

Protásio L. da Luz
James S. Forrester
H. L. Wyatt

Efeitos da ouabaína e do propranolol sobre a função mecânica e o metabolismo do miocárdio isquêmico

Analísaram-se os efeitos hemodinâmicos e metabólicos de ouabaína e propranolol, administrados por via venosa, em cães com oclusão coronária aguda. Mediu-se o débito cardíaco com fluxômetro eletromagnético colocado na aorta. Avaliou-se a função mecânica regional com sensor de mercúrio silástico suturado à superfície epicárdica. Calculou-se a extração regional de lactato canulando a veia regional da área isquêmica.

A ouabaína não afetou significativamente a pressão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco ou a contração do miocárdio isquêmico; no entanto, produziu redução do comprimento diastólico final na área isquêmica. A extração de lactato não foi afetada significativamente pela ouabaína. Em contraste, o propranolol reduziu evidentemente a frequência cardíaca, pressão arterial e débito cardíaco mas exerceu pouco efeito sobre a pressão diastólica final do VE. No miocárdio isquêmico, enquanto a função mecânica foi pouco afetada, o balanço de lactato mudou de negativo para positivo, indicando redução na severidade da isquemia.

Em conclusão, a ouabaína não melhorou significativamente a função mecânica global ou regional e não alterou a magnitude de isquemia. Por outro lado, o propranolol deprimiu a função cardíaca global, não afetou a mecânica do miocárdio isquêmico, mas reduziu o grau da isquemia protegendo assim o miocárdio.

Embora preparações digitais e drogas betabloqueadoras sejam há longo tempo empregadas para tratamento de insuficiência cardíaca e coronária, suas ações não são inteiramente conhecidas. Assim, demonstrou-se que preparações digitais aumentam a força de contração do miocárdio normal¹⁻³ e isquêmico⁴⁻⁵; no entanto, a eficiência do digital para melhorar a função cardíaca global durante isquemia miocárdica aguda em pacientes não foi claramente estabelecida. Alguns investigadores⁶⁻⁸ observaram melhoria hemodinâmica. Arnald e col.⁹ recentemente documentaram aumento do volume sistólico e diminuição da pressão do capilar pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca tratados com digoxina endovenosa; nenhum destes pacientes era portador de infarto agudo do miocárdio. Nessa circunstância, outros investigadores¹⁰ encontraram resultados variáveis e sugeriram que a digitalização teria valor limitado durante a fase aguda do infarto.

Efeitos potencialmente deletérios foram também relatados. Cohn e col.¹¹, estudando pacientes em choque

cardiogênico associado a infarto agudo do miocárdio, documentaram aumento súbito na resistência periférica, logo após a administração de digital. Esses autores chamaram a atenção para o risco potencial de precipitar-se edema de pulmão em indivíduos com reserva cardíaca diminuída, devido ao aumento súbito da pós-carga do ventrículo esquerdo. Varonkov e col.¹² observaram aumento da liberação de creatinofosfoquinase em doentes com infarto tratados com digital, sugerindo efeito deletério sobre o miocárdio isquêmico.

No caso do propranolol, os efeitos sistêmicos são mais uniformes¹³⁻¹⁵. Observaram-se constantemente reduções do débito cardíaco, da pressão arterial e da frequência cardíaca em pacientes com infarto do miocárdio. Os efeitos sobre o miocárdio isquêmico, no entanto, são controversos. Enquanto Gold e col.¹⁶ encontraram ações benéficas utilizando o método do segmento S-T para avaliar a extensão da necrose, Cairns e col.¹⁵, utilizando o método enzimático, não demonstraram benefícios. Peter e col.¹⁴ documentaram proteção ao miocárdio

isquêmico, somente quando a droga foi administrada nas primeiras 4 horas do infarto.

Na presente investigação, injetamos ouabaína e propranolol em animais com isquemia miocárdica aguda com o objetivo de verificar seus efeitos sobre a função cardíaca global, regional e sobre o miocárdio isquêmico, especificamente, sua função mecânica e balanço de lactato.

Material e métodos

Foram estudados 20 cães que pesavam de 20 a 35 kg. Os animais foram sedados com sulfato de morfina (2,2 mg/kg, intramuscular) 20 min antes da anestesia geral com cloralose (100 mg/kg, intravenosa). Manteve-se a respiração com intubação endotraqueal e uso de um ventilador tipo Harvard. Realizou-se toracotomia esquerda e suturou-se o pericárdio na parede torácica.

A pressão arterial sistêmica foi monitorizada continuamente com um transdutor de pressão P23Db (Statham Instruments, Hato Rey, Puerto Rico), por meio de um cateter introduzido na aorta torácica através femoral ou carótida. Monitorizou-se também o eletrocardiograma. Registrou-se a pressão do ventrículo esquerdo por meio de um transdutor leve (modelo BT-70, Bio Tec, Pasadena, Califórnia, EUA) conectado a um cateter calibre 10F, de 10 cm de comprimento, introduzido no ventrículo esquerdo através do ápex. Mediu-se o débito cardíaco com um fluxômetro eletromagnético (modelo RC1000, Micren Instruments), cujo sensor foi colocado ao redor da aorta descendente. Calculou-se o trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (TS) pela fórmula: $TS = VS \times (PA - PDFVE) \times 0,0136$ na qual VS = volume sistólico (ml/batimento); PA = pressão arterial média (mm Hg); PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (mm Hg); 0,0136 é o fator de conversão de mm Hg/cm³ a gm/m.

Para o estudo da função miocárdica regional, empregaram-se métodos descritos anteriormente¹⁷. Sutureou-se um sensor de mercúrio coberto com silástico (diâmetro interno: 0,31 mm; diâmetro externo: 0,62 mm; Parks Eletronics, Beaverton, Oregon, EUA) na superfície epicárdica do ventrículo esquerdo em direção paralela às fibras miocárdicas. Esse sensor mede alterações no comprimento da fibra miocárdica e tem rigidez igual a 1gm de força/alongamento de 5%. O sensor foi distendido durante 20 a 30 min antes de cada experiência. Realizou-se a calibração fixando as pontas do sensor a um calibrador Vernier, distendendo o mesmo por incrementos fixos. Em repouso, o comprimento do sensor foi de 10 a 20 mm e, em uso, variou de 12 a 22 mm. Dentro desses limites, a resposta do sensor é linear $\pm 5\%$. O traçado obtido do sensor foi registrado em papel (Visicorder, Modelo 1505, Honeywell Inc., Denver, Colorado, EUA) ou fita magnética. Mediu-se o comprimento segmentar no final da diástole (CSdf) e durante a fase de ejeção do ventrículo esquerdo (contração sistólica ou ΔC).

Estudos do metabolismo regional foram realizados com amostras de sangue obtidas simultaneamente da artéria femoral e da veia adjacente à artéria selecionada para a oclusão¹⁸. Colocou-se na veia epicárdica um cateter de 2,5 polegadas, calibre 20, de "teflon" com parede fina (Beckton Dickinson and Company, Rutherford, New Jersey, EUA). Prepararam-se as amostras para medir lactato imediatamente após a colheita do sangue. Mediu-se a concentração de lactato em duplicata, pelo método enzimático de Marbach e Weil¹⁹, usando um espectrofotômetro semi-automático Gilford (modelo 300N). Calculou-se o balanço de lactato no miocárdio regional pela fórmula: $[(A-V)/A] \times 100$, na qual A = concentração arterial de lactato (mM/l), V = concentração venosa de lactato (mM/l); mM = milimole.

A 7 cães com oclusão coronária de 10 min, administrou-se ouabaína e repetiram-se as medidas após 20 min. Administrou-se propranolol EV a 6 cães, na dose de 0,06 mg/kg. Repetiram-se as medidas hemodinâmicas e metabólicas 15 a 20 min após, ou seja, aproximadamente ao final de 30 minutos de isquemia. Sete cães não receberam qualquer medicamento após a oclusão coronária e foram usados para controle.

Foram comparadas as médias dos grupos tratado e não tratado considerando-se os dados independentes e dentro do mesmo grupo, utilizou-se o teste de diferença média de dados emparelhados, recorrendo à distribuição t de Student. Os resultados são apresentados como valores médios e desvios-padrão da média.

Resultados

A. Efeitos da oclusão coronária

Nos animais do grupo controle, a oclusão coronária produziu redução no débito cardíaco no trabalho sistólico, na pressão arterial média e aumentou a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. A frequência cardíaca diminuiu moderadamente (tab. I). A disfunção isquêmica do segmento miocárdico evidenciou-se pelo aumento no CSdf (14-26%) associado à redução na ΔC (71 a 86%). A oclusão coronária também mudou o balanço de lactato de positivo a negativo na zona isquêmica em todos os cães, atingindo em média - 91%.

Durante os 30 min subsequentes, nos 7 cães do grupo-controle, não ocorreram alterações significativas na frequência cardíaca, na pressão arterial média, na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, no débito cardíaco ou no trabalho sistólico (tab. I). Do mesmo modo, o CSdf e a ΔC permaneceram inalterados (tab. II). O balanço de lactato também não se modificou significativamente, sendo 68% ao final da observação.

B. Efeitos da ouabaína durante isquemia miocárdica

1. **Efeitos hemodinâmicos sistêmicos** - Na tabela I, mostram-se os efeitos da oclusão coronária e os subsequentes à administração da ouabaína. A oclusão coronária produziu pequenas reduções na pressão arterial média e no débito cardíaco as quais foram estatisticamente significantes. Observou-se também um

Tabela I - Efeitos sistêmicos da ouabaína e do propranolol.

	Grupo Controle (7)			Grupo Ouabaína (6)			Grupo Propranolol (6)		
	Controle	Isquemia		Controle	Isquemia		Controle	Isquemia	
		10 min	25-30 min		Pré	Pós		Pré	pós
FC	128,1	117,4	115,4	103,8	102,0	98,6	143,3	134,7	112,0 *
bpm	± 10,3	± 9,0	± 9,2	± 8,3	± 7,4	± 5,7	± 7,7	± 6,3	± 5,2
P _A	90,3	82,3	81,4	98,0	84,5	86,0	88,8	88,5	72,5 **
mmHg	± 7,2	± 6,2	± 5,7	± 9,3	± 10,5	± 12,5	± 6,9	± 9,1	± 8,0
PDFVE	5,6	9,6	8,4	6,8	7,5	6,3	5,3	5,2	7,0 *
mmHg	± 0,4	± 1,8	± 1,8	± 0,5	± 1,0	± 0,8	± 0,8	± 1,3	± 1,4
DC	1,8	1,4	1,9	1,9	1,8	1,9	1,8	2,0	1,2 **
l/min	± 0,2	± 0,2	± 0,2	± 0,3	± 0,2	± 0,2	± 0,3	± 0,5	± 0,3

Os valores são média e desvio-padrão da média. FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial média; PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; DC = débito cardíaco; Pré = antes da administração de dopamina; Pós = após a droga; ** = P < 0,05 pré vs pós.

Tabela II - Efeitos da ouabaína e do propranolol no miocárdio com isquemia regional.

	Grupo Controle (7)			Grupo Ouabaína (6)			Grupo Propranolol (6)		
	Controle	Isquemia (% controle)		Controle	Isquemia (% C)		Controle	Isquemia	
		10 min	25-30 min		Pré	Pós		Pré	pós
CSDf	12,3	114,5	111,3	14,5	111,4	105,4	13,1	104,1	105,8
mm	± 0,6	± 6,1	± 6,2	± 1,1	± 6,3	± 6,2	± 0,8	± 1,4	± 1,4
ACSdf	9,2	28,5	30,9	14,7	47,3	52,3	5,7	59,3	55,0
mm	± 1,6	± 12,9	± 14,2	± 4,3	± 14,5	± 17,4	± 1,1	± 13,0	± 10,6

Os valores são média e desvio-padrão da média. Csdif = comprimento segmentar diastólico final; ACSdf = contração segmentar durante a fase de ejeção, corrigido para CSdf; * = P < 0,05 vs controle; ** = P < 0,05 vs Pré.

aumento mínimo na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Não houve alteração na frequência cardíaca. No entanto, a disfunção segmentar foi evidente: o comprimento CSdf aumentou em média 11,4% (P < 0,05) e a ΔC aumentou em 3 cães, não se modificou em 1 e diminuiu em 2. Em vista dessa variabilidade, os valores médios praticamente não se modificaram.

Na figura 1, mostram-se os efeitos da ouabaína sobre os valores médios. Na dose de 0,02 mg/kg, não se observaram alterações consistentes na frequência cardíaca, na pressão arterial média, na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo ou no débito cardíaco. Em 3 cães, o débito cardíaco aumentou significativamente, mas nos outros animais, o débito cardíaco diminuiu em graus variáveis.

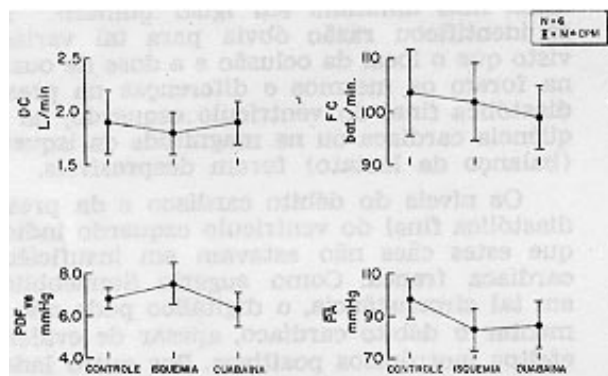


Fig. 1 - Efeitos sistêmicos da ouabaína. DC = débito cardíaco; FC = frequência cardíaca; PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; PA = pressão arterial média. M + DPM = média + desvio padrão da média.

2. Efeitos sobre o miocárdio isquêmico - Os efeitos da ouabaína sobre a função mecânica do miocárdio isquêmico são mostrados na tabela II e figura 2. O único efeito

significativo induzido pela ouabaína foi a redução no CSdf de 111,4 a 105,4% (P < 0,0125) do valor controle; a ΔC aumentou em 3 cães, não se modificou em 1 e diminuiu em 2. Em vista dessa variabilidade, os valores médios praticamente não se modificaram.

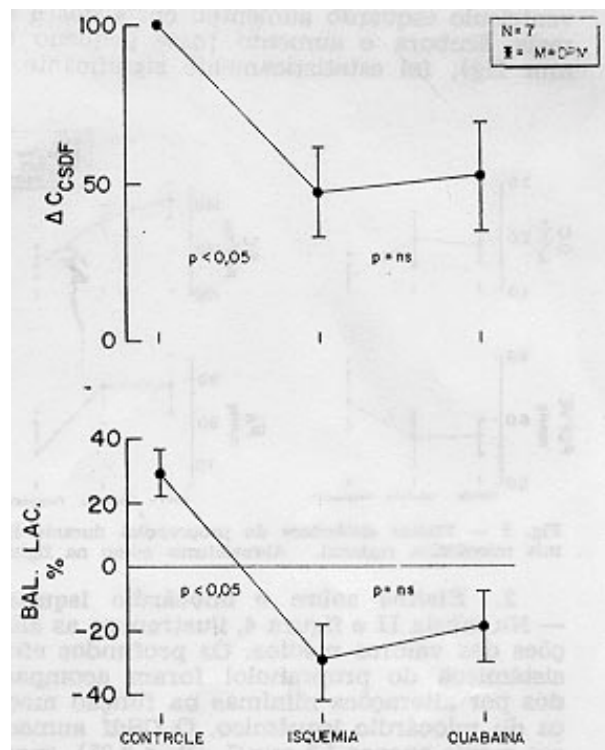


Fig. 2 - Efeitos da ouabaína sobre a função mecânica e o metabolismo do miocárdio isquêmico regional. ΔC = contração segmentar durante fase de ejeção do ventrículo esquerdo, corrigido para comprimento segmentar diastólico final (CSdf). Bal. Lac. = balanço de lactato regional. Ver pormenores no texto.

Os efeitos sobre o balanço de lactato foram também inconstantes (tab. II, fig. 2). Assim, dos 5 animais com balanço de lactato negativo, houve melhoria em 3, deterioração em 1 e ausência de alterações no outro. Entre os 2 animais com redução de extração de lactato, um melhorou e outro não se modificou. Embora o valor médio do balanço de lactato para o grupo todo tenha diminuído de -29,9 a 18,8%, essa alteração não foi significativa (fig. 2).

C. Efeitos dos propranolol durante isquemia miocárdica

1. Efeitos hemodinâmicos sistêmicos - Nesses animais, a oclusão coronária não produziu efeitos significativos, a julgar pelas alterações na frequência cardíaca, pressão arterial média ou débito cardíaco (tab. I). No entanto, a oclusão produziu discinesia segmentar evidente, indicada pelo aumento médio de 4,1% (P < 0,05) no CSdf e pela diminuição da ΔC segmentar para 59,3% (P < 0,05) do valor controle. Ao mesmo tempo, a extração do lactato diminuiu ou transformou-se em produção em todos os animais, sendo a média -10,3% aos 10 min de isquemia (tab. II).

Ilustram-se efeitos sistêmicos na figura 3. Na dose de 0,06 mg/kg, o propranolol reduziu a frequência cardíaca e a pressão arterial média em 6 cães. A frequência cardíaca diminuiu em média de 22,7 bpm (P < 0,025) e a pressão arterial média 16,6 mm Hg (P < 0,0125). O débito cardíaco foi reduzido em 5 cães e permaneceu inalterado em 1. A diminuição do débito cardíaco foi em média, 0,81 l/min (P < 0,025). Simultaneamente a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumentou em 4 dos 6 animais. Embora o aumento fosse pequeno (1,8 mm Hg), foi estatisticamente significativo.

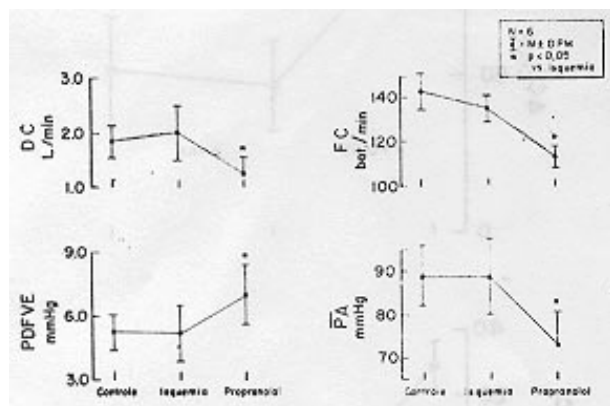


Fig. 3 - Efeitos sistêmicos do propranolol durante isquemia miocárdica regional. Abreviaturas como na figura 1.

2. Efeitos sobre o miocárdio isquêmico - Na tabela II e figura 4, ilustram-se as alterações dos valores médios. Os profundos efeitos sistêmicos do propranolol foram acompanhados por alterações mínimas na função mecânica do miocárdio isquêmico. O CSdf aumentou em média apenas 1,7 mm% (P < 0,05), enquanto nenhuma alteração significativa ocorreu na ΔC durante o período de ejeção.

Em 2 animais, nos quais o balanço de lactato era negativo, a produção de lactato diminuiu

significativamente. A extração de lactato aumentou em 3 cães nos quais a extração era menor do que 20% e permaneceu inalterada em 1 animal que apresentava balanço de lactato dentro dos limites normais apesar de discinesia regional severa. Assim, houve melhora em 5 dos 6 cães e a média do balanço passou de negativa (-10,3%) a positiva (4,2%), sendo a alteração significativa.

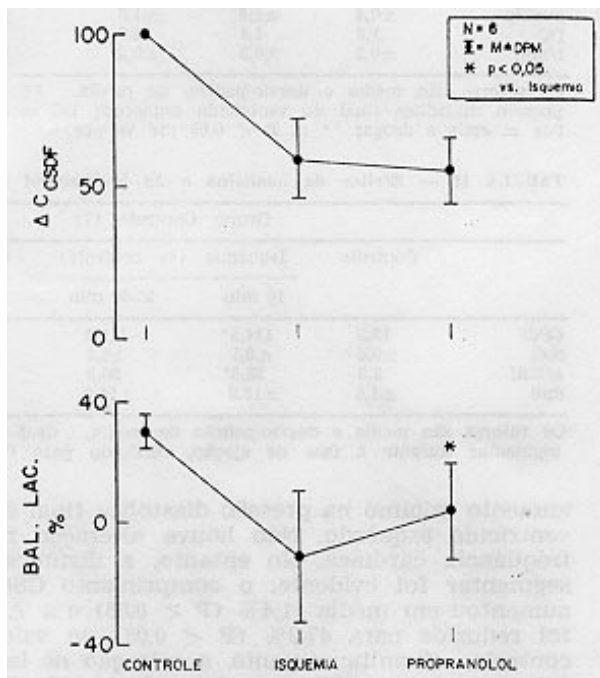


Fig. 4 - Efeitos do propranolol sobre a função mecânica e o metabolismo do miocárdio isquêmico regional. Abreviaturas como na figura 2.

Discussão

Efeitos da ouabaína

Em nossa investigação, obtivemos efeitos hemodinâmicos sistêmicos pouco expressivos e notamos considerável variação individual. Assim, o débito cardíaco aumentou em três animais, mas diminuiu em igual número. Não se identificou razão óbvia para tal variação, visto que o local da oclusão e a dose de ouabaína foram os mesmos e diferenças na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo na frequência cardíaca ou na magnitude da isquemia (balanço de lactato) foram desprezíveis.

Os níveis do débito cardíaco e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo indicam que estes cães não estavam em insuficiência cardíaca franca. Como sugeriu Sonnenblick³, em tal circunstância, o digitalico pode não aumentar o débito cardíaco, apesar de evidentes efeitos inotrópicos positivos. Por outro lado, a ouabaína foi administrada apenas 10 min após a indução de isquemia. Têm sugerido que, nas fases iniciais do infarto, o digitalico é menos eficiente do que em fases posteriores. Assim, Kumar e col.²⁰ não observaram aumento da função cardíaca pela estrofantidina em cães conscientes, uma hora após o infarto agudo. No entanto, 7 dias depois, durante a fase de cicatrização, a acetilestrofantidina produziu re-

dução na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e aumento no volume sistólico e no débito cardíaco. Portanto, nossos achados acrescentam argumentos favoráveis ao ponto de vista de que o digitálico, durante a isquemia miocárdica aguda, tem efeitos apenas moderados e é inconstante em melhorar a função cardíaca global.

O efeito do digitálico sobre o consumo de oxigênio e a extensão da isquemia são complexos. Aceita-se em geral, que os efeitos do digitálico sobre o miocárdio isquêmico dependem do estado funcional do coração como um todo. Assim, na presença de insuficiência ventricular, a redução no volume ventricular e na frequência cardíaca, produzidas pela droga, ultrapassariam o aumento no consumo de oxigênio secundário ao aumento da contratilidade miocárdica²¹. A combinação desses efeitos permitiria a melhoria no balanço oferta/demanda de oxigênio, possivelmente, diminuiria a extensão da isquemia. Na ausência de insuficiência cardíaca, o inverso ocorreria e, conseqüentemente, um aumento na isquemia miocárdica poderia ser esperado.

Assim, quando a ouabaína foi administrada a cães com oclusão de um pequeno ramo da artéria coronária descendente anterior e sem sinais de insuficiência cardíaca, verificou-se que a extensão da área isquêmica aumentou, segundo medidas feitas pelo método do mapeamento epicárdico²². Tal extensão foi atribuída aos efeitos inotrópicos positivos da droga, a qual, presumivelmente, aumentou o consumo de oxigênio miocárdico. No entanto, quando experiências semelhantes foram conduzidas em cães nos quais se induziu insuficiência cardíaca com propranolol, observou-se diminuição na extensão da área isquêmica²³. Nossos resultados são mais condizentes com essas últimas observações, pois, deterioração na extração de lactato foi observada em apenas 1 dos 7 cães.

A explicação da melhoria no balanço de lactato em alguns cães, invocando os efeitos sobre as determinantes do consumo e demanda de oxigênio miocárdio, não é clara, pois as alterações na frequência cardíaca, pressão diastólica final e pressão arterial foram de pequena magnitude. Na zona isquêmica no entanto, houve redução significativa do CSdf. Tal efeito poderia ter reduzido a tensão local da parede ventricular e, portanto, diminuído a demanda de oxigênio a ponto de possibilitar a redução na isquemia.

Estudos do efeito do digitálico sobre o tamanho do infarto agudo em pacientes foram realizados usando-se a técnica enzimática da creatinofosfoquinase (CPK) para medir o infarto². Em 30 pacientes, a maioria pertencente a classe I e II de Killip, que receberam ouabaína 11-15 horas após o início da dor precordial, notou-se aumento da concentração plasmática de CPK. Embora tais resultados sugiram um efeito deletério do digitálico por falta de informação a respeito da mortalidade, torna-se difícil uma interpretação completa desses resultados.

Em resumo, os achados da presente investigação justificam a conclusão de que o digitálico tem efeitos hemodinâmicos moderados durante o infarto agudo do

miocárdio na ausência de insuficiência cardíaca declarada, enquanto que os efeitos sobre o miocárdio isquêmico são caracterizados por pequena melhoria. Os efeitos hemodinâmicos moderados do digitálico sugerem que o papel dessa droga ficaria reservado aos casos nos quais a isquemia miocárdica induz insuficiência ventricular.

Efeitos do propranolol

Em 1965, Snow²⁴ relatou uma redução significativa na mortalidade entre 52 pacientes com infarto agudo do miocárdio que haviam sido tratados com propranolol, em comparação com 55 doentes do grupo controle. Estudos subseqüentes²⁵⁻²⁷, utilizando procedimento duplamente cego, não confirmaram essa experiência inicial.

Mais recentemente, mostrou-se, em estudos experimentais em cães submetidos à oclusão aguda, que o bloqueio beta-adrenérgico diminui o tamanho da área de infarto²²⁻²⁸ e melhora o metabolismo regional²⁷.

Mais tarde, Müller e col.¹³, estudando pacientes com infarto agudo e usando técnicas mais sofisticadas observaram que o propranolol, em doses de 0,1 mg/kg, dado nas primeiras 8 horas de admissão ao hospital, diminuiu o débito cardíaco a pressão arterial média e a frequência cardíaca produziu alterações mínimas na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e, o que é mais importante, diminuiu o consumo de oxigênio do miocárdio, a extração de oxigênio e melhorou a extração de lactato de modo significativo em vários casos. No entanto, o tamanho do infarto não foi medido e a mortalidade não foi analisada nesse estudo. Resultados semelhantes tinham sido obtidos anteriormente por Amsterdam em estudo preliminar³⁰.

Na presente investigação, os efeitos sistêmicos do propranolol consistiram na redução significativa da frequência cardíaca, pressão arterial média e débito cardíaco enquanto que a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumentou menos de 2 mmHg. Portanto, nossos resultados confirmam as experiências anteriores^{13,27}. A consistência com que tais alterações têm sido observadas, tanto em animais de experimentação quanto no homem serve para alertar-nos sobre a possibilidade de precipitar insuficiência circulatória aguda em pacientes com reserva cardíaca limitada.

Os efeitos do propranolol sobre o miocárdio isquêmico foram caracterizados por alterações hemodinâmicas mínimas e uma melhoria significativa na extração de lactato. A ausência de deterioração importante na função mecânica do miocárdio isquêmico na presença de um agente inotrópico negativo como o propranolol não chega a surpreender, pois o segmento isquêmico já estava substancialmente deprimido pela oclusão coronária e uma deterioração adicional seria improvável. Resultados semelhantes foram obtidos por Theroux e col.¹³, que mediram a função segmentar isquêmica, usando cristais "ultra-sônicos" implantados na parede ventricular em cães acordados e observaram que a função regional do segmento isquêmico não se alterou sob a influência de propranolol.

O efeito metabólico do propranolol caracterizou-se por uma melhoria significativa na extração regional de lactato, sendo interpretada como indicativa de redução na severidade da isquemia^{32,33}. Embora não se tenha obtido medidas diretas de fluxo sanguíneo na área isquêmica, a pressão arterial e a frequência cardíaca diminuíram, tornando improvável que a perfusão na zona isquêmica tenha aumentado. Portanto, praticamente exclui-se um efeito por diluição secundário ao aumento de melhoria no balanço de lactato.

Vários mecanismos envolvidos na redução da produção do lactato pelo propranolol são provavelmente relacionados com as alterações dos componentes da oferta e demanda de oxigênio miocárdico. De um lado a diminuição na frequência cardíaca e na pressão arterial, induzidas pelo propranolol, contribuem para reduzir o consumo de oxigênio miocárdico²¹ e portanto, tendem a melhorar o balanço entre a oferta e a demanda. De outro lado, a redução da pressão arterial em si mesma, diminui a pressão de perfusão coronária e, conseqüentemente, a oferta de oxigênio. Este efeito favoreceria o desequilíbrio de oxigênio. Um aumento na demanda de oxigênio secundário ao aumento na pressão diastólica, final de ventrículo esquerdo e comprimento segmentar não tem importância prática em nosso estudo, desde que tais alterações foram numericamente insignificantes. Portanto, na ausência de medidas diretas do fluxo coronário que permitiriam quantificar a redução na oferta de oxigênio interpreta-se a melhoria na extração de lactato como indicativa de que a redução no consumo de oxigênio excedeu à diminuição na oferta, resultando no alívio da isquemia.

Os nossos resultados são concordantes com os achados em pacientes estudados por Müller e col.¹³, bem como os de Brachfeld³³ em preparação isolada de corações de rato. Maroko e col.²², Libby e col.²⁸ e Haneda e col.²⁹, que utilizaram mapas de segmento ST² para medir a extensão da área isquêmica também observaram que o propranolol e pronetalol diminuem a severidade da isquemia.

Finalmente a hipótese de que os efeitos sobre a função mecânica, metabolismo regional e/ou manifestações eletrocardiográficas, na verdade, representam proteção do miocárdio isquêmico pelo propranolol é substanciada pelos estudos anátomo-patológicos de Sommers e Jennings³⁴ e Reimer e col.³⁵. Esses autores documentaram diminuição da área de necrose, produzida por oclusões, coronárias de 20 e 40 min de duração em cães tratados com propranolol.

Além das alterações nas determinantes do consumo de oxigênio miocárdico mencionadas acima, efeitos adicionais do propranolol têm sido demonstrados durante isquemia miocárdica. Assim Brachfeld³³ encontrou diminuição da depleção de fosfato de creatina e, portanto, melhoria bioenergética durante a isquemia em corações isolados de ratos. Becker e col³⁶, Becker e Pitt³⁷ e Pitt e Craven³⁸, utilizando microesferas radioativas observaram aumento da relação fluxo coronário endocárdico/fluxo epicárdico

induzido por propranolol, sugerindo melhoria na perfusão da zona isquêmica. Um efeito estabilizador sobre a membrana celular foi também observado³⁹. Além disso, o propranolol inibe a captação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático isolado⁴⁰ e a estimulação beta-adrenérgica da fosforilase⁴¹, reduz a captação e utilização de ácidos graxos livres^{42,43}, o que torna o miocárdio mais dependente em carboidratos como fonte de energia⁴⁴.

Embora os efeitos desses vários mecanismos não possam ser examinados em nosso modelo experimental, é provável que os efeitos totais do propranolol dependam da combinação de efeitos mecânicos sobre as determinantes da oferta e demanda de oxigênio e de eventos subcelulares, possivelmente ligados a receptores beta-adrenérgicos.

Em conclusão, embora os mecanismos de ação não estejam definidos os resultados de nossa investigação sugerem que o uso de propranolol durante isquemia aguda melhora o metabolismo da área isquêmica, sem piorar significativamente a disfunção mecânica e, portanto, pode contribuir para proteger o miocárdio isquêmico.

Summary

Hemodynamic and metabolic effect of intravenous ouabain and propranolol were assessed in dogs with acute coronary occlusion. Cardiac output was measured with an electromagnetic flowmeter in the aorta. Regional myocardial function was measured with Whitney gauges sutured to the epicardial surface. Regional lactate extraction was assessed by cannulating the regional cardiac vein.

Ouabain did not significantly affect blood pressure, heart rate, cardiac output or shortening of the ischemic myocardium; however, it decreased the end diastolic length in the ischemic area. Lactate extraction was not significantly altered by ouabain.

In contrast, propranolol decreased heart rate markedly, arterial pressure and cardiac output but had little effect on left ventricular end diastolic pressure. In the ischemic myocardium, while mechanical function was not effected, the lactate balance changed from negative to positive, indicating reduction in the severity of ischemia.

In conclusion, ouabain failed to improve global or regional mechanical function and did not affect the magnitude or ischemia. Propranolol, on the other hand, decreased global cardiac function, but did not affect regional mechanical function and reduced ischemia thus protecting the myocardium.

Referências

1. Braunwald, E.; Bloodwell, R. D.; Goldberg, L. I.; Morrow, A. G. - Studies on digitalis: IV. Observations in man on the effects of digitalis preparations on the contractility of the nonfailing heart and total vascular resistance. *J. Clin. Invest.* 40: 52, 1961.
2. Mason, D. T.; Braunwald, E. - Studies on digitalis: IX. Effects of ouabain on the nonfailing human heart. *J. Clin. Invest.* 42: 1105, 1963.
3. Sonnenblick, E. H.; Williams, J. F.; Glick, G.; Mason, D. T.; Braunwald, E. - Studies on digitalis:

- XV. Effects of cardiac glycosides on myocardial force - velocity relations in the non failing human heart. *Circulation*, 34: 532, 1966.
4. Sarnoff, S. J.; Gilmore, J. R.; Wallace, A. G.; Skinner, N. S., Jr.; Mitchell, J. H.; Dagget, W. M. - Effect of acetyl-strophanthidin therapy on cardiac dynamics, oxygen consumption and efficiency in the isolated heart with and without hypoxia. *Am. J. Med.* 37: 3, 1964.
5. Donlon, J. V.; Yu, P. N. - Cardiovascular response of hypoxic myocardium to acetyl strophanthidin. *Am. Heart J.* 78: 238, 1969.
6. Lip, H.; Denes, P.; Gambetta, M. - Hemodynamic effects of intravenous digoxin in acute myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.* 76: 865, 1972.
7. Lipp, H.; Denes, P.; Gambetta, M. - Hemodynamic response to acute intravenous digoxin in patients with recent myocardial infarction and coronary insufficiency with and without heart failure. *Chest*, 63: 862, 1973.
8. Ratshin, R. A.; Russel, R. O. Jr.; Kaymakcalan, S. - The effects of digoxin of left ventricular performance in myocardial infarction and cardiogenic shock. *Clin. Res.* 19: 335, 1971.
9. Arnold, B. S.; Byrd, C. R.; Meister, W.; Melmon, K.; Cheillin, D. M.; Bristow, J. D.; Parmley, W. W.; Chatterjee, K. - Longterm digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure. *N. Eng. J. Med.* 303: 1443, 1980.
10. Hodges, M.; Friesinger, G. C.; Riggins, R. C. K. - Effects of intravenously administered digoxin on mild left ventricular failure in acute myocardial infarction in man. *Am. J. Cardiol.* 29: 749, 1972.
11. Cohn, J. N.; Tristani F. E.; Katri, I. M. - Cardiac and peripheral vascular effects of digitalis in clinical cardiogenic shock. *Am. Heart J.* 78: 318, 1979.
12. Varonkov, Y.; Shell, E. W.; Smirnov, V.; Gukovsky, Chazov, I. E. - Augmentation of serum CPK activity by digitalis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 55: 719, 1977.
13. Müller, H.; Ayres, S. M.; Religa, A.; Evans, R. G. - Propranolol in the treatment of acute myocardial infarction. Effect on myocardial oxygenation and hemodynamics. *Circulation*, 49: 1078, 1974.
14. Peter, T.; Norris, R. M.; Clark, E. D. et al. - Reduction of enzyme levels by propranolol after acute myocardial infarction. *Circulation*, 57: 1091, 1978.
15. Cairns, J. A.; Klassen, G. A. - Intravenous propranolol therapy for acute myocardial infarction in man - Hemodynamic and serial creatine kinase assessment. *Chest*, 79: 277, 1981.
16. Gold, H. K.; Leinbach, A. C.; Maroko, P. R. - Propranolol induced reduction of signs of ischemic injury during acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 38: 689, 1976.
17. Forrester, J. S.; Tyberg, J. V.; Wyatt, H. L.; Goldner, S.; Parmley, W. W.; Swan, H. J. C. - Pressure length-loop: A new method for simultaneous measurement of segmental and total cardiac function. *J. Appl. Physiol.* 37: 771, 1974.
18. Da Luz, P. L.; Forrester, J. S.; Wyatt, H. L. et al. - Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium. *Circulation*, 52: 400, 1975.
19. Marbach, E. P.; Weill, M. H. - Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate: use and significance of metaphosphoric acid as a common precipitant. *Clin. Chem.* 13: 314, 1976.
20. Kumar, R.; Hood, W. B., Jr.; Joison, J.; Gilmour, D. P.; Norman, J. C.; Abelman, W. H. - Experimental myocardial infarction: VI. Efficacy and toxicity of digitalis in acute and healing phase in intact conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 49: 358, 1970.
21. Braunwald, E. - Control of myocardial oxygen consumption. Physiologic and clinical considerations. *Am. J. Cardiol.* 27: 416, 1971.
22. Maroko, P. R.; Kjekshus, J. H.; Sobel, B. E.; Watanabe, T.; Covell, J. W.; Ross, J., Jr.; Braunwald, E. - Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion. *Circulation*, 43: 67, 1971.
23. Watanabe, T.; Covell, J. W.; Maroko, P. R.; Braunwald, E.; Ross, J., Jr. - The effects of increased arterial pressure and positive inotropic agents on the severity of myocardial ischemia in the acutely depressed heart. *Am. J. Cardiol.* 0: 371, 1972.
24. Snow, P. J. D. - Treatment of acute myocardial infarction with propranolol. *Am. J. Cardiol.* 18: 458, 1966.
25. Balgon, R.; Jewitt, D. E.; Davies, J. P. H., Oram, S. - A controlled trial of propranolol in acute myocardial infarction. *Lancet*, 2: 917, 1966.
26. Clausen, J.; Felby, M.; Jorgensen, F. S.; Nielsom, B. L.; Roin, J.; Strange, B. - Absence of prophylactic effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet*, 2: 920, 1966.
27. Bay, G.; Lund-Larsen, P.; Lorensten, E.; Silvertssen, E. - Hemodynamic effects of propranolol in acute myocardial infarction. *Br. Med. J.* 1: 141, 1967.
28. Libby, P.; Maroko, P. R.; Covell, J. W.; Malloch, C. I.; Ross, J. Jr.; Braunwald, E. - The effects of practolol on left ventricular function and infarct size following acute experimental coronary occlusion. *Clin. Res.* 19: 116, 1971.
29. Haneda, T.; Ganz, W. - Metabolic effects of propranolol in the ischemic myocardium studied by regional sampling (abstr). *Circulation*, 48 (suppl. IV): 174, 1973.
30. Amsterdam, E. A.; Hilliard, G.; Williams, D. O.; Caudill, C.; Vimara, L.; Massumi, R. A.; Mason, D. T. - Hemodynamic effects of propranolol in acute myocardial infarction (abstr). *Circulation*, 48 (suppl. IV): 138, 1973.
31. Theroux, P.; Ross, J., Jr.; Franklin, D.; Kemper, W. S.; Sasayama, S. - Regional myocardial function in the conscious dog during acute coronary occlusion and response to morphine, propranolol, nitroglycerin and lidocaine. *Circulation*, 53: 302, 1972.
32. Karlson, J.; Templeton, G. H.; Willerson, J. T. - Relationship between epicardial ST segment changes and myocardial metabolism during acute coronary insufficiency. *Circ. Res.* 32: 725, 1973.
33. Brachfeld, N. - Metabolic evaluation of agents designed to protect the ischemic myocardium. and to reduce infarct size. *Am. J. Cardiol* 31: 528, 1976.
34. Sommers, H. M.; Jennings, R. B. - Ventricular fibrillation and myocardial necrosis after transient ischemia. Effect of treatment with oxygen, procainamide, reserpine and propranolol. *Arch. Intern. Med.* 129: 780, 1972.
35. Reimer, K. A.; Rasmussen, M. M.; Jennings, R. B. - Reduction by propranolol of myocardial necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. *Circ. Res.* 33: 353, 1973.
36. Becker, L. C.; Fortuin, N. J.; Pitt, B. - Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ. Res.* 28: 263, 1971.
37. Becker, L.; Pitt, B. - Regional myocardial blood flow, ischemia and antianginal drugs. *Ann. Clin. Res.* 3: 353, 1971.
38. Pitt, B.; Carven, P. - Effects of propranolol on regional myocardial blood flow in acute ischemia. *Cardiovasc. Res.* 4: 176, 1970.
39. Kupersmith, J.; Shiang, H.; Litwak, R. S.; Herman, M. V. - Electrophysiological and antiarrhythmic effects of propranolol in canine acute myocardial ischemia. *Circ. Res.* 38: 302, 1976.
40. Hess, M. L.; Briggs, F. N.; Shinebourne, E.; Hamer, J. - Effect of adrenergic blocking agents on the calcium pump of the fragmented cardiac sarcoplasmic reticulum. *Nature*, 220: 79, 1968.
41. Wollenberger, A.; Krause, E. G.; Heler, G. - Stimulation of 3', 5' - cyclic AMP formation in dog myocardium following arrest of blood flow. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 36: 664, 1969.
42. Marchetti, G.; Merlo, L.; Nosedà, V. - Myocardial uptake of free fatty acids and carbohydrate after beta-adrenergic blockade. *Am. J. Cardiol.* 22: 370, 1968.
43. Master, T. N.; Claviano, V. V. - Effects of norepinephrine and propranolol on myocardial subcellular distribution of triglycerides and free fatty acids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 182: 246, 1972.
44. Nakamura, R. - Effects of adrenaline and cyanide on myocardial fatty acid metabolism. *Kumamoto Med. J.* 24: 10, 1971.