

Avaliação da Área em Risco e Tamanho do Infarto pela Ecocardiografia com Contraste e Perfusão Miocárdica em Tempo Real em um Modelo Experimental de Infarto e Reperusão Coronariana

(Vencedor do Prêmio Jonas Talberg do XIV Congresso Brasileiro de Ecocardiografia 2002)

Paulo Magno Martins Dourado, Jeane Mike Tsutsui, Antonio Carlos Palandri Chagas, Wilson Mathias Junior, Samira Morhy Borges Leal, José L. Andrade, Protásio Lemos Da Luz

RESUMO

Objetivos: Este estudo foi realizado para avaliar as área em risco, tamanho do infarto e área de miocárdio atordoado em um modelo experimental de oclusão coronariana e reperusão, utilizando a ecocardiografia com contraste e perfusão miocárdica em tempo real (ECMTR). **Fundamento:** A diferenciação entre o miocárdio atordoado e infartado por um método não-invasivo tem importantes implicações clínicas. A ECMTR é uma técnica recente que permite a avaliação simultânea da contração e perfusão miocárdicas em tempo real. **Método:** Dezesseis cães foram submetidos a 180 minutos de oclusão coronariana seguidos por 30 minutos de reperusão. As áreas com defeito de contração segmentar (ADC) e a defeito de perfusão miocárdica (ADP) foram planimetradas no estado basal, durante a oclusão e após a reperusão coronariana. As áreas em risco e infarto pela ECMTR foram comparadas, respectivamente, às áreas determinadas pela coloração com azul de Evans e cloreto de trifetil-tetrazólio (CTT). O miocárdio atordoado foi definido como área com ADC residual e perfusão miocárdica normal após a reperusão coronariana. **Resultados:** Durante a oclusão coronariana a ADC ($5,52 \pm 1,14 \text{ cm}^2$) foi maior do que a ADP ($3,71 \pm 1,45 \text{ cm}^2$, $p = 0,004$). Após reperusão, observou-se manutenção da ADC ($5,45 \pm 1,41 \text{ cm}^2$, $p = 0,43$ vs oclusão) e redução da ADP ($1,51 \pm 1,29 \text{ cm}^2$; $p = 0,0004$ vs oclusão). Houve boa correlação ($r = 0,71$; $p = 0,002$) entre a área de infarto determinada pela ECMTR ($1,51 \pm 1,29 \text{ cm}^2$) e pelo CTT ($1,99 \pm 1,23 \text{ cm}^2$; $p = 0,29$). A área em risco estimada pela ECMTR ($4,58 \pm 1,30 \text{ cm}^2$) foi menor que a determinada pelo azul de Evans ($6,01 \pm 0,91 \text{ cm}^2$, $p = 0,015$) embora tenha havido boa correlação entre as medidas ($r = 0,73$; $p = 0,03$). A área de miocárdio atordoado pela ECMTR foi $4,00 \pm 0,29 \text{ cm}^2$. **Conclusões:** A análise simultânea da contração e perfusão miocárdicas pela ECMTR permitiu adequada definição da área de miocárdio atordoado e infartado após a reperusão coronariana, porém subestimou a área em risco quando comparada à coloração tecidual.

Instituições:

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil

Correspondência:

Paulo Magno Martins Dourado
Unidade Clínica de Aterosclerose - Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 44
CEP 05403-900 • São Paulo, Brasil
fone: (55-11) 3069-5352 • fax: (55-11) 3034-2098
e-mail: paulodourado@ig.com.br

Descritores:

Ecocardiografia com contraste, Miocárdio atordoado, Miocárdio infartado.

Abreviações:

ADA = artéria coronária descendente anterior
ADC = área com defeito de contração segmentar
ADP = área com defeito de perfusão miocárdica
CTT = cloreto de trifetil-terazólio
ECMTR = ecocardiografia com contraste e perfusão miocárdica em tempo real
IECS = índice de escore de contração segmentar.

INTRODUÇÃO

Após a restauração do fluxo sangüíneo para uma região submetida a uma oclusão coronariana aguda, a reperusão ao leito pós-isquêmico é complexa e variável¹⁻⁴. Apesar de o fluxo sangüíneo para regiões previamente isquêmicas mas com miocárdio viável retornar ao normal, a contração miocárdica pode permanecer alterada

devido à presença de miocárdio atordoado⁵. A capacidade para diferenciar se a disfunção regional ventricular esquerda é secundária ao miocárdio atordoado ou necrótico é de grande importância clínica.

A ecocardiografia com contraste permite a detecção de sinais ultra-sônicos provenientes das microbolhas contidas na microcirculação coronariana, sendo assim um método não-invasivo de avaliação da perfusão miocárdica⁶. Vários estudos validaram seu uso em pacientes com doença arterial coronariana^{3,4,7-9}. Entretanto, as técnicas de ecocardiografia com contraste até então disponíveis utilizando imagem harmônica intermitente demonstraram importantes limitações referentes à análise da contração segmentar e o tempo requerido para a aquisição das imagens^{6,9,10}.

A ecocardiografia com contraste e perfusão miocárdica em tempo-real (ECMTR) é uma técnica recente que utiliza baixa energia ultra-sônica e permite a avaliação simultânea das alterações da contração e perfusão miocárdicas^{11,12,13}. Embora alguns estudos tenham utilizado a ECMTR para detectar estenoses coronárias, existem poucos dados com relação à sua aplicação no contexto da isquemia miocárdica aguda^{13,14,15}. Este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a área em risco, o tamanho do infarto e a área de miocárdio atordoado utilizando a ECMTR em um modelo experimental de oclusão e reperfusão coronariana.

MÉTODOS

Preparação animal e protocolo de estudo

Os experimentos foram realizados de acordo com as normas de utilização de animais em pesquisa da *American Heart Association*. Dezesesseis cães pesando $17,5 \pm 3,6$ Kg foram anestesiados, entubados e ventilados mecanicamente. O coração foi exposto em berço pericárdico pela realização de toracotomia lateral esquerda e a artéria coronária descendente anterior (ADA) foi dissecada imediatamente após a origem de seu primeiro ramo diagonal e individualizada. Um fluxômetro eletromagnético (Transonic Systems, Inc) foi

colocado em seu terço inicial e, durante o período de oclusão, um oclusor arterial atraumático foi posicionado imediatamente após o fluxômetro. Um cateter 7F foi posicionado na artéria carótida esquerda para monitorização contínua da pressão arterial (Biopac Systems, Califórnia, EUA) e um outro cateter foi introduzido na veia jugular para a infusão de drogas e contraste ecocardiográfico. Os cães foram submetidos à oclusão da ADA por 180 minutos seguidos de reperfusão coronariana. A ECMTR foi realizada em estado basal, quando estabilidade hemodinâmica havia sido alcançada, aos 180 minutos de oclusão da ADA e após 30 minutos de reperfusão. Dados hemodinâmicos e fluxo sanguíneo coronariano epicárdico foram adquiridos simultaneamente à aquisição da ECMTR.

Ecocardiografia com contraste miocárdico

As imagens ecocardiográficas foram adquiridas utilizando um transdutor de 4-2 MHz (HDI 5000 - Philips Medical Systems Company, Bothell, EUA) no eixo apical longitudinal. Uma interface de látex foi colocada entre o transdutor e o coração para otimizar as imagens. Após os ajustes iniciais de imagem, incluindo baixo índice mecânico (usualmente 0,1), ganho e densidade de linha, os parâmetros eram mantidos constantes para cada experimento. Um pulso ultra-sônico com índice mecânico elevado (*flash*) foi utilizado no pico de intensidade do contraste para a destruição das microbolhas, permitindo a observação subsequente da reperfusão miocárdica (*Figura 1*)^{10,16}. O agente de contraste utilizado foi o *Perfluoro-carbon-Exposed Dextrose Albumin* (PESDA), constituído por microbolhas contendo gás decafluorobutano envoltas por uma membrana de albumina, com um tamanho médio de 3-5 microns, e concentração de 10^9 microbolhas/ml¹⁷. A ECMTR foi realizada utilizando infusão contínua de 0,1 ml/Kg de PESDA diluídos em 80 ml de solução salina normal, e infundido à taxa de 2-4 ml/min.

A função segmentar foi avaliada visualmente com determinação do índice de escore de contração

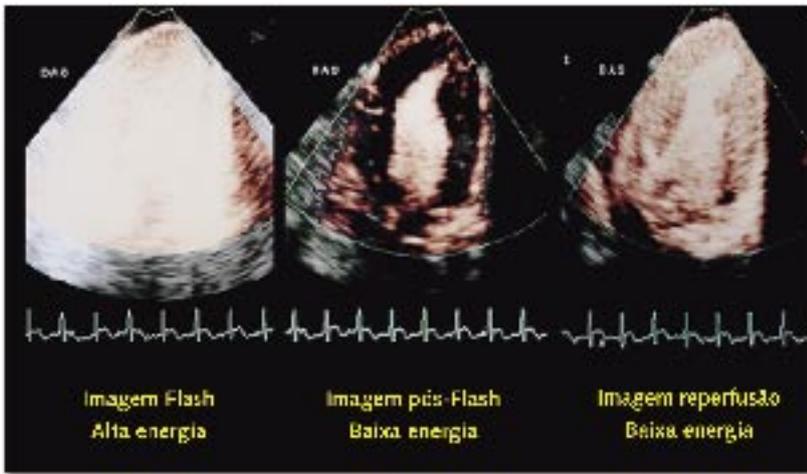


Figura 1. Exemplo de ECMTR demonstrando imagem "flash" com índice mecânico elevado causando a destruição das microbolhas (esquerda), ausência do contraste miocárdico na imagem pós-flash (centro) e imagem de reperfusão miocárdica completa e homogênea (direita).

segmentar (IECS)¹⁸. Após o *flash*, avaliou-se a perfusão miocárdica e um único quadro ao final da diástole foi utilizado para a planimetria da área com alteração de contração segmentar (ADC) e área com defeito de perfusão miocárdica (ADP) no momento da máxima reperfusão. As espessuras miocárdicas do septo interventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo foram medidas nas espécies anatômicas, e foram comparadas às medidas do ecocardiograma bidimensional para se obter as melhores correlações entre a peça anatômica e o corte ecocardiográfico.

A área em risco foi definida pela ECMTR como a ADP aos 180 minutos de oclusão e em nove cães foi comparada com o miocárdio em risco determinado pela coloração com azul de Evans. O tamanho do infarto foi considerado pela ECMTR como a ADP residual após a reperfusão, e foi comparado com a área de necrose miocárdica determinada pela coloração com 2,3,5 cloreto de trifetil-tetrazólio (CTT)¹⁹. O miocárdio atordoado foi definido como a área que permaneceu com ADC, porém com perfusão normal após o restabelecimento de fluxo da ADA, com ausência de infarto confirmado pela coloração tecidual. A área de miocárdio atordoado foi calculada como a diferença entre a ADC e a ADP após a reperfusão.

As imagens foram gravadas em vídeo-teipe e em

disco óptico para posterior análise. Todas as medidas foram realizadas por dois observadores independentes e que não conheciam os dados das análises morfológicas. A variabilidade interobservador foi calculada em todos os cães.

Definição anatômica das áreas de risco e infarto

Ao término do protocolo os cães foram sacrificados com a injeção intravenosa de duas ampolas de cloreto de potássio e os corações foram excisados. A ADA foi então ocluída no mesmo local onde era

posicionado o ocluidor e canulada distalmente à oclusão. Em nove cães o corante azul de Evans (1 mg/Kg) foi infundido por um cateter posicionado na artéria coronária direita e no tronco da artéria coronária esquerda e, simultaneamente, uma solução a 2% de CTT foi injetada na ADA. Desta forma as regiões não perfundidas pela ADA foram coradas pelo azul de Evans delimitando, como a área não corada, a região em risco suprida pela ADA. O coração foi então seccionado longitudinalmente e o corte correspondente à imagem ecocardiográfica foi incubado em uma solução de CTT a 370 C por 30 minutos. Esta técnica cora em vermelho brilhante o miocárdio viável e em tom pálido o tecido necrótico. As regiões que não mostraram coloração vermelho-brilhante, permanecendo em tom amarelo pálido, foram consideradas miocárdio necrótico^{20,21}. As imagens dos cortes anatômicos foram digitalizadas no computador e as áreas em risco (área não corada pelo azul de Evans) e necrótica (área não corada pelo CTT) foram então planimetradas.

Análise estatística

As variáveis contínuas e os dados de distribuição normal foram expressos como média \pm um desvio padrão (DP) e os dados qualitativos como proporção. As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste *t Student* pareado,

Tabela 1: DADOS HEMODINÂMICOS

	FC (bat/min)	PAM (mmHg)	Fluxo ADA (ml/min)
Basal	135,4±19,5#	93,0±19,2#	21,6±6,8#*
Oclusão ADA	122,2±31,5#*	91,7±23,1#	1,6±2,3*
Reperusão	116,5±33,1*	88,6±29,3#	20,3±8,2#*
P	# p=ns; *p<0,05	# p=ns	# p=ns; *p<0,05

Valores expressos como média ± DP. FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; ADA= artéria coronária descendente anterior.

análise de medidas repetidas de variância ou teste de Friedman, quando apropriado. A correlação entre os dados ecocardiográficos e anatômicos, bem como a variabilidade interobservador, foram realizadas por regressão linear utilizando-se do coeficiente de correlação de Spearman e análise de concordância como proposto por Bland e Altman. Um valor de $p < 0,05$ (bi-caudal) foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Análise técnica adequada da ADC e ADP foi obtida em todos os animais. Os dados hemodinâmicos estão demonstrados na Tabela 1. O fluxo epicárdico na ADA foi reduzido a quase zero durante a oclusão da ADA. No primeiro minuto após a reperusão observou-se um período de hiperemia reativa com um aumento de 2,3 vezes o fluxo basal na ADA ($50,8 \pm 22,0$ ml/min). Aos 30 minutos de reperusão o fluxo na ADA já tinha retornado aos níveis basais.

Em repouso, tanto a contração segmentar como a perfusão miocárdica eram normais em todos os cães. Imediatamente após a oclusão da ADA foram observadas ADC, que persistiram até a reperusão. O IECS foi de 1,0 em repouso, aumentando para $2,45 \pm 0,20$ durante a oclusão da ADA ($p < 0,05$ vs basal) e diminuindo para $1,95 \pm 0,32$ após a reperusão ($p < 0,05$ vs oclusão).

Durante a oclusão coronariana a ADC ($5,52 \pm 1,14$ cm²) foi maior que a ADP ($3,71 \pm 1,45$ cm²); $p < 0,001$. Após a reperusão, houve manutenção da ADC ($5,52 \pm 1,14$ cm² durante a oclusão e $5,45 \pm 1,41$ cm² após a reperusão; $p = 0,43$)

e uma redução significativa da ADP, de $3,71 \pm 1,45$ cm² para $1,51 \pm 1,29$ cm² após reperusão; $p = 0,0004$ (Figura 2).

Durante a oclusão da ADA as áreas com defeito perfusional (áreas em risco) geralmente apresentavam contornos bem definidos e extensão transmural. Por outro lado, após a reperusão as regiões com defeito residual de perfusão (áreas de infarto) apresentavam contornos irregulares e eram freqüentemente subendocárdicas (Figura 3).

Em nove cães a área em risco determinada pela ECMTR ($4,58 \pm 1,30$ cm²) foi menor do que a determinada pela anatomia patológica ($6,01 \pm 0,91$ cm²); $p = 0,015$. Assim, a ECMTR consistentemente subestimou a área em risco quando comparado com a coloração pelo azul de Evans. Entretanto, ocorreu uma boa correlação entre as duas medidas ($r = 0,73$; $p = 0,03$) (Figura 4).

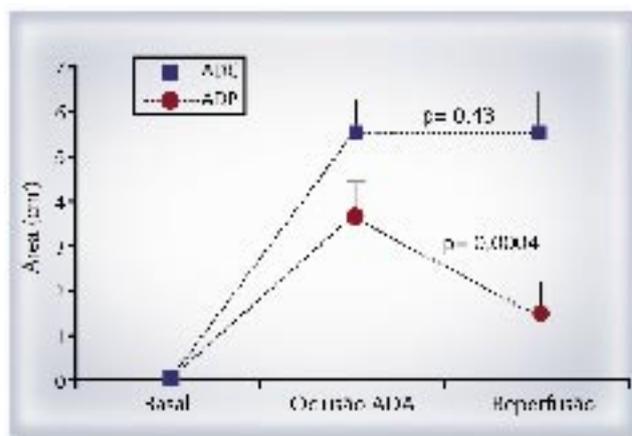


Figura 2. Áreas com alteração de contração segmentar (ADC) e de defeito de perfusão miocárdica (ADP) determinadas pela ECMTR nos períodos basal, aos 180 minutos de oclusão da ADA e aos 30 minutos de reperusão. Após a reperusão houve manutenção da ADC e redução da ADP.

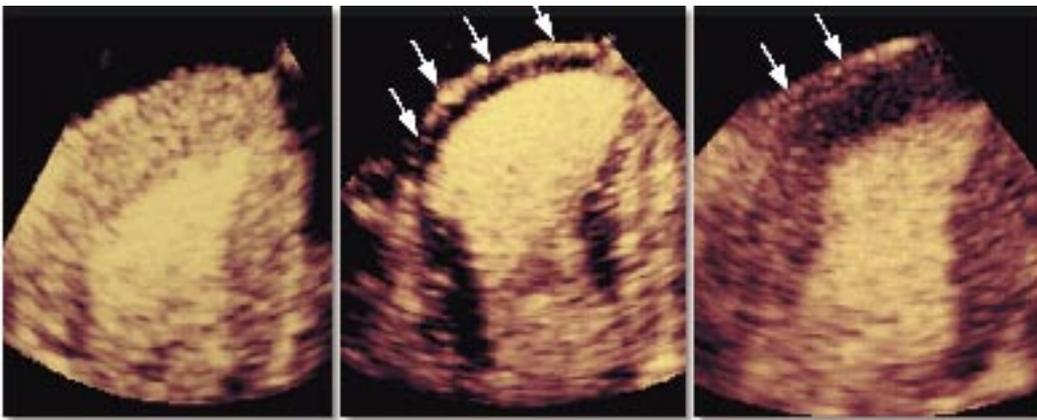


Figura 3. Exemplo representativo de ecocardiografia com contraste e perfusão miocárdica em tempo-real demonstrando perfusão miocárdica normal em repouso (esquerda) e a área em risco durante a oclusão da artéria coronária descendente anterior (setas) ao centro. Após 30 minutos de reperfusão coronariana houve uma nítida redução da área de defeito de perfusão, e a área infartada permaneceu restrita à região apical (direita).

Determinação do tamanho do infarto e do miocárdio atordoadado

O tamanho do infarto determinado pela ECMTR foi $1,51 \pm 1,29 \text{ cm}^2$ e a área necrótica determinada pela coloração com CTT foi $1,99 \pm 1,23 \text{ cm}^2$ ($p = 0,29$), com uma forte correlação linear entre estas duas medidas (área de necrose pelo CTT = $0,83 \times$ tamanho do infarto pela ECMTR + $0,73 \text{ cm}^2$; $r = 0,71$; $p = 0,002$), como demonstrado na *Figura 5*.

Após 30 minutos de reperfusão coronariana, a perfusão miocárdica no território da ADA foi restabelecida, exceto nas áreas infartadas.

Entretanto, estas regiões permaneceram com a contratilidade deprimida apesar da perfusão normal. A área de miocárdio atordoadado determinada pela ECMTR foi $4,00 \pm 0,29 \text{ cm}^2$. A coloração com CTT confirmou a ausência de infarto nesta área.

Variabilidade interobservador

Houve boa concordância entre os dois observadores para as medidas da área em risco ($r = 0,91$; $p < 0,001$), com uma diferença média de $-0,20$ ($-1,35$ a $0,95$) e para as medidas do tamanho do infarto ($r = 0,96$; $p < 0,001$), com uma diferença média de $-0,03$ ($-0,40$ a $0,34$).

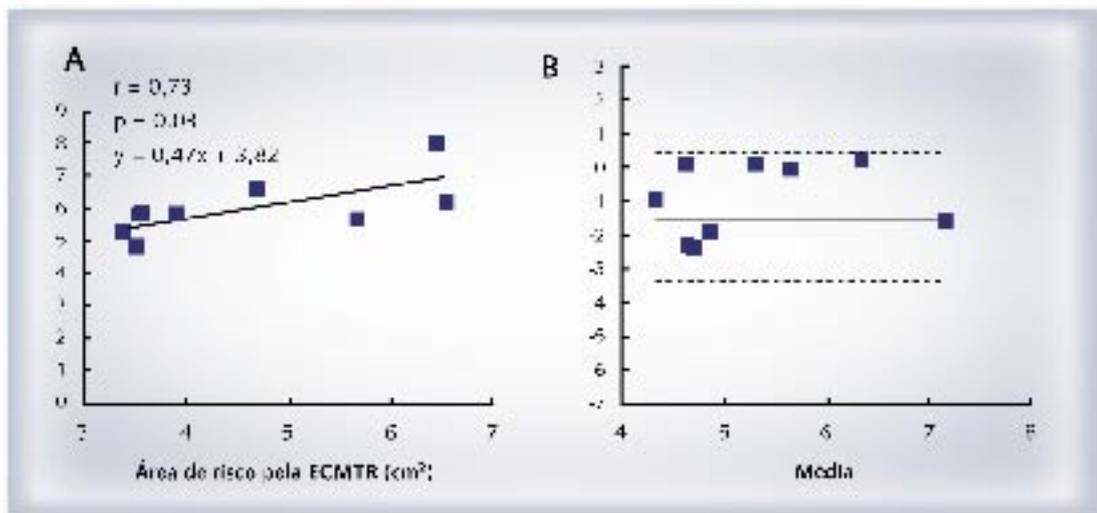


Figura 4. Correlação entre as áreas em risco determinadas pela coloração com azul de Evans e pela ECMTR (A) e distribuição dos dados pelo Bland-Altman mostrando a diferença média (linha sólida) e os limites da concordância (linhas pontilhadas) entre as áreas em risco determinadas pelos dois métodos (B).

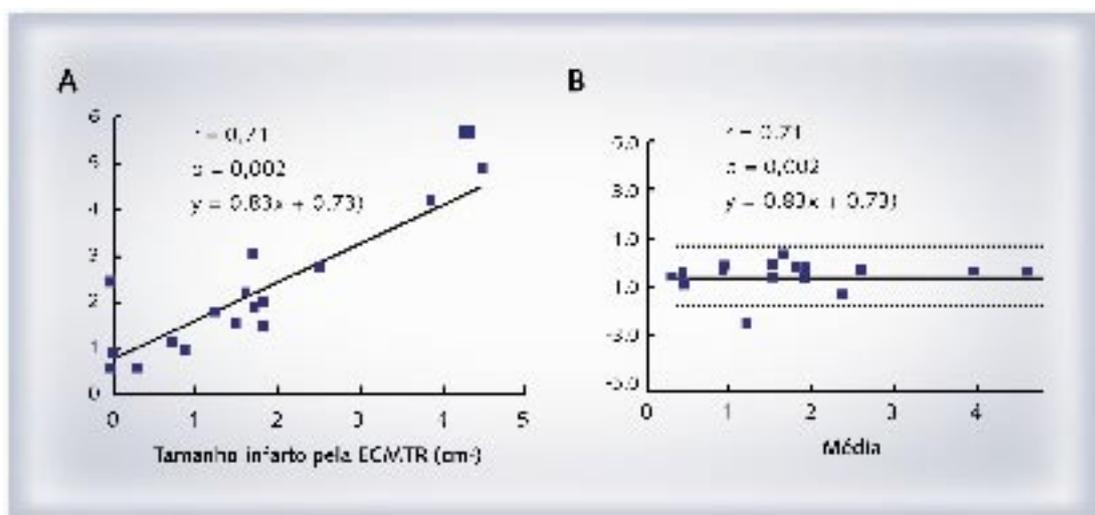


Figura 5. Correlação entre o tamanho do infarto determinado pela ECMTR e área necrótica determinada pela coloração com CTT (A) e distribuição dos dados pelo Bland-Altman mostrando a diferença média (linha sólida) e os limites da concordância (linhas pontilhadas) entre o tamanho do infarto determinado pelos dois métodos (B).

DISCUSSÃO

Embora existam alguns estudos demonstrando a utilização da ECMTR na detecção de defeitos de perfusão durante a isquemia miocárdica aguda, o valor da avaliação simultânea da função e perfusão miocárdicas em modelo experimental de infarto ainda não foi estabelecido¹²⁻¹⁵. Este estudo avaliou as mudanças progressivas que ocorrem com a contração e perfusão miocárdicas durante a oclusão coronariana e após a reperfusão, permitindo a diferenciação entre áreas com perfusão normal, áreas com fluxo dependente de circulação colateral e áreas não perfundidas. A ECMTR foi capaz de identificar o miocárdio atordoado e necrótico, com uma boa correlação com a área de necrose anatômica, porém subestimou a área em risco quando comparada à coloração tecidual.

A área em risco está diretamente relacionada ao tamanho final do infarto, que é também dependente da duração do período isquêmico, do fluxo colateral e eficácia da reperfusão^{4,22}. Portanto, a sua determinação é de grande importância clínica para a decisão terapêutica no infarto agudo do miocárdio. No presente estudo nós observamos que durante a oclusão da ADA a área com ADC foi maior que a ADP. Uma possível explicação para este achado é a presença de fluxo colateral dos leitos vasculares adjacentes permitindo algum

grau de perfusão miocárdica nas margens da área suprida pela artéria ocluída, e desta forma diminuindo o tamanho do defeito perfusional determinado pela ECMTR. Nossos achados são consistentes com estudos prévios indicando que a abertura da circulação colateral pré-existente, em oposição ao desenvolvimento de novos vasos, constitui uma fase precoce do desenvolvimento do fluxo colateral no miocárdio isquêmico²³⁻²⁵. É válido enfatizar que nós consideramos para a planimetria dos defeitos de perfusão pela ECMTR somente as áreas com total ausência de contraste miocárdico, sendo que as regiões com hipoperfusão ao redor da área central isquêmica não foram incluídas na medida da ADP.

Embora o fluxo sanguíneo miocárdico originado da circulação colateral possa não ser adequado para manter a contração miocárdica normal, este parece pode ser suficiente para manter a viabilidade tecidual durante a oclusão coronariana. É importante enfatizar que neste estudo a coloração tecidual foi realizada após a parada cardíaca, com infusão simultânea de azul de Evans no território perfundido pela artéria não ocluída e CTT no território da ADA, com a mesma pressão perfusional. A ausência de gradiente de perfusão entre o território isquêmico e o território normal evita a perfusão por circulação colateral na área em risco determinada pela coloração com azul de

Evans. Portanto, devemos considerar que a ADP durante a oclusão coronariana determinada pela ECMTR reflete de forma mais fidedigna a real área em risco para futura necrose.

Em áreas não supridas por fluxo colateral, a prolongada oclusão coronariana produz necrose miocárdica, provocando um dano irreversível ao nível microvascular²⁶. Se ocorrer reperfusão coronariana após um período de isquemia de forma espontânea, pelo tratamento trombolítico ou por angioplastia, uma quantidade variável do miocárdio pode ser salva. Estudos prévios demonstraram que a patência da artéria relacionada ao infarto e a reperfusão miocárdica não são necessariamente concordantes em humanos²⁷⁻²⁹. Mesmo com o restabelecimento do fluxo coronariano epicárdico, a perfusão miocárdica pode não estar presente (fenômeno de *low-reflow* ou *no-reflow*) devido à lesão microvascular, causada por debris ou edema miocárdico^{3,20}. A identificação da presença ou ausência de perfusão miocárdica pela ECMTR no período pós-infarto agudo do miocárdio pode oferecer importantes vantagens sobre a simples avaliação da patência da artéria relacionada ao infarto pela angiografia, e predizer a melhora funcional do ventrículo esquerdo assim como o posterior remodelamento ventricular^{30,31}.

No período imediatamente após o infarto agudo, o miocárdio reperfundido contém uma mistura de tecido necrótico e tecido atordoado e viável²⁶. Neste estudo nós demonstramos que após a reperfusão a contração miocárdica permaneceu alterada, com manutenção da ADC quando comparada ao período de oclusão. Por outro lado, ocorreu uma significativa redução da ADP, com detecção de reperfusão miocárdica em áreas de miocárdio atordoado e manutenção do defeito perfusional somente nas áreas necróticas, o que foi confirmado pela anatomia patológica. Em nosso estudo nós observamos que a ECMTR realizada 30 minutos após a reperfusão coronariana identificou corretamente o tamanho do infarto. Somente três cães apresentaram discreta subestimativa da área de infarto pela ECMTR, provavelmente devido

à presença de hiperemia reativa. Portanto, a análise simultânea de contração e perfusão pela ECMTR foi capaz de demonstrar a presença de miocárdio atordoado (manutenção de alteração da contração segmentar com perfusão normal) e miocárdio infartado (ausência de perfusão e depressão contrátil).

Limitações do estudo

A avaliação ecocardiográfica e por coloração tecidual foi realizada utilizando um único plano tomográfico, que foi considerado representativo de todo o ventrículo esquerdo. Conseqüentemente, as medidas obtidas no presente estudo representam uma estimativa da real extensão da área em risco, miocárdio atordoado e infartado. Entretanto, estudos prévios em animais demonstraram que as medidas obtidas pela ecocardiografia utilizando apenas um plano representam uma boa estimativa da área global do miocárdio acometido^{22,32}.

Uma outra limitação é que a avaliação visual qualitativa pode levar a erros na interpretação das áreas com hipoperfusão e ausência de perfusão pela ECMTR, que é baseada na avaliação do re-preenchimento do contraste após a total destruição das microbolhas por um pulso de alta energia ultra-sônica. A avaliação do fluxo sangüíneo miocárdico por análise quantitativa poderia diferenciar áreas com muito baixo fluxo de áreas sem fluxo. Em nosso estudo o tamanho do infarto foi determinado quando ocorria o completo re-preenchimento do contraste das áreas normais, porém é possível que regiões hipoperfundidas tenham sido incluídas na planimetria da ADP. Entretanto, nossos achados apresentaram uma boa correlação com a área necrótica determinada pela coloração com CTT, demonstrando que a análise visual foi adequada para a determinação do tamanho do infarto.

Implicações Clínicas

A definição da eficácia da terapia de reperfusão, bem como da extensão da lesão residual microvascular traz valiosas informações para o

manuseio clínico de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Já foi demonstrado que a presença de fluxo microvascular preservado no período de pós-reperusão está associado com uma menor quantidade de fibrose e um menor remodelamento ventricular³³⁻³⁶. Assim, a detecção do miocárdio disfuncionante, porém viável pela ECMTR apresenta importantes implicações clínicas e prognósticas.

Nossos resultados demonstram que, no contexto do infarto agudo, a ECMTR é um método não-invasivo capaz de identificar o miocárdio em real risco de lesão irreversível devido a fluxo sanguíneo inadequado, assim como diferenciar o miocárdio atordado e necrótico após a reperusão coronariana podendo ser de grande valor na avaliação de pacientes com síndrome coronariana aguda.

MIOCARDIAL CONTRAST ECHOCARDIOGRAPHY USING REAL TIME MYOCARDIAL PERFUSION FOR DETECTION OF STUNNED AND INFARCTED MYOCARDIUM IN A CANINE MODEL OF INFARCTION AND REPERFUSION.

ABSTRACT

Aims: This study was undertaken to evaluate the risk area, infarct size and stunned myocardium in an experimental model of coronary occlusion and reperfusion using real-time myocardial contrast echocardiography (RTMCE). **Background:** Non-invasive distinction between stunned and infarcted myocardium has important clinical value. RTMCE is an emerging technique with the potential to assess myocardial perfusion and function simultaneously and in real-time. **Methods:** Sixteen dogs underwent 180 minutes of coronary occlusion followed by 30 minutes of reperfusion. We planimeted the wall motion abnormality (WMA) and perfusional myocardial defect (PMD) areas at baseline, during coronary occlusion and after reperfusion. Risk area and infarct size determined by RTMCE were compared, respectively, to Evans blue and triphenyl-tetrazolium chloride (TTC) staining. Stunned myocardium was defined as the area with residual WMA but normal myocardium perfusion after reperfusion. **Results:** During coronary occlusion the WMA area ($5.52 \pm 1.14 \text{ cm}^2$) was greater than PMD area ($3.71 \pm 1.45 \text{ cm}^2$; $p = 0.004$). After reperfusion, there was maintenance of WMA ($5.45 \pm 1.41 \text{ cm}^2$; $p = 0.43$ vs occlusion) and reduction of PMD ($1.51 \pm 1.29 \text{ cm}^2$; $p = 0.0004$ vs occlusion). There was a good concordance between infarct size as determined by RTMCE and by TTC ($1.51 \pm 1.29 \text{ cm}^2$ vs $1.99 \pm 1.23 \text{ cm}^2$; $p = 0.29$) $r = 0.71$; $p = 0.002$. Risk area determined by RTMCE ($4.58 \pm 1.30 \text{ cm}^2$) was lower than Evans blue staining ($6.01 \pm 0.91 \text{ cm}^2$; $p = 0.015$), with a good correlation between measurements ($r = 0.73$; $p = 0.03$). Stunned myocardium area defined by RTMCE was $4.00 \pm 0.29 \text{ cm}^2$. **Conclusions:** Simultaneous analysis of myocardial function and perfusion with RTMCE allows for accurate determination of stunned and infarcted myocardium. Risk area was underestimated by RTMCE.

KEY WORDS: Contrast echocardiography, Stunned myocardium, Myocardial infarction.

Abbreviations and Acronyms: LAD= left anterior descending coronary artery; MCE= myocardial contrast echocardiography; RTMP= real time myocardial perfusion; PMD= perfusional myocardial defect área; TTC= triphenyl tetrazolium chloride; VMD= wall motion defect area.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kaul S, Villanueva FS. Is the determination of myocardial perfusion necessary to evaluate the success of reperfusion when the infarcted related artery is open? *Circulation* 1992;**85**:1942-4.
- Vanhaecke J, Flameng W, Borgers M, Jang IK, Van de Werf F, De Geest H. Evidence for decreased coronary flow reserve in viable postischemic myocardium. *Circ Res* 1990;**67**:1201-10.
- Johnson WB, Malone SA, Pantely GA, Anselone CG, Bristow JD. No reflow and extent of infarction during maximal vasodilation in porcine heart. *Circulation* 1988;**78**:462-72.
- Kemper AJ, O'Boyle JE, Cohen CA, Taylor A, Parisi AF. Hydrogen peroxide contrast echocardiography: quantification in vivo of myocardial risk area during coronary occlusion and of the necrotic area remaining after myocardial reperfusion. *Circulation* 1984;**70**:309-7.1.
- Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;**56**:978-85.
- Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: 15 years of research and development. *Circulation* 1997;**96**:3745-60.
- Armstrong WF, Mueller TM, Kinney EL, Tickner EG, Dillon JC, Feigenbaum H. Assessment of myocardial perfusion abnormalities with contrast-enhanced two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982;**66**:166-73.
- Tei C, Sakamaki T, Shah P, Meerbaum S, Shimoura K, Kondo S et al. Myocardial contrast echocardiography: a reproducible technique of myocardial opacification for identifying regional perfusion deficits. *Circulation* 1983;**67**:585-93.
- Villanueva FS, Glasheen WP, Skelenar J, Kaul S. Characterization of spatial patterns of flow within the reperfused myocardium by myocardial contrast echocardiography; implications for determining extent of myocardial salvage. *Circulation* 1993;**88**:2596-606.
- Becker H, Burns P. Handbook of contrast echocardiography: left ventricular function and myocardial perfusion. New York; Springer-Verlag Publishers 2000.
- Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998;**97**:473-83.
- Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfield D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:748-53.

13. Masugata H, Peters B, Lafitte S, Strachan GM, Ohmori K, De Maria AN. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary stenosis by real-time myocardial contrast echo refilling curves. *J Am Coll Cardiol* 2001;**37**:262-9.
14. Lafitte S, Masugata H, Peter B, Togni M, Strachan M, Kwan OL et al. Comparative value of dobutamine and adenosine stress in the detection of coronary stenosis with myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2001;**103**:2724-30.
15. Lafitte S, Higashiyama A, Masugata H, Peters B, Strachan M, Kwan OL et al. Contrast echocardiography can assess risk area and infarct size during coronary occlusion and reperfusion: experimental validation. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1546-54.
16. Pelberg RA, Wei K, Kamiyama N, Skelenar J, Bin J, Kaul S. Potential advantage of flash echocardiography for digital subtraction of b-mode images acquired during myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;**12**:85-93.
17. Porter TR, Xie F. Transient myocardial contrast following initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles: demonstration and potential mechanisms. *Circulation* 1995;**92**:2391-5.
18. Shiller NB, Shah P, Crawford M, De Maria, Devereux R, Feigenbaum H et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;**2**:358-67.
19. Jayaweera AR, Matthew TL, Skelenar J, et al. Method for quantitation of myocardial perfusion during myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1990;**3**:91-8.
20. Kloner R, Ganote CE, Jennings RB. The no-reflow phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;**54**:1496-508.
21. Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, Lando U, Kanmatsuse K, Mercier JC et al. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J* 1981;**101**:593-600.
22. Kaul S, Glasheen WP, Ruddy TD, Pandian NG, Weyman AE, Okada RD. The importance of defining left ventricular area at risk in vivo during acute myocardial infarction: an experimental evaluation with myocardial contrast two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1987;**75**:1249-60.
23. Kaul S, Pandian NG, Guerrero JL, Gillam LD, Okada RD, Weyman AE. Effects of selectively altering collateral driving pressure on regional perfusion and function in occluded coronary bed in the dog. *Circ Res* 1987;**61**:77-85.
24. Schaper J, Borges M, Schaper W. Ultra structure of ischemia-induced changes in precapillary anastomotic network in the heart. *Am J Cardiol* 1972;**29**:851-9.
25. Kaul S, Glasheen WP, Oliner JD, Kelly P, Gascho JA. Relation between antegrade blood flow through a coronary artery and the size of the perfusion bed it supplies: experimental and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1991;**17**:1403-13.
26. Reimer KA, Jennings RB. The wave front phenomenon of myocardial cell death. *Lab Invest* 1979;**40**:33-44.
27. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;**327**:1825-31.
28. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;**85**:1699-705.
29. Galiuto L, DeMaria AN, MayNewman K, Del Balzo U, Ohmori K, Bhargava V et al. Evaluation of dynamic changes in microvascular flow during ischemia-reperfusion by myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:1096-1101.
30. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion: does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993;**88**:1361-74.
31. Main ML, Magalski A, Chee NK, Coen MM, Skolnick DG, Good TH. Full-motion pulse inversion power Doppler contrast echocardiography differentiates stunning from necrosis and predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;**38**:1390-4.
32. Grayburn PA, Ertickson JM, Escobar J, Womack L, Velasco CE. Peripheral intravenous myocardial contrast echocardiography using a 2% dodecafluoropentano emulsion: identification of myocardial risk area and infarct size in the canine model of ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**:1340-7.
33. Agati I, Voci P, Billota F, Luongo R, Autore C, Penco M et al. Influence of residual perfusion within the infarct zone on the natural history of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: a myocardial contrast echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1994;**24**:336-42.
34. Agati L, Voci P, Luongo R, Testa G, Mallus MT, Di Roma A et al. Combined use of dobutamine echocardiography and myocardial contrast echocardiography to predict recovery of regional dysfunction after coronary revascularization in patients with recent myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;**18**:771-9.
35. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M et al. Clinical implications of the "no-reflow" phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;**93**:223-8.
36. Agati L, Autore C, Iacoboni C, Casta;dp M, Veneroso G, Voci P et al. The complex relation between myocardial viability and functional recovery in chronic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*;81:33G-5G.