

Paulo J. F. Tucci \*  
Edson A. Bregagnollo \*\*  
Rosa M. R. Garcia \*\*\*

## INFLUÊNCIA DO VERAPAMIL SOBRE OS EFEITOS ELETROFISIOLÓGICOS E MECÂNICOS DA ISQUEMIA E DA REPERFUSÃO

*O comportamento de vinte preparações de coração isolado de cachorro, contraindo isovolumetricamente e metabolicamente nutrido pelo sangue arterial de outro cão, foi analisado durante um período de 15 minutos de isquemia seguido de outro período de 15 minutos de reperfusão. Dez preparações (V) receberam infusão contínua de verapamil (50 µg/min) e 10 (C) foram analisadas sem a administração de drogas. Todas as preparações de controle apresentaram fibrilação ventricular, a maioria no momento da reperfusão, enquanto que apenas 3 do grupo V desenvolveram essa arritmia. Em relação às propriedades contráteis, foi verificado que: a isquemia promoveu depressões semelhantes da pressão desenvolvida nos dois grupos; no período de reperfusão as preparações do grupo V recuperaram a capacidade contrátil melhor do que as preparações do grupo C. A isquemia e a reperfusão interferiram, também, nas propriedades elásticas do ventrículo esquerdo. Durante a isquemia, houve aumento da complacência e durante a reperfusão aumentou a rigidez ventricular. As preparações do grupo V mostraram-se mais complacentes durante a isquemia e menos rígidas na reperfusão, quando comparadas às do grupo C.*

A isquemia miocárdica prevalece entre os fatores agressivos ao coração em nossos dias. Arritmias e disfunções mecânicas são condicionadas pela suspensão do débito pelas coronárias. Por outro lado, é reconhecido<sup>1-13</sup> que a reperfusão do miocárdio isquêmico pode acentuar as anormalidades ligadas à anóxia. Distúrbios de ritmo cardíaco são freqüentes durante a reperfusão, mesmo quando a isquemia miocárdica se estabelece por breves períodos. Agravo da disfunção contrátil, por intensificação da injúria celular, pode resultar da reperfusão que segue períodos isquêmicos prolongados.

É sensível o progresso terapêutico no trato dessas anormalidades e, inegavelmente, o conhecimento adequado da intimidade do processo fisiopatológico e dos mecanismos pelos quais as drogas oferecem efeitos protetores foi fator decisivo para o avanço experimentado.

O verapamil está incluído entre os recursos terapêuticos disponíveis para o controle dos distúrbios cardíacos conseqüentes à isquemia à reperfusão. A droga é dotada de múltiplos efeitos no sistema circulatório que podem contribuir para a redução

daqueles distúrbios. É previsível que os seguintes efeitos farmacológicos possam concorrer para sua ação protetora: redução da isquemia (ao agir sobre a circulação colateral), controle de distúrbios hemodinâmicos dependentes de arritmias e redução do consumo de oxigênio (por efeito hipotensor, ação inotrópica negativa ou diminuição da freqüência cardíaca).

Este trabalho foi conduzido com o propósito de estudar a influência exercida pelo verapamil nos distúrbios cardíacos decorrentes da isquemia e da reperfusão em condições controladas de alguns destes fatores. A preparação utilizada permitiu excluir os efeitos decorrentes da diminuição da freqüência cardíaca e da exuberância do fluxo colateral. Em adição, flutuações do débito coronário dependentes de desarranjos hemodinâmicos foram eliminados por se manter constante a pressão de perfusão coronária, antes e depois do período isquêmico. Com o intuito de melhor sistematização das condições experimentais, a isquemia foi limitada a um período de 15 min., considerando insuficiente para que se estabelecesse necrose miocárdica<sup>11,12,14</sup>.

Este trabalho foi realizado na vigência de contratos de auxílio à pesquisa com a FAPESP (processo 78/1392) e com o CNPq (processo 2222.1608/78).

\* Professor-adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu. Bolsista pesquisador do CNPq.

\*\* Auxiliar de ensino do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu.

\*\*\* Aluna beneficiária de bolsa de iniciação científica da FAPESP (processo 81/1096-9).

## MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido na preparação de coração isolado de cachorro nutrido pelo sangue arterial de outro cão, conforme princípios divulgados por outros autores<sup>15,16</sup> e ilustrado na figura 1.

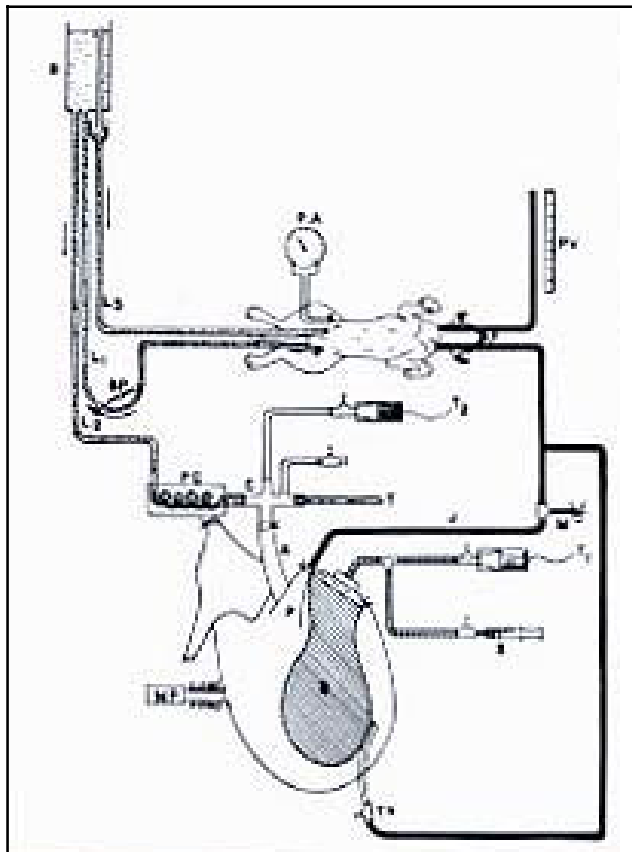


Fig. 1 – Esquema da preparação de coração isolado, nutrido pelo sangue arterial de outro cão e mantido em contrações isovolumétricas. As explicações fundamentais são encontradas no texto.

O cão-suporte era anestesiado com cloridrato de morfina (2 mg/kg-IM) associado ao pentobarbital sódico (20 mg/kg-IV) e recebia heparina (500 U/kg-IV) e ventilação artificial (volume corrente 200 ml; frequência ventilatória 16 ciclos/min). Doses de manutenção de pentobarbital sódico (5 mg/kg – IV) e heparina (50 U/kg – IV) eram administradas a cada hora. A pressão arterial (PA) média era controlada na artéria femoral direita e os ensaios foram concretizados perante PA estável, acima de 80 mm Hg. Quando necessário, utilizaram-se solução fisiológica, solução a 3,5% de polimerizado de gelatina degradada (Haemacel - Instituto Boehringer) ou sangue previamente retirado de outro cão para preservar os níveis de PA. Periodicamente, amostras de sangue arterial eram analisadas (aparelho IL-213) para determinação do pH, da PO<sub>2</sub> e da pCO<sub>2</sub>. Os desvios do pH ou da gasimetria eram corrigidos pelo uso de bicarbonato de sódio a 10% ou ajustes das variáveis de ventilação pulmonar.

Uma bomba de perfusão (BP) retirava o sangue arterial do cão-suporte e o impulsionava para um reservatório (R), que provia o sangue para o coração isolado. O reservatório era

mantido em altura adequada para que a preservação de perfusão coronária, avaliada ao nível da cavidade ventricular do coração isolado, fosse de 100 mm Hg.

O sangue do reservatório nutria o coração isolado através de cânula de perfusão (C) fixada na aorta ascendente (A), após passar por sistema permutador de calor (PC), que mantinha a temperatura entre 35 e 37°C. O sangue efluente do seio coronário e da circulação de Thebesio retornava do coração isolado para as veias jugulares do cão-suporte através de cateteres colocados na artéria pulmonar (P) e no ápice do ventrículo esquerdo (Th), respectivamente. Quando desejado, o fluxo coronário era estimado por drenagem minutada do sangue que fluía pela tubuladora M. Eletrodos para obtenção do eletrocardiograma epicárdico eram colocados na superfície do coração isolado.

Através de pequena incisão na parede posterior do átrio direito, produzia-se bloqueio atrioventricular total por meio de injeção (0,3 a 0,8 ml) de formaldeído a 10% na região do nódulo AV e a incisão do átrio direito era fechada por ligadura em massa. A manobra era realizada durante oclusão temporária da linha de perfusão coronária e esse período (80-225 s) foi o único durante o qual ocorreu isquemia do coração isolado na etapa de sua instalação. A frequência cardíaca era controlada por marca-passo (MP), estando os eletrodos implantados na parede anterior do ventrículo direito.

Após abertura do átrio esquerdo e excisão do aparelho valvar mitral, realizava-se sutura em bolsa na base do átrio esquerdo. Um balão de látex (B) montado em rolha de borracha era introduzido na cavidade ventricular esquerda e o fio de sutura era amarrado em torno da rolha para fixar o balão no interior da câmara. O balão era colocado em comunicação com transdutor de pressão P23Db da Stathan (T) por meio de tubuladura provida de um ramo que permanecia ocluída por torneira de três vias. Uma seringa (S), conectada à torneira, possibilitava a determinação do volume de líquido dentro do balão e, portanto, do grau de distensão da cavidade ventricular. A relação pressão-volume do balão foi aferida em todos os casos, verificando-se que os volumes de líquido utilizados foram admitidos com pressão nula.

Em preparação assim instalada, a pressão desenvolvida (PD) pelo ventrículo esquerdo durante as contrações é um indicador do desempenho cardíaco e, estando fixadas as condições de estiramento miocárdico, as suas oscilações correspondem a modificações da contratilidade miocárdica.

O volume de líquido dentro do balão era estipulado de forma que a pressão de repouso ventricular (Pr) permanecesse entre 2 e 12 mm Hg e a pressão sistólica fosse inferior à pressão de perfusão coronária. Nessas condições, a preparação era deixada entrar em equilíbrio funcional e iniciava-se o período experimental propriamente dito.

Em polígrafos DR 8 da Electronics for Medicine, obtinha-se o registro das seguintes variáveis nas condições de controle: eletrocardiograma, pressão de perfusão coronária, pressão intraventricular e 1.<sup>a</sup> derivada da pressão ventri-

cular em relação ao tempo (dp/dt). Um traçado ilustrativo dos registros obtidos é mostrado na figura 2. Sob registro contínuo das variáveis, a linha de perfusão coronária era ocluída durante 15 min, findos os quais a perfusão miocárdica era restabelecida e as modificações dos atributos de função mecânica acompanhadas durante outro período de 15 min.

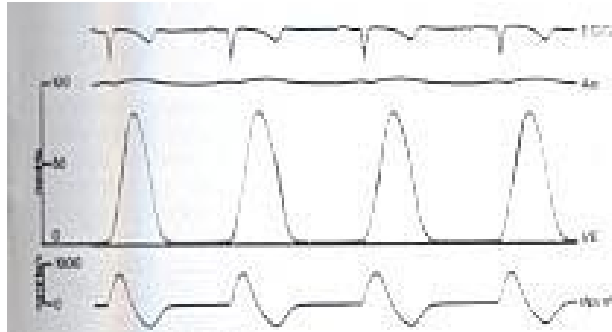


Fig. 2 - Traçado ilustrativo das variáveis registradas durante as experiências: eletrocardiograma epicárdico (ECG); pressão de perfusão na aorta (Ao); pressão intraventricular (VE); 1.ª derivada da pressão ventricular em relação ao tempo (dp/dt). Nota: Neste exemplo, a frequência cardíaca era comandada por estímulos elétricos liberados no átrio direito.

Previa-se que alguns corações isolados desenvolveriam fibrilação ventricular durante as fases de isquemia ou de reperfusão. A desfibrilação ventricular foi tentada em todos os casos em que esta arritmia ocorreu. Estabeleceu-se que o número máximo de 6 choques elétricos seriam utilizados para reversão ao ritmo original.

Dez preparações de controle (grupo C) foram estudadas sem nenhum tratamento. Outras dez preparações foram estudadas sob efeito da administração de verapamil \*, na dose de 50 µg/min (grupo V). A infusão de verapamil foi suspensa 2 min. após a oclusão da perfusão coronária e foi reiniciada 2 min antes do período de reperfusão.

A comparação das médias das variáveis estudadas nos dois grupos experimentais foi realizada por meio da distribuição t de Student, considerando-se as amostras independentes.

## RESULTADOS

**Efeitos eletrofisiológicos:** a tabela I resume os resultados verificados após os períodos de isquemia e de reperfusão, ao se considerar a ocorrência de fibrilação ventricular como critério de avaliação das anormalidades eletrofisiológicas.

**Tabela I - Número de cães conforme o comportamento eletrofisiológico e segundo o grupo experimental**

	Controle (n=10)	Verapamil (n=10)
Atividade original preservada	-	5
Inatividade elétrica	3	2
Fibrilação ventricular	10	3
na fase de isquemia	3	-
na fase de reperfusão	7	3
recuperação	10	2

\* Dilacorón Knoll S/A Produtos Químicos e Farmacêuticos

Todos os corações estudados no grupo C apresentaram fibrilação ventricular. Três desenvolveram a arritmia durante o período de isquemia e os outros, no início da reperfusão; 3 desses últimos haviam apresentado inatividade elétrica durante o período isquêmico. Todos os corações desse grupo reverteram ao ritmo original após a desfibrilação ventricular.

Entre os corações estudados no grupo V, 5 mantiveram a atividade elétrica original durante os períodos de isquemia e de reperfusão. Em duas ocasiões ocorreu inatividade elétrica durante a fase de isquemia. Nesses casos, a atividade elétrica original foi recuperada ao instalar-se a reperfusão. Em 3 corações tratados com verapamil ocorreu fibrilação ventricular imediatamente após o início da reperfusão. Dois desses corações reverteram ao ritmo original após a desfibrilação; em uma oportunidade, não houve recuperação do ritmo cardíaco.

**Efeitos mecânicos:** A tabela II apresenta os dados relativos ao desempenho mecânico dos corações dos dois grupos estudados, no momento de controle. Houve equivalência da frequência cardíaca nos dois grupos. Os corações tratados com verapamil tiveram a contratilidade deprimida, desde que apesar de serem maiores as pressões de repouso ventricular (indicando grau mais elevado de dilatação da câmara) as pressões desenvolvidas e dp/dt foram inferiores às dos corações do grupo C. A ação vasodilatadora coronária exercida pelo verapamil é reconhecida pelos valores mais altos do fluxo coronário.

**TABELA II - Média ± desvio-padrão da média de cada variável antes da oclusão coronária conforme o grupo experimental e resultado da comparação das médias.**

	FC (bpm)	Pr mmHg	PD mmHg	dp/dt mmHg/s	Fl.Cor. ml/min
Grupo C (n=10)	91 ± 7	3,0 ± 0,5	68 ± 5,4	779 ± 96	57 ± 7,9
Grupo V (n=9)	94 ± 5	6,8 ± 1,2	53 ± 4,8	555 ± 56	174 ± 9,8
P	ns	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

FC - frequência cardíaca; Pr - pressão de repouso ventricular; PD - pressão desenvolvida durante a contração; dp/dt - primeira derivada da pressão ventricular em relação ao tempo; Fl.Cor - fluxo coronário; n - número de experimentos; p - probabilidade descritiva da diferença verificada.

Para análise das repercussões mecânicas da isquemia e da reperfusão, os valores da pressão de repouso (Pr), da PD e da dp/dt foram mensurados a cada minuto nos primeiros 5 min e, posteriormente, aos 10 e aos 15 min de cada fase.

A figura 3 apresenta os registros obtidos em um dos experimentos e ilustra aspectos gerais verificados no conjunto das preparações. Logo em seguida à oclusão da linha de perfusão coronária, foi verificada queda da pressão diastólica ventricular. Progressiva diminuição da PD e da dp/dt, seguiu-se à suspensão da nutrição miocárdica. Aos 15 min de isquemia, nenhum dos corações apresentava atividade mecânica detectável. Após o restabelecimento da perfusão coronária, verificou-se, como dado constante, elevação da Pr, acima dos valores de controle. Paralelamente, foi verificada ascensão progressiva

dos indicadores da função contrátil, que atingiram níveis superiores aos de controle, nos primeiros minutos de reperfusão e decaíram posteriormente.

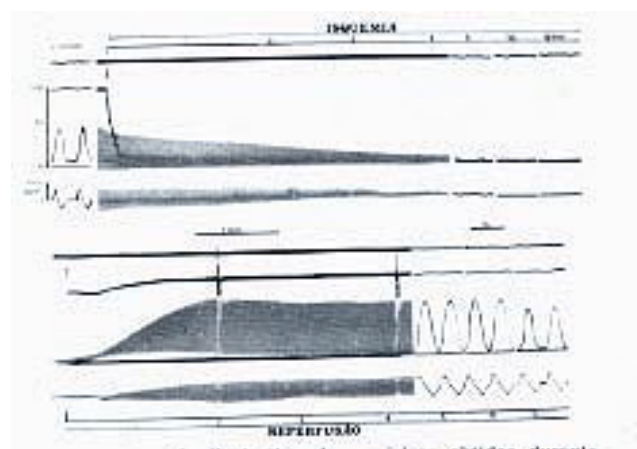


Fig. 3 - Traçado ilustrativo dos registros obtidos durante as experiências: eletrocardiograma epicárdico, pressão de perfusão coronária, pressão intraventricular (PD) e 1.ª derivada temporal da pressão ventricular em relação ao tempo (dp/dt). Os números entre linhas indicam o tempo, em minutos, dos períodos de isquemia e de reperfusão. As setas identificam os momentos em que se procedeu à oclusão (↓) e à liberação (↑) da linha de perfusão coronária.

Nas figuras 4, 5 e 6, são comparados os valores médios ± desvios-padrão relativos à Pr, à PD e à dp/dt dos dois grupos, tomando-se os dados em cada momento como valores relativos ao de controle considerados como 100%. A queda da Pr, durante a isquemia, foi menos acentuada e a elevação pós-isquêmica mais notável nos corações do grupo C do que naqueles tratados com verapamil. Por outro lado, a deterioração isquêmica da função contrátil é superponível nos dois grupos. Durante a reperfusão, em ambos os grupos, os valores médios da PD superaram os níveis pré-isquêmicos. A partir do 3.º min, os dois grupos diferem, caracterizando-se os corações do grupo V por apresentarem capacidade contrátil mais elevada. Por outro lado, em ambos os grupos, os valores médios a dp/dt permaneceram inferiores aos de controle. Em relação a essa variável, também os corações do grupo V denotaram recuperação mais adequada da atividade mecânica.

### DISCUSSÃO

A julgar pela incidência de fibrilação ventricular nos dois grupos, foi notório o efeito eletrofisiológico benéfico exercido pela droga, desde que, em apenas 3 oportunidades, a fibrilação ocorreu em corações do grupo V, contrastando com as dez ocorrências da arritmia no grupo C.

A intimidade dos mecanismos que conduzem ao desenvolvimento de fibrilação ventricular, durante a isquemia e a reperfusão miocárdicas, ainda não está definitivamente estabelecida. Entretanto, alguns aspectos já foram esclarecidos em publicações anteriores. Battle e col.<sup>6</sup>, Axelrod e col.<sup>9</sup> e Fondacaro e col.<sup>17</sup> verificaram que, na fase de isquemia, o limiar de fibrilação ventricular do miocárdio é rebaixado. Os últimos autores observaram que a ação do



Fig. 4 - Valores médios (círculos) e desvios-padrão (traços verticais) para a pressão diastólica nos corações submetidos à infusão de verapamil (●) e não tratados (O), durante a isquemia e a reperfusão. Os valores são apresentados como percentual em relação ao controle (considerado como 100%); \* indica a diferença significativa considerando o nível de significância igual a 0,05.

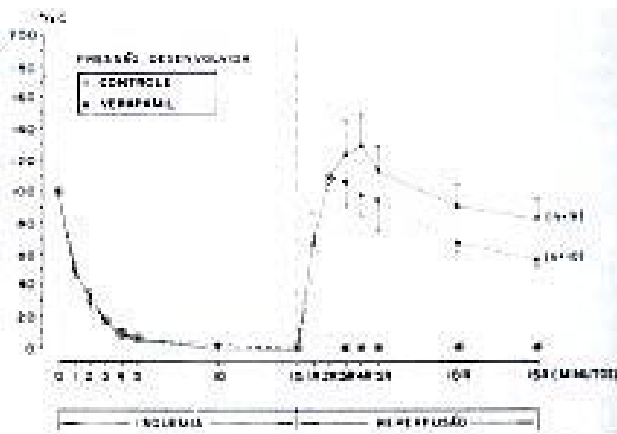


Fig. 5 - Valores médios (círculos) e desvios-padrão da média (traços verticais) para a pressão desenvolvida nos corações submetidos à infusão de verapamil (●) e não tratados (O), durante a isquemia e a reperfusão. Os valores são apresentados como percentual em relação ao controle (considerado como 100%); \* diferença significativa considerando o nível de significância igual a 0,05.



Fig. 6 - Valores médios (círculos) e desvios-padrão (traços verticais) para a pressão desenvolvida nos corações submetidos à infusão de verapamil (●) e não tratados (O), durante a isquemia e a reperfusão. Os valores são apresentados como percentual em relação ao controle (considerado como 100%); \* indica a diferença significativa considerando o nível de significância igual a 0,05.

verapamil atenua esse efeito. Em outras pesquisas, foi verificado que a fibrilação pode ser desencadeada durante a isquemia por anoma-

lias do automatismo ou da condução do estímulo e ambas são sujeitas à influência do verapamil<sup>12,17,18</sup>.

É proposto que essas anormalidades eletrofisiológicas estão relacionadas com distúrbios na cinética de eletrólitos através do sarcolema. O trânsito de eletrólitos através da membrana

pode ser alterado pela isquemia em função de inibição das bombas iônicas ou por modificações da membrana celular<sup>12</sup>. Postula-se que a depressão tecidual de ATP, que acompanha as isquemias miocárdicas, deprime o efeito da ATPase envolvida nas trocas Na/K, resultando aumento do teor celular de sódio e do conteúdo intersticial de potássio. Conseqüentemente, ocorre diminuição do potencial de repouso e inibição da fase rápida do potencial transmembrana, predispondo às arritmias próprias da resposta lenta do potencial de ação<sup>12,19-23</sup>. Modificações semelhantes da dinâmica de íons através do sarcolema são postuladas como possíveis em decorrência de modificações dos componentes protéicos e lipídicos da membrana<sup>12</sup>.

Existem indícios de que o verapamil interfere nesses fatores patogênicos ligados à isquemia. Há demonstrações de que o conteúdo miocárdico de ATP é preservado pela ação farmacológica do verapamil<sup>24,25</sup>, assim como evidências de que a droga diminui a entrada de sódio e a saída de potássio da miofibrila<sup>24,26</sup>. Considere-se, ainda, como fator ponderável ou preponderante, para prevenir o aparecimento das arritmias, o bloqueio da entrada do cálcio e a conseqüente abolição dos distúrbios de ritmo dependentes das respostas lentas do potencial de ação. Nesse sentido, é interessante registrar que ação antiarrítmica equivalente não foi observada com outros bloqueadores do cálcio<sup>27,28</sup>. Além disso, o verapamil é dotado de efeito estabilizador da membrana do miocárdio<sup>24,29</sup>.

Atualmente, é reconhecido como freqüente o surgimento de arritmias na fase de perfusão miocárdica subseqüente à isquemia<sup>2-4,9</sup>. Esse fenômeno é aventado como desencadeante das arritmias ligadas à angina variante de Prinzmetal<sup>12</sup>. A gênese dessa anormalidade é assunto controverso. Para alguns<sup>5-10</sup>, elas se devem a distúrbios do automatismo e a mecanismos de reentrada, ligados a gradientes químicos e elétricos despertados pelo “washout” dos catabólitos miocárdicos acumulados durante a isquemia. O predomínio dessas arritmias na fase de reperfusão sobre a do período isquêmico ficou evidente em nossos experimentos. Entre os 13 ensaios nos quais a fibrilação ventricular se desenvolveu, 10 ocorreram logo após a liberação da linha de perfusão coronária.

Sherman e col.<sup>30</sup>, avaliando os efeitos cardíacos de oclusões coronarianas de uma hora de duração em cães não anestesiados, verificaram resultados comparáveis aos aqui descritos. Foi elevada a taxa de fibrilação ventricular quando a isquemia ocorreu na ausência de tratamento prévio. Parcela apreciável dessa arritmia instalou-se na fase de reperfusão e a administração de verapamil, precedendo a oclusão coronária, preveniu o surgimento de fibrilação ventricular.

Foram nítidas, também, as modificações das variáveis ligadas à função mecânica desencadeadas pela isquemia e

pela reperfusão.

Nas condições de volume ventricular constante, utilizadas neste trabalho, as oscilações da Pr indicam variações da complacência da câmara. Conclui-se pela ocorrência, em ambos os grupos, de maior elasticidade miocárdica durante o período isquêmico e rigidez mais acentuada no período inicial de reperfusão.

A precocidade da instalação desses desvios faz supor que eles se devem a outros fatores que não o efeito metabólico. A análise das influências físicas do fluxo coronário sobre o miocárdio permitirá que se compreenda a patogenia das modificações sofridas pela elasticidade miocárdica.

Já foi verificado<sup>31-35</sup> que a complacência ventricular é inversamente proporcional à grandeza do fluxo coronário. Aceita-se que o maior ou menor grau de engurgitamento miocárdico propiciado pelo fluxo coronário justifica essas modificações da elasticidade ventricular. A dependência da rigidez miocárdica propiciada pelo fluxo coronário justifica essas modificações da elasticidade ventricular. A dependência da rigidez miocárdica para com o fluxo coronário permite entender que o ventrículo se tenha tornado mais elástico após a suspensão da perfusão cardíaca.

É compreensível, também, a maior exuberância do fenômeno nos corações tratados com verapamil. Desde que, nesses ensaios, o fluxo coronário basal era mais elevado, resultaram modificações comparativamente mais acentuadas quando a perfusão foi interrompida. A influência física da perfusão miocárdica sobre as propriedades elásticas do ventrículo esquerdo justificam ainda as flutuações da distensibilidade ventricular observadas logo após o restabelecimento da perfusão cardíaca.

O fluxo coronário não foi quantificado no período de reperfusão, entretanto, não é descabida a proposta de existência de hiperemia reativa nesse período. Desde que os dados indicam que as repercussões miocárdicas da isquemia foram menos evidentes nos corações tratados com verapamil, é aceitável também que a hiperemia reativa tenha sido menos exuberante nos ensaios do grupo V.

Se se admite a existência de hiperemia reativa durante o período inicial de reperfusão e se ela ocorreu de forma mais acentuada nos corações de controle, compreende-se que o engurgitamento miocárdico tenha reduzido a complacência ventricular em ambos os grupos no período de reperfusão e, ainda, que o efeito tenha sido mais marcante nos corações de controle.

A ação protetora exercida pelo verapamil em nossas experiências é concordante com resultados de outros autores que desenvolveram investigações equivalentes<sup>24-30,36</sup>. Recentemente, Buckberg<sup>38</sup> advogou que a recuperação da fisiologia normal do coração, após períodos isquêmicos, é inversamente proporcional ao nível das exigências energéticas durante a fase isquêmica. Esta propositura reflete o conceito vigente sobre a questão e vincula o efeito benéfico exercido pelo verapamil à menor solitação metabólica durante o período em que o fluxo coronário foi suprimido.

Entre os fatores determinantes das necessidades energéticas cardíacas (frequência cardíaca, tensão gerada durante a contração e estado inotrópico), podemos excluir a frequência cardíaca como atuante na diferença de comportamento dos grupos analisados, já que o número de bpm, em ambos, foi comparável.

É difícil avaliar a participação da tensão parietal na proteção contra a isquemia. De um lado a PD durante a contração foi superior nos corações de controle, de outro, as dimensões ventriculares (a julgar pelas Pr) foram maiores nos corações do grupo V. Sendo a tensão parietal determinada pela pressão vigente na cavidade e pelo raio da câmara, não há condições para se estabelecer os níveis tensionais, já que os valores dos raios não foram determinados.

Pode-se assegurar que a depressão do estado contrátil (identificada pelos níveis de PD) contribuiu para o efeito benéfico exercido pelo verapamil. É coerente a proposta: tendo o verapamil rebaixado as demandas energéticas, mercê da depressão da contratilidade, as reservas miocárdicas de ATP tenham sido preservadas, resultando em recuperação pós-isquêmica mais efetiva.

Registre-se que a mesma ação protetora da função contrátil foi identificada para outros bloqueadores da entrada de cálcio<sup>38,39</sup>.

Cabe menção ao encontro, nos primeiros minutos de reperfusão, de valores elevados dos indicadores do desempenho cardíaco. Em ambos os grupos, a PD atingiu níveis superiores aos de controle; a dp/dt não chegou a superar os níveis basais, todavia, os valores, imediatamente após a reperfusão, foram superiores àqueles verificados posteriormente. Há razões para relacionarmos essa acentuação da capacidade contrátil com o hiperfluxo coronário proposto como existente no início da reperfusão. O hiperfluxo coronário cria condições para a ocorrência de capacidade contrátil elevada<sup>40-45</sup>.

Fatores metabólicos e físicos participariam deste fenômeno. A influência metabólica é creditada ao efeito de lavagem de metabólitos inotrópicos negativos por parte do hiperfluxo. Os fatores físicos guardam vínculo com o engurgitamento e conseqüente rigidez miocárdica já aludida.

As características da elasticidade miocárdica concorrem para os valores finais da força resultante de uma contração<sup>43-45</sup>. Para as mesmas condições de ativação do sistema contrátil, o miocárdio rígido propicia níveis mais acentuados de força, ao passo que o miocárdio mais elástico abate a tensão gerada durante a contração.

Aceitando-se a proposta de ter ocorrido hiperemia reativa durante os minutos subseqüentes à isquemia, compreende-se a ocorrência, nesse período, de valores exacerbados dos indicadores do desempenho cardíaco.

## SUMMARY

The influence of verapamil in the electrophysiologic and mechanical effects of ischemia (15 minutes) and reperfusion (15 minutes) was studied in the isolated isovolumic blood perfused canine heart. Ten preparations (group V) were

studied during the infusion (50 µg/min) of verapamil and ten (group C) without treatment. Ventricular fibrillation occurred in 13 preparations: 10 of the group C and three of the group V. The arrhythmia appeared during ischemia in three assays whereas in 10 it occurred almost immediately the release of the coronary occlusion. Contractile state, assessed by developed pressure and dp/dt, suffered similar depression in both groups in the ischemic period. During reperfusion, the preparations of the group V recovered contractile properties better than the untreated hearts. During ischemia and reperfusion myocardial elastic properties were modified also. Ischemia results in an increase of the left ventricular compliance and reperfusion was accompanied by increase of the chamber stiffness. The preparations of the group V were more distensible during ischemia and less stiff during reperfusion.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Sr. Irineu Pereira Dias pela colaboração técnica prestada.

## REFERÊNCIAS

1. Tennant, R.; Wiggers, C. J. – The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am. J. Physiol.* 112:351, 1935.
2. Harris, A. S.; Rojas, A. G. – The initiation of ventricular fibrillation due to coronary occlusion. *Exp. Med. Surg.* 1: 105, 1943.
3. Harris, A. S. – Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation*, 1: 1318, 1950.
4. Stephenson, S. E.; Cole, R. K.; Parrish, T. F. – Ventricular fibrillation during and after coronary artery occlusion: incidence and protection afforded by various drugs. *Am. J. Cardiol.* 5: 77, 1960.
5. Surawicz, B. – Ventricular fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 28: 268, 1971.
6. Battle W. E.; Naimi, S.; Avitall, B. – Distinctive time course of ventricular vulnerability to fibrillation during and after release of coronary ligation. *Am. J. Cardiol.* 34: 42, 1974.
7. Imanishi, S.; Surawicz, B. – Lidocaine resistant automaticity in depolarized guinea pig ventricular myocardium. *Circulation*, 50: 145, 1974.
8. Lang, T. W.; Corday, E.; Gold, H. – Consequences of reperfusion after coronary occlusion. Effects on hemodynamic and regional myocardial metabolic function. *Am. J. Cardiol.* 33: 69, 1974.
9. Axelrod, P. J.; Vermer, R. L.; Lown, B. – Vulnerability to ventricular fibrillation during acute coronary arterial occlusion and release. *Am. J. Cardiol.* 36: 776, 1975.
10. Levites, R.; Banka, V. S.; Helfant, R. H. – Electrophysiologic effects of coronary occlusion and reperfusion. Observations of dispersion of refractoriness and ventricular automaticity. *Circulation*, 52: 760, 1975.
11. Jennings, R. B.; Ganote, C. E. – Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury. *Circ. Res.* 38 (Suppl. D) 180, 1976.
12. Bigger, J. T., Jr.; Dresdale, R. J.; Heissenbuttel, R. H.; Weld, F. M.; Wit, A. L. – Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance and management. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 39: 255, 1977.
13. Hearse, D. J. – Reperfusion of the ischemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 9: 606, 1977.
14. Jennings, R. B.; Ganote, C. G. – Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ. Res.* 35: 156, 1974.
15. Burns, J. W.; Covell, J. W. – Myocardial oxygen consumption during isotonic and isovolumic contractions in the intact heart. *Am. J. Physiol.* 223: 149, 1972.
16. Covell, J. W.; Sonnenblick, E. H. – Series elasticity in the intact heart. Evidence for the application of the Hill model for muscle to the intact ventricle. *Pfluegers Arch.* 357: 225, 1975.
17. Fondacaro, J. D.; Han, J.; Yoon, M. S. – Effects of verapamil on ventricular rhythm during acute coronary occlusion. *Am. Heart J.* 96: 81, 1978.
18. Grant, A. D.; Katsung, B. G. – The effects of quinidine and verapamil on electrically induced automa-

- tivity in the ventricular myocardium of the guinea-pig. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 196: 407, 1976.
19. Han, J.; Gael, B. G.; Hanson, C. S. – Reentrant beats induced in the ventricle during coronary occlusion. *Am. Heart J.* 80: 778, 1970.
  20. Scherlag, B. J.; Helfant, R. H.; Haft, J. I. – Electrophysiology underlying ventricular arrhythmia due to coronary ligation. *Am. J. Physiol.* 219: 1665, 1970.
  21. Boineau, J. P.; Cox, J. L. – Slow ventricular activation in acute myocardial infarction: a source of reentrant premature ventricular contraction. *Circulation*, 48: 702, 1973.
  22. Waldo, A. L.; Kaiser, G. A. – Study of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction in the canine heart. *Circulation*, 47: 1222, 1973.
  23. Cranefield, P. F. – The conduction of the cardiac impulse: the slow response and cardiac arrhythmias. Futura, New York, 1975.
  24. Nayler, W. G.; Grau, A.; Slade, A. – A protective effect of verapamil on the hypoxic heart muscle. *Cardiovasc. Res.* 10: 650, 1976.
  25. Watts, J. A.; Koch, C. D.; La Noue, K. F. – Effects of Ca<sup>2+</sup> antagonism on energy metabolism: Ca<sup>2+</sup> and heart function after ischemia. *Am. J. Physiol.* 238: H909, 1980.
  26. Lefer, A. M.; Polansky, E. W.; Bianchi, C. P.; Narayan, S. – Influence of verapamil on cellular integrity and electrolyte concentrations of ischemic myocardial tissue in the cat. *Basic Res. Cardiol.* 74: 555, 1973.
  27. Anderson, K. E. – Effects of calcium and calcium antagonists on the excitation-contraction coupling in striated and smooth muscle. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43 (Suppl. I): 5, 1978.
  28. Johansson, B. W. – Clinical aspects of Ca-blocking agents. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43 (Suppl. I): 45, 1978.
  29. Rodrigues, L. E. A.; Pinto, G.; Pinto, R.; Machado, A. E. C. – Ação estabilizadora “in vivo” do verapamil sobre a membrana de lisosomas do coração. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.* 10: 407, 1977.
  30. Sherman, L. G.; Liang, C.; Boden, W. E.; Hood, W. B., Jr. – The effect of verapamil on mechanical performance of acutely ischemic and reperfused myocardium in the conscious dog. *Circ. Res.* 48: 224, 1981.
  31. Salisbury, P. F.; Cross, C. E.; Rieben, P. A. – Influence of coronary artery pressure upon myocardial elasticity. *Circ. Res.* 8: 794, 1960.
  32. Lioy, F.; Bacaner, M. B.; Visscher, M. B. – Effects of filling pressure, outflow resistance, heart rate and coronary perfusion on ventricular compliance. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 122: 481, 1966.
  33. Ahn, J.; Apstein, C. S.; Hood, W. B. – Erectile properties of the left ventricle: direct effect of coronary artery perfusion pressure on diastolic wall stiffness and thickness. *Clin. Res.* 25: 201A, 1977.
  34. Gaasch, W. H.; Bing, O. H. L.; Franklin, A.; Rhodes, D.; Bernard, S. A.; Weintraub, R. M. – The influence of acute alterations in coronary blood flow on left ventricular diastolic compliance and wall thickness. *Europ. J. Cardiol.* 7 (Suppl. ): 147, 1978.
  35. Gaasch, W. H.; Bing, O. H. L. – Myocardial relaxation. I. Effect of nitroprusside on the tension prolongation phenomenon. *Am. J. Physiol.* 237: H185, 1979.
  36. Reimer, K. A.; Lowe, J. E.; Jennings, R. B. – Effect of the calcium antagonist verapamil on necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. *Circulation*, 55: 581, 1977.
  37. Buckberg, G. D. – A proposed “solution” to the cardioplegic controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 77: 803, 1979.
  38. Henry, P. D.; Shuchleib, R.; Borda, L. J.; Roberts, R.; Williamson, J. R.; Sobel, B. E. – Effects of nifedipine on myocardial perfusion and ischemic injury in dogs. *Circ. Res.* 43: 372, 1978.
  39. Henry, P. D.; Shuchleib, R.; Clark, R. E.; Perez, J. E. – Effect of nifedipine on myocardial ischemia: analysis of collateral flow, pulsatile heart and regional muscle shortening. *Am. J. Cardiol.* 44: 817, 1979.
  40. Weifeldt, M. L.; Shock, N. – Effect of perfusion pressure on coronary flow and oxygen usage of non-working heart. *Am. J. Physiol.* 218: 95, 1970.
  41. Scharf, S. M.; Bromberger-Barnea, B. – Influence of coronary flow and pressure on cardiac function and coronary vascular volume. *Am. J. Physiol.* 224: 918, 1973.
  42. Tucci, P. J. P.; Spadaro, J.; Cicogna, A. C.; Breganollo, E. – Coronary perfusion pressure as a determinant of ventricular performance. *Experientia*, 36: 974, 1980.
  43. Yatman, L. A.; Parmley, W.; Sonnenblick, E. H. – Effects of temperature on series elasticity and contractile element motion in heart muscle. *Am. J. Physiol.* 217: 1039, 1969.
  44. Templeton, G. H.; Nardizzi, L. R. – Influence of hyperosmolarity on left ventricular stiffness. *Am. J. Physiol.* 202: 1406, 1972.
  45. Templeton, G. H.; Adcock, R.; Willerson, J. T.; Nardizzi, L.; Wildenthal, K.; Mitchell, J. H. – Relationships between resting tension and mechanical properties of papillary muscle. *Am. J. Physiol.* 231: 1679, 1976.