

ANTONIO CARLOS CICOGNA

Tensão de oxigênio intramiocárdico e do sangue do seio coronário. Estudo comparativo durante variações da relação oferta-consumo de oxigênio em coração de cão.

Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu - Universidade Estadual Paulista «Júlio de Mesquita Filho», para concurso de Livre Docência.

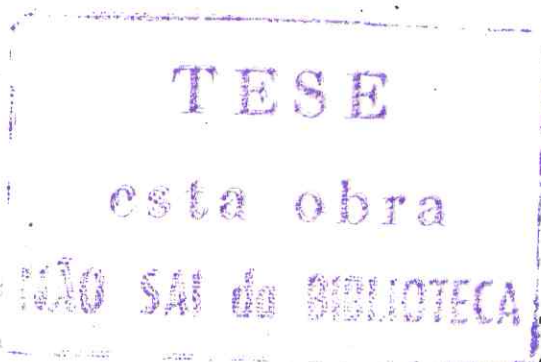


910000946

OUTUBRO - 1980

ANTONIO CARLOS CICOGNA

Tensão de oxigênio intramiocárdico e do sangue do seio coronário. Estudo comparativo durante variações da relação oferta-consumo de oxigênio em coração de cão.



Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina - Campus de Botucatu - Universidade Estadual Paulista «Júlio de Mesquita Filho», para concurso de Livre Docência.

RS 4.0012/946

CHIST.

RES: 1010204 - Aug 1980 - cond. de docência

RES: 1010204 - Aug 1980 - cond. de docência

OUTUBRO - 1980

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado no Laboratório Experimental de Hemodinâmica do Departamento de Clínica Médica , Faculdade de Medicina, Campus de Botucatu.

Agradecemos a colaboração das seguintes pessoas:

Prof. Dr. Pedro Hélio Lucchiari

Prof. Dr. Joel Spadaro

Prof. Dr. Marcos Augusto Moraes da Silva

Aux. Ens. Maria Aparecida Marchesan Rodrigues

Aux. Ens. Edson Bregagnollo

Prof. Dr. Paulo José Ferreira Tucci

Prof. Dr. Álvaro Oscar Campana

Sr. Adalberto Pereira da Silva

Sr. Irineu Pereira Dias

Sr. Rubens Francisco

Sr. Antonio Aparecido Martins

Sra. Fátima Helena Lima Goldoni

Sra. Alzira de Moraes Contessotto

Aos demais colegas do Departamento de Clínica Médica, na pessoa de seu chefe, Profa. Dra. Dináh Borges de Almeida.

Aos funcionários da Seção Foto Documentação e do Canil.

À Dolores e ao Walter, meus pais

À Mônica, minha esposa

A Carlos Henrique, Luis Fernando e
Paulo Eduardo, meus filhos

À Belinha e ao Leon

ao Waltinho

HOMENAGEM

Ao Prof. Dr. Pedro Hélio Lucchiari,
amigo, pelo auxílio e dedicação, que
tornou possível este trabalho.

S U M Á R I O

pg.

INTRODUÇÃO	1
------------	---

MATERIAL e MÉTODOS	5
--------------------	---

1 - Fundamentos do Método Polarográfico	5
2 - Preparação do animal	8
3 - Eletrodos utilizados para a medida da tensão de oxigênio intramiocárdico	9
4 - Eletrodos utilizados para a medida da tensão de oxigênio do sangue do seio coronário	13
5 - Circuito Polarográfico	16
6 - Calibração dos eletrodos	17
7 - Medida do fluxo coronário médio	17
8 - Registros das variáveis	18
9 - Protocolo Experimental	18
10 - Exame anatomopatológico	20
11 - Análise Estatística	21

RESULTADOS	23
------------	----

1 - Exames anatomopatológico	23
2 - Oclusão coronária	27
3 - Asfixia	33

4 - Isoproterenol	38
5 - Noradrenalina	43
6 - Verapamil	48
DISCUSSÃO	54
1 - Método polarográfico	54
2 - Efeito da oclusão da artéria coronária descendente anterior sobre os parâmetros cardiocirculatórios	59
3 - Efeito da asfixia sobre os parâmetros cardiocirculatórios	64
4 - Efeito da infusão de isoproterenol sobre os parâmetros cardiocirculatórios	67
5 - Efeito da infusão de noradrenalina sobre os parâmetros cardiocirculatórios	71
6 - Efeito da infusão do verapamil sobre os parâmetros cardiocirculatórios	74
RESUMO e CONCLUSÕES	77
SUMMARY	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

INTRODUÇÃO

Uma das principais funções da circulação coronariana é fornecer oxigênio (O_2) para as necessidades metabólicas do coração. O metabolismo do tecido cardíaco é quase que exclusivamente aeróbio e, portanto, depende de oferta contínua de O_2 ao miocárdio. Em condições fisiológicas, existe equilíbrio entre oferta e consumo de O_2 pela célula cardíaca. O balanço entre estas duas variáveis determina a concentração de O_2 disponível no miocárdio, definida como tensão de oxigênio intramiocárdico (PO_2M) (RUBIO & BERNE, 1975).

A medida da PO_2M implica na utilização de métodos tecnicamente laboriosos (FEIGL, 1975; LÖSSE e cols, 1975). Vários autores admitem que a tensão de oxigênio do sangue do seio coronário (PO_2SC), de obtenção técnica mais simples, reflete o que ocorre com a PO_2M (LAMMERANT & BECSEI; 1974; FEIGL, 1975; HAMILTON & FEIGL, 1976; MOHRMAN & FEIGL, 1978; POWELL & FEIGL, 1979). Entretanto, o emprego da PO_2SC , como maneira de avaliar o comportamento do O_2 disponível no tecido cardíaco, baseia-se mais em hipótese de trabalho, do que em dados concretos obtidos experimentalmente.

Existe pequeno número de autores que se preocuparam em analisar a inter-relação entre a PO_2M e a PO_2SC . FAM & MCGREEGOR (1966) medindo, em cães, a tensão de oxigênio (PO_2) do miocárdio e do seio coronário, pelo método

polarográfico, verificaram que aumento na oferta de O_2 provocava elevação transitória da PO_2 em ambas variáveis. FURUSE e cols (1973) analisaram o efeito da noradrenalina, isoproterenol e glucagon sobre a PO_{2M} , PO_2 e fluxo sanguíneo do seio coronário, em cães submetidos a obstrução na artéria coronária descendente anterior. Nos animais do grupo controle, isto é, com coronárias permeáveis, a PO_{2M} e PO_{2SC} apresentaram resposta semelhante durante a administração das drogas. É importante salientar que estes autores, além de não terem analisado, continuamente e simultaneamente, o comportamento das variáveis, não forneceram informação sobre a posição do eletrodo na parede miocárdica. Sabe-se que a infusão de drogas, como o isoproterenol, provoca redistribuição do fluxo sanguíneo na circulação intramiocárdica, aumentando o fluxo para o subepicárdio e diminuindo-o no subendocárdio (BUCKBERG & ROSS, 1973; FORTUIN e cols, 1973; UCHIDA & UEDA, 1973). Desta maneira, o conhecimento prévio da posição correta do eletrodo na parede miocárdica é importante para não se incorrer em erros de avaliação da PO_{2M} quando se utiliza, indiretamente, os valores da PO_{2SC} .

Em contraposição aos trabalhos citados acima, verifica-se na literatura que o uso da PO_{2SC} , como espelho do que ocorre com a PO_{2M} , pode superestimar os valores desta variável. Assim, WHALEN (1971) verificou, em músculo estriado de gato, que a PO_2 do sangue venoso era maior que a PO_2 intracelular. BRANTIGAN e cols. (1972), estudando o comportamento da PO_{2M} , PO_2 e fluxo sanguíneo do seio coro-

nário durante a parada cardíaca anóxica constataram que, imediatamente após o restabelecimento do batimento cardíaco, ocorria rápida elevação na PO_2 e no fluxo do seio coronário e aumento lento e gradual da PO_2M . Este comportamento estaria relacionado com presença de "shunts" artério-venosos que permitiram a passagem de sangue arterializado diretamente para a circulação venosa. Estes autores mediram a PO_2M de maneira contínua, enquanto que a PO_2SC era quantificada por meio de amostras de sangue do seio coronário, colhidas periodicamente. COBURN e cols (1973) referem que a PO_2 da célula miocárdica pode se manter constante quando ocorrem grandes variações na PO_2 do sangue do seio coronário. LÖSSE e cols (1975) medindo, simultaneamente, em cães, a PO_2M e PO_2SC , com o eletrodo polarográfico de CLARK, constataram que 60% dos valores da PO_2M são inferiores a PO_2SC . Estes autores, assim como WHALEM e COBURN e cols, sugerem que parte do oxigênio do sangue arterial não alcança o tecido cardíaco, devido a "shunts" vasculares que impediriam a perfusão homogênea na microcirculação intramiocárdica. SCHUBERT e cols (1978), aumentando a pressão de perfusão coronária, encontraram elevação de 20% na PO_2SC , sem mudanças significantes nos valores médios da PO_2M .

Em vista das considerações apresentadas acima, parece-nos justificado o estudo sistemático, com medidas contínuas e simultâneas, do inter-relacionamento entre

as variações da PO_2SC e da PO_2M em situações que alteram a relação oferta-demanda de O_2 pelo miocárdio. Com esta finalidade, idealizamos conjunto de manobras: oclusão de artéria coronária, asfixia, infusão de isoproterenol, noradrenalina e verapamil que permite estudar a inter-relação dos parâmetros a serem analisados, em diferentes situações de utilização de O_2 pelo miocárdio.

O método utilizado para medir variações da PO_2 no seio coronário e no músculo cardíaco foi o polarográfico. A opção por este sistema baseou-se em dados de literatura e trabalho realizado em nossa Universidade, que mostraram ser a polarografia método sensível para detectar variações na concentração de O_2 em diferentes órgãos (MONTGOMERY & HORWITZ, 1950; SAYEN e cols, 1951a; SAYEN e cols, 1951b; MEYER e cols, 1954; DAVIES & BRONK, 1957; SAYEN e cols, 1958; SAYEN e cols, 1961; CATER e cols, 1963; MOSS, 1968; WINBURY e cols, 1971; GAMBLE e cols, 1974; NORTON & RAND, 1974; ANGELL e cols, 1975; MAZZELLA e cols, 1975; LUCCHIARI, 1978).

MATERIAL e MÉTODOS

1 - Fundamentos do Método Polarográfico

Na sua forma mais simples (figura 1), o método polarográfico, utilizado para medir a PO_2 de solução, consiste na medida da corrente elétrica que circula entre dois eletrodos quando submetidos à diferença de potencial. Um dos eletrodos é constituído, essencialmente, de fio de metal nobre (geralmente platina) imerso na solução; o outro eletrodo, de referência (calomelano ou prata-cloreto de prata), é mantido em contacto com a mesma solução através de ponte salina. A diferença de potencial entre os eletrodos é conseguida por meio de bateria, de forma que o eletrodo de platina seja negativo em relação ao de referência. A leitura da voltagem existente entre os eletrodos, é feita por meio de voltímetro. A determinação da corrente, denominada corrente de polarização, é realizada com microamperímetro.

Quando os eletrodos são colocados em meio homogêneo cuja concentração de O_2 é constante, a corrente de polarização (I) dependerá essencialmente da voltagem (V) aplicada entre os eletrodos. Fazendo-se variar V continuamente a partir de zero (abscissa), I assume valores (ordenada) que definem, em gráfico cartesiano, uma curva característica do eletrodo corres-

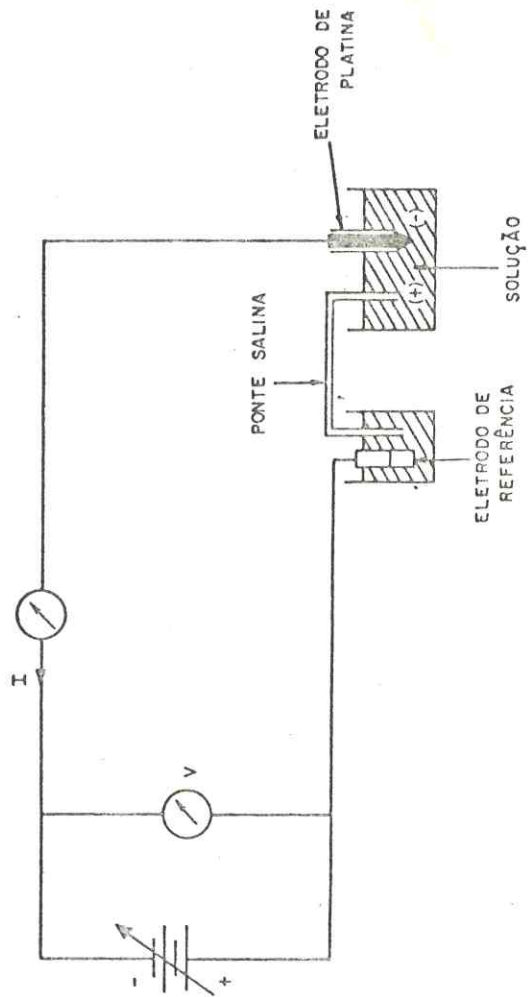
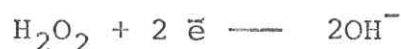


Figura 1 - Representação esquemática do sistema polarográfico utilizado para medir tensão de oxigênio dissolvido em solução. I - corrente de polarização. V - diferença de potencial.

pondente àquela PO_2 (figura 3). Em eletrodo de platina que possua bom desempenho, a corrente de polarização aumenta rapidamente de 0 à -0,5V. A partir deste valor, até atingir -0,9V, a corrente se eleva muito discretamente, definindo um platô. Nesta faixa de valores, -0,5 à -0,9V, verificou-se, experimentalmente, que a corrente de polarização é diretamente proporcional à PO_2 da solução. Por este motivo, o método polarográfico utiliza potenciais em torno de -0,6V. Para potenciais mais negativos que -0,9V, ocorre aumento rápido da corrente de polarização.

A compressão da natureza desta curva, requer conhecimento de alguns fenômenos físico-químicos que se processam junto à superfície de platina. Segundo COBBOLD (1974), a corrente de polarização pode ser explicada por processo de redução do oxigênio na superfície de platina, que se acredita obedecer às seguintes reações:



Para pequenos valores de voltagem (até -0,5V), a corrente é determinada pela quantidade de O_2 que chega ao eletrodo e, principalmente, pela energia de ativação que adquirem as suas moléculas. Para maiores valores de voltagem (-0,6 à -0,9V) a energia de ativação deixa de ser o fator predominante, e a corrente passa a depender quase que exclusivamente do número de moléculas de O_2 que atingem, por difusão, o eletrodo. Por esta razão, esta faixa é denominada região de

saturação; nesta, aumento de corrente somente poderá ser conseguido com elevação da PO_2 . Para valores mais negativos que $-0,9V$, o ion H^+ existente na solução é reduzido na superfície da platina com desprendimento de H_2 . Nesta região, portanto, ocorre nova reação no catodo, cuja intensidade é diretamente proporcional ao potencial aplicado ao eletrodo, e não depende da PO_2 da solução.

2 - Preparação do animal

Os estudos foram realizados em 10 cães, machos, sem raça definida, pesando entre 15 e 19 quilogramas. Os animais foram anestesiados com cloridrato de morfina (2 mg/Kg-IM), associado com pentobarbital sódico (20 mg/Kg-EV); quando necessário, foi administrada dose suplementar de 5 a 10 mg/kg-EV de pentobarbital sódico. A ventilação pulmonar foi mantida, por meio de sonda endotraqueal, com ar ambiente, enriquecido com O_2 puro. O volume corrente variou de 11 a 15 ml/Kg de peso corporal; a frequência respiratória foi mantida fixa em 14 ciclos por minuto. Análises periódicas do sangue arterial foram realizadas com aparelho IL-213 (Instrumental Laboratory, Waterton, Massachussets). Procurou-se manter os cães com pH de 7,31, pressão parcial de O_2 de 100 mmHg e pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) de 46 mmHg. Desvios destas variáveis, além dos valores mencionados, foram corrigidos, respectivamente, com administração de bicarbonato de sódio a 10% e ajustes de volume respiratório.

Os animais foram submetidos a toracotomia médio-esternal; o pericárdio foi aberto e suas margens suturadas aos

bordos da incisão da parede torácica. A artéria descendente anterior foi dissecada e reparada em seu terço médio. A veia femoral foi cateterizada com cateter Odman-Ledin, verde, de 20 cm de comprimento e utilizada como via de administração de fluidos e drogas.

Mediu-se a pressão arterial na aorta ascendente por meio de cateter Odman-Ledin, verde, de 100 cm de comprimento acoplado a transdutor de pressão Statham P23 AA.

Heparina foi administrada na dose inicial de 500 U/kg e na dose de manutenção de 200 U/Kg/hora.

3 - Eletrodos utilizados para a medida da tensão de oxigênio intramiocárdico.

3.1 - Construção dos eletrodos

As variações relativas da PO_2M foram medidas com eletrodos de platina, de construção própria, com 0,183 mm de diâmetro, 6 a 7 mm de comprimento, revestido com duas camadas de verniz isolante atóxico SM 1010 (São Marcos Ltda.) e uma película de adesivo instantâneo Super Bon - der (Lactite Química Ltda). Uma das extremidades do fio de platina foi soldada a condutor flexível de cobre. No local da solda foi fixada peça de acrílico, que tinha duas funções: fixar o eletrodo no miocárdio e determinar a profundidade atingida pela sua ponta (figura 2).

3.2 - Estudo das características dos eletrodos

As características físico-química dos eletrodos

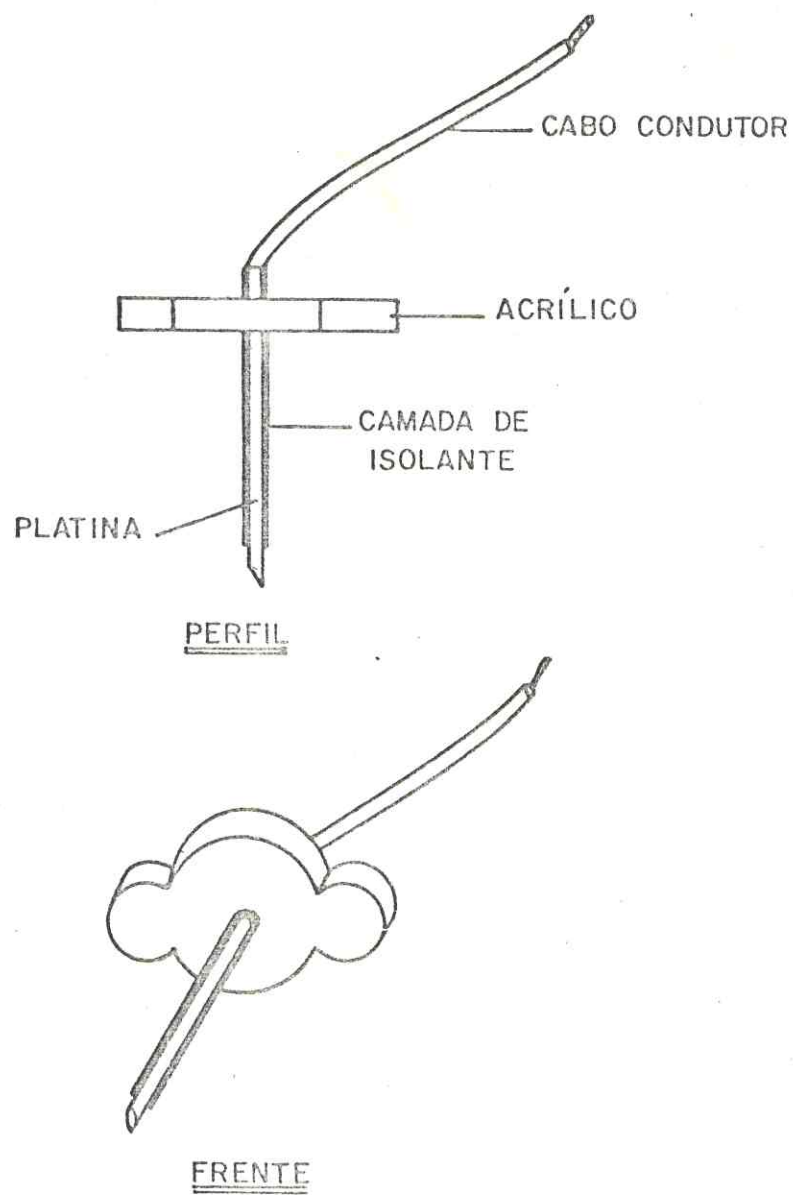


Figura 2 - Eletrodo utilizado para medir tensão de oxigênio intramiocárdico.

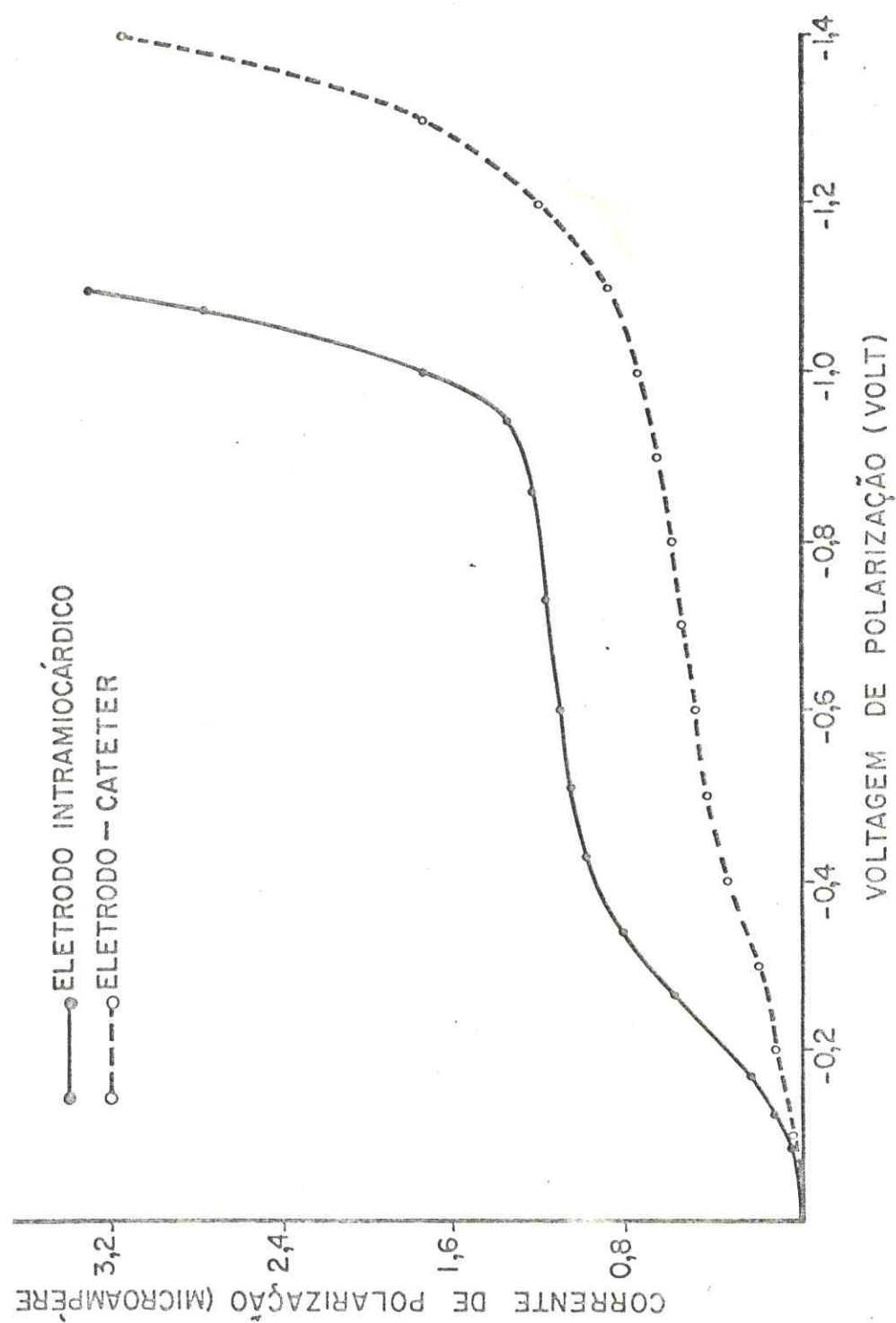


Figura 3 - Curvas características de corrente versus voltagem de polarização obtidas com eletrodo intramiocárdico e eletrodo-cateter.

foram estudadas "in vitro" antes da inserção do miocárdio, através de dois procedimentos:

a) determinação da curva característica: o eletrodo foi mergulhado em solução de cloreto de sódio a 0,9%, em repouso, saturada com ar atmosférica à temperatura ambiente. Variando-se a voltagem de polarização, e medindo-se a respectiva corrente, podia-se construir um gráfico cartesiano, colocando-se a voltagem em abcissa e a corrente em ordenada (fig. 3). Podemos observar pela figura a presença de região de platô compreendida entre -0,5 e -0,9 volts.

b) teste de sensibilidade: foi feita observando-se a ocorrência de elevação da corrente de polarização ao se borbulhar O_2 na solução de cloreto de sódio 0,9%, onde o eletrodo estava imerso. Nesta pesquisa foram utilizados somente os eletrodos que se mostraram sensíveis a este teste.

3.3 - Implantação dos eletrodos

Imediatamente antes da implantação do eletrodo no coração removia-se, por raspagem, com auxílio de lâmina de bisturi, 1 a 2 mm de camada isolante existente na extremidade do eletrodo. A seguir, aplicava-se o adesivo instantâneo Super Bonder na peça de acrílico e inseria-se o eletrodo perpendicularmente à superfície do miocárdio, na região irrigada pela artéria descendente anterior. O comprimento do eletrodo era dimensionado de tal forma, que a sua ponta se posicionasse

na região subendocárdica. O eletrodo era mantido pressionado suavemente até a secagem da cola, o que ocorria em 1 a 2 minutos. Adicionalmente, suturava-se a peça de acrílico à parede ventricular por meio de prolene 6-0. O território onde foi implantado o eletrodo era previamente lavado com solução de cloreto de sódio a 0,9% e seco com jato de oxigênio.

4 - Eletrodos utilizados para a medida da tensão de oxigênio do sangue do seio coronário.

4.1 - Construção dos eletrodos

Para as medidas das variações relativas da PO_2SC , foi construído eletrodo de platina, de 1 cm de comprimento a 1 mm de diâmetro, isolado em toda sua extensão com tubo capilar de vidro. Uma das extremidades do fio de platina foi soldado a cabo condutor de cobre, enquanto que a outra permaneceu exposta para a medida do O_2 . Dois destes eletrodos foram introduzidos em tubo de polietileno de 3,5 mm de diâmetro e 20 cm de comprimento: um eletrodo foi colocado na extremidade do tubo, previamente estreitada e posteriormente vedada, de tal forma que somente a porção exposta da platina ficava em contacto com o meio externo. O segundo eletrodo foi posicionado a 3 cm de distância da extremidade posterior do primeiro eletrodo. Na parede do cateter de polietileno, no espaço compreendido entre os dois eletrodos, foram feitos vários orifícios que colocavam o meio externo em contacto com o interior do tubo. Os dois eletrodos e seus cabos condutores não provocavam nenhuma obstrução na luz do cateter.

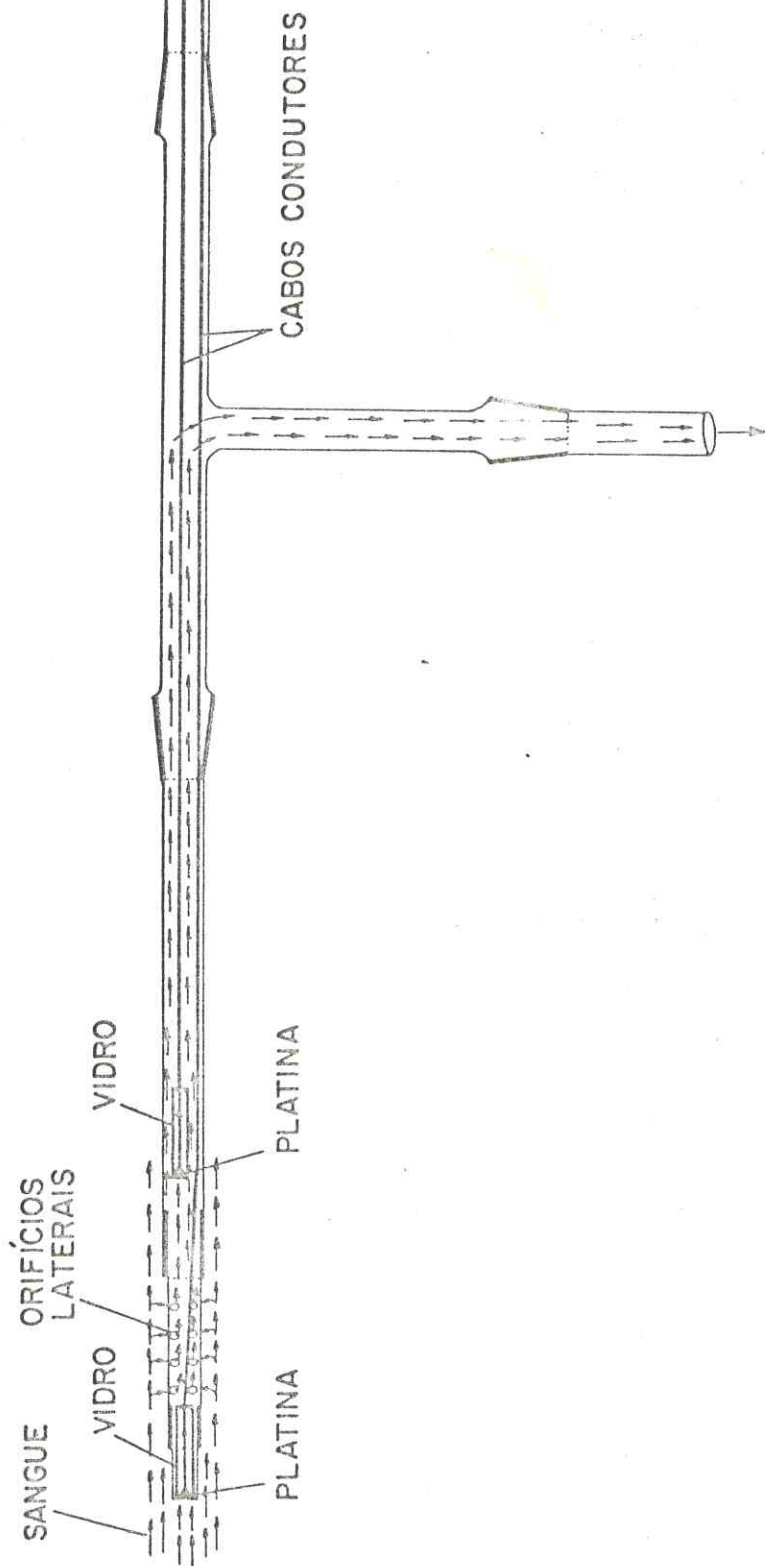


Figura 4 - Eletrodo-cateter utilizado para medir tensão de oxigênio do sangue do seio coronário.

A extremidade livre do cateter de polietileno foi conectado a tubo T de vidro: um dos ramos foi obstruído, de tal forma a permitir somente a passagem dos fios condutores; o outro ramo foi conectado a outro tubo de polietileno (derivação terminal) que permitia a passagem de fluídos.

O conjunto descrito acima será denominado, doravante, de eletrodo-cateter (figura 4).

4.2 - Características do eletrodo-cateter

O procedimento para o estudo das características deste eletrodo-cateter foi análogo ao utilizado para o eletrodo intramiocárdico, com exceção da obtenção da curva característica (figura 3), que foi determinada com a solução mantida em constante agitação.

4.3 - Posicionamento e utilização do eletrodo-cateter

O eletrodo-cateter foi introduzido, via âtrio direito, a uma profundidade de 3 a 4 cm do seio coronário, e fixado nesta posição por sutura em bolsa no âtrio direito. A derivação terminal do eletrodo-cateter foi conectada à bomba peristáltica Minipuls (Gilson Medical Electronics), que retirava o sangue do seio coronário e o devolvia à circulação venosa do animal, através da veia jugular direita. A bomba foi regulada para retirar 12 ml de sangue por minuto, desde que já se demonstrou que, com este débito, não há contaminação do sangue do seio coronário pelo sangue do âtrio direito (KOBBERSTEIN e cols, 1969; FEIGL, 1975; MOHRMAN & FEIGL; 1978).

A construção do eletrodo-cateter possibilitou a medida simultânea da PO_2 do sangue que fluía livremente, e do sangue que era retirado com fluxo constante do seio coronário. Este sistema de medida tinha como finalidade verificar, através do confronto dos resultados, a influência do fluxo sanguíneo sobre a corrente de polarização.

5 - Circuito Polarográfico

A medida das variações da PO_{2M} e da PO_{2SC} foi feita empregando-se, basicamente, o mesmo circuito polarográfico utilizado por LUCCHIARI (1978) para medir PO_2 intra-cerebral em ratos. Como as medidas de PO_2 neste trabalho seriam realizadas em três locais distintos, LUCCHIARI projetou e construiu um sistema destinado especificamente a este experimento. O novo aparelho quadruplicou o número de circuitos polarográficos e incorporou duas novas unidades: uma que mantinha os eletrodos utilizados no experimento com mesma voltagem, e outra destinada à leitura digital da corrente e voltagem de polarização; a precisão das medidas foi, respectivamente, de 1 nanoampère e 1 milivolt. A constante de tempo de cada circuito foi ajustada para 1.1 seg., valor que permitia obter registro praticamente isento de ruídos.

A voltagem de polarização foi aplicada através do eletrodo de calomelano (CORNING-476002), cuja conexão com o animal se fazia por ponte de Agar-cloreto de potássio (1% de Agar em solução saturada de cloreto de potássio).

6 - Calibração dos eletrodos

Como o circuito polarográfico permitia a leitura da corrente de polarização, calculamos suas variações em cada manobra, considerando, como zero, seu valor inicial. Sabendo-se que a corrente de polarização é diretamente proporcional à concentração de O_2 (MONTGOMERY & HORWITZ, 1950; CONNELLY, 1957; KREUZER & MESSLER Jr, 1958; WHALEN e cols 1967; KOLMER & KREUZER, 1968; MOSS, 1968), as variações relativas de corrente permitiram inferir as variações relativas de PO_2 , que foram expressas em termos de porcentagem de variação.

7 - Medida do fluxo coronário médio

O fluxo coronário médio foi medido por meio de transdutor de fluxo eletromagnético (Biotronex Laboratory - modelo BL 610) colocado ao redor da artéria coronária descendente anterior, no seu terço médio.

A calibração do registro do fluxo coronário foi feita, "in vitro", posicionando-se o transdutor em segmento de artéria femoral de cão, cujo calibre era ligeiramente superior ao diâmetro interno do transdutor. O segmento arterial era perfundido com sangue com concentração de hemoglobina de 9 mg/100 ml. A perfusão foi realizada por gravidade, mantendo-se o frasco reservatório a 1,30 m acima do transdutor e recolhendo-se o sangue em cilindro graduado durante 60 segundos. Estabeleceu-se a equação de regressão linear, $y = bx + a$, entre o fluxo medido (variável independente) e a respectiva deflexão obtida no registro (variável dependente),

através do método dos mínimos quadrados, conforme preconizado por Hoffman & Vieira (1977).

Em virtude do fluxômetro oferecer, para a calibração do sistema de registro, um sinal elétrico padrão, que na dependência da amplificação permite obter deflexões de amplitude diferentes, construiu-se equação genérica que pudesse ser utilizada com qualquer ganho. Para três deflexões (com ganhos de 60, 100 e 139 mm), obteve-se a seguinte equação:

$$\text{fluxo coronário} = \frac{211 \pm 4}{\text{cal}} x + (6,3 \pm 0,9)$$

onde: Cal é a deflexão, em mm, do sinal de calibração, e x é a medida, em mm, da altura da deflexão registrada nos traçados.

8 - Registros das variáveis

As variáveis estudadas durante o experimento : PO_2M , tensão de oxigênio do sangue que flue livremente pelo seio coronário (PO_2SCV), tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO_2SCK), fluxo coronário médio e pressão arterial (PA) foram registradas em polígrafo da Electronics for Medicine, modelo DR-8, com velocidade de transporte de papel de 1 mm por segundo.

9 - Protocolo experimental

O comportamento simultâneo, das variáveis citadas anteriormente, foi estudada nas seguintes situações experimentais:

1. oclusão total da artéria coronária descendente anterior, durante 60 segundos;
2. asfixia, por obstrução manual da sonda endotraqueal, durante 60 segundos;
3. infusão de noradrenalina;
4. infusão de isoproterenol;
5. infusão de verapamil.

Nas duas primeiras situações (1 e 2), as variáveis foram analisadas em três momentos (figuras 11 e 13):

- a) antes do início dos ensaios (t_0);
- b) imediatamente antes do seu término (t_1);
- c) após a realização das manobras, na fase de recuperação das variáveis (t_2). Após desobstrução coronariana, t_2 foi registrada no instante de máximo aumento do fluxo coronário. Após asfixia, o registro de t_2 foi feito no pico da elevação da PO_2SCK .

Nos ensaios dependentes da infusão endovenosa de drogas (3, 4 e 5), os atributos foram estudados em dois momentos (figuras 15, 17 e 19):

- a) antes da sua administração (t_0);
 - b) durante o gotejamento de noradrenalina e isoproterenol e após a injeção de verapamil.
- Os registros foram realizados quando as variáveis estavam estabilizadas (t_1). Foram utilizadas soluções de noradrenalina (ByK -

Prociex Industria Farmacêutica Ltda) e de isoproterenol (cloridrato de isoproterenol Winthrop Products Inc) cujas concentrações eram, respectivamente, de 10 ug/ml e 1 ug/ml. As doses empregadas de cada solução foram ajustadas de maneira a promover evidentes modificações nos parâmetros analisados. O verapamil (Dilacoron, Knoll S/A Produtos Químicos e Farmaceuticos) foi utilizado na dose de 0,2 mg/kg/EV, injetado lentamente durante 2 a 3 minutos.

Após a realização de cada manobra, aguardava-se o retorno das variáveis aos seus níveis controles , para, então, se efetuar novo ensaio.

Após o término das experiências, os animais foram sacrificados. Verificou-se a posição do eletrodo-cateter dentro do seio coronário, através de ampla abertura no átrio direito; a seguir, retirou-se o coração para exame anatomopatológico.

10 - Exame anatomopatológico

De cada coração retirou-se uma cunha de miocárdio, medindo em média 3x3x1 cm, que abrangia a área de penetração do eletrodo. Este foi cuidadosamente removido; identificou-se o seu ponto de penetração e a presença de sufusões hemorrágicas no epicárdio adjacente.

A seguir, seccionou-se o miocárdio perpendicularmente ao ponto de penetração do eletrodo. Identificou-se, na superfície de corte, seu trajeto intramural e a ocorrência de sufusões hemorrágicas.

Os fragmentos foram fixados em solução de formol a 10% entre 24 e 48 horas.

Para exame histopatológico, o material foi incluído em parafina, submetido a cortes histológicos e corado por hematoxilina-eosina e PAS.

Em cada lâmina, analisou-se a presença e intensidade de necrose, hemorragia, edema e infiltrado inflamatório, ao longo do trajeto e na ponta do eletrodo.

11 - Análise estatística

Os valores das variáveis estudadas, em cada grupo de cães, foram apresentados sob a forma de média, desvio padrão, erro padrão da média e coeficiente de variação.

Dentro do mesmo grupo, as relações entre duas variáveis foram determinadas calculando-se o coeficiente de correlação linear. O valor calculado foi confrontado com o valor crítico, para nível de significância de $\alpha = 0,10$.

As modificações sofridas pelos atributos, dentro de cada grupo, foram verificadas pelo teste "t" dependente. Quando a comparação era feita entre dois momentos, o nível de significância foi de $\alpha = 0,05$ (teste bicaudal); quando envolvia três momentos, o nível de significância foi de 0,01 (teste bicaudal). Esta precaução foi tomada para que a

conclusão geral, envolvendo as comparações entre os três momentos, pudesse ser mantida em nível de no máximo 5%.

Maiores detalhes a respeito dos métodos estatísticos empregados podem ser encontrados em COCHRAN & COX (1975) e GLANTZ (1980).

RESULTADOS

1 - Exames anatomopatológico

1.1 - Exame macroscópico

Na maioria dos animais, foram observadas áreas hemorragicas no epicárdio, ao redor do ponto de penetração e de fixação do eletrodo, medindo, em média, 1 cm de diâmetro.

A penetração do eletrodo foi geralmente perpendicular à superfície epicárdica, com trajeto intramural linear, atingindo a região subendocárdica (figura 5).

Na maior parte dos animais, observamos, à superfície de corte, pequenas sufusões hemorrágicas, geralmente situadas na área correspondente à ponta do eletrodo. Três animais (n^{os} 6, 9 e 10) apresentaram hemorragia intramural maior, medindo cerca de 0,5 x 0,3cm, no trajeto do eletrodo. Dois animais apresentaram hemorragia subepicárdica de 0,2 cm de profundidade por 1,5 cm de extensão.

1.2 - Exame microscópico

Em alguns cães, os cortes histológicos incluíram todo o trajeto intramural do eletrodo. Na maioria dos casos, os trajetos foram obtidos tangencialmente, sendo, por vezes, difícil a identificação do local correspondente à ponta do eletrodo. Contudo, as alterações teci-

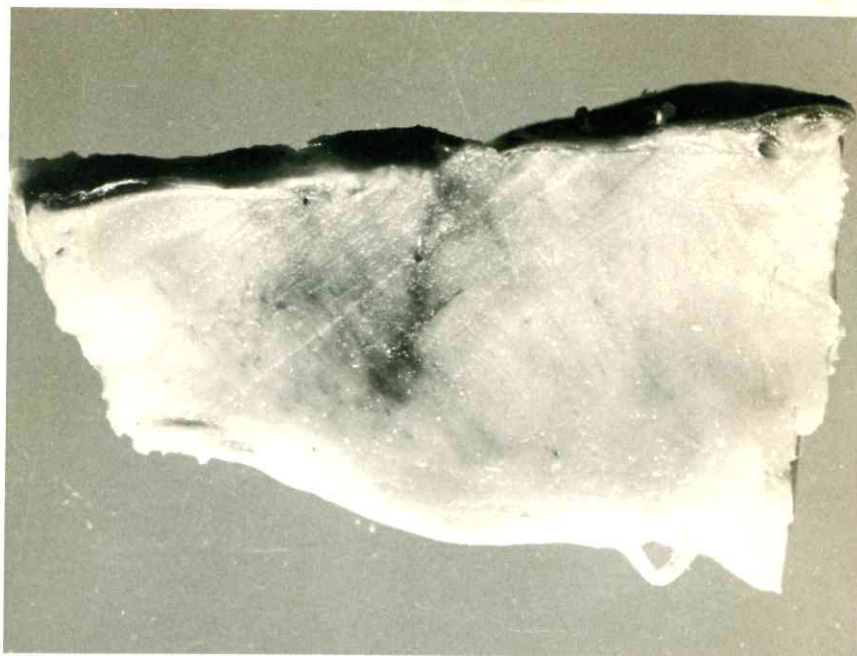


Figura 5 - Superfície de corte do miocárdio demonstrando o trajeto intramural do eletrodo e hemorragia epicárdica.

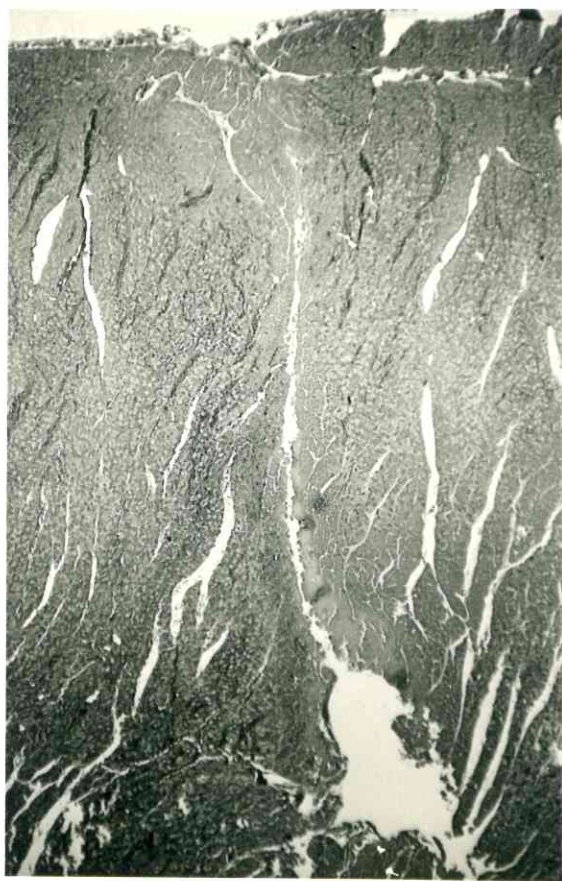


Figura 6 - Corte do miocárdio mostrando o trajeto do eletrodo e hemorragia epicárdica. (HE 150x).

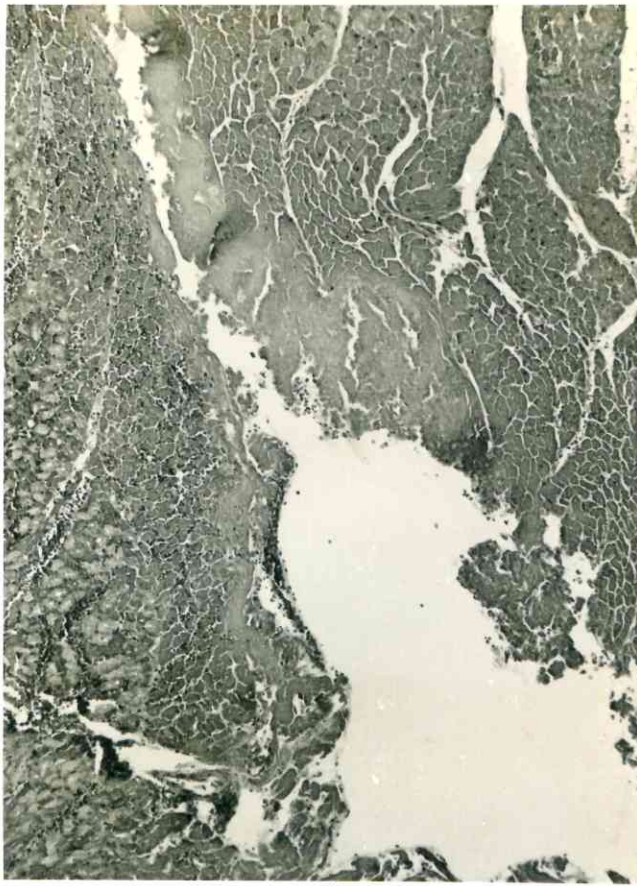


Figura 7 - O espaço claro corresponde ao local da ponta do eletrodo. Nota-se necrose de fibras musculares, hemorragia e restos celulares (HE 378x).

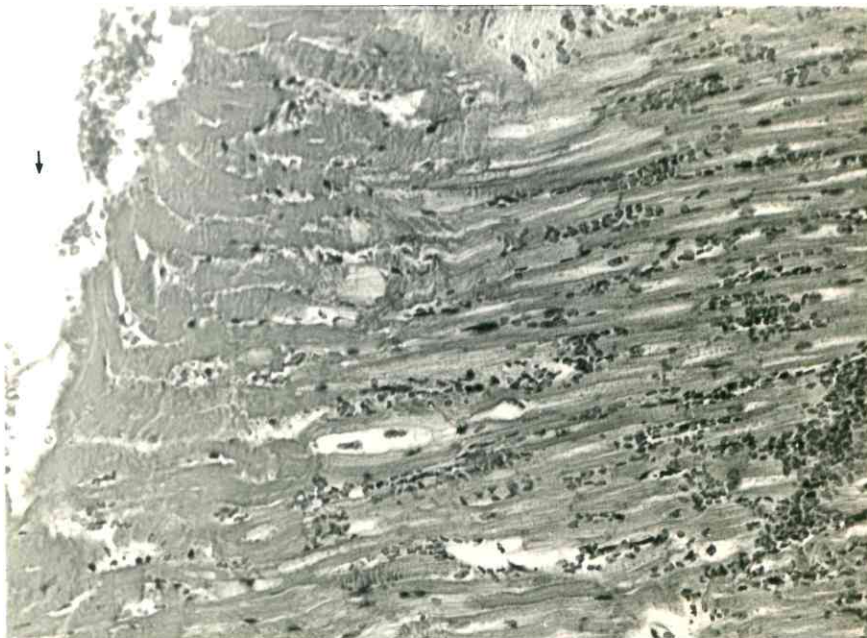


Figura 8 - Necrose de fibras musculares e hemorragia intersticial no miocárdio ao redor do trajeto do eletrodo (↓) (HE 1360x).

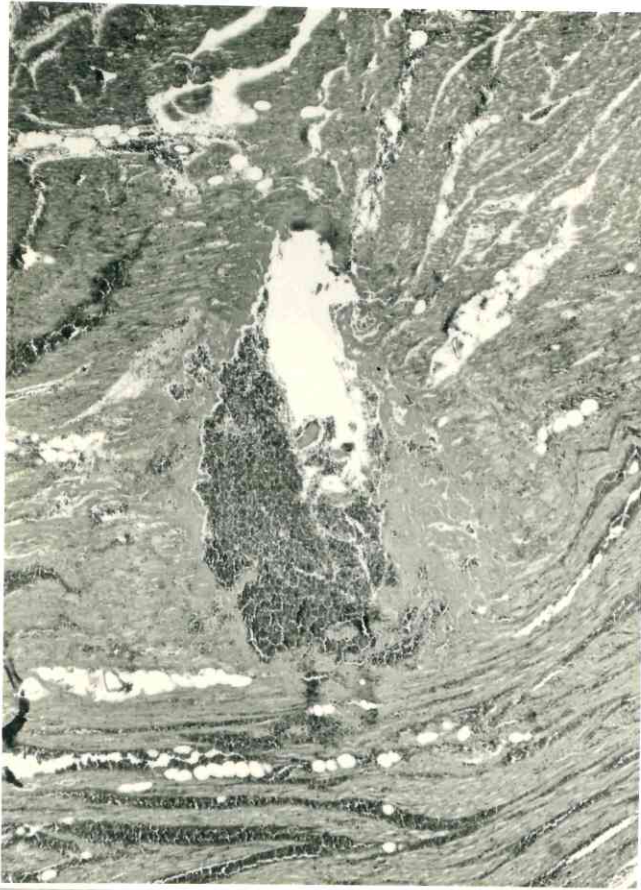


Figura 9 - O espaço claro corresponde ao local da ponta do eletrodo. Nota-se no seu interior hemorragia. Há ainda edema, necrose de fibras musculares e hemorragia intersticial no miocárdio adjacente (HE 378x).

duais foram qualitativamente semelhantes em todos os casos. Na área correspondente ao trajeto e à ponta do eletrodo, foram verificados sinais discretos de compressão tecidual, degeneração e necrose de fibras miocárdicas, edema, discreta exsudação de hemácias, fibrina e leucócitos (figs. 6, 7 e 8). Nos três animais que apresentaram hemorragia mais intensa, havia lesão hemorrágica intersticial difusa a partir do trajeto do eletrodo, nas dimensões mencionadas anteriormente (fig. 9). Não se identificaram, nestes casos, rupturas de vasos maiores.

Não foram observadas lesões crônicas do miocárdio em nenhum dos animais estudados.

2 - Oclusão coronária

Na tabela I e figuras 10 e 11, estão expostos os resultados obtidos com a oclusão da artéria coronária.

2.1 - Pressão arterial

A oclusão coronariana acarretou queda na pressão sistólica da aorta (PSA) de $6,9 \pm 7,0\%$ ($109 \pm 9,8$ para 101 ± 10 mmHg; $p > 0,05$) e na pressão diastólica da aorta (PDA) de $11,2 \pm 12,8\%$ ($83 \pm 9,8$ para $73 \pm 11,1$ mmHg; $p > 0,05$). Na fase de recuperação, pós-oclusão coronária, a pressão arterial voltou ao seu nível controle.

TABELA I - Efeito da oclusão da artéria descendente anterior sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

CRES	PSA/PDA			FLUXO CORONÁRIO MÉDIO					PO ₂ M		PO ₂ SCK		PO ₂ SCV				
	t ₀	t ₁ mmHg	t ₂	Δ ₁	Δ ₂	t ₀	t ₁	t ₂	ml/min	Δ ₁	Δ ₂	Δ ₁	Δ ₂	Δ ₁	Δ ₂		
1	116/94	108/88	118/94	- 6,8/- 6,3	-1,7/ 0,0	23	0	99		-100	+330,4	-26,2	+ 5,0	- 9,0	+36,0	+ 4,4	+ 0,7
2	108/86	108/86	106/82	0,0/ 0,0	-1,8/- 4,6	14	0	102		-100	+628,5	-59,0	+59,0	0,0	+20,0	+11,6	-13,0
3	98*	95*	98*	- 3,0**	0,0**	29	0	102		-100	+251,7	-23,5	-23,5	- 7,9	+30,0	+ 0,3	+ 8,6
5	86/64	86/64	87/61	0,0/ 0,0	+1,1/- 4,7	26	0	78		-100	+200,0	-96,2	-24,5	- 4,8	+38,0	+ 3,6	- 4,4
6	110/77	97/69	108/77	-11,8/-10,3	+2,7/+10,3	32	0	58		-100	+ 81,2	-38,2	-14,3	- 8,0	+36,3	+ 2,0	+ 2,0
7	112/85	106/73	112/82	- 5,3/-14,1	0,0/- 3,5	16	0	52		-100	+225,0	-71,2	-10,2	0,0	+50,0	+ 7,7	+ 0,0
8	112/91	88/54	105/79	-21,4/-40,6	-6,2/-13,1	22	0	55		-100	+150,0	-95,0	-75,0	0,0	+22,2	+ 3,0	+ 0,0
9	118/83	114/77	118/80	- 3,3/- 7,2	0,0/+ 3,6	20	0	69		-100	+245,0	-43,4	-31,5	-10,3	+55,1	+ 6,2	+ 6,2
$\bar{x}$	109/83	101/73	108/79	- 6,9/-11,2	-1,1/- 1,6	23	-	77		-	+263,9	-56,5	-14,3	- 5,0	+35,9	+ 6,0	+ 0,1
s	9,8/ 9,2	10,0/11,1	9,7/ 9,0	7,0/ 12,8	2,5/ 6,8	6,1	-	21,6		-	164,6	28,7	37,6	4,4	12,2	3,5	6,6
s _e	3,5/ 3,2	3,5/ 3,9	3,4/ 3,2	2,4/ 4,5	0,8/ 2,4	2,1	-	7,7		-	58,2	10,1	13,3	1,5	4,3	1,2	2,3
cv	9,0/11,1	9,0/15,2	9,0/11,4	38,2/ 33,2	28,2/ 51,1	27	-	28		-	62,3	66,2	43,9	44,1	34,0	57,4	43,9

PSA: pressão sistólica da aorta; PDA: pressão diastólica da aorta; PO₂M: tensão de oxigênio intramiocárdico; PO₂SCK: tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário; PO₂SCV: tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário; t₀: momento do registro dos parâmetros, imediatamente antes do início da oclusão; t₁: momento do registro dos parâmetros, imediatamente antes do término da oclusão; t₂: momento do registro dos parâmetros, na fase de recuperação da oclusão, no instante de máximo aumento do fluxo coronário; Δ₁: variação apresentada pelos parâmetros cardiocirculatórios entre t₁ e t₀; Δ₂: variação apresentada pelos parâmetros cardiocirculatórios entre t₂ e t₀; mmHg: milímetros de mercúrio; %: porcentagem de variação em relação ao valor inicial; ml/min: mililitros por minuto; $\bar{x}$: média dos valores; s: desvio padrão da média; s_e: erro padrão da média; cv: coeficiente de variação; *valor médio da pressão intra-aórtica; **porcentagem de variação em relação ao valor médio inicial da pressão intra-aórtica.

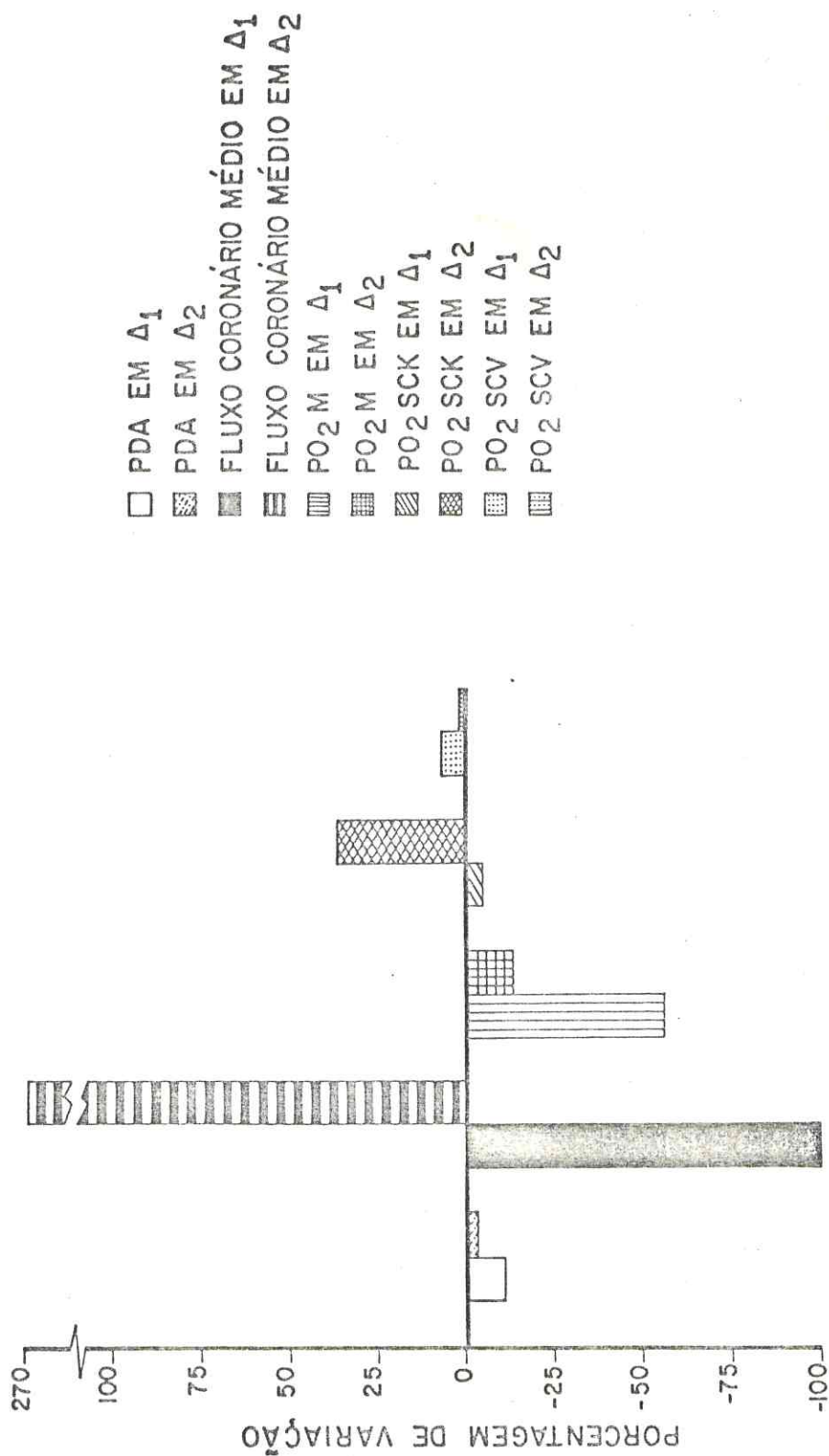


Figura 10 - Representação gráfica da variação relativa dos valores médios da pressão diastólica da aorta (PDA), fluxo coronário médio, tensão de oxigênio intramiocárdico (PO_2 M), tensão de oxigênio do sangue retido com fluxo constante do seio coronário (PO_2 SCK) e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO_2 SCV), durante e após a oclusão da artéria coronária descendente anterior. Δ_1 : variação relativa entre os valores controles e os obtidos imediatamente antes do término da oclusão coronariana. Δ_2 : variação relativa entre os valores controles e os obtidos após a desobstrução coronariana, no momento de máximo aumento do fluxo coronário.

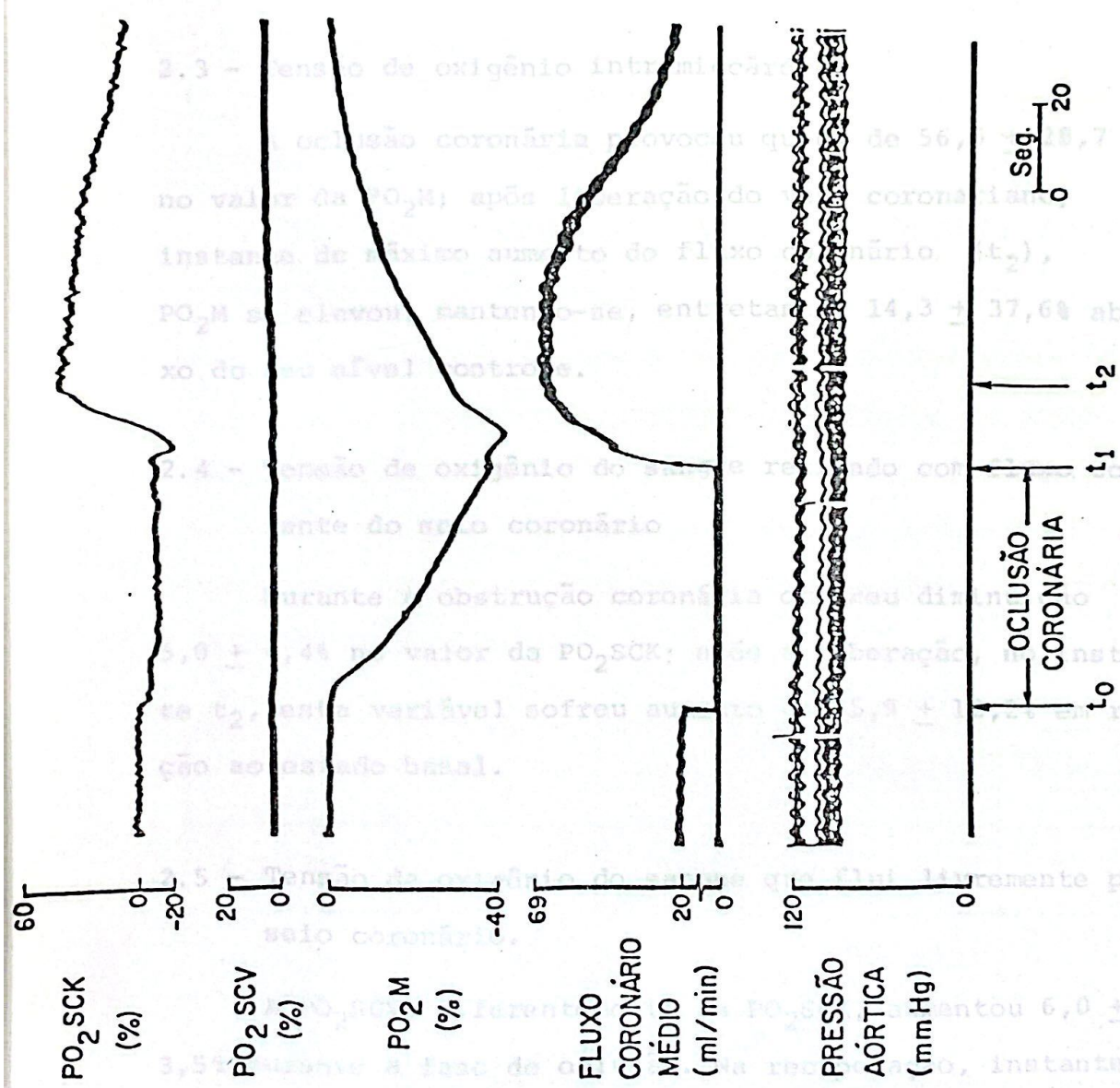


Figura 11 - Registro representativo do efeito da oclusão da artéria coronária descendente anterior sobre a tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO_2 SCK), tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO_2 SCV), tensão de oxigênio de intramiocárdico (PO_2 M), fluxo coronário médio e pressão aórtica.

2.2 - Fluxo coronário médio

Durante oclusão, o fluxo coronário médio caiu a zero. Após a desobstrução do vaso coronário, no momento t_2 , aquela variável sofreu aumento de $263,9 \pm 164,6\%$ em relação ao estado basal ($23 \pm 6,1$ para $77 \pm 21,6$ ml/min; $p < 0,01$).

2.3 - Tensão de oxigênio intramiocárdico

A oclusão coronária provocou queda de $56,5 \pm 28,7\%$ no valor da PO_2M ; após liberação do vaso coronariano, no instante de máximo aumento do fluxo coronário (t_2), a PO_2M se elevou, mantendo-se, entretanto, $14,3 \pm 37,6\%$ abaixo do seu nível controle.

2.4 - Tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário

Durante a obstrução coronária ocorreu diminuição de $5,0 \pm 4,4\%$ no valor da PO_2SCK ; após a liberação, no instante t_2 , esta variável sofreu aumento de $35,9 \pm 12,2\%$ em relação ao estado basal.

2.5 - Tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A PO_2SCV , diferentemente da PO_2SCK , aumentou $6,0 \pm 3,5\%$ durante a fase de oclusão. Na recuperação, instante t_2 , entretanto, houve variação desprezível de seus valores ($0,1 \pm 6,6\%$) em relação ao controle.

2.6 - Correlação entre variações relativas da tensão de oxigênio intramiocárdico, tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A correlação entre as variações relativas da PO_2M , PO_2SCK e PO_2SCV , durante oclusão e após a desobstrução coronariana, está exposta na tabela II.

Não houve correlação significativa entre as variáveis analisadas para $\alpha = 0,10$.

TABELA II - Correlação entre as variações relativas da tensão de oxigênio intramiocárdico, tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário, durante e após a oclusão da artéria coronária descendente anterior.

	$\Delta_2 PO_2 SCV$	$\Delta_1 PO_2 SCV$	$\Delta_2 PO_2 SCK$	$\Delta_1 PO_2 SCK$
$\Delta_1 PO_2 M$	-	0,2758	-	0,3253
$\Delta_2 PO_2 M$	0,5953	-	0,4159	-
$\Delta_1 PO_2 SCK$	-	0,4544	-	-
$\Delta_2 PO_2 SCK$	0,5655	-	-	-

Os símbolos e abreviaturas foram identificados na tabela I.

3 - Asfixia

Na tabela III e figuras 12 e 13, estão expostos os resultados da asfixia sobre parâmetros cardiocirculatórios.

3.1 - Pressão arterial

Asfixia provocou aumento de $48,3 \pm 15,0\%$ na PSA ($103 \pm 9,1$ para $154 \pm 18,5$ mmHg; $p < 0,01$) e de $51,6 \pm 15,2\%$ na PDA ($77 \pm 8,1$ para $116 \pm 17,9$ mmHg; $p < 0,01$). Na fase de recuperação, momento t_2 , a PSA manteve-se $22,6 \pm 13,0\%$ acima do nível controle ($103 \pm 9,1$ para $127 \pm 23,1$ mmHg; $p < 0,01$) a PDA permaneceu $15,8 \pm 21,4\%$ elevada em relação ao estado basal ($77 \pm 8,1$ para $89 \pm 19,8$ mmHg; $p > 0,05$).

3.2 - Fluxo coronário médio

A parada respiratória acarretou elevação de $298,5 \pm 221,1\%$ no fluxo coronário ($19 \pm 4,3$ para $73 \pm 11,4$ ml/min; $p < 0,01$); no momento t_2 , o débito coronariano sofreu queda, mantendo-se, entretanto, $88,4 \pm 85,2\%$ acima do nível controle ($19 \pm 4,3$ para $33 \pm 12,1$ ml/min; $p < 0,05$).

3,3 - Tensão de oxigênio intramiocárdico

Durante a asfixia observou-se queda de $32,7 \pm 18,3\%$ no valor da PO_2M ; no instante t_2 , embora se elevando gradualmente, seu valor permaneceu $8,8 \pm 19,3\%$ abaixo do valor controle.

TABELA III - Efeito da asfixia sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

CAES	PSA/PDA			FLUXO CORONÁRIO MÉDIO					PO ₂ M		PO ₂ SCK		PO ₂ SCV		
	t _o	t ₁	t ₂	t _o	t ₁	t ₂	Δ ₁	Δ ₂	Δ ₁	Δ ₂	Δ ₁	Δ ₂	Δ ₁	Δ ₂	
															mmHg
1	108/89	156/121	124/84	18	57	21	+44,4/+35,9	+14,8/-5,6	+216,6	+16,6	-32,8	-26,3	-40,0	+20,0	+2,9 + 7,4
2	90/70	145/100	110/73	16	136	55	+61,1/+42,8	+22,2/+4,2	+750,0	+243,7	-6,6	-6,6	-26,6	+20,0	+0,7 + 5,1
3	95*	154*	124*	20	84	43	+62,1**	+30,5**	+320,0	+115,0	-45,5	-26,9	-25,5	+25,5	+4,0 +13,0
5	94/67	130/100	91/58	25	87	29	+38,2/49,2	+3,4/-13,4	+248,0	+16,0	-62,0	+25,0	-18,0	+23,3	+2,1 - 0,6
6	108/70	138/105	127/97	24	36	27	+27,7/+50,0	+17,5/+38,5	+33,3	+12,5	-35,2	0,0	-26,6	+13,3	-0,7 - 8,3
7	106/82	184/151	151/112	13	38	23	+73,5/+84,1	+42,4/36,5	+192,3	+76,9	-15,1	0,0	-26,2	+15,6	+3,8 0,0
9	117/83	170/123	159/112	17	73	31	+45,2/+48,1	+35,8/+34,9	+329,4	+138,4	-31,6	-26,5	-42,4	+3,0	-11,7 + 5,9
$\bar{x}$	103/77	154/116	127/89	19	73	33	+48,3/51,6	+22,6/+15,8	+298,5	+88,4	-32,7	-8,8	-29,4	+17,2	+0,1 + 3,1
s	9,1/8,1	18,5/17,9	23,0/19,8	4,3	34,4	12,1	15,0/15,2	13,0/21,4	222,1	85,2	18,3	19,3	8,6	7,5	5,4 6,8
s _e	2,0/2,7	6,1/5,9	7,6/6,6	1,4	11,4	4,6	5,6/5,7	4,9/8,0	83,9	32,2	6,9	7,3	3,2	2,8	2,0 2,5
CV	8,8/10,6	12,0/15,3	18,1/22,2	22,7	47,2	37,1	31,0/29,5	57,5/59,7	74,2	96,4	49,1	91,1	42,0	43,7	36,2 51,8

PSA: pressão sistólica da aorta; PDA: pressão diastólica da aorta; PO₂M: tensão de oxigênio intramiocárdico; PO₂SCK: tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário; PO₂SCV: tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário; t₀: momento do registro dos parâmetros, imediatamente antes do início da asfixia; t₁: momento do registro dos parâmetros, imediatamente antes do término da asfixia; t₂: momento do registro dos parâmetros, na fase de recuperação da asfixia, no instante de máximo aumento da PO₂SCK; Δ₁: variação apresentada pelos parâmetros cardiocirculatórios entre t₁ e t₀; Δ₂: variação apresentada pelos parâmetros cardiocirculatórios entre t₂ e t₀; mmHg: milímetros de mercúrio; l: percentagem de variação em relação ao valor inicial; ml/min: mililitros por minuto; $\bar{x}$: média dos valores; s: desvio padrão da média; s_e: erro padrão da média; CV: coeficiente de variação; *valor médio da pressão intra-aórtica; **percentagem de variação em relação ao valor médio inicial da pressão intra-aórtica.

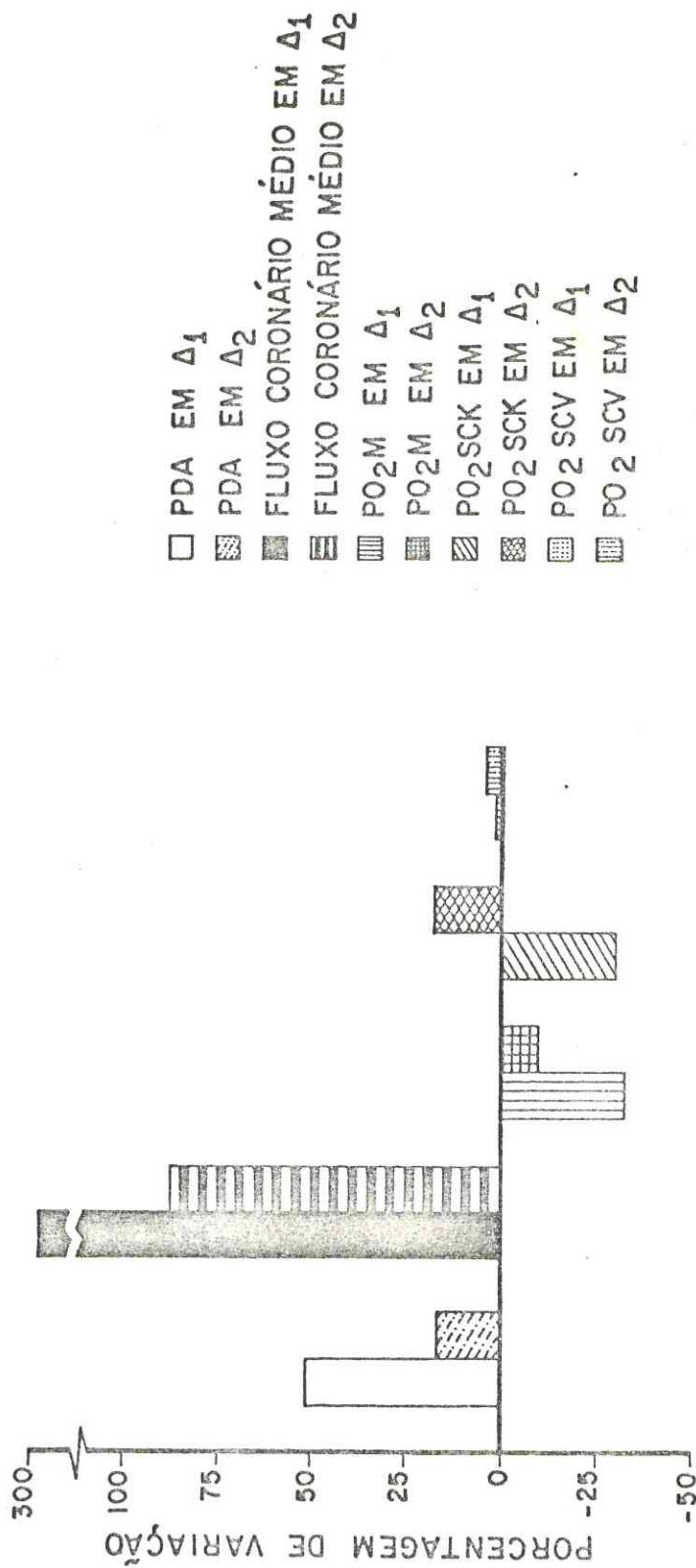


Figura 12 - Representação gráfica da variação relativa dos valores médios da pressão diastólica da aorta (PDA), fluxo coronário médio, tensão de oxigênio intramiocárdico (PO₂M), tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO₂SCK) e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO₂SCV), durante e após a asfixia. Δ_1 : variação relativa entre os valores controles e os obtidos imediatamente antes do término da asfixia. Δ_2 : variação relativa entre os valores controles e os obtidos após o término da asfixia, no pico da elevação da PO₂SCK.

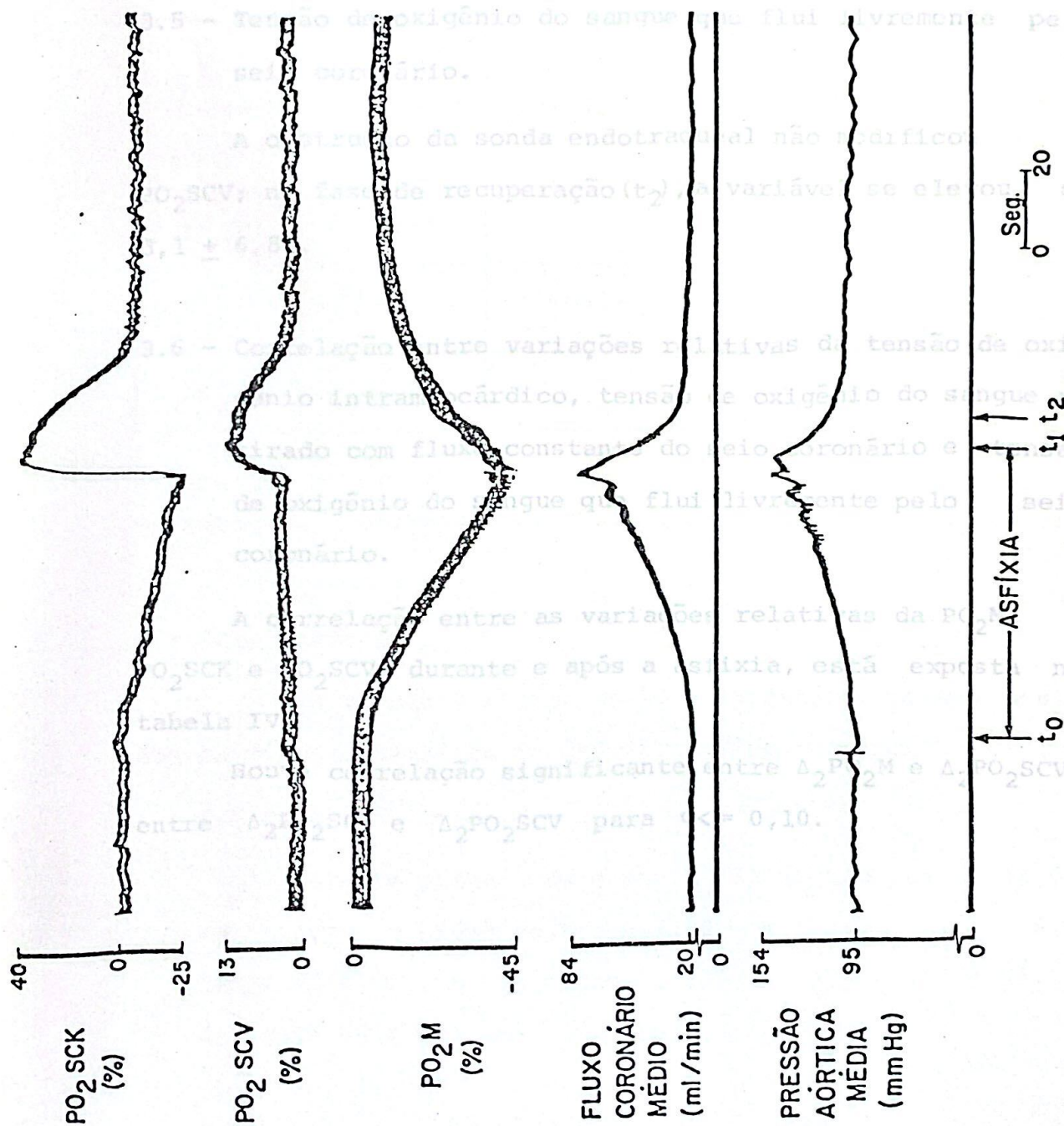


Figura 13 - Registro representativo do efeito da asfíxia sobre a tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO_2 SCK), tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO_2 SCV), tensão de oxigênio intramiocárdico (PO_2 M), fluxo coronário médio e pressão aórtica média.

3.4 - Tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário.

A PO_2SCK sofreu redução de $29,4 \pm 8,6\%$ durante a asfixia; em t_2 , seu valor se elevou $17,2 \pm 7,5\%$ acima dos níveis basais.

3.5 - Tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A obstrução da sonda endotraqueal não modificou a PO_2SCV ; na fase de recuperação (t_2), a variável se elevou de $3,1 \pm 6,8\%$.

3.6 - Correlação entre variações relativas da tensão de oxigênio intramiocárdico, tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A correlação entre as variações relativas da PO_2M , PO_2SCK e PO_2SCV , durante e após a asfixia, está exposta na tabela IV.

Houve correlação significativa entre Δ_2PO_2M e Δ_2PO_2SCV e entre Δ_2PO_2SCK e Δ_2PO_2SCV para $\alpha = 0,10$.

Tabela IV - Correlação entre as variações relativas da tensão de oxigênio intramiocárdico, tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante pelo seio coronário e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário, durante e após a asfixia.

	$\Delta_2\text{PO}_2^{\text{SCV}}$	$\Delta_1\text{PO}_2^{\text{SCV}}$	$\Delta_2\text{PO}_2^{\text{SCK}}$	$\Delta_1\text{PO}_2^{\text{SCK}}$
$\Delta_1\text{PO}_2^{\text{M}}$	-	-0,2873	-	-0,0640
$\Delta_2\text{PO}_2^{\text{M}}$	0,7824*	-	0,2864	-
$\Delta_1\text{PO}_2^{\text{SCK}}$	-	0,6033	-	-
$\Delta_2\text{PO}_2^{\text{SCK}}$	0,8819*	-	-	-

* $p < 0,10$

Os símbolos e abreviaturas foram identificados na tabela I.

4 - Isoproterenol

Na tabela V e figuras 14 e 15, estão expostos os efeitos cardiocirculatórios da infusão de isoproterenol.

4.1 - Pressão arterial

Durante infusão da droga, a PSA diminui de $1,2 \pm 8,9\%$ em relação ao nível controle ($106 \pm 8,1$ para $104 \pm 6,9$ mmHg; $p > 0,05$). A PDA sofreu queda de $18,3 \pm 11,3\%$ ($80 \pm 6,0$ para $64 \pm 6,7$ mmHg; $p < 0,01$).

TABELA V - Efeito da infusão de isoproterenol sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

CALS	PSA/PDA		FLUXO CORONÁRIO MÉDIO		PO ₂ M		PO ₂ SCN		PO ₂ SCV		$\frac{\Delta t}{\text{min.}}$
	t ₀	t ₁ mmHg	Δ_1	$\frac{\Delta_1}{s}$	t ₀	t ₁ ml/min	Δ_1	$\frac{\Delta_1}{s}$	Δ_1	$\frac{\Delta_1}{s}$	
1	111/84	102/76	- 8,1/- 9,5	23,5	17	21	-18,4	+10,0	+ 8,3	+ 8,3	2,2
2	95/70	111/73	+16,8/+ 4,2	80,0	20	36	-36,2	+ 6,0	0,0	0,0	2,9
3	89*	72*	-19,1**	42,8	28	40	-30,5	+ 4,3	+10,7	+10,7	3,2
4	105/89	100/65	- 4,7/-26,0	75,0	20	35	-14,2	+ 7,0	+ 6,8	+ 6,8	2,0
5	97/79	91/58	- 6,1/-26,5	48,2	29	43	-25,0	+10,0	+ 1,4	+ 1,4	3,3
6	105/72	108/58	+ 2,8/-19,4	15,6	32	37	-56,3	+ 7,1	+ 5,4	+ 5,4	2,1
9	112/77	109/62	- 2,6/-19,4	19,2	26	31	-13,3	- 6,8	- 4,0	- 4,0	1,8
10	120/88	112/60	- 6,6/-31,8	60,0	20	32	-12,2	+14,2	+20,0	+20,0	2,8
$\bar{x}$	106/80	104/64	- 1,2/-18,3	45,5	24	34	-25,7	+ 5,2	+ 6,0	+ 6,0	2,5
s	8,1/6,9	6,9/ 6,7	8,0/ 11,3	24,9	5,4	6,6	15,0	7,0	7,3	7,3	0,5
s _e	2,8/2,4	2,4/ 2,3	2,8/ 3,9	8,8	1,9	2,3	5,3	2,4	2,6	2,6	8,0
cv	7,6/8,6	6,6/10,4	42,9/ 52,5	54,7	22,6	19,4	44,0	46,0	45,9	45,9	22,8

PSA: pressão sistólica da aorta; PDA: pressão diastólica da aorta; PO₂M: tensão de oxigênio intramiocárdico; PO₂SCN: tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário; PO₂SCV: tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário; t₀: momento do registro dos parâmetros, imediatamente antes do início da infusão de isoproterenol; t₁: momento do registro dos parâmetros durante a infusão de isoproterenol; Δ_1 : variação apresentada pelos parâmetros cardiocirculatórios entre t₁ e t₀; Δt : intervalo de tempo entre t₁ e t₀; mmHg: milímetros de mercúrio; $\frac{\Delta_1}{s}$: porcentagem de variação em relação ao valor inicial; ml/min: mililitros por minuto; $\bar{x}$: média dos valores; s: desvio padrão da média; s_e: erro padrão da média; cv: coeficiente de variação; *valor médio da pressão intra-aórtica; **porcentagem de variação em relação ao valor médio inicial da pressão intra-aórtica.

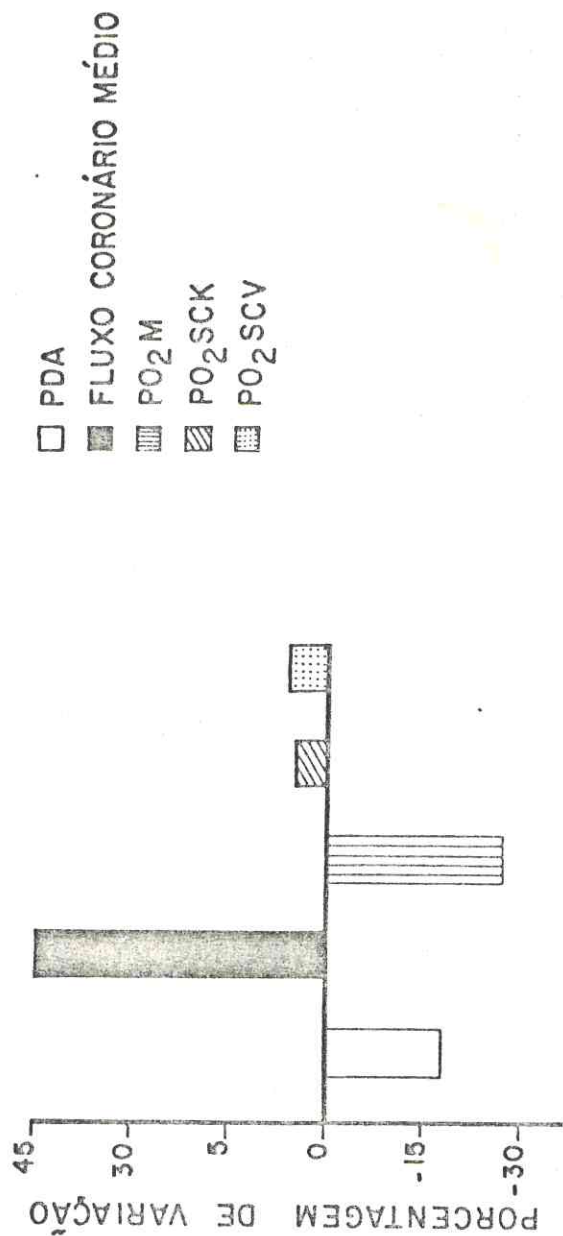


Figura 14 -

Representação gráfica da variação relativa dos valores médios da pressão diastólica da aorta (PDA), fluxo coronário médio, tensão de oxigênio intramiocárdico (PO₂M), tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO₂SCK), tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO₂SCV), durante infusão de isoproterenol.

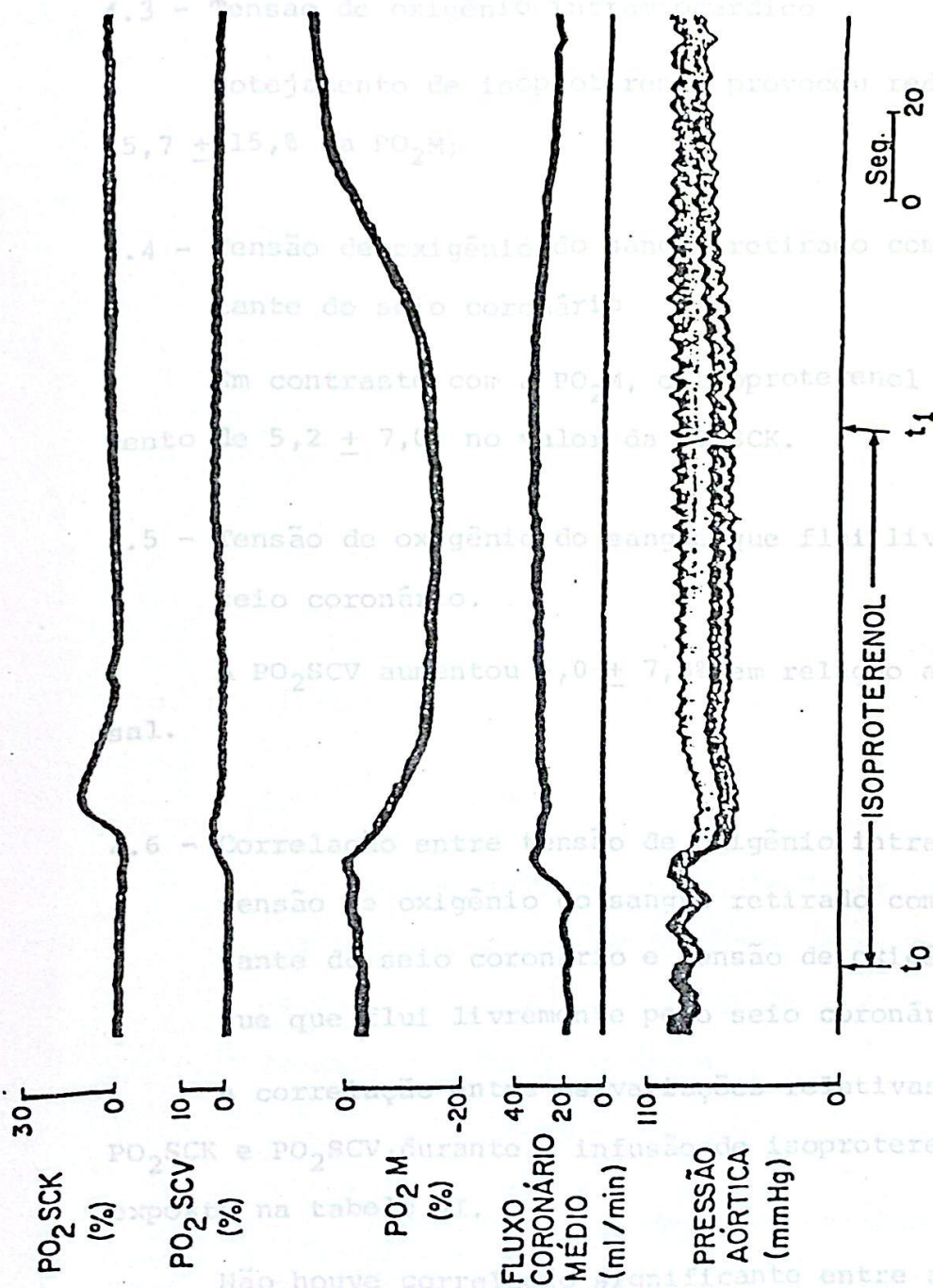


Figura 15 - Registro representativo do efeito da infusão de isoproterenol sobre a tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO_2SCK), tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO_2SCV), tensão de oxigênio intramiocárdico (PO_2M), fluxo médio e pressão aortica.

4.2 - Fluxo coronário médio

A administração de isoproterenol aumentou de $45,5 \pm 24,9\%$ o fluxo coronário médio ($24 \pm 5,4$ para $34 \pm 6,6$ ml/min; $p < 0,01$).

4.3 - Tensão de oxigênio intramiocárdico

Gotejamento de isoproterenol provocou redução de $25,7 \pm 15\%$ na PO_2M ;

4.4 - Tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário

Em contraste com a PO_2M , o isoproterenol acarretou aumento de $5,2 \pm 7,0\%$ no valor da PO_2SCK .

4.5 - Tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A PO_2SCV aumentou $6,0 \pm 7,3\%$ em relação ao estado basal.

4.6 - Correlação entre tensão de oxigênio intramiocárdico, tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A correlação entre as variações relativas da PO_2M , PO_2SCK e PO_2SCV , durante a infusão de isoproterenol, está exposta na tabela VI.

Não houve correlação significativa entre as variáveis analisadas para $\alpha = 0,10$.

TABELA VI - Correlação entre tensão de oxigênio intramio-cárdico, tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo sangue coronário durante infusão de isoproterenol.

	$\Delta_1 PO_2^{SCV}$	$\Delta_1 PO_2^{SCK}$
$\Delta_1 PO_2^M$	-0,1966	0,1881
$\Delta_1 PO_2^{SCK}$	0,6029	-

Os símbolos e abreviaturas foram identificados na tabela I.

5 - Noradrenalina

Na tabela VII e figuras 16 e 17, estão expostos os resultados obtidos com a administração de noradrenalina.

5.1 - Pressão Arterial

A PSA aumentou de $57,1 \pm 13,2\%$ ($98 \pm 6,7$ para $154 \pm 9,7$ mmHg; $p < 0,01$) e PDA se elevou de $69,7 \pm 28,9\%$ ($76 \pm 8,7$ para $128 \pm 22,2$ mmHg; $p < 0,01$) durante a infusão da droga.

5.2 - Fluxo coronário médio

A administração de noradrenalina provocou aumento de $83,2 \pm 49,6\%$ no fluxo coronário médio ($23 \pm 6,0$ para $42 \pm 15,3$ ml/min; $p < 0,01$).

TABELA VII - Efeito da infusão de noradrenalina sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

CÂUS	PSA/PMA		FLUXO CORONÁRIO MÉDIO		PO ₂ M		PO ₂ SCX		PO ₂ SCV		Δt min.
	t ₀	t ₁ mmHg	Δ_1	$\bar{s}$	t ₀	t ₁ ml/min	Δ_1	$\bar{s}$	Δ_1	$\bar{s}$	
1	100/81	170/146	+70,0/+80,2		19	32	+68,4	+51,7	+10,0	-9,1	2,3
3	95/65	160/101	+68,4/+55,3		18	35	+94,4	+31,4	+56,5	+9,3	1,8
4	95/78	151/121	+58,9/+55,1		29	72	+148,2	+27,9	+30,8	+8,0	2,3
5	88/64	148/121	+68,1/+89,0		29	44	+51,7	+112,5	+19,0	+18,3	1,6
6	100/75	141/166	+41,0/+21,3		29	42	+41,9	+13,0	+6,6	-1,5	2,8
7	103/88	161/133	+56,3/+51,1		15	23	+53,3	+21,4	+7,9	-6,2	2,7
9	109/80	150/109	+37,6/+36,2		20	45	+125,0	+9,3	+16,6	+14,2	2,5
$\bar{x}$	98/76	154/128	+57,1/+69,7		23	42	+83,2	+38,1	+21,0	+4,8	2,2
s	6,7/ 8,7	9,7/22,2	13,2/ 28,9		6,0	15,3	40,6	35,6	17,6	10,5	0,4
s _e	2,5/ 3,2	3,6/ 8,4	5,0/ 10,9		2,2	5,7	15,3	13,4	6,6	3,9	7,3
cv	6,8/11,4	6,3/17,3	23,2/ 41,5		26,7	36,7	48,8	93,2	84,0	70,7	19,4

PSA: pressão sistólica da aorta; PMA: pressão diastólica da aorta; PO₂M: tensão de oxigênio intramiocárdico; PO₂SCX: tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário; PO₂SCV: tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário; t₀: momento do registro dos parâmetros, imediatamente antes do início da infusão de noradrenalina; t₁: momento do registro dos parâmetros durante a infusão de noradrenalina; Δ_1 : variação apresentada pelos parâmetros cardiocirculatórios entre t₁ e t₀; Δt : intervalo de tempo entre t₁ e t₀; mmHg: milímetros de mercúrio; $\bar{s}$: percentagem de variação em relação ao valor inicial; ml/min: mililitros por minuto; $\bar{x}$: média dos valores; s: desvio padrão da média; s_e: erro padrão da média; cv: coeficiente de variação.

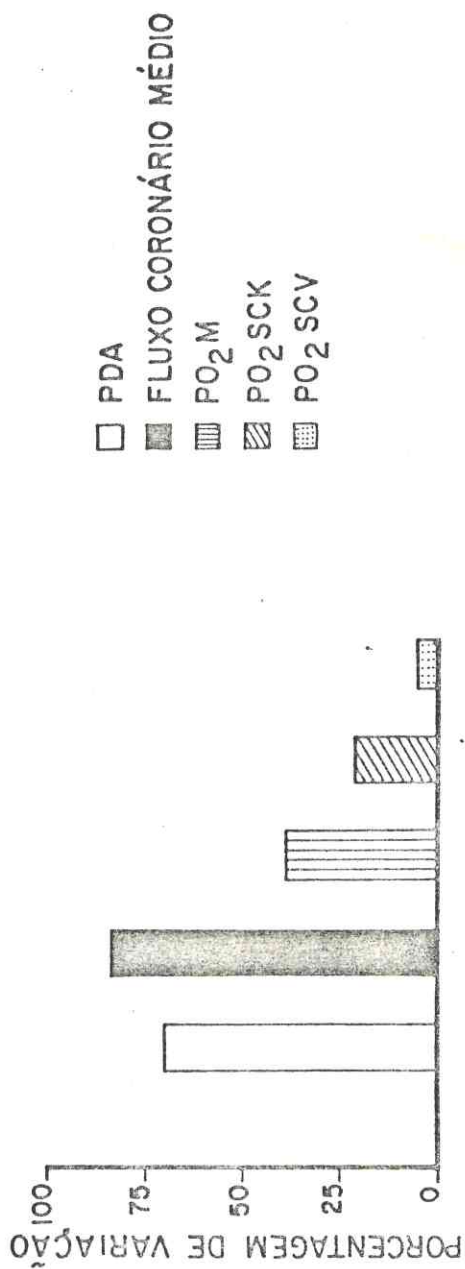


Figura 16 - Representação gráfica da variação relativa dos valores médios da pressão diastólica da aorta (PDA), fluxo coronário médio, tensão de oxigênio intramiocárdico (PO₂M), tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO₂SCK), tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO₂SCV), durante infusão de noradrenalina.

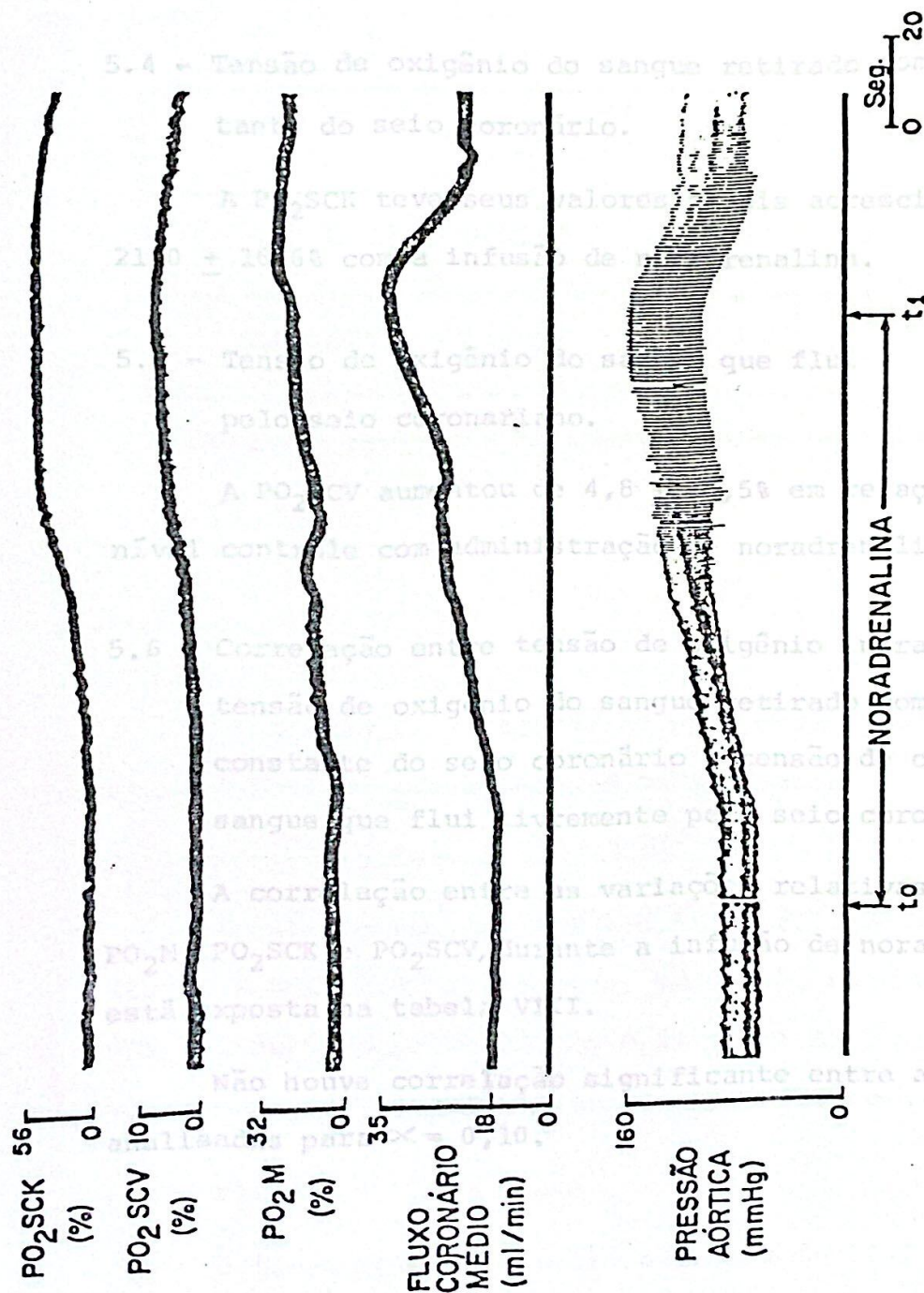


Figura 17 - Registro representativo do efeito da infusão de noradrenalina sobre a tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO₂ SCK), tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO₂ SCV), tensão de oxigênio intramiocárdico (PO₂ M), fluxo coronário médio e pressão aórtica.

5.3 - Tensão de oxigênio intramiocárdico

A PO_2M sofreu elevação de $38,1 \pm 35,6\%$ em relação ao seu valor controle, durante o gotejamento de noradrenalina.

5.4 - Tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário.

A PO_2SCK teve seus valores basais acrescidos em $21,0 \pm 16,6\%$ com a infusão de noradrenalina.

5.5 - Tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A PO_2SCV aumentou de $4,8 \pm 10,5\%$ em relação ao seu nível controle com administração de noradrenalina.

5.6 - Correlação entre tensão de oxigênio intramiocárdico, tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário e tensão de oxigênio de sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A correlação entre as variações relativas da PO_2M , PO_2SCK e PO_2SCV , durante a infusão de noradrenalina, está exposta na tabela VIII.

Não houve correlação significativa entre as variáveis analisadas para $\alpha = 0,10$.

TABELA VIII - Correlação entre tensão de oxigênio intramio-cárdico, tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário durante infusão de noradrenalina.

	$\Delta_1 PO_2^{SCV}$	$\Delta_1 PO_2^{SCK}$
$\Delta_1 PO_2^M$	0,0187	0,3631
$\Delta_1 PO_2^{SCK}$	0,4657	-

Símbolos e abreviaturas identificados na tabela I.

6 - Verapamil

Na tabela IX e figuras 18 e 19, estão expostos os resultados obtidos com a infusão de verapamil.

6.1 - Pressão arterial

A PSA diminui de $10,1 \pm 5,5\%$ em relação ao controle ($108 \pm 8,8$ para $97 \pm 8,6$ mmHg; $p < 0,01$), enquanto que a PDA sofreu redução de $22,0 \pm 9,4\%$ ($82 \pm 13,8$ para $64 \pm 9,0$ mmHg; $p < 0,01$), quando comparada ao valor basal.

6.2 - Fluxo coronário médio

O fluxo coronário médio aumentou de $34,7 \pm 9,1\%$ em relação ao controle ($22 \pm 8,2$ para $29 \pm 9,1$ ml/min; $p < 0,01$).

TABELA IX - Efeito da infusão de verapamil sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

C.S.	PSA/PDA			FLUXO CORONÁRIO MÉDIO			PO ₂ M		PO ₂ SCK		PO ₂ SCV		Δt min.
	t _o mmHg	t ₁	Δt s	t _o	t ₁	Δt s	Δt s	Δt s	Δt s	Δt s	Δt s	Δt s	
4	108/91	91/62	-15,7/-31,8	20	25	+5,0	+13,2	+55,8	+10,6	2,1			
5	91/55	88/52	- 3,2/- 5,7	31	40	+9,0	+25,0	+47,8	+ 4,6	14,0			
6	110/81	97/61	-11,8/-24,6	34	39	+5,0	+ 9,4	+ 8,3	+ 1,4	2,8			
7	115/90	109/73	- 5,2/-25,5	14	16	+2,0	+40,0	+45,0	+ 1,4	10,0			
8	115/91	106/76	- 7,8/-16,4	19	31	+12,0	+59,0	+50,0	+ 6,0	4,1			
10	109/82	91/59	-16,5/-28,0	16	26	+10,0	+ 2,1	+50,0	+13,6	2,7			
$\bar{x}$	108/92	97/64	-10,1/-22,0	22	29	+7,0	+24,7	+42,8	+ 6,2	5,9			
s	8,8/13,8	8,6/ 9,0	5,5/ 9,4	8,2	9,1	0,9	21,3	17,2	4,9	4,8			
s _e	3,2/ 5,6	3,5/ 3,6	2,2/ 3,8	1,3	3,7	2,4	8,7	7,0	2,0	33,7			
CV	8,1/16,9	8,9/14,3	55,3/ 52,5	36,7	30,9	-6,6	86,3	40,3	79,0	82,3			

PSA: pressão sistólica da aorta; PDA: pressão diastólica da aorta; PO₂M: tensão de oxigênio intramiocárdico; PO₂SCK: tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário; PO₂SCV: tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário; t_o: momento do registro dos parâmetros, imediatamente antes do início da infusão com verapamil; t₁: momento do registro dos parâmetros, após a infusão de verapamil; Δt : variação apresentada pelos parâmetros cardiocirculatórios entre t₁ e t_o; Δt : intervalo de tempo entre t₁ e t_o; mmHg: milímetros de mercúrio; s: porcentagem de variação em relação ao valor inicial; ml/min: mililitros por minuto; $\bar{x}$: média dos valores; s: desvio padrão da média; s_e: erro padrão da média; cv: coeficiente de variação.

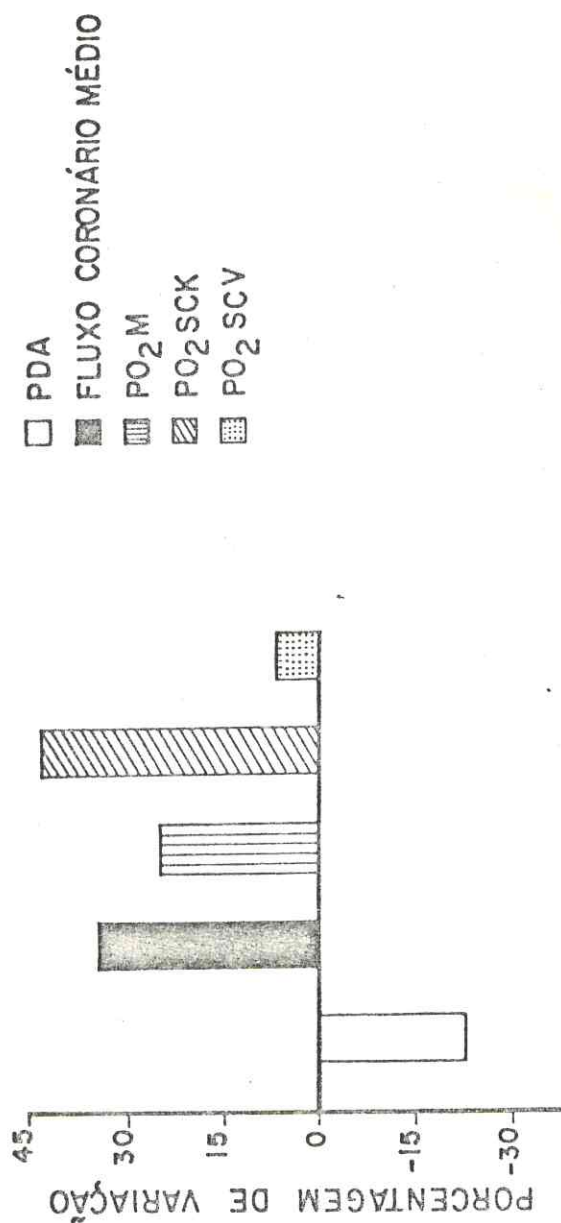


Figura 18 - Representação gráfica da variação relativa dos valores médios da pressão diastólica da aorta (PDA), fluxo coronário médio, tensão de oxigênio intramiocárdico (PO₂M), tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO₂SCK), tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO₂SCV), após a infusão de verapamil.

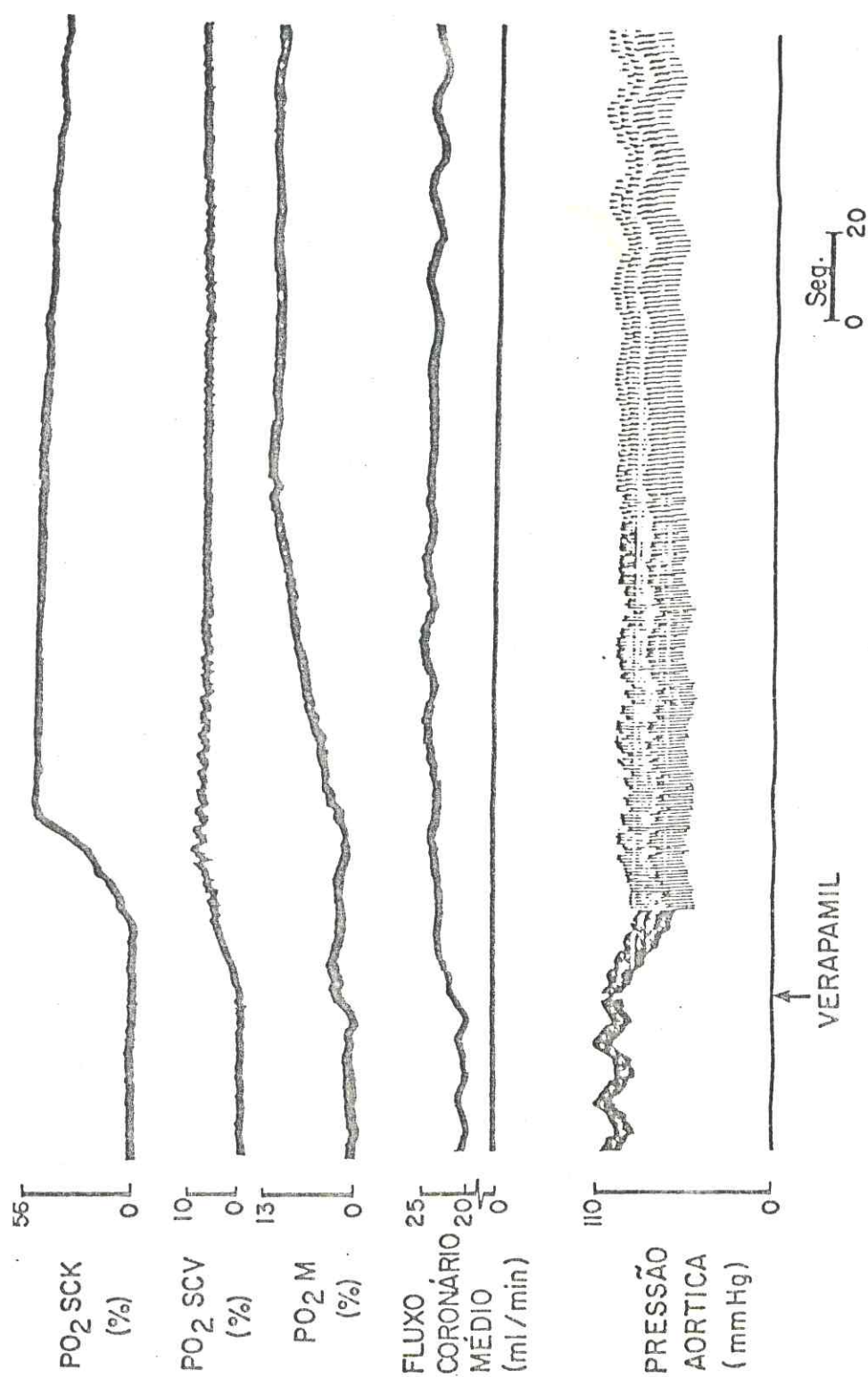


Figura 19 - Registro representativo do efeito da infusão de verapamil sobre a tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO₂SCK), tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO₂SCV), tensão de oxigênio intramiocárdico (PO₂M), fluxo coronário médio e pressão aórtica.

6.3 - Tensão de oxigênio intramiocárdico

A administração da verapamil provocou elevação de $24,7 \pm 21,3\%$ no valor da PO_2M .

6.4 - Tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário.

Os valores da PO_2SCK sofreram aumento de $42,8 \pm 17,2\%$ após injeção de droga.

6.5 - Tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A PO_2SCV se elevou de $6,2 \pm 4,9\%$ em relação ao seu nível controle, ao se infundir o fármaco.

6.6 - Correlação entre tensão de oxigênio intramiocárdico , tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

A correlação entre as variações relativas da PO_2M , PO_2SCK e PO_2SCV , após a infusão de verapamil, está exposta na tabela X.

Não houve correlação significativa entre as variáveis analisadas para $\alpha = 0,10$.

TABELA X - Correlação entre tensão de oxigênio intramiocárdico, tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário.

	$\Delta_1\text{PO}_2\text{SCV}$	$\Delta_1\text{PO}_2\text{SCK}$
$\Delta_1\text{PO}_2\text{M}$	0,2693	-0,4249
$\Delta_1\text{PO}_2\text{SCK}$	0,5993	-

Os símbolos e abreviaturas foram identificados na tabela I.

DISCUSSÃO

1 - Método polarográfico

Desde que a técnica polarográfica mostrou-se método sensível para medir O_2 de tecido "in vivo" (DAVIES e BRINK Jr 1942), vários autores passaram a utilizá-la no estudo do metabolismo do O_2 do músculo cardíaco, através de medidas no miocárdio ou no sangue venoso do seio coronário (SAYEN e cols, 1951a e 1951b; SAYEN e cols, 1958; SAYEN e cols, 1960; SAYEN e cols, 1961; JAMIESON & VAN DEN BRENK 1965; MOSS, 1966; MAZZELA, 1967; MOSS, 1968; WHALEN, 1971; WINBURY e cols, 1971; SCHUCHHARDT; 1971/1972; GAMBLE e cols, 1974; ANGELL e cols, 1975; LÖSSE e cols, 1975; MAZZELA e cols, 1975; RINK, 1978).

A interpretação das medidas da PO_2 realizadas por este método requer o conhecimento de possíveis causas de erro que poderiam interferir nos resultados (CONNELLY, 1957; CATER, 1960; CATER e cols, 1960; DAVIES, 1961; JAMIESON & VAN DEN BRENK, 1965; MOSS, 1968; WINBURY e cols, 1971; COBBOLD, 1974; GAMBLE e cols, 1974; NORTON & RAND, 1974; ANGELL e cols, 1975; LÖSSE e cols, 1975; MONROE e cols, 1975):

- a) a corrente de polarização depende do coeficiente de difusão do O_2 no tecido;
- b) consumo de O_2 pelo eletrodo;
- c) deposição de proteínas ou reações químicas na superfície do eletrodo;

- d) deslocamento da ponta do eletrodo ou movimentação de fluidos na sua extremidade;
- e) dimensões do eletrodo utilizado.

a) A calibração dos eletrodos é realizada em solução, geralmente cloreto de sódio, cujo coeficiente de difusão de O_2 é diferente do meio no qual se implanta o eletrodo. Como a constante de proporcionalidade entre corrente de polarização e a PO_2 depende do coeficiente de difusão, para mesmos valores de PO_2 teremos diferentes leituras de corrente. Assim, MONTGOMERY & HORWITZ (1950), objetivando medir a PO_2 na pele humana, calibraram os eletrodos inserindo-os em retalho de pele morta imersa em solução com PO_2 conhecida. Este tipo de calibração resultou na obtenção de valores absolutos de PO_2 , que foram diferentes daqueles obtidos quando calibraram-se os eletrodos imergindo-os livremente na mesma solução.

Embora alguns autores (JAMIESON & VAN DEN BRENK, 1965; MOSS, 1968; WINBURY e cols, 1971; GAMBLE e cols, 1974; ANGELL e cols, 1975; LÖSSE e cols, 1975; RINK, 1978) tivessem efetuado medidas de PO_2 em termos absolutos, nesta pesquisa expressamos a concentração de O_2 em valores relativos, de acordo com FATT (1964); este autor mostrou existir correlação linear entre variações relativas na corrente de polarização e alterações na PO_2 . cremos que este modo de expressar o conteúdo de O_2 atenua as modificações que poderiam ocorrer nos resultados deste experimento, em relação a PO_2^M , decorrente de mudanças teciduais que poderiam alterar a velocidade de difusão de O_2 em direção ao eletrodo.

b) Outro ponto a considerar no uso da polarografia é que o O_2 reage na superfície de platina com velocidade superior à sua difusão no tecido. Assim, a PO_2 ao redor do eletrodo será inferior à do restante do tecido, subestimando o valor real do O_2 existente no órgão (GAMBLE e cols, 1974; LOSSE e cols, 1975; MONROE e cols, 1975). Entretanto, CATER e cols, 1960, estimaram que a utilização de O_2 pelo eletrodo é inferior à 1,5% do O_2 consumido por tecido de baixo metabolismo. De acordo com WINBURY e cols (1971), este valor será consideravelmente menor em tecidos metabolicamente mais ativos, como o coração.

Em vista dos dados de CATER e cols (1960) e também do fato de termos expressado nossos resultados em valores relativos, não cremos que o consumo de O_2 pelos eletrodos utilizados neste experimento, possa ter interferido nos resultados obtidos.

c) Deposição de proteínas, reações químicas na superfície do eletrodo - "fenômeno do envenenamento" - podem alterar as medidas de PO_2 , acarretando queda progressiva na corrente de polarização, mesmo mantendo-se constante a tensão de oxigênio do meio (CONNELLY, 1957; MOSS, 1968; WINBURY e cols, 1971; GAMBLE e cols, 1974; MONROE e cols, 1975). Em solução salina, ou solução relativamente diluída, como líquido intersticial, o envenenamento do eletrodo é pequeno; em meios contendo fosfato, já ocorre apreciável diminuição no fluxo de corrente. Em líquidos, como sangue, que contém alta porcentagem de proteínas, a corrente de polarização diminui constantemente com o decorrer das horas,

até atingir valor que representa pequena fração da grandeza inicial (DAVIES, 1961).

Na presente investigação, como os eletrodos não foram calibrados antes e depois do experimento, não temos condições de afastar, completamente, a ocorrência do "fenômeno de envenenamento" dos eletrodos. Se considerarmos, entretanto, que além dos valores da PO_2 terem sido medidos em valores relativos, o tempo entre duas ou três medidas sucessivas foi pequeno, podemos admitir que os resultados, para cada situação experimental, não foram afetados pelo fenômeno em questão.

d) O deslocamento da ponta do eletrodo ou a movimentação de líquidos ao seu redor acarretam aumento na corrente de polarização, resultando na leitura de valores que superestimam a verdadeira taxa de PO_2 existente no meio (CATER e cols, 1960; MOSS, 1968; GAMBLE e cols, 1974; MONROE e cols, 1975). Nesta pesquisa, o deslocamento do eletrodo intramiocárdico foi minimizado utilizando-se técnica adequada de fixação na parede ventricular. Tentou-se ainda avaliar a influência indevida da variação do fluxo sanguíneo no seio coronário sobre a ponta do eletrodo, com a construção do eletrodo-cateter; este permitiu confrontar os resultados da PO_2 do sangue que fluía constantemente e livremente pelo seio coronário.

e) As dimensões dos eletrodos influenciam "in vivo" as medidas da PO_2 do tecido. Assim, enquanto microeletrodos (1 a 3 micras de diâmetro) podem ser utilizados para medir PO_2 intracelular (WHALEM, 1971), eletrodos com dimen-

sões próximas ao utilizado nesta pesquisa, registram a PO_2 que é resultante dos valores encontrados nas células, tecido intersticial e vasos sanguíneos (HOFFMAN & BUCKBERG, 1976).

Por outro lado, a implantação de eletrodos provocam lesões teciduais que podem influir na medida de PO_2 . De acordo com MOSS (1968), valores espúrios na PO_2 , altos ou baixos, podem ser encontrados na dependência do tipo de injúria tecidual provocado pelo eletrodo (compressão tecidual, degeneração e necrose de fibras, edema e hemorragia). JAMIESON & VAN DEN BRENK (1965) analisaram o efeito da implantação de eletrodos, com diâmetros de 60 e 330 micras, em tecidos com diferentes tipos de vascularização. Notaram que, nos tecidos mais ricamente vascularizados, existe correlação linear positiva entre os valores da PO_2 e a intensidade da hemorragia tecidual provocado pela inserção do eletrodo. Em órgãos, como o coração, têm-se observado pequenas lesões miocárdicas ao se implantar eletrodos com 250 micras de diâmetro; assim, MOSS (1968) e RINK (1978) verificaram injúria teciduais mínimas na área adjacentes à ponta do fio de platina.

Em nosso material, foram observados discretos sinais de alteração celular e intersticial e pequena exsudação de hemácias ao redor do trajeto do eletrodo em 7 animais; em três cães (números 6, 9 e 10), verificou-se hemorragia intersticial mais acentuada no trajeto do eletrodo (fig.9). As lesões encontradas nos 7 cães são comparáveis às encontradas por MOSS (1968) e RINK (1978), e dificilmente

te provocariam modificações nos resultados do experimento. A hemorragia intersticial, observada nos três animais, poderia alterar os dados obtidos, superestimando a medida da PO_2 . Estes cães foram utilizados desde que a medida da PO_2 foi feita em valores relativos, e notou-se rápida queda na PO_2M , durante oclusão da artéria coronária; esta resposta da PO_2M sugere que a microcirculação nas vizinhanças da ponta do eletrodo estava intacta e funcionalmente conservada.

Os fatores discutidos acima, que podem interferir indevidamente na quantificação da PO_2 tecidual, foram considerados por GAMBLE e cols (1974). Estes autores, provocando mudanças abruptas na pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo em coração isolado de cão, verificaram queda do PO_2 subendocárdica medida pelo método polarográfico e pela técnica de oximetria de reflexão microscópica. Estes achados sugerem que a polarografia pode ser utilizada com segurança na medida da PO_2 do tecido cardíaco.

2 - Efeito da oclusão da artéria coronária descendente anterior sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

A interrupção do fluxo coronário provocou diminuição não significativa da pressão arterial; por outro lado, ocorreu, na região correspondente à artéria ocluída, queda importante dos valores relativos da PO_2M . O comportamento desta variável foi semelhante ao encontrado por outros autores (SAYEN e cols, 1951a e 1951b; SAYEN e cols, 1958; SAYEN

e cols, 1961; WINBURY e cols, 1971; O'RIORDAN e cols, 1974; ANGELL e cols, 1975; KHURI e cols, 1975; MAEKAWA e cols, 1980), e é devido à isquemia que ocorre ao se ocluir o vaso coronariano (JENNINGS, 1970; HILLIS & BRAUNWALD, 1977; WATERS & FORRESTER, 1978; FISHBEIN e cols, 1980).

Durante a obstrução coronária verificou-se, também, diminuição na PO_2SCK , embora em menor proporção do que a observada para a PO_2M . Esta diferença de comportamento estaria relacionada ao fato de que a drenagem do fluxo sanguíneo para o seio coronário não advém somente da região anóxica, mas é a soma do sangue drenado das áreas privadas ou não de O_2 . Portanto, a grandeza das variações da PO_2SCK estará na dependência da extensão da área isquêmica, enquanto que a PO_2M , medindo diretamente as variações da PO_2 ao redor do eletrodo, não sofre influência das regiões miocárdicas onde a perfusão é normal.

Enquanto a PO_2M e PO_2SCK , apresentaram com comportamento semelhante ao esperado, a PO_2SCV sofreu discreta elevação durante a oclusão coronária. Não encontramos explicação fisiológica plausível para o comportamento antagônico desta variável em relação à PO_2SCK . Como vimos anteriormente, (Discussão-capítulo 1), aumentos artificiais da PO_2SCV podem ocorrer quando há elevação de fluxo ao redor da ponta do eletrodo. Acreditamos que, durante obstrução do vaso coronário, deva ocorrer, ao contrário, redução no fluxo do seio coronário; isto impossibilitaria possíveis incrementos artificiais na PO_2SCV , pelo mecanismo aventado acima.

Após a desobstrução do vaso, observou-se elevação rápida, importante e transitória, do fluxo coronário, que no seu ponto mais elevado superou, em média, 264% seu valor controle. Este fenômeno, denominado de hiperemia reativa, foi descrito por COHNHEIM em 1872, e desde esta época tem sido verificado por inúmeros autores (BACHE e cols, 1974; BITTAR & PAULY, 1975; OLSSON, 1975; HESS & BACHE, 1976; SCHWARTZ & STONE, 1977; BELLONI, 1979; DUNN e cols, 1979). O mecanismo envolvido neste fenômeno permanece desconhecido (OLSSON, 1975). Aceita-se que a elevação do fluxo seja provocada por metabólitos vasodilatadores, principalmente adenosina e prostaglandina (OLSSON, 1975; BELLONI, 1979). Não está afastada, entretanto, a hipótese de vasodilatação do leito coronário determinada, diretamente, por mecanismo miogênico (OLSSON, 1975; BELLONI, 1979).

A observação da figura 11 nos permite verificar que durante a fase de hiperemia reativa, no instante em que o fluxo coronário está 245% acima do seu valor controle, a PO_2M , embora em ascensão, encontra-se 31,5% abaixo do estado basal. A PO_2SCK neste momento encontra-se 55,1% acima do seu nível controle. Este tipo de resposta da PO_2SCK foi anteriormente observado por COFFMAN & GREGG (1961), OLSSON & GREGG (1965) e RUITER e cols (1978), após desocclusão de artéria coronária em cães. SAYEN e cols, 1958 e WINBURY e cols, 1971, implantando eletrodos intramiocárdico, respectivamente, na região subepicárdica e subendocárdica, verificaram aumento rápido na PO_2M , após a desobstrução do vaso coronário.

Os mecanismos que estariam envolvidos no comportamento apresentado pela PO_2M e PO_2SCK seriam:

- intensificação da abertura de "shunts" arterio-venosos existentes na circulação intramiocárdica , permitindo que parte do sangue arterial atinja diretamente o sistema venoso (COFFMAN & GREGG, 1961; BRANTIGAN e cols, 1972). Este fenômeno explicaria a ascensão rápida da PO_2SCK imediatamente após a liberação do vaso coronário. Por outro lado, este desvio de sangue arterializado acarretaria menor oferta de O_2 para o tecido miocárdio , justificando os baixos valores da PO_2M no momento em que a PO_2SCK atinge seu pico máximo;

- aumento na velocidade de fluxo coronário a nível capilar, acarretando menor extração de O_2 pela célula cardíaca (McGREGOR & FAM, 1966; OLSSON, 1975). Este fenômeno concorreria para diminuir os valores da PO_2M . Por outro lado, esta menor extração miocárdica de O_2 condicionaria maior aporte de sangue oxigenado ao seio coronário, explicando a elevação dos valores da PO_2SCK .

Como já foi verificado na figura 11 o aumento lento e progressivo da PO_2M coincide com o retorno gradativo da PO_2SCK e fluxo coronário a seus níveis controle. RUITER e cols (1978) demonstraram que, após o pico máximo de fluxo, observado na hiperemia reativa, o consumo de oxigênio (MVO_2) já está próximo aos seus valores basais. Admitindo-se, portanto, que o MVO_2 já teria retornado ao seu nível controle, no momento do maior valor da PO_2SCK , a ascensão da PO_2M estaria na dependência, somente, da maior oferta de O_2 às células cardíacas. Este fenômeno estaria na dependência da atenuação gradativa dos mecanismos cita

dos acima ("shunts" e aumento na velocidade de circulação), que também justificariam o retorno gradativo da PO_2SCK a seus níveis basais.

Como vimos anteriormente, após a desobstrução coronária, ocorreu aumento na PO_2SCK e no fluxo coronário. Há evidências de que a elevação desta última variável deve se acompanhar de aumento no fluxo sanguíneo do seio coronário (STEIN e cols, 1970). Seria lícito, portanto, esperar incremento dos valores da PO_2SCV nesta fase, desde que o eletrodo utilizado para medir esta variável sofre influência positiva da variação da PO_2 e de alterações na movimentação do sangue ao redor do eletrodo (Discussão-capítulo 1); desde que admitimos que houve elevação no teor de O_2 e no fluxo do seio coronário, os valores da PO_2SCV deveriam sofrer aumento, o que, entretanto, não ocorreu. Como os eletrodos utilizados para medir a PO_2SCV se mostraram, "in vitro", sensíveis às variações de PO_2 , o tipo de resposta observada na fase hiperêmica deve-se, provavelmente, ao posicionamento do eletrodo no seio coronário, que o impede de detectar as mudanças na PO_2 e no fluxo.

Os dados e os comentários, feitos acima, nos induzem a concluir que, na manobra em discussão, o uso simplificado da PO_2SCK como indicador da PO_2M pode levar a erros de interpretação. Estas variáveis, embora tivessem apresentado comportamento qualitativamente semelhante, deferiram quantitativamente na intensidade e velocidade das respostas, durante a oclusão e desocclusão da artéria coronária.

3 - Efeito da asfixia sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

Tem sido demonstrado na literatura que curtos períodos de asfixia provocam queda na PO_2 , pH e aumento na PCO_2 do sangue arterial (COULTER & ENGEN, 1972). Estas alterações provocam, reflexamente, via quimiorreceptores arteriais, descarga eferente simpática que acarreta elevação da pressão arterial sistêmica (HEISTAD & ABBOUD, 1980). Em nossos animais, pudemos observar que a asfixia, além de ocasionar elevação tensional, provocou aumento importante do fluxo coronário (fig. 13). Esta elevação do débito, já constatada por STEIN e cols, 1970, estaria relacionada ao aumento da pressão de perfusão, e à queda da resistência vascular intramiocárdica; esta última, por sua vez, dependeria dos seguintes fatores: a) hipoxemia arterial atuando diretamente sobre a estrutura vascular ou indiretamente através de metabolitos vasodilatadores (BELLONI, 1979) ; b) ação direta do dióxido de carbono sobre o vaso coronário (CASE e cols, 1975; ALEXANDER & LIU, 1976; CASE & GREENBERG, 1976; CASE e cols, 1979); c) estímulo dos quimiorreceptores carotídeos, acarretando, reflexamente, maior atividade vagal e inibição do efeito vasoconstritor alfa-adrenérgico coronário (HACKETT e cols, 1972; VATNER & McRITCHIE, 1975).

Em nossos experimentos, concomitantemente ao aumento gradual da pressão arterial e fluxo coronário, observou-se queda lenta da PO_{2M} durante asfixia (fig. 13) .

Não encontramos na literatura trabalho que abordasse, especificamente, o comportamento da PO_2M , ou dados relacionados com oferta e consumo de O_2 pelo miocárdio, durante esta manobra. Sabemos, entretanto, que o suprimento de O_2 às células cardíacas resulta da multiplicação do conteúdo de O_2 arterial pelo fluxo coronário. Durante a parada respiratória, ocorre hipoxemia arterial e elevação do débito coronário. Acreditamos que o aumento compensatório do fluxo não seja suficiente para contrabalançar a queda de O_2 transportado pelo sangue arterial; isto levaria à redução importante na oferta de O_2 ao miocárdio, acarretando diminuição na disponibilidade de O_2 para o tecido cardíaco. Desta forma, acreditamos que os baixos valores observados para a PO_2M durante a asfixia, em nossos animais, refletem a hipóxia subendocárdica desencadeada pela interrupção da respiração.

Desde que a asfixia deve promover queda do teor de O_2 , em toda parede do ventrículo esquerdo, é lícito esperar que a concentração de O_2 do sangue do seio coronário deva estar reduzida. Este fato explicaria os baixos valores observados para a PO_2SCK durante a manobra em discussão.

A PO_2SCV apresentou resposta diferente da PO_2SCK , não mostrando variações dos seus valores durante a parada respiratória. Acreditamos que os mesmos fatores mencionados anteriormente (Discussão - capítulo 2) estariam interferindo nos resultados observados com a PO_2SCV , tornando este método, nesta pesquisa, inadequado para a medida da tensão de oxigênio do sangue do seio coronário.

Após o restabelecimento da ventilação pulmonar, ocorreu queda progressiva e simultânea da pressão arterial e fluxo coronário. Nesta fase, registrou-se diferença de comportamento entre a PO_2M e PO_2SCK (fig. 13). Enquanto esta última variável apresentou elevação rápida e transitória, 25.5% acima do seu nível controle, a PO_2M , embora em elevação, encontra-se 25,5% abaixo do seu estado basal. Os mecanismos que proporíamos, para justificar a diferença entre as curvas da PO_2M e PO_2SCK , imediatamente após o término da asfixia, seriam basicamente os mesmos aventados para explicar o comportamento destas variáveis na fase de hiperemia reativa, imediatamente após a desobstrução coronária (Discussão - capítulo 2): a) passagem direta de maior quantidade de sangue oxigenado do leito arterial coronariano para o sistema venoso cardíaco, graças ao aumento no número de "shunts" artério-venosos, funcionalmente ativos, durante o período da asfixia; b) aumento na velocidade de circulação sanguínea nos capilares intramiocárdicos, decorrente da elevação do fluxo coronário, dificultaria a extração de O_2 pelo miocárdio, o restabelecimento da oxigenação, no momento de débito coronariano elevado, acarretaria aporte de sangue com maior conteúdo de O_2 para o seio coronário. Este mecanismo, associado ao anterior, promoveria, conseqüentemente, aumento na oferta de O_2 à circulação venosa cardíaca e redução no O_2 disponível para o miocárdio, o que explicaria a elevação rápida da PO_2SCK e a recuperação lenta da PO_2M . A atenuação gradativa, dos fenômenos discutidos, condicionaria, posteriormente, retorno das variáveis aos seus níveis controles.

A PO_2SCV não mostrou o comportamento apresentado pela PO_2SCK . O eletrodo utilizado para medir a PO_2SCV não detectou as variações que ocorreram com a concentração de O_2 do sangue do seio coronário; este fato fortalece a idéia, aventada anteriormente (Discussão - capítulo 2), que o posicionamento do eletrodo, no seio coronário, o impede de quantificar variações da PO_2 .

Os resultados obtidos, com a manobra em discussão, sugerem que, durante a asfixia, a PO_2SCK tem comportamento semelhante ao previsível para a PO_2M ; entretanto, ao se reestabelecer a função respiratória, deve ocorrer variações na dinâmica circulatória coronariana intramiocárdica, que levam a diferenças quantitativas e temporais entre a PO_2SCK e PO_2M ; neste período, parece-nos inadequado o uso da PO_2SCK para expressar o comportamento da tensão intramiocárdica de oxigênio.

4 - Efeito da infusão de isoproterenol sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

As alterações verificadas na pressão arterial e fluxo coronário, durante administração de isoproterenol em nosso experimento, estão de acordo com diversos autores (GRIGGS, Jr e cols, 1971; BUCKBERG & ROSS, 1973; FURUSE & cols, 1973; UCHIDA & UEDA, 1973; LUCCHESI, 1977; McCLENATHAN e cols, 1977; PIEPER e cols, 1979b). A pressão sistólica da aorta manteve-se próxima a seus níveis controles, enquanto que a pressão diastólica sofreu redução nos seus valores, em função da estimulação dos receptores beta-adrenérgicos peri-

féricos. A elevação verificada no fluxo coronário é consequência da diminuição do tonus vascular coronariano, a nível arteriolar intramiocárdio, por ação direta do isoproterenol e, principalmente, por aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio (LUCCHESI, 1977).

A compreensão das alterações verificadas na PO_{2M} e PO_2 do sangue do seio coronário durante a infusão da droga requer o conhecimento dos fatores que regulam a circulação intramiocárdica. O fluxo coronário é função da pressão efetiva de perfusão e da resistência coronariana total. Esta última é determinada por diferentes fatores, entre os quais o fator mecânico (compressão extravascular). A compressão extravascular não se distribui homogeneamente pela parede do ventrículo esquerdo durante a sístole. Este comportamento é consequência da distribuição pressórica transmural, existente dentro da parede ventricular (pressão intramiocárdica), que é maior na região subendocárdica do que no subepicárdio (KIRK & HONIG, 1964a e 1964b; BRANDI & MCGREGOR, 1969; ARMOUR & RANDALL, 1971, HOFFMAN & BUCKBERG, 1976). O gradiente pressórico estabelecido provoca, paralelamente, aparecimento de gradiente na resistência vascular coronariana. Como consequência desta distribuição de forças dentro da parede do ventrículo esquerdo, o fluxo para o subendocárdio ocorre praticamente na diástole, em contraste com as camadas superficiais que recebem sangue durante todo o ciclo cardíaco (MOIR, 1972; RUBIO & BERNE, 1975). Para compensar a pequena perfusão sistólica subendocárdica, maior fluxo diastólico é oferecido para esta região do miocárdio

(MOIR, 1972). Em virtude deste fato, medidas de débito sanguíneo intramiocárdico, realizadas com diferentes técnicas, revelam distribuição intramiocárdica homogênea de fluxo ou maior aporte de sangue para a região subendocárdica do ventrículo esquerdo, durante cada ciclo cardíaco (CUTARELLI & LEVY, 1963; GRIGGS Jr & NAKAMURA, 1968; DOMENECH e cols, 1969; BECKER e cols, 1971; BUCKBERG e cols, 1972; VINCENT e cols, 1974; HESS & BACHE, 1976). O mecanismo responsável por esta maior perfusão subendocárdica, a despeito do gradiente de pressão tecidual, não está completamente esclarecido. Supõe-se que esteja na dependência de vasodilatação compensatória em resposta ao déficit de perfusão durante a sístole (KIRK & HONIG, 1964b; WINBURY e cols, 1971; MOIR, 1972), ou da maior vascularização da camada profunda do miocárdio (MYERS & HONIG, 1964; WEISS & WINBURY, 1974). Desta maneira, estando os vasos subendocárdicos quase que totalmente dilatados, o fluxo para esta região passa a ser dependente da pressão de perfusão coronária, da pressão diastólica intramural do ventrículo esquerdo e da duração do intervalo diastólico (BERNE, 1964; BUCKBERG e cols, 1972; VINCENT e cols, 1974). Alterações nestas variáveis podem provocar de sequilíbrio entre oferta e consumo de O_2 , provocando hipóxia subendocárdica. Assim, drogas como o isoproterenol, que promovem mudanças nos fatores hemodinâmicos que regulam o fluxo coronário subendocárdico, (queda da pressão diastólica da aorta e redução do intervalo diastólico) e aumentam o consumo de O_2 (AVIADO e cols, 1958; RONA e cols, 1959 ; BUCKBERG & ROSS, 1973; UCHIDA & UEDA, 1973), provocam alte-

rações bioquímicas e morfológicas sugestivas de hipóxia celular na região subendocárdica (RONA e cols, 1959; HANDFORTH, 1962; FERRANS e cols, 1964; GRIGGS Jr e cols, 1971; LEUNISSEN & PIATNEK - LEUNISSEN, 1975; TAKENAKA, 1975; PIEPER e cols, 1979a, 1979b).

Desde que neste experimento a ponta do eletrodo intramiocárdico estava posicionada na região subendocárdica (fig. 5) seria lícito esperar, em virtude das ponderações anteriores, que a infusão de isoproterenol promovesse a queda observada na PO_2M . MATSUDA (1979) obteve resultado semelhante, medindo a PO_2 na região subendocárdica pelo método polarográfico, ao injetar a droga por via endovenosa. Por outro lado, FURUSE e cols (1973) encontraram aumento de PO_2M com infusão da mesma droga. É importante salientar que estes últimos autores não fizeram referência ao posicionamento do eletrodo na parede miocárdica. A administração de isoproterenol promove redistribuição do fluxo transmural miocárdico aumentando o aporte de sangue para o subepicárdio em detrimento do subendocárdio (FORTUIN e cols. 1971; BUCKBERG & ROSS, 1973; UCHIDA & UEDA, 1973). Isto poderia explicar os resultados encontrados por FURUSE e cols, na eventualidade destes autores terem posicionado o eletrodo na região subepicárdica.

O fato do isoproterenol provocar redistribuição do débito coronariano intramiocárdio, pode explicar o resultado aparentemente paradoxal da queda da PO_2M e aumento simultâneo da PO_2 do sangue do seio coronário. Desde que a PO_2 deste local é resultante da mistura do sangue que per-

funde diferentes regiões da parede miocárdica, seu valor pode permanecer constante ou mesmo aumentar com a infusão de isoproterenol. Isto dependerá, basicamente, da maior ou menor quantidade de sangue, rico em O_2 , que provém do subepicárdio e que será drenado para o seio coronário.

O confronto dos resultados obtidos com a PO_2SCK e PO_2M , durante a infusão de isoproterenol, demonstrou que o uso da PO_2 do sangue do seio coronário como espelho do que ocorre com o metabolismo de O_2 intramiocárdico, como previsto por vários autores (LAMMERANT & BECSEI, 1974; FEIGL, 1975; HAMILTON & FEIGL, 1976; MOHRMAN & FEIGL, 1978; POWELL & FEIGL, 1979), pode induzir a incorreção na avaliação de dados. Manobras que provocam alterações no fluxo intramiocárdico, com redução no subendocárdio, podem ocasionar medidas de PO_2 , no sangue do seio coronário, que superestimam os valores medidos de PO_2 subendocárdica.

O resultado obtido com a PO_2SCV foi diferente da PO_2SCK . Pelas mesmas razões expostas anteriormente (Discussão - capítulo 2 e 3), acreditamos que esta disparidade de dados obtidos com as duas técnicas esteja relacionada com a inadequação da metodologia utilizada para posicionar o eletrodo dentro do seio coronário.

5 - Efeito da infusão de noradrenalina sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

A noradrenalina, mediador natural do sistema nervoso simpático, promove os seguintes efeitos sobre o

aparelho cardiovascular: aumento da contratilidade miocárdica, do débito cardíaco, da resistência periférica total, do fluxo coronário e do consumo de O_2 ; provoca, ainda, que da reflexa da frequência cardíaca (GOLDBERG e cols 1960, LOVE e cols, 1965; MOIR & DeBRA, 1967; FURUSE, 1973; MARSHALL PARRAT, 1973; VATNER e cols, 1974; DUMONT & LELORIER, 1976; LUCCHESI, 1977; VASU e cols, 1978; MATSUDA, 1979).

Em nossos animais, a infusão de noradrenalina provocou, em concordância com a literatura, elevação na pressão arterial e fluxo coronário. Concomitantemente, observou-se aumento da PO_2M (figura 17); o comportamento desta variável, na manobra mencionada, foi semelhante ao observado em pequeno número de trabalhos (SAYEN e cols, 1960; MOSS, 1966; MAZZELA, 1967; FURUSE, 1973; MATSUDA, 1979). Não encontramos em nenhuma das pesquisas referidas explicações para o fenômeno descrito. A análise da literatura, entretanto, nos permite inferir que a modificação que a noradrenalina promove na PO_2M estaria na dependência do efeito da droga sobre a microcirculação intramiocárdica. Assim, LOVE e cols (1965) verificaram que a noradrenalina aumenta o fluxo para o subendocárdio, diminuindo-o para o subepicárdio. MOIR & DeBRA (1967) e DUMONT & LELORIER (1976) observaram que a droga promovia discreta elevação do débito para a camada interna do miocárdio. Somente WARLTIER e cols (1975) trabalhando com preparação de coração isolado verificaram que a noradrenalina reduzia o fluxo para o subendocárdio; os resultados obtidos por estes autores, entretanto, estariam na dependência da preparação utilizada,

onde a administração da droga acarretava queda na pressão de perfusão coronária. Há sólidas evidências na literatura de que, redução na pressão de perfusão provoca redução de fluxo para o subendocárdio (MOIR & DeBRA, 1967; GRIGGS Jr. & NAKAMURA, 1968; BUCKBERG e cols, 1972). Em nossos animais, a ponta do eletrodo intramiocárdico estava posicionada na região subendocárdica. Assim, acreditamos que a elevação verificada na PO_2M , durante administração de noradrenalina, estaria relacionada com o maior afluxo de sangue para esta região. Tendo em vista que a droga também promove aumento no consumo de O_2 pelo miocárdio, acreditamos que o aporte de O_2 ao subendocárdio suplantou sua utilização, ocorrendo, conseqüentemente, maior disponibilidade de O_2 nesta região. Este tipo de resposta com noradrenalina foi também verificado por outros autores (SAYEN e cols, 1960; MOSS, 1966; FURUSE e cols, 1973; MATSUDA, 1979).

O aumento na PO_2SCK , durante infusão do fármaco, pode também ser explicado pelas modificações que ocorrem no fluxo sanguíneo intramiocárdio. Embora LOVE e cols (1975) tenham verificado que noradrenalina provoca queda no débito para o epicárdio, MOSS (1968) medindo a PO_2 no subendocárdio e subepicárdio observou que administração da droga aumentava a oferta de O_2 em ambas as regiões, embora mais acentuadamente no subendocárdio. É lógico admitirmos que se há aumento na PO_2 em toda extensão da parede miocárdica, o mesmo deverá ocorrer no sangue do seio coronário; isto explicaria o comportamento observado na PO_2SCK em nossos animais. Este resultado está de acordo com os achados de

FEINBERG & KATZ, 1958 e FURUSE e cols, 1973.

Creemos que a pequena elevação que ocorreu na PO_2SCV , comparativamente à PO_2SCK , se deve aos fatores técnicos mencionados anteriormente (Discussão - capítulo 2) e que tornaram a medida da PO_2SCV inadequada para estimar a PO_2 do seio coronário neste trabalho.

Como vimos, a infusão de noradrenalina provocou aumento qualitativamente semelhante na PO_2M o PO_2SCK . Baseados nestes resultados e nas modificações fisiológicas que a droga promove, poderíamos inferir que a noradrenalina provoca variações na PO_2 do seio coronário que devem refletir as alterações que se processam na PO_2 a nível intramio-cárdico.

6 - Efeito da infusão do verapamil sobre os parâmetros cardiocirculatórios.

Verapamil é droga que pertence à nova classe de agentes cardioativos: os antagonistas orgânicos ou inibidores do fluxo de cálcio. Há evidências de que suas ações eletrofisiológicas ou hemodinâmicas estão relacionadas com bloqueio da passagem dos íons cálcio pela membrana celular através dos canais lentos (FLECKENSTEIN e cols, 1969 ; KOHLHARD e cols, 1972; SINGH & VAUGHAN - WILLIAMS, 1972; CRANFIELD e cols, 1974; WATANABE & BESCH Jr, 1974; SINGH e cols, 1978). Esta interferência não se deve à interposição física da molécula de verapamil, mas sim, por bloqueio da formação de depósitos extracelulares de cálcio na camada externa do sarcolema (NAYLER & SZETO, 1972; NAYLER & KRIKLER, 1974).

A ação hemodinâmica da droga se deve à inibição do fenômeno de acoplamento excitação-contração na musculatura lisa e estriada; sua administração provoca redução no inotropismo cardíaco, na pressão arterial, no débito cardíaco, no consumo de O_2 e aumento no fluxo coronário (MELVILLE & BENFEY, 1965; ROSS & JORGENSEN, 1967; NAYLER e cols, 1968; WINBURY e cols, 1969; NAYLER & SZETO, 1972; ANGUS e cols, 1976; NEWMAN e cols, 1977; SINGH e cols, 1977; MANGIARDI e cols, 1978; SINGH e cols, 1978; LUPI e cols, 1979; TALANO & FEERST, 1980).

Nesta pesquisa, a infusão de verapamil provocou, semelhantemente à literatura, queda na pressão arterial e aumento no fluxo coronário. A droga promoveu elevação importante nos valores da PO_2M e PO_2SCK . O comportamento da PO_2M pode ser explicado pelo aumento no fluxo coronário e redução do consumo de O_2 pelo miocárdio, redundando em maior disponibilidade de O_2 para a célula. Embora não conheçamos outro trabalho que estudou o efeito do verapamil sobre a PO_2M da região subendocárdica e/ou subepicárdica, acreditamos que a droga deva promover elevação de PO_2 em toda espessura da parede ventricular; consequentemente, haverá maior oferta de O_2 para o sangue do seio coronário; este fato portanto, explicaria o comportamento da PO_2SCK , isto é, elevação nos seus valores após a administração de verapamil.

A PO_2SCV não detectou, nesta manobra, as variações previsíveis para a PO_2 do sangue do seio coronário. Os possíveis fatores envolvidos no comportamento da

PO_2 SCV já foram discutidos anteriormente.

Baseados nas ações farmacológicas da droga , acreditamos que o verapamil promova variações na PO_2 do seio coronário que refletem, qualitativamente, as alterações que ocorrem com a PO_2 M.

RESUMO E CONCLUSÕES

Em cães anestesiados, estudou-se, comparativamente, a tensão de oxigênio intramiocárdico (PO_2^M) e tensão de oxigênio do seio coronário, medidas pelo método polarográfico, em situações que alteram a relação oferta-consumo de oxigênio no coração:

- oclusão da artéria coronária descendente anterior;
- asfixia;
- infusão de isoproterenol;
- infusão de noradrenalina;
- infusão de verapamil.

As seguintes variáveis foram registradas: pressão arterial, fluxo coronário médio, PO_2^M , tensão de oxigênio do sangue retirado com fluxo constante do seio coronário (PO_2^{SCK}) e tensão de oxigênio do sangue que flui livremente pelo seio coronário (PO_2^{SCV}).

A oclusão da artéria coronária provocou queda significativa da PO_2^M , diminuição discreta da PO_2^{SCK} e pequena elevação da PO_2^{SCV} . Após a desobstrução do vaso coronária no observou-se elevação rápida e transitória, acima do seu nível controle, do fluxo coronário e da PO_2^{SCK} , enquanto que a PO_2^M apresentou ascensão lenta e gradativa neste mesmo período. A PO_2^{SCV} não se alterou nesta fase.

Durante 60 segundos de asfixia ocorreu aumento do fluxo coronário, da pressão arterial e redução nos valores da PO_2M e PO_2SCK . A PO_2SCV não mostrou variação. Após o restabelecimento da ventilação pulmonar notou-se queda progressiva da pressão arterial e do fluxo coronário. Neste período, enquanto a PO_2SCK apresentou aumento rápido, transitório, acima do valor basal, a PO_2M se elevou lenta e progressivamente. Os valores da PO_2SCV sofreram pequenos aumentos.

A infusão de isoproterenol provocou redução na pressão diastólica da aorta (PDA) e elevação no fluxo coronário; observou-se diminuição na PO_2M e, paradoxalmente, discreta elevação na PO_2SCK e PO_2SCV .

A noradrenalina promoveu aumento na pressão arterial, no fluxo coronário, na PO_2M e nos valores da PO_2SCK . A PO_2SCV sofreu pequena elevação com a administração da droga.

A infusão de verapamil acarretou queda na pressão arterial e aumento no fluxo coronário, na PO_2M e na PO_2SCK . A PO_2SCV mostrou elevação discreta, com a injeção do fármaco.

Os comentários relacionados com o comportamento dos diferentes parâmetros estudados, permitem as seguintes interpretações:

1 - em manobras que possam provocar aumentos da oferta de oxigênio para o subendocárdio e subepicárdio (verapamil e noradrenalina), a PO_2SCK tem resposta qualitativamente semelhante à PO_2M , podendo ser, portanto, utilizada de maneira indireta para se estudar o comportamento do oxigênio

disponível no miocárdio.

2 - em manobras que ocorre redistribuição de fluxo coronariano intramiocárdico (Isoproterenol), na dependência da posição do eletrodo na parede miocárdica, a PO_2SCK poderá apresentar comportamento qualitativa e quantitativamente diferente da PO_2M .

3 - manobras que podem provocar aumento na velocidade de fluxo sanguíneo intramiocárdico a nível capilar ou abertura de "shunts" artério-venosos coronarianos (asfixia e oclusão de artéria coronária), promovem alterações qualitativamente semelhantes na PO_2M e PO_2SCK , embora diferentes em velocidade e grandeza de resposta.

4 - a colocação de eletrodos, diretamente no seio coronário, não se mostrou, nesta pesquisa, método adequado para medir tensão de oxigênio do sangue proveniente do seio coronário.

SUMMARY

An attempt was made, in anesthetized open chest dogs, to verify the relationship between intramyocardial oxygen tension and the oxygen tension of the coronary sinus blood, during variations in the ratio supply - demand of oxygen in the heart.

The studies, using polarographic technique, were performed during these maneuvers:

- occlusion of the left descending coronary artery;
- asphyxia
- intravenous isoproterenol infusion
- intravenous infusion of norepinephrine
- intravenous infusion of verapamil

In all the experiments the following variables have been recorded: arterial pressure, mean coronary blood flow, intramyocardial oxygen tension (PO_2M), the oxygen tension of the coronary sinus blood withdrawn at a constant flow (PO_2CSK), and the oxygen tension of the normally flowing coronary sinus blood (PO_2CSV).

During left coronary artery occlusion it was observed a significant decrease in the PO_2M , a slight decrease in PO_2CSK and a negligible increase in the PO_2CSV . Immediately after coronary reperfusion, coronary blood flow and PO_2CSK rose in a quick and transitory fashion, above their control levels. In contrast the PO_2M had shown a slow

ascending slope in that period. The PO_2 CSV didn't present any alteration during coronary reperfusion.

During 60 seconds of asphyxia it was observed an increase in the coronary blood flow and in the arterial pressure. PO_2 M and PO_2 CSK have decreased during this maneuver and PO_2 CSV didn't suffer variation. After reoxygenation the arterial pressure and the coronary blood flow have decreased gradually. The PO_2 CSK, as had occurred with coronary reperfusion, had shown a quick and transitory increase, reaching values substantially greater than the controls. On the other hand, PO_2 M rose in a slow and progressive way. PO_2 CSV showed negligible variations, as had occurred before.

Isoproterenol infusion decreased the diastolic arterial pressure and increased the coronary blood flow. It was observed a decrease in the PO_2 M and a discrete, paradoxical, elevation in the PO_2 CSK and PO_2 CSV, during the administration of the drug.

Norepinephrine had promoted increase in the arterial pressure and in the coronary blood flow. In the same way, the drug caused parallel increase in the values of PO_2 M and PO_2 CSK. On the other hand, PO_2 CSV had shown a slight elevation with the drug.

Verapamil infusion decreased the arterial pressure and substantially increased the coronary blood flow. The drug also increased the values of PO_2 M and PO_2 CSK in a similar way. PO_2 CSV had presented an inconsistent elevation.

The discussion of the above mentioned data allow the following interpretation:

1 - During maneuvers which can promote increase in the oxygen supply within the whole myocardial wall (verapamil and norepinephrine), PO_2CSK behaves like PO_2M , in a qualitative fashion. In this sitting PO_2SCK can be utilized to express the oxygen availability in the myocardium.

2 - In situations in which there is redistribution of blood flow through the myocardial wall (Isoproterenol), depending on the position of the electrode in a myocardial layer, PO_2SCK may not reflect the PO_2M .

3 - Assays which can either increase the velocity of blood flow within the myocardial capillary net or open coronary arterio-venous shunts (asphyxia or coronary artery occlusion), can elicit similar qualitative behavior between PO_2M and PO_2CSK , although these variables can differ in velocity and range of response.

4 - The direct positioning of electrodes in the coronary sinus didn't appear in our experiments, an accurate method to detect the blood oxygen tension, because artificial events can alter the predictable response of a given maneuver.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- ALEXANDER, C.S. & LIU, S. - Effect of hipercapnia and hypocapnia on myocardial blood flow and performance in anesthetized dogs. Cardiovasc. Res., 10:341-8, 1976.
- ANGELL, C.S.; LAKATA, E.G.; WEISFELDT, M.R.; SHOCK, N.W.
Relationship of intramyocardial oxygen tension and epicardial ST segment changes following acute coronary artery ligation: effects of coronary perfuse pressure. Cardiovasc. Res., 9:12-8, 1975.
- ANGUS, J.A.; RICHMOND, D.R.; DHUMMA-UPAKORN, P; COBBIN, L.B.; GOODMAN, A.H. Cardiovascular action of verapamil in the dog with particular reference to myocardial contractility and atrioventricular conduction. Cardiovasc. Res., 10: 623-32, 1976.
-
- * ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Comissão de Estudo de Documentação, Rio de Janeiro. Referências bibliográficas. In: _____. Normas brasileiras em documentação. Ed. atual Rio de Janeiro, 1978. p-13-31.
- * BRITISH union-catalogue of periodicals, incorporating World List of Scientific Periodicals: new periodicals titles. London, Butterworths, 1975. 1v.
- * WORLD list of scientific periodicals, published in the years 1900-1960. 4.ed. London, Butterworths, 1963-1965. 3v.

- ARMOUR, J.A. & RANDALL, W.C. Canine left ventricular intra myocardial pressures. Am. J. Physiol., 220:1833-9, 1971.
- AVIADO, D.M.; WNUCK, A.L.; DE BEER, E.J. Cardiovascular effects of sympathomimetic bronchodilators: epinephrine, ephedrine, pseudo-ephedrine, isoproterenol, methoxyphenamine and isoprophephenamine. J. Pharmac. exp. Ther., 122: 406-17, 1958.
- BACHE, R.J.; COBB, F.R.; GREENFIELD Jr, J.C. Myocardial blood flow distribution during ischemia-induced coronary vasodilatation in the unanesthetized dog. J. clin. Invest., 54:1462-72, 1974.
- BECKER, L.E.; FORTUIN, N.J.; PITT, B. Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of redioactive microspheres in the canine left ventricle. Circulation Res., 28:263-9, 1971.
- BELLONI, F.L. Review: The local control of coronary blood flow. Cardiovasc. Res., 13:63-85, 1979.
- BERNE, R.M. - Regulation of coronary blood flow. Physiol. Rev., 44:1-29, 1964.
- BITTAR, N. & PAULY, T. Abolition of reactive hyperemia in the dog heart following alpha adrenergic blockade and its reversal by vasopressin. Archs int. Pharmacodyn. Thér., 213:235-41, 1975.

BRANDI, G. & MCGREGOR, M. Intramural pressure in the left ventricular of the dog. Cardiovasc. Res., 3:472-5, 1969

BRANTIGAN, J.W.; PERNA, A.M.; GARDNER, T.J.; GOTT, V.L.
Intramyocardial gas tensions in the canine heart during anoxic cardiac arrest. Surgery, Gynec. Obstet., 134: 67-72, 1972.

BUCKERG, G.D.; FIXLER, D.E.; ARCHIE, J.P.; HOFFMAN, J.I.E.
Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. Circulation Res., 30:67-81, 1972.

BUCKERG, G.D. & ROSS, G. Effects of isoprenaline on coronary blood flow: its distribution and myocardial performance. Cardiovasc. Res., 7:429-37, 1973.

CASE, R.B.; FELIX, A.; WACHTER, M; KYRIAKIDIS, G; CASTELLANA, F.
Relative effect of CO₂ on canine coronary vascular resistance. Circulation Res., 42:410-8, 1979.

CASE, R.B. & GREENBERG, H. The response of canine coronary vascular resistance to local alterations in coronary arterial pCO₂. Circulation Res., 39:558-67, 1976.

CASE, R.B; GREENBERG, H; MOSKOWITZ, R. Alterations in coronary sinus pO₂ and O₂ saturation resulting from pCO₂ changes. Cardiovasc. Res., 9:167-77, 1975.

CATER, D.B. Oxygen tension and oxidation-reduction potentials in living tissues. Prog. Biophys., 10:154-93, 1960.

CATER, D.B.; HILL, D.W; LINDOP, P.J.; NUNN, J.F.; SILVER, I.A. Oxygen washout studies in the anesthetized dog. J. appl. Physiol. 18:888-94, 1963.

CATER, D.B.; SILVER, I.A.; WILSON, G.M. Apparatus and technique for quantitative measurement of oxygen tension in living tissues. Proc. R. Soc. B., 151:256-76, 1960.

COBBOLD, R.S.C. Transducer for the measurement of ions and dissolved gases. In: _____. Transducer for biomedical measurements: principles and applications. New York, John Wiley, 1974. cap.9, p.323-411.

COBURN, R.F.; PLOEGMAKERS, R.; GONDRIE, P.; ABBOUD, R. Myocardial myoglobin oxygen tension. Am. J. Physiol., 224:870-6, 1973.

COCHRAN, W.G. & COX, G.M. Experimental designs. 2.ed. London, John Wiley, 1957. 661p.

COFFMAN, J.D. & GREGG, D.E. Oxygen metabolism and oxygen debt repayment after myocardial ischemia. Am. J. Physiol., 201:881-7, 1961.

COHNHEIM, J.F. Untersuchungen uber die Embolischen Processe. Berlin, Hirschwald, 1872. p33-40. apud OLSSON, R.A. Myocardial reactive hyperemia. Circulation Res., 37:263-70, 1975.

- CONNELLY, C.M. Methods for measuring tissue oxygen tension: theory and evaluation: the oxygen electrode. Fedn. Proc., 16:681-4, 1957.
- COULTER, D.B. & ENGEN, R.L. Differentiation of electrocardiographic changes due to asphyxia and to hyperpotassemia in dogs. J. Am. vet. med. Ass., 160:1419-22, 1972.
- CRANFIELD, P.F., ARONSON, R.S., WIT, A.L. Effect of verapamil on the normal action potential and on a calcium - dependent slow response of canine cardiac Purkinje fibers. Circulation Res., 34:204-13, 1974.
- CUTARELLI, R. & LEVY, M.N. Intraventricular pressure and the distribution of coronary blood flow. Circulation Res., 12:322-7, 1963.
- DAVIES, P.W. The oxygen cathode. In: NASTUK, W.L., ed. Physical techniques in biological research. New York, Academic Press, 1961. p.137-79.
- DAVIES, P.W. & BRINK Jr., F. Microelectrodes for measuring oxygen tension in animal tissues. Rev. scient. Instrum., 13:524-33, 1942.
- DAVIES, P.W. & BRONK, D.W. Oxygen tension in mammalian brain. Fedn. Proc., 16:689-92, 1957.

DOMENECH, R.J.; HOFFMAN, J.I.E.; NOBLE, M.I.; SAUNDERS, K.B.; HENSON, J.R.; SUBIJANTO, S. Total and regional coronary blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dog. Circulation Res, 25:581-96, 1969.

DUMONT, L. & LELORIER, J. Effect of norepinephrine on intramyocardial distribution of blood flow in normal and ischemic myocardium. Can. J. Physiol. Pharmac., 55:755-7, 1977.

DUNN, R.B.; McDONOUGH, K.M.; GRIGGS Jr., D.M. High energy phosphate stores and lactate levels in different layers of the canine left ventricle during reactive hyperemia. Circulation Res., 44:788-95, 1979.

FAM, W.M. & MCGREGOR, M. In: HATCHER, D., ed. Cardiovascular and respiratory effects of hypoxia. Basel, Karger, 1966. apud MCGREGOR, M. & FAM, W.M. Regulation of coronary blood flow. Bull. N.Y. Acad. Med., 42:940-50, 1966.

FATT, I. An ultramicro oxygen electrode. J. appl. Physiol., 19:326-9, 1964.

FEIGL, E.O. Control of myocardial oxygen tension by sympathetic coronary vasoconstriction in the dog. Circulation Res., 37:88-95, 1975.

WEINBERG, H. & KATZ, I.N. Effect of catecholamines, l-epinephrine on coronary flow and oxygen metabolism of the myocardium. Am. J. Physiol., 193:151, 1958.
 apud SAYEN, J.J.; KATCHER, A.H.; SHELDON, W.F.; GILBERT Jr., C.M. The effect of levarterenol on polarographic myocardial oxygen, the epicardial electrocardiogram and contraction: in monischemic dog hearts and experimental acute regional ischemia. Circulation Res., 8:109-28, 1960.

ites

ry

of

ly-

f

FERRANS, V.J.; HIBBS, R.G.; W.C.; WEILBAECHER, D.G.

Isoproterenol - induced myocardial necrosis; a histochemical and electron microscopic study. Am. Heart J., 68:71-80, 1964.

FISHBEIN, M.C.; HARE, C.A.; GISSEN, S.A.; SPADARO, J.;

MACLEAN, D.; MAROKO, P.R. Identification and quantification of histochemical border zones during the evolution of myocardial infarction in the rat. Cardiovasc. Res., 14:41-9, 1980.

FLECKENSTEIN, A.; TRITTHART, H.; FLECKENSTEIN, B.; HERBST, A.; GRUN, G. A new group of competitive Ca antagonists (Iproveratril, D600, Prenylamine) with highly potent inhibitory effects on excitation - contraction coupling in mammalian myocardium. Pfugers Arch. ges. Physiol., 307:R25, 1969.

RTUIN, N.J.; KAIHARA, S.; BECKER, L.C.; PITT, B. Regional myocardial blood flow in the dog studied with radioactive microspheres. Cardiovasc. Res., 5:331-6, 1971.

rates
nary
of

RUSE, A.; BRAWLEY, R.K., GOTT, V.L. Effects of isoproterenol, 1-norepinephrine, and glucagon on myocardial gas tension in animals with coronary artery stenosis. J. thorac cardiovasc. Surg., 65:815-24, 1973.

gly-
-
of
:

MBLE, W.J.; LAFARGE, C.G.; FYLER, D.C.; WEISUL, J.; MONROE, R.G. Regional coronary venous oxygen saturation and myocardial oxygen tension following abrupt changes in ventricular pressure in the isolated dog heart. Circulation Res., 34:672-81, 1974.

ANTZ, S.A. Biostatistics: how to detect, correct and prevent errors in the medical literature. Circulation, 61:1-7, 1980.

OLDBERG, L.I.; BLOODWELL, R.D.; BRAUNWALD, E.; MORROW, A.G. The direct effects of norepinephrine, epinephrine, and methoxamine on myocardial contractile force in man. Circulation, 22:1125-32, 1960.

RIGGS Jr., D.M. & NAKAMURA, Y. Effects of coronary constriction on myocardial distribution of iodoantipyrine - I¹³¹. Am. J. Physiol., 215:1082-8, 1968.

- GRIGGS Jr., D.M.; TCHOKOEV, V.V; DeCLUE, J.W. Effect of beta-adrenergic receptor stimulation on regional myocardial metabolism: importance of coronary vessel patency. Am. Heart. J., 82:492-502, 1971.
- HACKETT, J.G.; ABBOUD, F.M.; MARK, A.L.; SCHMID, P.G.; HEISTAD, D.D. Coronary vascular responses to stimulation of chemoreceptors and baroreceptors. Circulation Res., 31:8-17, 1972.
- HAMILTON, F.N. & FEIGL, E.O. Coronary vascular sympathetic beta-receptor innervation. Am. J. Physiol., 230:1569-76, 1976.
- HANDFORTH, C.P. Isoproterenol - induced myocardial infarction in animals. Archs Path., 73:161-5, 1962.
- HEISTAD, D.D. & ABBOUD, F.M. Circulatory adjustments to hypoxia. Circulation, 61:463-70, 1980.
- HESS, D.S. & BACKE, R.J. Transmural distribution of myocardial blood flow during systole in the awake dog. Circulation Res., 38:5-15, 1975.
- HILLIS, L.D. & BRAUNWALD, E. Myocardial ischemia (First of three parts). New Engl. J. Med., 296:971-8, 1977.
- HOFFMAN, J.I.E. & BUCKBERG, G.D. Transmural variations in myocardial perfusion. Prog. Cardiol., 5:37-89, 1976.

HOFFMANN, R. & VIEIRA, S. Análise de regressão. São Paulo, Hucitec - EDUSP, 1977. 339p.

JAMIESON, D. & VAN DEN BRENK, H.A.S. Electrode size and tissue pO_2 measurement in rats exposed to air or high pressure oxygen. J. appl. Physiol., 20:514-8, 1965.

JENNINGS, R.B. Myocardial ischemia - observations, definitions and speculations. J. molec. cell Cardiol., 1:345-9, 1970. Physiol., 4:107-17, 1968.

KHURI, S.F.; FLAHERTY, J.T.; O'RIORDAN, J.B.; PITT, B.; BRAWLEY, R.K.; DONAHOO, J.S.; GOTT, V.L. Changes in intramyocardial ST segment voltage and gas tensions with regional myocardial ischemia in the dog. Circulation Res., 37:455-63, 1975. Effects of oxygen inhalation on the coronary venous oxygen tension in the anesthetized

KIRK, E.S. & HONIG, C.R. An experimental and theoretical analysis of myocardial tissue pressure. Am. J. Physiol., 207:361-7, 1964a. Ther., 209:378-82, 1974.

KIRK, E.S. & HONIG, C.R. Nonuniform distribution of blood flow and gradients of oxygen tension within the heart. Am. J. Physiol., 207:661-8, 1964b. Metabolic gradients of the canine left ventricle

KOBERSTEIN, R.C.; PITTMAN, D.C.; KLOCKE, F.J. Right atrial admixture in coronary venous blood. Am. J. Physiol., 216:531-5, 1969. shock and isoproterenol infusion. Recent Adv. Stud. Card. Struct. & Metab., 6:145-50, 1975.

KOHLHARD, M.; BAUER, B.; KRAUSE, H.; FLECKENSTEIN, A.

Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels in mammalian cardiac fibres by the use of specific inhibitors. Pflügers Arch. ges. Physiol. 335:309-22, 1972.

KOLMER, H.H.B. & KREUZER, F. Continuous polarographic recording of oxygen pressure in respiratory air.

Resp. Physiol., 4:107-17, 1968.

KREUZER, F. & NESSLER Jr., C.G. Method of polarographic in vivo continuous recording of blood oxygen tension.

Science, Washington, 128:1005-6, 1958.

LAMMERANT, J. & BECSEI, I. Effects of oxygen inhalation

on the coronary venous oxygen tension in the anaesthetized intact dog under normal conditions, after autonomic blockade and during an infusion of adenosine. Arch. int. Pharmacodyn Thér., 209:378-82, 1974.

LEUNISSEN, R.L.A. & PIATNEK-LEUNISSEM, D.A. Transmural

metabolic gradients of the canine left ventricle in coronary constriction, systemic hypoxia, hemorrhagic shock and isoproterenol infusion. Recent Adv. Stud.

Card. Struct. & Metab. 6:145-50, 1975.

LÖSSE, B.; SCHUCHHARDT, S.; NIEDERLE, N. The oxygen pressure histogram in the left ventricular myocardium of the dog. Pflügers Arch. ges. Physiol., 356:121-32, 1975.

LOVE, W.B., MUNFORD, R.S., ABRAHAM, R.E. Comparison of the effects of 1-norepinephrine, angiotensin, dipyridamole, digitoxin, and reserpine on the regional distribution of coronary blood flow. J. Lab. clin. Med., 66:423-32, 1965.

LUCCHESI, B.R. Inotropic agents and drugs used to support the failing heart. In: ANTONACCIO, M.J., ed. Cardiovascular pharmacology. New York, Raven Press, 1977. p.337-75

LUCCHIARI, P.H. Circuito polarográfico otimizado para determinação de níveis de oxigênio intracerebral de rato. Botucatu, 1978. 77f. (Tese-Livre docência - Instituto Básico de Biologia Médica e Agrícola do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho").

LUPI, G.A.; URTHALER, F.; JAMES, T.N. Effects of verapamil on automaticity and conduction with particular reference to tachyphylaxis. Eur. J. Cardiol., 9:345-68, 1979.

MAEKAWA, K.; YOKOYAMA, M.; KATADA, Y.; ISHIRAWA, Y.; FUJIWARA, K.; MIZUTANI, T.; FUKUZAKI, H. A study on myocardial ischemia in the left ventricular wall with special reference to electrographic and metabolic changes. Jap. Heart J., 21:215-4, 1980.

- MANGIARDI, L.M.; HARIMAN, R.J.; McALLISTER Jr., R.G.;
BHARGAVA, V.; SURAWICZ, B.; SHABETAI, R. Electrophysiologic
and hemodynamic effects of verapamil. Correlation with
plasma drug concentrations. Circulation, 57: 366-72,
1978.
- MARSHALL, R.J. & PARRAT, J.R. The effect of noradrenaline
on blood flow and oxygen consumption in normal and
ischemic areas of myocardium. Am. Heart J., 86:653-62,
1973.
- MATSUDA, H. Effects of nitroglycerin, adenosine, noradre-
naline, and isoproterenol on the myocardial oxygen
tension. Jap. Heart J., 20:867-79, 1979.
- MAZZELA, H. Efectos de varias sustancias sobre el oxigenio
polarográfico del miocardio del perro. Archos bras.
Cardiol., 20:215-20, 1967.
- MAZZELLA, H.; FIANDRA, O.; PELUFFO, C.; SPERA, E.; GINÉS,
F. Human intramyocardial oxygen detected through
chronic polarographic electrodes. Archos. Inst. Cardiol.
Méx., 45:301-6, 1975.
- McCLENATHAN, J.H.; GUYTON, R.A.; BREYER, R.H.; NEWMAN, G.E.;
MICHAELIS, L.L. The effects of isoproterenol and
dopamine on regional myocardial blood flow after stenosis
of circumflex coronary artery. J. thorac. cardiovasc.
Surg., 73:431-5, 1977.

MCGREGOR, M. & FAM, W.M. Regulation of coronary blood flow. Bull. N.Y. Acad. Med., 42:940-50, 1966.

MELVILLE, K.I. & BENFEY, B.C. Coronary vasodilatory and cardiac adrenergic blocking effects of iproveratrial. Can. J. Physiol. Pharmac., 43:339-42, 1965.

MEYER, J.S.; FANG, H.C.; DENNY-BROWN, D. Polarographic study of cerebral collateral circulation. Archs Neurol. Psychiat., 72:296-312, 1954.

MOHRMAN, D.E. & FEIGL, E.O. Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilation in the canine coronary circulation. Circulation Res., 42:79-86, 1978

MOIR, T.W. Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. Circulation Res., 30:621-7, 1972.

MOIR, T.W. & DeBRA, D.W. Effect of left ventricular hypertension, ischemia and vasoactive drugs on the myocardial distribution of coronary flow. Circulation Res., 21:65-74, 1967.

MONROE, R.G., GAMBLE, W.J.; LaFARGE, C.G.; BENOUALID, H.; WEISUL, J. Transmural coronary venous O₂ saturations in normal and isolated hearts. Am. J. Physiol., 228:318-24, 1975.

- MONTGOMERY, H. & HORWITZ, O. Oxygen tension of tissues by the polarographic method. I. Introduction: oxygen tension and blood flow of the skin of human extremities. J. clin. Invest., 29:1120-30, 1950.
- MOSS, A.J. Intramyocardial oxygen tensions. Circulation, Supp., 33/34(3):17, 1966.
- MOSS, A.J. Intramyocardial oxygen tension. Cardiovasc. Res., 3:314-8, 1968.
- MYERS, W.W. & HONIG, C.R. Number and distribution of capillaries as determinants of myocardial oxygen tension. Am. J. Physiol., 207:653-60, 1964.
- NAYLER, W.G. & KRIKLER, D. Verapamil and the myocardium. Postgrad. med. J., 50:441-6, 1974.
- NAYLER, W.G.; MCINNES, I.; SWANN, J.B.; PRICE, J.M.; CARSON, V.; RACE, D.; LOWE, T.E. Some effects of Iproveratril (Isoptin) on the cardiovascular system. J. Pharmac. exp. Ther., 161:247-61, 1968.
- NAYLER, W.G. & SZETO, J. Effect of verapamil on contractility, oxygen utilization and calcium exchangeability in mammalian heart muscle. Cardiovasc. Res., 6:120-8, 1972.
- NEUGEBAUER, G. Comparative cardiovascular actions of verapamil and its major metabolites in the anaesthetised dog. Cardiovasc. Res., 12:247-54, 1978.

- NEWMAN, R.K.; BISHOP, V.S.; PETERSON, D.F.; LEROUX, E.J.; HORWITZ, L.D. Effect of verapamil on left ventricular performance in conscious dogs. J. Pharmac. exp. Ther., 201:723-30, 1977.
- NORTON, J.M. & RAND, P.W. Chronically implanted tissue oxygen electrodes in rabbit. J. appl. Physiol., 36: 118-22, 1974.
- OLSSON, R.A. Myocardial reactive hyperemia. Circulation Res., 37:263-70, 1978.
- OLSSON, R.A. & GREGG, D.E. Metabolic responses during myocardial reactive hyperemia in the unanesthetized dog. Am. J. Physiol., 208:231-6, 1965.
- O'RIORDAN, J.B., FLAHERTY, J.T.; KHURI, S.F.; DONAHOO, J.S., BRAWLEY, R.K.; PITT, B; GOTT, V.L. Myocardial gas tensions and blood flow in regional ischemia. Circulation, Supp., 50(3):140, 1940.
- PIEPER, G.M.; CLAYTON, F.C.; TODD, G.L.; ELIOT, R.S. Temporal changes in endocardial energy metabolism following propranolol and the metabolic basis for protection against isoprenaline cardiotoxicity. Cardiovasc. Res., 13:207-14, 1979a.
- PIEPER, G.M.; CLAYTON, F.C.; TODD, G.L.; ELIOT, R.S. Transmural distribution of metabolites and blood flow in

canine left ventricle following isoproterenol infusions.

SAYEN, J.J.; KATCHER, A.H.; SHELTON, W.F.; GILBERT Jr.,
J. Pharmac. exp. Ther., 209:334-41, 1979b.

cardial oxygen, the epicardial electrocardiogram and
 POWELL, J.R. & FEIGL, E.O. Carotid sinus reflex coronary
 contraction. Circulation Res., 8:109-28, 1960.

vasoconstriction during controlled myocardial oxygen

metabolism in the dog. Circulation Res., 44:44-51, 1979.

SAYEN, J.J.; PEIRCE, G.; KATCHER, A.H.; SHELTON, W.F.

Correlation of intramyocardial electrocardiograms with
 RINK, R.D. The acute effects of nicotine, tobacco smoke
 polarographic oxygen and contractility in the nonischemic
 and carbon monoxide on myocardial oxygen tension in the
 and regionally ischemic left ventricle. Circulation
 anaesthetized cat. Br. J. Pharmac., 62:591-7, 1978.

Res. 2:1268-79, 1961.

RONA, G.; CHAPPEL, C.I.; BALAZS, T.; GAUCHY, R. An infarct
 SAYEN, J.J.; SHELTON, W.F.; HORWITZ, O.; KUO, P.T.; PEIRCE,
 like myocardial lesion and other toxic manifestations
 G.; ZINGSER, H.F.; MEAD Jr., J. Studies of coronary
 produced by isoproterenol in the rat. Archs Path., 67:
 disease in the experimental animal. II. Polarographic
 443-55, 1959.

determinations of local oxygen availability in the dog's

left ventricle during coronary occlusion and pure oxygen
 ROSS, G. & JORGENSEN, C.R. Cardiovascular actions of
 breathing. J. clin. Invest., 30:932-40, 1951a.
 iproveratil. J. Pharmac. exp. Ther., 158:504-9, 1967.

SAYEN, J.J.; SHELTON, W.F.; PEIRCE, G.; KUO, P.T. Polaro-
 RUBIO, R. & BERNE, R.M. Regulation of coronary blood
 graphic oxygen, the epicardial electrocardiogram and
 flow. Prog. cardiovasc. Dis., 18:105-22, 1975.

muscle contraction in experimental acute regional ischemia

of the left ventricle. Circulation Res., 6:779-98, 1958.

RUITER, J.H.; SPAAN, J.A.E.; LAIRD, J.D. Transient oxygen
 uptake during myocardial reactive hyperemia in the dog.

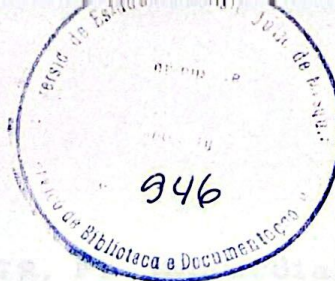
Am. J. Physiol., 235:H87-94, 1978.

animal. III. Polarographic studies of intramyocardial

oxygen availability in dog with acute coronary occlusion

and narrowing correlated with epicardial electrocardiogram

J. clin. Invest., 30:670, 1951b.



.100.

SAYEN, J.J.; KATCHER, A.H.; SHELDON, W.F.; GILBERT Jr., C.M. The effect of levarterenol on polarographic myocardial oxygen, the epicardial electrocardiogram and contraction. Circulation Res., 8: 109-28, 1960.

SAYEN, J.J.; PEIRCE, G.; KATCHER, A.H.; SHELDON, W.F.

Correlation of intramyocardial electrocardiograms with polarographic oxygen and contractility in the nonischemic and regionally ischemic left ventricle. Circulation Res. 9:1268-79, 1961.

SAYEN, J.J.; SHELDON, W.F.; HORWITZ, O.; KUO, P.T.; PEIRCE, G.; ZINSSER, H.F.; MEAD Jr., J. Studies of coronary disease in the experimental animal. II. Polarographic determinations of local oxygen availability in the dog's left ventricle during coronary occlusion and pure oxygen breathing. J. clin. Invest., 30:932-40, 1951a.

SAYEN, J.J.; SHELDON, W.F.; PEIRCE, G.; KUO, P.T. Polarographic oxygen, the epicardial electrocardiogram and muscle contraction in experimental acute regional ischemia of the left ventricle. Circulation Res., 6:779-98, 1958.

SAYEN, J.J.; ZINSSER, H.F.; KUO, P.T.; HORWITZ, O.; McCALLIE D.F. Studies of coronary disease in the experimental animal. III. Polarographic studies of intramyocardial oxygen availability in dog with acute coronary occlusion and narrowing correlated with epicardial electrocardiograms. J. clin. Invest., 30:670, 1951b.

SCHUBERT, R.W.; WHALEN, W.J.; NAIR, P. Myocardial PO₂ distribution: relationship to coronary autoregulation. Am. J. Physiol., 234:H361-70, 1978.

SCHUCHHARDT, S. The intramyocardial oxygen pressure at normoxia and hypoxia. Cardiology, 56:125-8, 1971/1972.

SCHWARTZ, P.J. & STONE, H.L. Tonic influence of the sympathetic nervous system on myocardial reactive hyperemia and on coronary blood flow distribution in dogs. Circulation, 41:51-8, 1977.

SINGH, B.N.; ELLRODT, G.; PETER, C.T. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. Drugs, 15:169-97, 1978.

SING, B.N.; PHIL, D.; ROCHE, A.H.G. Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with heart disease. Am. Heart J., 94:593-9, 1977.

SING, B.N. & VAUGHAN-WILLIAMS, E.N. A fourth class of anti-dysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials and on other features of cardiac function. Cardiovas. Res., 6:109-19, 1972.

STEIN, P.D.; BADEER, H.S.; SCHUETTE, W.H.; ZENCKA, A.E. Velocity of coronary sinus blood flow as an indicator of coronary arterial flow. Am. Heart J., 80:202-9, 1970.

TAKENAKA, F. Effects of isoproterenol and some other drugs on high energy phosphate metabolism in rat myocardium. Recent Adv. Stud. Card. Struct. & Metab., 6:151-8, 1975.

TALANO, J.V. & FEERST, D. Verapamil - A new class of antiarrhythmic agents with a variety of beneficial cardiovascular effects. Archs intern. Med., 140:314-5, 1980.

UCHIDA, Y. & UEDA, H. Isoproterenol induced non uniform blood flow through ischemic and non ischemic myocardium in the dog. Jap. Heart J., 14:32-44, 1973.

VASU, M.A.; O'KEEFE, D.D.; KAPELLAKIS, G.Z.; VEZERIDIS, M.P.; JACOBS, M.L.; DAGGETT, W.M.; POWELL Jr., W.J. Myocardial oxygen consumption effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, norepinephrine and dobutamine. Am. J. Physiol., 235:H237-41, 1978.

VATNER, S.F.; HIGGINS, C.B.; BRAUNWALD, E. Effects of norepinephrine on coronary circulation and left ventricular dynamics in the conscious dog. Circulation Res., 34:812-23, 1974.

VATNER, S.F. & McRITCHIE, R.J. Interaction of the chemoreflex and the pulmonary inflation reflex in the regulation of coronary circulation in conscious dogs. Circulation Res., 37:664-73, 1975.

- VINCENT, W.R.; BUCKBERG, G.D.; HOFFMAN, J.I.E. Left ventricular subendocardial ischemia in severe valvar and supra-valvar aortic stenosis. A common mechanism. Circulation, 49:326-33, 1974.
- WARLTIER, D.C.; HARDMAN, H.F.; LADDU, A.R. SOMANI, P.; GROSS, G.J. Myocardial distribution of coronary blood flow in the isolated supported heart preparation. Cardiovas. Res., 9:634-9, 1975.
- WATANABE, A.M. & BESCH Jr., H.R. Subcellular myocardial effects of verapamil and D600: comparison with propranolol. J. Pharmac. exp. Ther., 191:241-51, 1974.
- WATERS, D.D. & FORRESTER, J.S. Myocardial ischemia: detection and quantitation. Ann. intern. Med., 88: 239-50, 1978.
- WEIS, H.R. & WINBURY, M.M. Nitroglycerin and chromonar on small vessels blood content of the ventricular walls. Am. J. Physiol., 226:838-48, 1974.
- WHALEN, W.J. Intracellular PO_2 in heart and skeletal muscle. Physiologist, Lond., 14:69-82, 1971.
- WHALEN, W.J.; RILEY, J.; NAIR, P. A microelectrode for measuring intracellular PO_2 . J. appl. Physiol., 23: 798-801, 1967.

WINBURY M.M.; HOWE, B.B.; HEFNER, M.A. Effects of nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels: an hypothesis for the mechanism of action of nitrates. J. Pharmac. exp. Ther., 168:70-5, 1969.

WINBURY, M.M.; HOWE, B.B.; WEISS, H.R. Effect of nitroglycerin and dipyridamole on epicardial and endocardial oxygen tension-further evidence for redistribution of myocardial blood flow. J. Pharmac. exp. Ther., 176: 184-99, 1971.