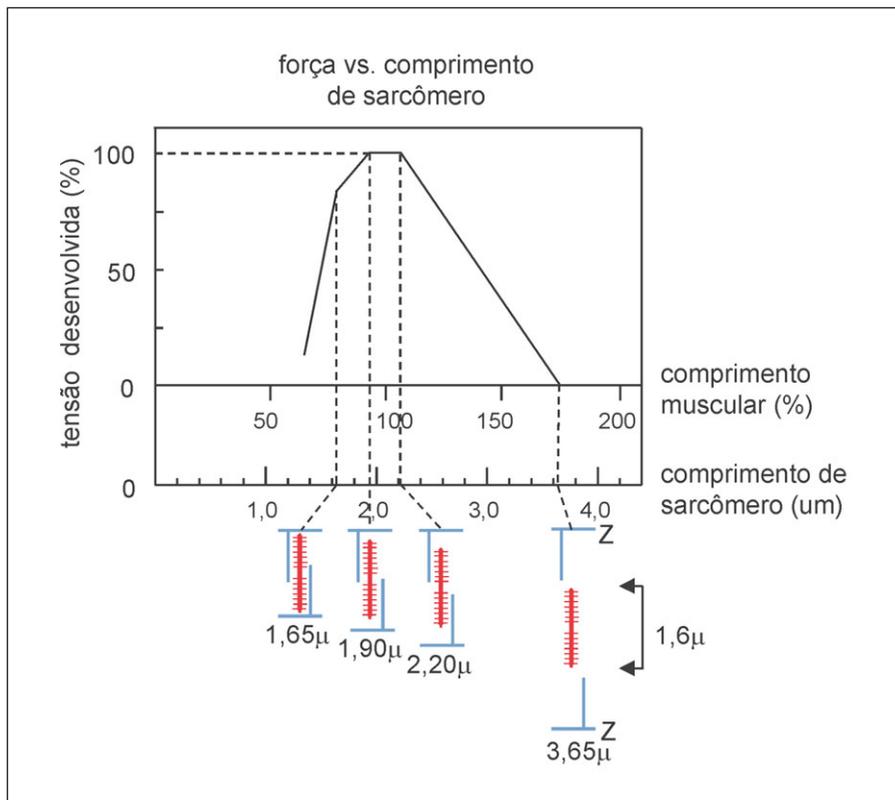


Fig. 7.7 — Relação entre o comprimento do sarcômero e a força desenvolvida pela fibra muscular. Observar que a maior força ocorre quando o sarcômero mede 1,9 a 2,2 μ m (interação máxima actina-miosina).

maior a distensão da fibra (equivalente à maior pressão de enchimento da câmara ventricular), maior a força contrátil (equivalente ao maior índice cardíaco).

A curva de função ventricular, baseada na pré-carga, é básica para o entendimento da fisiologia cardiovascular. Nessa curva podemos exprimir a modificação da contratilidade: a) o aumento intrínseco da contratilidade desloca a curva para cima e para a esquerda; b) a diminuição intrínseca da contratilidade desloca a curva para baixo e para a direita (Fig. 7.8).

PÓS-CARGA

A pós-carga pode ser definida como toda dificuldade de ejeção do sangue pelos ventrículos ao território vascular adjacente. Do ponto de vista teórico, a pós-carga se inicia com a tensão da parede ventricular, engloba a complacência e resistência vascular e a viscosidade sangüínea. Os experimentos em músculo isolado demonstram uma relação inversa entre a pós-carga e o desempenho ventricular. Nesse caso também podemos analisar as modificações da contratilidade frente à relação da pós-carga. Um aumento de contratilidade desloca a curva para cima e para a esquerda, e uma diminuição da contratilidade desloca a curva para baixo e para a direita (Fig. 7.9).

FREQÜÊNCIA CARDÍACA

A estimulação da frequência cardíaca, na maioria das espécies de mamíferos, tende a produzir um aumento da contratilidade. Prova-

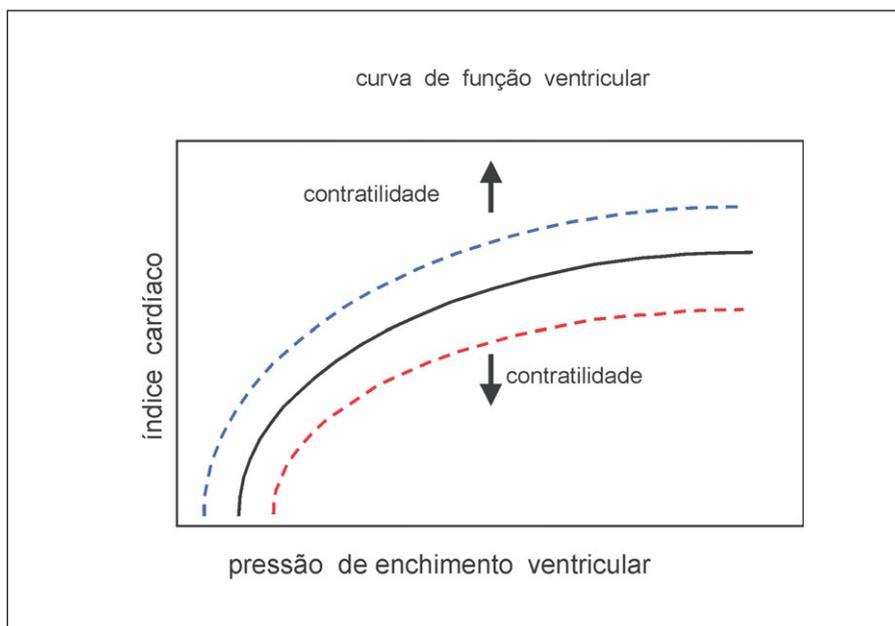


Fig. 7.8 — Curva de função ventricular demonstrando a influência da pré-carga no desempenho ventricular (mecanismo de Frank-Starling). Observar sua relação com a contratilidade.

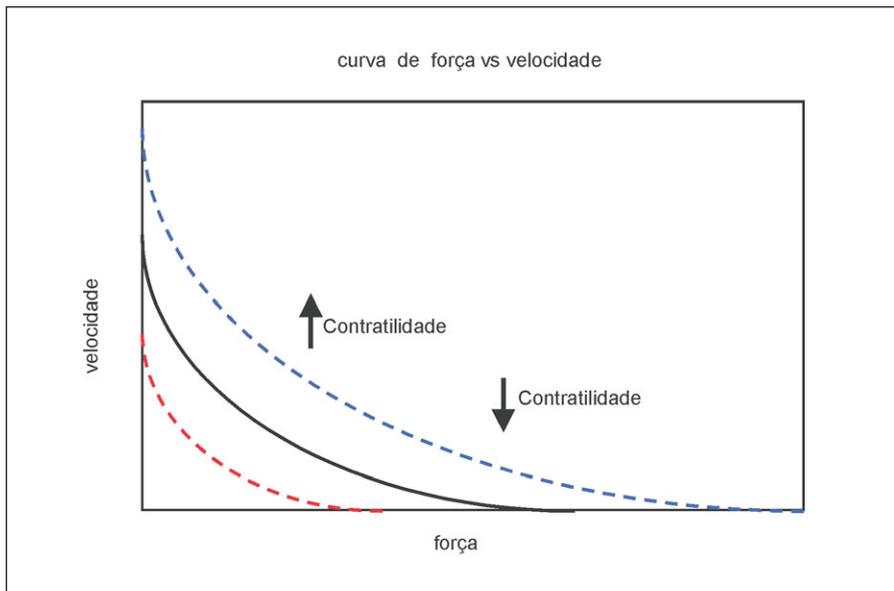


Fig. 7.9 — Curva representativa da influência da pós-carga no desempenho muscular. Observe sua relação com a contratilidade.

velmente esse efeito representa o resultado da ativação do sistema simpático atuando no sistema de condução (cronotropismo) e na fibra miocárdica (inotropismo). Contudo, a participação da frequência cardíaca no desempenho cardíaco não está somente relacionada ao aumento da contratilidade. Sua participação é muito mais importante quando se considera que o índice cardíaco (IC, l/min/m²) é resultado do índice sistólico (IS, ml/bat/m²) multiplicado pela frequência cardíaca (FC, bpm), isto é, $IC = IS \times FC$. Assim, dentro dos limites fisiológicos de 60 a 120bpm, a frequência cardíaca representa um mecanismo importante de controle do desempenho cardíaco, basicamente definido pela sua relação com o índice sistólico.

CONCLUSÃO

Os processos bioquímicos e a mecânica de contração miocárdica são fundamentais para o entendimento da função ventricular em indivíduos normais e cardiopatas. Os princípios básicos da contração muscular precisam ser conhecidos e aplicados à luz do desempenho cardíaco que, em última análise, depende de fatores determinantes primários: contratilidade, pré-carga, pós-carga e frequência cardíaca.

O entendimento desses aspectos é fundamental para futura abordagem clínica e terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Brutsaert DL. The force-velocity-length-time interrelation of cardiac muscle. In: Physiological basis of Starling's law of the heart, London, Ciba Foundation, pp. 155-175, 1974.
2. Chatterjee K, Karliner J, Rapaport E, Cheitlin MD, Parmley WW, Scheinman

- M, Gorlin R (ed.). *Cardiology — an illustrated text/reference. Physiology, pharmacology, diagnosis.* Philadelphia, J. B. Lippincott Co., v. 1, 1991.
3. Downing SE, Sonnenblick EH. Cardiac muscle mechanics and ventricular performance: force and time parameters. *Am J Physiol* 207:705, 1964.
 4. Ebashi S, Ebashi F, Kodama A. Troponina as the Ca^{++} receptive protein in the contractile system. *J Biochem* 62:137, 1967.
 5. Hill AV. *First and last experiments in muscle mechanics.* Cambridge, England. Cambridge University Press, 1970.
 6. Jewel BR. Brief reviews: a re-examination of the influence of muscle length on myocardial performance. *Circ Res* 40:221, 1977.
 7. Morgan JP. Cellular physiology of myocyte contraction. In: Poole WP, Colucci WS, Massie BM, Chatterjee K, Coats AJS (ed.). *Heart failure.* New York, Churchill Livingstone, pp. 1-12, 1997.
 8. Parmley WW, Brutsaert DL, Sonnenblick EH. The effects of altered loading on contractile events in isolated cat papillary muscle. *Circ Res* 23:521, 1969.
 9. Parmley WW, Chuck L. Length dependent changes in myocardial contractile state. *Am J Physiol* 224:1195, 1973.
 10. Parmley WW, Sonnenblick EH. Relation between mechanics of contraction and relaxation in mammalian cardiac muscle. *Am J Physiol* 216:1084, 1969.



Fisiopatologia da Aterosclerose

Francisco Rafael Martins Laurindo

INTRODUÇÃO

Aterosclerose é uma doença da parede arterial caracterizada em sua essência pelo crescimento de uma lesão que apresenta um componente lipídico (*atheros*, da palavra grega que significa substância pastosa) e um componente de proliferação celular e fibrose (esclerose, ou endurecimento).

A conseqüência primária da aterosclerose é a obstrução do fluxo sangüíneo vascular, que decorre do crescimento intraluminal dos componentes lipídico e/ou celular da lesão, bem como de graus variáveis de um remodelamento constritivo da parede arterial. Em particular, as conseqüências mais temíveis da placa de ateroma são as suas complicações, como ulceração e roturas, que podem levar a oclusões agudas trombóticas. Embora o processo aterosclerótico afete primariamente a camada íntima de vasos de condutância, inúmeras alterações ocorrem também na microcirculação, primariamente decorrentes de alterações da função endotelial, como será descrito adiante. Desse modo, a noção prevalente de que a aterosclerose decorra de uma protuberância gordurosa que se deposita na parede arterial é completamente errônea. A placa de ateroma é um processo biológico

complexo, cujo crescimento decorre de uma fixação ativa (e não deposição passiva) de lipoproteínas no compartimento intra e extracelular, associada a um importante componente celular proliferativo, além de disfunção endotelial, alterações da matriz extracelular e eventualmente deposição de trombos. A aterosclerose humana é um fenômeno único, não totalmente reproduzível em outras espécies e afeta praticamente todas as circulações, a saber, coronária, cerebral, renal, intestinal, muscular periférica etc. Neste capítulo, será enfatizado o caso particular da aterosclerose coronariana, que além de ser bastante comum e o mais estudado, serve como modelo para a doença dos outros territórios.

A aterosclerose é o principal tipo de *arteriosclerose*. Esse último é um termo geral que significa endurecimento das artérias. A Tabela 8.1 cita os principais tipos de arteriosclerose. Ao contrário da arteriosclerose associada à calcificação da camada média, que é uma afecção comum primariamente degenerativa, a aterosclerose deve ser considerada uma *doença*, que embora tenha sua incidência aumentada com a idade, apresenta uma história natural definida, possibilidade de progressão acelerada precoce, regressão induzida por tratamento e possibilidade de complicações que modulam as suas manifestações clínicas.

A aterosclerose contribui significativamente para a mortalidade por causas cardiovasculares e responde, na maioria dos países, por cerca de 30-35% de todas as causas de morte, sendo sempre a principal delas. Mesmo no Brasil e em outros países em desenvolvimento, essa estatística é válida, sendo errônea a noção de que a aterosclerose é mais freqüente nos países desenvolvidos e nas classes sociais mais altas.

HISTÓRIA NATURAL

A história natural da aterosclerose pode ser resumida na Fig. 8.1, que apresenta a classificação do consenso de 1995 da American Heart Association sobre a nomenclatura das lesões ateroscleróticas. A lesão inicial da aterosclerose não está ainda inteiramente esclarecida. Está claro, entretanto, que a lesão tipo I inicia-se já na primeira década de vida, e é provável que a sua ocorrência seja bastante prevalente, se não uniforme, na população em geral. Geralmente essas lesões são mais visíveis e foram mais bem estudadas na aorta. São caracterizadas pelo acúmulo intracelular de lípidos, primariamente em macrófagos oriundos dos monócitos do sangue periférico. Após a captação dos lípidos, essas células adquirem

Tabela 8.1
Formas de Arteriosclerose Não-ateromatosa

<i>Calcificação focal da camada média</i> Idade (> 50 anos) Calcificação da valva aórtica (associada à idade) Diabetes <i>mellitus</i> Uso prolongado de glicocorticóides Hipercalcemia crônica
<i>Arteriosclerose</i> (degeneração hialina da íntima e média) Hipertensão arterial Diabetes <i>mellitus</i>

NOMENCLATURA	TIPO I LESÃO INICIAL	TIPO II ESTRIA GORDUROSA	TIPO III LESÃO INTERMEDIÁRIA	TIPO IV ATEROMA	TIPO V FIBROATEROMA	TIPO VI LESÃO COMPLICADA
HISTOLOGIA	Acúmulo intracelular de lipídeos em macrófagos: células espumosas.	Acúmulo intracelular de lipídeos.	Tipo II, mais alguns depósitos extracelulares de lipídeos.	Tipo II, mais núcleo lipídico extracelular.	Núcleo lipídico único ou múltiplo, mais camada fibrótica, com ou sem calcificações, ou predomínio de fibrose.	Ulcerações ou fissuras. Hemorragias intra-placa. Trombose recente ou organizada.
SEQÜÊNCIA DE PROGRESSÃO						
PRINCIPAL MECANISMO DE CRESCIMENTO	ACÚMULO DE LÍPIDES					
INÍCIO	1ª DÉCADA	3ª DÉCADA		4ª DÉCADA OU MAIS		
CORRELAÇÃO CLÍNICA	SILENCIOSA			SILENCIOSA OU MANIFESTA		

Fig. 8.1 — Nomenclatura e História Natural da Aterosclerose Humana (Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association, 1995. *Arterioscler Thromb Biol* 15:1512-1531), 1995.

uma aparência característica à microscopia óptica, sendo denominadas “células espumosas”, típicas do processo ateromatoso. Com o evoluir dessas lesões, formam-se agrupamentos dessas células visíveis à macroscopia como “estrias gordurosas” (ou lesão tipo II). O acúmulo extracelular de lípidos é ainda pequeno nessas lesões, o que começa a acontecer na lesão tipo III intermediária e, de modo definido, na lesão tipo IV — o ateroma típico. Neste, o núcleo lipídico (o termo em inglês é *core*) é perfeitamente individualizado e constituído por ésteres de colesterol, cristais de colesterol e, principalmente, restos de células espumosas degeneradas. O núcleo é englobado por uma cápsula fibrosa ou fibromuscular cuja espessura e resistência tênsil são variáveis. A partir desse tipo de lesão, mesmo que não exista obstrução significativa do lúmen arterial, podem ocorrer complicações decorrentes de ulceração ou rotura (lesão tipo VI), com conseqüente exposição do núcleo lipídico altamente trombogênico e formação de trombos (Fig. 8.2), que podem ou não ocasionar manifestações clínicas, como discutido adiante. Em ambos os casos, o trombo superposto à lesão pode sofrer lise total ou parcial; nesse caso, a porção remanescente sofre um processo de organização, acrescentando um componente obstrutivo significativo à lesão. Com o evoluir do ateroma tipo IV, ou com a resolução de um ateroma tipo VI, graus variáveis de proliferação de células musculares lisas e fibrose tendem a circunscrever o núcleo lipídico e as células espumosas da lesão. Eventualmente, a lesão pode se estabilizar e crescer mais lentamente por proliferação celular, mas também existe a possibilidade de que a lesão se complique e evolua novamente para um ateroma tipo VI. O ciclo de complicações e resoluções da placa de ateroma pode se repetir várias vezes durante a história natural da aterosclerose. Portanto, a lesão ateromatosa pode crescer através de vários mecanismos, conforme a fase da doença: a) acúmulo de lípidos, comum nas fases iniciais do processo; b) proliferação celular e fibrose, comum nas placas mais maduras; c) organização de trombos superpostos a lesões complicadas.

Em geral, a formação de ateromas típicos ocorre a partir da terceira década de vida, enquanto o fibroateroma é lesão mais encontrada em estágios mais tardios (quarta década ou mais). Embora a prevalência de lesões iniciais e até intermediárias seja grande, está claro que em um grande número de indivíduos as lesões não evoluem e, portanto, não causam manifestações clínicas. Mesmo em muitos casos, as lesões podem ainda evoluir silenciosamente, estabilizando-se em um fibroateroma não complicado.

ATEROGÊNESE

FATORES DE RISCO

A possível relação entre lípidos e aterosclerose é conhecida de longa data, a partir de dados epidemiológicos e de observações anatomo-patológicas em modelos animais. Outros fatores foram também exaustivamente estudados, tanto em bases epidemiológicas/estatísticas, como em bases experimentais e clínicas. Essas observações deram lugar ao conceito mais abrangente de *fatores de risco para aterosclerose*. Embora pareça óbvio que um fator de risco é uma característica que predis põe

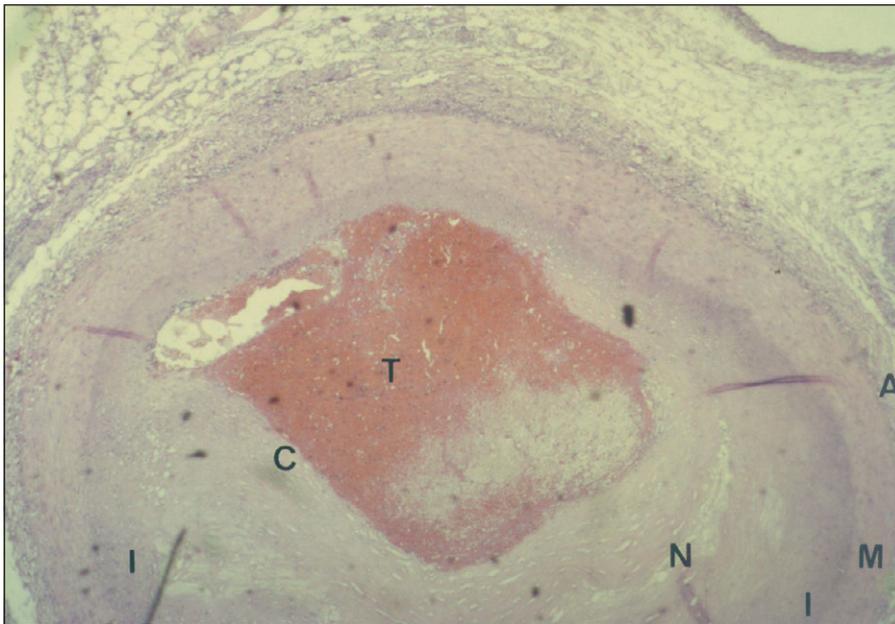


Fig. 8.2 — Ateroma complicado tipo VI oriundo de uma placa fibromuscular tipo V. A camada média (M) e a adventícia (A) da artéria coronária humana são visíveis externamente a uma camada íntima espessada (I), contendo núcleo ateromatoso (N) e uma cápsula fibromuscular (C) cuja ruptura (não visível neste método de dissecação) levou a exposição do núcleo trombogênico e formação de trombo (T) totalmente oclusivo da luz vascular. O quadro clínico correspondeu a infarto seguido de arritmia fatal.

à aterosclerose, isto é, aumenta as chances de sua ocorrência, alguns aspectos devem ser lembrados. Primeiramente, um fator de risco, para ser considerado como tal, deve conferir um risco aumentado da doença *de forma independente de sua associação com outros fatores*. Um exemplo deste fato é a obesidade, que reconhecidamente se associa à maior incidência de aterosclerose; porém, quando as contribuições de outros poderosos fatores como dislipidemias, hipertensão etc. são excluídas através de métodos estatísticos de regressão múltipla, a contribuição independente da obesidade para o risco da doença é relativamente modesta. Em segundo lugar, é preciso que o nexo biológico entre o fator de risco e a aterosclerose seja comprovado de várias formas, pois enquanto considerados apenas como uma variável estatística, eles *discriminam apenas uma chance aumentada de ocorrência da doença e não necessariamente uma relação causa/efeito*. Em terceiro lugar, deve-se distinguir claramente qual o risco que é conferido por determinado fator, se o da maior incidência da doença ou se o da maior incidência de *complicações* da doença. Certos fatores de risco, por exemplo, o fumo, têm especial importância como causadores de roturas da placa e manifestações clínicas (embora seja também aterogênico). Finalmente — e de grande importância —, *a maioria dos fatores de risco se comporta de forma multiplicativa*, isto é, o risco das associações entre os mesmos é bem maior do que apenas o risco da adição dos fatores individuais. *A presença de fatores de risco permite, assim, selecionar indivíduos ou subpopulações com risco particularmente aumentado de desenvolvimento de aterosclerose*. Esse conceito tem grande importância clínica, pois certas intervenções terapêuticas permitem a redução dos riscos associados àquele fator; além disso, a

presença desses fatores muda significativamente a indicação e interpretação dos testes diagnósticos, pois a acuidade de tais testes aumenta muito com a maior prevalência da doença naquele subgrupo específico de alto risco (o chamado teorema de Bayes). Os principais fatores de risco para aterosclerose estão listados à Tabela 8.2.

O principal e o mais bem estudado fator de risco para aterogênese é a presença de dislipidemias.

DISLIPOPROTEINEMIAS ATEROGÊNICAS

Os lípides plasmáticos trafegam ligados a lipoproteínas, que são partículas globosas compostas por proporções variáveis de ésteres de colesterol, colesterol livre, fosfolípidos e apolipoproteínas (em geral grandes moléculas que servem para a identificação da partícula por receptores em vias metabólicas específicas). Existem várias maneiras de se separar essas lipoproteínas, mas a que se revelou mais correlacionada ao metabolismo e às conseqüências clínicas é a ultracentrifugação. Esta separa o colesterol total em três frações principais: as lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol, do termo em inglês *high density lipoproteins*), de baixa densidade (LDL-colesterol) e de muito baixa densidade (VLDL-colesterol). Inúmeros estudos mostram correlação entre aumento dos níveis plasmáticos de colesterol total e maior incidência da doença, em geral de maneira exponencial acima do limite de 240mg/dl e com aumentos pequenos/moderados acima de 200mg/dl. A fração LDL é a principal fração aterogênica conhecida, e níveis acima de 160mg/dl conferem risco aumentado de doença. A aterogenicidade da fração VLDL tem sido demonstrada de modo menos consistente, mas é importante quando associada a redução dos níveis de HDL. Esta, por sua vez, é uma fração protetora, cujo aumento — tipicamente acima de 35-40mg/dl — confere redução da incidência de aterosclerose.

Tabela 8.2 Fatores de Risco para Aterosclerose Coronariana	
<i>Não modificáveis</i>	<i>Modificáveis</i>
Idade	Hiperlipidemia (↑ LDL-colesterol)
Sexo masculino	Fumo
História familiar de doença prematura	Hipertensão Redução do HDL-colesterol (< 35mg/dl) Diabetes <i>mellitus</i> Hiperinsulinemia Obesidade abdominal ↑ Lipoproteína (a) História prévia de doença cerebrovascular ou vascular periférica

As dislipoproteinemias resultam de uma combinação variável entre um substrato genético predisponente e condições ambientais precipitantes. Na hipercolesterolemia “comum”, que se constitui na maioria dos casos e é em geral moderada, o componente ambiental tende a predominar na forma de uma alimentação rica em colesterol livre e, particularmente, em gorduras saturadas, as quais inibem a expressão dos receptores hepáticos que captam as lipoproteínas plasmáticas. No outro extremo, existem inúmeras doenças genéticas definidas cujos defeitos moleculares foram identificados. Na população com hipercolesterolemia mais grave (isto é, acima de 300mg/dl), os defeitos genéticos tendem a ser mais prevalentes do que na hipercolesterolemia moderada. Desses, o mais comum é a hipercolesterolemia familiar, com prevalência de 1:500 na população geral. A demonstração da associação dessa doença a defeitos dos receptores hepáticos de LDL valeu a Brown e Goldstein o Prêmio Nobel de 1986. Esses receptores são responsáveis pela remoção da LDL e mesmo de outras lipoproteínas similares do plasma através do reconhecimento da apolipoproteína B ou E na superfície das mesmas. Atualmente, foram caracterizadas mais de 150 mutações diferentes no locus do receptor de LDL (inserções, deleções ou mutações *nonsense* ou *missense*) responsáveis pelo fenótipo de hipercolesterolemia. Grupos populacionais distintos que apresentem defeitos específicos no funcionamento do receptor tornar-se-ão, assim, mais sensíveis aos efeitos de uma alimentação rica em gorduras saturadas e colesterol. O grau maior ou menor de sensibilidade depende da funcionalidade remanescente do receptor e da hetero ou homozigose do defeito. O mesmo tipo de raciocínio vale para outros defeitos genéticos.

Nos últimos anos, estudos com animais transgênicos têm facilitado a compreensão do componente lipídico da aterosclerose. Alguns exemplos incluem:

1) Camundongos com superexpressão da apolipoproteína A-I humana, a principal proteína constituinte da HDL, apresentam menor extensão de aterosclerose induzida por dieta rica em colesterol.

2) Camundongos com superexpressão de receptores de LDL têm aumento de 10 vezes na remoção da LDL plasmática e redução de 90% nos níveis de apolipoproteínas B e E; o fato de que os níveis de LDL plasmática não são afetados por dieta rica em colesterol nesses animais reforça ainda mais o papel dos receptores de LDL na regulação da colesterolemia.

3) Camundongos *knockout* homozigotos para o receptor de LDL desenvolvem hipercolesterolemia moderada e pequenas placas ateroscleróticas da aorta. Sob dieta rica em colesterol, entretanto, desenvolvem aterosclerose disseminada e xantomatose (isto é, depósitos subcutâneos extravasculares de lipoproteínas, comuns em hiperlipidemias maciças humanas).

4) Camundongos com superexpressão da apolipoproteína E têm maior resistência aos efeitos de dietas ricas em colesterol devido a uma remoção acelerada de certas lipoproteínas plasmáticas.

5) Camundongos *knockout* homozigotos para a apolipoproteína E apresentam hipercolesterolemia moderada e desenvolvimento espontâneo de lesões ateroscleróticas, mesmo na ausência de dieta rica em lípidos. A morfologia dessas lesões é semelhante à placa fibrogordurosa

humana, o que torna esse modelo bastante atraente para o estudo da aterosclerose humana.

Esses estudos mostram que mesmo um único defeito genético induzido é capaz de transformar o camundongo, uma espécie naturalmente resistente ao desenvolvimento de hipercolesterolemia induzida por dieta e de aterosclerose, em um modelo sensível às mesmas.

ATEROSCLEROSE SEM FATORES DE RISCO CONHECIDOS

Cerca de um terço dos pacientes que apresentam manifestações de aterosclerose não possuem fatores de risco conhecidos identificáveis. Especula-se, nesses casos, a presença de um componente genético predisponente ou então de fatores de risco ainda não definidos. De fato, a presença de manifestações prematuras de aterosclerose em familiares do primeiro grau é um fator de risco poderoso para doença isquêmica coronariana. É preciso frisar que os defeitos genéticos para dislipidemia, comentados anteriormente, são provavelmente apenas um dos componentes de uma predisposição genética mais abrangente para aterosclerose em geral. Esses fatores predisponentes, entretanto, ainda estão por ser caracterizados. Outros fatores de risco menos convencionais — cujo nexo causal e independência não estão inteiramente esclarecidos — incluem aumentos do fibrinogênio sérico, hiper-homocisteinemia, níveis aumentados de ferritina e presença de certas lipoproteínas como a lipoproteína (a). Esta é uma glicoproteína associada à apolipoproteína B e que pode contribuir para o crescimento da lesão por vários mecanismos, incluindo antagonismo da fibrinólise pelo plasminogênio; a expressão gênica dessa proteína em animais induz tendência à aterosclerose.

O COMPONENTE CELULAR; TEORIA DA RESPOSTA VASCULAR À LESÃO

Como foi mencionado, as placas ateroscleróticas humanas apresentam um importante componente celular proliferativo. Estudos imuno-histoquímicos mostram que os tipos celulares em proliferação são macrófagos/células mononucleares (nas lesões predominantemente gordurosas), células musculares lisas (nas lesões predominantemente fibrosas) ou uma combinação de ambas. A célula muscular lisa com fenótipo modificado para um padrão proliferativo/secretor, semelhante morfológicamente a um fibroblasto, é o principal elemento obstrutivo de placas maduras. Embora esteja claro que o acúmulo inicial intra ou extracelular de lípidos não é um fenômeno passivo, mas decorre de vários processos celulares, o evento primário na gênese da placa aterosclerótica não está ainda determinado. Vários dados sugerem que essa lesão envolva uma anomalia da função endotelial, uma vez que uma das funções do endotélio é manter células musculares lisas em estado quiescente; a retirada do endotélio induz proliferação de células da camada média e formações de uma neocamada íntima composta principalmente por células musculares lisas que migraram da média. A maior incidência de aterosclerose em locais de bifurcações de vasos, pontos esses associados a maior descamação endotelial, foi um dos fatos que levou Ross e vários autores à proposta da aterogênese como resposta à lesão, contrapondo-se a teorias anteriores sugerindo proliferação como decorrente de mutações ou alterações

biológicas do desenvolvimento. A teoria inicial de Ross sugeria como evento inicial da formação do ateroma uma lesão endotelial anatômica, com participação crucial de mitógenos derivados de plaquetas aderidas ao tecido conjuntivo subendotelial (Fig. 8.3). Os principais mitógenos secretados por plaquetas incluiriam os peptídeos fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e fator epidérmico (EGF); ambos estimulam a migração subendotelial e posterior proliferação de células musculares lisas. Entretanto, estudos imuno-histoquímicos repetidamente mostraram que o endotélio está anatomicamente presente na placa de ateroma; além disso, o papel de plaquetas na aterogênese não foi demonstrado de forma convincente. Assim, essa teoria foi modificada, postulando-se que lesão anatômica do endotélio não seja essencial e que macrófagos são talvez elementos mitogênicos mais importantes no estágio inicial da lesão (Fig. 8.4); ao contrário, a ativação plaquetária poderia amplificar ou acelerar a lesão em estágios mais avançados. Foi demonstrado que artérias de coelhos alimentados com dieta rica em colesterol apresentam expressão de moléculas de adesão para monócitos/macrófagos como um evento precoce, precedendo o aparecimento anatômico de lesões. Em consonância com esses dados, demonstrou-se que, ao contrário do que se pensava inicialmente, as áreas nas quais a aterosclerose tende a se desenvolver apresentam, na verdade, baixo *shear stress* (termo traduzível como “força de cisalhamento” ou arraste do sangue contra a parede interna do vaso, que inicialmente se pensou estar elevado na aterosclerose, causando descamação endotelial) e presença de fluxo oscilatório; esse quadro hemodinâmico pode acelerar a aterogênese por vários mecanismos, entre os quais estímulo da proliferação muscular lisa.

Por outro lado, a ocorrência de lesão anatômica do endotélio parece ter importância em modelos de aterosclerose secundários a lesão vascular, após angioplastia e na coronariopatia após transplante cardíaco; nesses

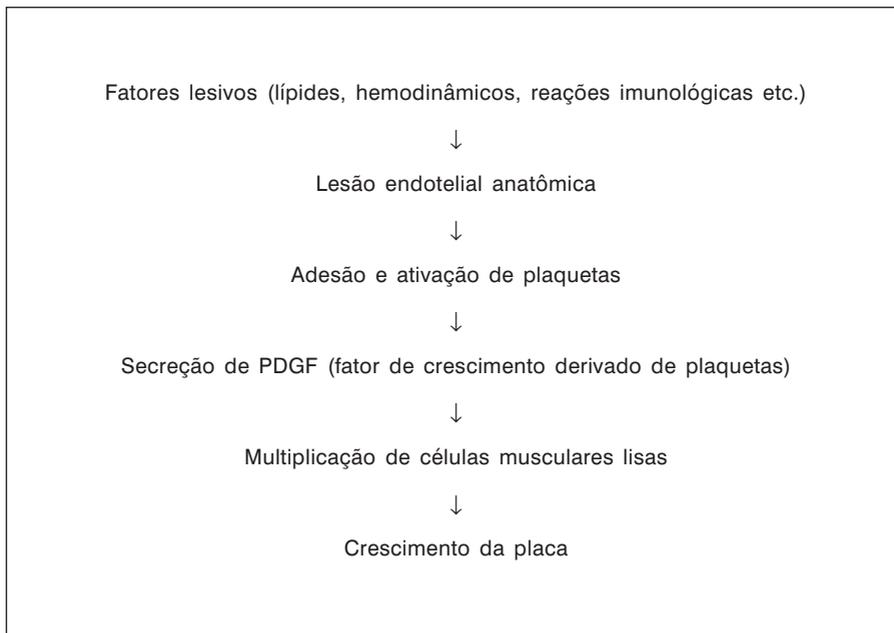


Fig. 8.3 — Teoria celular da aterosclerose: hipótese da resposta vascular à lesão. (Ross, R. e outros, 1975-84.)

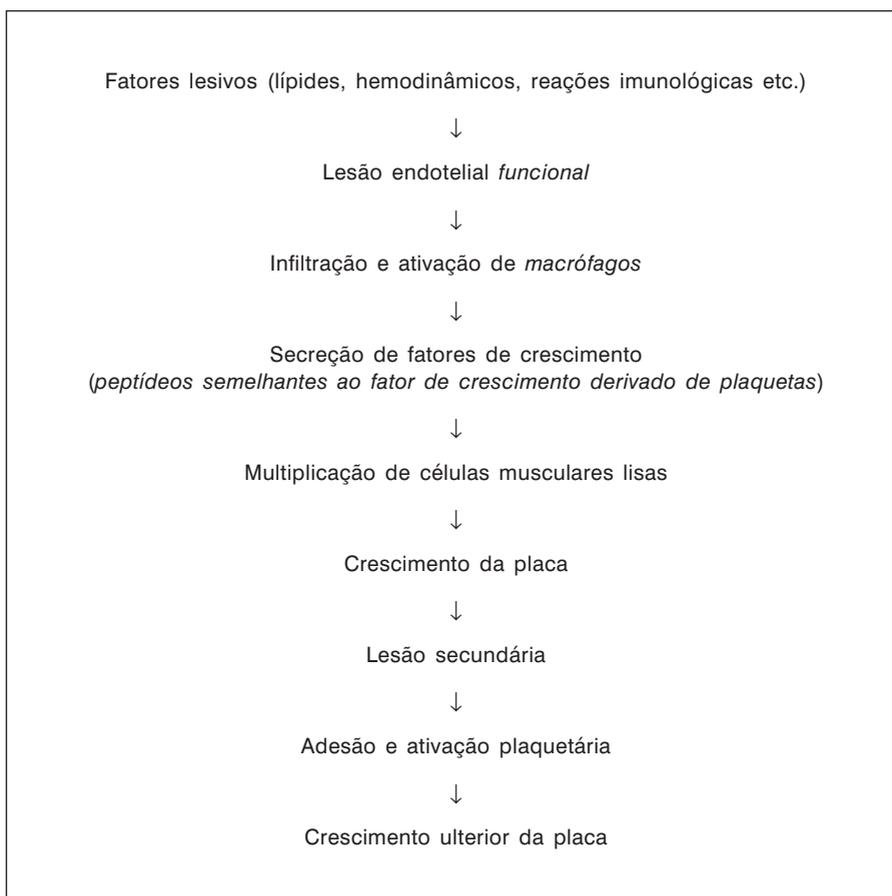


Fig. 8.4 — Teoria celular da aterosclerose: hipótese modificada da resposta vascular à lesão. (Ross, R. e outros, 1975-presente.)

casos, plaquetas podem de fato contribuir para a gênese ou amplificação da lesão ateromatosa.

Conforme discutido anteriormente, o macrófago tem sido considerado um importante elemento iniciador da aterosclerose. Em vários modelos experimentais de dietas ricas em lípidos, incluindo primatas não-humanos, observou-se como alteração primária migração de monócitos para o espaço imediatamente abaixo de células endoteliais anatomicamente normais. Após cerca de 30 dias, observou-se nessa região a formação de células espumosas, isto é, macrófagos/monócitos que englobam lípidos no citoplasma. Como visto anteriormente, no homem tais células são visíveis das lesões iniciais e estrias gordurosas. No entanto, a conexão entre o aumento da LDL plasmática, o acúmulo de lípidos nas células espumosas e a proliferação celular na aterosclerose permaneceu obscura por muito tempo, e apenas recentemente foi possível formular-se uma hipótese unificada de aterogênese.

PAPEL DE LIPOPROTEÍNAS MODIFICADAS: A TEORIA OXIDATIVA

Um dos fatos que permaneceram sem explicação foi a pouca capacidade de monócitos/macrófagos co-incubados com LDL nativa em

englobar esses lípidos; de fato tais células não apresentam receptores tipo apolipoproteína B/E (isto é, o receptor de LDL que ocorre, por exemplo, no fígado). Brown e Goldstein demonstraram, entretanto, que certas modificações das lipoproteínas, em particular a acetilação, aumentam sua capacidade aterogênica. A LDL acetilada é rapidamente captada pelo macrófago através de receptores *scavenger* (um termo intraduzível que quer dizer “seqüestrador”), levando à formação de células espumosas; no entanto, não existem evidências de que a acetilação de LDL seja um fenômeno que ocorra *in vivo*. Mais recentemente, Steinberg e colaboradores demonstraram que a oxidação de LDL apresenta um efeito aterogênico semelhante; ao contrário da acetilação, existem significativas evidências de que essa oxidação possa ocorrer *in vivo* e de que a LDL oxidada de fato se liga à placa de ateroma. Alguns efeitos conhecidos da LDL oxidada são: 1) quimiotaxia de monócitos circulantes para a região subendotelial; 2) imobilização de macrófagos na região subendotelial, com conseqüente ativação dessas células e secreção de fatores de crescimento; 3) formação de células espumosas; 4) lesão direta do endotélio, alterando a reatividade vascular, como discutido a seguir; 5) estímulo da proliferação muscular lisa por mecanismos diretos. Estudos recentes indicam que glicosilação não-enzimática de lipoproteínas pode ter efeito semelhante ao da oxidação, sugerindo uma importante via (dentre outras) de estímulo da aterogênese no diabetes *mellitus*. Lipoproteínas de alta densidade (HDL) podem também sofrer oxidação, perdendo sua capacidade inibidora da aterogênese.

Apesar de a hipótese oxidativa ter representado um grande avanço no conhecimento e possivelmente na prevenção da aterosclerose, o defeito endotelial inicial do processo não está ainda claro. Uma das primeiras alterações verificadas em modelos experimentais de hiperlipidemia é o aumento da expressão de moléculas de adesão para monócitos/macrófagos¹. Além disso, é possível que a LDL nativa possa entrar e sair livremente da parede vascular, e que a oxidação da mesma leve à sua retenção no espaço subendotelial; é sabido que a LDL isolada pode ser oxidada, por exemplo, por exposição a células endoteliais em cultura ou por exposição a macrófagos ativados. É incerto se essa oxidação pode ocorrer no plasma, devido à grande capacidade antioxidante do mesmo. Um estudo recente demonstrou que a exposição de células endoteliais em cultura à LDL nativa induziu nas mesmas um aumento da produção de radicais superóxido (ver adiante), capaz de oxidar a LDL¹². Esse dado, se confirmado *in vivo*, pode ser um tipo de alteração primordial na aterosclerose.

A hipótese oxidativa da aterogênese tem sido submetida a testes em clínica; a maioria desses estudos está ainda em andamento. Entre os dados mais sugestivos estão as observações retrospectivas da relação inversa entre o consumo de vitamina E e a incidência de doença isquêmica coronária, bem como estudos randomizados demonstrando redução de novos eventos cardíacos em pacientes que haviam sofrido um infarto do miocárdio.

COMPLICAÇÕES DA PLACA DE ATEROMA: SÍNDROMES ISQUÊMICAS AGUDAS

Conforme visto na discussão sobre a história natural da aterosclerose, os eventos mais temidos que podem ocorrer na evolução do ateroma são

as complicações. De fato, ulcerações e fissuras são comuns na história natural da placa, e a trombose pode ser um mecanismo de progressão da estenose. Muitas vezes, porém, a deposição de trombo sobre a superfície subendotelial exposta ocasiona uma progressão da estenose de tal monta a provocar manifestações clínicas.

O entendimento da fisiopatologia das manifestações clínicas da doença isquêmica cardíaca foi um dos grandes progressos da cardiologia na década de 1980. *Hoje está estabelecido além de qualquer dúvida que na quase totalidade dos casos, os eventos clínicos agudos, a saber, angina instável, infarto do miocárdio e morte súbita, não decorrem da progressão completa da lesão per se até o entupimento total do vaso, mas sim da trombose superposta decorrente da complicação da placa (isto é, a passagem de uma lesão tipo IV ou V para uma lesão tipo VI).* Algumas definições clínicas se fazem necessárias para o entendimento desses aspectos.

ANGINA ESTÁVEL

É a manifestação clínica de isquemia miocárdica (isto é, falta de fluxo sanguíneo) causada em geral pela presença mecânica de uma lesão aterosclerótica *per se* (isto é, não complicada) acima de um determinado grau. A característica desse quadro é uma dor de origem cardíaca *de caráter previsível*, em geral desencadeada por eventos que aumentam o consumo miocárdico de oxigênio, tais como exercício e emoções. A dor é passageira em menos de 15 minutos, melhora com o repouso ou com vasodilatadores coronarianos e tende a recorrer sempre que aquele esforço particular é realizado.

ANGINA INSTÁVEL

É a manifestação clínica de isquemia cuja característica é uma dor cardíaca *de caráter imprevisível*, ou seja, mais prolongada, intensa ou desencadeada em repouso, e com alterações eletrocardiográficas mais intensas. O substrato anatômico desse quadro é um trombo *parcialmente oclusivo* superposto a uma placa complicada.

INFARTO DO MIOCÁRDIO

É o evento clínico decorrente de uma isquemia miocárdica suficientemente importante e/ou prolongada para causar necrose de células miocárdicas. O substrato anatômico causal é um trombo *totalmente oclusivo* superposto a uma placa de ateroma complicada.

MORTE SÚBITA DE ORIGEM CARDÍACA

É o evento decorrente de uma arritmia crítica grave causada por isquemia e/ou necrose de células miocárdicas. O substrato anatômico é uma lesão trombótica complicada semelhante à do infarto, mas talvez com maior componente de êmbolos plaquetários na microcirculação. Uma vez que cerca de 30-40% dos casos de infarto podem apresentar arritmias

graves nas primeiras horas, alguns casos de morte súbita representam, na verdade, casos de infarto agudo em evolução.

Alguns conceitos recentes contribuíram para melhor entendimento da fisiopatologia das complicações da aterosclerose. *Está claro que o tamanho da placa não é necessariamente o principal fator.* Embora placas maiores tenham maior probabilidade de rotura, o número absoluto de placas relativamente pequenas que se complicam é bastante elevado (pois o número de lesões pequenas na população é maior que o número de lesões grandes). Várias evidências sugerem que *o processo inflamatório da placa associado simultaneamente à presença de macrófagos ativados e ao componente lipídico é o grande fator de risco para rotura e trombose superposta* (Tabela 8.3). Em geral, essa rotura tende a ocorrer na junção entre a placa e o tecido normal. Nesse local, concentram-se as maiores forças hemodinâmicas tensionais da placa, e também o infiltrado inflamatório é maior. A presença de lipoproteínas oxidadas parece também conferir maior risco de complicações da placa. Uma vez que haja exposição do núcleo altamente trombogênico da placa, existe alta chance de ativação da cascata de coagulação intrínseca e principalmente extrínseca (fator VII ou fator tecidual). Nesse sentido, fatores que aumentam o risco de trombose e ativação plaquetária ou que antagonizam lises espontâneas do trombo podem se correlacionar à maior incidência de eventos clínicos.

ENDOTÉLIO E ATEROSCLEROSE

FUNÇÕES VASODILADORAS DO ENDOTÉLIO VASCULAR: O SISTEMA DO ÓXIDO NÍTRICO

Dentre os principais mediadores de vasodilatação dependente de endotélio, incluem-se prostaciclina, óxido nítrico e certos metabólitos de monoxigenases ainda pouco definidos. Embora a prostaciclina possua importante atividade antiplaquetária, o papel relativo desse metabólito do ácido araquidônico no controle do tônus vascular *in vivo* parece ser restrito.

Trabalhos pioneiros de Furchgott *e cols.* demonstraram que o efeito vasodilatador da acetilcolina era dependente da integridade da camada endotelial; quando o endotélio era retirado, prevalecia o efeito vasoconstritor direto do fármaco. Elegantes experimentos posteriores indicaram ser esta vasodilatação dependente da secreção pelo endotélio de um mediador solúvel, de vida média bastante curta, agindo por contigüidade na musculatura lisa. Esse mediador foi denominado “fator relaxante

Tabela 8.3 Eventos Coronarianos Agudos: Fatores Predisponentes da Rotura da Placa
<i>“Composição: mais importante que o tamanho”</i>
Extensão do componente lipídico Infiltração de macrófagos Ativação de metaloproteinasas Estrutura e força da cápsula do ateroma Fatores hemodinâmicos Fumo (?)

derivado do endotélio” (EDRF). A identidade química do EDRF foi avidamente perseguida. Logo se constatou que esse mediador ocorre em várias espécies, e que numerosos estímulos farmacológicos ou físicos podem liberar EDRF, como por exemplo peptídeos, aminas vasoativas, trombina, concentrado de plaquetas lavadas e *shear stress*. Adicionalmente, o mecanismo efetor do relaxamento pelo EDRF é a fração solúvel da enzima guanilatociclase. Esses dados caracterizaram a importância do controle vascular mediado pelo EDRF. Esse controle resulta de um balanço entre a produção de EDRF e o efeito direto do fármaco na musculatura lisa; geralmente, prevalece o efeito vasodilatador.

Em 1987, trabalhos de vários grupos, especialmente Moncada e cols, demonstraram que a secreção de óxido nítrico ($N = O$) ocorria em quantidades suficientes para justificar a atividade biológica do EDRF. Adicionalmente, esse radical livre possuía vida média semelhante ao EDRF, além de outras características em comum, como, por exemplo, inativação por hemoglobina livre ou radicais superóxido. Em particular, radicais superóxido parecem ser importantes competidores fisiológicos de NO, uma vez que a função intacta da superóxido dismutase (uma enzima que seqüestra radicais superóxido) é necessária para a plena atividade do EDRF.

Estudos ulteriores identificaram o aminoácido L-arginina como o precursor fisiológico do NO. Modificações estruturais induzidas nesse substrato levaram à síntese de vários antagonistas competitivos de NO, os quais são instrumentos úteis na caracterização dos efeitos desse radical. Do ponto de vista fisiológico, a liberação de NO tem definida importância na vasodilatação por agentes farmacológicos *in vivo*, ou em resposta a alterações de fluxo pulsátil e *shear-stress*. A liberação tônica de NO é um potente mecanismo inibidor da proliferação muscular lisa. Esses mecanismos são especialmente evidentes em vasos de condutância; embora também presentes em arteríolas, o estudo desses vasos é complicado pela sensibilidade a efeitos metabólicos. No leito coronariano, o antagonismo de NO abole parcialmente a hiperemia reativa após oclusões transitórias e induz vasoconstrição tônica basal.

NO é um potente mecanismo inibidor da ativação plaquetária, via GMP cíclico; tem sido sugerido, com alguma controvérsia, que a própria plaqueta possa produzir NO. NO constitui-se ainda em mediador de transmissão inibitória não-adrenérgica e não-colinérgica via GMP cíclico no sistema nervoso central e em nervos periféricos. Em linhas de trabalho independentes, demonstrou-se a importância do NO como mecanismo efetor de reações de natureza inflamatória e imunológica em macrófagos e neutrófilos. Esses estudos levaram à caracterização de três isoenzimas capazes de sintetizar NO, todas dependentes de NADPH e utilizando L-arginina como substrato. Clonagem e seqüenciamento das isoformas dessa enzima demonstraram importante similaridade com flavoproteínas do grupo da citocromo P450 redutase. A NO sintase endotelial (eNOS) representa um mecanismo transdutor da guanilatociclase, constitutivamente presente no endotélio. Essa enzima é dependente de cálcio e calmodulina e libera quantidades picomolares de NO em pulsos descontínuos de curta duração. A NO sintase neuronal (bNOS ou nNOS) apresenta características bioquímicas semelhantes e está presente em neurônios de várias regiões do cérebro e cerebelo, nos quais parece participar de fenômenos de potenciação pós-sináptica associados, por exemplo, à regulação da memória e do comportamento social; além disso, a isoforma bNOS participa da inervação visceral inibitória não-adrenérgica

e não-colinérgica. A NO sintase induzível (iNOS) representa mecanismo efetor de fenômenos imunológicos não presente de forma constitutiva, porém capaz de ser induzida por estímulos imunológicos como lipopolissacárides e interleucina 1 em macrófagos, neutrófilos e numerosas outras células, incluindo o próprio endotélio. A iNOS é independente de cálcio e calmodulina e promove liberação prolongada de quantidades nanomolares de NO. Ao contrário da eNOS e bNOS, a indução da iNOS é inibida por glicocorticóides.

MECANISMOS VASOCONSTRITORES DEPENDENTES DE ENDOTÉLIO

O endotélio pode secretar várias substâncias vasoconstritoras, cujo papel fisiológico *in vivo* não está caracterizado. Vários estímulos podem liberar simultaneamente EDRF e fatores vasoconstritores, por exemplo, hipoxia, trombina, norepinefrina e aumentos de fluxo. Um dos principais fatores constritores do endotélio é um peptídeo denominado *endotelina*, o qual é o mais potente vasoconstritor conhecido. Prostaglandina H₂ e radicais superóxido derivados do endotélio podem ter importância em condições patológicas (por exemplo, hipertensão arterial e após lesão vascular).

PAPEL DO EQUILÍBRIO REDOX

Radicais livres são moléculas capazes de existência independente que apresentam um número ímpar de elétrons na última camada; essa característica confere a alguns radicais uma importante reatividade química. A identificação do NO, um radical livre gasoso, como fator relaxante endotelial, sugere que reações de oxirredução são importantes no controle vascular. O papel de outro grupo de radicais, isto é, os derivados do oxigênio, na lesão de reperfusão tem sido bastante estudado. Mais recentemente, alguns laboratórios, incluindo o nosso, têm verificado o efeito desses últimos no controle vascular. Radicais superóxido inativam a atividade do EDRF por oxidação direta do NO, facilitam a ativação plaquetária e podem originar peróxidos lipídicos lesivos. Além disso, radicais superóxido têm sido propostos como fator constritor derivado do endotélio e podem acelerar a proliferação de células musculares lisas. Administração de superóxido dismutase reduz a disfunção endotelial na aterosclerose experimental e inibe vasoconstrição após angioplastia (ver adiante). Dados de nosso laboratório mostram que existe uma liberação extracelular contínua de radicais livres pelo endotélio vascular, desencadeada por aumentos do fluxo vascular.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA ATEROSCLEROSE

Numerosos estudos demonstram significativa alteração da reatividade vascular dependente de endotélio na aterosclerose, tanto em condições experimentais como clínicas. Experimentalmente, animais submetidos a dietas hipercolesterolemiantes por seis a 10 semanas perdem cerca de 70% a 100% a capacidade de se relaxar à acetilcolina ou outros vasodilatadores dependentes de endotélio, incluindo trombina, agregados plaquetários e serotonina; preserva-se, porém, o relaxamento a nitratos,

o qual é independente do endotélio. A presença anatômica da placa de atheroma não é necessária para a disfunção endotelial, pois essa disfunção aparece em animais hipercolesterolêmicos mesmo antes do desenvolvimento da placa ou em arteríolas livres de lesão aterosclerótica.

Os mecanismos responsáveis pelas alterações da reatividade vascular incluem: a) efeito da LDL, particularmente a LDL oxidada; b) produção insuficiente de EDRF; c) redução do acesso e/ou destruição acelerada do EDRF; d) produção anormal de espécies reativas derivadas de oxigênio. Evidências experimentais sugerem que a LDL oxidada seja lesiva para o endotélio. Por exemplo, a incubação de LDL humana oxidada, mas não a nativa, com artéria coronária de porcos leva a importante redução do relaxamento arterial a estímulos vasomotores dependentes do endotélio, tais como serotonina, trombina e agregados plaquetários. Outros dados sugerem que a toxicidade da LDL oxidada para o endotélio deve-se em parte à formação de lisofosfolípidos ou outros produtos tóxicos. A influência de uma liberação efetiva insuficiente de EDRF (NO) na disfunção endotelial da aterosclerose é sugerida pelo fato de que a administração de L-arginina — um precursor da síntese de NO — restaura a reatividade normal da aorta de coelhos hiperlipidêmicos e reduz a extensão da aterosclerose experimental. Portanto, parece ocorrer uma redução da liberação efetiva de NO; entretanto, medidas da produção absoluta de NO (e não apenas a liberação efetiva), demonstraram valores normais ou mesmo aumentados, sugerindo a ocorrência de destruição acelerada de NO. Essa destruição pode ser mediada por aumento da atividade do radical superóxido, uma vez que a administração de superóxido dismutase preserva o relaxamento à acetilcolina em coelhos hipercolesterolêmicos. Além disso, outros estudos demonstram aumento significativo da produção de radical superóxido em artérias de coelhos hipercolesterolêmicos de modo paralelo à perda do relaxamento à acetilcolina.

No homem, vários estudos em artérias coronárias têm demonstrado amplamente o mesmo fenômeno. A injeção intracoronária de acetilcolina ou serotonina induz redução do calibre em segmentos estenóticos, bem como em segmentos adjacentes; por outro lado, artérias normais tendem à vasodilatação com esses autacóides. Mesmo artérias angiograficamente normais de pacientes com obstruções em outros ramos da coronária mostram redução de resposta vasodilatadora à acetilcolina. Uma importante consequência da disfunção endotelial é a perda da dilatação de vasos epicárdicos (de condutância) dependente de fluxo durante o exercício. Essa vasoconstrição pode limitar ainda mais o fluxo durante o exercício. Esses dados indicam que a aterosclerose coronária humana altera sensivelmente a reatividade vascular; mais ainda, o fenômeno parece ser precoce, pois mesmo em vasos sem sinais angiográficos de placas em indivíduos hipercolesterolêmicos existe redução da capacidade de vasodilatação. A complacência arterial periférica está diretamente afetada pelos níveis de colesterol do sangue, diminuindo à medida que a colesterolemia aumenta. Um dado importante nesse sentido foi a demonstração de que o tratamento com o antioxidante probucol melhora a reatividade endotelial anormal e potencia, nesse sentido, os efeitos da redução terapêutica de lípidos plasmáticos.

Um ponto de interesse prático é a análise dos efeitos de tratamentos que visam à regressão da aterosclerose, não só sobre a lesão em si, como sobre a função motora do vaso. Estudos em animais e em humanos

demonstram que o tratamento dietético ou com substâncias hipolipemiantes restaura a resposta vasodilatadora a estímulos como acetilcolina e serotonina. Do ponto de vista anatômico, a regressão de lesões ateroscleróticas em animais após a suspensão da dieta rica em lipídeos é conhecida de longa data. Sob qualquer ângulo, a idéia de que é possível obter-se regressão da aterosclerose humana é de maior relevância. No caso das alterações de motricidade, indica que pacientes com hipercolesterolemia deveriam ser propriamente tratados, mesmo não havendo evidências de obstruções arteriais. O tratamento visaria então: 1) prevenir a disfunção da motricidade, que poderia contribuir para o desencadeamento de quadros isquêmicos, e não necessariamente proteger contra os efeitos hemodinâmicos de estenoses significativas; 2) reduzir a concentração de lipoproteínas na placa, de modo a diminuir as chances de rotura através de antagonismo do processo inflamatório associado. De fato, os estudos com terapêutica hipolipemiante têm mostrado que, apesar de redução pequena do volume da placa, as manifestações clínicas são bastante reduzidas e a probabilidade de complicações da placa cai em mais de 70% devido à redução do componente lipídico e do processo inflamatório.

Em conclusão, a disfunção do endotélio vascular participa em vários eventos da história natural da aterosclerose e suas complicações, a saber: 1) na aterogênese; 2) na gênese de síndromes isquêmicas agudas; 3) nas alterações da motricidade vascular e modulação das manifestações clínicas da doença; 4) na resposta vascular à angioplastia. A tríade disfunção endotelial — inflamação — desequilíbrio redox parece constituir-se no primeiro elo identificado que unifica a patogênese da aterosclerose, a gênese de suas complicações e a associação desta com outros fatores de risco vasculares como hipertensão arterial e diabetes *mellitus*.

RESPOSTA VASCULAR À ANGIOPLASTIA

O alívio de lesões vasculares pela angioplastia induz necessariamente lesão vascular, cuja resposta determina a ocorrência de reestenose. Os principais eventos decorrentes de uma lesão vascular mecânica estão listados à Tabela 8.4. Vários fatores estão envolvidos na sinalização inter ou intracelular desses eventos. A resposta aguda é basicamente espástica e trombótica é estreitamente relacionada à lesão da camada endotelial. Tromboxano A₂ e serotonina derivados de plaquetas parecem contribuir para esse espasmo. Vasoconstrição dependente de endotélio foi também descrita após angioplastia experimental. Nosso laboratório tem estudado o papel de fenômenos redox na resposta vascular à angioplastia. Em modelo de superdistensão de artéria coronária em cães, demonstramos que radicais livres derivados do oxigênio contribuem para vasoespasmo após angioplastia. Dados recentes indicam que a lesão vascular está associada à intensa produção de radicais superóxido no momento e imediatamente após a angioplastia.

Cerca de três a sete dias após lesão vascular experimental, ocorre início de regeneração endotelial. Artérias nas quais o endotélio se regenera mais tardiamente, acompanhando uma lesão mais intensa (atingindo também a camada média muscular, como na angioplastia), apresentam maior proliferação miointimal tardia. Embora fenômenos proliferativos análogos a esses pareçam ser importantes na reestenose após angioplastia humana, deve-se mencionar que não existe ainda prova conclusiva de

Tabela 8.4 Resposta Vascular à Lesão	
<i>Aguda</i>	<i>Subaguda</i>
Ativação plaquetária	Espessamento neo-intimal
Trombose parietal	Proliferação de células musculares lisas
Vasoespasmo	Camada média
Reestreitamento elástico	Camada neo-intima
Edema inflamatório	Migração celular
Ativação leucocitária	Secreção de matriz extracelular
	Organização de trombos parietais
	Remodelação vascular (vasoconstrição crônica)
	Reorganização da matriz
	Vasoespasmo tônico
	Apoptose (morte celular programada)
	Inflamação da camada adventícia

que apenas o antagonismo dessa proliferação leve a um decremento significativo da incidência dessa complicação. Ao contrário, estudos recentes indicam que a maior parte do estreitamento do lúmen arterial em humanos é devido ao chamado remodelamento arterial. Em sentido estrito, esse remodelamento refere-se à perda do calibre vascular secundária ao rearranjo dos componentes da parede vascular, sem crescimento da neo-intima; o remodelamento pode ocorrer também (no homem, em menor percentagem) no sentido de aumentar o calibre vascular. Um dos importantes fatores determinantes da remodelação vascular são alterações do *shear stress* na presença do endotélio íntegro; Langille e O'Donnel descreveram uma redução crônica mantida do calibre arterial, dependente de endotélio, em artérias com fluxo sanguíneo diminuído; esse fenômeno foi devido a modificações estruturais do vaso e não apenas a alterações vasomotoras. Estudos recentes em nosso laboratório têm sugerido o envolvimento de espécies reativas de oxigênio na resposta vascular tardia à angioplastia experimental. Um estudo recente demonstrou efeito protetor do antioxidante probucol na preservação do calibre vascular após angioplastia.

BIBLIOGRAFIA

1. Reports from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association (Special reports). I) Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al. A definition of the intima of the human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation* 85:391-405, 1992; II) Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 14:840-856, 1994; III) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 15:1512-1531, 1995.
2. Oliveira HCF. Bases moleculares das dislipidemias e da aterosclerose. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 5:200-208, 1995.
3. Laurindo FRM, Pedro MA, Barbeiro HV et al. Vascular free radical release. Ex vivo and in vivo evidence for a flow-dependent endothelial mechanism. *Circ Res* 74:700-709, 1994.



CAPÍTULO 9

Fisiopatologia da Circulação Cerebral

Antonio Capone Neto

INTRODUÇÃO

A irrigação cerebral é feita pelas artérias vertebrais, ramos das artérias subclávias, e pelas artérias carótidas internas. As artérias vertebrais formam a artéria basilar, que juntamente com as carótidas internas formam o polígono de Willis. Do polígono de Willis originam-se as artérias cerebrais anteriores, médias e posteriores, que irrigam a maior parte do cérebro. A drenagem venosa se faz basicamente pelos seios da dura-máter, que drenam nas jugulares internas.

Embora o cérebro corresponda a 2% da massa corporal, ele recebe 15%-20% do débito cardíaco. Como se pode deduzir da Tabela 9.1 (variáveis de oxigenação), apesar de o fluxo sanguíneo cerebral (*FSC*) ser aproximadamente sete vezes maior que o da circulação sistêmica global, o seu consumo de oxigênio é 11 vezes maior. Isto corresponde a 20% do consumo global de oxigênio de um indivíduo em repouso. Essa oferta de oxigênio relativamente menor se traduz em uma extração de oxigênio maior, com conseqüente queda na saturação venosa. Com essas características de alto consumo de oxigênio e extração aumentada já em condições basais, o cérebro facilmente sofre eventos isquêmicos se houver queda do

Tabela 9.1 Fluxo sanguíneo cerebral e variáveis de oxigenação			
Variável	Unidade	sistêmica global	cerebral
Fluxo sanguíneo	(ml/100g/min.)	7,0	53,0
Oferta de O ₂ (DO ₂)	(ml/100g/min.)	1,4	10,0
Consumo de O ₂ (VO ₂)	(ml/100g/min.)	0,3	3,4
Diferença art. -ven. O ₂	(ml/100g/min.)	5,0	7,0
Saturação venosa	(%)	75	65

seu fluxo sanguíneo, especialmente na presença de metabolismo normal ou aumentado (Tabela 9.2).

A inconsciência ocorre após 10 segundos de parada circulatória cerebral. As estruturas vegetativas e o tronco cerebral são mais resistentes à hipoxia, enquanto o córtex cerebral é a área mais sensível. Assim, após uma isquemia global, por exemplo após uma parada cardíaca, poderá ocorrer a perda da função do córtex cerebral apenas. Esse evento acarretaria um estado de inconsciência permanente (coma), mas com manutenção de funções vegetativas, conhecido como estado vegetativo permanente.

Para garantir uma oferta de oxigênio adequada, o FSC apresenta uma regulação complexa e que envolve inúmeras variáveis, algumas particulares da circulação do sistema nervoso central (Fig. 9.1). Essa regulação mantém o FSC constante mesmo com mudanças significativas nessas variáveis.

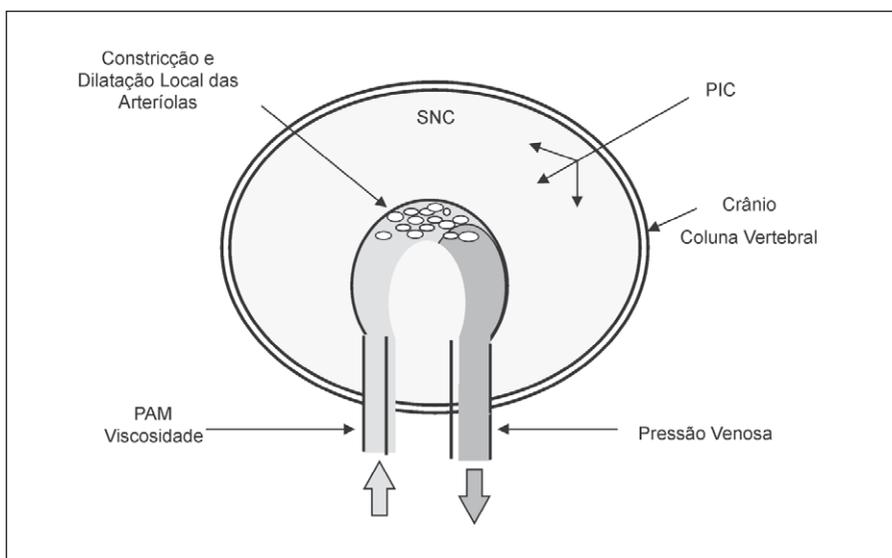


Fig. 9.1 — Determinantes do fluxo sanguíneo cerebral. Em condições normais, a resistência vascular cerebral, resultante da vasoconstrição ou dilatação das arteriolas, é o principal determinante do fluxo sanguíneo cerebral. PIC = pressão intracraniana, PAM = pressão arterial média.

Tabela 9.2 Fluxo sanguíneo cerebral (FSC)	
<i>FSC</i> (ml/100g/minuto)	<i>Condição</i>
53,0	Normal
< 25,0	Paralisia reversível, EEG lentificado
< 20,0	Abole atividade espontânea no EEG Se persistente, dano permanente
< 15,0	Abole potenciais evocados somatossensitivos (ausência de transmissão de estímulos)
< 10,0	Influxo celular de K ⁺ e Ca ⁺⁺ (morte neuronal)

REGULAÇÃO DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL (FSC)

As variáveis mais importantes estão presentes na fórmula para o cálculo do fluxo sanguíneo cerebral, como se segue:

$$FSC = \frac{k \text{ PPC} \times \text{Diâmetro vascular}^4}{8 \times \text{Viscosidade sang.} \times c}$$

PPC = pressão de perfusão cerebral (PPC = PAM – PIC);

c = comprimento do vaso; PIC = pressão intra-craniana.

Quanto maior a viscosidade sanguínea, menor o fluxo. Sendo o hematócrito o principal determinante da viscosidade sanguínea, quanto maior seu valor, menor será o FSC. Considerando-se a influência da viscosidade sanguínea no FSC, a oferta de oxigênio ao cérebro é máxima para hematócritos entre 30% e 40%. Hematócritos abaixo de 30% podem aumentar o FSC, mas comprometem a oferta de oxigênio pela queda da hemoglobina. A viscosidade sanguínea também participa da determinação da resistência vascular cerebral, mas de modo menos significativo que o tônus vascular.

O FSC também pode ser calculado pela fórmula:

$$FSC = \frac{PPC}{RVC} \quad \text{ou} \quad FSC = \frac{PAM - PIC}{RVC}$$

PPC = pressão de perfusão cerebral, RVC = resistência vascular cerebral, PAM = pressão arterial média, PIC = pressão intracraniana.

Podemos perceber que as variáveis mais importantes na determinação do FSC são a pressão de perfusão cerebral e a resistência da circulação cerebral. Essa última é determinada pelo tônus vascular (vasodilatação ou vasoconstrição).

REGULAÇÃO PELA PRESSÃO ARTERIAL

Dentro de uma ampla faixa de variação da pressão arterial média (PAM), o fluxo sanguíneo cerebral se mantém constante. As arteríolas cerebrais têm a propriedade de constrição ou dilatação em resposta aos aumentos ou diminuição da PAM, respectivamente. Esse mecanismo de manutenção do fluxo sanguíneo durante variações da PAM é conhecido como auto-regulação cerebral e preserva o FSC nas mudanças da PAM entre 60mmHg a 140mmHg (Fig. 9.2). O mecanismo exato que controla essa resposta não está completamente esclarecido e pode envolver respostas miogênicas, fatores metabólicos, mecanismos neurais e ativação de canais de potássio.

Em indivíduos cronicamente hipertensos, esse mecanismo de auto-regulação se desloca para a direita, podendo atingir como limite superior níveis pressóricos de 180 a 200mmHg. Nesses casos, apesar de se desenvolver tolerância às pressões mais elevadas, a diminuição da pressão arterial em níveis que normalmente não alterariam o FSC pode desencadear isquemia cerebral.

Em muitos casos de traumatismo cranioencefálico ocorre a perda da auto-regulação. Quando isso acontece, a manutenção de um FSC adequado fica completamente dependente da pressão arterial média e da pressão de perfusão cerebral, já que não haverá vasodilatação ou vasoconstrição compensadoras. Se PAM aumentar, ocorre aumento do FSC e da PIC. Se existir hipotensão, mesmo leve, o FSC poderá cair em níveis de isquemia.

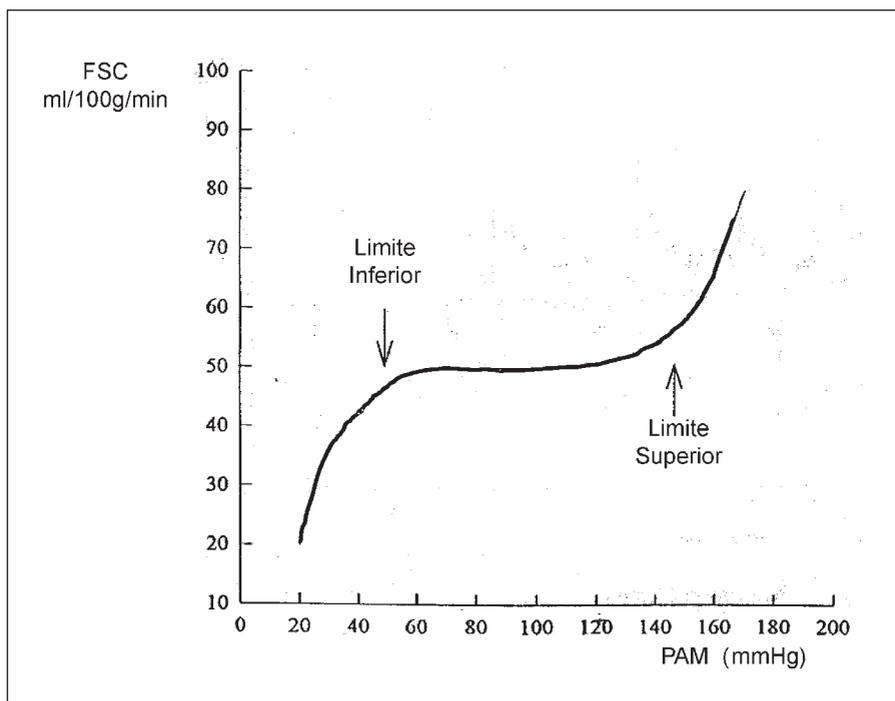


Fig. 9.2 — Auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pela pressão arterial. Em condições normais, o FSC se mantém constante para variações da pressão arterial média entre 60 e 140 mmHg.

PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC) E PRESSÃO DE PERFUSÃO CEBRAL (PPC)

Uma das particularidades da circulação cerebral é o fato de o encéfalo e a medula espinhal estarem envolvidos por um revestimento rígido, e portanto não distensível. Isto faz com que as variações do volume do seu conteúdo alterem a pressão dentro desse compartimento. O conteúdo intracraniano é constituído pelo encéfalo (80%), pelo sangue (10%) e pelo líquido (10%). Para que a pressão intracraniana se mantenha constante, a soma desses volumes deve ser constante (doutrina de Monro-Kelie).

Desses componentes, o líquido é o que mais facilmente se modifica. Por exemplo, se um hematoma intracraniano se desenvolve, a pressão intracraniana poderá se manter inalterada se a saída de líquido do compartimento intracraniano compensar o volume ocupado pelo hematoma. A extrusão de líquido para compensar o aumento da PIC é a primeira fase do desenvolvimento da hipertensão intracraniana. As alterações do volume sanguíneo cerebral também poderão causar aumento da PIC (por exemplo, na hiperemia encefálica pós-traumática) ou sua diminuição, se ocorrer vasoconstrição.

Quando qualquer dos constituintes intracranianos aumenta de volume, e os mecanismos compensadores são insuficientes, a PIC se eleva em surtos. A elevação da PIC tende a reduzir a PPC, podendo desencadear isquemia encefálica.

A interação PIC e PPC pode ser avaliada pela fórmula:

$$PPC = PAM - PIC$$

PPC = pressão de perfusão cerebral, PAM = pressão arterial média, PIC = pressão intracraniana.

A pressão intracraniana normal é menor que 10mmHg. Se considerarmos como pressão arterial média normal o valor de 90mmHg, a pressão de perfusão cerebral normal será de 80mmHg. Do ponto de vista clínico, a PPC deve ser mantida sempre acima de 70mmHg.

Quando a PPC diminui por queda na PAM, a auto-regulação cerebral produz vasodilatação arteriolar, diminuindo a resistência vascular e mantendo o fluxo. Quando o aumento da PIC é quem produz a queda na PPC, ocorre estímulo do centro vasomotor, aumentando a PAM na tentativa de manter a PPC. Esse mecanismo de hipertensão arterial é conhecido como reflexo de Cushing. Quando a hipertensão arterial secundária à hipertensão intracraniana se associa a bradicardia e alterações da respiração, denomina-se resposta ou tríade de Cushing.

Se a queda da PPC pelo aumento da PIC causar isquemia, haverá uma vasodilatação compensadora para manter o FSC. Entretanto, essa vasodilatação aumenta o volume sanguíneo cerebral elevando secundariamente a PIC e criando um "círculo vicioso" conhecido como cascata vasodilatadora. Essa cascata pode culminar com a morte encefálica por hipertensão intracraniana refratária. Nessa situação, a PIC se iguala à PAM e, portanto, a PPC é zero.

REGULAÇÃO DO TÔNUS VASCULAR CEREBRAL

REGULAÇÃO PELO CO₂

A pressão parcial de CO₂ no sangue arterial ($PaCO_2$) atua de modo importante no controle do FSC por meio da vasodilatação ou vasoconstricção cerebral. O fluxo sanguíneo cerebral varia quase que diretamente à $PaCO_2$, para valores de $PaCO_2$ entre 25mmHg e 80mmHg.

O aumento da $PaCO_2$ é um potente vasodilatador cerebral, e para cada elevação de 1mmHg na $PaCO_2$, o FSC aumenta em 2% a 3% ou 1-2ml/100g/min. O FSC dobra quando a $PaCO_2$ atinge 80-100mmHg. Experimentalmente em animais acordados, a $PaCO_2$ de 80mmHg pode elevar o FSC em até seis vezes, mas metade dessa elevação se deve à descarga adrenérgica e ativação do metabolismo neuronal.

Áreas cerebrais que recebem mais fluxo sanguíneo têm uma resposta mais intensa às mudanças no CO₂, ou seja, o FSC basal influencia a resposta às alterações do CO₂.

Já a queda da $PaCO_2$ provoca vasoconstricção cerebral, levando o FSC diminuir em 40% quando se encontra em 25mmHg. Com $PaCO_2$ de 20mmHg a queda do FSC é máxima, diminuindo em torno de 50% ou atingindo 20-25ml/100g/min. Em condições normais, esses valores de FSC se correlacionam com isquemia cerebral leve, tanto do ponto de vista clínico como eletroencefalográfico, mas não com morte neuronal.

A alcalose respiratória secundária à hiperventilação, além de reduzir o FSC por vasoconstricção, desvia a curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda, diminuindo a liberação de oxigênio e favorecendo o desenvolvimento de isquemia. A queda na oferta de oxigênio é de 75%, pela diminuição do FSC, e 25%, pelo aumento da afinidade da hemoglobina pelo O₂.

Quando a hipocapnia é utilizada para reduzir a PIC, ela o faz por reduzir o volume sanguíneo cerebral (VSC). A $PaCO_2$ provoca mudanças no VSC qualitativamente semelhantes às que ocorrem com o FSC. Em condições basais, o VSC é de 3 a 4ml por 100g de tecido. Para cada 1mmHg de redução na $PaCO_2$, o VSC diminui aproximadamente 0,05ml/100g. Esse efeito da $PaCO_2$ sobre o VSC se encontra atenuado durante a hipotensão. Com a auto-regulação preservada, a hipotensão com valores abaixo do limite da auto-regulação pode abolir a resposta do FSC à hipocapnia e, portanto, pode abolir também a resposta do VSC. No trauma craniano, a auto-regulação pode estar prejudicada e a resposta vasoconstritora à hipocapnia, embora atenuada, pode persistir. Assim, no trauma craniano, hipotensão e hiperventilação associadas podem mais facilmente desencadear isquemia cerebral.

A alteração do pH cerebral extracelular, desencadeada pelas variações na $PaCO_2$, é o evento inicial que levará às mudanças no tônus vascular, tendo como mediador final a concentração intracelular de cálcio.

Sabe-se que o FSC tende a retornar aos seus valores basais quando a $PaCO_2$ está alterada de modo prolongado (hipo ou hipercapnia crônicas). Nessas situações, o pH extracelular retorna progressivamente ao normal (por acúmulo ou perda de bicarbonato), mesmo com a manutenção dos valores da $PaCO_2$. Esse fato demonstra que as alterações no pH parecem ser mais importantes na determinação do tônus vascular que propriamente a $PaCO_2$.

Por exemplo, após horas de hiperventilação constante, existe perda de bicarbonato para normalização do pH extracelular, com tendência ao retorno do FSC a seus valores basais. Caso a hiperventilação seja interrompida abruptamente, poderá ocorrer vasodilatação cerebral importante e aumento da pressão intracraniana, mesmo com valores normais de CO_2 . Nessa situação, estando o bicarbonato baixo, não haverá compensação da relativa acidose respiratória decorrente da elevação do CO_2 . Assim, em indivíduos que foram hiperventilados de modo prolongado, especialmente nos casos de trauma cranioencefálico, a hiperventilação deverá ser diminuída lentamente (geralmente em um intervalo de 24-48 horas).

O aumento da concentração de íons H^+ (ou queda do pH) deprime a atividade neuronal e aumenta o FSC. Esse mecanismo de aumento de fluxo em resposta à queda do pH é, portanto, bastante apropriado, pois tende a restaurar o nível normal de atividade neuronal.

Esse efeito do pH na vasculatura cerebral é mediado de modo complexo e envolve óxido nítrico (NO), prostanoídes, nucleotídeos cíclicos, canais de potássio e cálcio intracelular. Não está esclarecido como esses mediadores interagem, mas já se sabe que os mecanismos envolvidos diferem em neonatos e adultos (Fig. 9.3).

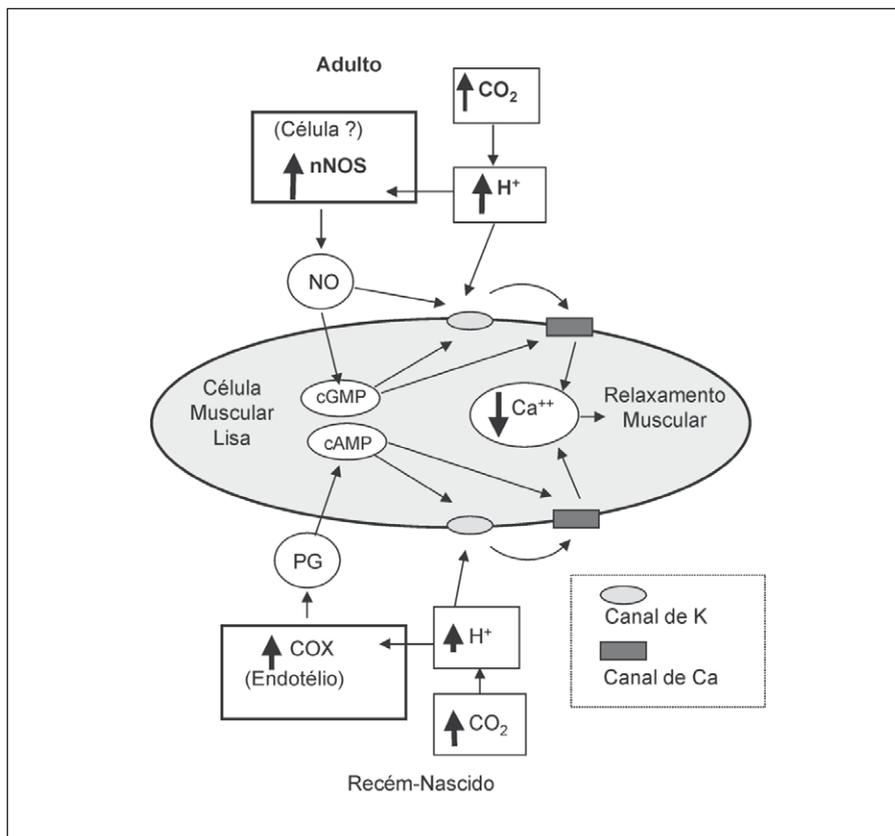


Fig. 9.3 — Efeitos do CO_2 na circulação cerebral. A elevação do CO_2 produz vasodilatação cerebral por diminuição do pH intersticial, envolvendo a produção de óxido nítrico (NO) e ativação de canais de Ca e K. Em neonatos as prostaglandinas parecem desempenhar um papel mais importante que o NO. nNOS = NO sintetase neuronal, cGMP = guanosina monofosfato cíclica, cAMP = adenosina monofosfato cíclica, COX = ciclooxigenase

Em adultos a vasodilatação durante a hipercapnia é mediada em parte pelo NO, que aumenta a guanosina monofosfato cíclica (cGMP). Esta, por sua vez, leva à diminuição da concentração do cálcio intracelular por ativação dos canais de potássio (K_{ATP}) e redução da entrada de cálcio pelos canais de cálcio. A queda do cálcio intracelular produz o relaxamento da musculatura vascular.

O próprio NO pode ativar diretamente os canais de potássio, hiperpolarizando e relaxando a musculatura lisa vascular. Juntamente com K_{ATP} , vários outros canais de K também participam da resposta vasodilatadora. Embora estudos recentes sugiram que os canais de K desempenhem um papel importante no mecanismo de vasodilatação em resposta a vários estímulos, eles também sugerem que esses canais não influenciem o tônus vascular basal.

A inibição da formação de NO reduz parcialmente (em 30% a 80%) a resposta vasodilatadora ao CO_2 , confirmando sua importância no mecanismo vasodilatador e ao mesmo tempo demonstrando não ser ele o único mediador.

No cérebro, o endotélio vascular expressa o isoforma endotelial da NO sintase (eNOS), e alguns nervos perivasculares, neurônios e glia expressam a isoforma neuronal da NOS (nNOS). Todos esses locais são fontes potenciais de NO, entretanto, a destruição do endotélio não abole a resposta vasodilatadora ao CO_2 , demonstrando que a eNOS não é a fonte de NO nesta situação. O local exato da origem do NO durante a hipercapnia é desconhecido mas parece envolver a forma neuronal da NO sintase (nNOS).

Já na circulação cerebral de neonatos, a resposta à elevação do CO_2 é de menor intensidade, e a vasodilatação parece ser mediada principalmente pela liberação de prostaglandinas derivadas do endotélio, especialmente PGE_2 e PGI_2 . As prostaglandinas aumentam a adenosina monofosfato cíclica (cAMP) intracelular, que atua de modo semelhante ao cGMP.

Evidências mais recentes sugerem que os canais de potássio da musculatura lisa vascular também desempenhem um papel importante e direto na regulação do tônus vascular cerebral durante a hipercapnia. A abertura desses canais permite que o potássio saia da célula tornando seu interior mais negativo, hiperpolarizado. Estando a célula hiperpolarizada, canais de cálcio reduzem o influxo de cálcio extracelular, diminuindo a concentração intracelular desse íon e relaxando a musculatura lisa vascular. A diminuição do pH ativa os canais K_{ATP} , hiperpolariza a célula e relaxa a musculatura (Fig. 9.4).

REGULAÇÃO METABÓLICA

Em condições normais, a atividade metabólica cerebral determina o fluxo sanguíneo, de modo a ajustar a oferta de oxigênio à demanda. Esse controle ou “acoplamento” oferta/demanda ocorre tanto em termos globais como regionais. Por exemplo, durante uma crise convulsiva generalizada, o FSC se eleva globalmente, enquanto que durante o sono ele diminui (Fig. 9.5). Dependendo da atividade cerebral, o fluxo sanguíneo se eleva na região envolvida, por exemplo área da fala ou da visão.

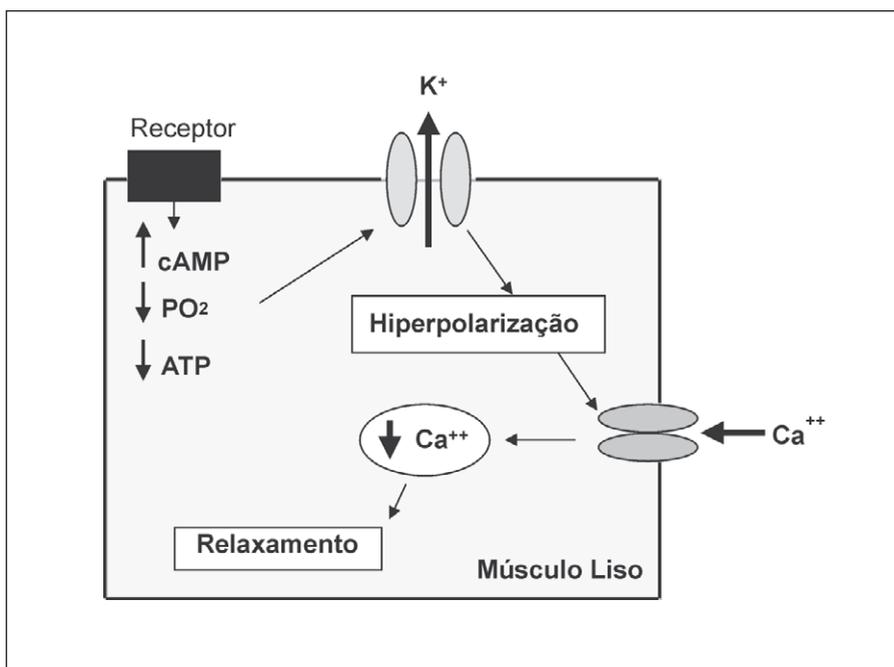


Fig. 9.4 — Ativação dos canais de potássio e relaxamento vascular cerebral.

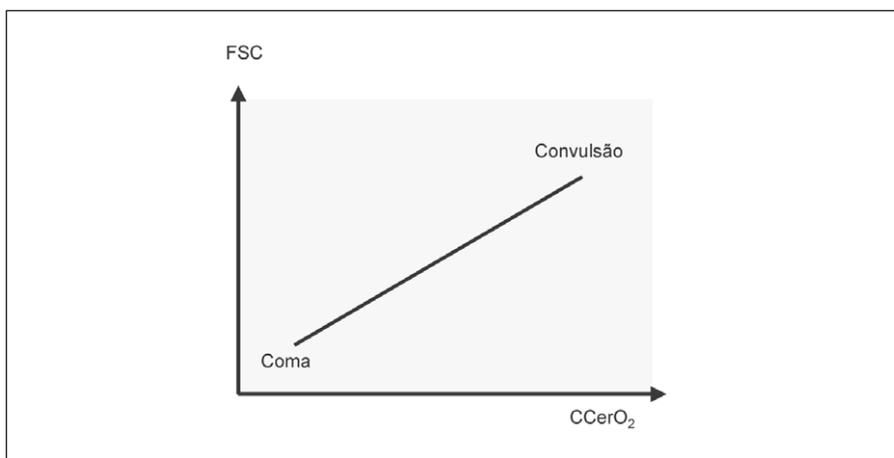


Fig. 9.5 — Consumo Cerebral de Oxigênio ($CCerO_2$). Consumo de O_2 é gasto 55% no metabolismo de ativação neuronal e 45% no metabolismo basal. Valor médio normal é de 3,2ml/100g/minuto. Em condições normais, o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é diretamente proporcional ao consumo.

As mudanças de fluxo desencadeadas pelo aumento do metabolismo podem estar relacionadas às alterações nas concentrações teciduais de adenosina, lactato, O_2 , CO_2 e pH. Evidências mais atuais dão suporte ao conceito de que o óxido nítrico liberado pelos neurônios ativados desempenha um papel essencial nas mudanças de fluxo decorrentes da ativação metabólica.

A perda da auto-regulação que ocorre no traumatismo cranioencefálico (TCE) também envolve a perda do controle ou acoplamento fluxo/demanda de oxigênio. No TCE, muitas vezes o FSC se encontra aumentado ou

desproporcional às necessidades metabólicas cerebrais, causando aumento do volume sanguíneo cerebral e conseqüentemente da PIC. Esse evento fisiopatológico é conhecido como hiperemia encefálica.

REGULAÇÃO PELO O₂

Queda da PaO₂ abaixo de 50mmHg desencadeia resposta vasodilatadora com conseqüente aumento do FSC. Valores de PaO₂ abaixo de 30mmHg produzem isquemia. Não está definido o mecanismo envolvido nessa resposta à hipoxia, mas estudos recentes sugerem que a ativação dos canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}) tenha um papel importante.

A influência do aumento da PaO₂ (hiperoxia) no FSC é menor, havendo uma queda de 10% no FSC quando a PaO₂ atinge 200-300mmHg.

REGULAÇÃO HUMORAL SISTÊMICA

Tem-se assumido que a barreira hematoencefálica limita o acesso de muitos estímulos humorais aos vasos cerebrais, fazendo com que eles não sofram seus efeitos vasomotores. Este seria o mecanismo pelo qual o fluxo sanguíneo não se alteraria sob esse tipo de estimulação.

Uma visão mais atual do mecanismo envolvido considera que alguns estímulos humorais agem nos vasos cerebrais, mas produzem respostas opostas nos vasos de grande e pequeno calibre, o que resultaria em um FSC inalterado.

REGULAÇÃO NERVOSA

Os vasos cerebrais possuem uma inervação abundante. Essa inervação se origina de nervos simpáticos (principalmente do gânglio cervical superior), de fibras parassimpáticas e do nervo trigêmio. Essas fibras acompanham os vasos cerebrais e, apesar de abundantes, não têm um significado funcional claramente definido. Em condições normais, a estimulação simpática tem pouca repercussão no FSC, pois apesar de causar vasoconstrição nos vasos cerebrais de maior calibre, os vasos menores se dilatam (auto-regulação) mantendo o fluxo.

Já em situações em que a pressão arterial se eleva em níveis muito altos o sistema de inervação simpática pode promover a constrição de artérias de grande e médio calibre, evitando que aqueles níveis pressóricos atinjam os vasos menores e prevenindo a ocorrência de hemorragias.

REGULAÇÃO POR OUTROS MEDIADORES

Além do aumento de íons H⁺, o NO também pode ser produzido por estímulos que causem a expressão da NO sintase induzível como os lipopolissacarídeos, TNF- α e IL-1. Esses mediadores produzem uma dilatação progressiva das arteríolas cerebrais. A expressão da NO sintase induzível no cérebro pode ser detectada na presença de isquemia, meningite, esclerose múltipla, encefalites etc.

Existem evidências de que o NO modula a permeabilidade da barreira hematoencefálica, e de que a expressão da NO sintase indutível pode contribuir para o aumento da permeabilidade após a exposição ao lipopolissacarídeo. O relaxamento de vasos cerebrais produzido pela acetilcolina, bradicinina, vasopressina, oxitocina e histamina também parece ser dependente da produção de NO.

Vasodilatadores orgânicos como a nitroglicerina e o nitroprussiato também produzem relaxamento dos vasos cerebrais após sofrerem biotransformação em NO.

O endotélio e o músculo vascular cerebral também expressam as duas isoformas da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2). Os mesmos estímulos que expressam a NO sintase também expressam a ciclooxigenase.

O fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), provavelmente um derivado do metabolismo do ácido araquidônico via citocromo P-450 monooxigenase, também é mediador da vasodilatação cerebral. O EDHF, produzido no endotélio, se difunde para a camada muscular do vaso onde ele ativa canais de potássio, produzindo hiperpolarização e relaxamento do músculo vascular (Fig. 9.6).

A isquemia prejudica as respostas dos vasos cerebrais a vários estímulos. Especialmente a resposta vasodilatadora pode ficar prejudicada após um evento de isquemia e reperfusão. Estudos em animais demonstram que, após isquemia cerebral global, a resposta da circulação cerebral à hipocapnia está atenuada ou abolida, e a resposta à hipercapnia está bastante atenuada. Espécies reativas de oxigênio, que se formam de modo importante durante a reperfusão, parecem mediar esse prejuízo do relaxamento por lesão endotelial e por microtromboses.

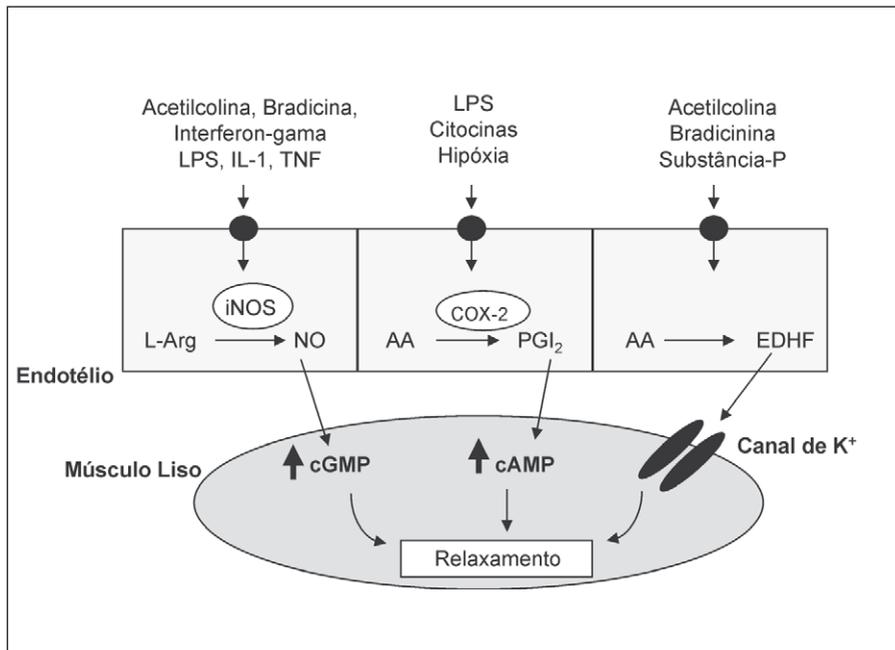


Fig. 9.6 — Ação de mediadores inflamatórios no tônus vascular cerebral. Vários mediadores inflamatórios atuam no tônus vascular cerebral produzindo relaxamento arteriolar por ativação da NO sintetase (iNOS), da ciclooxigenase (COX) ou da liberação do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF).

Além de fatores vasodilatadores, o endotélio pode liberar substâncias vasoconstritoras. Entre estas, as endotelinas (peptídeos) têm sido uma das mais investigadas. A endotelina produz seus efeitos através da ativação de receptores específicos no músculo vascular (ET_A e ET_B), e a resposta vasoconstritora depende da concentração do cálcio extracelular.

BIBLIOGRAFIA

1. Brian Jr. JE. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 88(5):1365-1384, 1998.
2. Faraci FM & Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: Role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev* 78 (1):53-97, 1998.
3. Ganong WF. *Fisiologia Médica*. 15ª ed. Editora Prentice-Hall do Brasil Ltda. Rio de Janeiro, RJ, 1993.
4. Guyton AC & Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 9ª ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1996.
5. Stavale MA. *Terapia intensiva neurológica*. 1ª ed. Editora Santos, São Paulo, SP, 1996.



CAPÍTULO 10



Fisiopatologia das Obstruções Arteriais Periféricas



Alvaro Machado Gaudêncio



INTRODUÇÃO

As doenças arteriais periféricas são de grande interesse para o médico, pois além de sua grande frequência, um acompanhamento mais próximo, uma mudança nos hábitos do paciente ou uma rápida intervenção cirúrgica podem salvar um membro e/ou o próprio paciente, graças ao pronto reconhecimento de um estado patológico.

Discutiremos neste capítulo os principais mecanismos de oclusão arterial periférica.



ATEROSCLEROSE

Entre as doenças oclusivas arteriais periféricas, a aterosclerose é, de longe, a mais frequente (aterosclerose obliterante). É uma doença degenerativa que cursa com alterações das camadas íntima e média das artérias, levando a um estreitamento da luz arterial, podendo ocasionar trombozes, ulcerações e tromboembolismos^{1,2}.

Com suas etiologia e patogenia já discutidas no Capítulo 8, vamos nos ater aos vários modos de apresentação desta patologia junto ao sistema arterial periférico.



FATORES DE RISCO

Não há um fator único responsável pela aterosclerose, mas um conjunto de fatores. O tabagismo é o fator mais fortemente relacionado às doenças ateroscleróticas de vasos periféricos, sendo provavelmente o mais importante fator de aceleração e progressão dessa doença.

Também muito importante é o diabetes, relacionado às doenças de membros inferiores, que acomete mais as artérias tibiais e as peroneiras.

Outros fatores implicados são: idade, sexo masculino, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia (principalmente LDL e seu metabolismo), hipertrigliceridemia, obesidade, sedentarismo e história familiar positiva para doenças vasculares periféricas.

QUADRO CLÍNICO

A placa aterosclerótica ocorre inicialmente na parede posterior das artérias, podendo progredir para toda a circunferência destas. Os locais de preferência para a formação da placa são a origem das artérias, as bifurcações arteriais e áreas específicas, como o canal de Hunter, a artéria femoral superficial como um todo e o tronco tibioperoneiro (Fig. 10.1).

A aterosclerose é relacionada a uma grande gama de manifestações clínicas. Muitos pacientes com aterosclerose obliterante podem se apresentar assintomáticos, pois uma estenose aterosclerótica de evolução lenta permite o desenvolvimento de uma adequada rede de colaterais, principalmente se apresentam doença de um único segmento arterial.

A claudicação intermitente, que é a característica de o paciente deambular uma distância determinada e manifestar dor muscular que o impede de seguir a marcha, é a principal marca da aterosclerose.

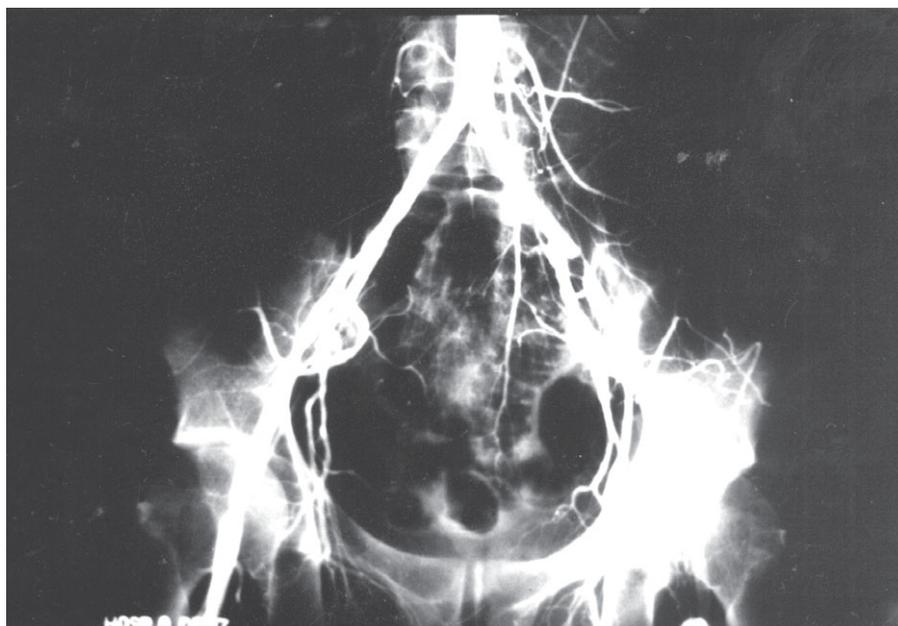


Fig. 10.1 — Placa aterosclerótica importante, na origem na artéria ilíaca externa esquerda.

Por vezes a placa evolui, aumentando o estreitamento da luz arterial, ou se torna instável e se rompe, causando hemorragia intraplaca ou trombose, vindo a ocluir completamente a artéria.

A claudicação intermitente pode evoluir, então, para manifestação de dor em distâncias deambuladas cada vez menores, chegando a ser uma claudicação limitante, que impede o paciente de manter suas atividades mais corriqueiras, ou evoluir para um quadro de dor isquêmica em repouso e até mesmo para gangrena.

A doença aterosclerótica por vezes tem caráter progressivo, mesmo em pacientes tratados cirurgicamente.

CARÓTIDAS

As carótidas merecem atenção especial pois a anatomia única do bulbo carotídeo, com sua dilatação arterial não tendo similar em todo o resto do organismo humano, nos mostra a ação de outros mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença obstrutiva arterial, como as forças hemodinâmicas.

A bifurcação carotídea é particularmente propensa à formação de placas ateroscleróticas, ocorrendo principalmente no bulbo e poupando, freqüentemente, a carótida comum e a porção distal da carótida interna (Figs. 10.2 e 10.3).

O desenho anatômico das carótidas causa uma variação no padrão de fluxo sanguíneo, há separação de fluxo e estase, ou mesmo refluxo,

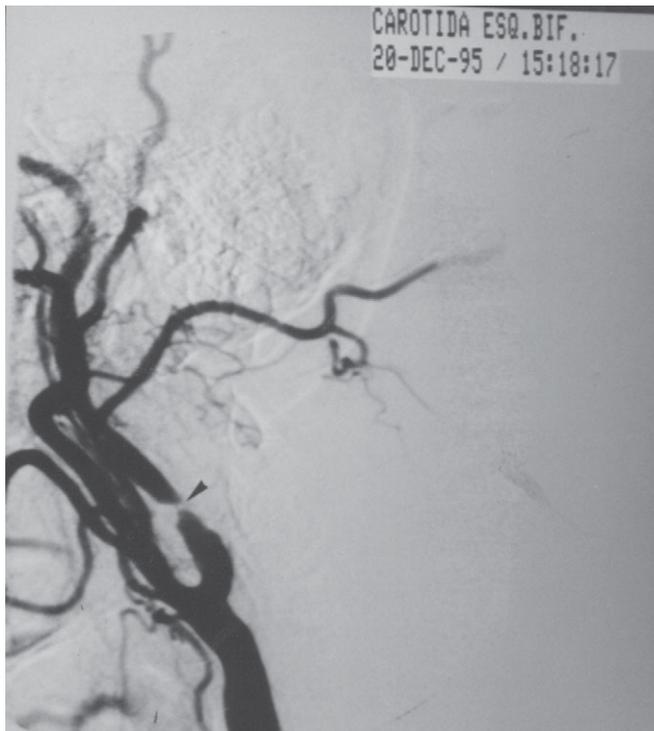


Fig. 10.2 — Arteriografia digital mostrando a dilatação anatômica do bulbo carotídeo e uma placa aterosclerótica (seta).



Fig. 10.3 — Arteriografia convencional mostrando placa aterosclerótica junto ao bulbo.

na parede externa do bulbo, favorecendo a formação de placas nessa região.

A própria placa, alterando a geometria da luz arterial, determina novos padrões de fluxo; novas forças hemodinâmicas passam a agir sobre a parede, levando a uma progressão da placa, que pode atingir toda a circunferência do vaso.

A isquemia cerebral pode ocorrer por vários mecanismos; o mais freqüente é a embolização de fragmentos desprendidos da placa carotídea, instável ou ulcerada pelo fluxo turbulento que passa a existir nessa região. Esse quadro é conhecido como ataque isquêmico transitório (AIT).

A evolução da placa pode levar a uma completa oclusão da luz carotídea e, dependendo de outros fatores como o padrão da circulação intracraniana, levar a um derrame, ou acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico.

OCCLUSÕES ARTERIAIS AGUDAS

A oclusão arterial aguda é a interrupção abrupta da passagem de sangue por uma artéria, e pode ser ocasionada por vários fatores, que veremos a seguir. As conseqüências desse quadro obstrutivo dependem

de uma série de condições, e a principal delas é a rede de colaterais arteriais existente.

TROMBOSE AGUDA

É a obstrução de uma artéria, previamente doente, por hemorragia interna nas placas ateroscleróticas da parede, ou por um estado de baixo fluxo na região da placa, que desencadeia o mecanismo de trombose (Fig. 10.4).

Caso a rede de colaterais seja insuficiente, o membro antes irrigado por essa artéria, agora ocluída, fica com sua viabilidade ameaçada.

EMBOLIA

É uma causa comum de isquemia aguda e muito mais freqüentemente sintomática, pois pode ocluir artérias normais ou minimamente doentes.

A oclusão ocorre quase sempre no nível das bifurcações arteriais. As artérias se dividem em outras de menor calibre, até que o diâmetro das artérias seja menor que o do êmbolo. Nesse momento o êmbolo pára “a cavaleiro”, impedindo o fluxo sanguíneo nos dois ramos, causando isquemia no território à jusante (Fig. 10.5).

A maior parte dos êmbolos arteriais tem origem cardíaca, por fibrilação atrial, infarto agudo do miocárdio com trombo mural, próteses valvares, aneurismas ventriculares e outras patologias cardíacas menos freqüentes. Podem também se originar de uma placa arterial, proximal, ulcerada.

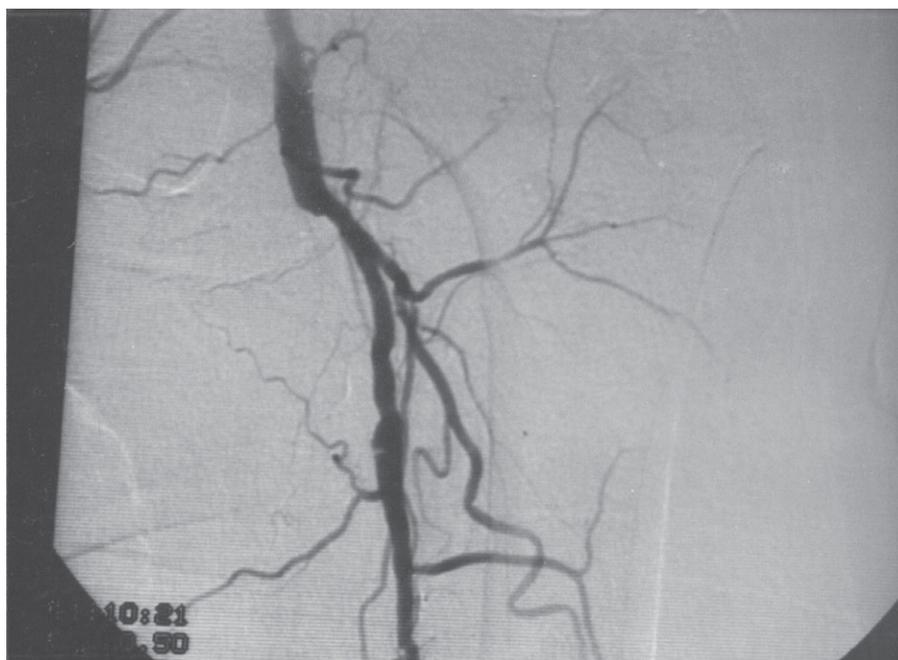


Fig. 10.4 — Arteriografia digital mostrando doença aterosclerótica, com rede de colaterais, mais uma trombose aguda de femoral superficial esquerda, ocluída desde a sua origem.

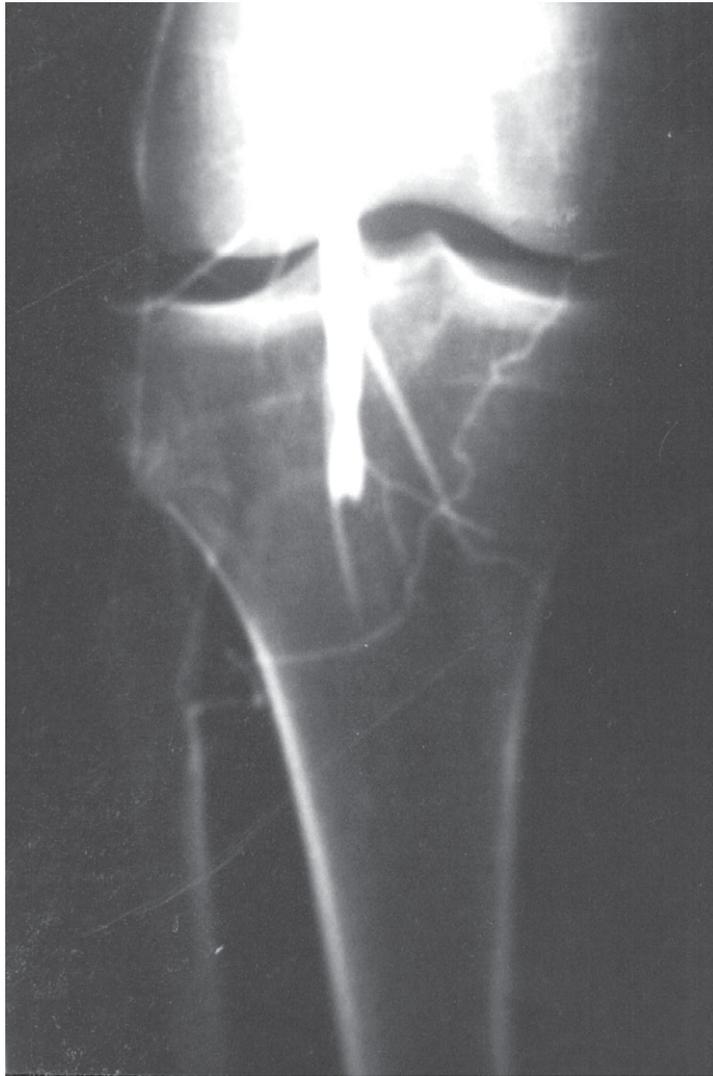


Fig. 10.5 — Arteriografia de um caso de embolia de poplítea, com o êmbolo ocluindo a bifurcação para as artérias tibial anterior e tronco tibioperoneiro.

TRAUMA

Lesões perforantes, cortantes, contusas, térmicas, iatrogênicas e outras podem causar uma obstrução arterial aguda por ação direta no vaso ou por um aumento de pressão no compartimento muscular (síndrome compartimental, discutida adiante neste mesmo capítulo).

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico se apresenta desde assintomático ou oligossintomático até o risco eminente de perda de membro.

A apresentação clássica da oclusão arterial aguda é um quadro de dor, palidez, parestesia e paralisia, mais a ausência de pulsos e resfriamento do membro, ao exame.

ARTERITES

Arterites, dentro das vasculites, são também doenças que podem cursar com obstrução arterial periférica.

As mais freqüentes são:

DOENÇA DE BUERGER

Descrita em 1908 por Leo Buerger, de Nova Iorque, a doença de Buerger, ou tromboangeíte obliterante, é uma vasculopatia de artérias e veias distais, tanto de membros inferiores quanto de membros superiores.

Conhecida como uma vasculite do homem jovem, é uma patologia infreqüente, porém potencialmente muito danosa, podendo levar a um quadro de claudicação e até mesmo à perda de dedos ou membros.

Há uma grande prevalência do sexo masculino sobre o feminino, de até 98,5%, e o início dos sintomas se dá, caracteristicamente, antes dos 40 anos.

O hábito do tabagismo está intimamente relacionado a essa patologia, como indutor e fator de remissão ou exacerbação dos sintomas.

Acomete vasos de extremidades, onde encontramos inflamação da parede dos mesmos e trombose adjacente. É chamada de vasculite no seu senso lato, não tendo ainda seu mecanismo etiológico claramente definido, mas predisposição genética e mecanismos imunológicos têm sido considerados os mais prováveis.

ARTERITE DE TAKAYASU

Doença inflamatória sistêmica, de etiologia desconhecida, que acomete principalmente a aorta e seus ramos principais, além das artérias pulmonares. Pode levar a estenose, obstrução, dilatação e/ou aneurisma dessas artérias (Fig. 10.6). Patologia rara, acomete mais freqüentemente mulheres em idade fértil. Mecanismos imunológicos, infecciosos e/ou hormonais têm sido estudados.

ARTERITE TEMPORAL

Também conhecida como vasculite sistêmica de células gigantes, é bastante rara, aumenta sua freqüência em idosos e há uma predominância no sexo feminino. Mecanismos imunes também são responsáveis por essa patologia.

ANEURISMAS PERIFÉRICOS

Enquanto aneurismas de grandes artérias não costumam evoluir com obstrução, os aneurismas de artérias menores, como poplíteas por exemplo, podem evoluir com oclusão ou ser fonte de êmbolos que vêm a obstruir artérias distais.

A trombose completa desses aneurismas se dá por falta de fluxo distal, graças à obstrução das artérias distais, devido repetidas trom-



Fig. 10.6 — Arteriografia de paciente com arterite de Takayasu. Neste caso notamos, além de um estreitamento da aorta, um aneurisma na origem da artéria ilíaca esquerda.

boembolizações, ou por progressão da doença da parede desses aneurismas.

SÍNDROME COMPARTIMENTAL

Circunstâncias como revascularização (liberação da circulação em um tecido isquêmico), trombose venosa profunda de grande magnitude e trauma podem levar a um aumento da pressão subfacial, ocasionado por um edema da musculatura. Esse edema muscular pode levar a isquemia da própria musculatura por compressão dos vasos.

Uma lesão isquêmica pode ocorrer mesmo na presença de pulsos distais palpáveis.

A descompressão por intermédio de medicações ou de uma intervenção cirúrgica, chamada fasciotomia, se faz necessária para se evitar a perda do membro afetado.

BIBLIOGRAFIA

1. Aun R, Gaudêncio AM. Fasciotomias e síndrome compartimental. *Jornal do trauma* 16:4, 1993.
2. Bergmark C, Wu R, de Faire U et al. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:441-5, 1995.

3. Brewster DC, Chin AK, Hermann GD, Fogarty TJ. Arterial thromboembolism. In: Rutherford RB, (eds.). *Vascular surgery*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 647-68, 1995.
4. Calabrese LH, Hoffman GS, Clough JD. Systemic vasculitis. In: Young JR, Olin JW, Bartholomew JR, (eds.). *Peripheral vascular disease*. 2nd ed. Cleveland: Mosby, pp. 380-406, 1996.
5. Comerota AJ, Harada RN. Acute arterial occlusion. In: Young JR, Olin JW, Bartholomew JR, (eds.). *Peripheral vascular disease*. 2nd ed. Cleveland: Mosby, pp. 273-87, 1996.
6. Giordano JM, Hoffman GS, Leavitt RY. Takayasu's disease: nonspecific aortoarteritis. In: Rutherford RB, (eds.). *Vascular surgery*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 245-52, 1995.
7. Guilmot JL. La maladie de Buerger ou thrombo-angéite oblitérante: historique, clinique et biologie. In: Fiessinger JN, (eds.). *La maladie de Buerger*. Bretonneau: Schering, pp. 9-21, 1992.
8. Joyce JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). In: Young JR, Olin JW, Bartholomew JR, (eds.). *Peripheral vascular disease*. 2nd ed. Cleveland: Mosby, pp. 371-9, 1996.
9. Krajewski LP, Olin JW. Atherosclerosis of the aorta and lower-extremity arteries. In: Young JR, Olin JW, Bartholomew JR, (eds.). *Peripheral vascular disease*. 2nd ed. Cleveland: Mosby, pp. 208-33, 1996.
10. McLafferty RB, Moneta GL, Masser PA et al. Progression of atherosclerosis in arteries distal to lower extremity revascularizations. *J Vasc Surg* 22: 450-6, 1995.
11. O'Hara PJ. Arterial aneurysms. In: Young JR, Olin JW, Bartholomew JR, (eds.). *Peripheral vascular disease*. 2nd ed. Cleveland: Mosby, pp. 343-57, 1996.
12. Perry MO. Acute limb ischemia. In: Rutherford RB, (eds.). *Vascular surgery*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 641-5, 1995.
13. Sharma S, Rajani M, Shrivastava S et al. Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's disease) in children. *Br. J. Radiol.* 64:690-8, 1991.
14. Sharma S, Rajani M, Talwar KK. Angiographic morphology in nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis): a study of 126 patients from north India. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 15:160-5, 1992.
15. Shionoya S. Buerger's disease (Thromboangiitis obliterans). In: Rutherford RB, (eds.). *Vascular surgery*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 235-44, 1995.
16. Sullivan TM, Hertzner NR. Extracranial cerebrovascular disease. In: Young JR, Olin JW, Bartholomew JR, (eds.). *Peripheral vascular disease*. 2nd ed. Cleveland: Mosby, 288-304, 1996.
17. Thal ER, Snyder WH, Perry MO. Vascular injuries of the extremities. In: Rutherford RB, (eds.). *Vascular surgery*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 713-35, 1995.
18. Wolosker N, Kuzniec S, Gaudencio AM et al. Embolia de membros superiores. *Cir. Vasc. Angiol.* 12(3):120-4, 1996.
19. Wolosker N, Gaudencio AM, Guimarães PCM et al. Traumatismo não iatrogênico da artéria braquial. *Acta Médica Portuguesa* , 1994.
20. Wolosker N, Gaudencio AM, Kuzniec S et al. Surgical treatment of noniatrogenic trauma of the femoral arteries. *Rev Paul Med* 114(1):1079-82, 1996.

21. Wolosker N, Kuzniec S, Gaudencio AM et al. Arterial embolectomy in lower limbs. *Rev Paul Med* 114(4):1226-30, 1996.
22. Zarins CK, Glagov S. Artery wall pathology in atherosclerosis. In: Rutherford RB, (eds.). *Vascular surgery*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 204-21, 1995.



CAPÍTULO 11

Fisiopatologia do Choque Hipovolêmico

*Mauricio da Rocha e Silva
Luiz F. Poli de Figueiredo*

INTRODUÇÃO

O volume de sangue circulante de um ser adulto normal e saudável é de 70ml/kg, ou seja, cerca de cinco litros para o ser humano com o peso médio de 70kg, distribuído conforme ilustrado na Fig. 11.1. Esse parâmetro apresenta uma variação típica ao longo da vida, decrescendo de valores mais elevados na infância a valores mais baixos que a média adulta, na terceira idade. Mas a qualquer momento ao longo da vida, o volume sanguíneo é um parâmetro relativamente constante, oscilando menos de 5% em torno da média. Contrastando com essa relativa constância, devemos considerar a extensa variação do fluxo sanguíneo total, isto é, do débito cardíaco, de um valor de repouso de cerca de $70\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ até valores extremos de quase $500\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Em outras palavras, o débito cardíaco basal (Fig. 11.2), isto é, o fluxo sanguíneo total de repouso, indica que a totalidade do volume de sangue circula uma vez por minuto, enquanto o débito cardíaco máximo impõe à circulação de todo o sangue uma vez a cada sete a oito segundos.

As oscilações fisiológicas da volemia podem ser consequência de pequenas perdas sanguíneas, ou de discretas variações no estado de hidratação do indivíduo.

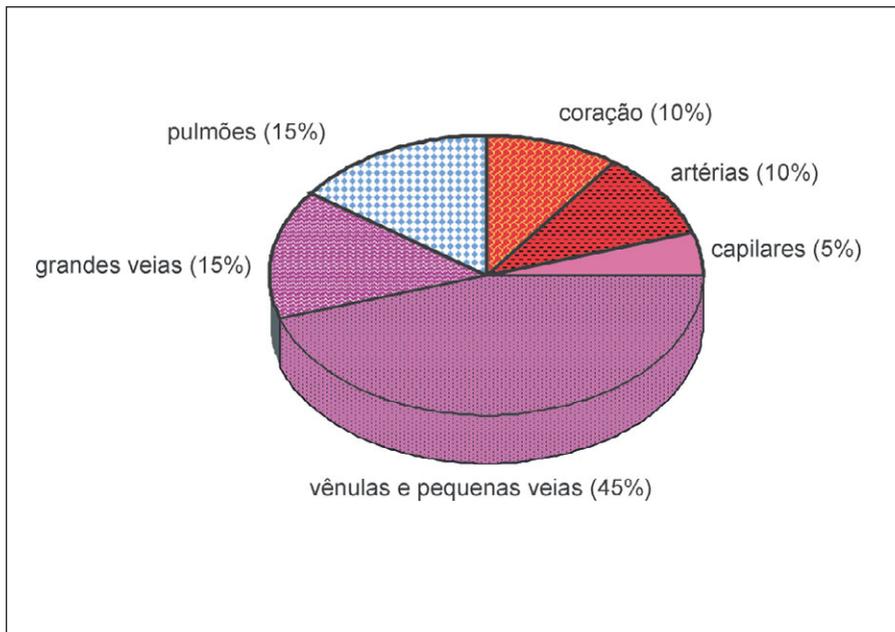


Fig. 11.1 — Distribuição do volume sanguíneo em repouso nos diversos segmentos do circulatório sistema

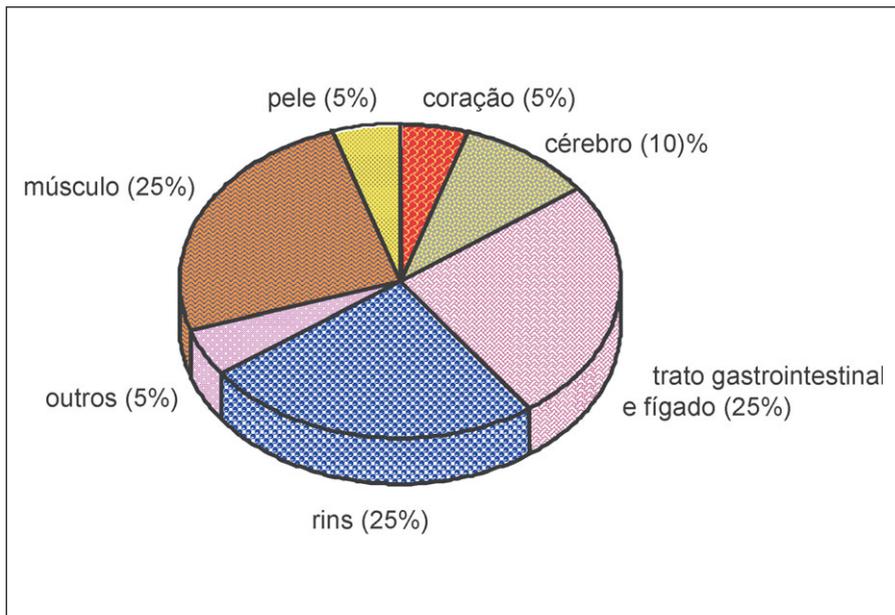


Fig. 11.2 — Distribuição aproximada do débito cardíaco em repouso. TGI = Trato gastrintestinal.

Ao longo dessa discussão veremos que essas oscilações são parte integrante da homeostase normal, dispensando, de todo, intervenções terapêuticas para sua correção. Em contraste, as grandes oscilações da volemia, entendidas aqui como reduções do volume circulante, são eventos extremamente raros. A maioria dos seres humanos atravessa toda a vida sem jamais passar por essa experiência. Veremos que as adaptações

homeostáticas acionadas por grandes hipovolemias são semelhantes às observadas em resposta a pequenas oscilações do volume circulante, diferenciando-se destas apenas em virtude de sua intensidade. Por outro lado, ao assumirem intensidade maior, as reações homeostáticas podem ser adequadas e autolimitadas ou podem ser insuficientes em restaurar a hemodinâmica, tornando-se fisiologicamente inapropriadas, resultando em quadro de choque hipovolêmico, incompatível com a vida, caso uma rápida resposta às intervenções terapêuticas não seja eficaz em interromper o ciclo vicioso do choque.

O choque circulatório causado por hipovolemia, como todo o quadro de choque, é uma síndrome caracterizada pelo desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio. Nessas circunstâncias, o sistema cardiorrespiratório dos mamíferos responde normalmente mediante um conjunto de ajustes e correções cuja finalidade é a de preservar o máximo de função normal possível, para o maior número possível de órgãos e sistemas, porém dando prioridade ao coração e cérebro, órgãos vitais na manutenção adequada dos mecanismos homeostáticos.

A reação normal do sistema cardiorrespiratório ao quadro de choque demonstra uma série de características em comum com uma outra condição que manifesta desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, que é o exercício físico. Vale a pena resumir a fisiologia do exercício físico antes de fazermos uma analogia com o campo da hipovolemia.

FISIOLOGIA DO EXERCÍCIO

No caso do exercício físico, estamos diante de uma resposta adaptativa fisiológica em que a alteração primária é um excesso de demanda em relação à disponibilidade basal de oxigênio. Já a hipovolemia é um fenômeno adaptativo de natureza fisiopatológica, primariamente uma escassez de oferta em relação à demanda basal de oxigênio. Em ambos os casos, o núcleo da resposta é a chamada reação de defesa, ou reação de fuga e luta.

As respostas fisiológicas cardiorrespiratórias ao exercício estão ilustradas no esquema da Fig. 11.3, onde observamos que a elevação primária da demanda de oxigênio impõe, como resposta, um conjunto de medidas destinadas a elevar a oferta de oxigênio no nível requerido.

Do ponto de vista do sistema respiratório, ocorre uma elevação do volume/minuto respiratório, através de aumentos do volume corrente e da frequência ventilatória. Os mecanismos primários causadores dessas alterações são os reflexos proprioceptivos articulares e os neurovegetativos, estes oriundos dos sistemas quimiorreceptores centrais e periféricos. A ativação das articulações, parte essencial de todo o exercício, intensifica, reflexamente, a atividade ventilatória, em uma espécie de ajuste grosseiro da ventilação ao exercício. Sobre o reflexo articular, atuam os quimiorreceptores, executando o ajuste fino da ventilação.

Do ponto de vista circulatório, ocorrem elevação do débito cardíaco e dilatação dos vasos de resistência que irrigam os territórios metabolicamente ativos. Os mecanismos primários por detrás dessas respostas são a reação geral de defesa, os mecanismos de ajuste local de circulação e os reflexos barorreceptores e quimiorreceptores. A reação geral de defesa, desencadeada pela simples expectativa do exercício, provoca uma resposta

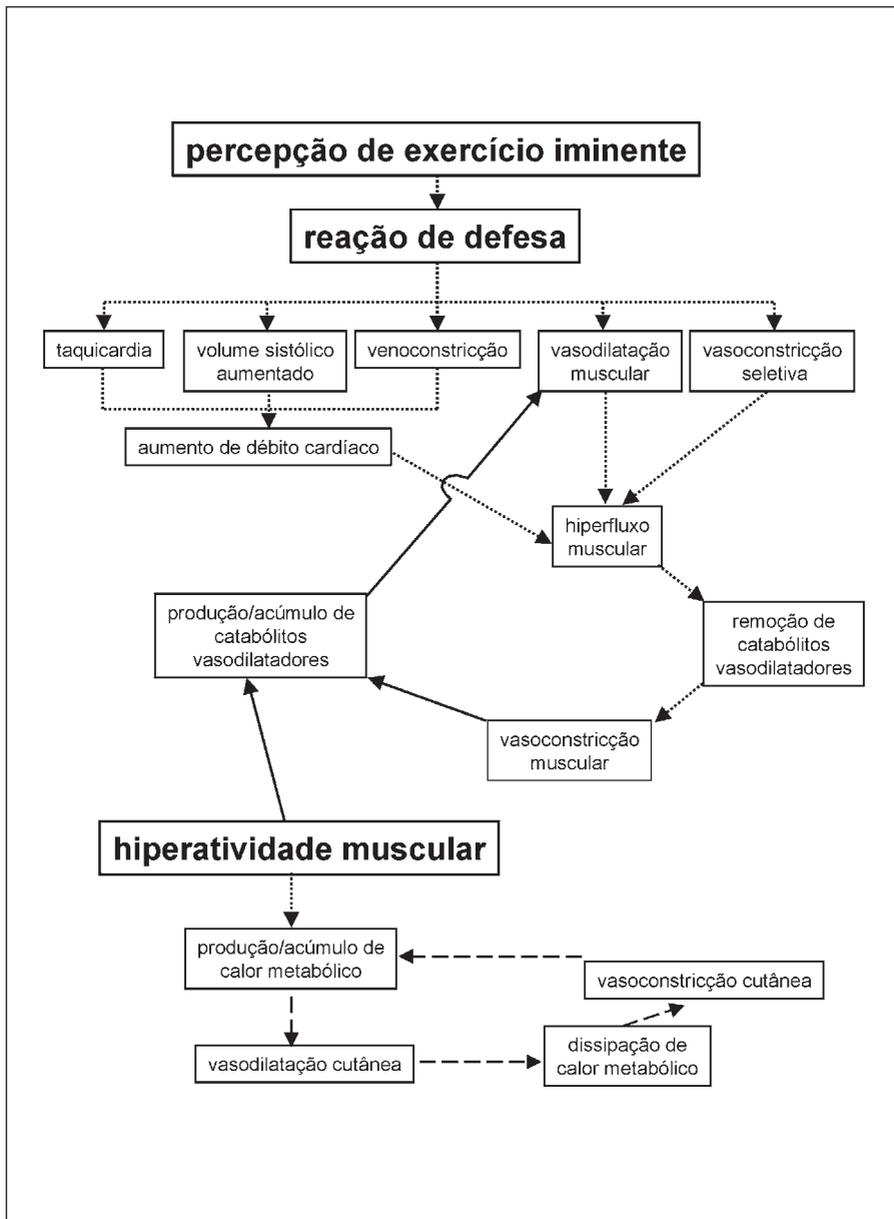


Fig. 11.3 — Esquema genérico de respostas ao exercício. O exercício físico, do ponto de vista metabólico, expressa-se como uma hiperatividade muscular, mas os fenômenos homeostáticos são inicialmente desencadeados pela percepção sensorial da iminência do exercício, que provoca a reação de defesa. O ajuste fino dessa resposta é dado pelas reações metabólicas produzidas pela hiperatividade muscular. O circuito assinalado por flechas contínuas representa o feedback responsável pelo controle de fluxo muscular. O circuito assinalado por flechas tracejadas representa o feedback de termorregulação.

geral que, em nível circulatório, traduz-se por ativação cardíaca, vasoconstricção pré-capilar seletiva, venoconstricção e vasodilatação muscular esquelética. Esta pode ser considerada também como o ajuste grosseiro inicial ao exercício, ao qual se segue o ajuste fino, determinado pela atividade metabólica local e pelos reflexos baro e quimiorreceptores. O ajuste de função cardíaca decorre de ativação reflexa, sendo quase inteiramente mediada pela atividade do sistema nervoso simpático. O

ajuste local depende do nível de atividade metabólica tecidual e de sua relação com o aporte de oxigênio. Sempre que a oferta for insuficiente para suprir o consumo de oxigênio, haverá redução da pressão parcial de oxigênio, elevação da pressão parcial de dióxido de carbono e acidose metabólica, esta decorrente do acúmulo de produtos finais da fase anaeróbia do metabolismo energético. Em conjunto, essas alterações locais determinam hiperfluxo local. Esse processo é contínuo e mantém permanentemente o equilíbrio entre fluxo sangüíneo e metabolismo.

Portanto, a hiperventilação, além de eliminar o CO₂, gera disponibilidade adicional de oxigênio, que é transportado especificamente ao tecido, ou órgão ativo, pela combinação de alto débito cardíaco e vasodilatação loco-regional. Mas alguns fenômenos secundários estão indissoluvelmente ligados a estes. A hiperventilação impõe aumento de trabalho da musculatura respiratória, enquanto o alto débito eleva os níveis de trabalho miocárdico.

Cresce também a taxa de geração de calor, que deve ser obrigatoriamente dissipado. Na condição máxima de exercício, onde ocorre um consumo de 3,5 litros por minuto, o calor gerado é da ordem de 17,5 calorias, o que provocaria, na falta de dissipação eficiente, uma elevação de temperatura corporal de 1°C a cada quatro a cinco minutos, na dependência do peso do indivíduo. Portanto, a musculatura respiratória, o miocárdio e a pele integram-se ao conjunto hiperativo, dilatando suas respectivas redes microcirculatórias.

Em cada caso, a vasodilatação pré-capilar, cuja função primária é resistiva, determina aumento de capacitância. O volume de sangue adicional, necessário para preencher essa capacitância aumentada, deve provir de alguma outra parte do sistema circulatório, que necessariamente entrará em constrição. Enquanto essa vasoconstrição restringir-se aos vasos de capacitância, a repercussão hemodinâmica será pequena, já que a resistência hidráulica desses vasos é desprezível. À medida que os vasos pré-capilares, de resistência, forem incorporados ao processo compensatório, haverá repercussões hemodinâmicas, com redução de fluxo aos respectivos territórios. Acrescente-se ainda a termorregulação, que, por sudorese, provoca perda progressiva de volume circulante, acentuando a necessidade de vasoconstrição compensatória para permitir a manutenção do alto débito e oferta de oxigênio ao território ativo.

O nível de exercício determina a intensidade da vasodilatação metabólica, da termorregulação e, conseqüentemente, da vasoconstrição compensatória. Esta progride das formas mais leves às mais intensas de exercício, em uma graduação que começa com hiperventilação e vasoconstrição discretas, aumento de volume sistólico pelo mecanismo de Frank-Starling, sem aumento de frequência cardíaca, e pouca ou nenhuma vasoconstrição pré-capilar seletiva. Esse ajuste normalmente prescinde da reação geral de defesa e acompanha os exercícios de baixa intensidade, parte integrante da atividade cotidiana das pessoas. No extremo oposto, os grandes exercícios acompanham-se de respostas cardiorrespiratórias de intensidade máxima. A ventilação pulmonar atinge níveis máximos, que são determinados pela capacidade vital do indivíduo e pela frequência ventilatória, que pode ser maximamente sustentada pelo tempo que durar o exercício. A elevação do débito cardíaco realiza-se principalmente às custas de um aumento acentuado da frequência cardíaca

e da contratilidade intrínseca do miocárdio. Essas respostas permitem que um volume sistólico elevado, até 70% acima do basal, seja mantido na presença de uma frequência cardíaca até três vezes mais elevada que a basal. Em outras palavras, um coração, em repouso produz um volume sistólico de 70ml por batimento, a uma frequência de 70 batimentos por minuto, pode chegar a um volume sistólico de 120 a 210 batimentos por minuto, passando de um débito de cinco para cerca de 25 litros por minuto. À frequência de 210 batimentos por minuto, cada ciclo cardíaco dura menos de 0,3 segundos, com uma sístole de cerca de 0,11 segundos e uma diástole de 0,19 segundos. Nesse regime o coração opera com volumes diastólico e sistólico finais drasticamente reduzidos, mas com uma fração de ejeção que se aproxima de 100%. A vasodilatação regional pode elevar o fluxo sanguíneo a um território muscular maximamente ativo em cerca de 100 a 200 vezes. Naturalmente fluxos tão elevados restringem-se a parte da musculatura esquelética, pois o sistema cardiovascular seria incapaz de sustentá-los, mesmo que por breves instantes, para todo o sistema. Uma tal vasodilatação só se sustentaria se o coração fosse capaz de gerar débitos em excesso de 100 litros por minuto, o que está completamente fora da faixa operacional do órgão. E isto nos traz ao conceito de limite operacional: quando a intensidade do exercício supera a capacidade máxima de fornecimento de oxigênio ou de débito cardíaco, o sistema entra em colapso. Quando a resistência vascular periférica reduz-se em níveis que não podem ser compensados por elevações de débito cardíaco, ocorre hipotensão arterial sistêmica. Nesse caso, o hipofluxo cerebral geralmente é o responsável pela interrupção do exercício e pelo término do estímulo causador da adaptação.

Para terminar este sumário da resposta fisiológica ao exercício, vale notar que, em sua máxima intensidade, especialmente quando longo e realizado em ambiente quente, o exercício exige transferência de significativos volumes de sangue e acompanha-se de perdas igualmente significativas de fluido. Um débito cardíaco de 25 litros por minuto, mantido durante uma hora, num ambiente a 35°C, pode exigir transferências e/ou perdas superiores a 1,5 litros. Uma “perda sanguínea” dessa importância seria, no caso de uma hemorragia, o que poderíamos classificar como uma hemorragia grave.

FISIOPATOLOGIA DA HIPOVOLEMIA

Passamos, pois, ao problema da fisiopatologia do choque hipovolêmico, justamente por onde terminamos esta analogia com o exercício físico. Aqui, o fenômeno primário, como já mencionamos, é a redução de volemia, na vigência de um nível basal de débito cardíaco. A intercorrência de hipovolemia com exercício é também um cenário realístico: pessoas feridas em combate, ou após longa perseguição, são forçadas a combinar as duas adaptações, mas quando se discute hemorragia como intercorrência cirúrgica, a combinação não costuma se apresentar.

A fisiopatologia da perda de sangue pode ser analisada em função do esquema representado na Fig. 11.3. A redução do volume circulante determina uma queda primária do retorno venoso, que, por sua vez, tende a reduzir o volume sistólico. Na falta de compensação, esses efeitos

primários provocariam reduções de volume sistólico e de pressão arterial, mas a mera tendência ao baixo débito, ou à hipotensão, determina correções cardiorrespiratórias imediatas, desencadeadas por reflexos baro e quimiorreceptores. Observamos pois, em analogia ao que acontece no exercício físico, hiperventilação, ativação simpática cardíaca, constrição dos vasos de resistência e capacitância. A primeira é seletiva, respeitando territórios vasculares específicos, em última análise a circulação cerebral e a miocárdica, enquanto a segunda é generalizada. Como resultado, a venoconstrição permite uma grande mobilização central do sangue localizado nas grandes e pequenas veias (Fig. 11.1), vasoconstrição acentuada restringido o fluxo aos territórios cutâneo, muscular esquelético, renal e esplâncnico, enquanto no cérebro e no miocárdio ocorre uma vasodilatação mediada localmente, satisfazendo as necessidades metabólicas locais, apesar de haver na circulação uma quantidade maciça de hormônios vasoconstritores.

Para a maioria da população adulta, os 400-500ml que constituem uma unidade de sangue doado representam o limite entre hipovolemias leves, assintomáticas, e hipovolemias potencialmente relevantes. Mas usar o critério de volume de sangue perdido, para estabelecer os limites entre os diversos graus de hipovolemia, é usar um critério impreciso, porque a intensidade de resposta cardiorrespiratória ao volume de sangue perdido varia muito entre diferentes indivíduos. Usaremos, portanto, a natureza e a intensidade das respostas adaptativas como critério diferenciador entre os graus de hipovolemia. Essa é também uma maneira arbitrária de classificar o choque, especialmente porque não existem limites precisos entre os vários graus. O fenômeno é um contínuo, desde a volemia normal até a hipovolemia fatal. Para melhor discutirmos a fisiopatologia do choque hipovolêmico e a sua história evolutiva, adotaremos como critério a resposta fisiológica. Dividiremos, portanto, em função dessas adaptações, as perdas sangüíneas em três graus.

GRAUS DE HIPOVOLEMIA

As hipovolemias de primeiro grau caracterizam-se pela manutenção do retorno venoso e do débito cardíaco dentro dos limites da normalidade. São manifestações eminentemente fisiológicas e, como já vimos, fazem parte da vida normal de praticamente todos os mamíferos. Incluem-se aqui as perdas sangüíneas fisiológicas decorrentes de menstruação, a desidratação que acompanha as diarreias, que esporadicamente afetam todos os seres humanos, e os pequenos acidentes da vida que resultam em perdas sangüíneas discretas e controladas. Nesses casos, a resposta restringe-se aos fenômenos de homeostasia e, quando necessário, a pequenos ajustes de calibre dos vasos de capacitância, de modo a redistribuir a volemia adequadamente entre territórios de resistência e capacitância. Por definição, não há redução de retorno venoso, de modo que o débito mantém-se normal, sem taquicardia, hipotensão ou vasoconstrição pré-capilar seletiva. A correção definitiva dessas perdas é espontânea e processa-se pela ingestão de fluidos e de sais, pela síntese de proteínas e, quando se tratar de perda sangüínea, por eritropoese. Nas suas formas mais brandas, encontramos os pequenos sangramentos, ou as pequenas desidratações, e nas formas mais intensas, as perdas equivalentes à doação de uma unidade de sangue. Para a maioria dos

adultos saudáveis, a perda de meio litro de sangue, equivalente a 10% da volemia, atinge apenas os limites superiores de ajuste fisiológico aqui descritos. No entanto, e como evidência de que o volume de sangue perdido é índice limitado dessas respostas corretivas, observamos que alguns doadores, particularmente os ocasionais, exibem quedas transitórias de retorno venoso e de débito cardíaco, taquicardia, vasoconstricção cutânea e, excepcionalmente, até mesmo hipotensão arterial.

O segundo nível define-se como aquele em que há comprometimento do retorno venoso e do débito cardíaco, sem hipotensão arterial sistêmica. Nesse caso, a simples venoconstricção não é suficiente para compensar a perda volêmica. Ativam-se mecanorreceptores cardíacos e arteriais, do que resultam respostas cardíacas e vasculares, aquelas representadas por aumento de contratilidade e frequência cardíacas, estas por vasoconstricção pré-capilar. A taquicardia reduz a duração de cada fase do ciclo cardíaco, reduzindo-se, em conseqüência, os volumes diastólico e sistólico finais. Por isso, e à semelhança do que ocorre no exercício, as câmaras cardíacas operam mais vazias e com frações de ejeção progressivamente maiores. Mas, ao contrário do que ocorre no exercício, a adaptação cardíaca à hemorragia não se traduz por aumento de volume sistólico, já que o fator primário é a redução de retorno venoso.

Nesse nível, entram em ação fatores capazes de compensar, de pronto, a perda da volemia. Tanto o volume de plasma como o de hemácias são parcialmente restaurados, mas as respectivas intensidades desses ajustes variam entre indivíduos e entre espécies. A restauração de volume plasmático resulta da vasoconstricção pré-capilar seletiva, que reduz a pressão hidrostática do respectivo sistema microcirculatório. Conseqüentemente, predomina a pressão oncótica, do que resulta absorção de fluido intersticial. Esse efeito, conhecido como autotransfusão interna, ou *shift* transcápsular, compensa perdas plasmáticas e tende a provocar hemodiluição. A restauração do volume de hemácias circulantes também depende da resposta simpática, na medida em que esta provoca esplenocntração, transferindo para a rede circulatória ativa as reservas de sangue de alto hematócrito acumuladas no parênquima esplênico. A Fig. 11.4 ilustra, quantitativamente, o fenômeno de autotransfusão em resposta a um processo de sangramento contínuo. É importante observar que a autotransfusão já está presente, mesmo após perdas sangüíneas muito pequenas, e que o fenômeno progride até que, em hemorragias de grande intensidade, cerca de dois terços do volume plasmático possam ser representados por fluido absorvido do espaço intersticial. O experimento ilustrado nessa Fig. 11.4 foi realizado em animais esplenectomizados para eliminar variações de volume de hemácias. A Fig. 11.5 ilustra os efeitos de hemorragias padronizadas sobre o hematócrito de animais com e sem baço, demonstrando a importância desse órgão na manutenção do volume de hemácias circulante. Vale notar, a esta altura, que os dois efeitos, autotransfusão e esplenocntração, estão também presentes na resposta fisiológica ao exercício. Mas vale também notar que, tanto no exercício quanto no choque hemorrágico, o efeito final desses ajustes sobre o volume sangüíneo e sobre o hematócrito vai depender de uma série de fatores que incluem o hematócrito basal, a intensidade do estímulo, a importância relativa de cada uma das duas respostas e da espécie animal considerada. No exercício físico, a autotransfusão limita-se aos territórios inativos, enquanto na hemorragia

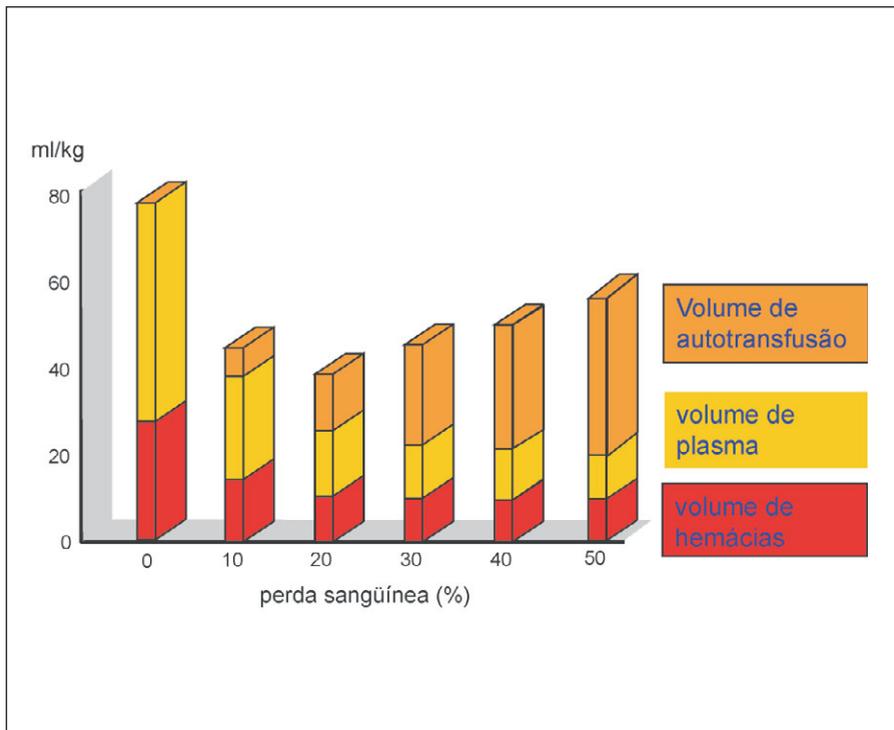


Fig. 11.4 — Autotransfusão durante uma hemorragia padronizada em cães esplenectomizados. A perda sangüínea induz transferência de fluido para o compartimento intravascular tanto mais intensa quanto maior a perda sangüínea. Numa perda "grave", o volume autotransfundido representa mais da metade do volume circulante.

atinge a totalidade da rede vascular, excetuadas apenas as circulações cerebral e coronária. Predomina, portanto, a espleno-contracção, com elevação do hematócrito. Na hemorragia, ao contrário, a vasoconstricção pré-capilar generalizada intensifica o efeito autotransfusão. Em algumas espécies, como os carnívoros e alguns herbívoros atléticos (eqüinos, por exemplo), a presença de um baço volumoso provoca, no exercício, uma importante elevação de hematócrito e, nas hipovolemias, uma relativa estabilidade desse parâmetro, como se observa no experimento ilustrado à Fig. 11.5, realizado em cães. No homem, a reduzida importância do baço impede um aumento clinicamente relevante do hematócrito durante o exercício, assim como contribui para a hemodiluição, tão comumente observada nas perdas sangüíneas.

A presença de vasoconstricção pré-capilar é sinônimo de baixo fluxo com redução da oferta em relação à demanda de oxigênio. Em um primeiro momento, o consumo pode manter-se, às custas de um aumento da extração tecidual de oxigênio, porém se a resposta vasoconstritora se mantém ou intensifica, esse aumento de extração torna-se insuficiente para satisfazer a demanda mínima de oxigênio, assim como persiste ou intensifica-se a inadequação do fornecimento de oxigênio. Instauram-se, conseqüentemente, processos de metabolismo anaeróbico, com a geração de quantidades insuficientes de adenosina trifosfato (ATP), o substrato energético, essencial para a manutenção das funções celulares, assim como da integridade das membranas celular e das organelas. Em termos fisiológicos, vale lembrar que todas essas alterações, redução da pressão

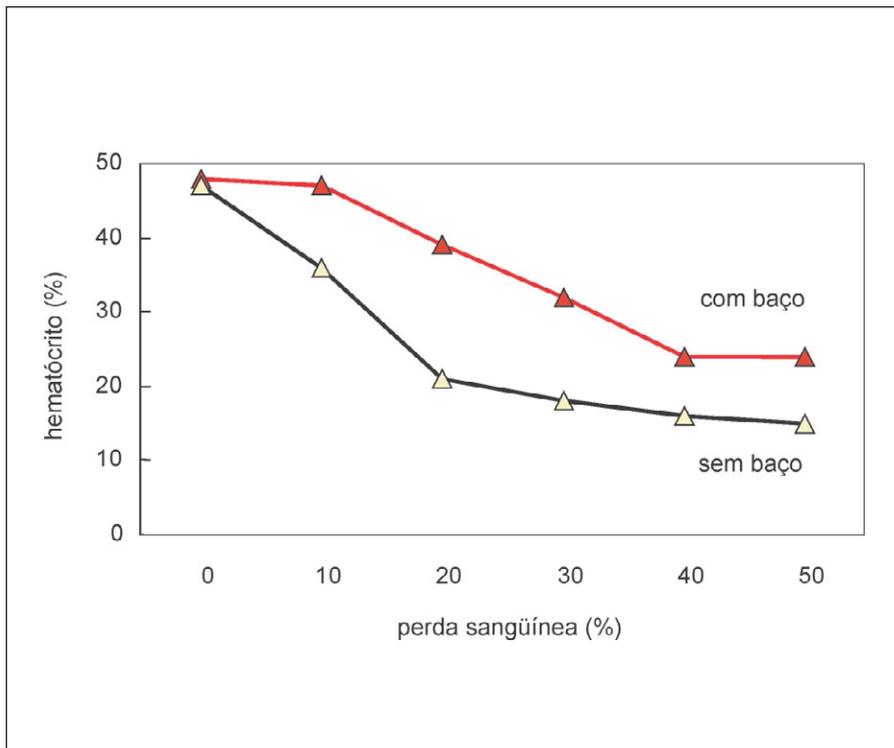


Fig. 11.5 — Efeitos de hemorragia padronizada sobre o hematócrito de cães com e sem baço. Observar que nesta espécie o baço contribui eficazmente para evitar a hemodiluição provocada pela autotransusão interna até a instalação das fases terminais do choque.

parcial de oxigênio, elevação da pressão parcial do dióxido de carbono e do ácido láctico, consequência do metabolismo anaeróbico, são poderosos estímulos vasodilatadores locais. Igualmente importante é notar que nessa situação também ocorre aumento de produção local de óxido nítrico. De início, porém, a intensidade da atividade simpática é suficiente para superar os estímulos vasodilatadores, sustentando a vasoconstrição que agora se faz isquêmica, mas preservando a pressão arterial e os fluxos sanguíneos cerebral e coronário. Como veremos adiante, com o tempo, essa relação de equilíbrio tende a alterar-se, em favor dos estímulos dilatadores; a depressão metabólica provocada pela isquemia tem consequências importantes, pois reduz a eficiência da bomba que regula o transporte de sódio e potássio pela membrana celular. O acúmulo intracelular de sódio resulta na formação de edema celular. Portanto, o compartimento intersticial é duplamente espoliado: graças ao fenômeno de autotransusão, uma parte do volume transfere-se para o compartimento intravascular, enquanto o edema celular absorve outra fração desse compartimento. Entre as células que se tornam edemaciadas, incluem-se as do revestimento endotelial, do que resulta uma redução da luz vascular. Esse efeito tem grande importância hemodinâmica nos vasos da microcirculação, mas é crítico no nível dos capilares, onde a luz vascular é da mesma ordem de grandeza das hemácias. Conseqüentemente, restringe-se o fluxo capilar, agravando-se o quadro de isquemia.

O estímulo de receptores periféricos inclui os quimiorreceptores associados ao controle de ventilação. A redução de fluxo aos quimiorre-

ceptores periféricos, combinada com o elevado consumo de oxigênio por parte dessas estruturas, é detectada como uma queda local da pressão parcial de oxigênio. Desencadeiam-se estímulos ventilatórios, que são intensificados pela progressiva instalação de acidose metabólica, estimulando-se adicionalmente os quimiorreceptores centrais.

Aos estímulos neurais reflexos adicionam-se os estímulos hormonais. A secreção de catecolaminas, não apenas pelos terminais simpáticos vasomotores, mas sobretudo pelas adrenais, produz elevações maciças de seus níveis circulantes. A secreção de outros hormônios também aumenta, e são de grande importância regulatória as elevações de vasopressina e de angiotensina, tanto por suas propriedades vasomotoras, como também por sua ação sobre a função renal, do que resulta uma preservação de volume de líquidos e de eletrólitos.

O aparecimento de hipotensão arterial marca o limite superior dessa classe funcional de choque. Mas isso não significa que o choque que aqui se enquadra seja benigno, ou brando. A maioria das pessoas tem a capacidade fisiológica de sustentar a pressão arterial até níveis extremamente críticos de baixo débito cardíaco, ou seja, quadros muito graves de choque. Essa é uma característica especialmente importante quando se discute choque na população pediátrica, pois as crianças apresentam esta singular capacidade de sustentar a pressão arterial na presença de grandes perdas de sangue e plasma.

O terceiro nível de hemorragia acompanha-se de hipotensão. À medida que decresce o débito cardíaco, este se torna insuficiente para sustentar a pressão arterial, a despeito de todos os mecanismos compensatórios, incluindo a vasoconstrição periférica acentuada e generalizada. Aqui se enquadram as hipovolemias geralmente gravíssimas e com forte tendência ao que será adiante definido como hemorragia progressiva. A exceção é representada por indivíduos com baixa capacidade de sustentar a pressão arterial na condição de baixo débito cardíaco. Esses indivíduos têm pequena capacidade vasoconstritiva e podem apresentar quadros de baixo débito e hipotensão em resposta a sangramentos relativamente brandos. Paradoxalmente, a falta de capacidade de sustentar pressão, ao contrário de ser um fator de agravamento do quadro, representa uma certa proteção dos órgãos que seriam sacrificados pela vasoconstrição seletiva. Esses indivíduos representam, no entanto, uma exceção à regra, de modo que os quadros de choque acompanhados de hipotensão arterial são sempre entidades nosológicas que exigem atenção e conduta agressiva imediatas.

A esse nível estarão presentes todos os fenômenos descritos anteriormente, em sua intensidade máxima ou submáxima. A atividade cardíaca atinge o seu limite superior, a hiperventilação torna-se intensa em virtude do baixo fluxo aos quimiorreceptores periféricos e da acidose metabólica. Muito característica dessa fase de choque é a observação de importante déficit de bases, acompanhada de nítida redução da pressão parcial de dióxido de carbono arterial. À medida que progride e se alonga, a vasoconstrição seletiva sustentada pode levar a lesões isquêmicas nos territórios submetidos a esse processo. A instalação de hipotensão arterial agrava o quadro de isquemia preexistente e compromete o fluxo aos órgãos que até este ponto haviam sido poupados. No entanto, como veremos adiante, ao discutir a evolução das hemorragias incontroladas, em certas situações, a hipotensão pode representar um fenômeno homeostático,

na medida em que contribui para reduzir as perdas sangüíneas, particularmente se essas perdas forem provocadas por sangramentos arteriais.

Um segundo aspecto significativo da fisiologia dos estados de choque hipovolêmico é a sua evolução temporal. Esta depende da interação entre dois fatores, a intensidade e a duração da condição. Perdas sangüíneas de primeiro grau, sem comprometimento do débito cardíaco, sempre evoluem espontaneamente para a restauração da normalidade. O mesmo pode ser dito em relação às formas mais leves de hipovolemias de segundo grau. Uma vez controlada a fonte de sangramento, mesmo que já esteja presente uma discreta redução de débito cardíaco, a tendência ainda é a de reversão espontânea à normalidade. A autotransfusão e a esplencontração asseguram que o débito, embora reduzido, conserve-se dentro de limites suficientes para assegurar o consumo de oxigênio ao organismo como um todo. Gradativamente, restaura-se o volume sangüíneo, inicialmente às custas de fluido, depois, mais lentamente, às custas de eritropoese. A hemodiluição que se segue a uma hemorragia desse tipo é eminentemente fisiológica; portanto, a queda de hematócrito não deve ser corrigida, a menos que a capacidade de transporte de oxigênio esteja efetivamente comprometida. É importante lembrar que, embora o hematócrito humano normal seja 40-42%, com uma taxa de hemoglobina de 13-15g/dl, esses níveis não são essenciais na condição de repouso. Em virtude das propriedades reológicas das hemácias, da viscosidade sangüínea na microcirculação e das propriedades de transporte de oxigênio pela hemoglobina, pode-se demonstrar que o transporte apresenta eficiência máxima, em termos de trabalho cardíaco e em pacientes com boa reserva cardiovascular, a um hematócrito de 28%. Na situação de exercício, considerações de eficiência ótima para a função cardíaca são sacrificadas em função de considerações de eficiência máxima na realização do trabalho muscular. Nessas condições, o hematócrito humano normal é o ideal. Mas essas considerações podem não ser relevantes para a situação de choque hipovolêmico, em que não há expectativa de realização de qualquer atividade física. Pode, entretanto, tornar-se relevante na presença de reserva funcional cardiovascular limitada, na presença de grande trauma tecidual ou infecção associados ao choque hipovolêmico. Acrescente-se o fato de que a transfusão de sangue acarreta riscos ainda não resolvidos, e fica evidente que apenas na condição de efetivo comprometimento do transporte de oxigênio é que a administração de hemácias ou outros transportadores de oxigênio devem ser recomendadas.

ALTERAÇÕES MICROCIRCULATÓRIAS

Em suas formas mais graves, as hipovolemias de segundo e de terceiro grau apresentam forte tendência a evoluir como choque progressivo. Algumas características desse tipo de evolução são significativas. A presença de acidose metabólica persistente, com elevados níveis sangüíneos de ácido láctico, indicam uma tendência evolutiva. Esses fenômenos são conseqüência da persistência de vasoconstricção seletiva e isquemia significativa em órgãos vitais. Ao fim de um certo tempo, essas respostas dão lugar à vasodilatação e à estagnação microcirculatória. Vários são os fatores possivelmente envolvidos nessa transformação. Em primeiro

lugar, a duração e a intensidade da isquemia, com o acúmulo local de altas concentrações de agentes vasodilatadores ácidos, resultantes do metabolismo anaeróbio, determinam o fim do predomínio da vasoconstrição de origem simpática e sua substituição por uma vasodilatação, de origem local. O acúmulo de produtos ácidos de metabolismo anaeróbio e a redução da pressão parcial de oxigênio, bem como o gradativo decréscimo da ativação simpática são importantes, mas ocorre também elevação significativa da produção de óxido nítrico, em virtude da expressão de óxido nítrico sintetase induzida (iNOS) e que determina a passagem para essa fase evolutiva do quadro de choque. Não se conhece o significado fisiopatológico da expressão da iNOS nessas circunstâncias, mas as quantidades de óxido nítrico geradas por essa sintetase são muito maiores do que as produzidas pela sintetase constitutiva (cNOS). Do ponto de vista da microcirculação local, essa nova condição interrompe a isquemia, mas pouco contribui para corrigir o déficit metabólico, na medida em que o fator sistêmico, a saber, a insuficiência de débito cardíaco, não se corrige. A vasodilatação local marca igualmente o fim do processo de autotransusão, que é substituído por uma inversão do fluxo, que agora passa a ocorrer em direção ao interstício. A elevação da pressão hidrostática local e a diluição das proteínas plasmáticas, em consequência da autotransusão anterior, são responsáveis por essa perda de fluido do compartimento intravascular. Qualquer que seja a sua causa, o extravasamento de fluido que ocorre nessa fase contribui apenas para agravar a condição de hipovolemia. Finalmente, a disfunção das membranas das células, as rupturas das organelas intracelulares, iniciando um processo de autofagia celular e de lesão celular por contigüidade e a distância, e o aparecimento de lesões endoteliais resultando em grande aumento da permeabilidade capilar com extravasamento irrestrito de plasma e hemácias para o interstício, completam o quadro de espoliação de conteúdo do compartimento intravascular. A instalação desse quadro é incompatível com a vida, o que levou os primeiros pesquisadores que o observaram a descreverem-no como choque irreversível. Nessa condição, a terapêutica habitual para o choque, com a restituição de volume circulante, quer na forma de soluções cristalóides ou de derivados do sangue, é ineficiente, na medida em que as lesões produzidas na fase anterior são incompatíveis com a vida e, além do mais, asseguram a perda do fluido, ou do sangue transfundido ao paciente. Essa definição, no entanto, é de pouca utilidade prática. Por definição, a passagem de um choque progressivo para a condição de irreversibilidade só pode ser determinada *ex post facto*, isto é, pela constatação de que as medidas terapêuticas foram ineficazes.

DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS E SISTEMAS

Outro aspecto de importância fundamental é que, dependendo da duração e gravidade do choque, assim como da presença de lesões associadas, as intervenções terapêuticas, mesmo aparentemente eficazes em restabelecer a estabilidade hemodinâmica, podem ser incapazes de evitar a morte tardia. Esta ocorre devido a uma maior duração e intensidade da cascata de eventos fisiológicos, causando um ciclo de alteração celular, lesão de reperfusão, produção e liberação de mediadores inflamatórios, com ações locais e sistêmicas, que culmina em dano celu-

lar, progressão e perpetuação do choque e disfunção e falência de múltiplos órgãos e sistemas, conforme esquematizado na Fig. 11.6.

Tem sido atribuído ao território esplâncnico um papel central na perpetuação dos quadros de choque que aparentemente foram ressuscitados adequadamente, porém evoluem com falência de múltiplos órgãos e óbito, muitas vezes semanas após o trauma inicial. A redistribuição de fluxo, privilegiando o coração e cérebro, faz com que a disfunção intestinal seja uma das manifestações comuns do choque. O fluxo sanguíneo para o intestino, fígado e pâncreas, geralmente cerca de 25% do débito cardíaco global (Fig. 11.2), é muito reduzido na presença de hipovolemia, por ser muito sensível a ação dos diversos agentes vasoconstritores endógenos e exógenos circulantes no choque.

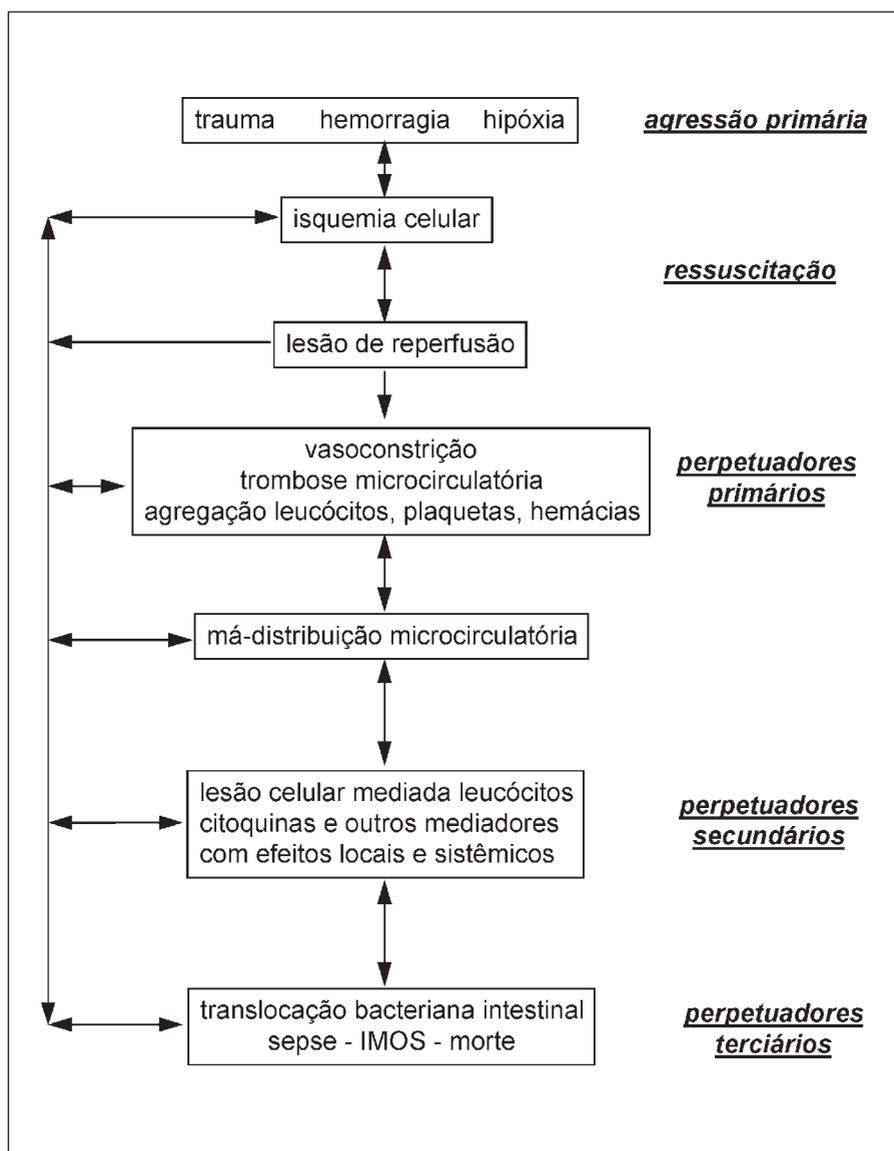


Fig. 11.6 — Cascata de eventos fisiopatológicos demonstrando a progressão e amplificação no choque. Adaptado de Waxman K. *What mediates tissue injury after shock*. *New Horizons* 4:151, 1996.

A isquemia da mucosa intestinal é precoce, e as lesões intestinais dependem não só do período do hipofluxo esplâncnico, mas também, e de uma maneira muito mais importante, da reperfusão após a instalação das intervenções terapêuticas. Enquanto durante o período de hipofluxo pode ocorrer perda da integridade da mucosa intestinal, a reperfusão causa a geração de espécies reativas de oxigênio, tais como os radicais superóxidos, radicais hidroxila e peróxido de hidrogênio, altamente tóxicos e lesivos, e que, por peroxidação lipídica, causam destruição irreversível das membranas da célula e das organelas intracelulares.

A permeabilidade da mucosa intestinal aumenta, permitindo a passagem de bactérias e toxinas da luz do intestino para a circulação sistêmica, causando lesões a distância. Esse evento é facilitado pelo comprometimento do fígado, que também apresenta diminuição acentuada em todas as suas funções, resultado da marcante redução do fluxo arterial hepático e da veia porta. O aumento da permeabilidade da mucosa também contribui para uma grande perda de plasma para o interior da luz intestinal, agravando a hipovolemia. Todos esses fatores, associados à marcante capacidade das espécies reativas de oxigênio em promover a ativação dos leucócitos, macrófagos e do endotélio, com liberação de múltiplos mediadores inflamatórios, definitivamente contribuirão para a progressão do choque e disfunção grave de todos os órgãos e sistemas. Adicionalmente, esses mediadores não só causam lesões locais e a distância, mas também exibem uma complexa interação com múltiplas outras cascatas de eventos fisiológicos muito importantes e que são gravemente comprometidas durante o choque, incluindo a da coagulação e do complemento.

Uma análise pormenorizada sobre isquemia e reperfusão assim como da ativação dos leucócitos e das centenas de mediadores já identificados foge do espectro desta nossa exposição sobre choque hipovolêmico. Entretanto, é na biologia molecular e na compreensão do papel exato de cada um desses mediadores que depositamos nossa esperança de, através do conhecimento fisiopatológico, estabelecermos intervenções seletivas e mais eficazes que permitam o controle da progressão dos estados de choque à falência de múltiplos órgãos e morte.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham E. Alterations in transcriptional regulation of proinflammatory and immunoregulatory cytokine expression by hemorrhage, injury and critical illness. *New Horizons* 4:184-93, 1996.
2. Ar'Rajab A, Dawidson I, Fabia R. Reperfusion injury. *New Horizons* 4:224-34, 1996.
3. Ayala A, Haudry IH. Platelet activating factor and its role in trauma, shock and sepsis. *New Horizons* 4:265-75, 1996.
4. Barber AE, Shires T. Cell damage after shock. *New Horizons* 4:161-7, 1996.
5. Behrman SW, Fabian TC, Kudsk KA et al. Microcirculatory flow changes after initial resuscitation of hemorrhagic shock with 7.5% hypertonic saline/6% dextran 70. *J Trauma* 31:589-600, 1991.
6. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 24:163-72, 1996.

7. Chaudry IH, Ertel W, Ayala A. Alterations in inflammatory cytokine following hemorrhage and resuscitation. In Schlag G, Redl H, Traber DIL eds. Shock, sepsis and organ failure. Berlin Springer-Verlag 73-127, 1993.
8. Chun K, Zhang J, Biewer J et al. Microcirculatory failure determines lethal hepatocyte injury in ischemic-reperfused rat livers. Shock 1:3-9, 1994.
9. Cryer PE. Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. N Engl J Med 303:436-44, 1980.
10. Dart RC, Lieber DC, Sipes IG. Hepatic injury and lipid peroxidation during hemorrhagic shock and resuscitation. Life Sci 53:1685-90, 1993.
11. Deitch EA, Rutan R, Waymack JP. Trauma, shock and gut translocation. New Horizons 4:289-99, 1996.
12. Deitch EA, XU D, Franko L et al. Evidence favoring the role of the gut as a cytokinegenerating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. Shock 1:141-6, 1994.
13. Demling R, Lalonde C, Saldinger P et al. Multiple organ dysfunction in the surgical patient: pathophysiology, prevention and treatment. Curr Probl Surg 30:345-424, 1993.
14. Donnelly TJ, Meade P, Jagels M et al. Cytokine, complement and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory adult distress syndrome after sever injury. Crit Care Med 22:768-76, 1994.
15. Dorman T, Breslow MJ. Altered immune function after trauma and hemorrhage: what does it all mean? Crit Care Med 22:1076-83, 1994.
16. Dries DJ. Activation of the clotting system and complement after trauma. New Horizons 4:276-88, 1996.
17. Endo S, Inada K, Yamada Y et al. Plasma endotoxin and cytokine concentrations in patients with hemorrhagic shock. Crit Care Med 22:949-55, 1994.
18. Garrison RN, Cryer HM III. Role of the microcirculation to skeletal muscle during shock. Prog Clin Biol Res 299:42-52, 1989.
19. Gullo A, Berlot G. Ingredients of organ dysfunction or failure. World J Surg 20:430-6, 1996.
20. Hariri RJ, Firlick AD, Sheppard SR et al. Traumatic brain injury, hemorrhagic shock and fluid resuscitation: effects on intracranial pressure and brain compliance. J Neurosurg 79:421-7, 1993.
21. Hauser CJ. Regional macrophage activation after injury and the compartmentalization of inflammation in trauma. New Horizons 4:235-51, 1996.
22. Hoch RC, Rodriguez R, Manning T et al. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. Crit Care Md 21:839-45, 1993.
23. Jacob TD, Ochoa JB, Udekwu AO et al. Nitric oxide production is inhibited in trauma patients. J Trauma 35:590-7, 1993.
24. Kelly, Shah N, Morgan N et al. Hemodynamic and molecular evidence that the vascular decompensation in hemorrhagic shock is not mediated by nitric oxide. Surg Forum 45:65-7, 1994.
25. Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas NH et al. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med 21: 1466-73, 1993.
26. Maier RV, Bulger EM. Endothelial changes after shock and injury. New Horizons 4:211-23, 1996.

27. Maitra SR, Pan W, Geller ER et al. Alterations in renal gluconeogenesis and blood flow during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 41:67-70, 1993.
28. Mazzoni MC, Borgstrom O, Integlietta M et al. Luminal narrowing and endothelial swelling in skeletal muscle capillaries in hemorrhagic shock. *Circ Shock* 29:27-39, 1989.
29. Moore FA, Moore FA, Pogetti R et al. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 31:629-35, 1991.
30. Myers SI, Hernandez R. Oxygen free radical regulation of rat splanchnic blood flow. *Surgery* 112:347-54, 1992.
31. Nuytinck HKS, Offermans XJ, Kubat K et al. Whole body inflammation in trauma patients. *Arch Surg* 123:1519-24, 1988.
32. Partrick DA, Moore FA, Moore EE et al. Neutrophil priming and activation in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *New Horizons* 4:194-210, 1996.
33. Pastores SM, Hasko G, Vizi ES. Cytokine production and its manipulation by vasoactive drugs. *New Horizons* 4:252-64, 1996.
34. Peitzman AB, Harbrecht BG, Udekwu AO et al. Hemorrhagic shock. *Curr Probl Surg* 32:930-1002, 1995.
35. Poli de Figueiredo LF, Mathru M, Solanki D et al. Pulmonary hypertension and systemic vasoconstriction may offset the benefits of acellular hemoglobin blood substitutes. *J Trauma* 42:847-54, 1997.
36. Prist R, Rocha e Silva M, Scalabrini A et al. A quantitative analysis of transcappillary refill in severe hemorrhagic hypotension. *Shock* 1:188-95, 1994.
37. Regel G, Grotz M, Weltner T et al. Pattern of organ failure following severe trauma. *World J Surg* 20:422-9, 1996.
38. Reilly PM, Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med* 21:S55-68, 1993.
39. Roumen RM, Hendriks T, Van der Ven-Jongerkrigj et al. Cytokine patterns in patients after major surgery, hemorrhagic shock and severe blunt trauma. *Ann Surg* 218:769-76, 1993.
40. Scanell G. Leukocyte responses to hypoxic/ischemic conditions. *New Horizons* 4:179-83, 1996.
41. Schlag G, Redl H, Hallstrom S. The cell in shock: the origin of multiple organ failure. *Resuscitation* 21:137-80, 1991.
42. Schonfield W, Knoller J, Joka T et al. Leukotriene generation in patients with multiple injuries. *J Trauma* 33:799-806, 1992.
43. Shenkar R, Coulson WF, Abraham E. Hemorrhage and resuscitation induce alterations in cytokine expression and the development of acute lung injury. *Am J Resp Cell Mol Biol* 10:290-7, 1994.
44. Soini HO, Takala J, Nordin AJ et al. Peripheral and liver tissue oxygen tensions in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 20:1330-4, 1992.
45. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J. Dynamics of interleukin 1, 2 and 6, and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma* 36:336-40, 1994.
46. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 20:411-7, 1996.

47. Thiernemann C, Szabo C, Mitchell JA et al. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:267-71, 1993.
48. Udelsman R, Holbrook N. Endocrine and molecular responses to surgical stress. *Curr Probi Surg* 31:653-728, 1994.
49. Varani J, Ward PA. Mechanisms of endotelial cell injury in acute inflammation. *Shock* 2:311-9, 1994.
50. Wang P, Hauptman JG, Chaudry IH. Hemorrhage produces depression in microcirculatory blood flow which persists despite fluid resuscitation. *Circ Shock* 32:307-18, 1990.
51. Waxman K. Shock: ischemia, reperfusion and inflammation. *New Horizons* 4:153-60, 1996.
52. Waxman K. What mediates tissue injury after shock? *New Horizons* 4:151-2, 1996.
53. West MA, Wilson C. Hypoxic alterations in cellular signal transduction in shock and sepsis. *New Horizons* 4:168-78, 1996.
54. Yokota J, Chiao JJ, Shires GT. Oxygen free radicals affect cardiac and skeletal cell membrane potential during hemorrhagic shock in rats. *Am J Physiol* 262:H84-90, 1992.



CAPÍTULO 12

Fisiopatologia da Sepses e da Disfunção Orgânica Múltipla

Raul Coimbra
Margareth Maçae Yada
Álvaro Razuk Filho

INTRODUÇÃO

A sepsis e a disfunção orgânica múltipla constituem-se nas causas mais frequentes de óbito em unidades de tratamento intensivo. No passado acreditava-se que a deterioração da função de órgãos e sistemas relacionava-se à presença de quadro infeccioso com disseminação sistêmica. Atualmente, reconhece-se que a disfunção orgânica ocorre em diversas situações clínicas como queimaduras, trauma, pancreatite, entre outras, e que a infecção não precisa estar presente¹.

Em função de o reconhecimento de múltiplas situações clínicas determinarem a mesma síndrome, postulou-se que os mesmos mediadores da resposta do hospedeiro à agressão inicial estejam envolvidos. Assim, a resposta inflamatória sistêmica do organismo frente a diversas situações clínicas anteriormente citadas tem sido indistintamente denominada de síndrome séptica, sepsis, insuficiência orgânica e falência orgânica.

Pelo fato de não haver estandardização da terminologia, o American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care Medicine, em uma reunião de consenso², propiciaram definições dos termos, de modo que fosse estabelecido um padrão descrito a seguir:

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)

- Temperatura > 38°C ou < 36°C.
- Frequência cardíaca > 90 batimentos por minuto.
- Frequência respiratória > 20/minuto ou PaCo₂ < 32mmHg.
- Leucócitos circulantes > 12.000/mm³, < 4.000/mm³ ou > 10% de bastonetes.

SEPSE

- SIRS + Infecção comprovada por cultura.

CHOQUE SÉPTICO

- Sepses associada à hipotensão, apesar de infusão adequada de volume, acompanhada de sinais de hipoperfusão, acidose láctica, oligúria ou alteração abrupta do estado neurológico.

SÍNDROME DA DISFUNÇÃO ORGÂNICA MÚLTIPLA (SDOM)

- Presença de alterações das funções de órgãos em doentes em que a homeostasia não pode ser mantida sem intervenções terapêuticas.

Apesar das limitações inerentes a essas definições, é possível reconhecer por intermédio delas a seguinte progressão fisiopatológica:

SIRS → SEPSE → CHOQUE SÉPTICO → SDOM.

FISIOPATOLOGIA DA SEPSE E SDOM

A SDOM pode ser dividida do ponto de vista fisiopatológico em primária e secundária (Fig. 12.1). A SDOM primária caracteriza-se por lesão orgânica decorrente da agressão primária ao hospedeiro, como choque hipovolêmico, insuficiência respiratória decorrente de traumatismo torácico grave etc. A lesão celular resultante é causada por isquemia ou déficit de perfusão em função do estado de baixo fluxo, ou por lesão de reperfusão. Imediatamente após a agressão inicial, o organismo inicia uma série de alterações metabólicas e hormonais denominadas genericamente de “resposta ao estresse”. Essa resposta inicia-se como processo inflamatório local para posteriormente progredir para resposta inflamatória generalizada. Durante essa fase são liberados para a corrente sanguínea diversos hormônios, particularmente catecolaminas e mediadores inflamatórios (Fig. 12.2).

A SDOM secundária é causada pela “resposta ao estresse” exagerada, levando ao comprometimento da função de diversos órgãos e sistemas. Qualquer agressão adicional, como por exemplo infecção, amplifica a resposta ao estresse, desencadeando um processo autodestrutivo. O termo secundário é utilizado para indicar que a lesão orgânica é causada pela própria resposta do hospedeiro, e não pela agressão primária. A SDOM

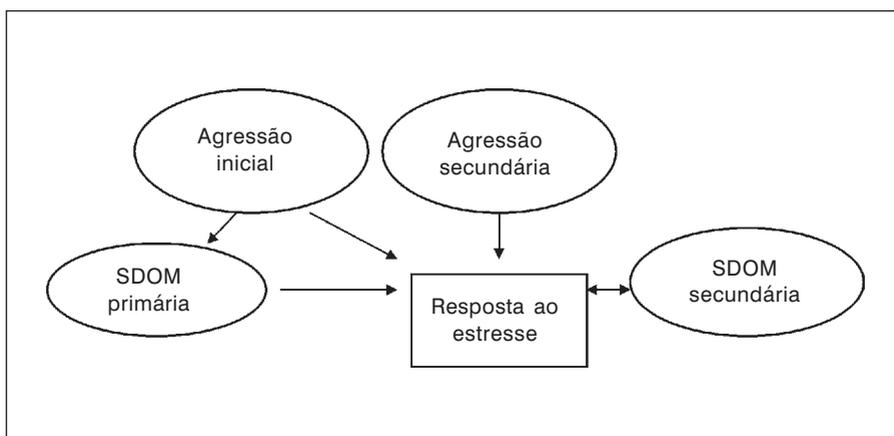


Fig. 12.1 — Representação esquemática da fisiopatologia da síndrome da disfunção orgânica múltipla.

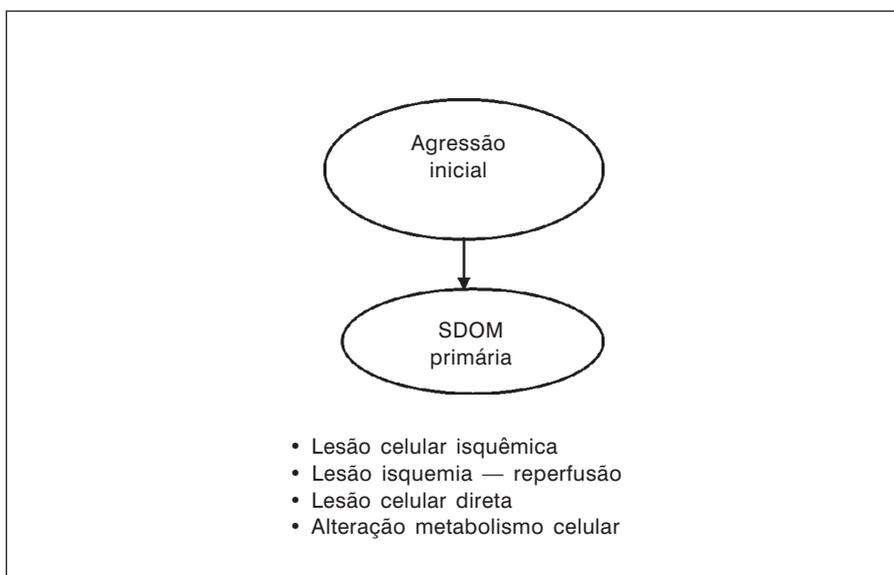


Fig. 12.2 — Representação esquemática da síndrome da disfunção orgânica múltipla primária.

secundária resulta de lesão celular e alterações do metabolismo celular causadas pelos mediadores inflamatórios e isquemia decorrente de alterações microcirculatórias (Fig. 12.3).

Um dos aspectos fisiopatológicos mais estudados na última década é a importância das alterações da mucosa intestinal induzida por períodos de isquemia e reperfusão. A hipoperfusão intestinal determina alterações anatômicas e funcionais na mucosa, com aumento da permeabilidade e a passagem de bactérias ou produtos bacterianos (endotoxinas) da luz intestinal para a circulação linfática e venosa central, processo denominado de translocação bacteriana (Fig. 12.4). A identificação e reconhecimento desse fenômeno estabeleceu a ligação entre choque hemorrágico e lesão tecidual a distância (por exemplo, síndrome da angústia respiratória do adulto), bacteremia, SIRS, seps e SDOM^{3,4,5,6,7}.

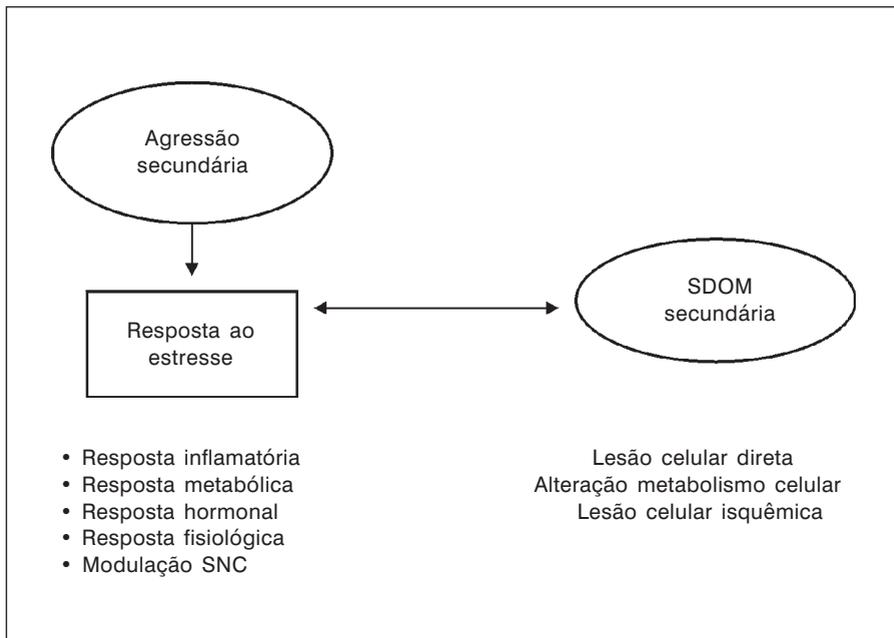


Fig. 12.3 — Representação esquemática da fisiopatologia da síndrome da disfunção orgânica múltipla secundária.

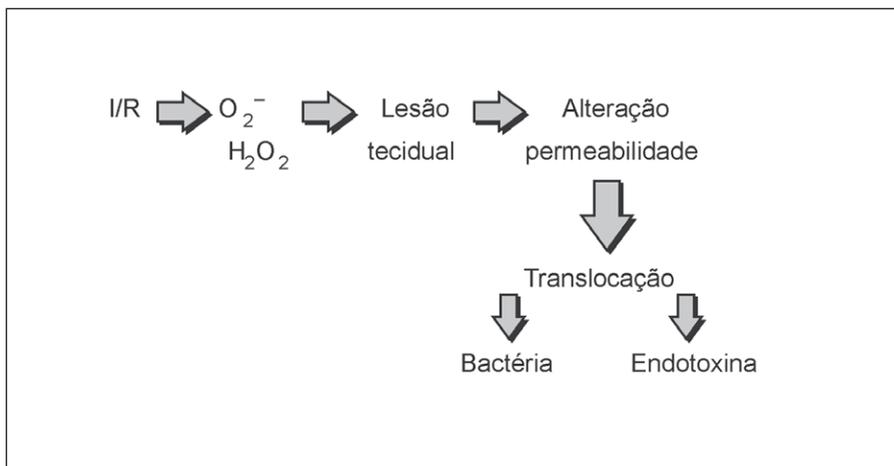


Fig. 12.4 — Isquemia e reperusão intestinal (I/R).

SDOM PRIMÁRIA

A fim de compreendermos a fisiopatologia da SDOM, usaremos como exemplo a situação clínica dos traumatismos e do choque hemorrágico.

A diminuição do volume circulante determina isquemia de vários territórios orgânicos. O grau de lesão celular isquêmica depende do tecido envolvido. É sabido que os músculos e a pele toleram melhor períodos de isquemia prolongados quando comparados às vísceras, coração e cérebro^{8,9}. A isquemia celular caracteriza-se por diminuição da formação de ATP necessário como energia para manutenção da função celular, decorrente da diminuição da oferta de oxigênio. A persistência da isquemia

no território esplâncnico leva a alterações precoces da integridade da membrana intestinal (Fig. 12.5).

A lesão de reperfusão (após o tratamento do choque) é causada por um complexo mecanismo bioquímico (Fig. 12.6).

A isquemia determina a degradação do ATP em purinas (inosina e hipoxantina). Em condições normais, o excesso de hipoxantina é convertido em xantina e, posteriormente, em ácido úrico pela enzima xantina-desidrogenase. Com a isquemia, ocorre transformação irreversível da xantina desidrogenase em xantina-oxidase. Essa enzima, na presença de oxigênio, converte a hipoxantina em ácido úrico e ânion superóxido (O_2^-). O_2^- determina aumento de H_2O_2 e da disponibilidade de Fe^{+2} , com resultante produção do íon hidroxila (OH^\cdot). Este íon ativa o processo inflamatório por intermédio da ativação dos receptores de proteínas de adesão do neutrófilo CD11/CD18 e moléculas de adesão endotelial (ELAM). Uma vez ativados, os neutrófilos liberam substâncias tóxicas que lesam os tecidos (Figs. 12.7 e 12.8).

A agressão inicial determina a resposta ao estresse do hospedeiro, a qual é composta por um arco aferente que é a resposta inflamatória, um arco eferente, caracterizado pela síntese e liberação de hormônios, e um sistema modulador, função essa realizada pelo sistema nervoso central¹⁰.

Imediatamente após traumatismos graves, células inflamatórias são encontradas na microcirculação de diversos órgãos. Essa resposta inflamatória sistêmica caracteriza-se pela liberação de diversos mediadores inflamatórios na circulação sistêmica, particularmente proteínas denominadas citocinas¹¹. Embora a resposta inflamatória ocorra rapidamente após a agressão, alterações fisiológicas só serão perceptíveis ou detectáveis vários dias após^{12,13}. Qualquer agressão adicional durante o curso da resposta inflamatória determina uma amplificação da resposta inicial. Caso não haja lesão tecidual em decorrência do insulto inicial, uma agressão secundária (por exemplo, infecção) poderá determinar resposta tão acentuada, que a lesão de órgãos distantes é a regra. Dessa forma, o

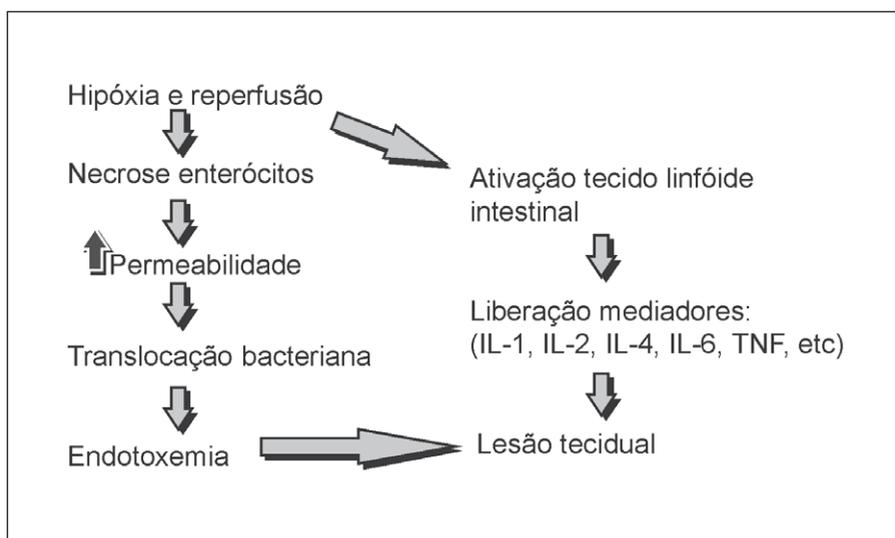


Fig. 12.5 — Alterações intestinais precoces no choque.

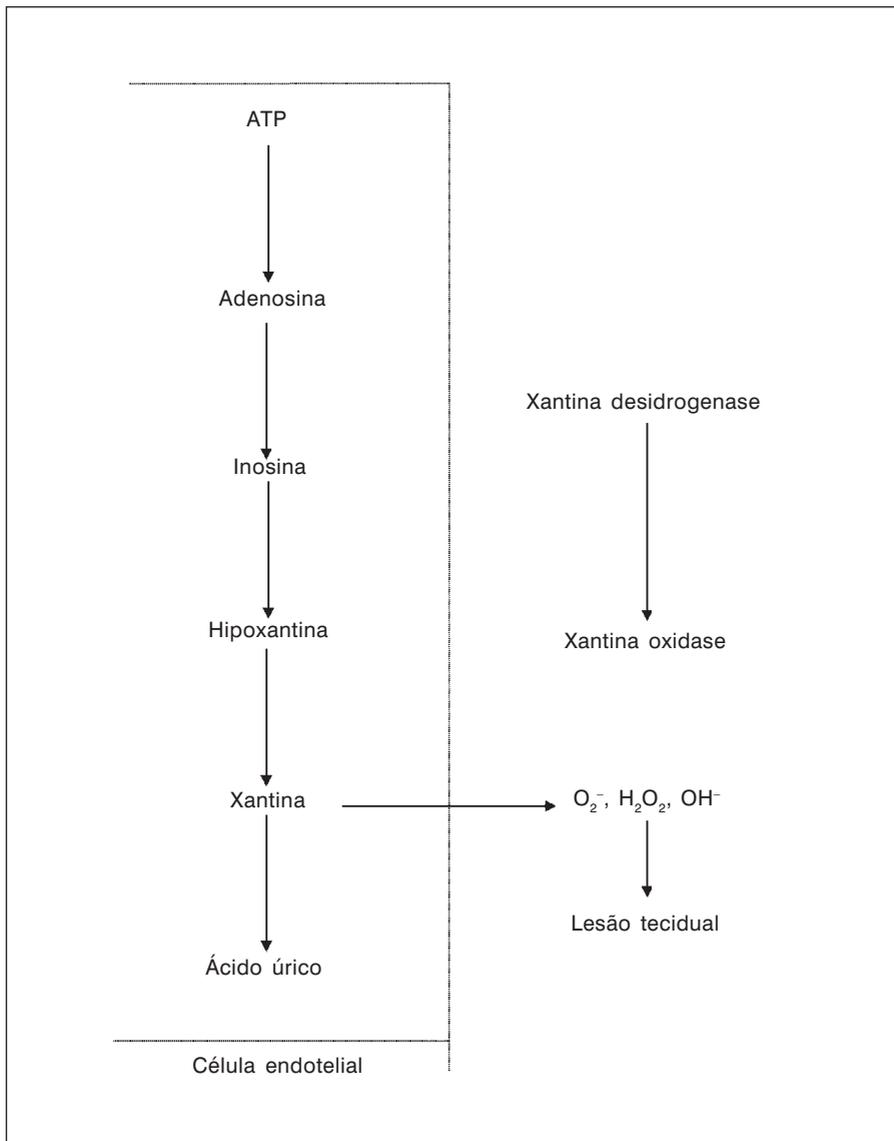


Fig. 12.6 — Síntese de xantina e radicais livres de oxigênio a partir da degradação da molécula de ATP, em condições de isquemia — reperfusão.

evento inicial (trauma, choque, grande cirurgia) preconditiona (*prime*) as células inflamatórias, enquanto que um segundo evento ou agressão faz com que as células se tornem ativadas e liberem grandes concentrações de substâncias tóxicas^{14,15}. Essas substâncias, conhecidas como mediadores, levam a lesão tecidual e instabilidade hemodinâmica. A segunda agressão pode ser endotoxina, infecção, nova hemorragia etc.

Os mediadores são, na maioria das vezes, produzidos por macrófagos, e causam ativação da resposta inflamatória, liberação de hormônios contra-reguladores e outras substâncias vasoativas e tóxicas às células.

Embora não haja uma definição de citocina universalmente aceita, para uma substância ser considerada como tal, deve: 1) ser uma proteína ou polipeptídeo; 2) ser um mediador da resposta inflamatória; 3) ser liberada como resposta do sistema imune a antígenos; 4) não ter atividade

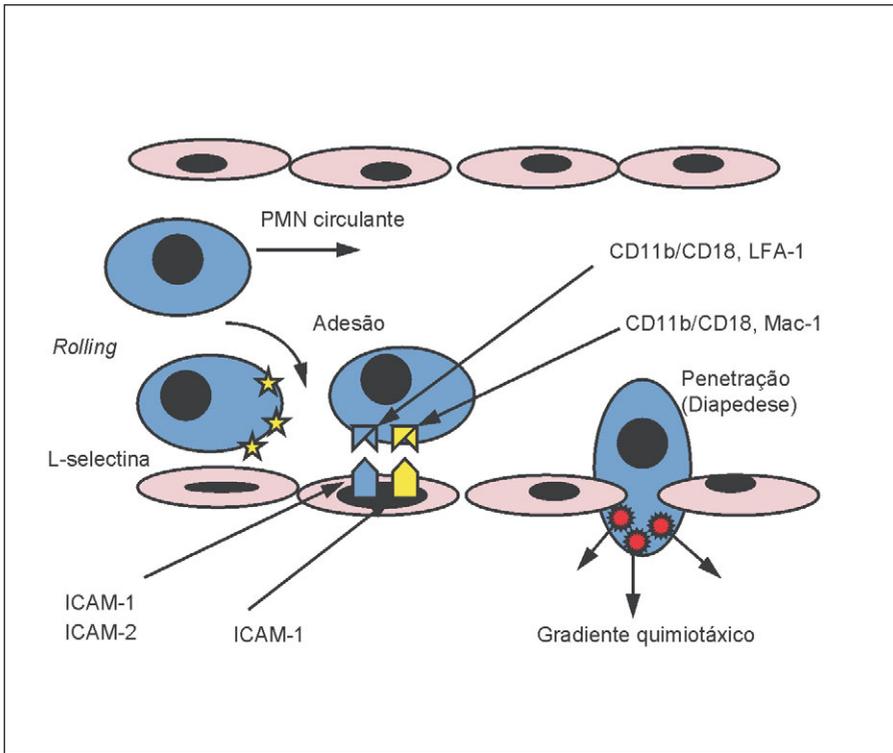


Fig. 12.7 — Representação esquemática da interação neutrófilo-endotélio.

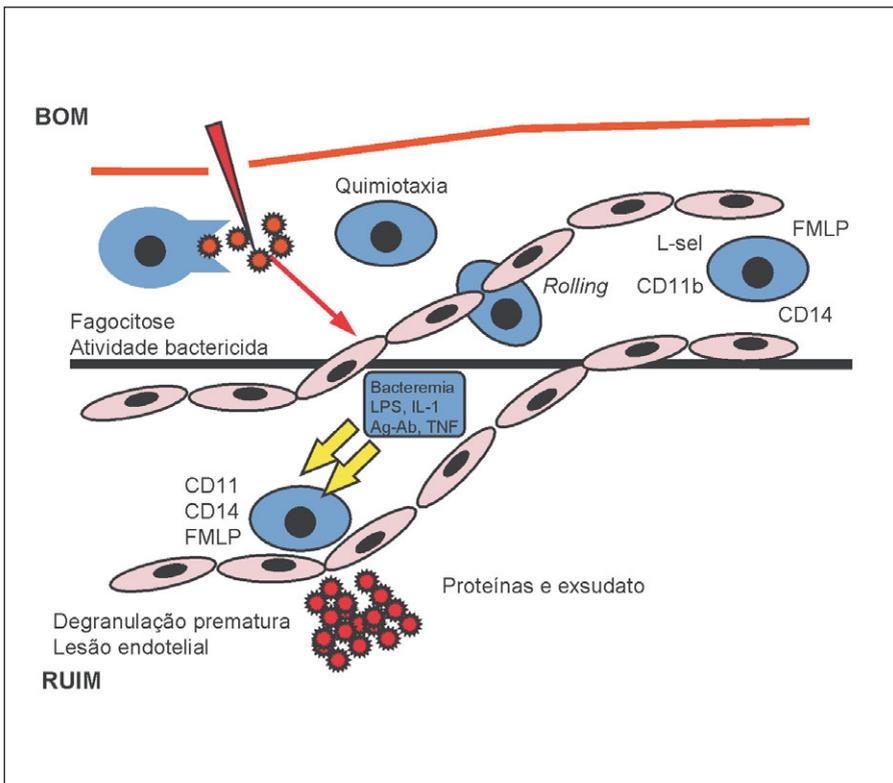


Fig. 12.8 — Representação esquemática da ativação do neutrófilo.

química ou enzimática intrínseca; 5) ligar-se a receptores celulares específicos; 6) alterar o comportamento das células-alvo.

As citocinas agem nas células de origem (função autócrina), nas células adjacentes (função parácrina) e nas células a distância (função endócrina). Além disso, para agirem, necessitam estar em concentrações muito menores que os hormônios verdadeiros. Dessa forma, os níveis circulantes freqüentemente não se correlacionam com a atividade dessas substâncias em nível tecidual.

As citocinas mais importantes envolvidas na resposta inflamatória ao trauma ou à infecção são: *fator de necrose tumoral (TNF)*, *interleucina-1 (IL-1)*, *interleucina-2 (IL-2)* e *interleucina-6 (IL-6)*^{16,17}. A progressão do processo inflamatório, sepse e falência orgânica, pode ser explicada em parte, à luz dos mediadores, pela ausência de mecanismos de *feedback* negativo.

O *TNF*, também conhecido como caquetina, é essencialmente produzido por macrófagos, células endoteliais, neutrófilos e linfócitos. Receptores específicos para o *TNF* são encontrados na superfície das células do sistema reticuloendotelial. O *TNF* é considerado uma proteína proximal na cascata inflamatória, sendo rapidamente sintetizada pelos macrófagos após trauma, choque ou infecção, e com vida média plasmática de 15 minutos. A síntese do *TNF* relaciona-se à resposta ao estresse, sendo que algumas funções são benéficas, como o aumento das defesas contra bactérias, porém algumas são deletérias, como a autodestruição tecidual na resposta inflamatória excessiva e persistente. O papel do *TNF* na resposta à infecção e na sepse é evidenciado pelo fato de que o pré-tratamento com anticorpos anti*TNF* previne a ocorrência da resposta inflamatória sistêmica. A liberação de agentes oxidantes e dos produtos do metabolismo do ácido araquidônico é diretamente influenciada pelo *TNF*. A capacidade de estimular o desencadeamento de cascatas secundárias (síntese de outros mediadores) faz do *TNF* o mediador central da sepse e da SDOM. Esse fato é comprovado injetando-se *TNF* em voluntários normais e observando-se resposta fisiológica idêntica àquela observada em doentes sépticos, incluindo-se hipotensão, febre, acidose láctica, coagulação intravascular disseminada, aumento da permeabilidade vascular pulmonar e sistêmica e liberação de hormônios como catecolaminas, glucagon e cortisol¹⁸.

A *IL-1* é produzida por monócitos e macrófagos. Embora alguns efeitos da *IL-1* sejam benéficos, dentre os efeitos deletérios destacam-se o aumento da permeabilidade endotelial e o aumento da atividade procoagulante, particularmente na presença de níveis elevados de *TNF*. Em função de que a *IL-1* determina aumento do *TNF* e vice-versa, o papel específico da *IL-1* na resposta ao estresse ainda não está completamente elucidado. Sabe-se que a *IL-1* induz o aparecimento de febre, a produção de proteínas de fase aguda, a estimulação de células T e B e a regulação da proteólise muscular em doentes traumatizados ou sépticos.

A *IL-6* é parte da família de fosfoglicoproteínas, produzida em vários tecidos, macrófagos, neutrófilos e fibroblastos. O efeito metabólico da *IL-6* é estimular a produção de proteínas de fase aguda. Os níveis séricos de *IL-6* aumentam rapidamente na circulação após traumatismos e endotoxemia, e níveis séricos elevados correlacionam-se com a mortalidade. Como não foram descritos efeitos deletérios dessa citocina, aparentemente os níveis circulantes de *IL-6* refletem o dano celular, mas não são responsáveis por ele.

A *IL-2* é uma citocina produzida pelos linfócitos T, cuja principal função é a imunoestimulação, isto é, a indução da imunidade celular e o aumento da função citotóxica da célula T. A produção de *IL-2* é dependente da produção de *IL-1* pelos macrófagos. Tanto a produção quanto os efeitos da *IL-2* estão significativamente suprimidos após traumatismos, provavelmente em decorrência do aumento da produção de prostaglandina E2. Por outro lado, um aumento de *IL-2* pode ser deletério, induzindo hipermetabolismo e disfunção orgânica em doentes portadores de neoplasias malignas.

Os *fatores estimuladores de colônias* fazem parte de uma família de glicoproteínas relacionadas à estimulação de várias populações celulares no nível da medula óssea¹⁹. Dentre esses fatores o fator estimulador de colônias de macrófago e monócito (*GM-CSF*) é produzido por macrófagos, células T ativadas e células endoteliais. A administração exógena desses fatores pode ser benéfica por aumentar o número de leucócitos circulantes.

A *endotoxina* (LPS) é reconhecidamente fator iniciador da resposta inflamatória e da lesão tecidual²⁰. Constitui-se em lipopolissacáride, componente da parede celular das bactérias gram-negativas (Fig. 12.9). A resposta do hospedeiro à endotoxina inclui a ativação dos macrófagos, do sistema do complemento e da coagulação, liberação de numerosos mediadores (TNF, *IL-1*, *IL-2*, *IL-6*, fator de ativação plaquetária), óxido nítrico e vários oxidantes. A endotoxina exerce papel fundamental no desenvolvimento da resposta inflamatória após traumatismos ou choque, mesmo nos casos em que não se detecta fonte óbvia de infecção.

A absorção pela superfície colonizada de um ferimento ou incisão cirúrgica, ou ainda a translocação a partir do trato gastrointestinal para a circulação sistêmica constituem-se nas possíveis fontes de endotoxemia.

Os *oxidantes* são metabólitos reativos do oxigênio, também conhecidos como radicais de oxigênio, e são considerados mais como efetores

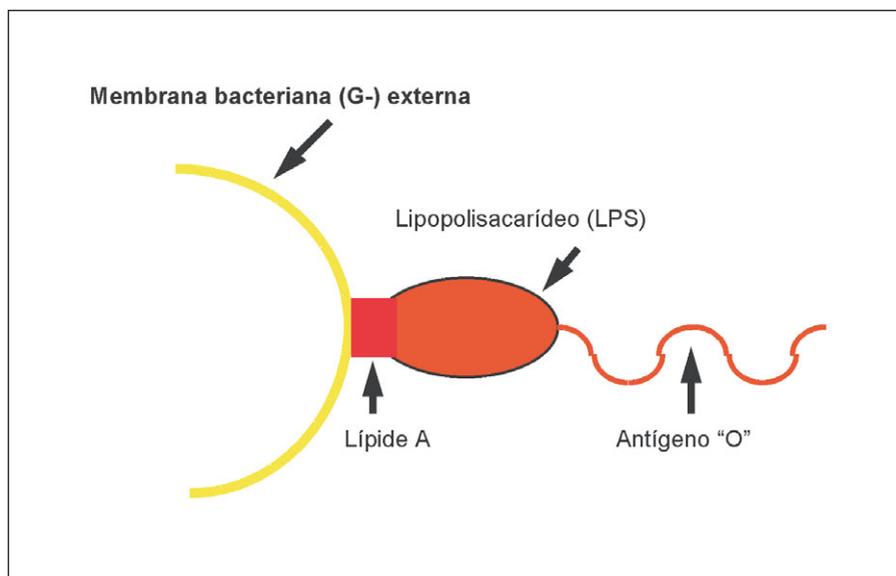


Fig. 12.9 — Lipopolissacáride da membrana bacteriana. O antígeno “O” é responsável pela ativação dos macrófagos.

da lesão celular do que mediadores inflamatórios^{21,22}. Como mencionado anteriormente, na lesão de isquemia e reperfusão, a enzima xantina-oxidase catalisa a produção do ânion O_2^- ²³. O O_2^- determina a formação de outros potentes agentes oxidantes como H_2O_2 e OH^- . Os oxidantes podem também ser formados nos glóbulos brancos através de reações bioquímicas catalisadas pela enzima mieloperoxidase, presente no interior dos neutrófilos. Os efeitos deletérios dos agentes oxidantes são múltiplos e estão resumidos na Tabela 12.1.

Além de poder iniciar e perpetuar a resposta inflamatória sistêmica, os oxidantes podem desencadear a peroxidação lipídica nos pulmões, fígado, rins e outros tecidos após a agressão inicial²⁴. Os tecidos lesados pelos agentes oxidantes tornam-se, dessa forma, mais susceptíveis a lesões adicionais caso ocorram agressões secundárias^{25,26}, uma vez que a endotoxina é um fator importante na liberação de agentes oxidantes.

Os *eicosanóides* constituem um grupo de substâncias provenientes do metabolismo do ácido araquidônico e estão envolvidos tanto na resposta precoce quanto na resposta tardia após traumatismos²⁷. O ácido araquidônico é produzido quando os fosfolípidos da membrana celular reagem com a enzima fosfolipase após trauma e infecção. O metabolismo do ácido araquidônico segue duas vias metabólicas; através da via da ciclooxygenase originam-se os *prostanóides* (prostaglandinas e tromboxano), e através da via da lipoxigenase originam-se os *leucotrienos*.

Os prostanóides são derivados cíclicos dos ácidos graxos. As principais *prostaglandinas* (PG) envolvidas na resposta inflamatória secundária a traumatismos ou sepse são: PGI_2 ou *prostaciclina*, PGD_2 , PGE_2 e PGF_2a . Essas substâncias são rapidamente metabolizadas após a síntese e liberação e exercem a maioria dos efeitos localmente. A prostaciclina I_2 (PGI_2) é fundamentalmente produzida pelo endotélio vascular e causa vasodilatação, broncodilatação, além de inibir a agregação plaquetária e a marginação de neutrófilos na microcirculação, potencializando a isquemia tecidual local. Por outro lado, PGI_2 em excesso pode acentuar marcadamente a permeabilidade capilar por aumentar o fluxo sanguíneo local.

A PGE_2 age como vasodilatador e broncodilatador, causa febre e é conhecido imunossupressor, pois inibe a síntese de TNF e IL-1 (Fig. 12.10).

Tabela 12.1
Efeitos dos Oxidantes

- Peroxidação lipídica e ruptura da membrana celular
- Inibição síntese de ATP
- Lesão oxidativa do DNA
- Alteração permeabilidade vascular
- Interferência na fagocitose pelos macrófagos
- Iniciação do metabolismo do ácido araquidônico
- Hemólise de glóbulos vermelhos
- Iniciação e perpetuação da inflamação local e sistêmica

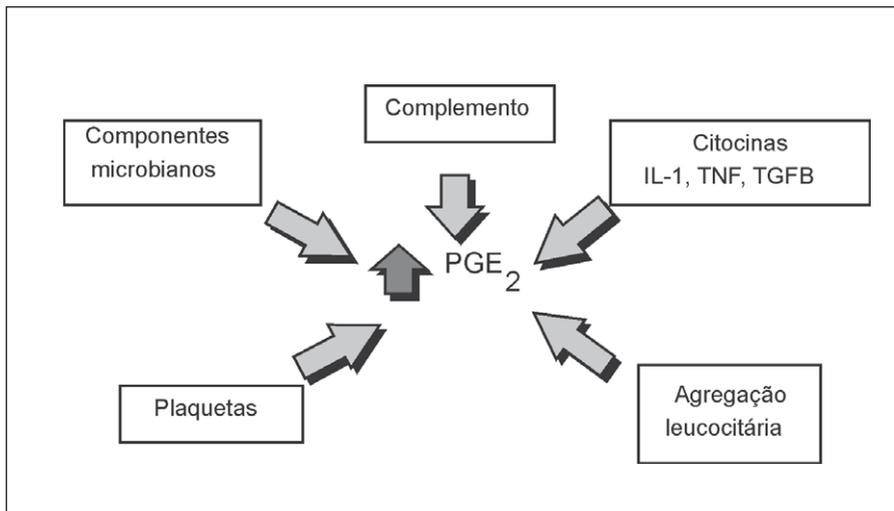


Fig. 12.10 — Fatores que interferem na síntese de PGE_2 .

Os *leucotrienos* (LT) são produzidos através da via da lipoxigenase em macrófagos, monócitos, neutrófilos e músculo liso vascular²⁸. O LTB_4 é uma substância com alto potencial quimioatraente de neutrófilos, promovendo a adesão dessas células ao endotélio vascular, contribuindo para a resposta inflamatória. O LTC_4 e o LTD_4 promovem constrição da musculatura lisa, causando vasoconstrição, broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, contribuindo para a acentuação da isquemia tecidual local. Postula-se o envolvimento do LTC_4 e LTD_4 nas alterações pulmonares precoces que ocorrem na síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e nas alterações hemodinâmicas associadas com anafilaxia e sepse.

As *cininas* são peptídeos de baixo peso molecular envolvidas na fisiopatologia da inflamação, anafilaxia e sepse. O efeito principal dessas substâncias, em particular da *bradiginina*, inclui vasodilatação e conseqüente aumento na permeabilidade capilar com formação de edema. Foram também relacionadas ao desencadeamento da dor no local da lesão, ativação da fosfolipase e formação de eicosanóides.

O *óxido nítrico* (NO), anteriormente conhecido como fator de relaxamento derivado do endotélio, é um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária²⁹. O NO forma-se a partir do metabolismo da L-arginina. Ativa a enzima guanilato ciclase presente nas células musculares lisas dos vasos causando vasodilatação. Substâncias como prostanóides, histamina e neuropeptídeos estimulam a liberação de NO. Embora haja vantagens na produção de NO na área do tecido lesado por determinar vasodilatação e conseqüente melhora do fluxo sanguíneo, concentrações extremamente elevadas de NO na circulação sistêmica podem determinar hipotensão refratária observada na fase tardia do choque séptico.

A *cascata do complemento* é ativada em resposta ao choque, infecção e lesão tecidual. Os fatores $C3a$ e $C5a$, conhecidos como anafilatoxinas, causam liberação de histamina dos basófilos. Os efeitos sistêmicos incluem vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. $C5a$ é também um potente quimioatraente de neutrófilos e células mononucleares que participam da fagocitose (Fig. 12.11).

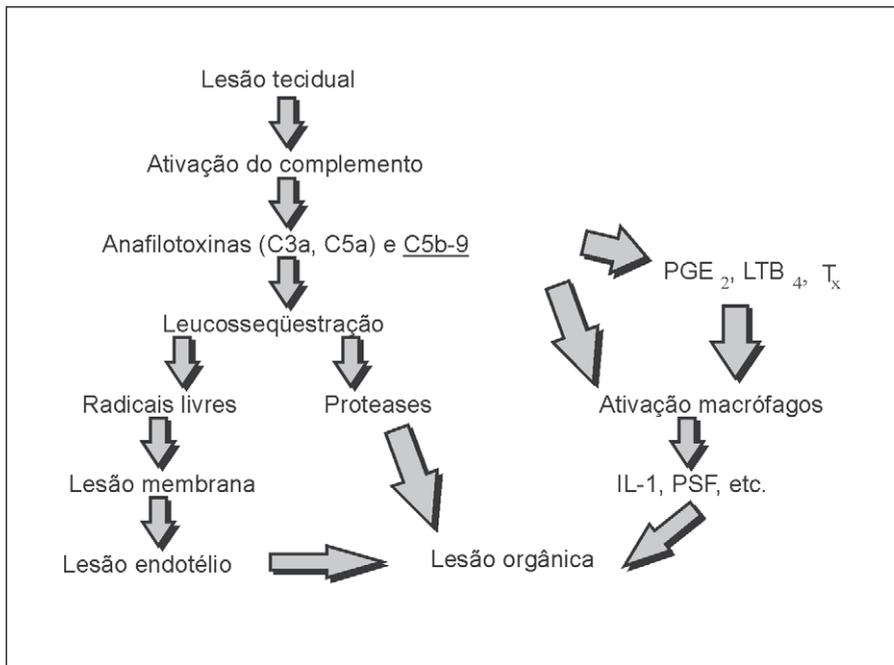


Fig. 12.11 — Ativação da cascata do complemento e lesão orgânica.

Outros mediadores lipídicos como o *fator de ativação plaquetária* (PAF) e a *fosfolipase A₂* são considerados fatores importantes no desenvolvimento e/ou perpetuação da lesão tecidual^{30,31,32}. A fosfolipase A₂ está relacionada à lesão pulmonar observada na SARA. O PAF amplifica as ações do TNF e da IL-1, exacerbando o choque e a isquemia local. A liberação do PAF causa broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, hipotensão, agregação plaquetária e ativação de leucócitos. O PAF também estimula a síntese de leucotrienos³³ (Fig. 12.12).

Em resposta a lesão, estresse ou infecção ocorre aumento dos níveis séricos dos hormônios catabólicos também denominados hormônios de estresse, particularmente *catecolaminas*, *cortisol* e *glucagon*. A estimulação do sistema nervoso simpático determina a liberação de *epinefrina* e

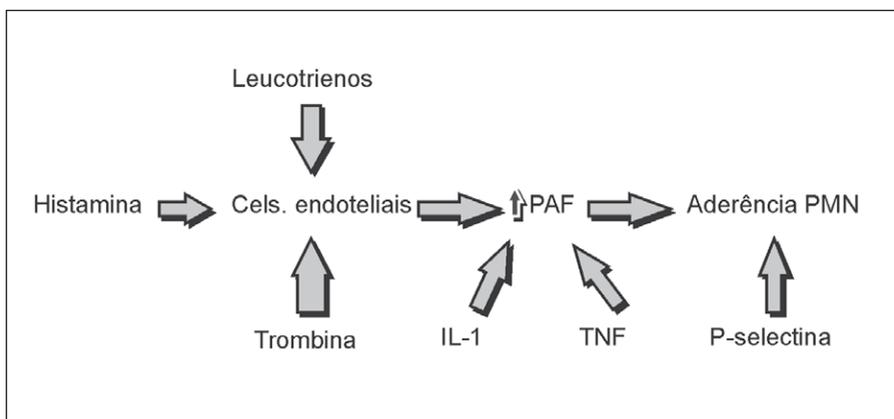


Fig. 12.12 — PAF e lesão tecidual.

norepinefrina, que produzirão taquicardia, vasoconstrição periférica, aumento do catabolismo, aumento da glicogenólise e gliconeogênese, além da inibição da secreção pancreática de insulina. A liberação de *ACTH* pela hipófise anterior estimula a síntese e liberação de cortisol pelo córtex adrenal. O cortisol tem efeitos marcantes no metabolismo, como proteólise, lipólise e gliconeogênese. A liberação do glucagon também contribui para a gliconeogênese e para a intolerância à glicose nos tecidos periféricos por resistência aumentada à insulina.

A ativação do *sistema renina-angiotensina*, induzida por diminuição do volume intravascular e vasoconstrição adrenérgica, leva ao aumento de *angiotensina II*, um potente vasoconstrictor, exacerbando a isquemia tecidual. Como mecanismo de compensação e de aumento do volume intravascular, a liberação de *aldosterona* e *vasopressina* (hormônio antidiurético) leva à reabsorção de sódio e água.

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS

Em função do grau de lesão tecidual e lesão orgânica, como ressaltado anteriormente, ocorre o desenvolvimento de um estado hiperdinâmico e hipermetabólico após a fase de reanimação volêmica inicial^{34,35}. Isso resulta da resposta inflamatória inicial e da resposta dos hormônios do estresse. As características dessa fase estão resumidas na Tabela 12.2.

O aumento da temperatura corporal é um dos componentes característicos da resposta ao estresse. A hipertermia ocorre por alterações no centro termorregulador do hipotálamo, em função da liberação de pirógenos endógenos a partir de leucócitos ativados. Ocorre também vasodilatação por alterações na regulação da atividade de receptores alfa-adrenérgicos, induzida provavelmente por diversos mediadores inflamatórios anteriormente descritos. Isso determina aumento do volume intravascular e diminuição relativa do volume circulante. Paralelamente, durante a resposta ao estresse, ocorre aumento de 50% a 100% no débito cardíaco. O aumento da oferta de oxigênio é necessário para satisfazer as demandas aumentadas em nível tecidual. O aumento no débito cardíaco associado à vasodilatação resulta em diminuição da resistência vascular sistêmica. A resposta ao estresse também caracteriza-se por diminuição da taxa de extração de oxigênio da hemoglobina^{36,37,38}. O paradoxo “aumento das necessidades de O_2 ” e “diminuição da extração de O_2 em nível tecidual” permanece ainda inexplicado, porém a má distribuição e a lentificação do fluxo sanguíneo podem colaborar para esse paradoxo (Tabela 12.3).

Tabela 12.2
Estado Hiperdinâmico — Resposta ao Estresse

- Aumento da temperatura corpórea
- Vasodilatação
- Aumento do débito cardíaco
- Diminuição da resistência vascular sistêmica
- Diminuição da taxa de extração de O_2 relativa ao consumo de O_2
- Aumento da produção de CO_2 e do consumo de O_2

Tabela 12.3
Mecanismos Responsáveis pela Má Distribuição de Fluxo na Sepse

- Presença de *shunts* ou comunicações arteriovenosas periféricas
- Produção de mediadores vasoativos
- Perda da regulação do tônus vasomotor
- Oclusão e trombose microvascular
- Alterações endoteliais: edema e destruição celular
- Edema intersticial

A resposta ao estresse pode ser acentuada por diversos mecanismos, tais como febre, hipotermia e subsequente aumento de catecolaminas para produção de calor, dor, ansiedade e psicose, aumentando com isso as necessidades de oxigênio em nível tecidual.

Na presença de bactérias ou produtos da degradação e morte bacteriana (endotoxina ou LPS), definido como sepse, há amplificação do estado hiperdinâmico e da resposta inflamatória sistêmica (Tabela 12.4). A amplificação da resposta inflamatória determina diminuição gradual da pressão arterial, levando a hipotensão e deterioração da função cardíaca, além de aumento significativo da demanda tecidual de O₂. Nessa fase já ocorre acidose láctica e lesão tecidual, e é conhecida como fase hipodinâmica. Caso o volume intravascular não seja mantido ou haja deterioração significativa da função contrátil do coração, ocorre rápida progressão para disfunção e subsequente falência funcional de diversos órgãos e sistemas, com taxas de mortalidade variando entre 50% e 80%^{39,40}.

Tabela 12.4
Alterações Clínico-laboratoriais e Fisiológicas na Sepse: Fase Hiperdinâmica

- Alterações clínicas:
 - Febre e calafrios
 - Pele quente e seca
 - Taquicardia e taquipnéia
 - Hipotensão arterial
 - Alterações nível de consciência
- Alterações laboratoriais:
 - Leucocitose
 - Acidose metabólica
 - Aumento do lactato sérico
- Alterações fisiológicas:
 - Aumento do consumo de O₂
 - Pressão capilar pulmonar: normal ou diminuída
 - Diferença arteriovenosa de O₂: normal ou diminuída
 - Diminuição da resistência vascular sistêmica

SDOM SECUNDÁRIA

Na SDOM secundária, a lesão orgânica ocorre em função da persistência do estímulo agressor ou de nova agressão que determina exacerbação da resposta inflamatória sistêmica^{41,42,43}. Do ponto fisiopatológico, a SDOM secundária pode ocorrer por lesão celular direta, alteração do metabolismo celular, ou por isquemia tecidual persistente.

A lesão celular direta ocorre por ação dos mediadores inflamatórios, particularmente as citocinas que estimulam a produção de mediadores secundários e alteram a função de organelas intracelulares e da membrana celular^{44,45}.

As alterações metabólicas celulares diminuem a capacidade de produção de energia e a síntese protéica necessária para o metabolismo intermediário e para o processo de reparo celular.

O agravamento das alterações microcirculatórias e a má distribuição do fluxo sangüíneo determinam perpetuação da isquemia tecidual^{46,47}. Uma vez instalado o processo de lesão e disfunção orgânica, há uma interação órgão-órgão, na qual a lesão em um órgão agrava a lesão em um segundo órgão, mantendo um ciclo vicioso e perpetuando a disfunção orgânica múltipla⁴⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. ACCP/SCCM: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864, 1992.
2. Barton R, Cerra F. The hypermetabolism of multiple organ failure syndrome. *Chest* 96:1153-1158, 1989.
3. Bast A, Haenem GRMM, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med* 91:S3C, 1991.
4. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 17:389, 1989.
5. Braquet P, Touqui L, Shen Ty et al. Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacol Rev* 39:97, 1987.
6. Carden DL, Smith JK, Zimmerman BJ et al. Reperfusion injury following circulatory collapse: the role of reactive oxygen metabolites. *J Crit Care* 4:294, 1989.
7. DeCamp M, Demling R. Post-traumatic multi-system organ failure. *JAMA* 260:530-534, 1988.
8. DeCamp M, Demling R. Post-traumatic multi-system organ failure. *JAMA* 260:530-534, 1988.
9. Demling R. Role of mediators in human ARDS. *J Crit Care* 3:56-72, 1988.
10. Demling R. Role of mediators in human ARDS. *J Crit Care* 3:56-72, 1988.
11. Denzinger C, Rapp S, Hagman W et al. Leukotrienes as mediators in tissue trauma. *Science* 230:330, 1985.
12. Furchgott R, Vanhoutte P. Endothelium-derived relaxing and controlling factors. *FASEB J* 3:2007-2018, 1989.

13. Halliwell B. Oxidants and human disease, some new concepts. *FASEB J* 1:358-364, 1987.
14. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 91:145, 1991.
15. Lefer AM. Significance of lipid mediators in shock states. *Circ Shock* 27:3, 1989.
16. Reines D, Cook J. Prostaglandins. In: Fry D (ed.). Multiple system organ failure. St Louis, CV Mosby, pp. 123-139, 1992.
17. Tuchschild J, Oblitas D, Fried J. Oxygen consumption in sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 19:664-670, 1991.
18. Ward P, Warren J, Johnson K. Oxygen radicals, inflammation and tissue injury. *Free Radic Biol Med* 5:403-408, 1988.

ÍNDICE REMISSIVO

A

- Abdome, 16
- Absorção de fluido intersticial, 162
- Aceleração
 - centrípeda, 14
 - gravitacional, 12
- Acetilcolina, 49, 81, 129, 143
- Acidente vascular cerebral, 148
- Ácido
 - araquidônico, 83, 180
 - lático, 164, 166
 - úrico, 177, 178
- Acidose
 - intracelular, 90
 - lática, 174, 180
 - metabólica, 159, 186
 - persistente, 166
 - respiratória, 139
- Actina, 105
 - moléculas de, 104
- Adenosina, 82, 141, 178
 - deaminase, 82
 - difosfato, 90
 - injeção intravenosa de, 83
 - monofosfato, 90
 - cíclica, 140
 - trifosfato, 82, 163
- Agentes
 - farmacológicos *in vivo*,
 - vasodilatação por, 128
 - oxidantes, 182
- Agregação plaquetária, 83, 85, 183
- Alcalose respiratória secundária
 - à hiperventilação, 138
- Álcool, 20
- Aldosterona, 71
- Alfarreceptores, bloqueio de, 85
- Alimentação rica
 - em colesterol livre, 121
 - em gorduras saturadas, 121
- Alteração(ões)
 - do estado neurológico, 174
 - da mucosa intestinal, 175
 - metabólicas e hormonais, 174
 - microcirculatórias, 166
 - na automaticidade, 49
 - na condução do impulso, 50
 - vasomotoras, 132
- Aminas vasoativas, 128
- Aminoácido(s)
 - contráteis, 67
 - L-arginina, 128
- Anafilaxia, 183
- Anel
 - mitral, 63
 - valvar mitral, 64

- Anemia, 33
 associada ou não a perda
 sangüínea, 33
- Aneurismas
 de artérias
 grandes, 151
 menores, 151
 periféricos, 151
 ventriculares, 36
- Angina
 de Prinzmetal, 86
 estável, 126
 instável, 126
- Angioplastia, 123
 calibre vascular após, 132
 experimental, resposta vascular
 tardia à, 132
 reestenose após, 131
 resposta vascular à, 131
 vasoespasma após, 131
- Angiotensina, 71
 II, 71, 83
- Animais transgênicos, estudos em, 121
- Ânion(s)
 fosfato, 92
 superóxido, 177
- Ansiedade, 186
- Antagonismo da fibrinólise, 122
- Anticorpos antiTNF, 180
- Anti-g suit*, uso de, 15
- Antioxidante, 125
 probucol, efeito protetor do, 132
- Aorta, 18
- Aorta
 pressão da, 19
 raiz da, 17, 31
 resistências da, 26
- Aparelho
 subvalvar, calcificação do, 64
 valvar
 aórtico, 69
 mitral, 63
- Ápex cardíaco, 77
- Apolipoproteína(s), 120
 B, 121
 E, 121
- Arritmia(s)
 avaliação e diagnóstico, 53
 eletrocardiograma, 53
 cardíacas, mecanismos
 fisiopatológicos das, 48
 alterações
 na automaticidade, 49
 na condução do impulso, 50
 fatal, 119
 interpretação do ECG com relação
 às, 53
 mais freqüentes, 55
 bloqueios atrioventriculares, 56
 bradicardia sinusal, 55
 extra-sístole(s)
 supraventriculares, 55
 ventricular, 57
 fibrilação
 atrial, 55
 ventricular, 58
flutter atrial, 55
 taquicardia, 55
 supraventricular paroxística, 55
 ventricular, 57
 mecanismos geradores de, 49
 ventriculares, 92
- Artérias(s)
 basilar, 133
 carótidas internas, 133
 coronárias
 direita, 77
 esquerda, 77
 tônus das, 83
 de Kuguel, 78
 descendente anterior, 78
 distais, obstruções das, 151
 do nó sinusal, 77
 do nódulo atrioventricular, 78
 dos pés, pressão nas, 16
 epicárdica, 85
 peroneiras, 146
 pulmonar, 65
 subclávias, 133
 terminais, resistência das, 26
 tibiais, 146
 vasculopatia de, 151
 vertebrais, 133
- Arteriografia
 de uma embolia de poplítea, 150
 digital mostrando doença
 aterosclerótica, 149
- Arteriolas, 18, 37
 cerebrais, 142
- Arteriosclerose, 116
 formas de, não-ateromatosa, 116
- Arterite(s)
 de Takayasu, 151
 doença de Buerger, 151
 temporal, 151
- Ataque isquêmico transitório, 148
- Aterogênese, 131
- Ateroma
 complicado tipo VI, 119
 placa de, complicações da, 125
- Aterosclerose, 83, 145
 carótidas, 147
 conseqüência primária da, 115
 coronariana, 84
 fatores de risco para, 120
 fatores de risco, 146
 fisiopatologia da, 115-154
 complicações da placa de
 ateroma, 125
 componente celular; teoria da
 resposta vascular à lesão, 122
 dislipoproteïnemias
 aterogênicas, 120
 endotélio e aterosclerose, 127
 disfunção endotelial, 129
 funções vasodilatadoras do
 endotélio vascular, 127

- mecanismos vasoconstritores dependentes de endotélio, 129
 - papel do equilíbrio redox, 129
 - história natural, 116
 - papel de lipoproteínas modificadas; teoria oxidativa, 124
 - resposta vascular à angioplastia, 131
 - sem fatores de risco conhecidos, 122
 - quadro clínico, 146
 - teoria celular da hipótese da resposta vascular à lesão, 123
 - hipótese modificada da resposta vascular à lesão, 124
 - Ativação
 - dos canais de potássio, 142
 - simpática cardíaca, 161
 - Atividade muscular
 - do diafragma, 16
 - dos membros, 16
 - ATP
 - hidrólise do, 108
 - inibição da bomba de sódio-potássio por deficiência de, 49
 - Átrio
 - direito, 19, 65
 - esquerdo, 63
 - hipertensão no, 65
 - hipertrofia do, 63, 64
 - sístole do, 64
 - Atrito viscoso, 22
 - forças de, 73
 - Aumento da pressão intracraniana, 139
 - Automatismo
 - anormal, 50
 - deflagrado, 50
 - Auto-regulação
 - cerebral, 136
 - coronária, 82
 - Autotransusão, 162, 166
 - AVC (v. acidente vascular cerebral)
- B**
- Bacteremia, 175
 - Bactérias, 186
 - gram-negativas, 181
 - Basófilos, 183
 - Bayes, teorema de, 120
 - Betabloqueador adrenérgico, 81
 - Bifurcação(ões)
 - arteriais, 146
 - carotídea, 147
 - Black-out*, efeito, 15
 - Bloqueador(es)
 - alfa-adrenérgico alfafentolamina, 84
 - de canal de cálcio, 93
 - Bloqueio(s)
 - atrioventriculares, 56
 - de I grau, 56
 - de II grau, 56
 - de III grau, 56
 - de alfarreceptores, 85
 - unidirecional, 51
 - Bomba(s)
 - cardíaca, 39
 - de sódio-potássio por deficiência de ATP, inibição da, 49
 - de sódio-potássio-ATPase, 43
 - iônicas, 96
 - Bradiarritmias, 50
 - Bradicardia sinusal, 55
 - Bradicinina, 83, 143, 183
 - Broncodilatação, 182
 - Buerger, doença de, 151
 - Bulbo, manômetro em, 13
- C**
- Calafrios, 186
 - Calcificação do aparelho subvalvar, 64
 - Cálcio
 - bloqueadores de canal de, 93
 - canais de, 140
 - citossólico, 93
 - concentração citoplasmática de, 96
 - distúrbio na homeostase do, 93
 - elevação intracelular de, 93
 - extracelular
 - concentração do, 144
 - influxo de, 140
 - influxo de sódio e, 43
 - intracelular, 52
 - canais de potássio e, 139
 - elevação do, 92, 96
 - iônico, influxo do, 107
 - níveis intracelulares de, 94
 - Cálcio-sódio, canais de, 45
 - Cálculo do fluxo sanguíneo cerebral, fórmula para o, 135
 - Calibre vascular, 37
 - após angioplastia, 132
 - Câmara(s)
 - cardíacas
 - dilatação das, 36, 63
 - hipertrofia das, 63
 - ventricular, 31
 - enchimento da, 111
 - Camundongos
 - com superexpressão da apolipoproteína A-I humana, 121
 - E, 121
 - de receptores de LDL, 121
 - Knockout* homocigotos para a apolipoproteína E, 121
 - para o receptor LDL, 121
 - Canal(is)
 - arterial estreitado, 31
 - de cálcio, 140
 - de cálcio-sódio, 45
 - de Hunter, 146
 - de potássio, 46, 140

- ativação dos, 142
- ATP-dependente, 98
- e cálcio intracelular, 139
- iônicos, 41
- da célula miocárdica, 42
- Capilares, 18
 - alveolares, 65
- Carbono, dióxido de, 82, 159, 164
- Cardioplegia local, 92
- Catecolaminas, 50, 174, 180
 - secreção de, 165
- Cavidade atrial, rigidez da, 64
- Célula(s)
 - cardíaca, potencial de ação da, 40
 - da musculatura estriada do coração, 89
 - de Purkinje, 43
 - de resposta
 - lenta, nódulo sinusal, potencial de ação de, 44
 - rápida, 43
 - do nódulo sinusal, 43
 - do sistema reticuloendotelial, 180
 - dos marca-passos nodais, 45
 - em repouso, 41
 - endoteliais, 83, 178
 - espumosas, 124
 - gigante, vasculite sistêmica de, 151
 - inflamatórias, 177
 - miocárdicas, 103
 - canais iônicos da, 42
 - contráteis, 41
 - disfunção das, 89
 - necrose de, 126
 - mononucleares, 122
 - musculares
 - atriais, 39
 - contráteis, 40
 - lisas, 84
 - ventriculares, 49
 - T, 181
- Choque, 33
 - alterações intestinais precoces no, 177
 - hemorrágico, 175
 - hipovolêmico, 174
 - fisiopatologia do, 155-172
 - alterações microcirculatórias, 166
 - disfunção de órgãos e sistemas, 167
 - fisiologia do exercício, 157
 - fisiopatologia da hipovolemia, 160
 - séptico, 174, 183
- Cicatrização fibrosa, 36
- Ciclooxigenase, 143
- Cineangiografias seriadas, 79
- Circuito(s)
 - elétricos, 26
 - hidráulico, 61
- Circulação(ões)
 - capilar, 16, 17
 - colaterais, lei das, 37
 - coronariana, fisiopatologia da, 77-88
 - auto-regulação coronária, 82
 - circulação colateral, 78
 - conceito de reserva coronariana, 79
 - endotélio vascular e aterosclerose coronária, 84
 - espasmo coronário, 86
 - regulação da circulação coronária, 80
 - reguladores do tônus coronário, 81
 - reserva coronária e lesão obstrutiva fixa, 85
 - vasoconstrição: serotonina, ergonovina e plaquetas, 84
 - vasodilatação fluxo-dependente, 83
 - linfática e venosa central, 175
 - nas grandes artérias, 14
 - pulmonar, 7, 19, 65
- Circulação cerebral, 163
 - fisiopatologia da, 133-144
 - fluxo sanguíneo cerebral, 135
 - e variáveis de oxigenação, 134
 - pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral, 137
 - regulação do fluxo sanguíneo cerebral, 135
 - regulação do tônus vascular cerebral, 138
 - regulação humoral sistêmica, 142
 - regulação metabólica, 140
 - regulação nervosa, 142
 - regulação pelo CO₂, 138
 - regulação pelo O₂, 142
 - regulação por outros mediadores, 142
 - regulação pela pressão arterial, 136
 - resistência da, 135
- Circulação, física da, implicações fisiopatológicas, 9-38
 - hidrodinâmica aplicada à circulação, 24
 - capacidade do sistema circulatório, 30
 - dissipação de energia, 28
 - energia livre, 28
 - fluxo turbulento, 30
 - e medida de pressão arterial, 31
 - patológico, 33
 - lei de Laplace
 - e contração cardíaca, 35
 - e equilíbrio do calibre vascular, 33
 - relação entre pressão e fluxo:
 - resistência hidráulica, 26
 - viscosidade, 24
 - axialização de hemácias, 24
 - efeito Fåhræus-Lindqvist, 24
 - fluxo capilar emboliforme, 25
- noções gerais de hidrodinâmica, 16
- conservação de energia, 18

- energia
 - cinética, 18
 - potencial, 18
 - fluxo
 - em condutores cilíndricos, 21
 - laminar, 21
 - pressão, fluxo e viscosidade, 20
 - velocidade, fluxo e o princípio de continuidade, 16
 - noções gerais de hidrostática, 9
 - medida de pressão, 12
 - pressão, 10
 - unidades de pressão, 13
 - Cisalhamento
 - força de, 10, 27, 123
 - tensão de, 27
 - Citocromo P450 redutase, 128
 - Citoquinas, 177, 187
 - Citossol, 96
 - Claudicação
 - intermitente, 146
 - limitante, 147
 - Clonagem, 128
 - Coagulação intravascular
 - disseminada, 180
 - Colesterol, 121
 - dieta rica em, 123
 - ésteres de, 120
 - livre, 120
 - alimentação rica em, 121
 - Complacência
 - cardíaca, 94
 - do parênquima pulmonar, 65
 - Complexo
 - inibitório troponina I-tropomiosina, 108
 - QRS, 53, 55
 - Componente
 - celular, 122
 - proliferativo, 116, 122
 - lipídico, 115
 - Concentração do cálcio extracelular, 144
 - Condução
 - atrioventricular, retardo de, 64
 - do impulso nas fibras
 - musculares, 47
 - internodal e nódulo
 - atrioventricular, 47
 - sistema cardíaco de excitação e, 45
 - Condutores
 - cilíndricos, 16
 - hidráulicos, 26
 - sistema fechado de, 17
 - Confluências venosas, 17
 - Congestão pulmonar, 65, 67
 - Contração
 - do músculo cardíaco, 108
 - miocárdica de alta eficiência, 63
 - miocárdica e falência cardíaca, fisiopatologia da, 103-114
 - células miocárdicas, 103
 - mecânica da contração, 108
 - contratilidade, 109
 - freqüência cardíaca, 111
 - pós-carga, 111
 - pré-carga, 109
 - processo contrátil, 106
 - proteínas contráteis, 105
 - actina, 105
 - miosina, 106
 - sarcômero, 104
 - ventricular sistólica, 36
 - Contratilidade, 109
 - Coração
 - células da musculatura estriada do, 89
 - dilatação excêntrica do, 75
 - direito, falência de, 63
 - disfunção da contractilidade do, 90
 - física da propulsão sangüínea pelo, 16
 - sistema excitatório e condutor do, 44
 - Cordoalhas, 64
 - tendíneas, 63
 - Coronárias, 19
 - Coronariopatia, 123
 - Cor-pulmonale*, 55
 - Corrente sangüínea, presença de hemácias na, 25
 - Córtex
 - adrenal, 185
 - cerebral, 134
 - Cortisol, 180
 - Cronotropismo, 112
 - Crux cordis*, 77
 - Curva de função ventricular, 110, 111
 - Cushing
 - reflexo de, 137
 - triade de, 137
- ## D
- Débito cardíaco, 17, 64, 155, 160
 - basal, 155
 - Defeitos genéticos, 121
 - Deficiência
 - de ATP, inibição da bomba de sódio-potássio por, 49
 - de oxigênio, 98
 - Déficit miocárdico agudo de oxigênio, 94
 - Depressão
 - metabólica, 164
 - miocárdica, 97
 - Descamação endotelial, 123
 - Desequilíbrio redox, 131
 - Despolarização atrial, 55
 - Determinantes do fluxo sangüíneo cerebral, 134
 - Diabetes *mellitus*, 125
 - Diafragma, atividade muscular do, 16
 - Diagrama da rede circulatória humana, 7
 - Diarréias, 161
 - Diástole, 33, 80
 - ventricular, 63, 64

- Dieta rica
em colesterol, 123
em lípides, 124
- Digitálicos, 52
- Dilatação
arterial, 147
das câmaras cardíacas, 36, 63
excêntrica do coração, 75
- Dióxido de carbono, 82, 159, 164
- Disfunção(ões)
da contractilidade do coração, 90
das células miocárdicas, 89
de órgãos e sistemas, 167
endotelial, 116
na aterosclerose, 129
orgânica múltipla, 187
síndrome da, 174
primária, 175
secundária, 176, 187
- sistólica do miocárdio
hibernado, 98
- valvares, fisiopatologia das, 61-76
estenose
aórtica, 73
mitral, 63
insuficiência
aórtica, 69
mitral, 66
- Dislipidemias, 119
- Dislipoproteinemias aterogênicas, 120
- Dispnéia, 65
- Distensão da fibra miocárdica, 110
- Distribuição do volume sanguíneo em repouso, 156
- Distúrbio(s)
do ritmo cardíaco, 48
iônico, 92
na homeostase do cálcio, 93
- DNA, 67
- Dobutamina, 98
- Doença(s)
aterosclerótica(s)
arteriografia digital
mostrando, 149
de vasos periféricos, 146
cardíacas de elevada morbidade e mortalidade, 63
coronária, 55
da valva mitral, 55
de Buerger, 151
dos membros inferiores, 146
genéticas, 121
inflamatória sistêmica de etiologia desconhecida, 151
oclusivas arteriais periféricas, 145
vasculares periféricas, 146
- Dor
cardíaca de caráter imprevisível, 126
de origem cardíaca de caráter previsível, 126
isquêmica em repouso, 147
- Doutrina de Monro-Kelie, 137
- Drenagem pulmonar, 70
- Dura-máter, seios da, 133
- E**
- Edema
agudo de pulmão, 67
intersticial, 65
muscular, 152
pulmonar, episódios de, 63
- Efeito(s)
autotransfusão, 163
black-out, 15
circulação coronária, 84
Fåhræus-Lindqvist, 24
metabólicos, 128
serotonina, 84
vasodilatador, 128
- Eicosanóides, 182
- Ejeção
do ventrículo direito, 65
fração de, 65
- Eletrocardiografia dinâmica ou Holter, 53
- Eletrocardiograma, 53
com relação às arritmias,
interpretação do, 53
- Embolia, 149
de poplítea, arteriografia de
uma, 150
- Êmbolo(s)
arteriais, 149
móvel, 25
- Encefalites, 142
- Enchimento da câmara ventricular, 111
- Endotelina, 129, 144
- Endotélio, 169
e aterosclerose, 127
disfunção endotelial, 129
funções vasodilatadoras do endotélio vascular, 127
mecanismos vasoconstritores dependentes de endotélio, 129
papel do equilíbrio redox, 129
- fator(es)
constritores do, 129
hiperpolarizante derivado do, 143
relaxante derivado do, 127, 128
- lesão
anatômica do, 123
direta do, 125
mecanismos vasoconstritores dependentes de, 129
vascular, 27, 84, 140
e aterosclerose coronária, 84
funções vasodilatadoras do, 127
- Endotoxemia, 180
- Endotoxinas, 175, 181
- Energia
cinética, 18, 37, 63
conceitos de, 19
perda de, 64
conservação de, 18
dissipação de, 28
livre, 28
conceito de, 29
potencial, 18, 64
conceitos de, 19

- interconversão entre, e
 - pressão, 29
 - Enzima
 - guanilatociclase, 128, 183
 - mieloperoxidase, 182
 - miosina ATPase, 75
 - xantina-desidrogenase, 177
 - Epinefrina, 184
 - Equação
 - de fluxo, 24
 - de Newton, 21
 - de Poiseuille, 24, 37
 - Equilíbrio redox, papel do, 129
 - Ergonovina, 84
 - Eritropoese, 161
 - Esclerose múltipla, 142
 - Esfíncteres capilares, 77
 - Espaço
 - intersticial, 162
 - subendotelial, 125
 - Espasmo, 83
 - coronário, 86
 - Espleno-contração, 166
 - Estenose
 - aórtica, 19, 73
 - congénita, 74
 - registros angiográficos de, 19
 - mitral, 63
 - valvar, 62
 - mitral, 63
 - Ésteres de colesterol, 120
 - Estimulação vagal, 56
 - Estímulo(s)
 - hormonais, 165
 - neurais, 165
 - recirculação do, 51
 - vasodilatadores, 164
 - Estresse sistólico, 74
 - Estrias gordurosas, 124
 - Estudo eletrofisiológico invasivo, 54
 - Excitação e condução, sistema cardíaco de, 45
 - Exercício, fisiologia do, 157
 - Extra-sístole(s)
 - supraventriculares, 55
 - ventricular, 57
 - Extremidades, vasos de, 151
- F**
- Fagocitose, 183
 - Fåhræus-Lindqvist, efeito, 24
 - Falência
 - cardíaca, e contração miocárdica, fisiopatologia da, 103-114
 - células miocárdicas, 103
 - mecânica da contração, 108
 - contratilidade, 109
 - freqüência cardíaca, 111
 - pós-carga, 111
 - pré-carga, 109
 - processo contrátil, 106
 - proteínas contráteis, 105
 - actina, 105
 - miosina, 106
 - sarcômero, 104
 - de coração direito, 63
 - de desempenho miocárdico, 36
 - orgânica, 173
 - Fasciotomia, 152
 - Fator
 - de ativação plaquetária, 181, 184
 - de crescimento derivado das plaquetas, 123
 - de necrose tumoral, 180
 - hiperpolarizante derivado do endotélio, 143
 - relaxante derivado do endotélio, 127, 128
 - Febre, 180
 - Feixe de His, 56
 - Femoral, trombose aguda de, superficial esquerda, 149
 - Fenômenos redox, 131
 - Ferritina, 122
 - Fibra(s)
 - colágenas, 34
 - de nódulo sinusal, 44
 - de Purkinje, 40, 45
 - elásticas, 34
 - miocárdica, 74, 103
 - distensão da, 110
 - muscular, 35
 - condução do impulso nas, 47
 - ventricular, 45
 - nodais, 45
 - parassimpáticas, 142
 - ventricular, 44
 - Fibrilação
 - atrial, 55, 149
 - ventricular, 58
 - Fibrilas, 103
 - Fibrinogênio sérico, 122
 - Fibrinólise, antagonismo da, 122
 - Fibroblastos, 71, 180
 - Fibrose miocárdica, 52
 - Flavoproteínas, 128
 - Fluido
 - extracelular, 92
 - intersticial, 92
 - absorção de, 162
 - Flutter atrial, 55
 - Fluxo 20
 - arteriolar capilar, 25
 - atrioventricular passivo, 64
 - capilar, 164
 - cerebral, 15
 - coronário, 19, 80
 - basal, 97
 - inadequado, 72
 - endocárdico, 80
 - epicárdico, 80
 - equação de, 24
 - laminar, 21, 22
 - newtoniano perfeito, 23
 - relação com pressão e, 26
 - retrógrado, 79

- sangüíneo
 - cerebral, 135
 - determinantes do, 134
 - e variáveis de oxigenação, 134
 - fórmula para o cálculo do, 135
 - influência da viscosidade sangüínea no, 135
 - regulação do, pela pressão arterial, 136
 - regulação do, 135
 - mecanismo de regulação do, 24
 - turbulento, 22
 - velocidade de, 18
 - Folhetos
 - aórticos, 69
 - da valva mitral, 63
 - Força(s)
 - de atrito viscoso, 73
 - de cisalhamento, 10, 27, 123
 - de Starling, 109
 - tangencial unitária, 21
 - Fórmula
 - de Laplace simplificada, 73
 - para o cálculo do fluxo sangüíneo cerebral, 135
 - Fosfatidilinositol, 67
 - Fosfato inorgânico, 90
 - Fosfocreatina, moléculas de, 90
 - Fosfofrutoquinase, 93
 - Fosfoglicoproteínas, 180
 - Fosfolipase(s)
 - A, 184
 - C, 67
 - de membrana, ativação dos, 96
 - Fosfolípidos, 120
 - Fosforilação oxidativa, 90
 - Fração de ejeção, 65
 - Frank-Starling
 - lei de, 67
 - mecanismo de, 109, 110, 159
 - Freqüência
 - cardíaca, 64, 111
 - respiratória, 174
 - Função
 - circulatória, bases morfológicas da, 3-8
 - ventricular, curva de, 110, 111
- G**
- Gânglio cervical superior, 142
 - Gangrena, 147
 - Gliceraldeído fosfato desidrogenase, 93
 - Gliceraldeído-3-fosfatase, 92
 - Glicogênese, 185
 - Glicogênio, 93
 - Glicólise aneróbia, mecanismos de redução da, induzida pela isquemia, 93
 - Glicoproteína, 122
 - Glicose, intolerância à, 185
 - Glicose-6-fosfato, 90
 - Glicosilação não-enzimática de lipoproteínas, 125
 - Glóbulos
 - brancos, 6, 182
 - vermelhos, 6, 25
 - Gordura saturada, alimentação rica em, 121
 - Gradiente pressórico diastólico, 63
 - Grandes artérias
 - aneurismas de, 151
 - circulação nas, 14
 - resistência das, 26
 - Guanosina monofosfato cíclica, 140
- H**
- Hemácias, 24, 162
 - axialização de, 24
 - presença de, na corrente sangüínea, 25
 - viscosidade das, 24
 - Hematócrito, 24, 135, 162, 166
 - Hematoma intracraniano, 137
 - Hemodiluição, 163
 - Hemoglobina livre, 128
 - Hemorragia, 142
 - grave, 32
 - interna, 149
 - intraplaca, 147
 - Hidrodinâmica
 - aplicada à circulação, 24
 - capacidade do sistema circulatório, 30
 - dissipação de energia, 28
 - energia livre, 28
 - fluxo turbulento, 30
 - e medida de pressão arterial, 31
 - patológico, 33
 - lei de Laplace
 - e contração cardíaca, 35
 - e equilíbrio do calibre vascular, 33
 - relação entre pressão e fluxo:
 - resistência hidráulica, 26
 - viscosidade, 24
 - axialização de hemácias, 24
 - efeito Fåhræus-Lindqvist, 24
 - fluxo capilar emboliforme, 25
 - noções gerais de, 16
 - conservação de energia, 18
 - energia
 - cinética, 18
 - potencial, 18
 - fluxo
 - em condutores cilíndricos, 21
 - laminar, 21
 - pressão, fluxo e viscosidade, 20
 - velocidade, fluxo e o princípio de continuidade, 16
 - Hidrogênio, peróxido de, 169
 - Hidrólise do ATP, 108

- Hidrostatica
 leis de, 36
 noções gerais de, 9
 medida de pressão, 12
 pressão, 10
 unidades de pressão, 13
 princípios de, 10
 ilustração esquemática dos, 11
- Hidroxila, 169
- Hipercapnia, 140
- Hipercolesterolemia, 146
 familiar, 121
 fenótipo de, 121
 grave, 121
 moderada, 121
- Hipercontratilidade ventricular, 79
- Hiperemia, 86
 encefálica, 142
 pós-traumática, 137
 reativa, 128
- Hiperoxia, 142
- Hipertensão
 arterial, 81
 sistêmica, 146
 intracraniana, 137
 refratária, 137
 no átrio esquerdo, 65
 pulmonar, 63
 sistólica no ventrículo esquerdo, 80
- Hipertrigliceridemia, 146
- Hipertrofia
 atrial, 63
 cardíaca, 63
 concêntrica, 71
 concêntrica, 63
 da musculatura cardíaca, 62
 das câmaras cardíacas, 63
 do átrio esquerdo, 63, 64
 ventricular esquerda, 79
- Hiperventilação, 161
 alcalose respiratória secundária
 à, 138
- Hipocapnia, 138
- Hipocinesia da região pósterobasal do
 ventrículo esquerdo, 64
- Hipofluxo
 cerebral, 160
 esplâncnico, 169
- Hipoperfusão, 174
 intestinal, 175
- Hipopotassemia, 55
- Hipotálamo, 185
- Hipotensão, 161
 arterial, 162, 165
 sistêmica, 160
 refratária, 183
- Hipotermia, 186
- Hipovolemia, fisiopatologia da, 160
 graus de, 161
- Hipoxantina, 177, 178
- Hipoxia, 55, 129, 142
- His, feixe de, 56
- Histamina, 84, 143, 183
- Holter, eletrocardiografia dinâmica
 ou, 53
- Homeostase
 do cálcio, distúrbio na, 93
 normal, 156
- Hormônio(s)
 anti-diurético, 66
 catabólicos, 184
 de estresse, 184
- Hunter, canal de, 146
- I**
- Imunossupressor, 182
- Infarto
 do miocárdio, 36, 56, 126
 agudo, 86
 parada cardíaca no, 58
 do músculo cardíaco, 95
- Influência da viscosidade sanguínea no
 fluxo sanguíneo cerebral, 135
- Influxo
 de cálcio
 extracelular, 140
 iônico, 107
 de sódio e cálcio, 43
- Inibição da bomba de sódio-potássio por
 deficiência de ATP, 49
- Injeção
 dipiridamol, 83
 intracoronária
 de papaverina, 83
 de *platelet activating factor*, 85
 intravenosa de adenosina, 83
- Inosina, 177
- Inotropismo, 112
 negativo, 109
- Insuficiência
 aórtica, 69
 cardíaca congestiva, 36, 56
 coronária, 19
 mitral, 66
 crônica, 68
 orgânica, 173
 respiratória, 174
 valvar, 33, 62
- Insulina, secreção pancreática de, 185
- Interação neutrófilo-endotélio, 179
- Interleucina-2, 180
- Interleucina-6, 180
- Interpretação do ECG com relação às
 arritmias, 53
- Intervalo PR, 64
- Intervenção cirúrgica, 145
- Intolerância à glicose, 185
- Íon cálcio, 93
- Irrigação
 cerebral, 15, 133
 do nódulo sinusal, 45
- Isquemia(s)
 cerebral, 136, 138
 global, 143

da mucosa intestinal, 169
 encefálica, 137
 global, 134
 miocárdica, fisiopatologia da, 89-102
 isquemia de oferta *versus*
 isquemia de demanda, 94
 lesão de reperfusão, 96
 metabolismo energético, 90
 metabolismo iônico, 92
 elevação do cálcio
 intracelular, 92
 elevação do magnésio
 intracelular, 94
 perda de potássio, 92
 necrose muscular cardíaca, 94
 marcadores teciduais, 95
 mecanismo de lesão celular, 96
 novas síndromes isquêmicas, 97
 prolongadas, 97
 tecidual persistente, 187

K

Korotkoff, ruídos de, 31, 32
 Kuguel, artéria de, 78

L

Lactato, 93, 141
 Laplace, lei de, 33, 34
 LDL-colesterol, 84
 Lei(s)
 das circulações colaterais, 37
 de Frank-Starling, 67
 de hidrostática, 36
 de Laplace, 33, 34
 de Newton, 27
 Leito coronariano, 128
 Lesão(ões)
 anatômica do endotélio, 123
 aórtica, 72
 ateroscleróticas, 116
 celular
 irreversibilidade da, 96
 isquêmica, 96
 grau de, 176
 mecanismo de, 96
 contusas, 150
 coronárias, 19
 cortantes, 150
 de reperfusão, 96
 direta do endotélio, 125
 endotelial, 85
 relaxamento por, 143
 estenóticas, 86
 iatrogênicas, 150
 miocárdica, irreversibilidade da, 90
 obstrutiva fixa, 85
 orgânica, 184
 perfurantes, 150

predominantemente
 fibrosas, 122
 gordurosas, 122
 tecidual, 184
 a distância, 175
 térmicas, 150
 valvares cardíacas, 33
 Leucócitos, 169
 ativação de, 184
 circulantes, 174
 Leucocitose, 186
 Leucotrienos, 183
 síntese de, 184
 Linfócitos, 180
 T, 181
 Lípidos
 dietas ricas em, 124
 plasmáticos, 120
 Lipólise, 185
 Lipopolissacáride da membrana
 bacteriana, 181
 Lipoproteínas
 de alta densidade, 120
 de baixa densidade, 120
 de muito baixa densidade, 120
 glicosilação não-enzimática de, 125
 modificadas, papel de, teoria
 oxidativa, 124
 oxidadas, 127
 plasmáticas, 121
 Líquido intersticial, 82
 Luz
 arterial, 145
 geometria da, 148
 carótidea, oclusão da, 1488

M

Macrófagos, 122, 124, 169
 ativados, 127
 Magnésio
 concentrações intracelulares de, 94
 intracelular, elevação do, 94
 Mamíferos, sistema circulatório
 dos, 17, 30
 Manguito, 31
 pressão do, 31
 Manobra de Valsalva, 15
 Manômetro(s)
 clássico, 12
 de coluna líquida, 12
 em bulbo, 13
 Marcadores teciduais de necrose
 miocárdica, 95
 Marca-passo(s)
 nodais, células dos, 45
 sinusal, 46
 Massa sangüínea ventricular, 70
 Matriz extracelular, alterações da, 116
 Mecânica
 da contração, 108
 contratilidade, 109
 frequência cardíaca, 111

- pós-carga, 111
 - pré-carga, 109
 - ventricular, 81
 - Mecanismo(s)
 - de *feedback* negativo, 180
 - de Frank-Starling, 109, 159
 - fisiopatológicos das arritmias cardíacas, 48
 - alterações
 - na automaticidade, 49
 - na condução do impulso, 50
 - geradores de arritmias, 49
 - Mecanorreceptores, 66
 - Mediadores inflamatórios, 174
 - Medida de pressão, 12
 - Membrana
 - bacteriana, lipopolissacáride da, 181
 - elástica, 12
 - fosfolípases de, ativação dos, 96
 - metálica, 12
 - plasmática, permeabilidade da, 96
 - sistema transtubular de, 107
 - Membros
 - atividade muscular dos, 16
 - inferiores, 16
 - doenças dos, 146
 - efeito da movimentação muscular sobre a pressão venosa dos, 16
 - Meningite, 142
 - Merúrio, 20
 - Meromiosina
 - leve, 106
 - pesada, 106
 - Metabólicos de monoxigenases, 127
 - Metabolismo
 - basal celular, 97
 - celular, 91
 - alteração do, 187
 - dos miócitos, 89
 - energético na isquemia miocárdica, 90
 - iônico na isquemia miocárdica, 92
 - elevação
 - do cálcio intracelular, 92
 - do magnésio intracelular, 94
 - perda de potássio, 92
 - Metabólitos reativos de oxigênio, 181
 - Metisergida, 84
 - Microcirculação, 25
 - Microtromboses, 143
 - Miocárdio
 - atoradoado, 97
 - hibernado, 97
 - disfunção sistólica do, 98
 - infarto do, 36, 56, 126
 - agudo, 86
 - parada cardíaca no infarto do, 58
 - relaxamento do, 75
 - Miócitos
 - cardíacos, 94
 - desequilíbrio metabólico dos, 90
 - metabolismo celular dos, 89
 - Miofibrilas, 67
 - Miosina, 106
 - moléculas de, 104
 - Mitocôndrias, 67
 - Mitógenos, 123
 - Moléculas
 - de actina, 104
 - de adesão endotelial, 177
 - de fosfocreatina, 90
 - de miosina, 104
 - Monócitos, 124
 - circulantes, quimiotaxia de, 125
 - Monoxigenases, metabólicos de, 127
 - Monro-Kelie, doutrina de, 137
 - Morte
 - celular, 92
 - encefálica, 137
 - neuronal, 138
 - súbita, 86
 - de origem cardíaca, 126
 - Motricidade vascular, alterações da, 131
 - Movimento sanguíneo, 16
 - Mucosa intestinal
 - alterações da, 175
 - isquemia da, 169
 - Musculatura
 - cardíaca, hipertrofia da, 62
 - esquelética, 16
 - lisa vascular, 34, 140
 - tônus da, 27
 - respiratória, 159
 - Músculo(s)
 - atrial, 64
 - período refratário do, 44
 - cardíaco, 103
 - contração do, 108
 - infarto do, 95
 - nutrição do, 74
 - liso vascular, 183
 - papilares, 63, 64
 - vascular
 - cerebral, 143
 - relaxamento do, 143
 - ventricular, 39
 - Mutações
 - missense*, 121
 - nonsense*, 121
- ## N
- Necrose
 - de células miocárdicas, 126
 - muscular cardíaca, 94
 - marcadores teciduais, 95
 - mecanismo de lesão celular, 96
 - Neoplasias malignas, 181
 - Nervo(s)
 - simpáticos, 81, 142
 - trigêmio, 142
 - Neutrófilo, 180
 - ativação do, 179
 - Newton
 - equação de, 21
 - lei de, 27

- Nitroglicerina, 81
 Nó sinusal, 106
 artéria do, 77
 Nódulo
 atrioventricular
 artéria do, 78
 condução internodal e, 47
 sinoatrial, 45
 sinusal, 46
 células do, 43
 fibra de, 44
 irrigação do, 45
 Noradrenalina, 71
 Norepinefrina, 81, 129, 185
 Nucleotídeos cíclicos, 139
 Número de Reynolds, 31, 37
- O**
- Obesidade, 119, 146
 Obstruções
 arteriais periféricas, fisiopatologia das, 145-154
 aneurismas periféricos, 151
 arterites, 151
 de Takayasu, 151
 doença de Buerger, 151
 temporal, 151
 aterosclerose, 145
 carótidas, 147
 fatores de risco, 146
 quadro clínico, 146
 oclusões arteriais agudas, 148
 embolia, 149
 trombose aguda, 149
 síndrome compartimental, 152
 trauma, 150
 quadro clínico, 150
 coronárias, 78
 das artérias distais, 151
- Oclusão(ões)
 arterial(is)
 agudas, 148
 embolia, 149
 trombose aguda, 149
 periférica, 145
 coronária, 83
 da luz carotídea, 148
- Oligúria, 174
 Onda
 a, 64
 -P, 53
 T, 53
 U, 53
 y, 64
- Organelas intracelulares, 169
 Oxidantes, 181
 efeitos dos, 182
 Óxido nítrico, 27, 84, 127, 139, 164, 183
 secreção de, 128
 Oxigênio, 82
 deficiência de, 98
 déficit miocárdico agudo de, 94
 metabólitos reativos do, 181
 no seio coronário, saturação de, 80
 radicais livres de, 178
 Oxirredução, reações de, 129
 Oxitocina, 143
- P**
- Palidez, 150
 Pancreatite, 173
 Papaverina, injeção intracoronária de, 83
 Parada
 cardíaca no infarto do miocárdio, 58
 circulatória cerebral, 134
 Paralisia, 150
 Parede(s)
 aórtica, 33
 atrial, 64
 torácica, 62
 ventricular, 35, 63
 tensão da, 111
 Parênquima pulmonar, complacência do, 65
 Parestesia, 150
 Paroxismos, 55
 Pascal, princípios de, 10
 Pé(s)
 pressão nas artérias dos, 16
 pressão venosa no, 17
 Peptídeos, 129
 fator de crescimento derivado das plaquetas, 123
 Perda
 de energia cinética, 64
 de potássio, 92
 de regulação do volume celular, 96
 muscular, 95
 sangüínea, anemia associada ou não a, 33
 Perfusão cerebral, pressão de, 137
 Pericardite, 55
 Permeabilidade
 capilar, 182
 vascular pulmonar, 180
 Peroxidação lipídica, 169
 Peróxido(s)
 de hidrogênio, 169
 lipídicos lesivos, 129
 pH cerebral extracelular, 138
 Piruvato desidrogenase, 93
 Placa
 aterosclerótica, 146, 148
 de ateroma, complicações da, 125
 fibromuscular tipo V, 119
 Plaquetas, 6, 84
 peptídeos fator de crescimento derivado das, 123
 Plasma, 6
Platelet activating factor, injeção intracoronária de, 85
 Poiseuille, equação de, 24, 37

- Polígono de Willis, 133
 Poplítea, arteriografia de uma embolia de, 150
 Pós-carga, 111
 Pós-despolarização
 precoce, 48, 50
 tardia, 48, 50
 Potássio, 82
 ativação dos canais de, 142
 ATP-dependente, canais de, 98
 canais de, 46, 140
 e cálcio intracelular, canais de, 139
 perda de, 92
 Potencial de ação
 de células de resposta lenta, nódulo sinusal, 44
 na célula cardíaca, 40
 Pré-carga, 109
 Precondicionamento cardíaco, 98
 Pressão(ões), 10, 20
 acelerações adicionais que alteram as, 15
 aórtica, 15, 19
 arterial(is), 31
 central, 15
 direita, 16
 média, 135
 medida da, pelo sistema de ausculta dos sons de Korotkoff, 32
 pulmonares, 65
 variação de, 80
 arteríolo-capilar pulmonar, 65
 atmosférica, 10
 atrial, 64
 capilar, 66
 coloidsmótica, 65
 de perfusão cerebral, 137
 de retorno venoso, 19
 diastólica, 32
 final elevada, 68
 normal, 68
 do manguito, 31
 exercidas sobre diferentes partes do sistema arterial nas posições horizontal e vertical, 14
 hidrostática, elevação da, 167
 interconversão entre energia potencial e, 29
 intracraniana, 137
 aumento da, 139
 normal, 137
 medida de, 12
 nas artérias dos pés, 16
 oncótica, 162
 sensor de, 19
 sistólica, 31
 sobrecarga de, 62
 subatmosférica, 12
 subfacial, 152
 toracoabdominal, elevação da, 15
 transmurais, 33
 vaso sanguíneo submetido a diferentes, 35
 unidades de, 13
 venosa
 efeito da movimentação muscular sobre a, dos membros inferiores, 16
 elevação da, 16
 no pé, 17
 ventricular, 63
 Princípio(s)
 de Newton, 20
 de Pascal, 10
 Prinzmetal, angina de, 86
 Probucof, 132
 Processo contrátil, 106
 Proliferação celular, 72
 Propanolol, 81
 Propulsão sanguínea, física da, pelo coração, 16
 Prostaciclina, 85, 127, 182
 Prostaglandinas, 83, 182
 Prostanóides, 182
 Proteína(s)
 contráteis, 105
 actina, 105
 miosina, 106
 plasmáticas, 24
 quinase C, 98
 síntese de, 161
 Proteólise muscular, 180
 Prótons, 93
 Protuberância gordurosa, 115
 Psicose, 186
 Pulmão, edema agudo do, 67
 Pulso(s)
 ausência de, 150
 adjacente, 151
 distais palpáveis, 152
 Purkinje, fibras de, 40, 45
- ## Q
- Queimaduras, 173
 Quetanserina, 84
 Quimiotaxia de monócitos circulantes, 125
- ## R
- Radicais
 livres
 de oxigênio, 178
 derivados do oxigênio, 131
 gasosos, 129
 superóxido, 125, 129
 Raiz da aorta, 17, 31
 Ramificações arteriais, 17
 Reações de oxirredução, 129
 Receptores
 alfa-adrenérgicos, 185
 hepáticos, 121
 Recirculação do estímulo, 51

- Rede circulatória humana, diagrama da, 7
 Reentrada
 anatômica, 51
 ansiotrópica, 52
 funcional, 52
 Reestenose após angioplastia, 131
 Reflexo(s)
 barorreceptores, 157
 de Cushing, 137
 quimiorreceptores, 157
 Refluxo valvar, 70
 Região intersticial pulmonar, 65
 Regulação
 da circulação coronária, 80
 do tônus vascular cerebral, 138, 140
 humoral sistêmica, 142
 metabólica, 140
 nervosa, 142
 pelo CO₂, 138
 pelo O₂, 142
 por outros mediadores, 142
 neural e hormonal, 6
 Reguladores do tônus coronário, 81
 Relaxamento
 do miocárdio, 75
 do músculo vascular, 143
 por lesão endotelial, 143
 ventricular, 64
 Remodelação vascular, 132
 Renina-angiotensina-aldosterona, sistema, 66
 Reperfusão
 intestinal, 176
 lesão de, 96
 Repouso
 célula em, 41
 dor isquêmica em, 147
 Reserva
 cardiovascular, 166
 coronária
 conceito de, 79
 e lesão obstrutiva fixa, 85
 Reservatório sangüíneo, 16
 Resistência
 da circulação cerebral, 135
 de um condutor, 26
 elétrica, 26
 hidráulica, 37, 61
 conceito de, 26
 vascular, 26
 cerebral, 135
 sistêmica, 69
 total, 71
 Ressonância nuclear magnética, técnicas de, 94
 Retardo de condução atrioventricular, 64
 Ribossomas, 67
 Ritmo cardíaco
 distúrbios do, 48
 fisiopatologia do, 39-60
 arritmias mais freqüentes, 55
 bloqueios atrioventriculares, 56
 bradicardia sinusal, 55
 extra-sístole ventricular, 57
 extra-sístoles
 supraventriculares, 55
 fibrilação atrial, 55
 fibrilação ventricular, 58
 flutter atrial, 55
 taquicardia supraventricular paroxística, 55
 taquicardia ventricular, 57
 avaliação e diagnóstico das arritmias, 53
 canais iônicos da célula miocárdica, 42
 mecanismos fisiopatológicos das arritmias cardíacas, 48
 alterações na automaticidade, 49
 alterações na condução do impulso, 50
 potencial de ação na célula cardíaca, 40
 sistema excitatório e condutor do coração, 44
 condução do impulso nas fibras musculares, 47
 condução internodal e nódulo atrioventricular, 47
 nódulo sinoatrial, 45
 tronco do feixe de His e ramos direito e esquerdo, 47
 RNA, 67
 Ruídos de Korotkoff, 31, 32
- ## S
- Sangue
 ejeção do, 36
 perda de, anemia associada ou não a, 33
 velocidade do, 19
 viscosidade do, 24
 Sarcolema, 96
 Sarcômeros, 64, 104
 Sarcoplasma, 107
 Saturação
 de oxigênio no seio coronário, 80
 venosa, 133
 Secreção
 de catecolaminas, 165
 pancreática de insulina, 185
 Sedentarismo, 146
 Segmento ST, 92
 Seio
 carotídeo, 69
 coronário, saturação de oxigênio no, 80
 da dura-máter, 133
 de Valsava, 77
 direito, 77
 Sensor de pressão, 19
 Sepse, 173
 fisiopatologia da, 173

- Septo interventricular, 65
 Serotonina, 84
Shear stress, 128
 alterações do, 132
Shift transcápicar, 162
 Sinal eletromagnético, 12
 Síndrome(s)
 compartimental, 152
 da angústia respiratória do adulto, 183
 da disfunção orgânica múltipla, 174
 fisiopatologia, 176
 primária, 175
 secundária, 176, 187
 da resposta inflamatória sistêmica, 174
 de angústia respiratória do adulto, 175
 isquêmicas, 97
 agudas, 125
 gênese de, 131
 séptica, 173
 X, 86
 Síntese
 de leucotrienos, 184
 de proteínas, 161
 Sistema
 arterial, pressões exercidas sobre diferentes partes do, nas posições horizontais e verticais, 14
 cardíaco de excitação e condução, 45
 cardiorrespiratório, 157
 cardiovascular, 14, 30, 160
 circulatório
 capacidade do, 30
 dos mamíferos, 17, 30
 fisiologia, 9
 fisiopatologia, 9
 funcionamento normal do, 61
 de ausculta dos sons de Korotkoff, medida da pressão arterial pelo, 32
 excitatório e condutor do coração, 44
 condução
 do impulso nas fibras musculares, 47
 internodal e nóculo atrioventricular, 47
 nóculo sinoatrial, 45
 mecanismo de ritmicidade nodal, 45
 tronco do feixe de His e ramos direito e esquerdo, 47
 hidráulico, 29
 nervoso
 autônomo, 69
 central, 177
 simpático, 158
 neuro-humoral, 66, 71
 neurosimpático, 71
 quimiorreceptores centrais e periféricos, 157
 renina-angiotensina-aldosterona, 66
 reticuloendotelial, células do, 180
 transtubular de membrana, 107
 tubular, 37
 vascular, 28
 venoso, 16
 Sístole, 19
 atrial, 64
 do átrio esquerdo, 64
 ventricular, 65
 Sobrecarga de pressão, 62
 Sódio e cálcio, influxo de, 43
 Sódio-potássio por deficiência de ATP, inibição da bomba de, 49
 Sódio-potássio-ATPase, bomba de, 43
 Sopros cardíacos, 62
 Starling, força de, 109
 Substâncias
 hipolipemiantes, 131
 tóxicas, 177
 vasoativas, 178
 vasoconstritoras, 129
 Substrato bioquímico, 97
 Superóxidos, 169
- ## T
- Tabagismo, 146
 hábito do, 151
 Takayasu, arterite de, 151
 Taquiarritmias, 52
 supraventriculares, 54
 ventriculares, 54
 Taquicardia, 55
 supraventricular paroxística, 55
 tipo *torsades de pointes*, 50
 ventricular, 57
 Taquipnéia, 186
 Tecido
 cardíaco, 94
 colágeno, 74
 conjuntivo, 74
 subendotelial, 123
 isquêmico, 152
 Técnicas de ressonância nuclear magnética, 94
 Temperatura corporal, aumento da, 185
 Tensão
 da parede ventricular, 111
 de cisalhamento, 27
 tangencial dilatadora, 36
 Teorema de Bayes, 120
 Teste ergométrico, 54
 Thebesius, veias de, 78
 Tônus
 coronário, reguladores do, 81
 da musculatura lisa vascular, 27
 das artérias coronárias, 83
 vascular
 basal, 140
 cerebral, regulação do, 138
 humoral sistêmica, 142
 metabólica, 140
 nervosa, 142

- pelo CO₂, 138
 - pelo O₂, 142
 - por outros mediadores, 142
- Trabalho cardíaco, 72
 - externo do ventrículo esquerdo, 19
- Transdutores elétricos, 12
- Translocação bacteriana, 175
- Transplante cardíaco, 123
- Trauma, 150, 173
 - craniano, 138
 - cranioencefálico, 139
 - quadro clínico, 150
- Traumatismo
 - cranioencefálico, 141
 - torácico grave, 174
- Triáde de Cushing, 137
- Trifosfato de adenosina, 82
- Trocas metabólicas, 3
- Trombina, 129
- Trombo, 126
 - mural, 149
 - parcialmente oclusivo, 126
 - totalmente oclusivo, 126
- Tromboangite obliterante, 151
- Tromboembolismo, 145
- Trombose, 83, 126, 145
 - aguda, 149
 - de femoral superficial esquerda, 149
- Tromboxane, 83
 - plaquetário, 83
 - sintetase, 85
- Tronco
 - do feixe de His e ramos direito e esquerdo, 47
 - tibioperoneiro, 146
- Tropomiosina, 105, 107
- Troponina, 105
 - C, 105, 107
 - I, 105
 - T, 105
- Túbulos renais distais, 66

- U**
- Ulcerações, 145
- Ultracentrifugação, 120
- Unidade(s)
 - centipoise*, 21
 - de pressão, 13
 - de viscosidade, 21
 - poise*, 21

- V**
- Valsalva manobra de, 15
- Valva(s)
 - aórtica bicúspide, 74
 - biológicas, 62
 - cardíacas, 61
 - mitral
 - doenças da, 55
 - folhetos da, 63
- Válvulas
 - aórticas, 33
 - atrioventriculares, 33
 - venosas, 16
- Vasculatura pulmonar, 64
- Vasculite sistêmica de célula gigante, 151
- Vasculopatia de artéria, 151
- Vaso(s)
 - arteriais, 17
 - aterosclerótico, 84
 - capacitivos, 30, 37
 - capilares coronários, 74
 - cerebrais, 142
 - de extremidades, 151
 - periféricos, doenças ateroscleróticas de, 146
 - pulmonares, alterações estruturais e funcionais nos, 65
 - resistidos, 37
 - sangüíneo(s), 4
 - de diferentes calibres, 37
 - rigidez do, 34
 - submetido
 - a diferentes pressões transmurais, 35
 - à pressão transmural, 35
- Vasoconstrição, 83
 - após angioplastia, 129
 - cerebral, 138
 - periférica, 165
 - pré-capilar seletiva, 159
 - serotonina, ergonovina e plaquetas, 84
 - tônica basal, 128
- Vasodilatação, 182
 - cerebral, 139, 143
 - fluxo-dependente, 83
 - hidráulica, 159
 - muscular periférica, 158
 - por agentes farmacológicos *in vivo*, 128
- Vasoespasmó após angioplastia, 131
- Vasopressina, 143
- Veia(s)
 - capilares, 65
 - cava, 18, 26
 - confluentes, 17
 - de Thebesius, 78
 - distais, 151
 - pulmonares, 65
- Velocidade
 - de fluxo, 18
 - do sangue, 19
- Venoconstrição, 158
- Venodilatação, 16
- Ventrículo
 - direito, ejeção do, 65
 - esquerdo, 65
 - hipertensão sistólica no, 80
 - hipocinesia da região pósterobasal do, 64

- trabalho cardíaco externo do, 19
 - Vênulas, 18
 - Viscosidade, 20
 - coeficiente de, 21
 - das hemácias, 24
 - sangüínea, 24, 111
 - no fluxo sangüíneo cerebral, influência da, 135
 - unidade de, 21
 - Volemia, 16, 155
 - Volume
 - celular, perda de regulação de, 96
 - diastólico, 64
 - sangüíneo, 162
 - cerebral, 138, 142
 - em repouso, distribuição do, 156
 - sistólico, 64
- W**
- Willis, polígono de, 133
- X**
- Xantina
 - desidrogenase, 178
 - oxidase, 178
 - síntese de, 178