

BOLETIM DO MUSEU DE BIOLOGIA

PROF. MELLO LEITÃO

SANTA TERESA — E. E. SANTO — BRASIL

Série: BIOLOGIA — N.º 53 — 16 de Janeiro de 1970

EFEITOS DO ISOPROPILARTERENOL SOBRE A DINÂMICA DO CORAÇÃO DIREITO DO CÃO: CANIS FAMILIARIS LINNAEUS, 1758

Pedro José de Almeida

Da Fac. Med. da U.F.E.S. e Museu Biol. Prof. M. Leitão

Luiz G. Alvarado

Chefe do Lab. de Hemodinâmica do Hospital das Clínicas da Fac. Med. da U.F.E.S. e Museu Biol. Prfo. M. Leitão

INTRODUÇÃO: O isopropilarterenol é o mais potente estimulante dos chamados beta receptores da classificação de Ahlquist. (1) O estímulo desses receptores faz-se sentir em vários setores do organismo de acordo com a sua proposta distribuição e especificidade. (2, 3,4,5) Mais importantes entretanto, são os efeitos observados sobre o coração, (5, 6, 7, 8, 9) onde a droga produz um aumento do débito cardíaco, ao lado de uma intensificação de todas as propriedades da fibra miocárdica. O aumento do débito cardíaco frequentemente observado, deve-se ao aumento do débito sistólico ou aumento da frequência cardíaca. Desde que a taquicardia (efeito cronotrópico positivo) quando muito intensa pode prejudicar o enchimento ventricular (por encurtamento da diástole), o aumento simultâneo do débito sistólico secundário ao aumento da força contrátil (efeito inotrópico positivo) e ao aumento do retorno venoso poderia justificar e confirmar uma esperada compensação que manteria inalterado o débito cardíaco. Neste sentido, doses mais elevadas de isopropilarterenol poderiam ser úteis para a verificação dos efeitos propostos, bem como, para uma avaliação da maior ou menor intensidade de tais efeitos.

No presente trabalho, procuramos verificar as alterações hemodinâmicas observadas no coração direito de cães, correlacionadas às alterações da frequência cardíaca, após a administração de doses relativamente elevadas de cloridrato de L — (3,4 — dihidroxifenil) — 2 — isopilaminc etanol (isopropilarterenol).

MATERIAL E MÉTODOS: Foram utilizados 10 (dez) cães saudáveis e de ambos os sexos, com pesos compreendidos entre 5 e 10 kg. Os animais previamente anestesiados com Pentobarbital sódico (30mg/kg de peso) foram submetidos à administração subcutânea de isopropilarterenol na dose de 0,2mg/kg de peso. Imediatamente antes e após a administração da droga, procedeu-se ao registro hemodinâmico nas cavidades cardíacas direitas a intervalos constantes de 5 minutos, durante 45 minutos. Para a verificação dos efeitos tardios da droga, sem outra administração, os mesmos animais foram submetidos aos mesmos procedimentos anteriores cerca de 5 (cinco) dias depois. O registro das curvas pressóricas foi obtido com o sistema Strain-Gauge em papel termo-sensível, num aparelho Sunborn modelo 350 — 1.100 de duplo canal, fabricado pela Hewlett Packard Co., à velocidade de 25 a 75m/seg. Para a determinação da frequência cardíaca, foram utilizados os registros eletrocardiográficos simultâneos aos registros hemodinâmicos.

Após a experimentação tardia, os animais foram sacrificados, objetivando-se a investigação anatômica macro e microscópica.

RESULTADOS: O método empregado foi útil para a avaliação

administração da droga. Todos os animais suportaram a primeira fase da experimentação a ponto de prestarem-se subseqüentemente para a experimentação tardia.

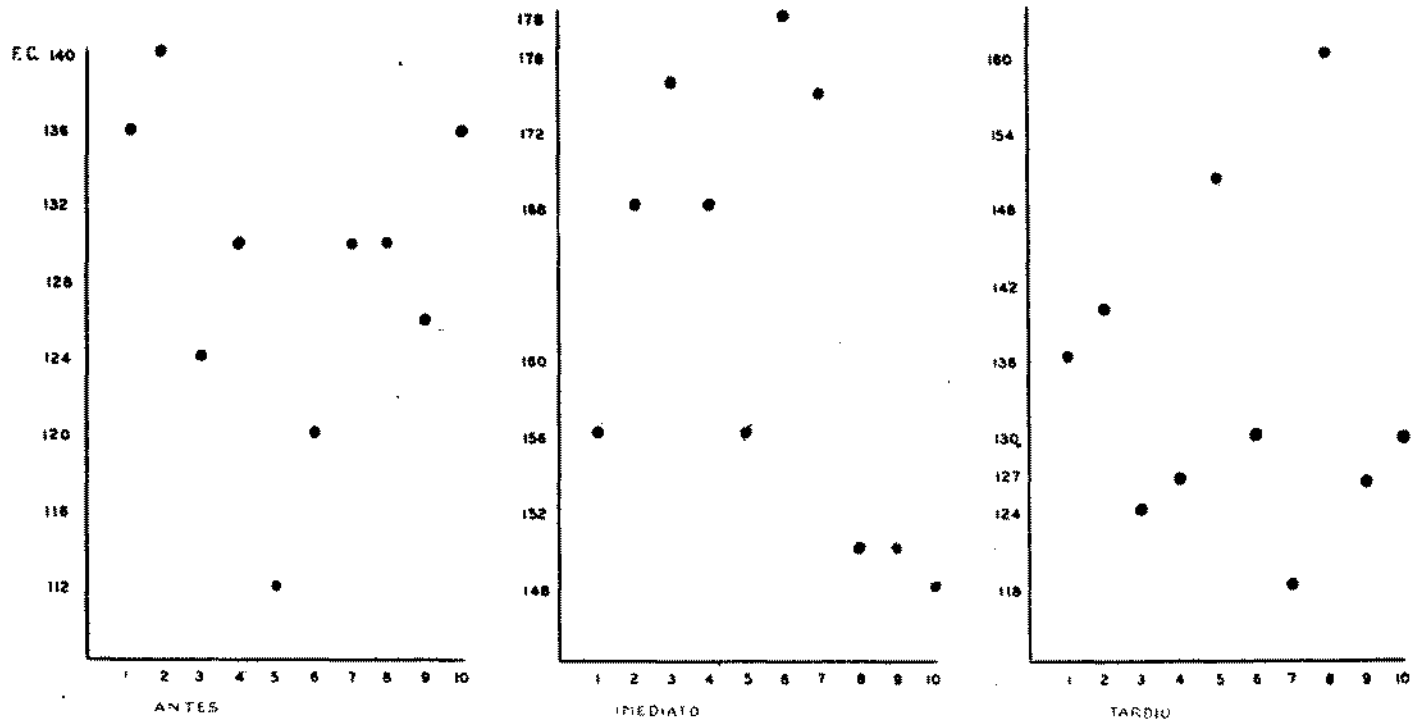
A resposta taquicárdica imediata em relação a freqüência cardíaca prévia ocorreu em todos os casos. Este aumento relativo da freqüência cardíaca embora pouco significativo (cerca de 35%) foi ainda menor na experimentação tardia (cerca de 3%), (fig. 1). Paralelamente, alterações hemodinâmicas bastante evidentes foram registradas no átrio e ventrículo direitos em todos os casos, após a administração da droga, (figs. 2 e 3). As figuras 4 e 5 exemplificam estas alterações hemodinâmicas.

O exame microscópico dos fragmentos miocárdicos obtidos dos animais depois de 5 (cinco) dias da administração da droga, revelou sobretudo graus variáveis de miocitólise focais e disseminadas no miocárdio, cujas descrições detalhadas fogem ao alcance do presente trabalho e serão motivo de investigações futuras.

DISCUSSÃO: Considerando as alterações hemodinâmicas registradas no átrio direito durante o período imediato, é bastante lógico concluirmos pela ocorrência de um aumento da resistência ao enchimento ventricular direito, bem como de uma regurgitação sistólica ventriculo-atrial direita. Desde que não havia em nenhum dos casos, sinais de obstrução no trato de ejeção ventricular, o aumento da resistência ao enchimento do ventrículo direito poderia ser explicado por uma insuficiência contrátil do ventrículo, com o conseqüente aumento do volume sanguíneo residual pós-sistólico e elevação da pressão diastólica final. Por outro lado, a regurgitação sistólica ventriculo-atrial direita poderia ser devida a uma insuficiência contrátil transitória dos músculos papilares do aparelho valvular tricúspide, desde que essas estruturas são altamente sensíveis à deficiência (relativa) de O₂ imposta pela sobrecarga de trabalho (taquicardia). (10) Realmente a elevação da onda V não foi observada no período tardio (figs. 2 e 4), concordando com uma freqüência cardíaca média apenas discretamente elevada em relação aos registros prévios.

As alterações verificadas nos registros hemodinâmicos do ventrículo direito, mormente a elevação da pressão diastólica final (figs. 3 e 5), durante os períodos imediato e tardio estão de acordo com a afirmativa da ocorrência de um aumento da resistência ao enchimento ventricular direito secundário ao aumento do volume sanguíneo residual pós-sistólico. Apesar de não termos efetuado em nossa experimentação a determinação do débito sistólico, é lógico pensarmos com os dados apresentados, que o mesmo tenha diminuído a partir do período imediato. Vemos portanto que o efeito cronotrópico positivo não foi acompanhado do proposto efeito inotrópico positivo. Realmente, o efeito inotrópico foi negativo em todos os casos, a partir do período imediato.

Os sinais de insuficiência contrátil do ventrículo direito poderiam ser explicados seja por uma ação tóxica direta da droga ou por um aumento dos requerimentos de O₂ pelo miocárdio. O aumento das necessidades miocárdicas de O₂ por si só, determina uma diminuição da resistência vascular e aumento fluxo nas coronárias. (11) Segundo Robinson, (12) o produto da freqüência cardíaca pela pressão sistólica serve como índice das necessidades miocárdicas de O₂. Tendo-se em vista o fato de que a pressão sistólica permaneceu em níveis praticamente inalterados durante os três períodos da experimentação (fig 3), o aumento da freqüência cardíaca no período imediato poderia ser invocado como o principal fator determinante do aumento das necessidades miocárdicas de O₂ e conseqüentemente, o principal fator determinante da insuficiência contrátil do ventrículo direito. Entretanto,



F.C. média: 128,4 F.C. média: 162,3 F.C. média: 134,0
 Fig. 1 Alterações da frequência cardíaca média obtida dos registros efetuados antes, imediato e tardiamente à administração do ISOPROPILARTERENO

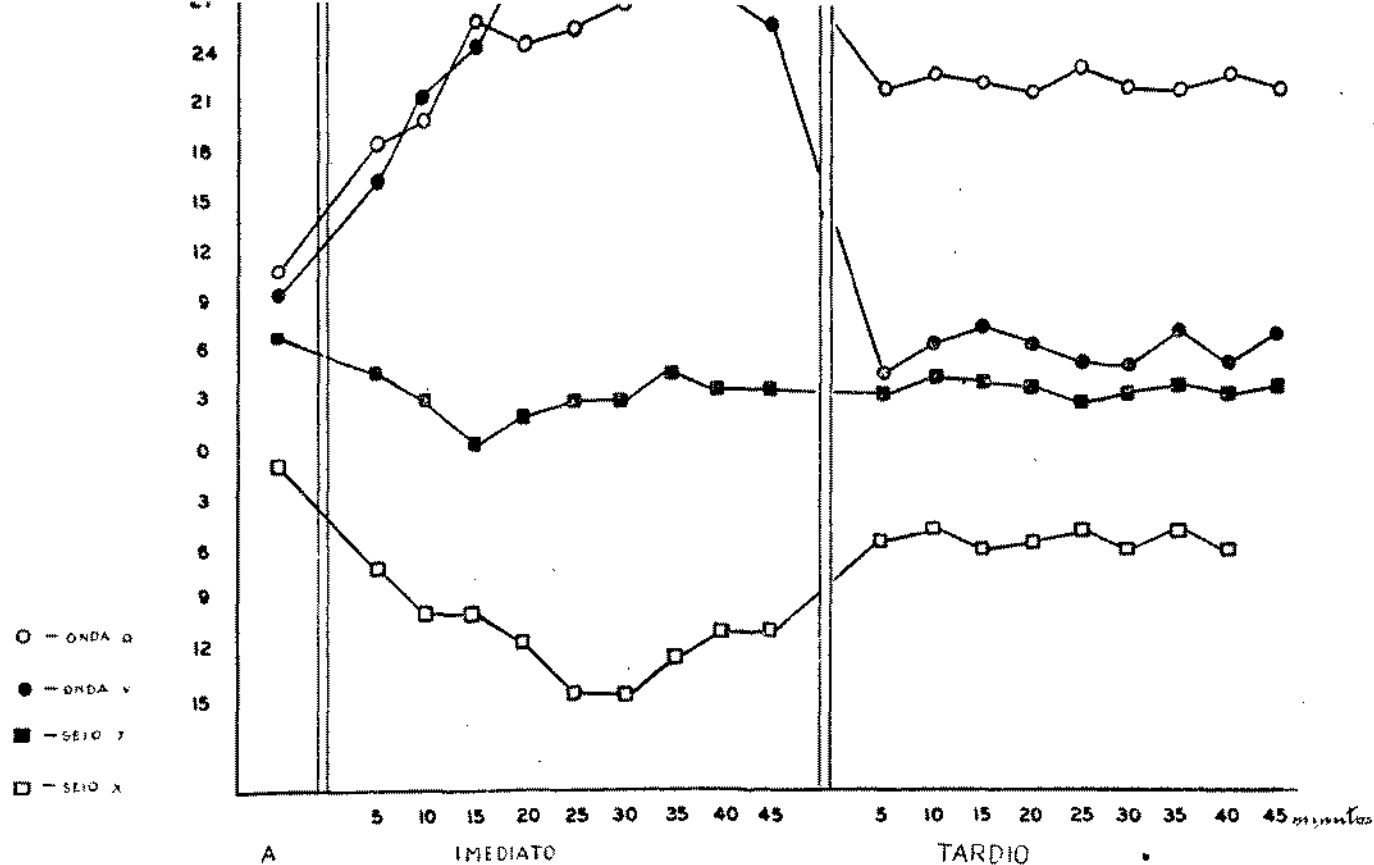


Fig. 2 Alterações dos valores pressóricos médios dos principais eventos Hemodinâmicos registrados no ÁTRIO DIREITO, antes, imediato e tardiamente à administração do ISOPROPILARTERENOL.

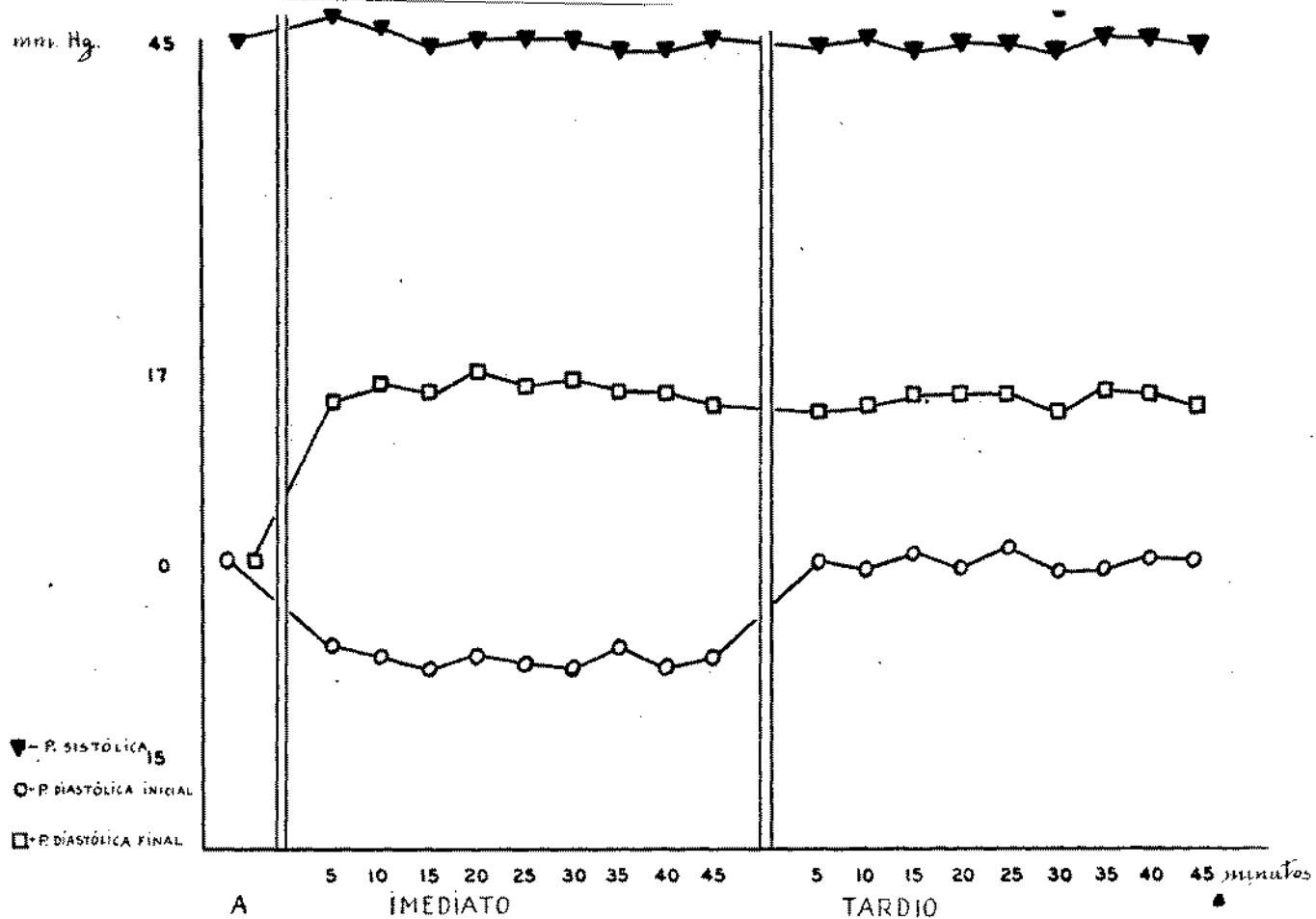


Fig. 3 Alterações dos valores pressóricos médios dos principais eventos

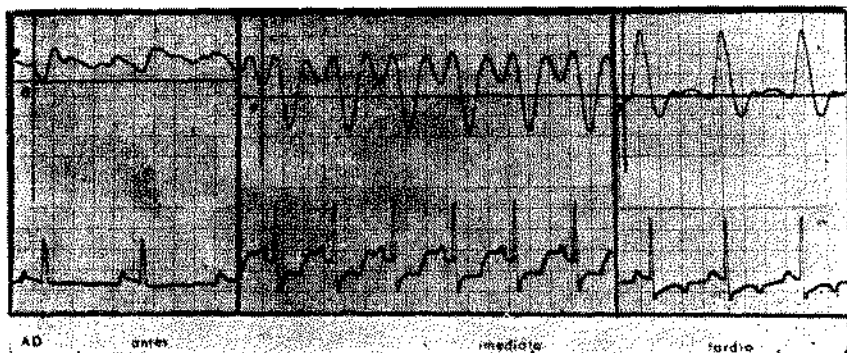


Fig. 4 Comparação entre as alterações Hemodinâmicas registradas no ÁTRIO DIREITO, nos períodos anterior, imediato e tardio à administração da droga.

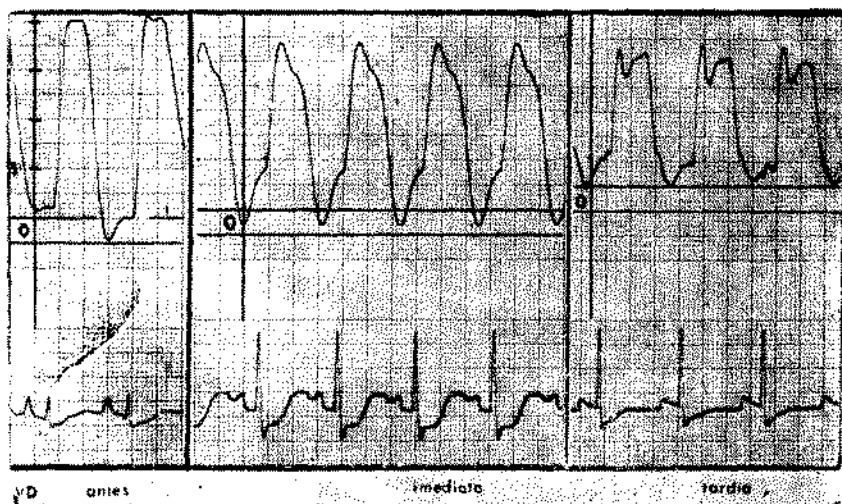


Fig. 5 Comparação entre as alterações Hemodinâmicas registradas no VENTRÍCULO DIREITO, nos períodos anterior, imediato e tardio à administração da droga.

como o aumento da frequência cardíaca média no período imediato foi apenas de cerca de 35% em relação aos valores médios anteriores, este fator não deve ter contribuído isoladamente para a insuficiência contrátil. Qualquer que seja o mecanismo invocado para explicar a insuficiência contrátil, esta última provavelmente estará relacionada às alterações microscópicas compatíveis com focos de miocitólise disseminadas na massa miocárdica. Essas alterações microscópicas embora aqui relatadas para efeito de discussão serão motivo de detalhadas investigações posteriores, como referimos anteriormente.

CONCLUSÃO: É inegável, pelos dados apresentados, que a droga, na dose empregada tenha determinado uma insuficiência contrátil do ventrículo direito durante o período imediato, que permaneceu durante o período da experimentação tardia. Muito embora o aumento da frequência cardíaca tenha sido observado a partir do período imediato, ele não pode ser invocado isoladamente para explicar a insuficiência contrátil, seja porque tal aumento não foi acentuado (máximo de cerca de 35% em relação à frequência cardíaca média anterior) seja por que o aumento do trabalho tenderia por si só, a aumentar o fluxo sanguíneo coronário, o que compensaria o aumento dos requerimentos de O₂ pelo miocárdio. É bastante provável que outros fatores simultaneamente, tenham contribuído para a insuficiência contrátil do ventrículo direito. É lógico que qualquer dos mecanismos invocados para explicá-la tenham como fator comum as alterações microscópicas encontradas com o sacrifício dos animais após a experimentação tardia.

RESUMO: Os autores relatam os achados hemodinâmicos obtidos antes, imediata e tardiamente à administração de doses relativamente elevadas de isopropilarterenol em cães, correlacionados com as frequências cardíacas médias obtidas de registros eletrocardiográficos simultâneos.

O aumento da frequência cardíaca observado a partir do período imediato não foi suficiente para explicar os achados hemodinâmicos que eram compatíveis com insuficiência contrátil do ventrículo direito e insuficiência contrátil transitória dos músculos papilares do aparelho valvular tricúspide.

Concluem que o aumento dos requerimentos de O₂ pelo miocárdio, determinado pelo aumento da frequência cardíaca provavelmente, não foi o único fator determinante da insuficiência contrátil do ventrículo direito.

SUMMARY

The authors relate the hemodynamic findings obtained before, immediately and tardy to the administration of high doses of isopropylarterenol in dogs, correlated with the means heart rates obtained of simultaneous electrocardiographic recorders.

The increased heart rate in the immediate period wasn't enough to explain the hemodynamic findings which were compatible with a contractile failure of the right ventricle and a transitory contractile failure of the papillary muscles of the tricuspid valvular apparatus.

They conclude that the increased requirements of O₂ by the myocardium determined by the increased heart rate wasn't the only determining factor of the contractile failure of the right ventricle.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Ahlquist, R.P. — 1948 — Study of adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.*, 153:583.
- 2 — Bronk, D.W., Ferguson, L.D., Margaria, R., and Solandt, D.V. — 1936 — The activity of the cardiac sympathetic centers. *Amer. J. Physiol.* — 117:237.
- 3 — Paton, D.M. — 1965 — The catecholamines and their receptors. *South African — M.J.* — 39:656.
- 4 — Ginsburg, J., and Cobbold, A.F. — 1960 — Effects of adrenaline noradrenaline and isopropylnoradrenaline in man, in vane, J.R., Wolstenhohme, G.E.W. and O'Connor M., aditors: *Adrenergic Mechanisms*, Boston. — Little, Brox e Company. pp. 173-189.
- 5 — Moran, C. — 1966 — Adrenergic receptors, drugs, and the cardio vascular system, *Mod. concepts cardiovas Dis.* 35:93.
- 6 — Krasnow, N., Rolett, E.L., Yurchak, P.M., Hood, W.B., Jr. and Gorlin, R. — 1964 — Isoproterenol and cardiovascular performance, *Am. J. Med.* — 37:514.
- 7 — Klocke, F.J., Kaiser, F.A., Ross, J., Jr. and Braunwald, E. — 1965 — Mechanism of increased myocardial oxygen uptake produced by catecholamines. *Am. J. Physiol.* — 209:913.
- 8 — Dodge, H.T., Lord, J.D. and Sandler, H. — 1960 — Cardiovascular effects of isoproterenol in normal subjects and subjects with congestive heart failure. *Amer. Heart. J.* — 60:94.
- 9 — Weissler, A.M., Leonard, J.J., and Warren, J.V. — 1959 — Hemodynamic effects of isoproterenol in man. *J. Lab. Clin. Med.* — 53:921.
- 10 — Burch, G.E., De Pasquale, N.P. and Phillips, J.H. — 1968 — The syndrome of papillary dysfunction, *Am. Heart J.* — 75:398.
- 11 — Klocke, F.J., Kaiser, G.A., Ross, J., Jr. and Braunwald, E. — 1965 — An intrinsic adrenergic vasodilator mechanism in the coronary vascular bed of dog. *circulation Res.* — 16:376.
- 12 — Robinson, B.F. — 1967 — Relation of heart rate and systolic blood pssure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation* — 35:1073.
- 13 — Kosowsky, B.D., Emanuel, S., Lan, S.H., Lister, Y.W., Haft, J.I. and Damato, A.N., — 1966 — A comparison of the hemodynamic effects of tachycardia produced by atrial pacing and atropine. *Am. Heart J.* — 72:594.
- 14 — Ross, J., Jr. Linhart, J.W. and Braunwald, E. — 1965 — Effects of changing heart rate in man by electrical stimulation of the right atrium: Studies at rest, during exercise and with isoproterenol. *Circulation* — 32:549.
- 15 — Kelly, H.G., and Bayliss, R.I.S. — 1949 — Influence of heart rate on cardiac output: studies with digoxin and atropine. *Lancet* — 2:1071.