

Paulo J. F. Tucci *
A. C. Cicogna *
Joel Spadaro *

MODIFICAÇÕES NA AÇÃO MECÂNICA DO CORACÃO ISOLADO DE COBAIA POR DOSES DE PROPAFENON CAPAZES DE ALTERAR O ELETROCARDIOGRAMA

Corações isolados de cobaia, mantidos em perfusão de Langendorff e contraindo isovolumetricamente, foram submetidos a infusão contínua de propafenon por 10 min. As doses utilizadas foram suficientes para promover bradicardia, retardo na condução A-V do estímulo e alargamento do QRS. Verificou-se que, paralelamente às alterações eletrocardiográficas, ocorreu diminuição da pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo (PD) e da sua primeira derivada temporal (dp/dt máx) e alongamento ao tempo de contração máxima.

Cotejando a evolução da frequência cardíaca e os respectivos valores da PD e da dp/dt máx, foi possível suspeitar que a ação depressora da contratilidade não está vinculada apenas ao efeito cronotrópico negativo, desde que ela se pode instalar na ausência de bradicardia. Cessada a infusão da droga, observou-se tendência à recuperação dessas modificações.

Constatou-se, ainda, que o fluxo coronário se reduz durante o período em que os fatores de consumo de oxigênio (frequência cardíaca, tensão parietal e estado inotrópico) estão diminuídos e se restauram durante a fase e recuperação.

O controle de distúrbios do ritmo cardíaco constitui-se, ainda hoje, em tarefa desafiadora para o cardiologista. A complexidade da patogenia das arritmias e a diversidade de suas respostas à terapêutica medicamentosa condicionam a busca incessante de drogas capazes de controlar os desarranjos da ativação cardíaca.

Recentemente veiculados pela literatura de língua germânica¹, foram descritos os efeitos benéficos de uma nova droga, o propafenon * (cloridrato de 2-3-Propilamino-2-hidroxi-proxi-3-fenilpropiofenon), dotado de ação antiarrítmica particularmente em distúrbios do ritmo de origem ventricular. Sendo um medicamento destinado, especificamente, a interferir sobre o coração, configura-se como tácita a necessidade do adequado conhecimento de seus efeitos sobre as outras funções da fibra cardíaca.

O propósito deste trabalho foi investigar os efeitos do propafenon sobre o estado inotrópico. A ação da droga foi testada em preparação descrita anteriormente². Sentindo

a dificuldade em se estipular uma dose, a ser utilizada experimentalmente, que equivalêsse àquela preconizada para uso clínico, optou-se pelo ensaio com doses capazes de provocar alterações eletrocardiográficas correntes na manipulação diária de anti-arrítmicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Os detalhes da preparação utilizada já foram descritos em comunicações anteriores². Sucintamente, constou de corações isolados de cobaia perfundidos, com solução de Krebs-Henseleit, segundo a técnica de Langendorff e contraindo isovolumetricamente. A contração isovolumétrica foi obtida por meio de balão de borracha colocado no ventrículo esquerdo através do átrio. Nessas condições, a pressão desenvolvida dentro do balão, em decorrência das contrações ventriculares, reflete o nível do estado contrátil. Um diferenciador R-C fornecia a curva da primeira derivada temporal das variações de pressão (dp/dt).

O ECG foi obtido por meio de derivação bipolar atrial e o fluxo coronário foi estimado por coleta minutada do líquido efluente pelo selo coronário. Foi analisado o comportamento

* cedidopor Knoll SA., Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Trabalho realizado no Laboratório Experimental de Hemodinâmica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, SP.

* Professor- Assistente- Doutor.

das seguintes variáveis: frequência cardíaca (FC), espaço PR, pico de pressão desenvolvida (PD), pressão diastólica (Pd), maior valor da dp/dt (dp/at máx), tempo de contração máxima (TCM - período que mediu entre o início da ascensão da curva de pressão e o momento de ocorrência do pico de pressão) e fluxo coronário (Fl. Cor.).

Passados 45 min de perfusão, necessários para a preparação atingir situação de estabilidade, era iniciada a fase experimental propriamente dita. Os dados eram colhidos em condições-controle e, a seguir, infundia-se a droga durante 10 min. Novas coletas de dados eram realizadas após terem transcorrido 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 10 min de infusão. Suspensa a administração do medicamento, outros registros eram realizados aos 3, 6, 9, 12 e 15 min de recuperação.

Em fase preliminar, foram ensaiadas 3 doses de infusão do propafenon: 3,5; 7,0 e 10,5 $\mu\text{g}/\text{min}$. Nessa etapa, verificou-se que a dose de 7,0 $\mu\text{g}/\text{min}$ era capaz de desencadear nítidas alterações mecânicas associadas a bradicardia e prolongamento do espaço PR. A dose de 10,5 $\mu\text{g}/\text{min}$ quase sempre acompanhou-se de sensível alargamento do QRS. Em função desses resultados, decidiu-se por análise mais detalhada dos efeitos da droga quando usada em doses de 7,0 $\mu\text{g}/\text{min}$.

RESULTADOS

Os resultados observados em 8 preparações submetidas à infusão de 7,0 $\mu\text{g}/\text{min}$ de propafenon estão expostos na tabela I, figura 1, sob forma de médias \pm erros-padrão das médias.

TABELA I — Efeito da infusão de propafenon (7,0 $\mu\text{g}/\text{min}$) sobre parâmetros ($\bar{x} \pm \text{cpm}$) da função cardíaca.

	C	1I	2I	3I	4I	6I	8I	10I	3R	6R	9R	12R	15R
FC (bpm)	200 ± 13	182 ± 10	178 ± 9	175 ± 9	170 ± 7	164 ± 9	161 ± 12	161 ± 11	180 ± 11	184 ± 11	186 ± 11	188 ± 12	193 ± 12
PR (seg.)	0,073 $\pm 0,002$	0,075 $\pm 0,002$	0,080 $\pm 0,003$	0,081 $\pm 0,004$	0,081 $\pm 0,004$	0,091 $\pm 0,004$	0,097 $\pm 0,005$	0,100 $\pm 0,005$	0,092 $\pm 0,004$	0,090 $\pm 0,004$	0,088 $\pm 0,003$	0,087 $\pm 0,004$	0,085 $\pm 0,004$
Pd (mmHg)	4,7 $\pm 0,95$	4,7 $\pm 0,95$	4,7 $\pm 0,95$	4,8 $\pm 0,94$	4,9 $\pm 0,94$	4,9 $\pm 0,94$	5,0 $\pm 1,07$	5,2 $\pm 0,98$	5,2 $\pm 0,98$	5,2 $\pm 0,98$	5,2 $\pm 0,98$	5,1 $\pm 0,98$	4,8 $\pm 0,93$
PD (mmHg)	65 $\pm 3,3$	65 $\pm 3,5$	61 $\pm 3,7$	58 $\pm 3,5$	56 $\pm 3,6$	52 $\pm 4,0$	50 $\pm 3,9$	46 $\pm 4,0$	46 $\pm 4,0$	47 $\pm 3,8$	49 $\pm 3,3$	49 $\pm 3,1$	51 $\pm 2,9$
dp/dt máx (mmHg/seg)	984 ± 104	877 ± 82	799 ± 69	757 ± 66	725 ± 65	691 ± 65	653 ± 64	611 ± 62	675 ± 75	690 ± 77	719 ± 72	736 ± 75	750 ± 75
TCM (seg.)	0,123 $\pm 0,09$	0,137 $\pm 0,08$	0,145 $\pm 0,08$	0,148 $\pm 0,08$	0,150 $\pm 0,08$	0,153 $\pm 0,08$	0,153 $\pm 0,08$	0,153 $\pm 0,08$	0,130 $\pm 0,07$	0,126 $\pm 0,07$	0,122 $\pm 0,07$	0,122 $\pm 0,07$	0,122 $\pm 0,07$
Fl. Cor. (ml/min)	22,8 $\pm 2,7$	—	22,0 $\pm 2,2$	—	—	20,7 $\pm 2,3$	—	20,3 $\pm 2,3$	—	20,8 $\pm 2,1$	—	—	21,6 $\pm 2,4$

C = dados obtidos na situação controle; o número seguido da letra I indica os minutos transcorridos durante o período de infusão do propafenon; o número seguido da letra R indica os minutos transcorridos após a infusão da droga ter sido suspensa.

Verificou-se que, logo após 1 min do início da infusão da droga, seus efeitos começavam a se manifestar, tanto nas propriedades eletrofisiológicas quanto nas mecânicas. Invariavelmente, observou-se a ocorrência de bradicardia, retardo na condução A-V do estímulo, diminuição nos parâmetros de intensidade da força (PD e dp/dt máx) e alongamento do TCM. Concomitantemente, havia diminuição do fluxo coronário. A Pd apresentou modificações pouco consistentes no sentido de se elevar.

No período pós-infusão observou-se tendência, maior ou menor, de os atributos voltarem às condições-controle. Constatou-se que a recuperação foi mais efetiva por parte das funções eletrofisiológicas do que por parte das propriedades mecânicas. Dessas, o TCM restaurou-se totalmente decorridos 9 min do término da infusão. A PD e a dp/dt máx não chegaram a reassumir os valores-controle, mesmo após transcorridos os 15 min de recuperação.

Em que pese não terem sido realizados maiores esforços no sentido de se determinar as relações dose-efeito, foi possível reconhecer-se que a intensidade das modificações provocadas pelo medicamento foi proporcional à dosagem utilizada, conforme está evidenciado na figura 2.

DISCUSSÃO

Os resultados observados indicam que o propafenon, em doses capazes de provocar bradicardia e retardo na condução A-V do estímulo, deprime a contratilidade miocárdica e corações isolados de cobaia contraindo isovolumetricamente.

A concomitância de efeitos sobre a FC e sobre a PD pode sugerir que a depressão do inotropismo seja secundária às modificações do cronotropismo. Entretanto, dois aspectos fortalecem a idéia de que a alteração da contratilidade se possa efetivar independentemente das mudanças da FC. Em primeiro lugar, a nítida diferença na capacidade de recuperação entre os parâmetros elétricos e os mecânicos, no período pós-infusão, indica que há outros elementos depressores da força contrátil, além da simples diminuição da frequência cardíaca. Se assim não fosse, quando ocorreu a restauração do automatismo cardíaco deveria ter acontecido, também, a recuperação da pressão desenvolvida. A evolução desses atributos em cada caso isolado ofereceu outro elemento de apoio à concepção de independência entre efeitos cronotrópicos e inotrópicos. A figura 3 exemplifica um aspecto comumente encontrado

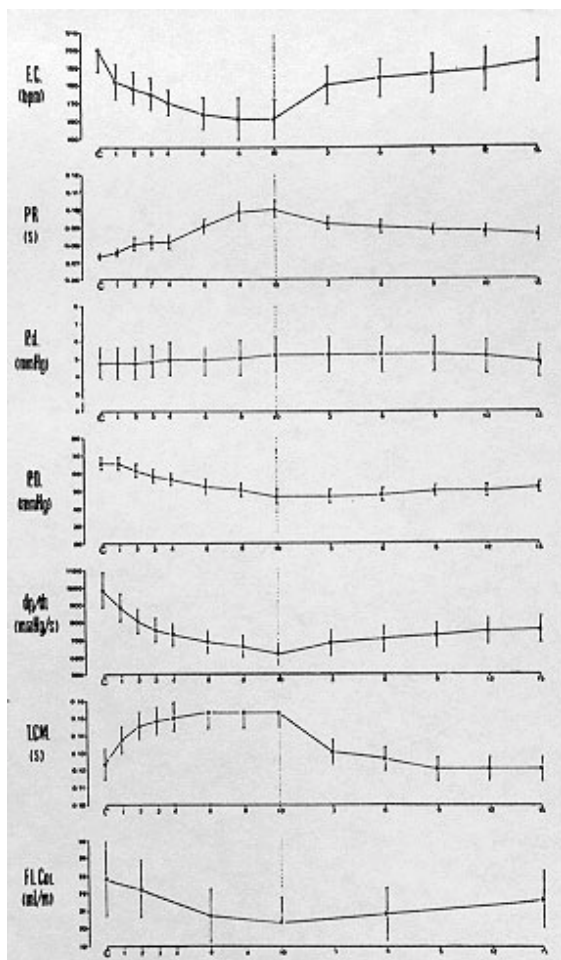


Fig. 1 - Variação da FC, espaço PR, Pd, PD, dp/dt máx, TCM e FL.Cel. em 8 preparações, durante 10 min de infusão de 7,0 µg/min de propafenon e 15 min de recuperação. Os valores representados correspondem a $\bar{X} \pm \text{epm}$ e a linha pontilhada marca o fim da infusão.

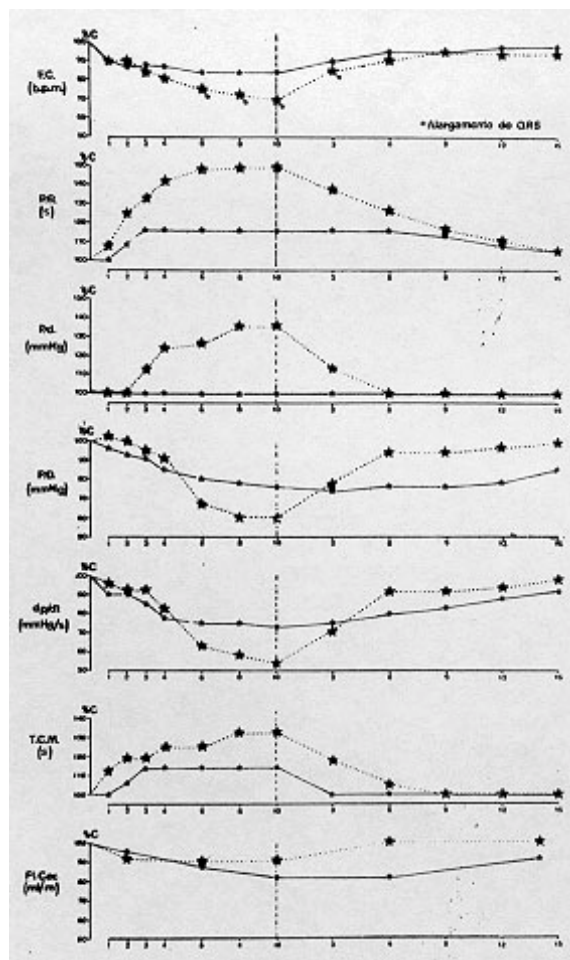


Fig. 2 - Modificações de parâmetros da função cardíaca em preparações submetidas a diferentes doses de propafenon. (★) correspondente à infusão de 3,5 µg/min e (★) correspondente a 10,5 µg/min. Demais iguais aos da fig. 1.

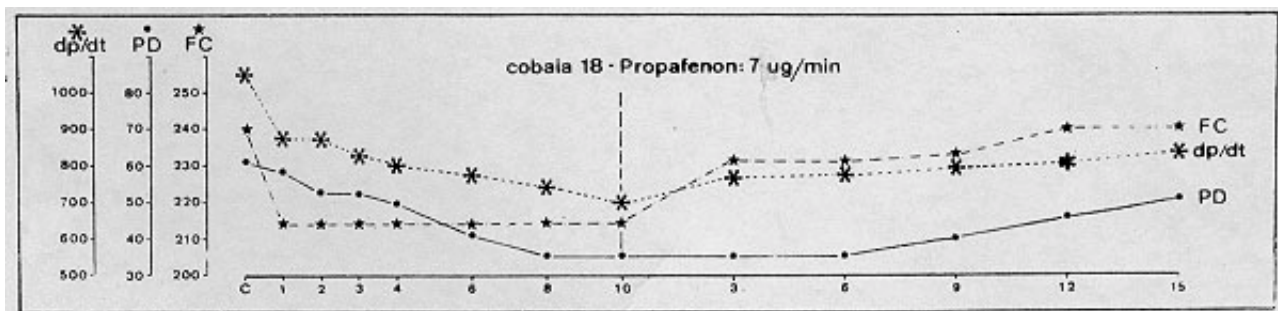


Fig. 3 - Evolução da freqüência cardíaca (★), pressão desenvolvida (*) e primeira derivada temporal da pressão ventricular (*) em uma das preparações submetidas à infusão de 7 µg/min de propafenon.

quando da análise individual das preparações: ausência de paralelismo entre os efeitos elétricos e mecânicos.

A análise conjunta do comportamento de PD, dp/dt máx e TCM nos oferece atraente alternativa de explicação dos mecanismos subjacentes às modificações da ação mecânica do coração. Já foi demonstrado³⁻⁵ que a dp/dt máx reflete a intensidade com que são gerados os processos contráteis da miofibrila (intensidade do estado ativo), enquanto o TCM indica o tempo que esses processos são mantidos (du-

ração do estado ativo). A força resultante de pende da interação dessas duas características. Pode-se observar, pela tabela I e figura 1 que, no 1.º min de infusão, ocorreu diminuição da dp/dt máx e prolongamento do TCM. Esses dados indicam que, nesse momento, a droga de primeira intensidade e geração dos processos contráteis, fato que discrimina a ação inotrópica negativa. Entretanto, o concomitante alongamento da duração do estado ativo, possibilitando que a contração se estabelecesse por tempo maior, permitiu que o nível de pressão de-

envolvida permanecesse imutável. Um exemplo mais saliente dessas influências pode ser verificado pela observação da figura 4, constituída com base em uma das experiências. Verifica-se no 1:1 min de infusão, aumento do TCM e diminuição da dp/dt máx correspondentes a prolongamento da duração e rebaixamento da intensidade do estado ativo. Da associação desses fatores acabou decorrendo incremento da PD, simulando um efeito inotrópico positivo.

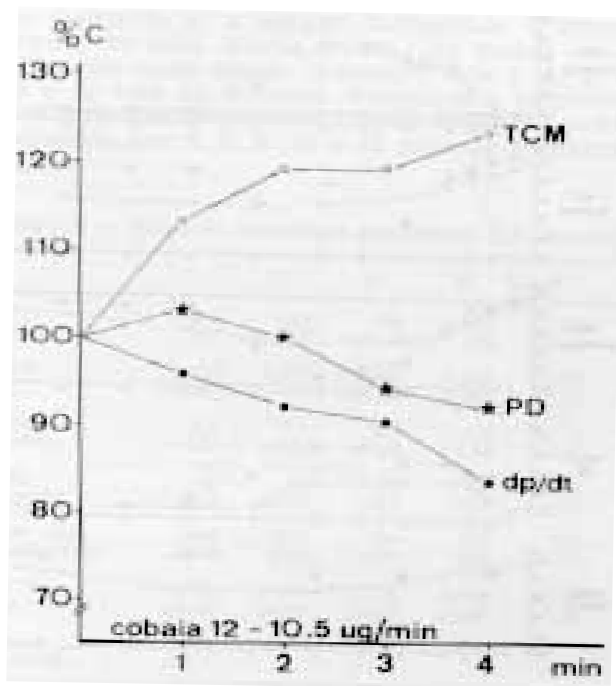


Fig. 4 - Porcentagem de variação da pressão desenvolvida (★), tempo de contração máxima (o) e primeira derivada temporal da pressão (*), nos primeiros minutos de infusão de propafenon em uma das preparações estudadas.

Após o 1.º min, o decréscimo da intensidade do estado ativo superou o alongamento da duração do fenômeno contrátil, impossibilitando que o nível de PD fosse mantido. Na fase de recuperação houve participação inversa desses fatores: a intensidade do processo contrátil, lentamente, foi restaurada. O rápido encurtamento da duração do estado ativo, porém,

colaborou para que fosse moroso o restabelecimento da pressão desenvolvida.

Com relação aos efeitos do propafenon sobre a circulação coronária, não nos parece aconselhável emitir juízo baseados em nossas experimentações. O fato de as exigências metabólicas miocárdicas terem rebaixado em função das alterações da FC, PD e estado contrátil pode ser apontado como desencadeante da elevação da resistência vascular coronária, com conseqüente diminuição do fluxo à pressão de perfusão constante.

SUMMARY

Inotropic effects of Propafenon were studied in isovolumic isolated guinea pig hearts submitted to infusion of the drug during 10 minutes. The dosages utilized caused: bradycardia, depression of A-V nodal conduction and QRS widening.

Simultaneously there was: decrease of the developed pressure (DP) and of the rate of rise of pressure (dp/dt), and elongation of the time of peak pressure. Since there was no clear relation between the heart rate and the inotropic indices (PD and dp/dt), it could be supposed that the depressor effect was not due to impairment of the chronotropism only.

After the infusion of Propafenon, the chronotropic effect disappeared after 15 min, while the inotropic state presented a less satisfactory recuperation. The coronary output accompanied the myocardial metabolic needs that is to say, there was a fall during the period of depressed cardiac function and a later tendency to increase during recovery.

REFERÊNCIAS

1. Beck, O. A., Krämer, K. D.; Wolf, R., Miller, A.; Hochrein, H. - Propafenon ein neues antiarrhythmikum zur therapie tachykarder und extrasystolischer herzrhythmusstörungen. Med. Klin. 70: 95, 1975.
2. Tucci, P. J. F.; Maciel, R. H. - Estabilidade funcional do coração isolado de cobaia contraído isovolumetricamente por doses de propafenon. Arq. Bras. Cardiol. 30 (supl. 2): 277, 1977.
3. Hill, A. V. - The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc. Roy. Soc. Med. 126: 136, 1938.
4. Sonnenblick, E. H. - Determinants of active state in the heart muscle: force, velocity, instantaneous muscle length and time. Fed. Proc. 24: 1396, 1965.
5. Sonnenblick, E. H. - Implications of muscle mechanics in the heart. Fed. Proc. 21: 975, 1965.