

Palestra

1

Muito bom dia.

O tema da presente tese é o estudo dos GPIV, a sua caracterização e correlação com a função ventricular de enchimento e ejeção em VE de corações normais e patológicos.

2

A razão para estudar os GPIV resulta do facto de que se por um lado, os gradientes trans-mitrais entre a AE e o VE durante o enchimento diastólico,

3

assim como, os gradientes aórtico-ventriculares entre o VE e a AoAsc durante a ejeção ventricular sistólica, estão amplamente estudados e caracterizados tanto em condições normais como patológicos,

4

a fisiologia intra-ventricular ainda está longe de estar completamente esclarecida e só mais recentemente é que clínicos e fisiologistas começaram a olhar para o VE não como uma cavidade homogénea, mas sim como uma cavidade funcionalmente com várias regiões distintas:

5

1) Tracto de entrada (região submitral)

6

2) Core do VE que inclui o ápex

7

3) Tracto de saída (região sub-aórtica)

8

De facto, o vórtex de fluxo intraventricular que se forma durante o enchimento ventricular (e que tem sentido inverso no VE vs VD) implica necessariamente a existência de pressões regionais intraventriculares distintas e consequentemente a existência de GPIV, entre a base e o ápex do coração. Como tal, o enchimento ventricular não pode ser considerado um simples fenómeno passivo.

9

E foi em 1930 que pela 1ª vez, Katz demonstrou a existência de um relaxamento activo e de um enchimento dependente de uma sucção ventricular (o que pressupõe uma $P_{apical} < P_{base}$ do coração).

10

Contudo, só em 1979 é que Ling pela 1ª vez demonstrou, de facto, a existência de GPIV em corações de cão.

11

Porém os principais estudos (“os clássicos”) pertencem ao grupo de Courtois que em 1988 registou, ainda em modelos animais, diferentes P intraventriculares regionais à medida que o cateter de medição de pressão se afastava de ápex,

12

com $P_{\text{ápex}} < P_{\text{base}}$, e caracterizou pela 1ª vez GPIV diastólicos durante o enchimento rápido no sentido do ápex e que correspondia à sucção ventricular de Katz.

13

Quando mais tarde, o mesmo grupo demonstrou que esses GPIV diastólicos diminuían com a isquemia e se correlacionavam com a função ventricular, o conceito da sua importância para o enchimento ventricular activo e a função diastólica nasceu.

14

Em 1998, Smiseth e col. demonstraram a existência de GPIV diastólicos no VE em doentes submetidos a cateterismo coronário. Esses gradientes eram muito heterogéneos de doente para doente (doença coronária e b-bloq), ocorriam no início da diástole, mas tinham um sentido inverso daquele observado por Courtois, isto é, do ápex para a base e não no sentido da sucção ventricular.

15

Os autores explicaram essas diferenças com o local de posicionamento do cateter de pressão basal (posição sub-mitral vs posição sub-aórtica) em que o 1º seria mais sensível para medir a sucção ventricular e o 2º para medir o gradiente ápico-basal. Sugerindo que os GPIV eram o resultado e correlacionavam-se com o fluxo transmitral, com o vórtex intraventricular e com o volume de ejeção e não se tratava de um fenómeno independente e directamente correlacionado com a função ventricular.

16

Essa interpretação foi rapidamente contestada com um estudo muito elegante de Nikolic e col. que demonstraram a existência de GPIV mesmo em ciclos isovolumétricos e sem enchimento ventricular.

Isso foi conseguido através da implantação de uma prótese mitral mecânica em corações de cão com possibilidade de controlar electronicamente o seu encerramento permitindo ciclos sem enchimento ventricular, nem fluxo transmitral nem intraventricular, mas na mesma com registo de um GPIV negativo no sentido do ápex e da sucção ventricular activa.

17

Nesta fase e antes de dar início aos trabalhos laboratoriais fazia sentido uma revisão sistemática do estado da arte, organizando os diferentes estudos pelo modelo utilizado, pela metodologia aplicada e pelos registos dos GPIV observados ao longo de todas as fases do ciclo cardíaco.

18

Nessa altura percebemos que era mais fácil registar o GPIV ápico-basal de enchimento ventricular e em direção ao tracto de saída, e que muitas vezes a sucção ventricular passava despercebida particularmente quando utilizado o Doppler vs Cateter de hemodinâmica.

19

Por outro lado, a sístole era praticamente desconhecida e pouco avaliada no que diz respeito aos GPIV, abrindo-se aqui uma janela de oportunidade.

20

Nesse sentido, pareceu-nos oportuno o desenvolvimento de um modelo com uma metodologia sensível e capaz de registar de forma exata e reproduzível os GPIV ao longo de todas as fases diastólicas e sistólicas do ciclo cardíaco em corações normais e patológicos e de forma a testar as nossas hipóteses de estudo. A saber:

21 Hipóteses de estudo

1. Existem GPIV distintos ao longo das diferentes fases diastólicas e sistólicas do ciclo cardíaco;
2. Os GPIV correlacionam-se com a função segmentar do miocárdio e a sua não-uniformidade fisiológica entre os segmentos basais vs apicais;
3. Os GPIV como determinantes da função ventricular podem estar atenuados, abolidos ou até invertidos sempre que o enchimento/ejeção ventriculares estiverem comprometidos.

22 Objectivos

Sendo assim, os principais objetivos desta tese foram:

1. Caracterizar os GPIV diastólicos e sistólicos;
2. Correlacionar os GPIV com a função segmentar do miocárdio e com a assincronia observada entre os segmentos apicais vs basais:

23

No coração normal;

24

Em resposta a aumentos agudos da pós-carga;

25

Durante a isquemia aguda do miocárdio;

26

Na ICC;

27

E em doentes com estenose aórtica severa.

28 Métodos

1. Os estudos iniciais foram levados a cabo em corações de coelho, sob anestesia geral, ventilados por traqueostomia, submetidos a esternotomia/pericardiotomia medianas de forma a introduzir 2 micro-cateteres de pressão no interior do VE e posicionados no ápex e na base em posição sub-aórtica, para medir de forma contínua, respetivamente, a PVE no ápex e na base do coração. Os GPIV foram medidos calculando a $P_{\text{apical}} - P_{\text{basal}}$;
2. Foram também implantados 2 pares de cristais ultrassónicos para medir as variações do comprimento segmentar respetivamente na base e no ápex e desta forma avaliar a função de cada um destes segmentos do miocárdio, assim como, a sua assincronia;
3. O aumento da pós-carga foi conseguido com clampagem transitória da aorta asc. de acordo com metodologia previamente descrita;
4. A isquemia do miocárdio foi induzida através da laqueação da artéria coronária descendente anterior após a sua 1ª diagonal;
5. O modelo da ICC foi induzido através da administração durante 6 semanas de doxorrubicina que é um fármaco utilizado em quimioterapia e que provoca em altas doses uma cardiomiopatia dilatada.

29 Resultados (Legenda e Cálculo do GPIV)

Os principais resultados foram os seguintes:

Em corações normais de coelho registámos vários GPIV ao longo de todo o ciclo cardíaco (tanto na diástole como na sístole).

30

Na protodiástole e durante o enchimento rápido registámos uma $P_{\text{apical}} < P_{\text{basal}}$ e portanto um GPIV negativo na direção do ápex e da sucção ventricular de Katz.

31

Durante o enchimento lento a P_{apical} começa a aumentar enquanto a P_{basal} continua a diminuir criando, desta vez, um gradiente positivo do ápex para a base e no sentido da preparação da ejeção ventricular.

32

Durante a contração auricular também registámos um pequeno GPIV do ápex para a base que se continua durante a ejeção rápida.

33

O facto de termos gradientes distintos no início e no fim da diástole sugere que o mecanismo de enchimento ventricular é distinto ao longo da diástole.

No início, durante o enchimento rápido, é mais dependente da sucção ventricular activa e no fim, durante o enchimento lento e a contração auricular, é mais dependente das propriedades intrínsecas do VE.

34

Durante a sístole registámos um GPIV do ápex para a base durante a ejeção rápida

35

que se inverteu durante a ejeção lenta, padrão este, que é paralelo ao gradiente aórtico-ventricular fisiológico como veremos à frente.

36

Simultaneamente, durante o enchimento ventricular, enquanto os segmentos basais re-extendem durante toda a diástole, os segmentos apicais inicialmente re-extendem e depois encurtam mesmo antes de terminar o enchimento – encurtamento pré-sistólico dos segmentos apicais – mostrando uma assincronia fisiológica entre os diferentes segmentos do miocárdio e um GPIV diastólico que se inverte. Além disso, os segmentos basais re-extendem com uma aceleração mais rápida que os apicais caracterizados por um dP/dt_{min} mais elevado e menores tempos de relaxamento, incluído a constante de relaxamento isovolumétrica tau.

37

Na sístole e durante a ejeção ventricular, os segmentos basais também são mais rápidos a encurtar atingindo mais cedo o nadir do seu comprimento do que os segmentos apicais que continuam a encurtar para além da diástole – mostrando um encurtamento pós-sistólico significativo, responsável pela não-uniformidade segmentar e pelo padrão bifásico dos GPIV observados durante a sístole.

38 Afterload

Quando num coração normal induzimos um aumento súbito da pós-carga, através de uma clampagem transitória da aorta asc, observámos de imediato alterações dos GPIV diastólicos e sistólicos.

39

De facto, o aumento da pós-carga induz uma disfunção diastólica (já previamente descrita) com diminuição do dP/dt_{min} , aumento da constante de relaxamento isovolumétrico tau e dos restantes tempos de relaxamento, mas mais importante do que isso, é o facto de ter desaparecido a não-uniformidade segmentar, isto é, tanto os segmentos basais como os apicais re-extendem mais lentamente, mas de forma síncrona, e deixámos de observar a assincronia fisiológica em que os segmentos basais são mais rápidos que os apicais.

Simultaneamente, registámos uma diminuição muito significativa do GPIV protodiastólico da sucção ventricular.

40

Durante a sístole, o aumento da pós-carga também induziu uma disfunção contráctil segmentar traduzido pela diminuição da fracção de encurtamento dos segmentos basais e apicais e, mais uma vez, desapareceu a assincronia segmentar e os segmentos basais deixaram de encurtar de forma mais acelerada e rápida que os segmentos apicais.

Simultaneamente, perdemos o padrão bifásico dos GPIV sistólicos e observamos durante toda a ejeção ventricular um GPIV no sentido inverso ao do esvaziamento ventricular e com uma $P_{\text{basal}} > P_{\text{apical}}$ durante toda a sístole.

41 Ischaemia

Durante a isquemia do miocárdio também observámos uma alteração significativa do padrão fisiológico dos GPIV tanto durante a diástole como durante a sístole.

42

De facto, a isquemia aguda induziu uma disfunção diastólica caracterizada por um aumento das PVE telediastólicas e aumento dos tempos de relaxamento da base e do ápex.

43

Também induziu uma disfunção sistólica com aumento dos tempos de encurtamento segmentar basal e apical uma diminuição significativa da fracção de encurtamento dos segmentos apicais isquémicos, enquanto os segmentos basais não-isquémicos, registaram um ligeiro aumento compensatório da fracção de encurtamento.

44

Mais uma vez a não-uniformidade segmentar fisiológica perdeu-se tanto na re-extensão como no encurtamento segmentar.

45

Conforme observamos neste exemplo representativo durante a diástole desapareceu o encurtamento pré-sistólico característico dos segmentos apicais normais. Simultaneamente desapareceram os GPIV do enchimento ventricular.

46

Durante a sístole, o encurtamento pós-sistólico característico dos segmentos apicais normais agravou-se significativamente nos segmentos apicais isquémicos. Simultaneamente, perdemos o GPIV sistólico bifásico e observámos durante toda a sístole, mais uma vez, um gradiente negativo e com sentido inverso ao da ejeção ventricular, o que provavelmente compromete o esvaziamento ventricular.

47 Heart Failure

Na insuficiência cardíaca também observámos alteração dos GPIV ao longo de todo o ciclo cardíaco.

48

Como vimos, a Doxorubicina induz uma cardiomiopatia dilatada e disfunção diastólica caracterizada por aumento das PVE telediastólicas, diminuição da dP/dt_{min} e aumento dos tempos de relaxamento incluindo a constante de relaxamento isovolumétrico tau.

49

Mas também induz uma disfunção sistólica caracterizada pela diminuição da PVE máxima e em ciclos isovolumétricos, diminuição da $dP/dt_{máx}$, aumento dos tempos de encurtamento segmentar e clara diminuição da fracção de encurtamento tanto dos segmentos basais como dos segmentos apicais.

50

Mais uma vez a não-uniformidade segmentar perde-se e os segmentos basais deixam de re-estender de forma mais acelerada do que os apicais conforme observado nos corações normais.

Simultaneamente, desaparecem os GPIV diastólicos durante o enchimento ventricular.

51

Durante a sístole, os segmentos apicais e basais encurtam de forma mais lenta e síncrona e perdemos o padrão bifásico característico dos GPIV sistólicos normais e observámos um gradiente sistólico positivo, isto é, no sentido do tracto de saída e com $P_{apicais} > P_{basais}$ ao longo de toda a ejeção ventricular.

52 Severe AS

O estudo em corações humanos foi levado a cabo em doentes com EAo severa submetidos a cirurgia cardíaca para subst da válv aórtica.

Dez doentes foram submetidos a estenotomia mediana e preparação para CEC de forma convencional e foram introduzidos 2 micro-cateteres de pressão através do ápex do VE e posicionados por ECO TE no tracto de saída em posição subaórtica e no ápex para medição contínua das PVE na base e no ápex, respectivamente, antes e após a SVAo.

A prótese utilizada em todos os doentes foi uma bioprótese stentless e os GPIV ao longo de todo o ciclo cardíaco foram calculados $P_{apical} - P_{basal}$.

53

A população estudada corresponde a uma população de baixo risco para SVAo: idade média 71 anos, a maioria em classe II-III, HTA como factor de risco CV mais prevalente e apenas 1 doente apresentava compromisso da FVE sistólica.

Foram implantadas 2 próteses 23, 5 próteses 25 e 3 próteses 27.

Os tempos de cx ao e cec estão de acordo com o procedimento e o tipo de prótese. Todos os dts foram extubados no bloco e nenhum precisou de aminas nem pacemaker.

Não registamos mortalidade operatória nem complicações major.

54

Em termos hemodinâmicos, apesar da maioria dos doentes apresentar pré-operatoriamente uma FE preservada, registámos alterações nos parâmetros da função diastólica, tais como, diminuição do dP/dt_{min} e aumento dos tempos de relaxamento incluindo a constante tau, disfunção diastólica esta, que melhorava significativamente logo após a SVAo.

55

Por outro lado, o gradiente aórtico-ventricular observado na EAo, praticamente desaparece de forma imediata após a SVAo.

56

No que diz respeito ao GPIV na EAo, durante a diástole registámos GPIV com uma amplitude significativamente diminuída, mas que recuperavam imediatamente após a SVAo.

Durante a sístole, nos doentes com EAo, registámos um padrão distinto do normal com uma $P_{apical} > P_{basal}$ durante toda a ejeção ventricular, mas que era rapidamente restituído após SVAo, mostrando-se o gradiente bifásico fisiológico, em que durante a ejeção rápida a $P_{apical} > P_{basal}$, mas durante a ejeção lenta esse GPIV inverte-se.

57

É interessante registar que o padrão bifásico intraventricular é paralelo ao que acontece com o gradiente aórtico-ventricular durante a ejeção ventricular, onde inicialmente a $P_{VE} > P_{Ao}$ e depois inverte-se apesar de continuar o *momentum* da ejeção ventricular.

58

Neste slide representámos doutra forma os mesmos dados, e reforçamos o facto de que em doentes com EAo a SVAo melhora significativamente a sucção ventricular e os GPIV de enchimento e repõe o gradiente tele-sistólico (ou de ejeção invertido) que como veremos à frente é um importante determinante da função diastólica.

59 Conclusões

Resumindo, as principais conclusões dos diferentes estudos foram:

1. Os GPIV estão presentes ao longo de todo o ciclo cardíaco, durante a sístole e durante a diástole tanto em corações de animal como no VE do humano;
2. Os GPIV normais são modulados pela não-uniformidade fisiológica observada entre os segmentos miocárdicos apicais vs basais;
3. Tanto os GPIV diastólicos como os sistólicos relacionam-se com a função ventricular, de enchimento e de ejeção;
4. Qualquer condição que interfira com a função segmentar normal é expectável que altere o padrão fisiológico dos GPIV;
5. Em doentes com EAo severa, os GPIV estão atenuados, mas aumentam imediatamente após a SVAo.

60

Mas quais as implicações clínicas e a importância dos GPIV para um clínico ou até para um cirurgião? Enorme se os pudermos correlacionar com os determinantes da função ventricular.

61

Reparem que o GPIV proto-diastólico na direção do ápex representa a sucção ventricular e, portanto, resulta da interação entre a AE e o VE e correlaciona-se com o relaxamento activo do VE.

62

Por outro lado, o GPIV positivo no sentido do tracto de saída representa o vórtex intraventricular e correlaciona-se tanto com o fluxo transmitral, assim como, o fluxo intraventricular apico-basal e representa um determinante tanto do enchimento como da ejeção ventricular. É dependente das propriedades intrínsecas do VE.

63

Durante a sístole, o GPIV da ejeção rápida relaciona-se com o volume de ejeção e com a interação VE/Ao e por isso está por um lado dependente da contratilidade ventricular e por outro lado está dependente da pós-carga ou tensão arterial.

64

Finalmente, o gradiente da ejeção lenta, também chamado de GPIV sistólico invertido, porque tem o sentido da sucção ventricular e ocorre durante a sístole, representa um índice de interação entre a sístole e a diástole, correlaciona-se com a constante de relaxamento isovolumétrico tau, é independente da pré-carga (e por isso prevejo que venha a ser muito útil no futuro) e é um determinante muito precoce de disfunção diastólica.

65

Claro que a aplicabilidade clínica deste gradientes passa pela sua avaliação de uma forma fácil, reprodutível e não invasiva. Isso já é possível através de Eco Doppler Modo M em corações normais,

66

Na disfunção diastólica,

67

e na disfunção sistólica.

68

Contudo, obriga a um software complexo e que não está disponível na clínica, e obviamente, está dependente do operador, pelo que a meu ver, a aplicabilidade destes GPIV passa pelo seu diagnóstico e caracterização por RMN cardíaca. Os primeiros estudos já estão aí e já é possível correlacionar as imagens com a função ventricular.

69

Para terminar, proponho que para avaliação do enchimento ventricular se tenha em conta, os índices tradicionais, tais como, o gradiente transmitral e a velocidade do fluxo transmitral,

70

juntamente com os novos índices, tais como, a velocidade do anel mitral, a velocidade do fluxo venoso pulmonar e a velocidade do fluxo de regurgitação tricúspide,

71

mas também o padrão dos GPIV ao longo do ciclo cardíaco como determinantes do enchimento ventricular capazes de diagnosticar disfunção diastólica numa fase muito precoce da doença.

Obrigado.

MG