

ANÁLISE COMPARATIVA DO PADRÃO DE FLUXO DE ARTÉRIAS CORONÁRIAS NAS HIPERTROFIAS MIOCÁRDICAS SECUNDÁRIAS E POR MUTAÇÃO SARCOMÉRICA.

Título resumido: Fluxo coronariano na hipertrofia miocárdica.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CORONARY ARTERIES FLOW PATTERN IN SECONDARY MYOCARDIAL HYPERTROPHIES AND BY SARCOMERIC MUTATION.

Caio Guedes de Souza (1, 2), José Maria Del Castillo (1,2,3), Carlos Mazzarollo (1,2), Eugenio Soares de Albuquerque (1,2,3), Antônia Dulcineide Medeiros Sena (1,2), Djair Brindeiro Filho (1), Carlos Antônio da Mota Silveira (1,2,3).

1. Escola de Ecografia de Pernambuco (ECOPE)
2. Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP)
3. Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE), UPE.

Caio Guedes de Souza: Av. Getúlio Vargas, 558 apto 901. Petropolis. Natal, RN. CEP 59012-360.

Telefone (84) 99919-8101

E-mail: caio_guedes@hotmail.com

Resumo.

Fundamento: o fluxo coronariano com predomínio diastólico aumenta 2 a 5 vezes na hiperemia, mediada por vasodilatação (reserva de fluxo coronariano, RFC) podendo, na hipertrofia, ocorrer isquemia relativa. Na hipertrofia secundária (HVE) o fluxo em repouso torna-se isquêmico pelo aumento da demanda. Na cardiomiopatia hipertrófica (CMH) com fibrose perivascular, há funcionalização de vasos colaterais para aumentar a irrigação dos segmentos hipertrofiados.

Objetivo: determinar o padrão do fluxo coronariano em pacientes com HVE e com CMH, avaliando a RFC.

Métodos: avaliamos o fluxo coronariano em 34 pacientes com HVE, 24 com CMH e em 16 controles (CTRL). A artéria descendente anterior foi detectada com Doppler transtorácico com calibração adequada do equipamento. Nos grupos CTRL e HVE foi calculada a RFC com dipiridamol (0,84 mg/kg) endovenoso. O mesmo procedimento foi realizado em 6 pacientes do grupo CMH, nos quais também foi avaliado o fluxo das colaterais da região hipertrófica. Os dados foram comparados por variância com significância de 5%.

Resultados: na HVE houve aumento do índice de massa, e na CMH predominou aumento da espessura relativa. A fração de ejeção e a disfunção diastólica foram maiores no grupo CMH. A RFC foi menor no grupo CMH, sendo detectado, também, fluxo de colaterais com redução da RFC.

Conclusão: a análise da circulação coronariana com Doppler transtorácico é possível em indivíduos normais e hipertróficos. Pacientes com HVE e CMH apresentam diminuição da RFC, e os pacientes com CMH mostram fluxo de vasos colaterais dilatados observados na região hipertrófica, com diminuição da RFC.

Palavras-chave: reserva de fluxo coronariano, ecocardiografia Doppler, hipertrofia miocárdica.

Summary.

Background: coronary flow with a diastolic predominance increases 2 to 5 times in hyperemia, mediated by vasodilation (coronary flow reserve, CFR) and, in hypertrophy, relative ischemia may occur. In secondary hypertrophy (LVH), the flow, normal at rest, becomes ischemic due to increased demand. In hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with perivascular fibrosis, collateral vessels appear to increase the irrigation of hypertrophied segments.

Objective: to determine the coronary flow pattern in patients with LVH and HCM, evaluating the CFR.

Methods: coronary flow was evaluated in 34 patients with LVH, 24 with HCM and in 16 controls (CTRL). The anterior descending artery was detected with transthoracic Doppler with adequate equipment calibration. In the HCM group, the flow of collaterals from the hypertrophic region was evaluated. In the CTRL and LVH groups and in 6 patients in the HCM group, the intravenous dipyridamole (0.84 mg) CFR was calculated. The data were compared by variance with a significance of 5%.

Results: in LVH there was an increase in mass index and blood pressure, and in HCM an increase in relative thickness predominated. Ejection fraction and diastolic dysfunction were higher in the HCM group. The CFR was lower in the CMH group, and flow of collaterals was also detected, with a reduction in the CFR.

Conclusion: the analysis of coronary circulation with transthoracic Doppler is possible in normal and hypertrophic individuals. Patients with LVH and HCM have a decrease in the CFR, and patients with HCM show a hyper flow of dilated collateral vessels observed in the hypertrophic region, with a decrease in the CFR.

Keywords: coronary flow reserve, Doppler echocardiography, myocardial hypertrophy.

Introdução.

A irrigação miocárdica normal é fornecida por vasos epicárdicos de condutância e por vasos intramurais de resistência, conectados a uma extensa rede de capilares dispostos em série e em paralelo. Os capilares conectam-se às veias pós-capilares, vênulas e as veias epicárdicas que desembocam no átrio direito através do seio coronário. Existem, ainda, vasos de circulação colateral, formando uma extensa rede anastomótica que conecta os diversos compartimentos vasculares, normalmente em estado não funcional ⁽¹⁾.

O fluxo coronariano é determinado pela relação entre a pressão arterial sistêmica e a resistência oferecida pelos vasos epicárdicos, vasos de resistência, capilares e sistema venoso, com a maior resistência ao nível dos vasos intramurais ⁽²⁾. Os capilares, que individualmente oferecem grande resistência, devido à sua disposição em paralelo, têm resistência total menor ⁽³⁾. Os vasos colaterais, embora não funcionantes, podem ser funcionalizados em situações agudas (isquemia, aumento súbito da demanda ou aumento da massa miocárdica) e estão presentes tanto em pacientes como em indivíduos normais ⁽⁴⁾.

O coração trabalha em regime quase que exclusivamente aeróbico, com grande consumo de O₂ e excepcional capacidade de extração deste gás, mas com limitada capacidade anaeróbica, pelo que a diminuição da oferta de O₂ (isquemia miocárdica, por exemplo) desencadeia uma rápida cascata que pode culminar com arritmia e parada cardíaca necessitando, por esse motivo, de constante auto regulação. A diferença entre o fluxo basal e a hiperemia denomina-se reserva de fluxo coronariano (RFC), que é a capacidade de vasodilatação dos vasos intramurais destinados a aumentar o fluxo e a perfusão miocárdica quando há aumento do consumo de O₂, ou seja, é o quociente entre a velocidade ou volume do fluxo na máxima hiperemia e no estado de repouso. Em condições normais, a RFC aumenta entre 2 e 5 vezes em relação ao fluxo basal ⁽⁵⁾. O regime de fluxo coronariano é bifásico com predomínio diastólico ⁽⁶⁾ (Figura 1).

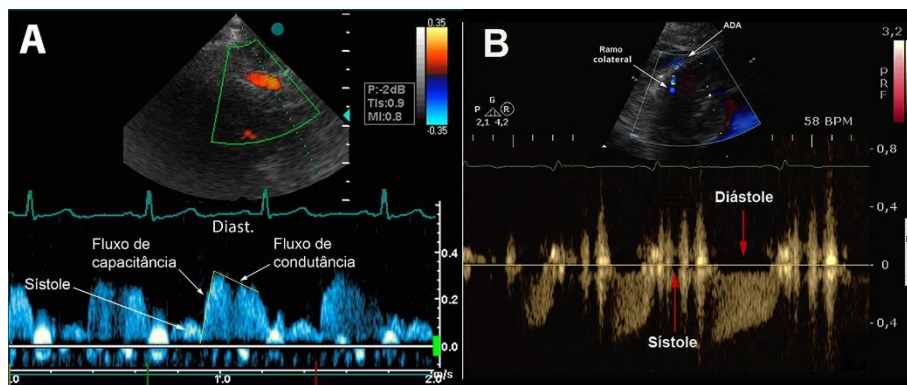


Figura 1. A: fluxo coronariano obtido em artéria de condutância (terço médio do ramo descendente anterior) com Doppler pulsátil desde a posição paraesternal. Observa-se o predomínio do fluxo diastólico (Diast) com o fluxo de capacitância e o fluxo de condutância ou resistência. A inclinação da rampa desta fase representa o tônus vascular. B: fluxo coronariano obtido em vaso colateral com direção intramural proveniente da artéria descendente anterior (ADA). Nota-se o fluxo reverso sistólico e o fluxo afastando-se do transdutor durante a diástole.

Pacientes com hipertrofia ventricular, devido ao aumento da massa miocárdica, apresentam maior necessidade de O_2 . Quando a espessura das paredes é ≤ 15 mm, como ocorre em geral nas hipertrofias secundárias (hipertensão arterial sistêmica) o fluxo coronariano em repouso é normal, mas com diminuição da RFC. Nessa condição pode ocorrer isquemia miocárdica sem obstrução de coronárias quando há aumento do débito cardíaco devido ao aumento da resistência extravascular causada pelo aumento da massa miocárdica, pela fibrose perivascular e pela diminuição do número de capilares por área de músculo. Pacientes com hipertrofia ventricular importante, com espessura das paredes ≥ 17 mm, mais comum nas formas devidas a mutação sarcomérica (cardiomiopatia hipertrófica), apresentam grande aumento do fluxo coronariano basal. Este fenômeno ocorre devido à incapacidade dos vasos de resistência intramurais se dilatarem para suprir o aumento da massa miocárdica, como consequência da hipertrofia da camada média e hiperplasia da íntima que reduzem sua luz ⁽⁷⁾, tornando funcionais os vasos de circulação colateral que passam a apresentar fluxo ⁽⁸⁾. A RFC também se encontra diminuída ⁽⁹⁾.

Objetivo.

Determinar o padrão velocimétrico do fluxo coronariano e a RFC em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda secundária (HVE) e com cardiomiopatia hipertrófica (CMH), comparando os resultados com indivíduos normais (CTRL).

Métodos.

Foi avaliado o fluxo coronariano em 58 pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, separados em 2 grupos: 34 pacientes com hipertensão arterial, denominado grupo HVE, média etária 53 ± 10 anos, 26 do sexo masculino e 24 pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, denominado grupo CMH, média etária 47 ± 14 anos, 15 do sexo masculino. Também foram avaliados 16 indivíduos sem evidências de cardiopatia, constituindo o grupo CTRL, média etária 48 ± 9 anos, 11 do sexo masculino.

O grupo HVE foi constituído por pacientes com hipertensão arterial sistêmica crônica e hipertrofia ventricular esquerda. O grupo CMH foi formado por pacientes com aumento desproporcional da espessura das paredes do ventrículo esquerdo (VE), com distribuição regional ou global, sem causa aparente e sem aumento da pós-carga.

Foram determinadas as dimensões e função do VE aferindo-se as espessuras diastólicas de septo e parede, os diâmetros diastólico e sistólico do VE. Também foram determinados o diâmetro e o volume indexado do átrio esquerdo (AE) conforme os atuais guidelines ⁽¹⁰⁾. Em todos os indivíduos do grupo CTRL, em 27 pacientes do grupo HVE e em 20 pacientes do grupo CMH foi calculado o strain longitudinal global do VE (SLG).

O fluxo da artéria descendente anterior (ADA) foi obtido com Doppler transtorácico nas modalidades em cores e pulsátil espectral, calibrando a velocidade do fluxo em cores de 20 a 30 cm/s, nível de persistência elevado e baixa filtragem. A velocidade do Doppler espectral foi calibrada para obter baixas velocidades de fluxo ⁽¹¹⁾. Para obter os traçados foi utilizada a janela paraesternal transversal modificada ao nível ou abaixo dos músculos papilares. No traçado de Doppler pulsátil espectral foi calculada a velocidade diastólica máxima, em cm/s e a integral da velocidade diastólica, em cm (Figura 2). No grupo CMH também foi determinada a velocidade máxima e a integral da velocidade do fluxo de vasos intramurais dilatados (prováveis colaterais) encontrados na região hipertrófica, conforme pode ser observado na Figura 1B.

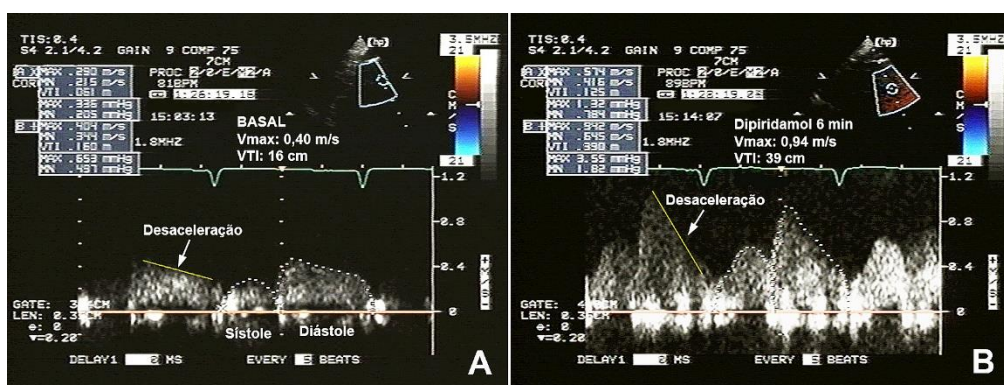


Figura 2. Reserva de fluxo coronariano em indivíduo sem evidências de doença cardíaca. A: fluxo basal bifásico com predomínio diastólico, observando-se lenta rampa de desaceleração, indicando alta resistência à progressão do fluxo, com velocidade diastólica máxima de 0,40 m/s e integral da velocidade de 16 cm. B: fluxo obtido 6 minutos após infusão de 0,84 mg/kg de dipiridamol em bôlus, observando-se aumento da velocidade da desaceleração (diminuição da resistência) e aumento das velocidades de fluxo diastólico (0,94 m/s) e integral (39 cm) estimando uma reserva de fluxo coronário de 2,35 para a velocidade e de 2,44 para a integral.

Em todos os indivíduos do grupo CTRL, em todos os pacientes do grupo HVE e em 6 dos 24 pacientes do grupo CMH, foi calculada a RFC com dipiridamol na dose de 0,84 mg/kg administrada em bolus por via endovenosa lenta em intervalo de 4 minutos ⁽⁵⁾. Como o exame não foi realizado com o propósito de estresse farmacológico, não foi infundida atropina, mas em todos os casos foi ministrada aminofilina na dose de 120 a 240 mg 8 a 10 minutos após a administração do dipiridamol para finalizar o exame. Nos pacientes do grupo CMH também foi registrado o fluxo dos vasos intramurais presentes nos segmentos hipertróficos. A RFC dos vasos intramurais foi calculada nos 6 pacientes nos quais foi infundido dipiridamol.

Devido à RFC poder ser influenciada pelas alterações da microcirculação e pela estenose de vasos epicárdicos, foram observados alguns critérios para a inclusão dos pacientes com hipertrofia e dos indivíduos do grupo CTRL. Os indivíduos do grupo CTRL foram recrutados entre doadores de rim que realizaram angiografia coronária sem alterações obstrutivas (7 indivíduos), pacientes que realizaram estudo cineangiográfico para fins diagnósticos sem evidências de estenose coronária, alterações valvares ou do miocárdio (5 indivíduos) e por indivíduos que realizaram ecocardiograma de estresse farmacológico sem evidências de alterações segmentares da contratilidade e sem dados clínicos sugestivos de estenose de coronárias (4 indivíduos). Todos esses indivíduos eram normotensos, sem doença renal, valvar ou miocárdica. Quatro tinham diabetes mellitus tipo 2 controlada. Os pacientes do grupo HVE eram portadores de hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia miocárdica que estavam em programa de

hemodiálise e tinham realizado angiografia das coronárias sem evidências de estenoses significativas. Os pacientes do grupo CMH eram portadores de hipertrofia ventricular generalizada (5 pacientes), septal assimétrica (6 pacientes, 3 forma obstrutiva e 3 não obstrutiva), médio-ventricular (5 pacientes, 2 com gradiente intraventricular), apical (7 pacientes, 1 com gradiente intraventricular) e de parede lateral (1 paciente). Nenhum desses pacientes apresentava hipertensão arterial sistêmica ou alterações segmentares da contratilidade relacionada a territórios coronarianos. Doze pacientes realizaram angiografia coronária sem evidências de obstrução significativa. Dezesesseis pacientes realizaram pesquisa clínica com evidência de cardiomiopatia hipertrófica ou morte súbita na família. Oito pacientes eram portadores de diabetes mellitus tipo 2 controlada. Outros critérios de exclusão foram bloqueios fasciculares ou atrioventriculares de qualquer grau, valvopatia aórtica maior que discreta, doença arterial coronariana reconhecida clínica ou hemodinamicamente, cardiomiopatias dilatadas e doenças infiltrativas do miocárdio.

Os dados entre os grupos foram comparados pela análise de variância paramétrica ANOVA, um critério, complementado pela análise de Tukey para determinar as diferenças entre as médias amostrais, estabelecendo-se como significância estatística o valor de 5%.

Resultados.

O aumento do índice de massa (média $207,6 \text{ g/m}^2 \pm 49 \text{ g/m}^2$) e da espessura relativa (média $0,45 \pm 0,09$), caracterizando hipertrofia concêntrica do VE foi predominante nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica (grupo HVE). Nos pacientes do grupo CMH houve menor aumento do índice de massa (média $176,2 \text{ g/m}^2 \pm 78,5 \text{ g/m}^2$) e maior aumento da espessura relativa das paredes ($0,75 \pm 0,32$). A fração de ejeção ($59,6\% \pm 4,7\%$ vs $56,5\% \pm 10,4\%$, $p < 0,0001$) e a relação E/e' ($11,7 \pm 4,4$ vs $6,5 \pm 1,8$, $p < 0,0001$) foram maiores no grupo CMH. As dimensões e volume indexado do AE aumentados nos pacientes com HVE, eram significativamente maiores no grupo CMH. O SLG do VE estava discretamente diminuído no grupo HVE ($-17,5\% \pm 2,8\%$) e moderadamente diminuído no grupo CMH ($-14,9\% \pm 3,63\%$). A Tabela 1 mostra os dados demográficos, as dimensões do VE e AE e os parâmetros de função do VE. A Tabela 2 mostra os resultados do fluxo coronariano basal e após a infusão de dipiridamol, notando-se que a RFC se encontra mais diminuída nos 6 pacientes com CMH quando comparado com os pacientes com HVE ($1,75 \pm 0,58$ vs $2,08 \pm 0,61$). Nos pacientes do grupo CMH foi detectado, também, fluxo de vasos intramurais, provavelmente colaterais, estando a RFC diminuída tanto nos vasos epicárdicos como nos vasos intramurais nos 6 pacientes nos quais foi injetado dipiridamol.

Tabela 1. Dados demográficos, dimensões e função das cavidades.

	CTRL	HVE	CMH	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Idade (anos)	48,38±9,52	53,32±10,07	47,42±14,04	<0,0001	0,20	<0,0001
Sexo (M, F)	11 M, 5 F	26 M, 8 F	15 M, 9 F	-	-	-
Volume AE (mL/m²)	27,00±9,6	33,1±11,3	48,1±22,9	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Diâmetro do AE (mm)	31,0±4,1	36,2±5,8	40,0±7,2	0,004	<0,0001	<0,0001
FEVE (%)	56,44±4,84	56,50±10,43	59,62±4,74	0,47	<0,0001	<0,0001
ÍndiceM (g/m²)	104,22±13,95	207,57±49,22	176,19±78,46	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Espessura Relativa	0,30±0,04	0,45±0,09	0,75±0,32	0,04	0,0006	0,006
SLG do VE (%)	-19,1±3,2	-17,5±2,8	-14,9±3,6	0,002	<0,0001	<0,0001
Onda E mitral (cm/s)	77,14±15,44	63,38±11,89	82,24±34,70	<0,0001	0,0014	<0,0001
Relação E/A	1,18±0,35	0,90±0,28	1,26±0,60	0,05	0,36	0,02
Onda e' tissular (cm/s)	13,60±2,99	10,33±2,30	7,36±2,95	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Relação E/e'	5,79±1,17	6,46±1,81	11,75±4,38	0,04	<0,0001	<0,0001
PAS (mmHg)	128,75±12,32	151,47±12,88	138,33±10,94	<0,0001	<0,0001	<0,0001
PAD (mmHg)	78,13±9,64	92,79±8,98	87,92±6,20	<0,0001	<0,0001	<0,0001

CTRL: indivíduos saudáveis; HVE: hipertrofia hipertensiva; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; AE: átrio esquerdo; SLG: strain longitudinal global do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ÍndiceM: índice de massa; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 2. Fluxo coronariano e reserva de fluxo coronário em indivíduos normais e pacientes com hipertrofia ventricular adquirida e com cardiomiopatia hipertrófica.

	CTRL	HVE	CMH	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
FC basal (bpm)	72,44±11,19	71,53±12,87	69,25±18,17	0,20	0,008	0,02
FC Dip (bpm)	78,94±10,68	77,88±12,84	69,00±16,97	0,16	<0,0001	<0,0001
Vmax basal (cm/s)	34,56±12,29	31,32±10,96	36,28±18,66	0,001	0,01	<0,0001
Vmax Dip (cm/s)	133,37±50,43	65,24±18,06	67,30±22,16	<0,0001	<0,0001	0,04
RFC VMax	3,86±0,31	2,08±0,61	1,75±0,58	<0,0001	<0,0001	0,06
VTI basal (cm)	16,66±6,85	13,14±3,58	17,97±4,86	<0,0001	0,05	<0,0001
VTI Dip (cm)	64,91±25,87	29,42±13,25	27,00±7,34	<0,0001	<0,0001	0,004
RFC VTI	3,91±0,18	1,99±0,71	1,54±0,17	<0,0001	<0,0001	0,005
Vmax Colat (cm/s)	-	-	60,22±29,31	-	-	-
Vmax Colat Dip (cm/s)	-	-	98,65±43,86	-	-	-
RFC Colat (Vmax)	-	-	1,66±0,44	-	-	-
VTI Colat basal (cm)	-	-	24,11±8,54	-	-	-
VTI Colat Dip (cm)	-	-	33,92±18,49	-	-	-
RFC Colat (VTI)	-	-	1,56±0,47	-	-	-

CTRL: indivíduos saudáveis; HVE: hipertrofia hipertensiva; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; FC: frequência cardíaca; Dip: dipiridamol; Vmax: velocidade máxima de coronária; RFC: reserva de fluxo coronariano; VTI: integral da velocidade; Colat: artéria colateral.

Discussão.

Os vasos epicárdicos de condutância percorrem a superfície do coração. Alguns poucos penetram na forma de perfurantes. Entre os vasos intramurais de resistência distingue-se um compartimento proximal pré-arteriolar com trajeto intramural, e um compartimento distal, arteriolar, conectado a uma extensa rede de capilares, na razão de um capilar para cada fibra miocárdica, dispostos em série e em paralelo. Existem cerca de 4 mil capilares por mm² de miocárdio. Por sua vez, os capilares conectam-se às veias pós-capilares, seguidas pelas vênulas e pelas veias epicárdicas que desembocam no seio coronário. Existem, ainda, vasos de circulação colateral, desprovidos de fibras musculares, formando uma extensa rede anastomótica conectando os diversos compartimentos vasculares e com percurso intramural, da região epicárdica para a endocárdica, normalmente em estado não funcional ⁽¹²⁾.

A resistência oferecida à passagem do fluxo coronariano é distribuída percentualmente da seguinte forma: vasos epicárdicos <5%, vasos pré-arteriolar 30%, compartimento distal (arteriolar) 40% da resistência total, capilares oferecem grande resistência individual, mas devido à sua disposição em paralelo, a rede capilar é a que oferece a menor resistência de todo o sistema ⁽¹³⁾. A rede venosa oferece aproximadamente 7% da resistência coronária total. Os vasos de circulação colateral podem ser funcionalizados em situações agudas (isquemia, aumento súbito da demanda ou aumento da massa miocárdica). Desprovidos de camada muscular não sofrem processo de contração e parecem ter importante papel no equilíbrio do fluxo entre os diversos territórios coronarianos. Seu número diminui com a idade ⁽¹⁴⁾. Noventa por cento do volume sanguíneo contido pelo miocárdio (12 mL/100 g de músculo) está contido no leito capilar.

Como o coração trabalha em regime quase que exclusivamente aeróbico com excepcional capacidade de extração do O₂, têm limitada capacidade anaeróbica. Por este motivo, a diminuição da oferta de O₂ desencadeia uma rápida cascata isquêmica que pode culminar com arritmia e parada cardíaca. Devido a estas características, a reduzida reserva miocárdica (<25%) faz necessária uma constante auto regulação, capaz de aumentar em até 5 vezes o fluxo coronário para suprir as necessidades. Como o miocárdio responde imediatamente ao aumento da demanda de O₂ com aumento proporcional do fluxo, este aumento (hiperemia), ou RFC, é mediado por fatores mecânicos e metabólicos. Entre os fatores mecânicos, a compressão exercida pelos miócitos sobre os vasos durante a sístole é maior na região subendocárdica, onde o diâmetro dos vasos intramurais diminui em cerca de 20% durante a sístole sem alteração do

diâmetro dos vasos subepicárdicos ⁽¹⁵⁾. Isto determina um regime de fluxo bifásico com predomínio diastólico, com componente sistólico menor e importante componente diastólico, formado por uma primeira fase de aumento rápido (fase de capacitância, destinado a preencher rapidamente os vasos que foram esvaziados durante a fase de compressão) seguido de uma rampa descendente mais lenta (de perfusão) cuja inclinação depende do tônus vascular (ver este aspecto na Figura 1).

Os fatores metabólicos regulam a atividade miogênica dos vasos com liberação de substâncias vasodilatadoras (adenosina, canais de K^+_{ATP} , óxido nítrico, dentre os principais). O mecanismo de auto regulação mantém a perfusão coronária constante nos diversos compartimentos apesar das variações da pressão. Assim a pressão nas artérias epicárdicas é de aproximadamente 90 mmHg, na rede arteriolar 45 mmHg, na rede capilar 30 mmHg e nas vênulas 5 mmHg. O sistema nervoso autônomo também cumpre importante papel na auto regulação do fluxo coronariano, principalmente durante o aumento da demanda (exercício) quando a estimulação simpática provoca vasodilatação mediada pelos receptores β -adrenérgicos e vasoconstrição mediada pelos receptores α -adrenérgicos. O endotélio também contribui de forma importante na auto regulação do fluxo coronariano.

A RFC, então, é a capacidade de vasodilatação dos vasos intramurais de aumentar o fluxo e a perfusão miocárdica quando há aumento do consumo de O_2 , ou seja, o quociente entre a velocidade ou volume do fluxo na máxima hiperemia e no estado de repouso. Em condições normais, a RFC aumenta entre 2 e 5 vezes em relação ao fluxo basal.

Alguns fatores podem alterar estes mecanismos, seja por estenose de vasos epicárdicos (doença arterial coronária), alterações da microcirculação (diabetes) ou mesmo na hipertrofia ventricular, como será visto a seguir.

Na hipertrofia ventricular o mecanismo é diferente entre as distintas formas:

Pacientes com hipertrofia ventricular secundária (hipertensão arterial sistêmica) com espessura das paredes, em geral ≤ 15 mm, apresentam fluxo coronariano diminuído em repouso, com diminuição da RFC, podendo assim estes pacientes apresentar isquemia miocárdica sem obstrução de coronárias quando há aumento do débito cardíaco (isquemia relativa). O mecanismo dessa diminuição deve-se ao aumento da resistência extravascular causada pelo incremento da massa miocárdica, pelo aumento da fibrose perivascular e pela diminuição da densidade de capilares por área de músculo, cuja redução é proporcional ao aumento do volume dos miócitos. Alguns autores ^(16, 17) sugerem que contribui para a redução do fluxo coronariano basal nos ventrículos hipertróficos a disfunção microvascular e a disfunção diastólica. Estes pacientes apresentam, de forma predominante, aumento da massa ventricular com cavidades de dimensões normais (hipertrofia concêntrica).

Pacientes com hipertrofia ventricular mais severa, em geral causada por mutação sarcomérica, com espessura das paredes ≥ 17 mm apresentam predomínio do aumento da espessura relativa das paredes, com cavidades ventriculares esquerdas de dimensões mais reduzidas que no grupo com hipertrofia secundária, observando-se, também, maior fração de ejeção, embora com menor strain longitudinal global. Neste grupo, os parâmetros de função diastólica mostram relação E/e' significativamente maior, o que associado com maior dimensão e volume do AE indicam maior aumento da pressão de enchimento do VE. Observa-se maior velocidade do fluxo coronário basal, principalmente quando comparado com o grupo HVE, provavelmente devido ao maior consumo de O_2 em condições basais. Como os vasos de resistência intramurais são incapazes de se dilatar para suprir o aumento da massa miocárdica devido a apresentarem hipertrofia da camada média e hiperplasia da íntima que reduzem a sua luz, aparentemente os vasos de circulação colateral tornam-se funcionais, passando a apresentar fluxo detectável pelo Doppler. Estes vasos, localizados nas regiões com maior hipertrofia, desprovidos de camada muscular, apresentam fluxo sistólico predominantemente retrógrado devido à compressão muscular e fluxo diastólico anterógrado com velocidades aumentadas, sugestivos de hiperfluxo. É importante salientar que o fluxo coronariano retrógrado encontrado nas estenoses de vasos epicárdicos se acompanha de fluxo diastólico diminuído, observado apenas nas artérias

epicárdicas, não sendo habitualmente observado fluxo de vasos intramurais. Nos pacientes com CMH o fluxo de vasos intramurais apresenta velocidades normais ou elevadas (observar este aspecto na Figura 1). Apesar do aumento da velocidade, observa-se, entretanto, diminuição da RFC, tanto nos vasos epicárdicos como nos vasos intramurais.

Estas características observadas no fluxo coronariano parecem corroborar as diferenças entre os grupos analisados: pacientes hipertensos com HVE parecem apresentar distribuição mais homogênea da hipertrofia, com menor espessura das paredes e cavidades de dimensões maiores, cuja RFC está diminuída em menor grau, quando comparado com pacientes com CMH, que apresentam distribuição segmentar da hipertrofia com desarranjo miofibrilar que altera a fisiologia dos vasos intramurais diminuindo sua capacidade de vasodilatação, produzindo aparente funcionalização de vasos colaterais que apresentam hiperfluxo regional e maior diminuição da RFC.

Durante o exame com dipiridamol nenhum paciente ou controle apresentou sinais de isquemia miocárdica, mas houve queixa de desconforto respiratório em 71% dos casos (12 do grupo CTRL, 15 do grupo HVE e 14 do grupo CMH), com taquipneia, falta de ar e sibilos expiratórios, melhorando após administração de aminofilina.

Importante salientar que vários estudos⁽¹⁸⁻²⁰⁾ enfatizam o valor prognóstico da RFC em pacientes com hipertrofia miocárdica, estando considerada sua diminuição como forte preditor de complicações cardiovasculares: ocorrência de fibrilação atrial, arritmias sustentadas, progressão da insuficiência cardíaca e morte de causa cardíaca.

Limitações.

As principais limitações do estudo são a dificuldade técnica de se registrar adequadamente o fluxo da artéria descendente anterior da coronária esquerda devido à translação que sofre o coração durante o ciclo cardíaco e às próprias condições torácicas dos pacientes, assim como o reduzido número de pacientes estudados, principalmente portadores de cardiomiopatia hipertrófica, o que faz necessário estudos em maior escala para consolidar as observações aqui apresentadas.

Conclusão.

Quando é utilizada a técnica adequada, o estudo da circulação coronariana com Doppler transtorácico é possível tanto em indivíduos normais como em pacientes com hipertrofia, seja esta secundária ou genética. Pacientes com hipertrofia secundária por hipertensão arterial sistêmica e pacientes com cardiomiopatia hipertrófica por mutação sarcomérica apresentam RFC inferior ao valor normal após infusão de dipiridamol, mais evidente, entretanto, na cardiomiopatia hipertrófica. Os pacientes com cardiomiopatia hipertrófica mostram, também, fluxo em vasos intramurais dilatados, provavelmente colaterais, visualizados nos segmentos mais hipertróficos, com RFC inferior ao valor normal e, caracteristicamente, com abolição do fluxo anterógrado sistólico, permanecendo o fluxo diastólico anterógrado e com velocidade aumentada nesses vasos. Isto sugere hiperfluxo basal mediado por colaterais, provocado pela incapacidade de vasodilatação das arteríolas intramurais. Este aumento da circulação intramural não foi observado em indivíduos do grupo CTRL e nos pacientes do grupo HVE, apenas nos pacientes com CMH.

Referências bibliográficas.

1. Martins JACT. Fisiopatologia da circulação coronária e perfusão do miocárdio. Ecocardiografia de contraste do miocárdio e Doppler transtorácico. (Dissertação [Doutorado em Medicina]). Lisboa: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa; 2008.

2. Chilian WM, Eastham CL, Marcus ML. Microvascular distribution of coronary vascular resistance in beating left ventricle. *Am J Physiol.* 1986; 251:H779-H788.
3. Kayar SR, Weiss HR. Capillary recruitment and heterogeneity of perfused capillary distribution in dog myocardium. *Microcirc Endothelium Lymphatics.* 1991; 7(1-3):77-108.
4. Schaper W, Ito WD. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. *Circ Res* 1996; 79(5):911-919.
5. Castillo JMD, Herszkowicz N, Hotsumi RS, Vaz CLVB, Moras Jr W, Cortese MDS. Avaliação da microcirculação coronariana em pacientes com hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. *Rev Bras Ecocardiogr.* 2007; 20(1):34-42.
6. Spaan JAE. Mechanical determinants of myocardial perfusion. *Basic Res Cardiol.* 1995; 90:89-102.
7. Isaaq K, Bruntz JF, Paris D, Etchevenot G, Aliot E. Abnormal coronary flow velocity pattern in patients with left ventricular hypertrophy, angina pectoris, and normal coronary arteries: A transesophageal Doppler echocardiographic study. *Am Heart J.* 1994; 128:500-510.
8. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, Camici PG, Dorobantu M, Duncker DJ, et al. Coronary vascular regulation, remodeling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2015; 36:3134-3146.
9. Kawada N, Sakuma H, Yamakado T, Takeda K, Isaka N, Nakano T, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: MR measurement of coronary blood flow and vasodilator flow reserve in patients and healthy subjects. *Radiol.* 1999; 211:129-135.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1-39.
11. Castillo JMD, Herszkowicz N, Santos EM, Borges FAM, Solórzano JA, Cortese MDS. Fluxo das artérias coronárias obtido pelo Doppler transtorácico. *Rev Bras Ecocardiogr* 2004; 17(1):21-27.
12. Ishikura F, Otani K, Kayano H, Toshida T, Iwata A, Asanuma T, et al. Quantitative assessment of microcollateral recruitment during coronary occlusion using real-time intravenous myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(2):139-145.
13. Provenza DV, Scherlis S. Coronary circulation in dog's heart. *Circ Res* 1959; 7(3):318-324.
14. Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, Nakatani D, Mizuno H, Shimizu M, et al. Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:28-34.
15. Chilian WM, Marcus LM. Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. *Circ Res* 1982; 50:775-781.
16. Camici PG, Olivetto I, Rimoldi OE. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52(4):857-864.
17. Galderisi M, Cicala S, De Simone L, Caso P, Petrocelli A, Pietropaolo L, et al. Impact of myocardial diastolic dysfunction on coronary flow reserve in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Ital Heart J* 2001; 2(9):677-684.
18. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. Prognostic implications of coronary flow reserve of left anterior descending coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008; 102:1718-1723.
19. Nemmes A, Balazs E, Soliman OII, Sepp R, Csanady M, Forster T. Long-term prognostic value of long term coronary flow velocity reserve in patients with hypertrophic cardiomyopathy: 9 year follow-up results from SZEGED study. *Heart Vessels* 2009; 24:352-356.
20. Ciampi Q, Cortigiani L, Tesic M, Beleslin B, Rigo F, Djorkievic-Dikic, et al. Abstract 17976: Functional correlates and prognostic value of coronary flow velocity reserve by vasodilator stress echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2016; 134:A17976.