

P. J. F. Tucci
J. Spadaro
A. C. Cicogna

MODIFICAÇÕES PÓS-EXTRASSISTÓLICAS DO INOTROPISMO CARDÍACO

O efeito potencializador, exercido pelas extra-sístoles sobre o ventrículo intacto, foi estudado em 13 cães anestesiados. Foi investigado se os seguintes fatores influenciam a resposta do coração "in situ" aos batimentos precoces: 1) origem atrial ou ventricular da extra-sístole; 2) variação do tono neurovegetativo, 3) maior ou menor precocidade das extra-sístoles, 4) maior ou menor duração da diástole seguinte à contração prematura.

Observou-se que a origem atrial ou ventricular da extra-sístole e a presença ou ausência de atividade autonômica não afetam a resposta do ventrículo. Por outro lado, confirmou-se para o coração "in situ" que a precocidade da extra-sístole e a maior duração da diástole que a ela se segue desempenham papel importante na repercussão do batimento prematuro.

Verificou-se que a resposta do coração intacto superpõe-se àquela descrita para as preparações de músculo isolado, isto é, o efeito estimulante das extra-sístoles se exerce nas várias contrações que a ela se seguem e a potencialização dissipa-se progressivamente. Paralelamente, foram verificados outros padrões de comportamento, a saber: 1) quando a extra-sístole é tardia, a influência potencializadora pode se restringir apenas ao batimento seguinte à contração precoce; 2) quando a extra-sístole é interpolada, a primeira contração subsequente à extra-sístole pode apresentar características de batimento enfraquecido e o efeito da potenciação se manifesta a partir do segundo batimento pós-extra-sistólico, 3) a extra-sístole pode desencadear ou acentuar alternância mecânica.

Os resultados indicam ser inconveniente que se despreze apenas o primeiro batimento pós-extrassistólico, quando ocorrem extra-sístoles em estudos hemodinâmicos destinados a avaliar a contratilidade miocárdica.

A avaliação correta da contratilidade miocárdica constitui um dos mais importantes passos dos estudos hemodinâmicos. Rotineiramente, ajuíza-se acerca do estado contrátil, por meio da cineventriculografia, seja pela análise subjetiva da dinâmica cardíaca, seja pela utilização de métodos mais precisos como a fração de ejeção. A obtenção da cineventriculografia obriga à administração intracavitária rápida de grandes quantidades de contraste acarretando, freqüentemente, o desencadeamento de extra-sístoles. Para se excluir as interferências dos batimentos precoces, habitualmente é adotada a providência de não se analisar a primeira contração pós-extrassistólica e se consideram apenas as sístoles subsequentes. Entretanto, se levarmos em conta os conceitos vigentes a respeito das influências das extra-sístoles sobre o inotropismo cardíaco, pode-se fazer

restrições a essa conduta. Pesquisas conduzidas em amostras isoladas de miocárdio há longa data permitiram estabelecer que uma contração prematura modifica as propriedades contráteis de várias sístoles que a ela se seguem¹⁻⁹, sendo exponencial a dissipação desse efeito, conhecido como potenciação pós-extra-sistólica⁷⁻⁹. Tomando-se esses conceitos como verdadeiros para o ventrículo intacto, configurar-se-ia a impropriedade de se desconsiderar apenas o primeiro batimento pós-extrassistólico na avaliação da contratilidade miocárdica.

Este trabalho foi conduzido com o propósito de estudar os efeitos inotrópicos das extra-sístoles no ventrículo intacto, tendo em vista o pequeno número de pesquisas destinadas a estudar a matéria no coração "in situ". A finalidade principal foi cotejar a resposta do ventrículo intacto com aquela descrita pa-

ra o músculo isolado. Apesar de não se pretender investigar os mecanismos íntimos envolvidos na adaptação do coração "in situ", procurou-se aquilatar a importância de alguns fatores reconhecidos como participantes do fenômeno da potenciação pós-extra-sistólica, a saber: maior ou menor precocidade do batimento prematuro^{1,2,5-7} e duração da diástole seguinte à sístole extraordinária^{1,2,4,5,9}. Por outro lado, analisou-se também a influência sobre a resposta cardíaca de algumas peculiaridades do coração intacto, ausentes nas preparações isoladas, isto é, enervação autonômica e origem atrial, ou ventricular das extra-sístoles.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 13 cães machos, adultos jovens, aparentemente sadios. Sete cães foram estudados sob a ação de bloqueadores da atividade autonômica: atropina (0,5 mg/kg EV) associada ao propranolol (0,5 mg/kg EV) ou reserpina (1,0 mg/kg - IM, 24 horas antes das experiências). Aos outros seis animais administraram-se apenas os anestésicos: sulfato de morfina (4mg/kg - IM) e pentobarbital, sódico (15 mg/kg - EV). O sulfato de morfina não foi aplicado nos cães que receberam reserpina.

Em polígrafo DR-8 da Electronics for Medicine* foram registradas as seguintes variáveis: derivação aVF do eletrocardiograma, pressão arterial, pressão intraventricular esquerda e primeira derivada temporal das pressões ventriculares (dp/dt). A pressão arterial foi obtida por cateter de Odman-Ledin colocado na aorta ascendente, a partir da artéria femoral. A pressão intraventricular foi avaliada por meio de cateter de Odman-Ledin, verde, de 8 cm de comprimento, colocado na câmara cardíaca por punção transcutânea e acoplado a transdutor Stathan P23-Db. As características dinâmicas desse sistema manométrico foram analisadas pelo método de Fry¹¹, verificando-se valor de 0,48 para o grau de amortecimento e frequência natural de ressonância de 57 ciclos/segundo. A dp/dt foi obtida, eletronicamente, por diferenciador R-C da Electronics for Medicine.

A interferência das extra-sístoles sobre a ação mecânica do coração foi analisada, comparando-se os batimentos que antecediam, com as sístoles; que se seguiam às contrações prematuras. Foram estudados os efeitos de extra-sístoles naturalmente ocorridas, ou provocadas por estímulos aplicados no átrio ou ventrículo direito por marca-passo artificial Siemens. Em algumas oportunidades os efeitos das sístoles precoces foram estudados, estando a frequência cardíaca comandada por estímulos liberados pelo marca-passo, no átrio direito.

Verificou-se que a contração prematura acarreta marcadas modificações da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e da pressão diastólica da aorta do batimento imediatamente subsequente à extra-sístole. Nos batimentos ulteriores tais alterações se atenuam ou, mesmo, não mais se manifestam. A avaliação do efeito das extra-

* Cedido pela FAPESP.

sístoles sobre a ação mecânica do coração foi realizada em registros nos quais as modificações da pré e da pós-carga não justificavam, por si só, as variações observadas na dp/dt.

RESULTADOS

Não foi observada diferença relacionada com a repercussão das extra-sístoles entre os animais estudados sob controle neurovegetativo e aqueles tratados com bloqueadores autonômicos. Verificou-se, também, que a resposta do ventrículo intacto às extra-sístoles, tal qual ocorre com o músculo isolado, sobre influência da maior ou menor precocidade da sístole prematura: quanto mais precoce a extrassístole, mais acentuadas são as repercussões para os batimentos que se seguem (figs. 1 e 2A) e, reciprocamente, quanto menos precoce a extra-sístole, mais discretas são suas conseqüências, podendo nem mesmo haver alteração da dinâmica cardíaca, em algumas oportunidades (fig. 3).



Fig. 1 - Extra-sístole ventricular verificada em cão tratado com reserpina. Os números, de cima a baixo, indicam os valores de: intervalo R-R, pressão arterial, pressão diastólica da aorta, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e dp/dt. Observa-se o efeito da potenciação pós-extra-sistólica nos 4 batimentos que se seguem à extra-sístole, com dissipação progressiva do efeito estimulante.

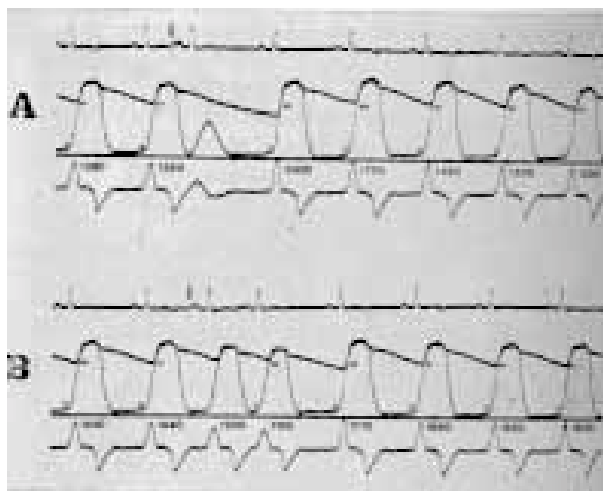


Fig. 2 - Extra-sístoles supraventriculares em cão estudado sob controle neurovegetativo. A: extra-sístole seguida de pausa compensadora. A resposta ao batimento precoce enquadra-se no padrão mais freqüentemente observado, qual seja; potenciação com decaimento progressivo em vários batimentos. B: extra-sístole interpolada. Verifica-se que no primeiro batimento pós-extra-sistólico não se identificaram as características de potenciação, que se exteriorizam nos subseqüentes.

No que tange à origem dos batimentos prematuros - atriais ou ventriculares - observou-se que eventuais diferenças não se deveram, propriamente, ao local determinante da extra-sístole, mas ao fato de ocorrer ou não prolongamento da diástole seguinte à sís-

tole prematura. Todas as contrações precoces ventriculares estudadas acompanharam-se de diástoles prolongadas. As extra-sístoles atriais nem sempre foram seguidas de diástoles mais longas. Nas ocasiões em que a diástole seguinte à extra-sístole foi mais curta, houve repercussão peculiar sobre a ação mecânica do coração, conforme será descrito posteriormente.

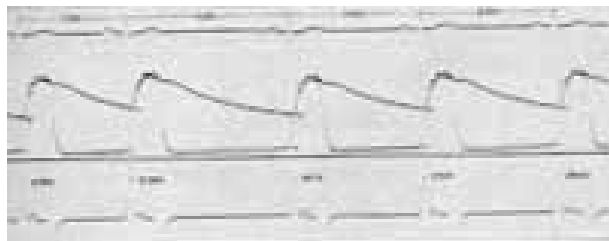


Fig.3 – Extra-sístole supraventricular tardia, não acompanhada de características de potenciação pós-extrassistólica.

A resposta mais freqüentemente observada foi aquela que se poderia antecipar pelas experiências realizadas em amostras isoladas de miocárdio, isto é, ocorria potenciação dos batimentos que se seguiam à extra-sístole e o efeito potencializador atenuava-se progressivamente (figs 1 e 2A). Em geral, 5 a 7 batimentos ulteriores à extra-sístole mostravam valores da dp/dt superiores ao controle.

Outros comportamentos foram observados, paralelamente a este mais comum, que podem ser enquadrados nos seguintes padrões:

1) apenas o primeiro batimento pós-extra-sistólico apresentava características compatíveis com o fenômeno da potenciação (fig. 4). Esse tipo de resposta esteve associado, com freqüência, às extra-sístoles tardias; 2)

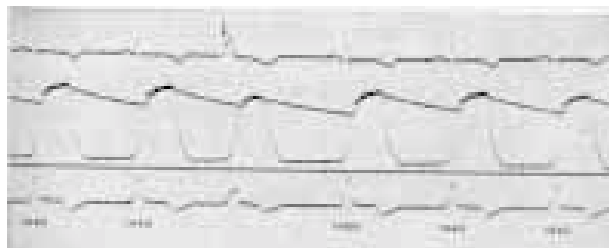


Fig.4 – Extra-sístole ventricular tardia, que desencadeou o efeito potencializador apenas no primeiro batimento que a ela se seguiu.

ausência de potenciação pós-extra-sistólica no primeiro batimento que se seguia à contração prematura e sístoles ulteriores potencializadas (fig. 22). Essa resposta foi verificada quando o batimento precoce se interpunha entre duas contrações normais e vinha seguido de diástole curta; 3) efeito potencializador no primeiro batimento após a contração prematura, seguido de alternância mecânica (figs. 5 e 6). Não se têm condições concretas para se associar, com segurança, esse comportamento às circunstâncias que facilitaram o seu aparecimento. Todavia, permaneceu a impressão que tais registros foram mais facilmente obtidos, em cães estudados com pressão

arterial elevada, quando submetidos a controle de freqüência cardíaca em níveis elevados. Ficou claro que, quando já existia pulso alternante devido a tais condições, a extra-sístole acentuou sobremaneira a alternância mecânica (fig. 6).

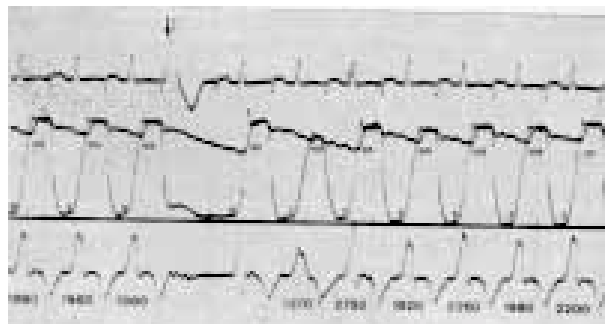


Fig.5 – Extra-sístole ventricular em cão submetido a comando da freqüência cardíaca. Seguindo-se a contração prematura ocorre alternância mecânica.

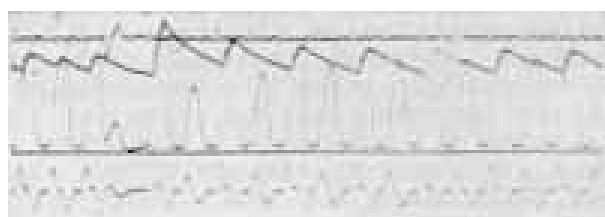


Fig.6 – Extra-sístole ventricular em cão submetido a comando da freqüência cardíaca, que apresentava, naturalmente, discreto pulso alternante. Observar nítida acentuação da alternância, após a extra-sístole.

DISCUSSÃO

Os valores da dp/dt correlacionam-se diretamente com as variações da contratilidade miocárdica, da pré-carga e da pós-carga¹²⁻¹⁸. No presente trabalho foram considerados, para efeito de análise, os registros nos quais as modificações da pré e da pós-carga não explicavam as alterações verificadas na dp/dt . Nessas circunstâncias, é válido considerar-se os desvios da dp/dt como indicadores do sentido das flutuações do estado inotrópico.

Os resultados observados indicam que, no coração intacto, as respostas inotrópicas evocadas pelas extra-sístoles se superpõem àquelas obtidas em preparações isoladas de miocárdio: a uma extrassistole, comumente seguem-se vários batimentos potencializados e o nível de potencialização atenua-se progressivamente. Verificou-se também que a enervação autonômica e a origem atrial ou ventricular do batimento precoce não interferem diretamente no fenômeno da potenciação. Em adição, confirmou-se para o ventrículo “in situ” que a maior ou menor precocidade da extra-sístole influencia a intensidade da potenciação pós-extrasistólica. Por outro lado, compreende-se que fatores circunstanciais possam condicionar modificações desse comportamento habitual, possibilitando que o fenômeno se exteriorize sob outras formas. Assim, parece-nos facilmente justificável o padrão de resposta ilustrado na

figura 4, na qual apenas o primeiro batimento pós-extrassistólico apresenta características de potencialização. Na dependência da maior ou menor precocidade das extra-sístoles, as repercussões podem variar desde marcada interferência sobre diversos batimentos subseqüentes (figs 1 e 2A) até o extremo de não afetar consideravelmente a dinâmica cardíaca (fig. 3). É aceitável, portanto, que exista um momento propício no ciclo cardíaco, para que apenas o primeiro batimento pós-extra-sistólico seja fortalecido. Quando a extra-sístole foi do tipo interpolada (fig. 2B) verificou-se que o primeiro batimento não se mostrava potencializado, todavia, as sístoles posteriores denotavam o efeito estimulante. Esse achado coincide com os resultados de Lendrum e cols⁵ para as extrassístoles interpoladas. Parece-nos que, no caso, ocorre um fenômeno análogo ao descrito para a fase inicial do efeito Bowditch Autores^{1,5,6,9,19} que estudaram o efeito inotrópico positivo promovido pelo aumento da frequência cardíaca, verificaram que, quando uma taquicardia é subitamente desencadeada, as primeiras sístoles se efetuam com características de depressão do estado inotrópico. Esse comportamento pode ser mais bem apreciado se nos reportarmos aos mecanismos básicos da contração muscular os parâmetros de força dependem, fundamentalmente, da intensidade com que a força é gerada (intensidade do estado ativo) e do tempo disponível para essa força se exercer (duração do estado ativo). O aumento súbito da frequência cardíaca acarreta encurtamento imediato da duração do estado ativo¹⁹, condicionando, portanto, diminuição dos parâmetros de força instantaneamente à instalação da taquicardia. O efeito benéfico, de incremento na intensidade do estado ativo, ocorre mais lentamente e só vai se manifestar quando a taquicardia é mantida por algumas contrações. Frente a essas informações, parece-nos plausível imaginar que a extra-sístole interpolada e o primeiro batimento que a ela se segue, comportam-se como as contrações iniciais de um aumento súbito de frequência cardíaca: só recebem influência do encurtamento do estado ativo, mostrando-se por isso deprimidas. Ultrapassada essa fase de transição, o mecanismo de potenciação pós-extra-sistólica pode se manifestar.

O desencadeamento ou acentuação de pulso alternante pelas extra-sístoles está em consonância com o relato de investigações anteriores^{5,20-22}. Julgamos difícil qualquer teorização segura a propósito do mecanismo envolvido no fenômeno, tendo em vista que a gênese da alternância mecânica não está, ainda, suficientemente elucidada. Porém, a perceptível associação entre o pulso alternante e a sobrecarga de trabalho, observada em nossas experiências, corrobora a hipótese²⁰ de que a alternância mecânica é uma forma instável do estado contrátil, dependente de desbalanço entre a energia oxidativa produzida e a atividade mecânica da preparação. A extra-sístole participaria como o fator de desequilíbrio em um coração que estava funcionando nos limites permissíveis pelos processos metabólicos. A solicitação extraordinária,

representada pelo batimento precoce, excederia a capacidade de provimento energético da miofibrila, instalando-se a alternância.

Ressalta dos resultados obtidos a inconveniência de se desprezar apenas o primeiro batimento pós-extra-sistólico, quando extra-sístoles são deflagradas em estudos hemodinâmicos destinados a avaliar o estado inotrópico basal do miocárdio. A contração imediata ao batimento prematuro é isoladamente robustecida, apenas de maneira fortuita. A regra é haver flutuações da contratilidade, que não se restringem à sístole consecutiva ao estímulo precoce.

SUMMARY

Effects of post-extrasystolic potentiation were studied in anesthetized, closed chest dogs. Inotropic variations were evaluated by modifications of dp/dt mot due to changes of preload and afterload. It was observed that, as a rule, intact ventricles presents a inotropic behavior that resembles post-extrasystolic stimulation described for myocardial isolated strips, i.e., extrasystole enhances subsequent beats, in a manner directly related to its degree of prematurity, and potentiation has a progressive course of decay. In addition, other types of mechanical behavior were observed: 1) when premature beat appears late in diastole, only subsequent contraction is potentiated; 2) when the premature systole was interpolated, the post-extrasystolic beat sometimes exhibited impairment of the contractile state in respect to the following regular beats; 3) on occasion, extrasystole was followed by mechanical alternatives.

It was felt that atrial or ventricular origin of the extrasystole does not affect cardiac response. In addition, the autonomic nervous System seems to play no role in ventricular behavior, since dogs treated with-atropine and reserpine disclosed the same kind of behavior of the dogs studied with an intact neurovegetative system.

The results appoint to the fact that, when extrasystoles occur in hemodynamic studies undertaken to evaluate myocardial contractility, it is not advisable to reject the first post-extrasystolic beat only.

REFERÊNCIAS

1. Woodworth, R. S. - Maximal contraction, "staircase" contraction, refractory period and compensatory pause of the heart. *Am. J. Physiol.*, 8: 213, 1902.
2. Hoffman, B. F.; E. Binder; E. E. Suckling - Post-extrasystolic potentiation of contraction in cardiac muscle. *Am. J. Physiol.* 185: 95, 1956.
3. Abbott, B. C.; W. F. H. M. Mommaerts - A study of inotropic mechanisms in the papillary muscle of preparation. *J. Gen. Physiol.* 42: 633, 1969.
4. Kruta, V.; P. Braveny - Potentiation of contractility in the heart muscle of the rat and some other mammals. *Nature* 23: 327 1960.
5. Lendrum, B.; H. Feinberg; E. Boyd; L. N. Katz - Rhythm effects on contractility of the beating isovolumic left ventricle. *Am. T. Physiol.*, 199: 1116, 1960.
6. Kitz, U.; W. Niedermayer; K. J. Nordmann; J. Schaefer; H. J. Schwarzkopf; P. A. Zwieten - A comparison between frequency potentiation and post-extrasystolic potentiation in vitro and in situ. *Pfluggers. Arch.*, 311: 226, 1969.
7. Bass, B. G. - Enhanced contractility during relaxation of cat papillary muscle *Am. J. Physiol.*, 228: 1708, 1975.

MODIFICAÇÕES PÓS-EXTRASSISTÓLICAS DO INOTROPISMO CARDÍACO

8. Suga, H.; Y. Numao - In situ papillary muscle preparation and some basic contractile properties. *Jap. J. Physiol.* 25: 659, 1975.
9. Kirkpatrick, S. E.; J. Naliboff; P. T. Pitlick; W. F. Friedman - Influence of poststimulation potentiation and heart rate on the fetal lamb heart. *Am. J. Physiol.* 229: 318, 1975.
10. Blinks, J. R.; J. Kock-Weser - Analysis of the effects of changes in rate and rhythm upon myocardial contractility. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 134: 373, 1961.
11. Fry, D. L. - Physiologic recording by modern instruments with particular reference to pressure recordings. *Physic Rev.* 40: 753, 1960.
12. Gleason, W. L.; E. Braunwald - Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse man. *J. Clin. Invest.* 41: 80, 1962.
13. Wallace, A. G.; N. S. Skinner Jr.; J. H. Mitchell - Hemodynamic determinants of the maximal rate of rise of the left ventricular pressure. *Am. J. Physiol.* 205: 40, 1961.
14. Mason, D. T. - Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man. *Am. J. Cardiol.*, 23: 516, 1969.
15. Wildenthal, K.; D. S. Mierswiak; J. H. Mitchell - Effects of sudden changes in aortic pressure on the left ventricular dp/dt. *Am. J. Physiol.* 216: 185, 1969.
16. Sonnenblick, E. H.; W. W. Parmley; C. W. Urschell; D. L. Brutsaert - Ventricular function: evaluation of myocardial contractility in health and disease. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 12: 449 1970.
17. Ross, J. Jr.; B. E. Sobel - Regulation of cardiac contraction-*Ann. Rev. Physiol.*, 34: 47, 1972.
18. Spadaro, J.; A. C. Cicogna; P. J. F. Tucci - Estudos em contratilidade miocárdica. II. Influência da elevação da pressão arterial sobre a dp/dt max, em cães com atividade autonômica inibida pela, reserpina o atropina. *Arq. Bras. Cardiol.* 28: 175, 1975.
19. Sonnenblick, E. H.; A. G. Morrow; J. F. Williams Jr. - Effects of heart rate on the dynamics of force development in the intact human ventricle. *Circulation* e13: 945, 1966.
20. Braveny, P. - The relation of alternating contractility, of the heart to the inotropic effects of rhythm. *Arch. Internat. Physiol.* 72: 55, 1964.
21. Nayler, W. G.; Robertson - Mechanical alternans and the staircase phenomenon in dog papillary muscle. *Am. Heart J.* 70: 494, 1965.
22. Spear, J. F.; E. N. Moore - A comparison of alternation in myocardial action potentials and contractility. *Am. J. Physiol.* 220: 1708, 1971.