

Miocárdio hibernante: uma realidade clínica

J.A. MARIN-NETO

Divisão de Cardiologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Riberão Preto, SP.

RESUMO — O conceito da hibernação miocárdica implica a ocorrência de disfunção ventricular crônica, potencialmente reversível, causada por dissinergia regional, dependente de isquemia prolongada. Não tem fisiopatologia elucidada, em parte porque não existem modelos experimentais satisfatórios para seu estudo. Diversos métodos são capazes de demonstrar viabilidade miocárdica nas regiões que não exibem capacidade contrátil basal. O desmascaramento da hibernação nesses territórios pode ser feito mediante demonstração de reserva contrátil, de funciona-

mento normal da membrana celular, ou de metabolismo preservado. A correta identificação de miocárdio hibernante reveste-se de especial significado clínico, por suas implicações prognósticas quanto a intervenções de revascularização miocárdica, destinadas a reabilitar a função ventricular em muitos pacientes coronariopatas crônicos.

UNITERMOS: Cardiopatia isquêmica. Hibernação (miocárdica). Cintilografia do coração. Função ventricular. Tâlio. Viabilidade celular (miocárdica).

Áreas ventriculares cronicamente não manifestando capacidade contrátil em condição basal eram tradicionalmente consideradas desvitalizadas. Essa noção intuitiva, mas errônea, estava arraigada na mentalidade dos cardiologistas acostumados a avaliar a função ventricular regional com métodos como a ventriculografia de contraste radiológico ou nuclear e a ecocardiografia. Entretanto, investigações clínicas e experimentais divulgadas durante a década passada evidenciaram que o miocárdio, em circunstâncias especiais de isquemia, pode apresentar disfunção contrátil prolongada mas potencialmente reversível. Dois estados fisiopatológicos peculiares são, atualmente, conhecidos nesse contexto, o do miocárdio *stunned*, e o do *miocárdio hibernante*.

O fenômeno reversível do *myocardial stunning* é identificado quando disfunção contrátil se instala durante isquemia aguda e intensa, persistindo mesmo após restauração do fluxo coronário, caracteristicamente por período de dias a semanas¹.

Já o termo *miocárdio hibernante* foi cunhado há mais de uma década para definir a existência de regiões ventriculares que, submetidas a isquemia crônica não suficientemente intensa para causar necrose celular, tornam-se desprovidas, reversivelmente, de capacidade contrátil². Nessas condições, restaurando-se o fluxo sanguíneo a níveis normais, ocorre imediata recuperação contrátil. Embutida naturalmente nesse conceito de *hibernação*, está a noção de tratar-se de mecanismo essencialmente adaptativo, no sentido de evitar-se a morte celular em condições de reduzido aporte de oxigênio³. Essa interpretação, inegavelmente teleológica, postula a

hibernação como mecanismo preservador de viabilidade miocárdica: não havendo contração, diminui a necessidade energética, e o escasso fluxo sanguíneo disponível torna-se suficiente para manter funções celulares vitais mínimas. O fenômeno enquadra-se na concepção hipotética de mecanismos fisiopatológicos capazes de induzir ajuste de acoplamento perfusão-contração, em nível muito baixo de ambos — uma espécie de *down-regulation* para *perfusion-contraction matching*⁴.

A BASE HISTÓRICA

Desde a década passada, avolumou-se notavelmente o nível de evidência da ocorrência de *hibernação miocárdica*, em vários contextos clínicos, dada a relevância clínica do conceito e de suas potenciais implicações terapêuticas. Entretanto, deve-se admitir que, como em tantas outras circunstâncias análogas na história da Medicina, houve inequívoca contribuição científica progressiva, familiarizada com o fenômeno. Vários investigadores, já na década de 1970, evidenciavam que diversos métodos fisiológicos e farmacológicos, bem como a revascularização cirúrgica, podiam reverter a dissinergia crônica⁵⁻¹⁰. Um estudo mostrou, inclusive, que o potencial de reversibilidade da dissinergia, mediante estimulação farmacológica com nitroglicerina, era inversamente proporcional à massa de fibrose em espécimes de miocárdio retirado e examinado histopatologicamente¹⁰. Portanto, a fase hodierna de investigação do fenômeno do *miocárdio hibernante*, em grande parte, confirma e amplia esses estudos pioneiros.

PATOGENIA

Se a *hibernação miocárdica* pode ser considerada entidade cientificamente comprovada, o entendimento de sua patogenia é ainda muito incompleto. Em parte, isso decorre do fato de não se dispor de modelo experimental satisfatório para estudo dos mecanismos fisiopatogênicos íntimos implicados. Algumas pesquisas têm usado preparação aproximativa da *hibernação*, por períodos curtos, e seus resultados, complementados por observações histopatológicas em humanos, comprovaram vários aspectos¹¹⁻¹⁸: 1) não ocorre redução dos níveis de fosfatos altamente energéticos; 2) intensifica-se o metabolismo glicolítico, provavelmente atenuando os efeitos da isquemia; 3) os transientes de Ca^{++} encontram-se deprimidos, ao menos em estágios iniciais do processo de *hibernação*; 4) acúmulo de glicogênio miocitário é observado em estágios mais avançados; 5) verifica-se nítido processo de desdiferenciação miocitária, com perda de sarcômeros, também em fases mais adiantadas; 6) de forma muito intrigante, mantém-se reserva inotrópica, que pode ser recrutada por estimulação adrenérgica.

Este último e fascinante mecanismo parece constituir processo instável, bastante efêmero, em resposta à estimulação, e que pode ser perdido em fases mais tardias de *hibernação*, à medida que avança a desdiferenciação e a perda de unidades sarcoméricas. Sua existência provê a base para algumas das técnicas laboratoriais de evidênciação de *miocárdio hibernado*.

DETECÇÃO CLÍNICA DA HIBERNAÇÃO MIOCÁRDICA

Quando, por qualquer método de imagem adequado, se constata imobilidade ventricular regional em pacientes coronariopatas crônicos, impõe-se discernir se nessa área há *miocárdio hibernante* ou fibrose. Nesse sentido, não há indicadores clínicos confiáveis da ausência de viabilidade miocárdica nessas regiões. Assim, não excluem a *hibernação*: inexistência de sintomas de isquemia, ou infarto do miocárdio progressivo. Também outras características laboratoriais não são conclusivas para indagar a presença de fibrose nessas áreas dissinérgicas: ondas Q eletrocardiográficas, não evidênciação de isquemia durante ECG de esforço, oclusão da artéria coronária relacionada com a área dissinérgica, ausência de circulação colateral visível angiograficamente.

Dessa forma, a detecção de miocárdio viável, *hibernante*, em regiões ventriculares imóveis deve

basear-se em um ou mais dos seguintes princípios metodológicos fundamentais: 1) desmascaramento da reserva contrátil; 2) avaliação do espessamento sistólico e afilamento diastólico; 3) demonstração de integridade funcional da membrana celular; 4) evidênciação de preservação metabólica; 5) caracterização tissular de viabilidade; 6) visibilização direta ou indireta de circulação colateral.

O desmascaramento de reserva contrátil em região ventricular acinética na condição basal pode ser efetuado mediante diversos estímulos, e com variadas técnicas de imageamento¹⁹. Estimulação com doses relativamente baixas de dobutamina durante ecocardiografia bidimensional constitui técnica bastante difundida, por sua disponibilidade e praticabilidade. Outro estímulo farmacológico consiste em administração de nitroglicerina e costuma ser combinado à ventriculografia de contraste radiológico. Com essa técnica de visualização da movimentação parietal também se pode empregar o estímulo inotrópico da potenciação pós-extra-sistólica, e mesmo do esforço físico. Ainda não alcançaram aceitação generalizada, mas são factíveis os métodos de imageamento por angiocardiografia nuclear e por ressonância magnética. Com esta última modalidade pode-se avaliar, também, como com a ecocardiografia, o grau de afilamento diastólico e de espessamento sistólico, embora o significado desses sinais, como indicadores de viabilidade, ainda necessite de validação²⁰.

Demonstração de integridade funcional da membrana miocitária é fundamentalmente realizada com métodos nucleares. Muitos estudos têm demonstrado excelente rendimento de protocolos otimizados de cintilografia miocárdica após incorporação de ²⁰¹tálio. É crítica a observância de princípios metodológicos assegurando a incorporação do radiotraçador por regiões miocárdicas *hibernantes* — e que, portanto, recebem fluxo muito reduzido. Para isso, requer-se injeção em repouso, ou re-injeção em situação basal após o estudo da fase de isquemia, ou ainda o imageamento tardio, que permite redistribuição adequada do radionuclídeo²¹. A cintilografia com ^{99m}Tc-sestamibi, agente extremamente útil para delinear perfusão, não parece assegurar o mesmo grau de confiabilidade, para verificação de *miocárdio hibernante* em coronariopatas crônicos²².

Preservação de atividade metabólica em áreas desprovidas de contração, em condições basais, tradicionalmente, se demonstra com técnicas de tomografia positrônica, focalizada a incorporação de glicose, ácidos graxos, combinada à mensuração do fluxo regional. Esse método, considerado padrão-ouro, ressent-se de escassa disponibilidade,

por seu custo elevado, agravado por requerer o apoio de unidade ciclotrônica para fornecimento de radionuclídeos de meia-vida curta. Por isso, alternativas empregando cintilografia de fótons singulares, com ácido I¹²³-iodo-fenil-pentadecanóico, e técnicas de espectroscopia de ressonância magnética poderão vir a ser largamente utilizadas em futuro próximo.

A caracterização direta de miocárdio viável, baseada em propriedades ecocardiográficas, assim como a identificação de circulação colateral, indiretamente, constituem métodos em fase de experimentação clínica e validação tecnológica.

Em síntese, todos esses métodos reúnem vantagens e limitações relativas. Não há relatos definitivos quanto ao valor preditivo de cada um deles, para demonstração de *miocárdio hibernante* em zonas ventriculares dissinérgicas. Também são escassos e incompletos os informes pertinentes a comparações diretas entre os vários métodos, em diversos contextos clínicos¹⁹⁻²³.

RELEVÂNCIA CLÍNICA DO FENÔMENO DA HIBERNAÇÃO MIOCÁRDICA

Deriva, essencialmente, de que muitos pacientes coronariopatas crônicos, com disfunção ventricular grave e insuficiência cardíaca refratária, por não apresentarem angina, passam a ser considerados portadores de miocardiopatia isquêmica e candidatos apenas a transplante do órgão. Assim, ignora-se o potencial de recuperação contrátil que poderia advir de processo de revascularização do *miocárdio hibernante*. Em pesquisa recente, com vários pacientes recrutados em listas de espera para transplante cardíaco, foi possível verificar, mesmo com fração de ejeção ventricular menor que 25%, que cerca de 80% das áreas ventriculares dissinérgicas constituíam *miocárdio hibernante*, demonstrado tanto por incorporação e retenção de ²⁰¹tálio como por tomografia positrônica²⁴.

Vários estudos recentes vêm demonstrando resultados variáveis mas consistentes com melhora significativa da função ventricular global, expressa pela fração de ejeção, quando pacientes com presumível *hibernação miocárdica* demonstrada por vários métodos são submetidos a revascularização²⁵. Esses relatos preliminares e pesquisas em andamento, em nosso e em outros laboratórios, sugerem superioridade da intervenção de revascularização, quando cotejada com o tratamento clínico nessas séries, mesmo incluindo pacientes com muito baixa fração de ejeção ventricular. Esse fato é muito significativo, pois é nesse subgrupo particular que reside o paradoxo de maior contundência

clínica: são esses os pacientes que, em princípio, apresentam o maior risco para intervenções mas, também, são os que, potencialmente, mais se beneficiariam com procedimentos de revascularização bem sucedidos.

SUMMARY

Hibernant myocardium: a clinical reality

Myocardial hibernation is believed to occur in ventricular dyssynergic regions chronically deprived of coronary flow enough to warrant the preservation of contractile function. Pathophysiology of this condition remains largely unclear, mainly because good experimental models for its study are still lacking. Various methods can be clinically employed to detect hibernation in patients with chronic ventricular dysfunction. These methods use the principle of unmasking contractile reserve, or are based on the demonstration of preserved membrane function or myocardium metabolism in the dyssynergic regions. The correct identification of viable hibernating myocardium is crucial in the process of deciding which coronary disease patients would potentially benefit from revascularization procedures. [Rev Ass Med Brasil 1997; 43(4): 343-6.]

KEY WORDS: Coronary disease. Hibernation (myocardial). Radionuclide imaging. Ventricular function. Thallium. Cellular viability (myocardial).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1.146-9.
2. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72(suppl V): V-123-V-135.
3. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1.467-70.
4. Ross Jr J. Myocardial perfusion-contraction matching. *Circulation* 1991; 83(3): 1.076-86.
5. Popio KA, Gorlin R, Bechtel D, Levine JA. Postextrasystolic potentiation as a predictor of potential myocardial viability: preoperative analyses compared with studies after coronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1977; 39: 944-53.
6. Kimchi A, Rozanski A, Fletcher C *et al*. Reversal of rest myocardial asynergy during exercise. A radionuclide scintigraphic study. *Am J Coll Cardiol* 1985; 6: 1.004-10.
7. Helfant RH, Pine R, Meister SG, Feldman MS *et al*. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy. Correlation with post-coronary bypass ventriculography. *Circulation* 1974; 50: 108-13.
8. Horn HR, Teichholz LE, Cohn PF, Herman MV, Gorlin R. Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine. The epinephrine ventriculogram. *Circulation* 1974; 49: 1.063-71.

9. Chatterjee K, Swan HJC, Parmley WW *et al.* Influence of direct myocardial revascularization on left ventricular asynergy and function in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1973; 47: 276-86.
10. Bodenheimer MM, Banka VS, Hermann GA *et al.* Reversible asynergy. Histopathologic and electrographic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1976; 53: 792-6.
11. Canty JJ, Klocke F. Reductions in regional myocardial function at rest in conscious dogs with chronically reduced regional coronary artery pressure. *Circ Res* 1987; 61(suppl II): 107-16.
12. Barry WH. Mechanical dysfunction of the heart during and after ischemia. *Circulation* 1990; 82(2): 652-4.
13. Marban E. Myocardial stunning and hibernation: the physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; 83: 681-8.
14. Bolukoglu H, Liedtke A, Nellis S *et al.* An animal model of chronic coronary stenosis resulting in hibernating myocardium. *Am J Physiol* 1992; 263: H20-9.
15. Vanovershelde J, Wijns W, Depre C *et al.* Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1.513-23.
16. Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde O, Heusch G. Development of short-term myocardial hibernation: its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation* 1993; 88: 684-95.
17. Vanovershelde J, Janier M, Bakke J, Marshall D, Bergmann S. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *Am J Physiol* 1994; 267: H1785-94.
18. Maes A, Flameng W, Nuyts J *et al.* Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium: correlation with PET findings. *Circulation* 1994; 90: 735-45.
19. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87(1): 1-20.
20. Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V *et al.* Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 161-168.
21. Bonow RO, Dilsizian V. Hibernating myocardium. *Nucl Med Ann* 1992; 1-20.
22. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG *et al.* Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89(2): 578-87.
23. Marin-Neto JA, Dilsizian V, Arrighi JA *et al.* Thallium reinjection demonstrates viable myocardium in regions with reverse redistribution. *Circulation* 1993; 88: 1.736-45.
24. Marin-Neto JA, Dilsizian V, Perrone-Filardi P *et al.* Detection of viable myocardium by thallium-201 compared to PET in patients with moderate versus severe ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(3): 22A.
25. Ragosta M, Beller G, Watson D, Kaul S, Gimple L. Quantitative planar rest-redistribution Tl-201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary artery bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87: 1.630-41.