

DESEMPENHO CARDÍACO E RESPOSTA HEMODINÂMICA SOB AÇÃO DO ISOPROTERENOL E D-ISOSORBITOL EM PORTADORES DE MIOCARDIOPATIA DILATADA

NORIVAL ROMÃO, GEORGE EDUARDO COELHO WEAVER, CLÁUDIO ALBERTO FELDMAN, LUIZ CARLOS ESPÍNDOLA ANSELMO, KLERMAN WANDERLEY LOPES, CANDITIO DRUMOND NETO, NELSON BOTELHO REIS.

Os autores estudaram o desempenho cardíaco de 36 pacientes com miocardiopatia dilatada (MD) através de cateterismo e cineventriculografia esquerda, estabelecendo relação com grupo normal. Foi verificado que o VSF é mais sensível e melhor que a FE como indicador da presença e grau da disfunção sistólica. Foram utilizados isoproterenol (IP) (18 pacientes) e D-isosorbitol (IS) (18 pacientes) na avaliação da resposta hemodinâmica da MD. Verificaram-se respostas equivalentes com as duas substâncias tais como: 1—diminuição do VSF e da Pd2; 2—aumento do VSE e da FE. Os índices de contratilidade do VE,

no entanto, apresentaram respostas diferentes com as duas substâncias: 1—com o IP houve aumento do pico da dp/dt e da dp/dt PI 45 mmHg; 2—com o IS não houve variação. Os autores concluem que: 1— O Isoproterenol ou drogas similares podem ser utilizados na sala de cateterismo cardíaco para avaliar a reserva contrátil do miocárdio; 2— o D-isosorbitol pode ser utilizado no tratamento ambulatorial da MD por melhorar a função ventricular através de uma tendência à normalização de relação pressão-volume intracardiaca.

Arq. Bras. Cardiol. 53/5: 271-274—Novembro 1989

A miocardiopatia dilatada (MD), de etiologia desconhecida, apresenta quadro sindrômico em que predomina o aumento das cavidades cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva em alguma fase evolutiva da doença. A MD pode constituir o final comum de várias formas de agressão miocárdica que podem derivar de um amplo espectro de causas tóxicas, metabólicas e infecciosas¹. A progressiva deterioração da função cardíaca em consequência das seqüelas da agressão miocárdica, determina na maioria dos pacientes evolução fatal, após o início dos sintomas, em período de 2 a 4 anos^{2,3}, mesmo sob tratamento com digital e/ou diuréticos. Nos últimos anos, novas drogas, que alteram principalmente a pré e pós-carga, foram acrescentadas ao arsenal terapêutico, podendo modificar a evolução natural dos pacientes.

No presente trabalho estudou-se a função cardíaca na MD assim como a sua resposta à administração de substâncias durante o cateterismo cardíaco diagnóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados em seqüência 36 pacientes (15

homens e 21 mulheres) com idade média de 37 ± 13 (14 a 59) anos, que segundo os critérios clássicos^{1,2} eram portadores de MD, através do cateterismo cardíaco direito e esquerdo e cineangiogramia. Foram registradas todas as pressões intracardiacas, a 1ª derivada de pressão do ventrículo esquerdo (dp/dt) e realizada a cineventriculografia esquerda em oblíqua anterior direita (OAD) a 30 graus em condições basses. Os registros de pressão e a cineventriculografia esquerda foram repetidos após 5 a 10 min de infusão endovenosa de isoproterenol (IP) em 18 pacientes, na dose de 2 a 4 mg/min e da administração sublingual de 10 mg de D-isosorbitol (IS) em outros 18 pacientes.

Foram calculados os volumes do ventrículo esquerdo (VE) pelo método de Sandler e Dodge⁴ para um só plano. Utilizou-se assim a fórmula: volume calculado = p x diâmetro longitudinal x diâmetro transversal^{2/6} x fator de magnificação³ ($VC = p \cdot DL \cdot DT^2/6 \cdot FM^3$). O FM introduzido na fórmula corrigiu a magnificação do raio X e a distorção dos raios não paralelos e teve um valor médio na nossa aparelhagem de 1,7. Os diâmetros transversos foram obtidos através da fórmula $DT = 4 \times \text{área planimetrada} / p \cdot DL$. O volume real (V) do VE foi obtido pela equação de regressão

Trabalho realizado no Centro de Investigações Cardiológicas e 6ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Serviço do Dr. Nelson Botelho Reis.

de Kassers onde $V = VC. 0,788 + 8,4 \text{ cm}^3$ e a massa do VE foi calculada pelo método de Rackley⁶ que utiliza a espessura diastólica da parede ventricular. Foram estudados o volume diastólico final (VDF), o volume sistólico final (VSF), o volume sistólico ejetado (VSE), a fração de ejeção (FE), a massa, a pressão diastólica final (Pd2), o pico da dp/dt e a dp/dt à pressão isovolumétrica comum de 45 mmHg (dp/dt PI 45) do VE. Estes valores na MD foram comparados com os valores de 10 pacientes considerados normais, que eram portadores de dor precordial atípica, com ECG basal normal, ECG de esforço inconclusivo, sem sintomas ou sinais de outra doença cardiovascular e cuja cinecoronariografia e ventriculografia não mostraram anormalidades.

RESULTADOS

1) Em relação aos normais os pacientes com MD apresentaram as seguintes diferenças (tab. I): maior VDF ($p < 0,001$), maior VSF ($p < 0,001$), menor FE ($p < 0,001$), maior massa ($p < 0,001$) e maior Pd2 ($p < 0,001$). A frequência cardíaca média encontrada foi de 98 ± 23 bpm e não houve variação significativa do VSE, cujo valor foi igual a $85 \pm 28 \text{ cm}^3$.

2) Modificações com IP (tab. II): diminuição do VSF ($p < 0,05$) e da Pd2 ($p < 0,005$): aumento do VSE ($p < 0,25$) e da FE ($p < 0,005$). A tendência a aumento do VDF não foi significativa. Houve aumento significativo ($p < 0,001$) do pico da dp/dt e da dp/dt PI 45 (fig. 1).

3) Modificações com o IS (tab. II): diminuição do VSF e da Pd2 ($p < 0,005$); aumento do VSE ($p < 0,025$) e da FE ($p < 0,001$). A tendência à diminuição do VDF não foi significativa. Não houve variação significativa da tendência negativa do pico da dp/dt e da dp/dt PI 45 (fig. 1).

TABELA I - Dados hemodinâmicos de ventrículo esquerdo (médias) em 36 portadores de miocardiopatia dilatada (MD)

	MD	% Variação em Relação ao normal	$p < 0,05$
VDF (cm^3)	32 ± 123	+ 150,8	< 0,001
VSF (cm^3)	243 ± 119	+ 465,0	< 0,001
VSE (cm^3)	85 ± 28	- 2,3	NS
FE (%)	28 ± 13	- 58,8	< 0,001
MASSA (g)	315 ± 158	+ 131,6	< 0,001
Pd2 (mmHg)	27 ± 9	+ 145,5	< 0,001

VDF - volume diastólico final; VSF - volume sistólico final; VSE - volume sistólico ejetado; FE - fração de ejeção; Pd2 - pressão diastólica final; NS - não significativo.

DISCUSSÃO

As medidas volumétricas do VE realizadas através da cineangiocardiografia mostraram aspectos já conhecidos⁷, mas de particular interesse quando ana-

TABELA II - Dados hemodinâmicos de ventrículo esquerdo (médias) antes e após uso de D - isosorbitol (IS) e de isoproterenol (IP)

	Basal	IS	% Variação	Basal	IP	% Variação
VDF	349	318	-8,8	303	312	+ 3,2
(cm^3)	± 144	± 122	$p = \text{NS}$	± 97	± 105	$p = \text{NS}$
VSF	268	225	16,2217	197	- 9,4	
(cm^3)	± 140	± 205	$p < 0,005$	± 90	± 84	$p < 0,05$
VSE	80	93	+ 16,2	89	110	+ 23,8
(cm^3)	± 36	± 32	$p < 0,025$	± 32	± 40	$p < 0,025$
FE	15	13	+ 23,0	30	37	+ 22,8
(%)	± 15	± 13	$p < 0,001$	± 12	± 13	$p < 0,005$
Pd226	17	-36,2	27	18	- 34,2	
(mmHg)	± 9	± 9	$p < 0,001$	± 9	± 12	$p < 0,005$

VDF - volume diastólico final; VSF - volume sistólico final; VSE - volume sistólico ejetado; FE - fração de ejeção; Pd2 - pressão diastólica final; NS - não significativo

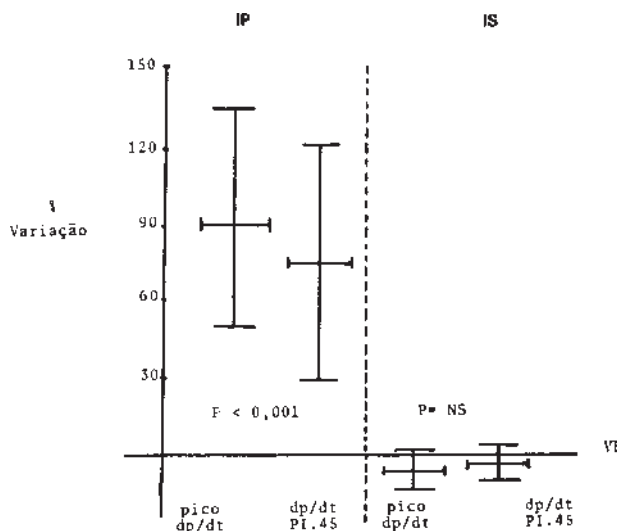


Fig. 1—Variação percentual de pico dp/dt e dp/dt de ventrículo esquerdo com uso de isoproterenol (IP) e de D-isosorbitol (IS).

lisados separadamente. Foram encontrados grandes aumentos de VDF quando comparados aos normais (tab. I), mas observamos modificações acentuadamente maior do VSF ou volume pós-sistólico do que os outros parâmetros. O VSF, cinco vezes maior que o normal, ao nosso ver, como veremos adiante, é parâmetro mais sensível que a FE como indicador da presença e do grau da disfunção sistólica na MD. No entanto, algumas vezes encontramos também importante grau de restrição diastólica na MD que pode ocorrer quando: 1—há pouca dilatação do VE, o que ocorre principalmente no início da doença; 2—o VE apresenta-se com hipertrofia concomitante; 3—o VE tenha alcançado o máximo de sua dilatação, como ocorre no final da doença.

O débito cardíaco (DC) está habitualmente reduzido na MD⁸. No entanto, nos pacientes considerados clinicamente compensados, o DC pode se apresentar normal ou até discretamente elevado. Isto ocorre porque, uma pequena movimentação diastólica-sistólica da parede de uma cavidade de grande volume, pode proporcionar VSE normal ou próximo do normal, como encontrado no nosso estudo ($85 \pm 28 \text{ cm}^3$). Como a frequência cardíaca (FC) está acima dos valores normais, em alguma fase evolutiva da doença, o DC encontra-se normal ou mesmo pouco elevado. Esta elevação da FC pode agravar a disfunção do VE, assim como pode precipitar a descompensação clínico-hemodinâmica, por aumentar o trabalho do VE e o consumo de oxigênio do miocárdio⁹. Como a FC nos nossos pacientes apresentou média de $98 \pm 23 \text{ bpm}$, poderíamos supor que no momento do cateterismo cardíaco, em condições de repouso, o DC estaria dentro da faixa da normalidade na maioria dos pacientes.

A FE na MD apresenta habitualmente os menores valores entre todas as cardiopatias⁷. Ao contrário da miocardiopatia isquêmica (MI), como a MD apresenta grande VDF, a FE, apesar de importantemente diminuída ($28 \pm 13\%$ ou -59% em nosso material) não tem tanta importância como índice de disfunção sistólica. Na MI, observe-se o VDF normal ou pouco aumentado, e o VSE quase sempre diminuído, o que implica em DC também diminuído. Logo, um mesmo valor diminuído da FE é mais grave na MI—onde representa índice de disfunção sistólica, de fato—do que na MD.

A massa do VE apresentou-se importantemente aumentada ($315 \pm 158\text{g}$) mais às custas do aumento do volume do VE do que da espessura diastólica da parede do VE. Na maioria dos pacientes, o valor médio desta espessura foi normal ($0,97 \pm 0,38 \text{ cm}$) sendo que somente 6 (16,6%) dos pacientes apresentaram-na aumentada, e de modo proporcionalmente maior do que o do VDF e da massa do VE. Este comportamento, segundo Goodwin², parece significar melhor prognóstico para os pacientes com MD.

O prognóstico da MD foi relacionado à idade (maior que 55 anos = 97% de mortalidade), à relação cárdio-torácica, (maior do que 0,55 = 86% de mortalidade), ao índice cardíaco menor do que $3,01/\text{min} \cdot \text{m}^2$ = 89% de mortalidade e à Pd2 do VE (maior do que 20 mmHg = 87% de mortalidade)³. A Pd2 apresentou em nosso material valor médio de $27 \pm 9 \text{ mmHg}$ o que permitiu concluir que a maioria dos pacientes estudados estava dentro de uma faixa de pior prognóstico.

A utilização de substâncias que tendem a melhorar o desempenho cardíaco na MD constitui rotina durante o cateterismo cardíaco em nosso Laboratório de Hemodinâmica e nos tem auxiliado a estimar a reserva cardíaca. As substâncias habitualmente por nós utilizadas, IP e IS, apresentam a vantagem de fácil administração e de atuação rápida. No nosso material, embora houvesse tendência do VDF a aumentar com

o IP e a diminuir com o IS, a modificação não foi significativa estatisticamente (tab. II). É interessante notar que tanto com o IP quanto com o IS, as variações significativas, do VSF, VSE, FE e Pd2 foram equivalentes. Assim, substâncias que reconhecidamente apresentam ações em locais diferentes produziram variações significativas equivalentes, o que expressam melhor desempenho cardíaco, tais como: diminuição do VSF e da Pd2 e aumento do VSE e da FE. No entanto, quando analisamos a variação dos índices de contratilidade do VE (pico da dp/dt e dp/dt a uma pressão isovolumétrica comum) verificamos que não existe esta equivalência de resposta. Assim, durante a atuação do IP houve um perceptível de variação do pico da dp/dt igual a 90 ± 38 e da dp/dt PI 45 igual a 75 ± 45 enquanto que durante a atuação do IS não houve variação significativa o que mostra que esta droga não interferiu com o estado contrátil do VE (fig. 1). Enquanto o IP atua mais no músculo do VE, aumentando intensamente a sua concentração, o IS atua predominantemente no conjunto da bomba ventricular esquerda diminuindo a pré-carga, através da diminuição do retorno venoso, acomodando maior quantidade de sangue no sistema venoso periférico. Tanto o IP como o IS, mesmo com atuações diferentes, também podem diminuir a resistência arterial periférica, que participaria como coadjuvante, facilitando a ejeção do VE. Este melhor desempenho do VE deverá ter, no entanto, gasto energético diferente quando se utiliza o IP ou o IS. Assim, enquanto o consumo do oxigênio permanece igual ou até diminuído com o IS¹⁰, ele se torna muito elevado durante a ação do IP¹¹. Isto tem importância prática definitiva. Na MD, por existir menor número de fibras viáveis, maior tensão da parede, através do aumento do raio da cavidade, durante toda a sístole, o consumo de oxigênio aumenta relativamente, por fibra cardíaca¹². Por isso, utilizamos o IP, em portadores de MD, durante um breve período do cateterismo cardíaco, somente com a finalidade de se avaliar a reserva contrátil do miocárdio¹³. Por outro lado, a resposta ao IS utilizado na sala de cateterismo poderá fornecer dados para definir o que esperar em cada paciente com MD no tratamento ambulatorial, já que o IS tende a normalizar a curva de relação pressão-volume intra-cardíaca¹³ podendo assim ser utilizado a longo prazo, sem efeito deletério ao desempenho cardíaco. Esta forma de atuação sobre a bomba cardíaca tem sido atualmente a linha de pensamento no tratamento da insuficiência cardíaca em MD aplicando-se substâncias que atuam menos no músculo cardíaco e mais na pré carga e pós-carga, com conseqüente diminuição das pressões veno-arterial pulmonar e sistêmica sem maior trabalho cardíaco e gasto energético.

SUMMARY

The authors studied cardiac performance of 36 patients with dilated cardiomyopathy through cardiac

catheterization and left ventriculography in comparison with a control group. It has been verified that the end systolic volume (ESV) is more sensitive than ejection fraction (EF) as an indicator of the presence and degree of systolic dysfunction. Isoproterenol (IP) (18 patients) and D-isosorbital (IS) (18 patients) have been used in the evaluation of hemodynamic response of DM. It has been verified equivalent responses such as: 1—decrease of ESV and end diastolic pressure (EDP); 2—increase of stroke volume and EF. The contractility indexes of left ventricle, however, showed different responses to the 2 substances: 1—with IP there was an increase of peak dp/dt and common peak isovolumetric pressure (CPIP 45 mmHg); 2—with IS there was no variation.

The authors conclude that: 1—IP or similar drugs may be used during cardiac catheterization to evaluate the contractile reserve of the myocardium; 2—IS may be used in ambulatorial treatment of DM to improve ventricular function through a tendency to normalize intracardiac pressure-volume relation.

REFERÊNCIAS

- Adelman AG, Wigle ED, Felderhof CH, Corrigan DM, Gilbert BW—Current concepts of primary cardiomyopathy. *Cardiovasc Med.* 2:495,1977.
- Goodwin JF—Congestive and hypertrophic cardiomyopathies—A decade of study. *Lancet*, 1:731, 1970.
- Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg, RO, Frye RL—The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 47:525,1981.
- Sandler H, Dodge HT—The use of single plane angiocardiograms for the calculation of the ventricle volume in man. *Am Heart J.* 75:325, 1968.
- Kasser IS, Kennedy JW—Measurement of left ventricular volumes in man by single cineangiography. *Invest Radiol*, 4:83, 1969.
- Rackley CE, Dodge HT, Johnston RR—A method for determining left ventricular mass in man. *Circulation*, 29:666,1964.
- Dodge HT, Baxley WA—Left ventricular volume and mass and their significance in heart disease. *Am J Cardiol*, 23:528, 1969.
- Kawai C, Takatsu T—Clinical and experimental studies on cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 293:592,1975.
- Waagstein F, Hjalmarsson A, Varnaukas E, Wallentin I—Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J.* 37:1022, 1976.
- Mason DT, Zelis R, Amsterdam EA—Actions of the nitrates on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption. Significance in the relief of angina pectoris. *Chest*, 59:296, 1971.
- Krasnov N, Rolett EL, Yurehak PM—Isoproterenol and cardiovascular performance. *Am J Med.* 37:514,1964.
- Bing RJ, Hammond MM, Handelsman JC, Powers SR, Spencer FC, Hapkenschiel JH, Kety SS—The measurement of coronary blood flow and efficiency of the left ventricle in man. *Am Heart J.* 38:1, 1949.
- Weaver GEC, Romão N, Soares RVG, Santiago EB, Anselmo LCE, Reis NB—Miocardiopatias congestivas: Avaliação hemodinâmica com utilização do dinitrato de dianidrosorbitol e do isoproterenol. *Arq Bras Cardiol*, 33 (supl.1):167, 1981.