

Miguel Nassif  
Roque Marcos Savioli  
Naim Sauaia  
Paschoal Laercio Armonia  
Horst Haebisch  
Ermelindo Del Nero Jr.  
Fúlvio Pileggi

## Sensibilidade e especificidade do quociente sistólico na avaliação da contratilidade miocárdica - Estudo experimental em coração isolado e perfundido de sapo

*Os autores estudaram 51 preparações de coração isolado e perfundido de sapo determinando simultaneamente as pressões sistólica (PS) e diastólica da aorta (PD), a  $dp/dt$  da aorta, o débito cardíaco (DC), o período pré-ejetivo (PPE), o período ejetivo (PE), o quociente sistólico (QS), a pré-carga e a pós-carga, com o objetivo de avaliar a sensibilidade do QS (suas variações com o estado inotrópico) e a sua especificidade, (ausência de alterações de seus valores com as mudanças do comprimento inicial da fibra miocárdica).*

*Para o estudo da sensibilidade do QS foram utilizados 11 e 12 corações (grupos I e II) antes e após a administração de 5 µg de noradrenalina e 50 µg de propranolol, respectivamente. Para a verificação da especificidade do QS, foram usados dois grupos (III e IV), cada um deles composto por 14 preparações onde, respectivamente, foram aumentados os valores da pré-carga e diminuídos os da pós-carga.*

*Após estudo estatístico dos resultados, os autores admitiram que: 1) em corações isolados e perfundidos de sapo o QS é sensível às variações de inotropismo determinadas pela adrenalina e propranolol; 2) as variações dos valores do QS com os níveis de pré e de pós-carga, demonstram que esse índice não pode ser considerado como específico na avaliação do grau de comprometimento miocárdico; 3) as modificações do débito cardíaco são acompanhadas por variações diretas do PE e inversas do PPE e do QS, tenham sido elas provocadas por ação inotrópica de drogas ou variações da pré e pós-carga.*

O desempenho do coração depende do mecanismo de Frank-Starling e do estado contrátil do miocárdio<sup>1-5</sup>. O primeiro corresponde a um fenômeno de adaptação do coração a diferentes níveis de pré-carga, o que assegura a continuidade da corrente sanguínea nas circulações pulmonares e "sistêmica" a despeito das variações de retorno venoso provocadas pela respiração, mudanças de posição e atividade física<sup>6</sup>. O estado contrátil<sup>5</sup>, estado inotrópico<sup>7</sup>, estado de contratilidade<sup>1</sup>, inotropismo<sup>4</sup> ou contratilidade<sup>8</sup> é o fator que interfere no desempenho, alterando os valores previstos pelo mecanismo de Frank-Starling para determinado comprimento inicial da fibra<sup>9</sup>. Este está sujeito principalmente às influências do sistema nervoso e a determinadas substâncias como digitálicos, cálcio e bloqueadores beta-adrenérgicos.

O índice ideal para avaliar a contratilidade miocárdica obviamente deve ter sensibilidade, ou seja, modificar-se perante as variações do estado inotrópico e ter especificidade, isto é, não se alterar com as mudanças do comprimento inicial da fibra.

O quociente sistólico (QS), índice representativo da relação entre período pré-ejetivo e ejetivo do ventrículo esquerdo, por ser um método obtido de modo não invasivo tornou-se facilmente aplicável à rotina clínica. Assim, apareceram inúmeros trabalhos na literatura, utilizando-o em diversas situações<sup>10-25</sup>. Entretanto, alguns autores têm posto em dúvida seu real valor<sup>26</sup>.

A presente publicação tem como objetivo verificar a sensibilidade e a especificidade do QS através de uma preparação no coração isolado e perfundido de sapo, que oferece possibilidades de estudo impossíveis de se obter no animal inteiro.

### Material e método

1 - Preparação: foram empregados 51 corações de sapo (*bufo ictericus*), de ambos os sexos mantidos em cativeiro e alimentados com fígado moído em dias alternados. Escolheu-se esse animal devido a seu miocárdio reagir, do ponto de vista eletrofisiológico, de maneira semelhante ao do homem<sup>27,28</sup> e porque, de acordo com Schewermann<sup>29</sup>, o seu mecanismo de aco-

plamento excitação-contracção e a organização das proteínas das miofibrilas serem equivalentes aos dos mamíferos.

O animal foi imobilizado destruindo-se o encéfalo e a medula. A seguir, executou-se uma incisão na região mediana, que se iniciava na altura do apêndice xifóide e terminava na clavícula esquerda.

Após a liberação do coração do saco pericárdico, realizaram-se as ligaduras das veias cavas anteriores e do tronco aórtico direito. Uma cânula de François-Frank foi fixada no seio venoso com os cuidados adequados para não lesar o marca-passo do coração (fig. 1). Assim, o líquido nutritivo de Ringer vindo de um frasco de Mariotte entrava no seio venoso, passava pelo átrio direito, atingia o ventrículo, e era ejetado através do tronco aórtico esquerdo, onde uma cânula de polietileno (PE - 50) foi introduzida e fixada (fig. 2).

A seguir, seccionando-se as veias cavas, veias pulmonares e troncos aórticos retirou-se o conjunto coração e cânulas fixando-o a um suporte por meio de pinças apropriadas. Neste sistema, a cânula fixada no tronco aórtico esquerdo foi conectada a um segundo tubo de polietileno que terminava em um transdutor de pressão. A saída deste dispositivo foi ligada a um terceiro recipiente que conduzia o líquido nutritivo a um sistema de tubos de vidro, com duas saídas curtas em "T". Essas saídas terminavam em funis com membranas elásticas nas extremidades, que reproduziam de modo bem aproximado, a distensibilidade e a elasticidade do sistema arterial. A porção distal deste dispositivo de vidro foi conectada a um tubo de polietileno que determinava no fluxômetro, através de um sistema de resistência conhecida. Foi interposto entre os sistemas de elasticidade e resistência um manômetro com uma torneira, para controlar as aferições da pressão (fig. 3).

O líquido nutritivo empregado nas experiências foi a solução de Ringer modificada<sup>30</sup>, assim preparada em mM/litro: NaCl - 11,22, KCl - 2,68, CaCl<sub>2</sub> - 1,80, NaHCO<sub>3</sub> - 1,19, glicose - 2,92.

Foram utilizadas drogas inotrópicas positivas e negativas, durante o estudo, respectivamente noradrenalina (0,1mg/ml) e propranolol (1mg/ml), preparadas imediatamente antes de cada experiência, usando-se como diluente a própria solução nutritiva de Ringer. As doses empregadas foram de 5 µg para a noradrenalina e 50 µg para o propranolol, sendo injetado sempre o mesmo volume, com velocidade constante. A administração foi feita no tubo de borracha que une o frasco de Mariotte à cânula de perfusão, o mais próximo possível dessa.

Os traçados foram obtidos por meio de um "fisiógrafo Beckman" (Dynograph<sup>®</sup> tipo RM, Beckman Instr. Inc. USA) com 6 canais, de inscrição retilínea. Os registros utilizados para as medidas dos intervalos sistólicos foram feitos com velocidade de 25 mm/s. Assim foram obtidos traçados nessa velocidade, antes e depois da modificação imposta, sendo aguardada sempre a completa estabilização dos valores de pressão, frequência cardíaca e débito. O restante da experiência foi inscrito em velocidade

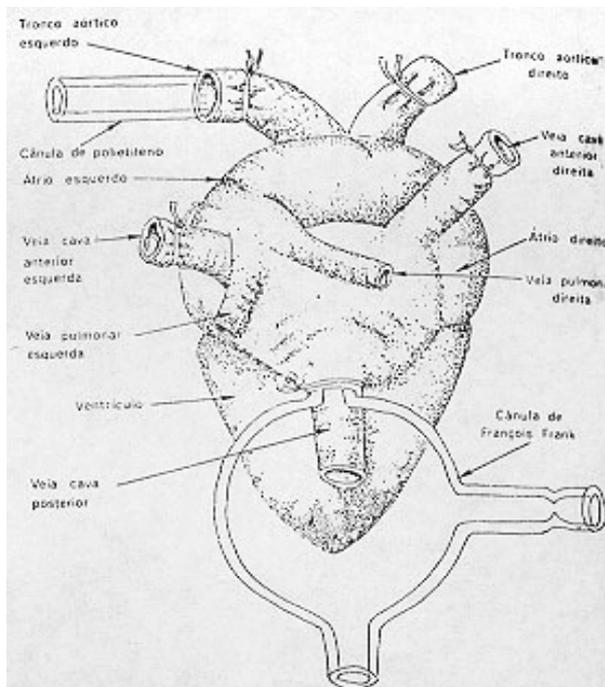


Fig. 1 - Aspecto semi-esquemático do coração de sapo (face dorsal), posição das cânulas e ligaduras utilizadas.

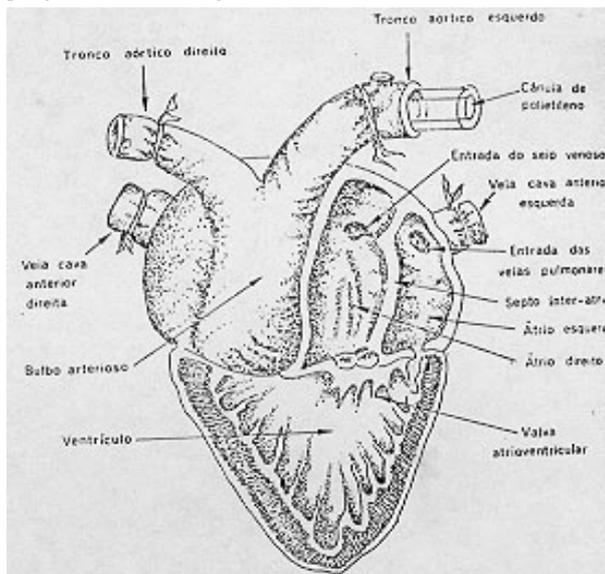


Fig. 2 - Aspecto semi-esquemático do coração de sapo (face ventral, com secção frontal do ventrículo e dos átrios), posição das cânulas e ligaduras utilizadas.

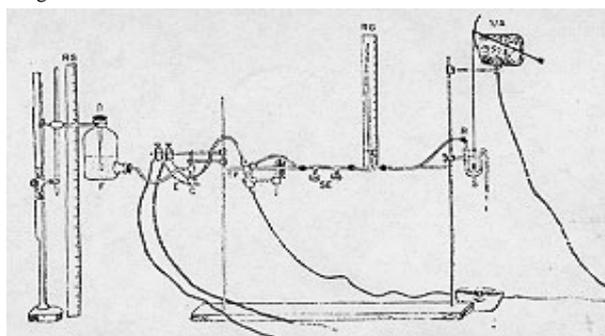


Fig. 3 - Desenho ilustrando o coração (C) em posição RG, régua graduada; F, frasco de Mariotte; E, eletrodos de lâ; TP, transdutor de pressão; SE, sistema de elasticidade; R, resistência controlada; S, fluxômetro; MA, medidor eletrônico de ângulos.

de 25 mm/s. Registraram-se, simultaneamente, a atividade elétrica do coração, o débito cardíaco, a curva de pressão na aorta e sua 1.º derivação (fig. 4). O eletrocardiograma (ECG) foi obtido a partir de uma derivação bipolar cujos eletrodos - fios de lã de aproximadamente 4 cm de comprimento previamente umedecidos em solução de Ringer - foram colocados diretamente sobre o coração, situando-se o eletrodo negativo no seio venoso e o positivo na ponta do ventrículo. Usaram-se amplificador tipo 482, com sensibilidade X1, pré-amplificador tipo 481 B, com sensibilidade 2,0 mV/cm e acoplador cardiotaométrico n.º 9857. O débito cardíaco foi determinado através de um sifão de dimensões adequadas, previamente aferido com volumes conhecidos. O êmbolo que acompanhava a subida e descida do líquido no sifão estava ligado, por meio de uma alavanca em forma de arco, ao eixo de um medidor eletrônico de ângulos (Camille Bauer, Messinstrumente AG, Suíça) (fig. 3).

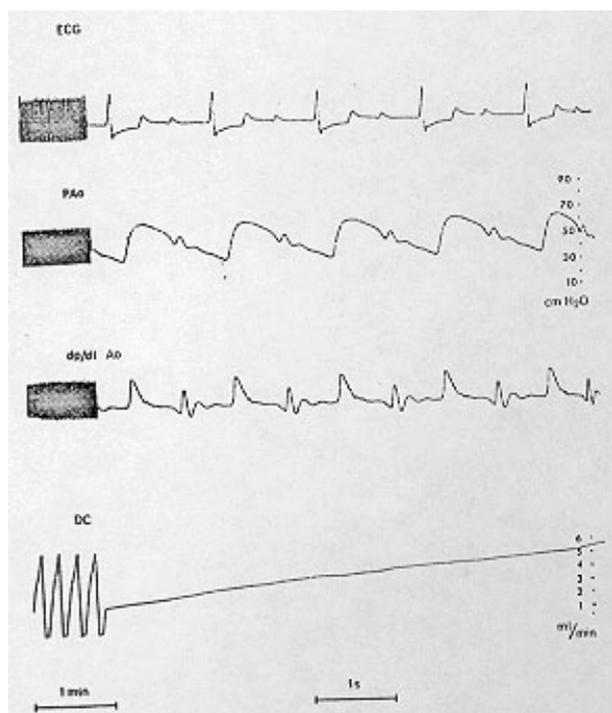


Fig. 4 – ECG, eletrocardiograma; PAo, de pressão na aorta; dp/dt Ao, primeira derivada da curva de pressão na aorta; DC, débito cardíaco.

O registro foi feito usando-se um amplificador tipo 482 MB com sensibilidade X1, um pré-amplificador tipo 481 B com sensibilidade de 1V/cm e um acoplador construído em nosso laboratório. A curva de pressão na aorta (PAo) foi registrada através de um transdutor de pressão tipo P23Db (Statham Instruments, INC). Foi utilizado um amplificador tipo 482 MB com sensibilidade X1, um pré-amplificador tipo 481 B com sensibilidade de 2 ou 5 mV/cm e um acoplador extensiométrico n.º 9803.

A 1.ª derivada da curva de pressão na aorta (dP/dtAo) foi obtida a partir do sinal de saída do amplificador de potência do canal de pressão na aorta (acoplador extensiométrico n.º 9803).

Desde que não existe retardo de transmissão, pois utilizamos a curva de pressão na aorta no lugar do pulso carotídeo, o quociente sistólico (QS) é a relação entre o período pré-ejetivo (PPE) e o período de ejeção (PE), ou seja,  $QS = PPE/PE$ .

O PPE corresponde ao intervalo entre o início do complexo QRS do eletrocardiograma e o princípio da ascensão da curva de pressão na aorta (ponto E). O PE vai do ponto E até a incisura dicrotíca da curva de pressão na aorta (ponto I) (fig. 5). Como eventualmente a curva de pressão na aorta pode apresentar certa dificuldade para se estabelecer esses pontos, utilizamos a sua 1.ª derivada, onde os mesmos podem ser determinados rigorosamente (fig. 5).

A pré-carga foi controlada através do afluxo determinado pela altura do frasco de Mariotte em relação à porção média do átrio direito. Convencionamos colocar a letra A seguida de um número que corresponde a essa distância em centímetros.

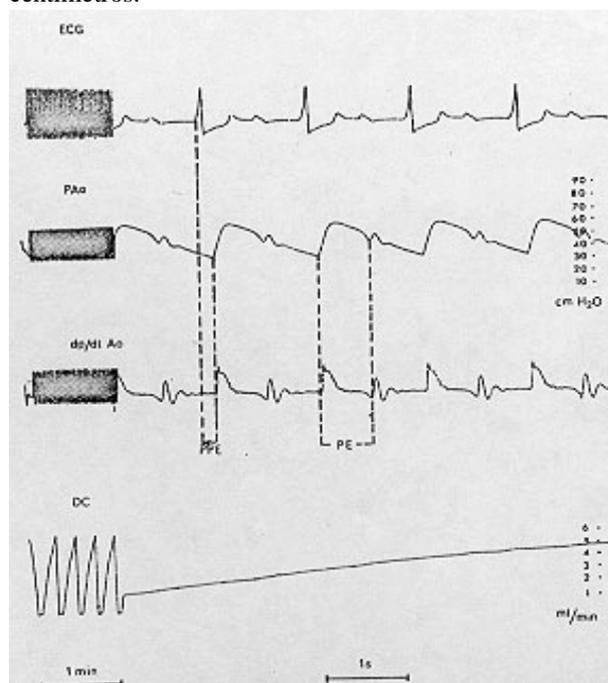


Fig. 5 – ECG, eletrocardiograma; PAo, curva de pressão na aorta; dp/dt Ao, primeira derivada da curva de pressão na aorta; DC, débito cardíaco; PPE, período pré-ejetivo; PE, período de ejeção.

A pós-carga foi controlada por meio de duas resistências previamente conhecidas, sendo uma igual a 213.850 dina  $cm^5$  (R) e outra de 73.511 dina  $cm^5$  (R).

Quando a alteração da pós-carga foi conseqüente à variação do débito cardíaco, não foi feita adaptação da resistência para reajustá-la. Isso não foi possível, pois utilizamos doses baixas de noradrenalina e propranolol, de forma a não alterar demasiadamente o automatismo e o dromotropismo; assim, as modificações determinadas eram de curta duração (fig. 6 e 7). Por outro lado, procuramos sempre registrar, o mais rapidamente possível, para evitarmos deterioração do coração.

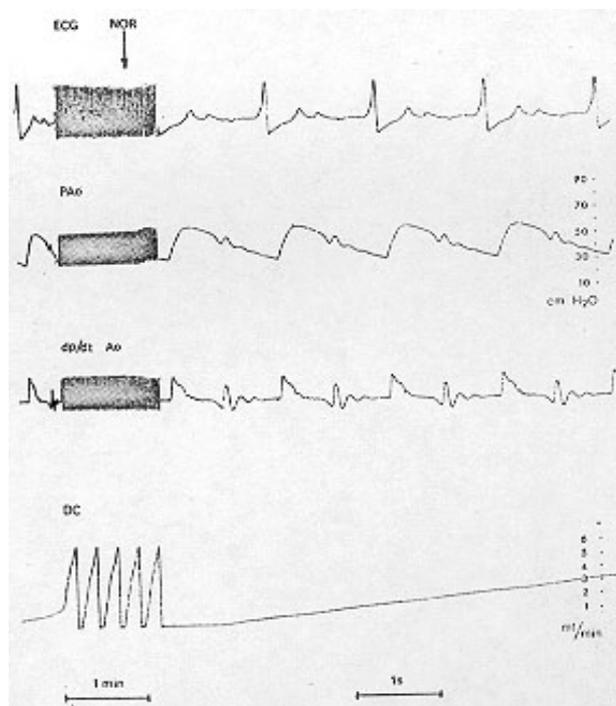


Fig. 6 - Registro mostrando modificações determinadas pela administração de 5 µg de noradrenalina.

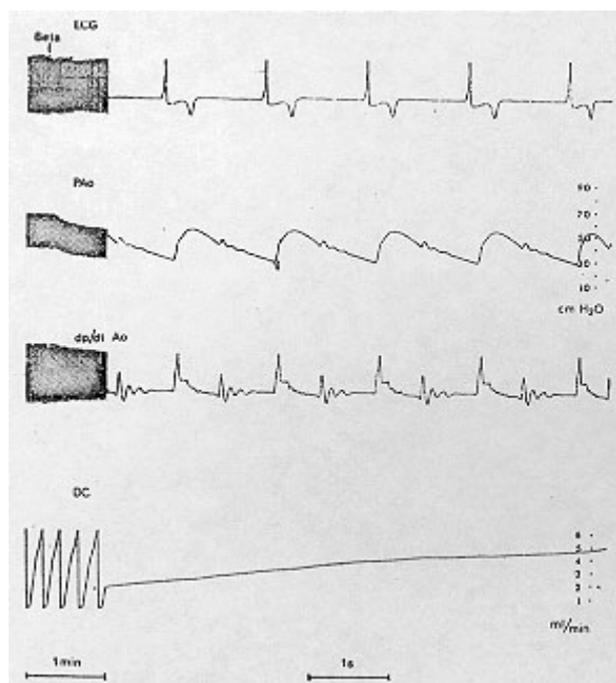


Fig. 7 - Registro mostrando as alterações provocadas pela administração de 50 µg de propranolol.

Para o estudo da sensibilidade do QS foram utilizados dois grupos de preparações (I e II) formados respectivamente por 11 e 12 corações. No grupo I, foi administrada droga inotrópica positiva (noradrenalina) e no grupo II, um bloqueador beta-adrenérgico (propranolol).

Para verificar-se a especificidade do QS foram usados dois grupos (III e IV) com 14 preparações em cada grupo. No grupo III foi alterada a pré-carga através de variação do afluxo produzido pela mudança da distância de 2 para 6 cm (A<sub>2</sub> para A<sub>6</sub>) entre o frasco de Mariotte e o átrio direito

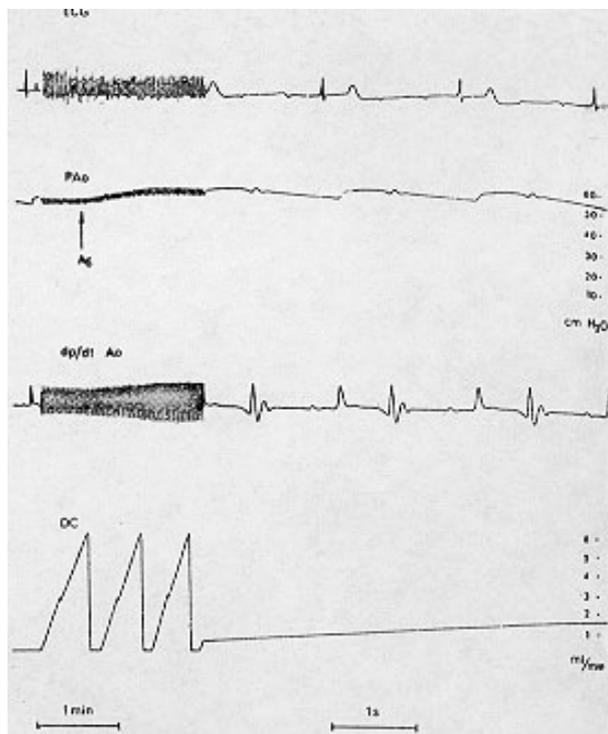


Fig. 8 - Registro mostrando os efeitos provocados pela mudança de afluxo. A seta indica o momento em que a distância (em altura) do frasco de Mariotte à porção média do átrio direito aumentou de 2 para 6 cm (A<sub>2</sub> para A<sub>6</sub>).

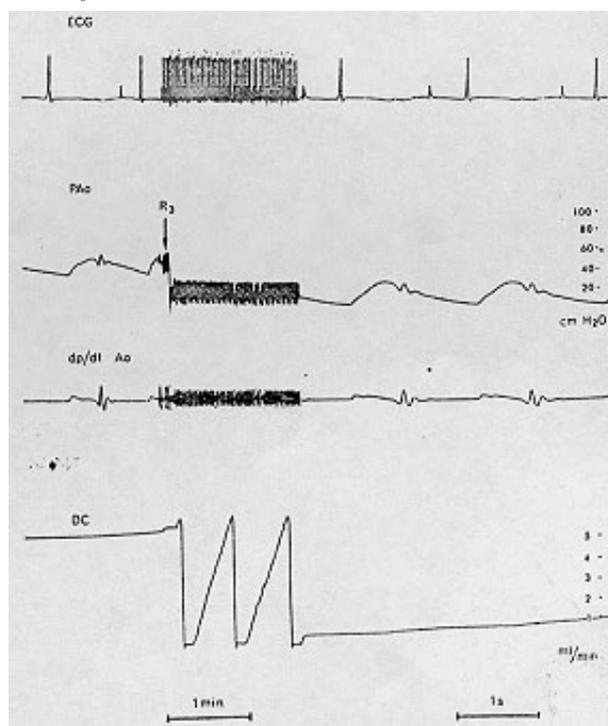


Fig. 9 - Registro mostrando as alterações determinadas pela mudança de resistência. A seta indica o momento em que a resistência passou de 357 dina.cm<sup>2</sup>.s para 123 dina.cm<sup>2</sup>.s (R<sub>3</sub> para R<sub>1</sub>).

(fig. 8). No grupo IV foi modificada a pós-carga mudando-se a resistência de R<sub>3</sub> para R<sub>1</sub>, respectivamente de 213.850 para 73.511 dina.cm<sup>2</sup>.s (fig. 9).

Os dois primeiros grupos serviram para averiguar a sensibilidade e os dois últimos para

verificar a especificidade do quociente sistólico como índice de contratilidade.

Estudo estatístico - O estudo estatístico consistiu na realização do teste da diferença média entre os valores registrados antes e des da modificação, recorrendo à distribuição de Student (test "t" pareado), com o objetivo de verificar se as variações de determinada variável, experimentalmente controlada, determinavam alterações nos valores do PPE, PE e QS, pois as mensurações eram feitas nas mesmas preparações. Tendo em vista a apuração eficiência da modificação imposta às variáveis experimentalmente controladas, adotamos o procedimento estatístico acima mencionado para as medidas da frequência cardíaca, pressão sistólica, pressão diastólica e débito cardíaco, registrados antes e após a referida modificação.

Quando ocorreu variação significativa da FC, os valores das variáveis foram submetidos à correção linear.

Em todas as decisões, adotamos o nível de significância de 5%.

## Resultados

Para os 4 grupos são apresentados na tabela I de modo sumário, os valores das médias e respectivos desvios - padrão de frequência cardíaca, pressão sistólica, pressão diastólica, débito cardíaco, período de pré-ejeção, período de ejeção e quociente sistólico, antes e após a administração de noradrenalina (grupo I), propranolol (grupo II), aumento da pré carga (grupo III) e diminuição da pós-carga (grupo IV).

**Tabela I - Médias e respectivos desvios-padrão dos níveis de frequência cardíaca (FC) em ciclos/min, das pressões sistólica (PS) e diastólica (PD) em de água, das cifras do débito cardíaco (DC) em ml/min, das durações do período de ejeção (PPE), período de ejeção (PE) em segundos, e dos valores do quociente sistólico (QS), antes (AN) e após (AP) administração de noradrenalina (grupo I), de propranolol (grupo II), o aumento da pré-carga (grupo III) a diminuído da pós-carga (grupo IV).**

variáveis tipo	PC		PS		PD		DC		PPE		PE		QS	
	AN	AP	AN	AP	AN	AP	AN	AP	AN	AP	AN	AP	AN	AP
I	42,0	44,5	50,89	66,59	36,89	50,02	9,098	12,093	0,2405	0,2058	0,4727	0,5187	0,5096	0,3977
	±7,1	±8,8	±11,43	±120,73	±9,49	±21,2,5	±2,062	±3,466	±0,0283	±0,0341	±0,0,541	±0,0676	±0,0385	±0,0490
II	43,5	38,2	55,25	40,37	40,09	28,20	9,857	8,085	0,2404	0,2788	0,4805	0,4289	0,5039	0,6432
	±7,6	±4,7	±112,56	±11,50	±11,57	±9,39	±2,024	±1,543	±0,0015	±0,0048	±0,0290	±10,0558	±0,0275	±0,0331
III	45,1	45,2	48,20	56,79	36,81	43,76	8,662	10,332	0,2406	0,2083	0,4649	0,4949	0,5233	0,4266
	±10,3	±10,8	±112,07	±9,68	±11,54	±9,27	±1,992	±1,979	±0,0244	±0,0261	±0,0788	±0,0913	±0,046	±0,0525
IV	43,7	44,2	50,98	29,12	38,60	12,91	8,981	14,826	0,2386	0,1594	0,4626	0,5874	0,5194	0,2750
	±10,6	±9,7	±12,97	±10,61	±10,38	±8,65	±2,150	±4,237	±0,0214	±0,0225	±0,0593	±10,0846	±0,0421	±0,0465

grupo II os valores do PPE, PE e QS foram apresentados com correção linear de acordo com a frequência cardíaca es e após a administração de propranolol

Nas tabelas II, III, IV e V figuram tanto valores estatísticos que permitem aquilatar repercussão da modificação das variáveis controladas sobre as indicadoras, como os das diretamente implicadas no cálculo do quociente (QS).

O exame da tabela II evidencia que a alteração da frequência cardíaca não é estatisticamente significativa. Por outro lado, aumentaram significativamente os valores das pressão sistólica e diastólica e do débito cardíaco (DC).

Observa-se que a administração de noradrenalina repercutiu de maneira eficaz sobre os valores das variáveis indicadoras. O comportamento do quociente sistólico demonstra na diminuição significativa, às expensas de encurtamento do período pré-ejetivo e de aumento significativo do período de ejeção.

Na tabela III figuram os valores que permitem aquilatar

**Tabela II - Diferença média, desvio-padrão das diferenças da estatística t (calculada para populações não independente), de acordo com as variáveis estudadas, antes e após administração de noradrenalina.**

Variáveis	Diferença média	Desvio padrão das diferenças	Valor da estatística t
FC	2,5455	6,2668	1,3472
PS	15,7000	14,0712	3,7005
PD	13,1275	16,173n	2,6820
DC	2,9945	2,7267	3,6425
PPE	- 0,0346	0,0198	- 5,7987
PE	0,0460	0,0439	3,4782
QS	- 0,1119	0,0343	- 10,8247

Valor crítico da estatística t igual a 1,812.

a repercussão do propranolol sobre as variáveis (valores corrigidos de acordo com a FC) diretamente implicados no presente estudo.

O exame da tabela III mostra uma diminuição significativa dos valores da frequência cardíaca. Depois da correção linear dos valores das variáveis estudadas, de acordo com a frequência cardíaca antes e após a administração de propranolol, observa-se que o quociente sistólico aumentou significativamente às custas do alongamento do período pré-ejetivo (PPE) e de diminuição do período de ejeção. As correções dos valores antes da administração de propranolol obedeceram às seguintes fórmulas: PPE corrigido = 0,2491 - 0,0002 (FC); PE corrigido = 0,6458 - 0,0038 (FC) e QS corrigido - 0,3473 + 0,0036 (FC).

Após a administração de propranolol os valores obedeceram às seguintes fórmulas: PPE corrigido = 0,2930 - 0,0004 (FC); PE corrigido = 0,0225 + 0,0118 (FC) e QS corrigido = 0,3754 + 0,0070 (FC).

Estas equações representam equações de mínimos quadrado.

O exame da tabela IV mostra que a alteração da frequência cardíaca não é estatisticamente significativa. Entretanto, aumentaram significativamente os valores das pressões sistólica e diastólica e do débito cardíaco. Observa-se assim que a variação de fluxo repercutiu sobre as variáveis indicadoras. O quociente sistólico diminuiu significativamente, devido encurtamento do período pré ejetivo (PPE) e aumento do período de ejeção (PE).

**Tabela III - Diferença média, desvio-padrão das diferenças e valor da estatística t (calculada para populações não independentes) das variáveis diretamente implicadas no presente estudo com a correção linear para a frequência cardíaca, antes; e após a administração de propranolol.**

Variáveis	Diferença média	Desvio padrão das diferenças	Valor da estatística t
FC	-5,2500	5,7544	-3,1604
PPE	0,0384	0,0041	31,9747
PE	-0,0516	0,0780	-2,2926
QS	1,6710	0,0256	18,8639

**Tabela IV - Diferença média, desvio padrão das diferenças e valor da estatística t (calculada para populações não independentes), das variáveis estudadas, conforme os valores afluxo (A<sub>2</sub> e A<sub>6</sub>).**

Variáveis	Diferença média	Desvio padrão das diferenças	Valor da estatística t
FC	2,1429	3,0597	0,1747
PS	8,5929	5,8778	5,4700
PD	6,9571	5,2695	4,9400
DC	1,6700	0,7020	8,9011
PPE	-0,0323	0,0131	-9,2383
PE	0,0300	0,0341	3,2871
QS	-0,0967	0,0428	-8,4534

Valor crítico da estatística t igual a 1,771.

O exame da tabela V evidencia que a alteração da frequência cardíaca não é estatisticamente significativa. Por outro lado, diminuiram significativamente os valores das pressões sistólica e diastólica e aumentou, de modo significativo, o débito cardíaco. Observa-se que a diminuição da resistência repercutiu de maneira eficaz sobre as variáveis indicadoras. O comportamento do quociente sistólico demonstra diminuição significativa, às expensas de diminuição do período pré-ejetivo (PPE) e de aumento do período de ejeção.

**Tabela V - Diferença média, desvio padrão das diferenças e valor da estatística t (calculada para populações não independentes), de acordo com as variáveis estudadas, conforme os valores de resistência (R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub>).**

variáveis	Diferença média	Desvio padrão das diferenças	Valor da estatística t
FC	0,5000	2,7386	0,6831
PS	-21,8571	9,2762	-8,8163
PD	-25,6857	9,0533	-10,6157
DC	5,8450	3,2592	6,7103
PPE	-0,0791	0,0212	-13,9455
PE	0,1249	0,0413	11,5016
QS	-0,2444	0,0483	-18,9260

Valor crítico da estatística t igual a 1,771.

## Discussão

Será discutida a sensibilidade do QS através do comportamento dos intervalos sistólicos frente às variações do estado contrátil do coração, determinadas por uma droga inotrópica positiva (grupo I) e por uma droga inotrópica negativa (grupo II). A seguir será discutida a especificidade do QS, através do comportamento dos IS frente às variações de pré-carga e de pós-carga (grupos III e IV). Finalmente será feita uma síntese da aplicabilidade do QS em clínica.

Sensibilidade do QS ao aumento do estado contrátil - Observa-se na figura 10 que a administração de noradrenalina levou ao aumento da pressão na aorta, do volume sistólico e do débito cardíaco. Como foram mantidas as mesmas condições de afluxo e resistência é de se julgar que esse aumento do desempenho seja decorrente de uma elevação do inotropismo cardíaco.

Analisando o comportamento dos IS nessa circunstâncias, pode-se afirmar que no grupo a diminuição dos valores do QS ocorreu pelo encurtamento do PPE como pelo alongamento do PE.

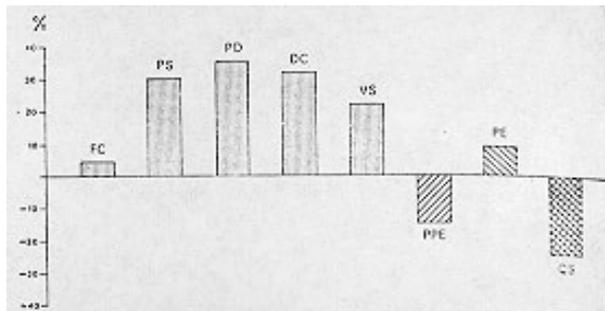


Fig. 10 - Variações percentuais da frequência cardíaca (FS), pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS), período pré-ejetivo (PPE), período de ejeção (PE) consciente sistólico (QS) determinadas pela administração de noradrenalina.

Os nossos resultados, no que se refere ao PPE, estão de acordo com os encontrados pela maioria dos autores. Já com relação ao PE nossos resultados discordam dos encontrados na literatura. Inúmeros autores estudaram o comportamento dos IS frente às diversas drogas inotrópicas positivas em diferentes condições experimentais. Harris e col.<sup>31</sup>, durante a administração de estimulantes adrenérgicos (isoproterenol, adrenalina) no homem, observaram encurtamento dos IS. Como ocorreu acentuado aumento do automatismo, esses autores corrigiram os valores de acordo com a frequência cardíaca e notaram que o PE tornou-se normal para a adrenalina, mas permaneceu menor para o isoproterenol. Leighton e col.<sup>32</sup>, utilizando marca-passo atrial em cardiopatas, com administração endovenosa gota-a-gota de isoproterenol observaram encurtamento do PPE, mas também não registraram modificação do PE. É provável que as alterações da resistência periférica tenham influenciado nos resultados destes trabalhos.

Segundo Lewis e col.<sup>33</sup> os digitálicos em indivíduos normais, sem aumentar o débito cardíaco, provocam encurtamento dos IS; já em pacientes com insuficiência cardíaca, quando o débito cardíaco e o volume sistólico se elevam substancialmente, o PE em geral aumenta.

Escudero e col.<sup>8</sup> trabalharam com preparação coração-pulmão de Starling, mantendo constantes a frequência cardíaca (através de marca-passo atrial) e a pressão arterial e o débito (através de ajustes do afluxo e da resistência). Esses autores, utilizando cálcio no líquido de perfusão, observaram diminuição do PPE e não registraram modificações do PE.

Diante desses resultados Lewis e col.<sup>33</sup> postulam que, tanto em indivíduos normais como nos cardiopatas, o PPE reflete, de maneira mais sensível e constante, os efeitos inotrópicos positivos. Segundo Raab e col.<sup>34</sup> esse fato ocorre pela maior dependência do PE às alterações da frequência cardíaca e do volume sistólico.

Nossos resultados mostram que as modificações mais evidentes do PPE (fig. 10) não ocorrem isoladamente, mas são também acompanhadas por alterações do PE. Entretanto, comparando com os achados de Lewis e col.<sup>33</sup> e Escudero e col.<sup>8</sup>, parece-nos plausível admitir que o encurtamento do PPE esteja também ligado ao aumento do inotropismo, ao passo que o alongamento do PE se relacione só com a elevação do débito cardíaco.

**Sensibilidade do QS à diminuição do estado contrátil** - Na figura 11 pode-se observar que a administração de propranolol provocou queda da pressão na aorta, do volume sistólico e do débito cardíaco. Visto que foram mantidos constantes o fluxo e a resistência pode-se inferir que a queda do desempenho do coração tenha sido consequência da diminuição do seu estado contrátil. Nessas condições, nota-se que houve aumento do QS, sendo esse aumento decorrente tanto do alongamento do PPE como do encurtamento do PE.

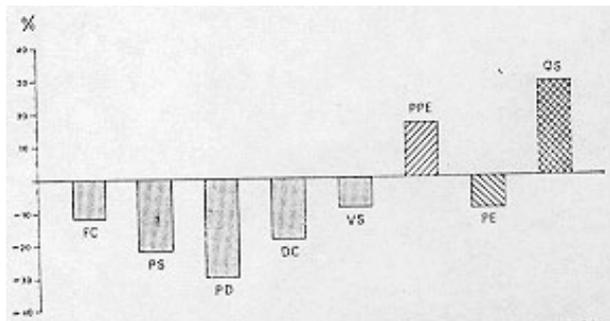


Fig. 11 - Variações percentuais da frequência cardíaca (FC), pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS), período pré-ejetivo (PPE), período de ejeção (PE) e quociente sistólico (QS) determinadas pela administração de propranolol.

Também nesse grupo os nossos resultados, no que diz respeito ao comportamento de PPE, coincidem com a maioria dos autores. Entretanto, no que se refere ao PE, nossos achados diferem dos encontrados na literatura<sup>20,35,36</sup>.

Assim, Hunt e col.<sup>36</sup> durante a infusão endovenosa de propranolol, em indivíduos normais, notaram alongamento não só do PPE como também do PE. Frishman e col.<sup>20</sup> em portadores de angina de peito, usando propranolol na dose de 80 a 320 mg dia p.o, notaram aumento do PPE e do QS, porém não observaram mudanças significativas do PE.

Harris e col.<sup>31</sup>, durante a administração endovenosa de 10 mg de propranolol em indivíduos normais, observaram alongamento do PE. O encurtamento do PE só ficou evidenciado adotando-se a correção dos valores para a frequência cardíaca de acordo com Weissler e col.<sup>37</sup>.

Acreditamos que a discordância entre nossos resultados e os obtidos por Hunt e col.<sup>36</sup> e Frishman e col.<sup>20</sup> no que se refere ao PE, seja decorrente da ação vasoconstritora do propranolol que ocorre no animal intato<sup>36</sup>. São raras as referências sobre o comportamento dos IS durante o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos em coração isolado<sup>38</sup>, onde os efeitos periféricos da droga são evitados. Por outro lado, os resultados que obtivemos com a propranolol são

idênticos aos encontrados na insuficiência cardíaca esquerda<sup>12,39-44</sup>.

Como no grupo II, verificou-se uma diminuição significativa da frequência cardíaca, foi feita em relação a esta a correção linear dos valores de PPE, PE e QS, antes e após a administração de propranolol. As modificações persistiram estatisticamente significativas (tab. VI), excluindo assim dos resultados uma possível interferência do automatismo.

**Especificidade do QS diante das variações de pré-carga e pós-carga** - Na figura 12, pode-se observar que o aumento do fluxo provocou elevação da pressão na aorta, do débito cardíaco e do volume sistólico. Como foi mantida a mesma resistência, é de se julgar que o aumento do desempenho do coração ocorreu às custas do acréscimo da pré-carga.

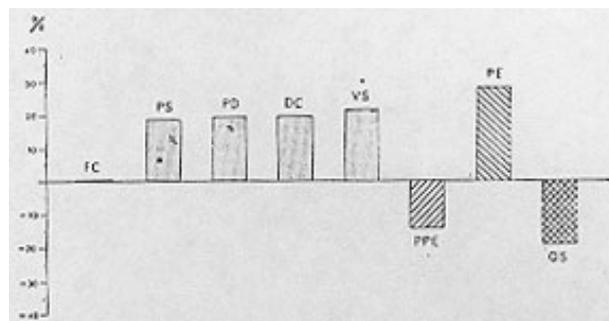


Fig. 12 - Variações percentuais da frequência cardíaca (FC), pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS), período pré-ejetivo (PPE), período de ejeção (PE) e quociente sistólico (QS) ocorridas com mudança de A<sub>2</sub> para A<sub>1</sub>.

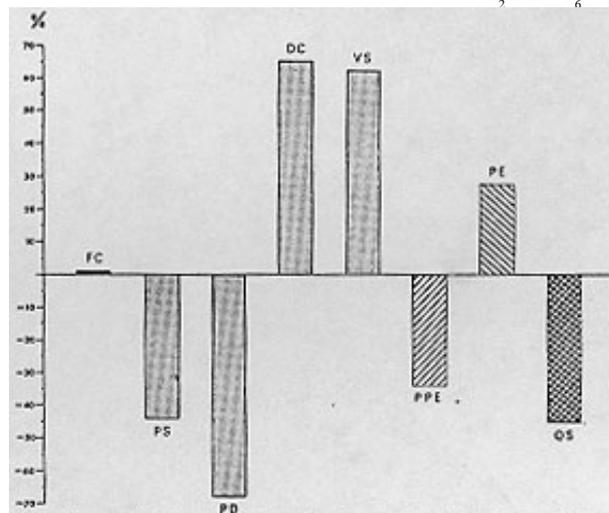


Fig. 13 - Variações percentuais da frequência cardíaca (FC), pressão sistólica (PS), pressão diastólica (PD), débito cardíaco (DC), volume sistólico (VS), período pré-ejetivo (PPE), período de ejeção (PE) e quociente sistólico (QS) ocorridas com a diminuição da resistência.

Na figura 13 observa-se que a diminuição da resistência provocou queda de pressão na aorta e aumento do débito cardíaco e do volume sistólico. Como foram mantidas as condições de fluxo, pode-se inferir que o aumento do desempenho do coração teve lugar às expensas da queda de pós-carga.

Nos grupos III e IV, onde se modificaram respectivamente o fluxo e a resistência, o PE variou numa razão direta com as variações do

débito cardíaco, enquanto o PPE e o QS variaram inversamente (fig. 12 e 13). Desse modo, o QS se comporta como um índice sem especificidade, suscetível às variações da pré-carga e da pós-carga. Estes resultados estão de acordo com os encontrados por Frank<sup>45</sup> no coração isolado de sapo.

Wallace<sup>46</sup>, trabalhando em coração isolado de cão, mantendo constantes a pressão na aorta e a frequência cardíaca, observou que as mudanças do volume sistólico provocadas pela modificação do fluxo eram acompanhadas de variações diretas do PE e inversas do período de contração isovolumétrico. Em seres humanos, Rankin e col.<sup>9</sup> notaram encurtamento do PE com o decréscimo da pré-carga determinada pela diminuição do retorno venoso. Greenfield<sup>47</sup>, Harvey<sup>48</sup> confirmaram no homem, com fibrilação atrial e dissociação atrioventricular, que as variações do volume sistólico ciclo a ciclo eram seguidas de alterações concordantes do PE e inversas do PPE - resultados idênticos, pois, aos encontrados por Wallace<sup>46</sup>.

Shaver e col.<sup>49</sup> mediante administração endovenosa de metoxamina no homem, observaram alargamento tanto do PPE como do PE. Estamos de acordo com Lewis e col.<sup>33</sup> em que no animal intacto, a estimulação barorreceptora determinada pela elevação da pressão arterial, com conseqüente aumento da atividade vagal e inibição simpática, tenha influído nesses resultados. Acreditamos que realmente o estado contrátil sofre importante influência do sistema nervoso autônomo frente às modificações da pressão arterial. Spadaro e col.<sup>50</sup> observaram variações opostas da dp/dt max entre animais com inervação autonômica intacta e outros submetidos simultaneamente à supressão das atividades adrenérgica e colinérgica. Fato idêntico foi notado por Tucci e col.<sup>51</sup> em relação à Vmax. No coração isolado e perfundido, essas interferências são abolidas.

Scudero e col.<sup>8</sup>, aumentando em 100% o débito cardíaco através de variação da pré-carga em preparação coração-pulmão e mantendo pressão na aorta constante, observaram diminuição do PPE e aumento do PE. Comparando os nossos achados com os desses autores, verificamos que no grupo III, apesar da elevação da pressão na aorta conseqüente ao aumento do fluxo, não houve discordância nos resultados resultados.

Visto não terem sido feitos reajustes no sentido de manter a pressão na aorta após a modificação imposta nos três primeiros grupos, onde a alteração da mesma foi conseqüente à variação do DC, a hipótese plausível é de que alguma influência nos resultados poderia ter sido exercida por tais variações. Entretanto, essa eventualidade na verdade não ocorreu: no grupo I - onde o aumento da pressão na aorta foi decorrente da elevação do inotropismo determinado pela noradrenalina - e no grupo IV - onde os valores superiores da pressão foram conseqüentes à maior resistência - as modificações dos IS foram opostas. Ainda mais, no grupo II a queda da pressão na aorta decorrente da ação inotrópica negativa do propranolol, e, no grupo IV, onde a queda da pressão foi provocada pela diminuição

da resistência, as variações dos IS foram também opostas. Pode-se portanto afirmar que nesses resultados se as variações da pressão na aorta conseqüentes; às modificações do DC tiveram alguma interferência, foi no sentido de diminuir a magnitude dos resultados.

**Quociente sistólico em clínica** - Há dezenas de anos a propedêutica vêm sendo utilizada com sucesso no diagnóstico de insuficiência cardíaca. Entretanto, em determinadas circunstâncias o cardiologista, mesmo após exame minucioso, não consegue avaliar o estado funcional do coração. Nem sempre é fácil encontrar a dosagem ideal do digitalico ou fazer diagnóstico de insuficiência cardíaca nos pacientes hipertensos ou coronarianos sob uso de bloqueadores beta adrenérgicos ou mesmo nos portadores de marca-passo artificial. Nessas ocasiões seria extremamente útil um índice que fosse capaz de avaliar objetivamente o estado contrátil do coração. Esse índice, com a finalidade de diferenciar o inotropismo do mecanismo de Frank-Starling, ainda não foi encontrado<sup>3,5,8</sup>. Na sua ausência, tem-se utilizado aqueles que refletem o desempenho cardíaco<sup>3</sup>.

Pelo que foi comentado, o QS se inclui entre esses índices e sobre a maioria deles apresenta a grande vantagem de ser obtido de modo não invasivo. Assim, o QS pode ser determinado inúmeras vezes, facilitando o acompanhamento clínico, sem oferecer riscos. Entretanto, nossos resultados, em concordância com uma série de dados da literatura, demonstra claramente que o QS sofre interferências significativas das modificações da pré carga e da pós-carga<sup>52</sup>.

## Conclusões

1. No coração isolado e perfundido do sapo, o QS, tanto às custas de modificações do PE como do PPE, é sensível às variações do inotropismo determinadas pela noradrenalina e pelo propranolol.
2. Visto variar com as modificações de pré-carga e pós-carga, o QS não é um índice específico para avaliar a contratilidade do coração.
3. As modificações do débito cardíaco são acompanhadas por variações diretas do PE e inversas do PPE e do QS, tenham sido elas provocadas por ação inotrópica de drogas ou por variações da pré-carga e da pós-carga.

## Summary

The authors studied 51 isolated perfused frog heart preparations measuring simultaneously the systolic and diastolic aortic pressure, the aortic dp/dt, the cardiac output, the pre-ejection period (PPE), the ejection period (PE), the pre-ejection /ejection ratio (QS), the pre-load and the after-load. The purpose of this study was to evaluate the QS specificity the alterations and depending on the inotropism of the heart (lack of variability of the changes relative to the initial length of the myocardial fiber).

In order to study QS sensibility, eleven (group I) heart preparations were observed prior and after administration of 5 µg of noradrenalin and twelve (group II) to 50 µg of propranolol.

In order to study the QS specificity, two groups (III and IV), each one with 14 heart preparations were observed, during increases of preload values and decrease of afterload values.

Statistical data showed that in isolated, perfused frog heart preparations: 1 - sensibility of QS values to alterations of cardiac inotropism is determined by adrenalin and propranolol; 2 - the changes in QS values produced by different levels of pre-load and after-load showed that QS cannot be considered specific to evaluate the degree of myocardial impairment; 3 - the alterations of the cardiac output to inotropic action of changes on pre-load and after-load levels are followed by direct variations of PE values and inverse variations of PPE and QS values.

## Referências

- Sonnenblick, E. H.; Parmley, W. W.; Urschel, C. W.; Brutsaert, D. L. - Ventricular function: evaluation of myocardial contractility in health and disease. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 12: 449, 1970.
- Ross Jr., J.; Sobel, B. E. - Regulation of cardiac contraction. *Ann. Rev. Physiol.* 34: 47, 1972.
- Karliner, J. S.; Ross Jr., J. - Evaluation of myocardial contractility in man. *G. ital. Cardiol.* 2: 595, 1972.
- Strauer, B. E. Kriterien zur beurteilung der myokardcontractilitat am normalen herzmuskem. I- *Klin. Wschr.* 51: 295, 1973.
- Parmley, W. W.; Chuck, L.; Yeatman, L. - Comparative evaluation of the specificity and sensitivity of isometric indices of contractility. *Am. J. Physiol.* 228: 506, 1975.
- Bauerreisen, E. - Corazón. In: Keidel, W. D. - *Fisiologia*. Salvat, Barcelona, 1971. p. 105.
- Mahler, F.; Yoran, C.; Ross Jr., J. - Inotropic effect of tachycardia and poststimulation potentiation in the conscious dog. *Am. J. Physiol.* 227(3): 569, 1974.
- Escudero, E.; Moreyra, A.; Iveli, C.; Lardani, H.; Cincolani, H. E. - Contractilidad miocárdica: analisis experimental de diversos indices propuestos. *Acta physiol. lat. amer.* 23: 259, 1973.
- Rankin, L. S.; Moos, S.; Grossman, W. - Alterations in preload and ejection phase indices of left ventricular performance. *Circulation*, 51: 910, 1975.
- Weissler, A. M.; Schoenfeld, C. D. - Effect of digitalis on systolic time intervals in heart failure. *Am. J. Med. Sci.* 259: 4, 1970.
- Perry, Jr., J. M.; Garrard, C. L. - Systolic time intervals - relation to severity of coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation*, 41/42 (suppl. 3): 121, 1970. Abst.
- Nassif, M.; Del Nero Jr., E.; Tuppy, G.; Rangel, F. A.; Tranchesi, J. - Estudo do quociente sistólico em próteses aórtica. *Correlação fonocardiográfica e hemodinâmica*. Apresentado ao Congresso Sul Americano de Cardiologia, Asunción, Paraguai, 1971.
- Ahmed, S. S.; Levinson, G. E.; Schwartz, C. J.; Ettinger, P. O. - Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man. *Circulation*, 46: 559, 1972.
- Fabian, J.; Epstein, E. J.; Coulshed, N.; McKendrie C. S. - Duration of phases of left ventricular systolic using indirect methods. II: Acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 34: 882, 1972.
- McConahay, D. R.; Martin, M. M.; Cheitlin, M. D. - Resting and exercise systolic time intervals. Correlations with ventricular performance in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 45: 592, 1972.
- Boudoulas, H.; Lewis, R. P.; Karayaannacos, P. E.; Vasko, J. S. - Effect of saphenous vein graft surgery upon left ventricular function. *Am. J. Cardiol.* (abstr.): 31: 122, 1973.
- Del Nero Jr., E.; Papaléo Netto, M.; Sauaia N.; Tuppy, G.; Nassif, M.; Pereira Barrette, A. C.; Rangel, F. A. - Quociente sistólico em indivíduos normais em repouso, após exercício e durante a inalação contínua de nitrito de amilo. *Arq. Bras. Cardiol.* 26: 407, 1973.
- Del Nero Jr., E.; Sausia, N.; Papaléo Netto, M.; Tuppy, G.; Rangel, F. A.; Nassif, M.; Diamant, J.; Tranchesi, J. - Parâmetros sistólicos fonomecanográficos do ventrículo esquerdo em indivíduos normais: padronização em repouso, após exercício e durante inalação de nitrito de amilo. *Arq. Bras. Cardiol.* 27: 69, 1974.
- Bhatia, M. L.; Manjuran, R. J. - Systolic time intervals in constrictive pericarditis. A study before and after digitalis. *Br. Heart. J.* 37: 1176, 1975.
- Frishman, W.; Smithen, C.; Befler, B.; Kligfield, P.; Killip, T. - Noninvasive assessment of clinical response to oral propranolol therapy. *Am. J. Cardiol.* 35: 635, 1975.
- Moene, R. J.; Mook, G. A.; Kruizinga, K.; Bergstra, A.; Bossina, K. K. - Value of systolic time intervals in assessing severity of congenital aortic stenosis in children. *Br. Heart J.* 37: 1113, 1975.
- Ghose, J. C.; Mitra, S. K.; Chhetri, M. K. - Systolic time intervals in the differential diagnosis of constrictive pericarditis and cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 38: 47, 1976.
- Khullar, S.; Lewis, R. P. - Usefulness of systolic time intervals in differential diagnosis of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 38: 43, 1976.
- Meng, R.; Liebson, P. R.; Hollander, C.; Teran, J. C.; Barresi, V. - Use of noninvasive methods in evaluation of left ventricular performance in coronary artery disease. II. Change in systolic time intervals after coronary artery bypass in patients with stable angina. *Br. Heart J.* 38: 1166, 1976.
- Crowley Jr., W. P.; Ridgway, E. C.; Bough, E. W.; Francis, G. S.; Daniels, G. H.; Kourides, I. A.; Myers, G. S.; Maloof, F. - Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 296 (1): 1, 1977.
- Parker, M. E.; Just, H. G. - Systolic time intervals in coronary artery diseases as indices of left ventricular function: fact or fancy? *Br. Heart J.* 36: 368, 1974.
- Barr, L.; Dewey, M. M.; Berger, W. - Propagation of action potentials and the structure of the nexus in cardiac muscle. *J. Gen. Physiol.* 48: 797, 1965.
- Baldwin, K. M. - The fine structure and electrophysiology of heart muscle cell injury. *J. Cell Biol.* 46: 455, 1970.
- Schceuermann, D. W. - Über den Feinbau des myokards von Rana temporaria (L.) Ultrastructure of ventricular cardiac muscle of Rana temporaria. *Advanc. Anavt. Embryol. Cell iBol.* 48(5): 1, 1974.
- Lembeck, F.; Winnw, D. - *Pharmakologisches Praktikum*. Georg Thieme, Stuttgart, 1955. p. 126.
- Harris, W. S.; Schoenfeld, C. D.; Brooks, R. H.; Weissler, A. M. - Effect of beta adrenergic blockade on the hemodynamic responses to epinephrine in man. *Am. J. Cardiol.* 17: 484, 1966.
- Leighton, R. F.; Polumbo, R. A.; Zaron, S. J. - The use of systolic time intervals in predicting hemodynamic effects of isoproterenol. *Clin. Res.* 18: 317, 1972 (Abstract).
- Lewis, R. P.; Leighton, R. F.; Forester, W. F.; Weissler, A. M. - Intervalos del tiempo sistólico. In: Weissler, A. M. *Cardiologia no invasiva*. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1976. p. 264.
- Raab, W.; Paula e Silva, P.; Starebeska, Y. K. - Adrenergic and cholinergic influences on the dynamic cycle of the normal human heart. *Cardiologia*, 33: 350, 1958.
- Harris, W. S.; Schoenfeld, C. D.; Weissler, A. M. - Effects of adrenergic receptor activation and blockade on the systolic pre-ejection period, heart rate and arterial pressure in man. *J. Clin. Invest.* 46: 1704, 1967.
- Hunt, D.; Sloman, C.; Clark, R. M.; Hoffmann, G. - Effects of beta-adrenergic blockade on the systolic time intervals. *Am. J. med. Sci.* 259: 97, 1970.
- Weissler, A. M.; Harris, L. C.; White, G. D. - Left ventricular ejection time index in man. *J. Appl. Physiol.* 18: 919, 1963.
- Nassif, M.; Haebisch, H.; Armenia, P. L.; José, E. A. - Quociente sistólico. I. Relação entre o quociente sistólico e volume sistólico. *Arq. Bras. Cardiol.* 29 (supl. 1): 139, 1976.
- Weissler, A. M.; Peeler, R. G.; Roehll, Jr., W. H. - Relationship between left ventricular ejection time, stroke volume and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. *Amer. Heart J.* 62: 367, 1961.
- Jezeck, V. - Clinical value of the polygraphic tracing in the study of the sequence of events during cardiac contraction. *Cardiologia*, 43: 298, 1963.
- Margolis, C. - Significance of ejection period/tension period as a factor in the assessment of cardiac function and as a possible diagnostic toll for the uncovering of silent coronary heart disease: study of 111 cases. *Dis. Chest.* 46: 706, 1964.
- Weissler, A. M.; Harris, W. S.; Schoenfeld, C. D. - Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*, 37: 149, 1968.
- Weissler, A. M.; Harris, W. S.; Schoenfeld, C. D. - Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Am. J. Cardiol.* 23: 577, 1969.
- Lewis, R. P.; Ritters, S. E.; Forester, W. F.; Boudoulas, H. - A critical review of the systolic time intervals. *Circulation*, 56(2): 146, 1977.
- Frank, O. - Zur Dynamik des herzmuskels. *Z. Biol.* 32: 370, 1895.
- Wallace, A. G. - Duration of the phases of left ventricular systole. *Circulation, Res.* 12: 611, 1963.

47. Greenfield, Jr., J. C.; Harley, A.- Thompson, H. K. - Pressure-flow studies in man during atrial fibrillation. J. clin. invest. 47: 2411, 1968.
48. Harley, A.; Starmer, C. F.; Greenfield, Jr., J. C. - Pressure-flow studies in man: evaluation of the duration of the phases of systole. J. Clin. Invest. 48: 895, 1969.
49. Shaver, J. A.; Kroetz, F. W.; Leonard, J. J.; Paley, H. W. - The effect of steady-state increases in systemic arterial pressure on the duration of left ventricular ejection time. J. Clin. Invest. 47: 217, 1968.
50. Spadaro, J.; Cicogna, A. C.; Tucci, P. J. F. - Estudos em contratilidade miocárdica. II. Influência da elevação da pressão arterial sobre a dp/dt max, e cães com atividade autonômica inibida pela reserpina e atropina. Arq. Bras.: Cardiol. 28: 175, 1975.
51. Tucci, P. J. F.; Spadaro, J.; Cicogna, A. C. - Estudos em contratilidade miocárdica. III. Comportamento do inotropismo cardíaco durante a elevação da pressão arterial, pela infusão de angiotensino II. Arq. bras. Cardiol. 28: 403, 1975.
52. Nassif, M. - Estudo da sensibilidade e especificidade do quociente sistólico em coração isolado e perfundido de sapo. Tese de doutoramento, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, S. Paulo, 1978.