

Uso precoce e tardio de dopamina após isquemia miocárdica

Early and late use of dopamine after myocardial ischemia

Ademar R. SOUZA¹, Marcos A. M. SILVA², Rubens R. ANDRADE², Reinaldo A. OLIVEIRA², Antônio S. MARTINS²

RBCCV 44205-699

Resumo

Objetivo: Avaliar os efeitos na função ventricular esquerda do uso precoce e tardio de dopamina, em modelo experimental de coração isolado.

Método: Foram utilizados 60 coelhos em modelo de coração isolado mantido por animal suporte. Um balão intraventricular foi locado no ventrículo esquerdo. Três grupos foram constituídos: grupo controle (GC); grupo que recebeu dopamina precoce (Dopa P) e grupo que recebeu dopamina tardia (após 20 minutos) (Dopa T). Foram realizadas leituras hemodinâmicas diretas e indiretas.

Resultados: Fluxo sanguíneo coronariano: GC (7,196 ± 1,275ml/min); Dopa P (9,477 ± 1,160ml/min); Dopa T (14,316 ± 2,308ml/min), com GC=Dopa P, GC ≠ Dopa T e Dopa P ≠ Dopa T. Primeira derivada temporal da pressão intraventricular (dp/dt+): GC (719,61 ± 127,53ml/min); Dopa P (719,61 ± 127,53ml/min); Dopa T (1431,60 ± 230,87ml/min), p<0,05, Dopa P ≠ Dopa T, GC=Dopa P e GC ≠ Dopa T. Primeira derivada temporal da pressão intraventricular negativa (dp/dt-): GC (469,85 ± 107,16mmHg/s); Dopa P (716,07 ± 215,66mmHg/s); Dopa T (931,24 ± 181,46mmHg/s), p<0,05,

Dopa P ≠ Dopa T ≠ GC. Delta V: GC (1,355 ± 0,2432ml); Dopa P (0,97 ± 0,3199ml); Dopa T (1,27 ± 0,2983ml), p>0,05, Dopa P=Dopa T=GC. Estresse sistólico desenvolvido: GC (27,273 ± 10,276g/cm²); Dopa P (55,219 ± 24,625g/cm²); Dopa T (79,152 ± 12,166g/cm²), Dopa P=Dopa T, Dopa P=GC e GC ≠ Dopa T. Dialdeído Malônico (MDA): GC (4,5 ± 0,527μmol/L); Dopa P (4,7 ± 1,16μmol/L); Dopa T (4,1 ± 0,7379μmol/L), p>0,05, Dopa P=Dopa T=GC.

Conclusões: Concluiu-se que, no modelo experimental delineado, o uso precoce da dopamina foi deletério, segundo algumas variáveis hemodinâmicas.

Descritores: Dopamina. Função ventricular. Isquemia miocárdica. Modelos animais.

Abstract

Objective: To evaluate the effect on the left ventricular function of the early and late use of dopamine in an experimental model of an isolated heart.

Method: Were used 60 rabbits in an isolated heart model sustained by animal support. An intraventricular balloon was

Trabalho realizado no Laboratório Experimental do Departamento de Cirurgia - UNESP Botucatu.

1 - Curso de Pós-Graduação em Cirurgia-UNESP-Botucatu

2 - Disciplina de Cirurgia Cardíaca - Departamento de Cirurgia e Ortopedia-FMB-UNESP.

Endereço para correspondência:

Ademar R. Souza. Caixa Postal 539 Campus Unesp. Botucatu - SP. CEP 18618-000. Fone (14) 9775-0505.

E-mail: ademarsilviane@uol.com.br

Artigo recebido em outubro de 2003
Artigo aprovado em junho de 2004

placed in the left ventricle. Three groups were constituted: a control group (CG); a group that received dopamine precociously (Dopa P) and a group that received dopamine after 20 minutes (Dopa T). Direct and indirect hemodynamic readings were taken.

Results: Coronary artery flow: CG (7.196 ± 1.275 mL/min); Dopa P (9.477 ± 1.160 mL/min); Dopa T (14.316 ± 2.308 mL/min), with CG = Dopa P, CG \neq Dopa T and Dopa P \neq Dopa T. First intraventricular positive derivative of the pressure (dp/dt+): CG (719.61 ± 127.53 mmHg/s); Dopa P (719.61 ± 127.53 mmHg/s); Dopa T (1431.60 ± 230.87 mmHg/s), $p < 0.05$, Dopa P \neq Dopa T, CG = Dopa P and CG \neq Dopa T. First intraventricular negative derivative of the pressure (dp/dt -): CG (469.85 ± 107.16 mmHg/s); Dopa P (716.07 ± 215.66 mmHg/s); Dopa T (931.24 ± 181.46 mmHg/s), $p < 0.05$, Dopa P \neq Dopa T \neq CG. Delta

V: CG (1.355 ± 0.2432 mL); Dopa P (0.97 ± 0.3199 mL); Dopa T (1.27 ± 0.2983 mL), $p > 0.05$, Dopa P = Dopa T = CG. Developed systolic stress: CG (27.273 ± 10.276 g/cm²); Dopa P (55.219 ± 24.625 g/cm²); Dopa T (79.152 ± 12.166 g/cm²), Dopa P = Dopa T, Dopa P = CG and CG \neq Dopa T. Malonic Dialdehyde (MDA): CG (4.5 ± 0.527 mmol/L); Dopa P (4.7 ± 1.16 mmol/L); Dopa T (4.1 ± 0.7379 mmol/L), $p > 0.05$, Dopa P = Dopa T = CG.

Conclusion: We concluded that, in the delineated experimental model, the early use of the dopamine was deleterious as shown by some hemodynamic variables.

Descriptors: Dopamine. Ventricular function. Myocardial ischemia. Models, animal.

INTRODUÇÃO

Desde o início da moderna era da cirurgia cardíaca, a proteção miocárdica tem sido objeto de inúmeras pesquisas, evoluindo desde o “*clamp and go*”, preconizado por Cooley, até os métodos sofisticados de Hearse, Buckberg e Braile [1,2].

Os pacientes eleitos para cirurgia cardíaca têm sofrido consideráveis mudanças na última década, tornando-se mais idosos, com pior função ventricular e maior comorbidade [3-5]. Estes pacientes acabam necessitando, ao final da cirurgia, de suporte de drogas vasoativas [6-11] ou até mesmo de assistência circulatória prolongada e balão intra-aórtico. KOMAI et al. [11] e LASAR et al. [12] relataram os efeitos deletérios do uso de inotrópicos neste tipo de paciente, principalmente quando seu uso se fazia precoce [13], ou seja, logo após a interrupção do pinçamento aórtico. Desde então, este conceito foi pouco explorado tanto clínica como experimentalmente. Diversas drogas inotrópicas têm sido relatadas na literatura, com resultados variáveis, porém, em nosso meio, a dopamina continua sendo a droga mais utilizada em pós-operatório de cirurgia cardíaca, sendo em grande parte devido aos seus efeitos amplamente conhecidos e custo reduzido.

O objetivo do presente estudo é avaliar as repercussões na função ventricular esquerda, em modelo experimental, do uso precoce e tardio da dopamina.

MÉTODO

Foram utilizados 60 coelhos da raça Norfolk-2000, variante Botucatu, de ambos os sexos, com peso variando entre 2000 e 3000 gramas, os quais foram fornecidos pelo biotério do campus de Botucatu – UNESP.

Em cada experimento foram utilizados dois coelhos, sendo um denominado suporte e o outro doador (o qual forneceu o coração isolado). A distribuição dos animais, nos diversos grupos experimentais, foi realizada mediante

sorteio. O animal suporte foi anestesiado com pentobarbital (30mg/kg EV), sendo aplicado lentamente pela veia auricular. Antes da esternotomia, caso fosse necessário, era aplicado mais 7,5mg/kg em *bolus*. A anestesia foi mantida através de doses de reforço (15mg/kg) a cada 60 minutos.

Após tricotomia da região cervical, foi feita uma incisão de 3,5cm no pescoço, interessando pele e subcutâneo. A veia jugular externa direita foi dissecada e canulada com cateter de polivinil. Foi realizada heparinização sistêmica (5.000 UI de heparina em *bolus* com doses de reforço de 2.500 UI EV a cada 45 minutos) e, a seguir, dissecação e canulação da artéria carótida direita. Colocação do animal em assistência ventilatória através de dissecação e canulação da traquéia com tubo de polivinil. Para a assistência ventilatória foi utilizado o sistema descrito por MARTINS [14], com enriquecimento de oxigênio.

O animal doador foi anestesiado do mesmo modo que o animal suporte. A heparinização sistêmica (5.000 UI de heparina em *bolus*) foi feita juntamente com a anestesia. Foi feita tricotomia da região torácica anterior e logo após o animal colocado em goteira de Claude Bernard. Realização de toracotomia médio-esternal: incisão de 10 cm, interessando pele e subcutâneo, com lâmina 11, iniciada em região cervical e terminada 2cm abaixo do xifóide. A secção longitudinal do osso esterno foi feita com tesoura de Mayo. Colocação de afastador ortostático, divulsão romba das pleuras e dissecação romba do timo. Pinçamento da aorta com Halsted e retirada do coração do mediastino.

Foi feita uma incisão longitudinal no pericárdio (com tesoura de Lexter) e uma na aorta (com lâmina 11). A aorta foi canulada (cânula Braile® para retroplegia) e reparada com fio de algodão 2-0. Realização de atriectomia esquerda e colocação do balão intraventricular. Colocação do coração em cuba com solução de Ringer lactato (35-37°C). O sistema modificado de Langendorff foi preenchido com o sangue do coração do coelho doador e solução de Ringer lactato.

Foi feita a condução dos corações para o sistema

modificado de perfusão de Langendorff e conexão com a linha de perfusão do aparelho. As câmaras do circuito foram completadas com o sangue restante do animal doador.

O sistema (Figura 1) era constituído por circuito arterial que, mediante bomba peristáltica (modelo 1250 A, Harvard Apparatus®), retirava o sangue do animal suporte e o infundia no coração do doador. O conteúdo do que era infundido no coração do doador caía na cuba coletora e era aspirado por bomba peristáltica (em velocidade igual à da infusora) retornando à veia jugular do animal suporte. O sangue era recirculado continuamente, visando a manutenção de uma pressão constante de perfusão de 70mmHg. Para circulação de água aquecida na cuba coletora, utilizou-se unidade termocirculadora para cardioplegia da Macchi®.

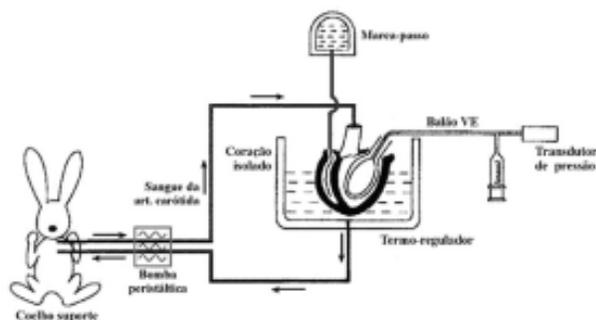


Fig. 1 - Sistema de perfusão.

O fluxo das bombas era aferido durante o experimento, mediante gotejamento em cálice milimetrado (Vidrolabor®) pelo período de um minuto. A taxa do fluxo sanguíneo coronariano foi medida diretamente através de coleção cronometrada.

De padronização em nosso laboratório, no ápice do ventrículo esquerdo, o fio condutor do balão foi passado e, sob leve tração, foi colocado no ventrículo esquerdo. A sutura em bolsa foi ajustada para evitar o prolapso do balão para o átrio esquerdo. O balão foi conectado a um transdutor de pressão para medidas de volume-pressão do ventrículo esquerdo. O ajuste do volume do balão intraventricular foi feito através da infusão de solução salina dentro do balão (por meio de uma seringa de 1 ml - para maior precisão), determinando-se qual o maior volume que não elevasse a pressão diastólica acima de zero. Este valor foi denominado de V0.

O eletrodo do termômetro foi colocado na linha arterial e no ventrículo direito, de forma a se verificar se a temperatura estava ao redor de 37°C.

Após o início da perfusão no sistema, aguardou-se um período de 20 minutos para a estabilização do coração isolado. Nesta fase de estabilização, através de um eletrodo temporário de marcapasso (modelo IMC®, com 5V de saída e 1,5 mseg de largura de pulso), o coração recebeu estimulação elétrica artificial no ventrículo direito de 120 estímulos por minuto. Realizaram-se elevações de 0,1ml no

balão intraventricular, de modo seqüencial, até obter-se a pressão diastólica de 25mmHg (volume diastólico final aproximado de um coração de coelho normal durante trabalho externo). Utilizando-se o polígrafo Biopac 100® e os transdutores próprios do aparelho, os atributos hemodinâmicos foram aferidos em cada momento do experimento. Após a aquisição dos dados iniciais, o fluido do balão de látex foi ajustado para obter-se uma pressão diastólica final de 0 mmHg.

Três grupos foram constituídos:

- Grupo 1: Grupo controle, sem dopamina.
- Grupo 2: Grupo com dopamina precoce (Dopa P).
- Grupo 3: Grupo com dopamina tardia (Dopa T).

Todos os grupos realizaram as seguintes etapas (Figura 2): período de estabilização (20 minutos) ⇒ período de isquemia (30 minutos) ⇒ período de reperfusão (20 minutos).

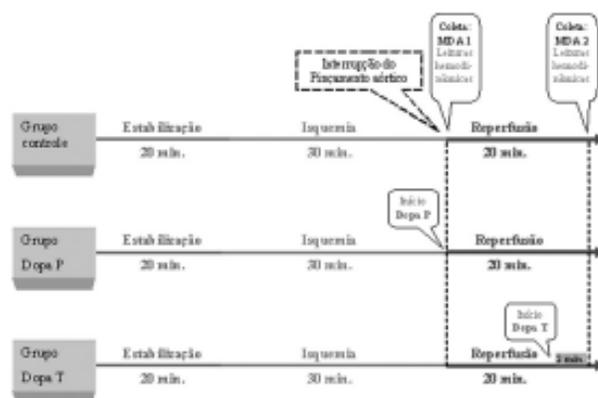


Fig. 2 - Seqüência temporal dos eventos.

A dopamina foi utilizada na dose de 10µg/kg/min. No grupo Dopa P, sua administração iniciou-se logo após o período de isquemia do coração isolado; e no grupo Dopa T, após o processo de reperfusão (Figura 2).

No início da reperfusão (interrupção do pinçamento aórtico) e 20 minutos após o início desta, foi medido o fluxo coronariano, lesão miocárdica (MDA – Dialdeído Malônico), complacência ventricular esquerda (balão intraventricular) e performance miocárdica (avaliada pela dp/dt). A análise estatística foi realizada pela análise da variância (fatorial ANOVA) e pelo teste estatístico de Tukey. As diferenças foram consideradas significantes com um nível de *p* menor do que 0,05.

RESULTADOS

As variáveis fluxo coronário, dp/dt+ e dp/dt- foram significativamente maiores no grupo Dopa T. Não houve diferença nas demais variáveis (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis segundo os grupos.

| Grupos | Fluxo coronariano ml/min | Dp/dt+ mmHg/seg | Dp/dt- mmHg/seg | Delta V ml | Estresse sistólico g/cm2 | MDA µmol/L |
|----------|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| Controle | 7,196±1,275 | 719±127,53 | 469,85±107,16 | 1,355±0,2432 | 27,273±10,276 | 4,5±0,53 |
| Dopa P | 9,477±1,160 | 947,77±116,06 | 716,07±215,66 | 0,97±0,3199 | 55,219±24,625 | 4,7±1,16 |
| Dopa T | 14,316±2,308* | 1431,60±230,87* | 931,24±181,46* | 1,27±0,2983 | 79,152±12,166 | 4,1±0,74 |

* p<0,05

COMENTÁRIOS

Os modelos experimentais constituem a base da pesquisa atendendo aos ditames éticos, contudo a transposição destes resultados para a esfera clínica deve ser feita com cautela. O modelo de coração isolado é de uso consagrado na literatura, sendo utilizado em pesquisas de proteção miocárdica. O modelo de animal suporte permite perfundir o coração isolado com sangue, o que leva a obtenção de resultados mais fisiológicos [14-16]. O uso do coelho como animal de experimentação, permite uma manipulação cirúrgica mais fácil e maior confiabilidade nos resultados, pois o coelho apresenta similaridade ao ser humano quanto à cinética do cálcio, composição das miosinas e resposta à injúria isquêmica.

Apesar das inúmeras drogas vasoativas existentes na literatura, a dopamina continua sendo a mais utilizada em nosso meio, em grande parte pela fácil manipulação, conhecimento por parte dos anestesistas e intensivistas e no custo reduzido [17]. Quando um paciente necessita do uso desta droga ao apresentar baixo débito, a dose padrão é de 10µg/kg/minuto, razão pela qual adotamos esta dose no experimento.

Avaliamos a função sistólica por meio das variáveis: dp/dt+ e estresse desenvolvido sistólico. A primeira derivada da pressão intraventricular na sua deflexão positiva mostrou-se significativamente maior no grupo Dopa T em relação ao grupo Dopa P e CG. Contudo, não obtivemos diferença estatística significativa quanto ao estresse sistólico desenvolvido. Este último índice baseia-se nas relações de estresse e deformação, avaliando o músculo cardíaco em si. A dp/dt+ baseia-se nas relações pressão e volume, avaliando o desempenho ventricular esquerdo como uma câmara [18]. Assim, os resultados aqui encontrados não são conflitantes, mas complementares, pois o uso precoce de dopamina afetou o desempenho do ventrículo esquerdo como uma câmara, sendo necessário recorrer aos índices de função diastólica para corroborar este achado. A dp/dt- avalia a fase ativa da diástole, portanto intimamente relacionada à cinética do cálcio. Encontramos pior desempenho no grupo Dopa P, ou seja, o uso precoce de dopamina afetou a fase ativa do relaxamento, o que pode explicar o pior desempenho sistólico quando avaliamos sob perspectiva de câmara [18].

O outro índice de avaliação diastólica, o Delta V, avalia a capacidade volumétrica do ventrículo esquerdo, sendo expressão indireta da função diastólica. Este índice reflete o edema miocárdico, comum neste modelo experimental e nos processos de reperfusão. Foi igual nos três grupos, denotando o mesmo edema e corroborando que a ação deletéria da dopamina precoce se faz na fase ativa do relaxamento.

O malonil dialdeído (MDA) é produto da peroxidação, sendo indicativo de lesão isquêmica e reperfusão mediada por radicais livres [19,20]. Não encontramos diferença nos três grupos, denotando que a ação deletéria do uso precoce da dopamina não se faz por esta via, permanecendo ainda não elucidada.

CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que nas condições experimentais delineadas, com as variáveis utilizadas, o uso precoce de dopamina foi deletério para a função ventricular esquerda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buckberg GD. Myocardial protection during cardiac operations. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS. Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. 5a ed. Norwalk: Appleton&Lange; 1991. p.1417-42.
2. Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. Ann Thorac Surg 1995;60:805-14.
3. Green JA, Botti RE. Cardiovascular clinical pharmacology. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS. Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. 5a ed. Norwalk: Appleton&Lange; 1991. p.1367-78.
4. Butterworth IV JF, Legault C, Royster RL, Hammon Jr. JW. Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. Anesth Analg 1998;86:461-7.

5. Tempe DK, Virmani S. Pharmacologic support of circulation in patients undergoing cardiac surgery. *J Indian Med Assoc* 1999;97:411-8.
6. Bailey JM, Levy JH, Hug Jr. CC. Cardiac surgical pharmacology. In: Edmunds LH. *Cardiac surgery in the adult*. São Paulo:McGraw-Hill;1997. p. 225-54.
7. Rumsey WL, Abbott B, Bertelsen D, Mallamaci M, Hagan K, Nelson D et al. Adaptation to hypoxia alters energy metabolism in rat heart. *Am J Physiol* 1999;276(1pt2):H71-80.
8. Kurokawa T, Takagi H. Mechanism and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 1999;31:1775-6.
9. Fiolet JW. Reperfusion injury and ischemic preconditioning: two sides of a coin? *Cardiovasc Res* 2000;48:185-7.
10. Maseda E, Suarez L, Peinado R, Moreno I, del Campo JM, Criado A. Predictive factors of inotropic support in myocardial revascularization surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996;43:123-5.
11. Komai H, Yamamoto F, Tanaka K, Ichikawa H, Shibata T, Koide A et al. Harmful effects of inotropic agents on myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1991;52:927-33.
12. Lazar HL, Buckberg GD, Foglia RP, Manganaro AJ, Maloney Jr JV. Detrimental effects of premature use of inotropic drugs to discontinue cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, v. 82, n. 1, p. 18-25, Jul. 1981.
13. Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1998;39:60-76.
14. Martins AS. Modelo experimental de coração suportado em coelhos. Padronização e análise de variáveis hemodinâmicas, laboratoriais e anátomo-patológicas. [Dissertação de mestrado]. Botucatu:Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu,1996. 239p.
15. Weber KT, Janicki JS. Interdependence of cardiac function, coronary flow, and oxygen extraction. *Am J Physiol* 1978;235:H784-93.
16. Ganz P, Braunwald E. Fluxo sanguíneo coronário e isquemia miocárdica. In: Braunwald E. *Tratado de medicina cardiovascular*. 5ª ed. vol. 2. São Paulo:Roca;1999. p.1240-64.
17. Little WC, Braunwald E. Avaliação da função cardíaca. In: Braunwald E. *Tratado de medicina cardiovascular*. 5ª ed. vol. 1. São Paulo:Roca;1999. p.447-71.
18. Opie LH. Mecanismos de contração e relaxamento cardíacos. In: Braunwald E. *Tratado de medicina cardiovascular*. 5ª ed. vol. 1. São Paulo:Roca;1999. p.381-417.
19. Kukreja RC, Hess ML. Radicais livres, disfunção cardiovascular e estratégias de proteção. Rio de Janeiro:Interlivros;1996. p.140.
20. Yoshida WB. Radicais livres na síndrome da isquemia e reperfusão. *Cir Vasc Angiol* 1996;12:82-95.