

O MECANISMO ELECTROFISIOLÓGICO DAS ARRITMIAS CARDÍACAS — SUAS RELAÇÕES COM A AÇÃO DOS ANESTÉSICOS (*)

PROF. DR. J. MONIZ DE BITTENCOURT (**)

Realiza-se uma revisão minuciosa sobre os fenômenos eletrofisiológicos da fibra miocárdia. As variações do potencial relacionadas com a atividade da fibra desenvolve-se em 5 fases: a fase 0 que corresponde a despolarização da membrana; as fases 1 e 2 que correspondem ao planalto da curva, a fase 3 em que se completa a repolarização e finalmente a fase 4 que corresponde a diástole. Entre a fase 3 e 4 intercalam-se os chamados pós-potenciais negativo e positivo.

Um estudo sobre as perturbações do ritmo cardíaco é feito detalhando-se: as causas que modificam o automatismo ou a condução, isoladamente ou ainda a sua associação.

Os anestésicos locais têm ação antiarritmica, enquanto que certos anestésicos gerais tais como clorofórmio, ciclopropano e halotano sensibilizam o miocárdio a ação da adrenalina, noradrenalina e drogas afins. Os mecanismos eletrofisiológicos pelos quais os anestésicos citados provocam arritmias são complexos, citando-se como principais a ação das catecolaminas na fase 4 causando um exagero do decrescimento com despolarização lenta o que encurta as pausas diastólicas dando como resultado a aceleração do ritmo por descargas rápidas encurtando o período refratário.

Por outro lado o clorofórmio e o ciclopropano em doses fracas, tais como a adrenalina, provocam uma aceleração da repolarização (que está na dependência dos ions Ca), que somando-se a um encurtamento do período refratário favoreceria ao fenômeno de "reentrada" desencadeando assim o aparecimento de extrassístoles, taquicardia ou fibrilação ventricular. O mesmo sucederia com outros anestésicos como o halotano.

No entanto todos reconhecem que são necessárias novas investigações eletrofisiológicas sobre a ação, tanto dos anestésicos locais como dos anestésicos gerais e sobre ação das catecolaminas, para que se venha a conhecer completamente o seu mecanismo de ação.

(*) Conferência pronunciada no II Congresso Luso-Brasileiro de Anestesiologia, setembro 1968, Lisboa, Portugal.

(**) Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa.

AP2548

Como se sabe, o *potencial de membrana* duma fibra miocárdica varia entre 70 e 100 mV, sendo o interior da fibra negativo em relação ao exterior. Quando a fibra é excitada, esta situação modifica-se bruscamente, originando-se o que se chama o *potencial de ação*.

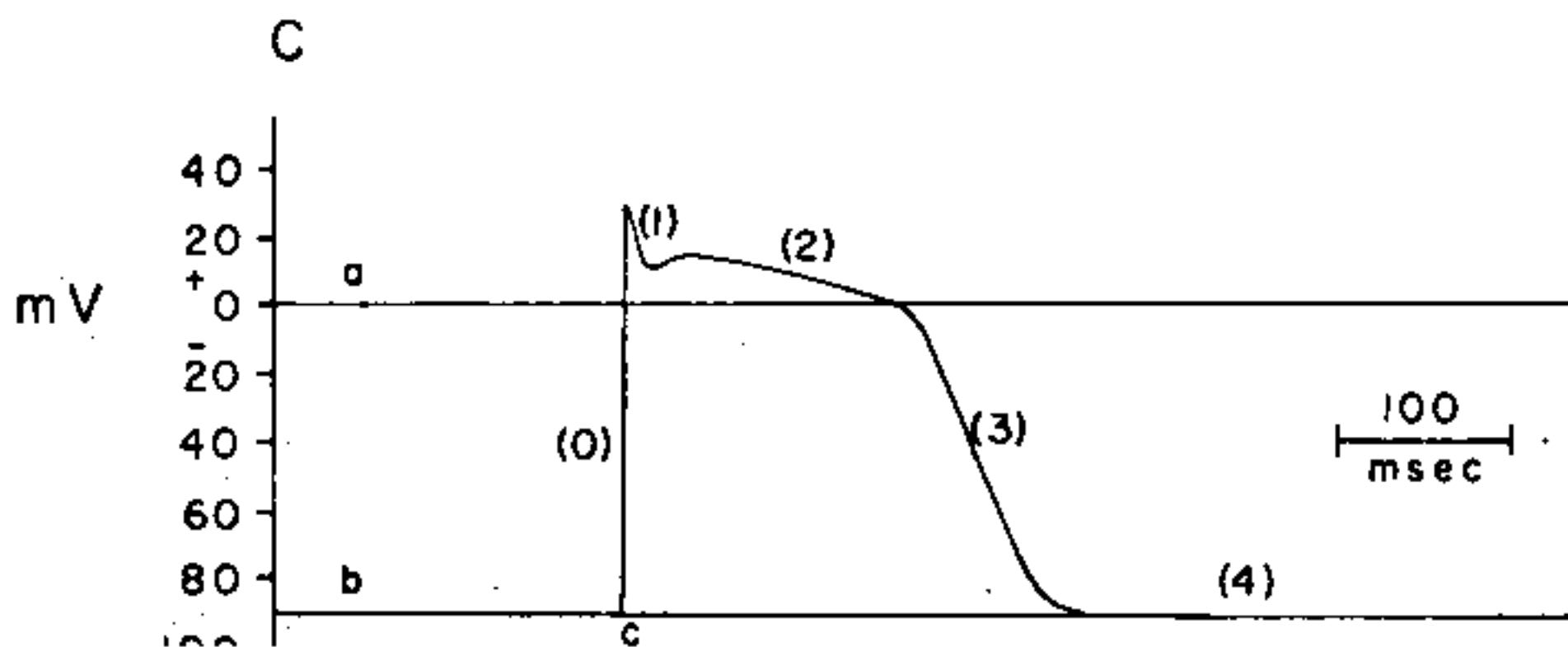


FIGURA 1

Estas variações do potencial relacionadas com a atividade da fibra desenvolvem-se em 5 fases (fig. 1):

- a fase 0 ou flecha que corresponde à despolarização da membrana, imediatamente seguida de ligeira inversão de polaridade;
- a fase 1, em que a variação inicial regressa ligeiramente;
- a fase 2, que corresponde ao planalto da curva;
- a fase 3, em que a repolarização se completa, descendo o traçado rapidamente para a linha de base;
- finalmente, a fase 4, que corresponde à diástole.

Entre a fase 3 e a fase 4 podem intercalar-se os chamados pós-potenciais, ou potenciais tardios, distinguindo-se um pós-potencial negativo e um pós-potencial positivo (fig. 2).

Tais variações de potenciais acompanham-se de variações de excitabilidade. Durante a fase 0, a despolarização torna a fibra inexcitável. É o chamado período refractário absoluto, que se prolonga até o final do planalto de repolarização (fases 1 e 2). Depois, durante a fase 3, para certo grau de repolarização a fibra volta a ser excitável, mas a princípio só o é para estímulos de intensidade superior à habitual. É o que se chama o período refratário relativo.

Se em seguida sobrevier um pós-potencial, a excitabilidade aumenta, no caso do pós-potencial negativo, ou dimi-

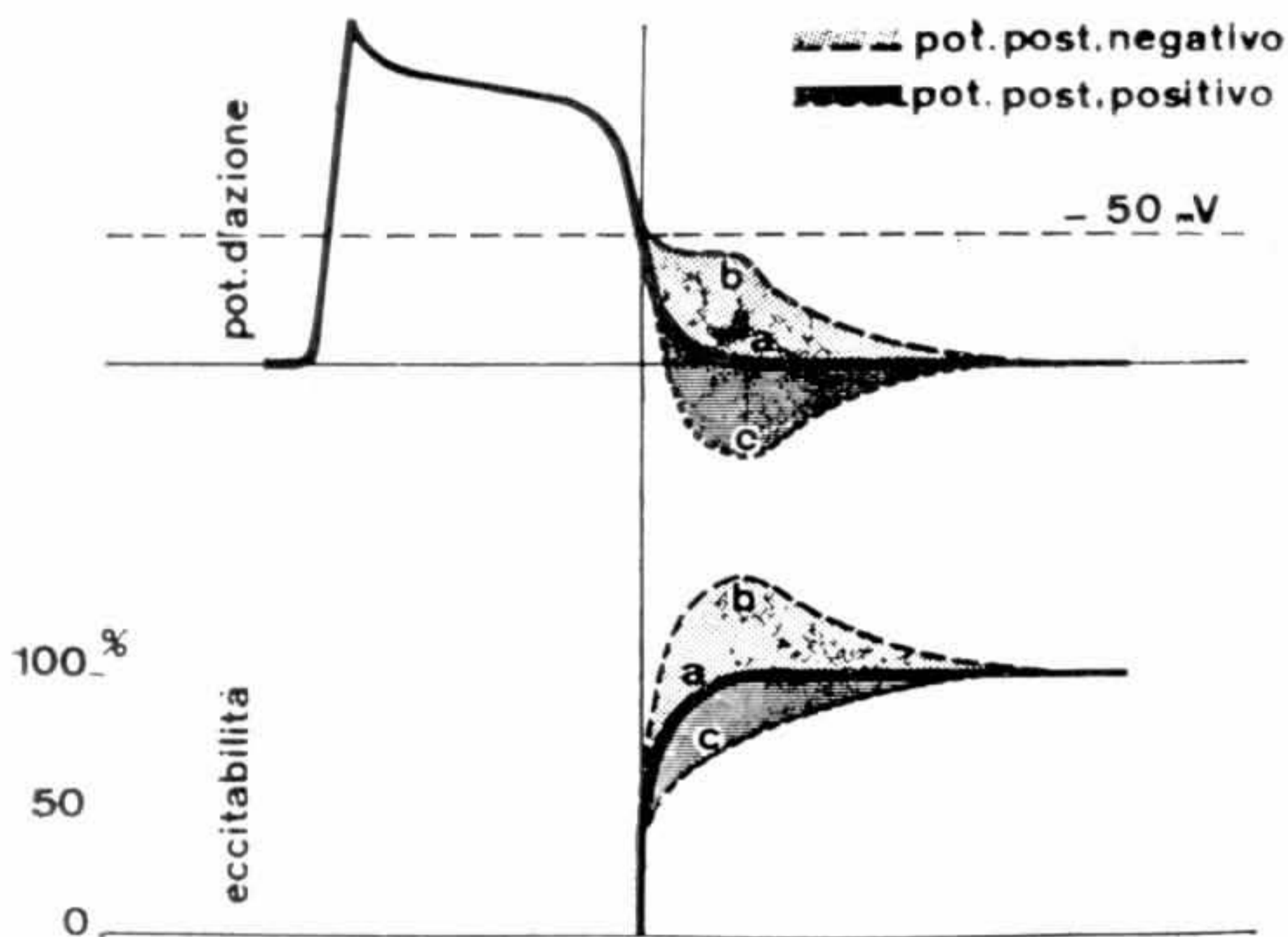


FIGURA 2

nui abaixo do nível normal em repouso, no caso do pós-potencial positivo. É o que está representado na parte inferior da fig. 2, Ao traçado *b* corresponde um período de excitabilidade superior à normal ou *super-normal*; ao traçado *c* um período de excitabilidade inferior à normal ou *sub-normal*. Só depois a membrana regressa à polarização de repouso e à excitabilidade normal.

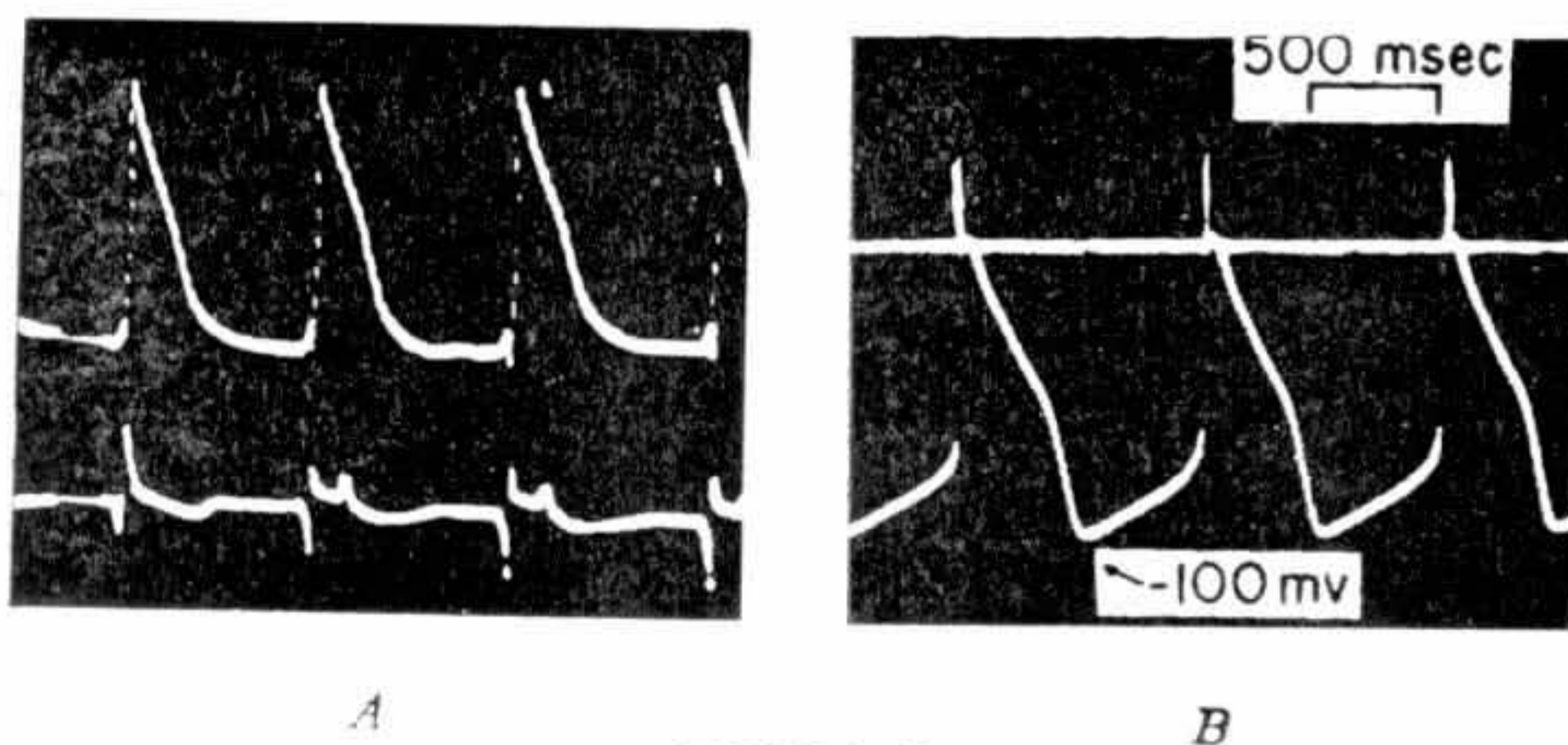


FIGURA 3

Por outro lado, na fase diastólica, ou fase 4, o traçado electrográfico evoluciona de forma diversa conforme se trate de tecido automático ou não automático (fig. 3). No mio-

cárdio dito "contractil", não automático, a membrana mantém um potencial constante, que se traduz no gráfico por uma linha horizontal. No tecido automático, a membrana apresenta uma despolarização lenta e progressiva, representada no gráfico por uma linha ascendente. Quando esta atinge um certo nível, chamado *limiar*, que corresponde a cerca de 50-60 mV, produz-se espontaneamente uma nova despolarização brusca, isto é, origina-se uma nova flecha, capaz de se propagar às fibras contíguas e daí, pelo mecanismo de "cadeia" ao resto da massa muscular, para a qual vai constituir o estímulo fisiológico da contração.

As perturbações do ritmo cardíaco, ou, como se diz correntemente, as arritmias, resultam essencialmente de desvios deste mecanismo elétrico. Por isso, o conhecimento da fisiopatologia das arritmias exige o conhecimento das relações existentes entre o desvio dos fenômenos elétricos fundamentais e a sua exteriorização clínica. Os dados que vamos apresentar-lhes constituem os primeiros elos para o estabelecimento dessas relações. Baseiam-se êles sobretudo em trabalhos experimentais — e por isso a sua aplicação à clínica só pode ser feita ainda com grandes precauções. Mas, de qualquer modo, representam o primeiro passo numa senda que poderá ser extremamente frutuosa, sob o aspecto fisiopatológico e sob os aspectos farmacológico e terapêutico. Daí o seu especial interesse.

Podemos assim considerar as perturbações do ritmo cardíaco como devidas:

- a uma perturbação do automatismo;
- ou a uma perturbação da condução;
- ou ainda à associação de perturbações do automatismo e da condução.

Perturbações do automatismo. — Admite-se que os mecanismos capazes de originarem focos ectópicos geradores de extra-sístoles ou de ritmo repetidos são em resumo os seguintes:

1.º — Defasamento entre a atividade elétrica duma dada região do coração e do restante miocárdio, tal que a atividade perdue num dado ponto quando o restante miocárdio já está repolarizado, podendo portanto ser re-excitado.

Neste caso trata-se duma alteração das fases 0-1, 2-3 ou dos pós-potenciais.

2.º — Duma depressão do automatismo do "pacemaker" normal ou duma aceleração do automatismo duma região

do coração normalmente subordinado ao "pacemaker" fisiológico.

3.^o — Do desenvolvimento da propriedade do automatismo em tecido normalmente não automático.

Nestas duas hipóteses o desvio fisiopatológico incide sobre a fase 4 da curva do potencial de ação.

Vejamos agora, com mais pormenor, como se pode produzir o desfasamento entre a atividade elétrica dum dada região do coração e os das restantes regiões. Este pode resultar:

1.^o — Dum prolongamento considerável da fase O, de despolarização rápida, numa dada região do coração, de tal modo que esta vai excitar as restantes regiões, já repolarizadas.

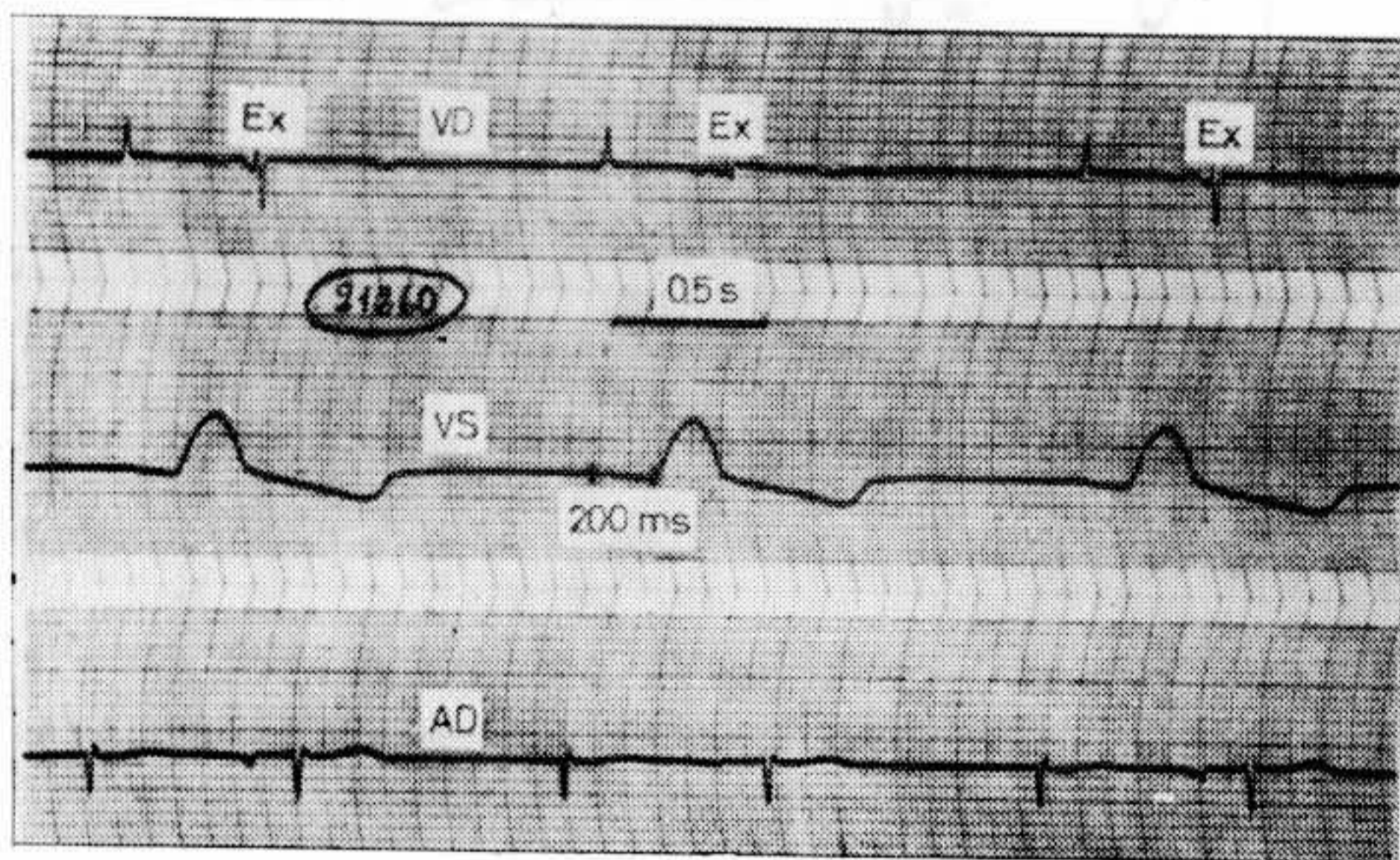


FIGURA 4

O traçado da fig. 4 foi obtido por *Baschieri et al.* no coração isolado do coelho. Estes autores fizeram a perfusão separada do ventrículo direito e do esquerdo, experimentando juntar procaínamida ao líquido perfusor do ventrículo esquerdo. Esta droga provocou um atraso e prolongamento considerável dos grupos QRS no ventrículo esquerdo, isto é, da fase O, em relação ao ventrículo direito. Ora sendo o atraso suficiente para que, entretanto, o ventrículo direito tenha readquirido a sua excitabilidade, a variação elétrica esquerda passa a atuar como um estímulo em relação ao ventrículo direito, provocando neste o aparecimento de extra-sístoles.

2.^o — Outra possibilidade é o prolongamento, ou encurtamento local das fases 2 e 3, de repolarização, de tal modo

que a atividade perdure numa dada região do miocárdio quando outra ou outras voltarem a ser novamente excitáveis.

Noutros ensaios (fig. 5) Baschieri e cols., interromperam a circulação coronária num determinado território do coração, criando assim uma zona isquêmica, onde o traçado apresenta a característica onda de Pardee. Ora esta onda acompanha-se de um atraso local de repolarização, suficiente para que a atividade elétrica perdure nestas fibras quando as fibras sãs, vizinhas, já se tornaram de novo excitáveis. Deste modo o potencial de ação da zona doente passa a atuar como estímulo em relação às zonas sãs.

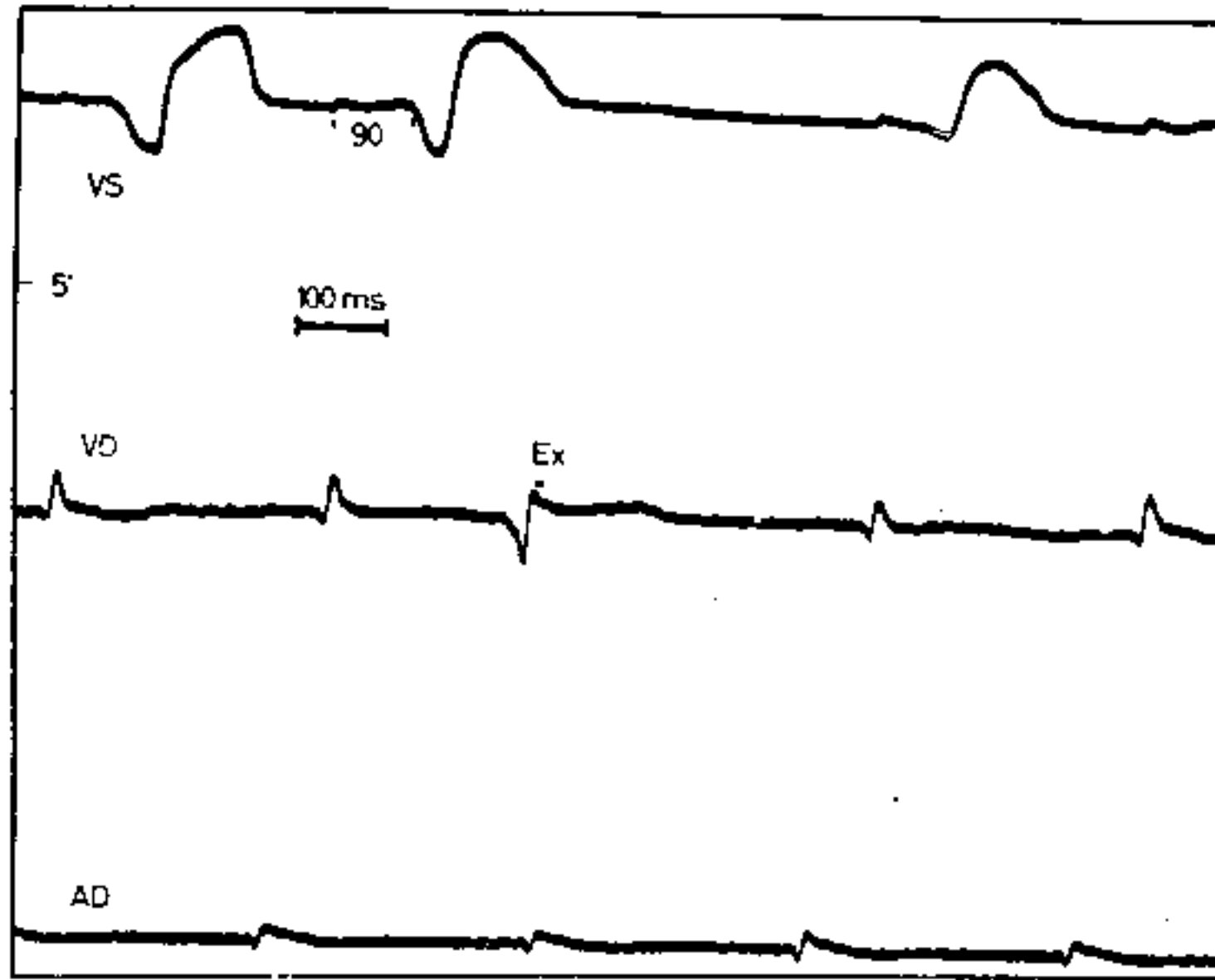


FIGURA 5

3.º — Finalmente, pode tratar-se do desenvolvimento do “pós-potencial” negativo, isto é, do aparecimento dum potencial excessivamente amplo que vai atuar em relação às fibras circunvizinhas pelo mesmo processo. Segundo parece, assim atua a aconitina, quando aplicada localmente sobre um determinado ponto da superfície cardíaca. A distensão mecânica das paredes cardíacas pode atuar igualmente por este mecanismo.

Em qualquer das hipóteses que acabamos de considerar — prolongamento da despolarização rápida, atraso da repolarização ou exagêro do pós-potencial — um grupo de fibras de atividade elétrica normal torna-se capaz de estimular as fibras vizinhas, originando portanto, extra-sístoles ou atividades repetitivas.

Em princípio, o fenômeno pode observar-se tanto em fibras automáticas como não automáticas, visto que tanto

uma como outras apresentam potenciais de ação e post-potenciais semelhantes. Alguns autores reservam a designação de *arritmia vera* para o aparecimento destas alterações no tecido normalmente não automático.

Por outro lado, as alterações da fase 4, que condicionam os restantes mecanismos há pouco enunciados, dependem dos seguintes fatores (fig. 6):

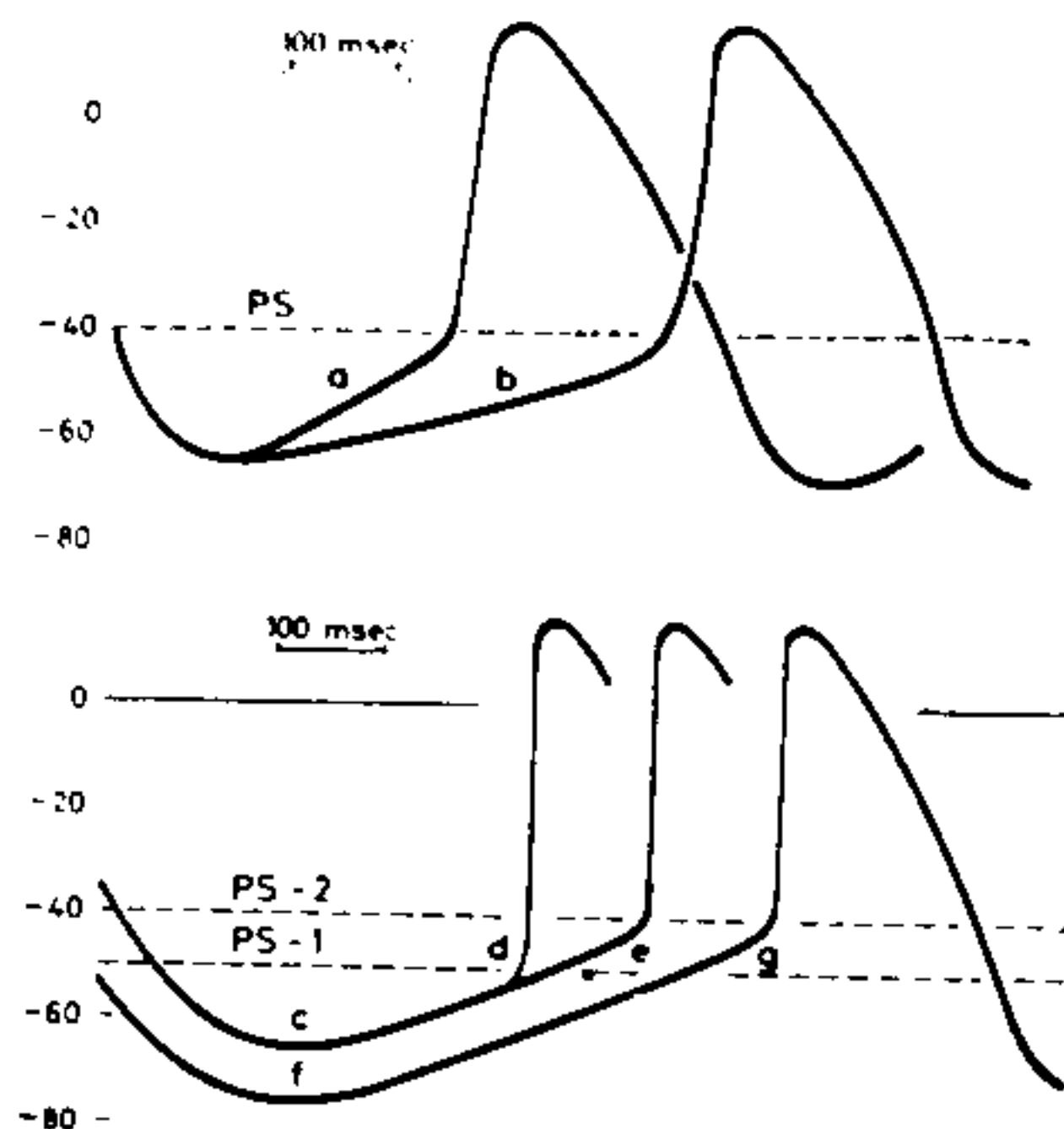


FIGURA 6

- 1.º — O valor máximo atingido pelo potencial no início da diástole;
- 2.º — O pendente do traçado de despolarização lenta;
- 3.º — O nível a que sobrevém a nova despolarização rápida.

A alteração de qualquer destes factores modifica a frequência das despolarizações rápidas, no sentido do aumento ou da diminuição.

Quanto menor fôr o desvio do potencial abaixo de 0 na diástole, mais rápida fôr a despolarização lenta e mais baixo o nível a que sobrevém as despolarizações rápidas — maior será a frequência como estas se produzem. Pelo contrário, quanto mais valor atingir o potencial diastólico, mais demorada fôr a despolarização lenta e mais elevado o limiar das descargas rápidas — menor será a frequência.

Ao nível do "pacemaker" fisiológico — isto é, nas fibras do nódulo de Keith — estas alterações condicionam uma taquicardia ou bradicardia sinusais. Observam-se exemplos

típicos pela excitação dos nervos cardíacos, vago ou simpático. A excitação vagal provoca, simultaneamente, um aumento do valor potencial negativo no início da diástole e um retardamento da despolarização lenta — dois fenômenos que se conjugam para atrasarem a flecha e diminuírem a frequência sinusal. Pelo contrário, a excitação dos nervos simpáticos cardíacos determinam um aumento do pendente de despolarização lenta e um abaixamento do limiar da despolarização rápida — que se conjugam também mas para encurtarem a duração da diástole e portanto acelerarem a frequência das descargas sinusais.

Quando o atraso destas é muito acentuado ou se dá uma paragem da atividade sinusal, mantendo-se o automatismo das restantes formações subjacentes, produz-se o chamado fenômeno do “escape”. Se a depressão se limita ao nódulo sinusal, é o nódulo de Tawara que “escapa” e assume o comando do coração como um todo. Noutros casos o automatismo do nódulo de Tawara é afetado no mesmo sentido que o nódulo de Keith, de modo que o “escape” só pode produzir-se ao nível de formações automáticas ventriculares, menos afetadas pela influência nervosa. Produz-se então o que se chama um “ritmo idioventricular”.

O início da atividade idio-ventricular é precedido por uma pausa chamada “pré-automática”. A duração desta pausa tem relação com a frequência dos estímulos anteriores. No homem, o fenômeno é particularmente nítido quando existe um bloqueio auriculo-ventricular completo e se procede à aplicação terapêutica dum “pacemaker” artificial, num dos ventrículos. O ritmo idio-ventricular próprio do coração, geralmente lento, é então substituído pelo ritmo mais rápido do “pacemaker” artificial. Mas se se interrompe a atividade deste (por exemplo, como consequência das manobras cirúrgicas de colocação dos elétrodos ou deslocamento da bateria) sobrevêm uma paragem cardíaca e por vezes o ritmo próprio tarda muito a aparecer. A sua duração é tanto maior quanto elevado foi o número dos estímulos artificiais que o paciente recebeu precedentemente.

Em lugar dum depressão inicial do automatismo sinusal, pode produzir-se, porém, uma exaltação primitiva do automatismo dum região do coração normalmente subordinada ao nódulo de Keith. A aceleração do processo de despolarização lenta numa destas formações leva ao predomínio do automatismo próprio sobre o nódulo de Keith. Assim se podem originar extra-sístoles ou taquicardias, de origem auricular, nodal ou ventricular, conforme a sede do centro automático hiperactivo.

Perturbações da condução dos estímulos.

Os fatores que condicionam a condução dos estímulos são dois: os caracteres do potencial de ação em propagação, pelo que respeita a velocidade de desenvolvimento, amplitude e duração, e o estado de polarização da membrana das fibras que o conduzem. Um estímulo que se desenvolve lentamente, atinge pequena amplitude, e tem duração curta, não poderá propagar-se ou propagar-se-á apenas numa extensão limitada. As fibras condutoras sofrerão apenas uma despolarização parcial, isto é, serão a sede duma excitação local que não se transmite a distância (embora possa afetar a condução dos estímulos seguintes). Por outro lado, uma polarização inadequada das fibras condutoras produzirá uma diminuição da velocidade de condução ou a diminuição da amplitude dos respectivos potenciais.

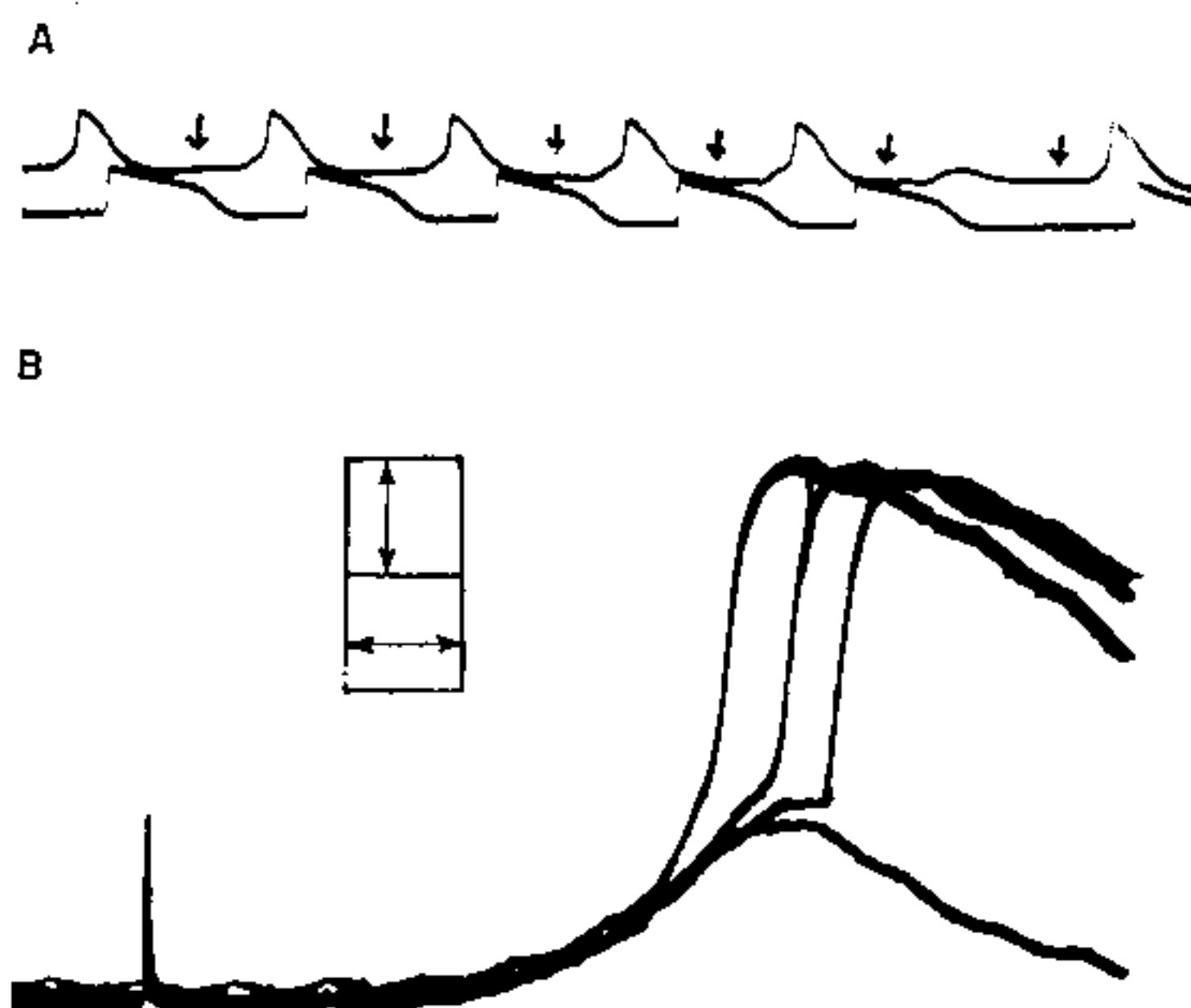


FIGURA 7-A e 7-B

Neste capítulo consideraremos especialmente as seguintes perturbações funcionais: o mecanismo dos períodos de Wenckebach, a condução “com decréscimo”, a condução “oculta” e a dissociação longitudinal das vias de condução.

Começaremos pelo mecanismo electrofisiológico dos períodos de Wenckebach. A perturbação de condução é devida essencialmente a uma modificação na forma como se desenvolveram os potenciais de ação ao nível do nódulo de Tawara.

Na fig. 7-A estão reproduzidos os gráficos obtidos por Hoffman no nódulo de Tawara e feixe de His do coelho, e na fig. 7-B os registrados por Paes de Carvalho no nódulo de

Tawara do mesmo animal. Como se verifica, a flecha é precedida por uma elevação lenta, numa espécie de "degrau"; só depois sobrevêm a despolarização brusca capaz de atuar como um estímulo para as fibras do feixe de His. Esta onda lenta vai-se tornando cada vez mais longa até que deixa de dar lugar à flecha, assim se originando o prolongamento progressivo do tempo PQ e finalmente a falta de condução.

O segundo tipo de perturbação que indicamos é a condução "com decréscimo".

Segundo Hoffman, no sistema His-Purkinge o "decrécimo" resulta essencialmente de que o potencial diastólico das fibras condutoras, não se encontra a nível normal no momento em que chega um novo estímulo. Pode tratar-se dum repolarização incompleta após o estímulo precedente, ou dum atraso de repolarização lenta durante a diástole. De qualquer modo, a fibra não está convenientemente polarizada quando sobrevêm o novo estímulo e as conseqüências são semelhantes: o potencial de ação que corresponde a este estímulo desenvolve-se com lentidão e atinge uma amplitude insuficiente, pelo que se propaga com menor velocidade. Além disso, o fenômeno vai se acentuando à medida que o estímulo progride, pelo que a alteração deste é cada vez mais acentuada e acaba por levar à interrupção da condução.

Um caso particular é o da associação dum condução com decremento localizada, com um bloqueio unidirecional, isto é, que existe num só sentido. Quando a disposição anatômica das fibras o permite, esta combinação dá lugar ao chamado "mecanismo de reentrada", gerador de extrasístoles ou ritmos repetitivos. É o que está indicado no esquema seguinte, que reproduzimos de Hoffman (fig. 8). Uma ramificação periférica do sistema de Purkinge, bifurca-se antes de entrar em ligação com o miocárdio não específico. Em condições normais, o estímulo caminhará com igual velocidade pelos 2 ramos e o músculo ventricular será estimulado quase simultaneamente nos pontos 1 e 2. Porém, se houver uma diminuição da condutibilidade no ramo B, o estímulo que passa por este chegará mais tarde e o gráfico apresentará duas curvas sucessivas. Um passo mais no progresso da perturbação de condução e o estímulo B será completamente bloqueado. Mas se este bloqueio se realizar sobretudo no sentido normal, ortodrómico, (isto é, da fibra de Purkinge para o músculo ventricular, e fôr menos acentuado no sentido inverso (do músculo ventricular para o sistema de Purkinge) pode suceder que o estímulo, depois de ter percorrido o músculo ventricular entre A e B, venha a caminhar pelo ramo B em sentido antidrómico, voltando assim ao ponto de bifurcação do

ramo de Purkinge. E se esta propagação fôr suficientemente lenta para que entretanto tenha terminado o período refratário da fibra A, estão criadas as condições para que êle "reentre" novamente por esta fibra e estimule, pela segunda vez, o miocárdio ventricular. Assim se podem originar extra-sístoles bigeminadas ou ritmos repetitivos.

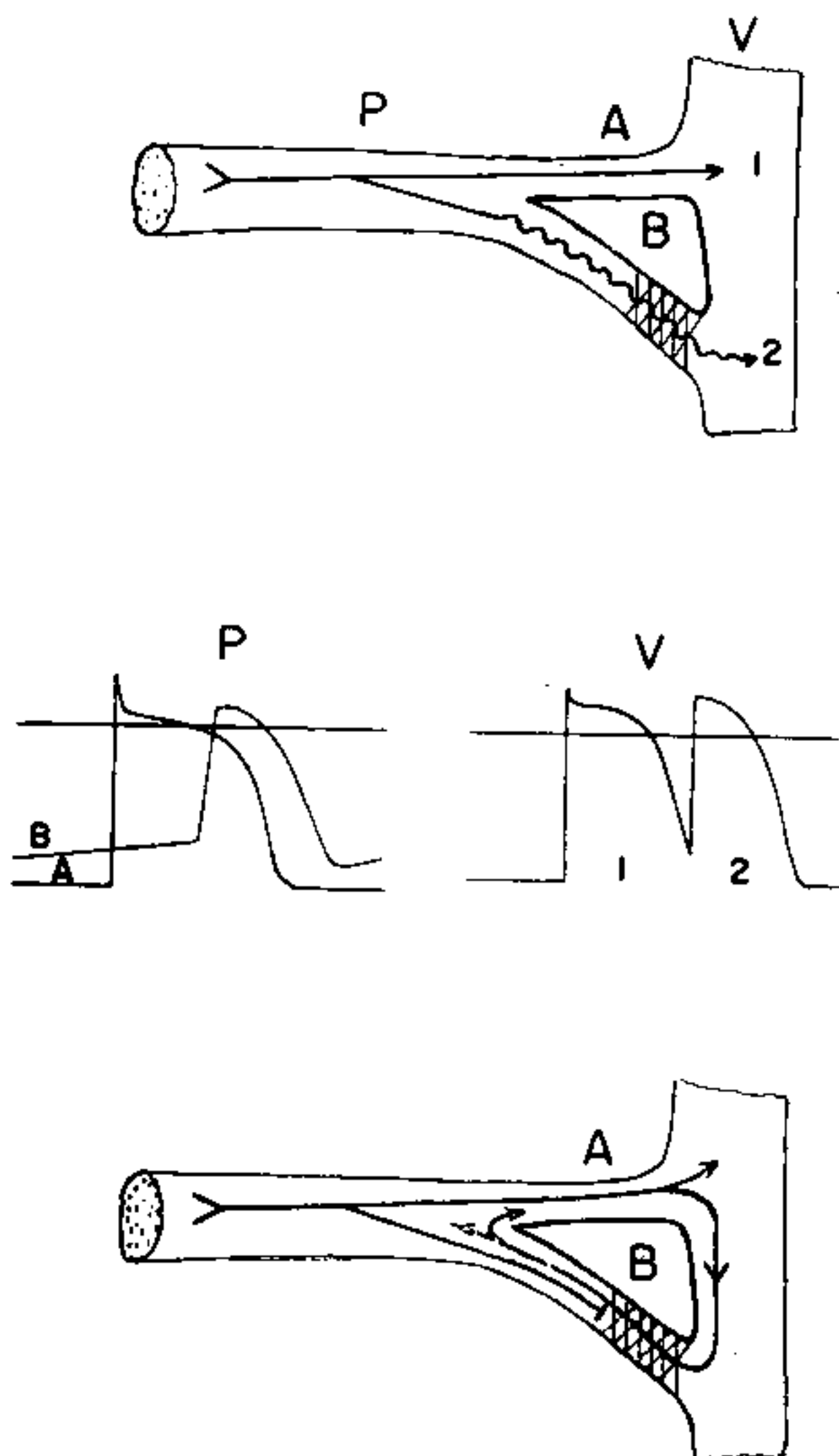


FIGURA 8

O terceiro tipo de perturbação de condução a que há pouco nos referimos, a chamada *condução oculta*, relaciona-se também com o mecanismo do "decréscimo". O "decréscimo" realiza-se numa certa extensão do sistema condutor (por ex: do feixe de His) de modo que o estímulo ao propagar-se vai diminuindo progressivamente até que se extingue. Embora se tenha propagado numa certa extensão, o estímulo não chega portanto a produzir qualquer efeito direto, isto é, no caso do feixe de His, não chega a provocar

excitação ventricular. Por isso se diz que a condução está "oculta". Mas embora oculta, a condução realizou-se efetivamente numa parte do sistema. E daí que a capacidade de reação deste a um segundo estímulo se apresente modificada. Na zona em que houve condução, as fibras foram despolarizadas e entraram em estado refratário. Portanto o estímulo seguinte, quando suficientemente próximo, vai encontrar o sistema condutor mais ou menos refratário, motivo porque a sua condução é alterada ou impedida. A existência da condução "oculta" só se revela portanto, indiretamente, pela perturbação que daí resulta para a condução do estímulo seguinte.

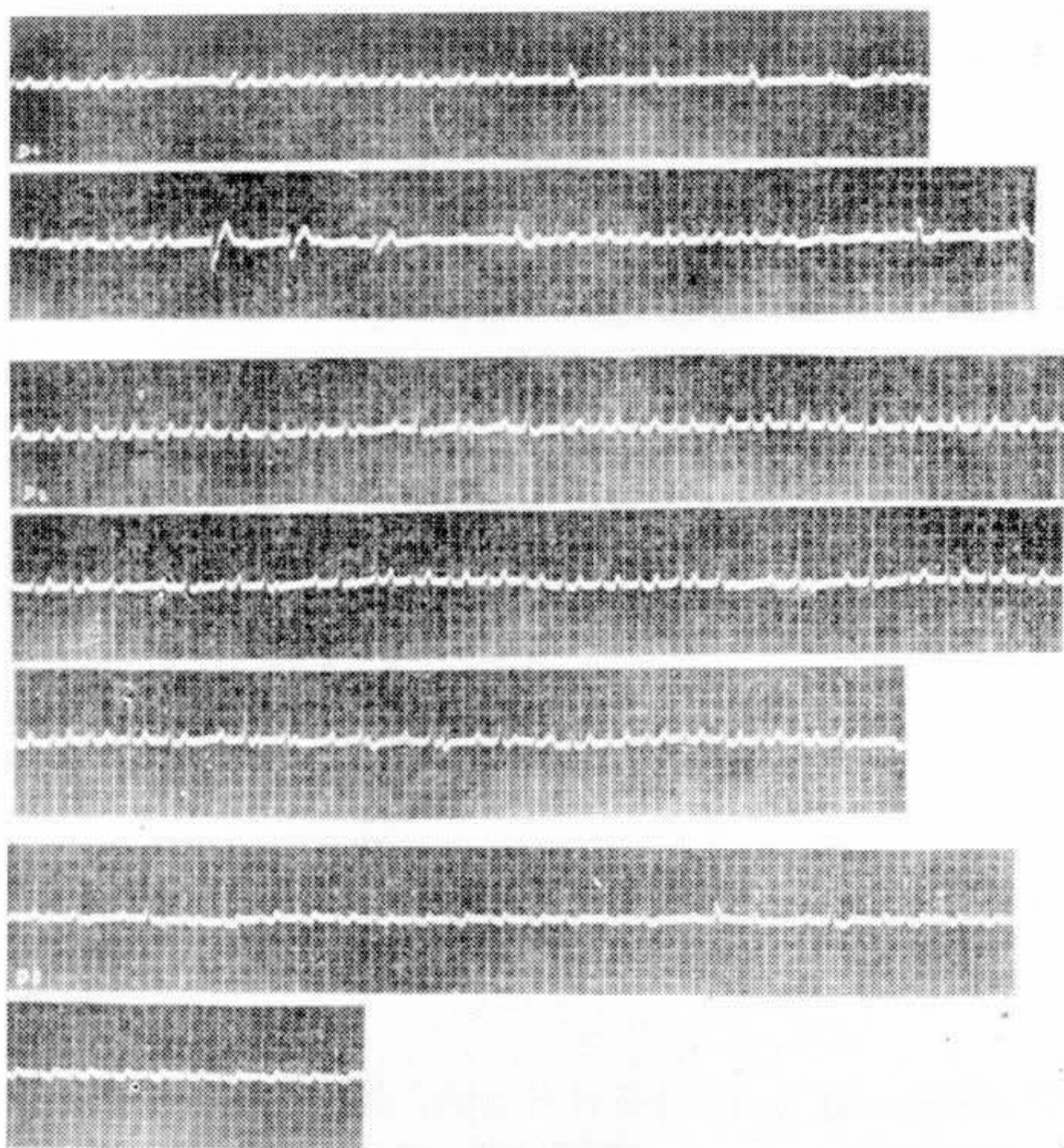


FIGURA 9-A

O mecanismo da condução "oculta" intervem em diversas situações. Nós próprios o invocamos recentemente para explicar certas particularidades dum caso de taquicardia auricular periódica. Como se sabe, esta forma particular de

taquicardia sobremem por surtos, entre os quais se registra um ritmo mais lento, e caracteriza-se pela coexistência de perturbações de condução aurículo-ventricular. No nosso caso, a dissociação aurículo-ventricular relacionava-se com a sobreposição das ondas P às ondas T dos complexos ventriculares precedentes, o que explicamos pela intervenção do período refratário do sistema de condução (fig. 9, D₂). Mas em certos pontos, no final de D₁ e em V₁, após a onda P desprovida de complexo ventricular, nota-se outra onda P também ineficaz ou que origina complexos ventriculares aberrantes.

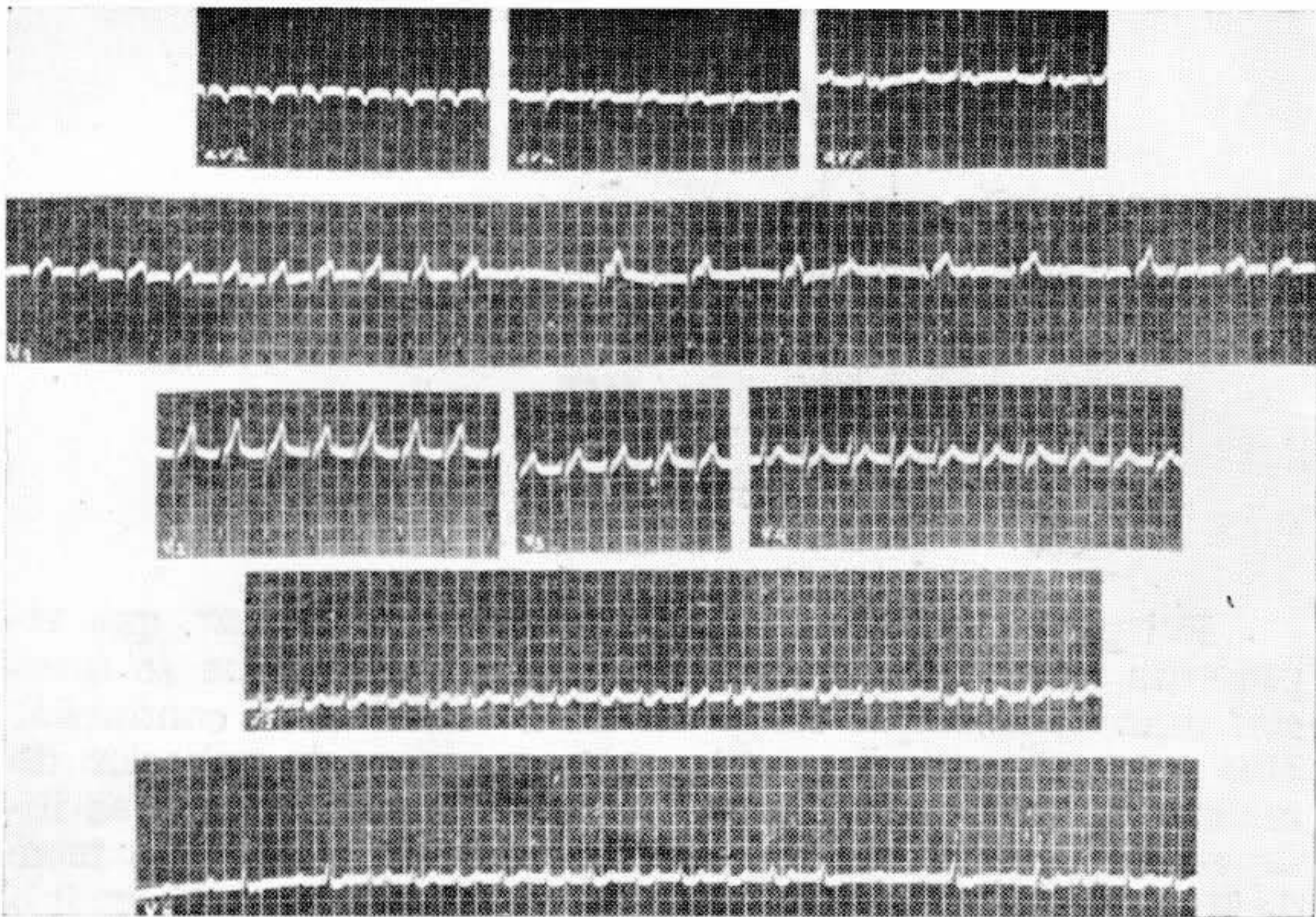


FIGURA 9-B

Ora este fenômeno pode explicar-se pelo mecanismo da condução "oculta". Admitimos que o primeiro estímulo provocou, na parte superior do sistema de condução, uma despolarização, mas que esta se propagou apenas numa extensão limitada, não chegando ao miocárdio inespecífico. Em consequência, este sistema na parte atingida tornou-se refratário durante o tempo suficiente para que o segundo estímulo venha a ser também ineficaz ou seja conduzido de forma anormal aos ventrículos.

O último tipo de perturbação de condução de que nos vamos ocupar é a *dissociação longitudinal* das vias condutoras.

Este mecanismo foi proposto por Scherf para explicar a produção do chamado "ritmo recíproco" ou "sístoles em éco". Na forma auricular deste ritmo, após a onda P inscreve-se um grupo QRS e em seguida uma nova onda P. Supõe-se que o estímulo partido da aurícula chega ao ventrículo e volta depois à aurícula.

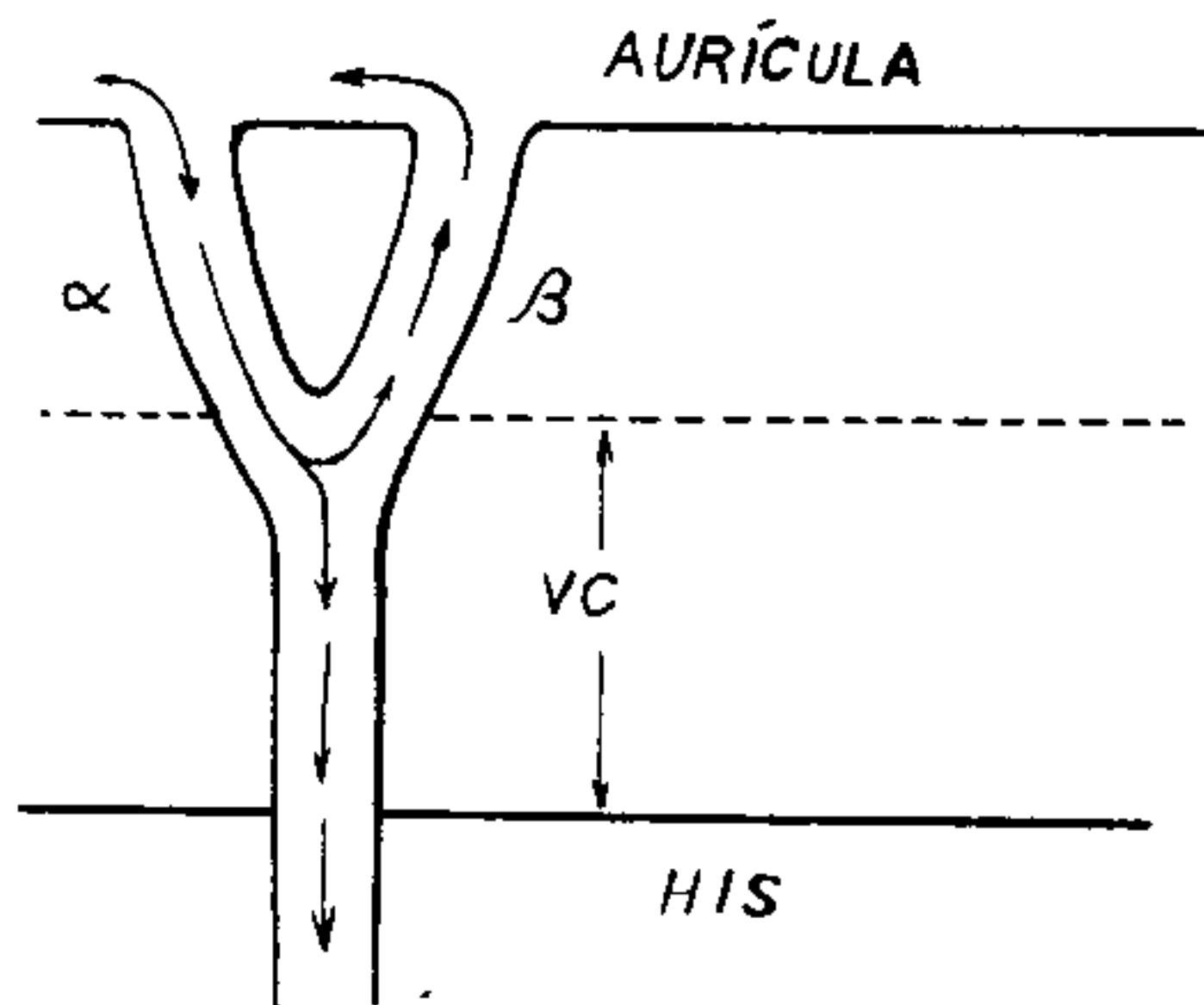


FIGURA 10

Foi para explicar a segunda resposta auricular, que representa por assim dizer o "écho" da primeira, que se invocou uma dissociação longitudinal do sistema de condução. Moe e Mendez sugerem (fig. 10) que a parte superior do nódulo de Tawara se dissocia funcionalmente em 2 vias independentes, que convergem para uma via comum no feixe de His. Um estímulo auricular encontrará a via A já excitável ao passo que a via B se encontra ainda refratária. Caminhará portanto apenas por A, mas a marcha por esta via será suficientemente lenta para que chegue à via comum quando B já voltou a ser excitável. Então, a partir deste ponto, o estímulo caminhará ao mesmo tempo pela via comum para os ventrículos e por B em sentido retrógrado para a aurícula.

Para que este mecanismo seja viável é necessário, bem entendido, que a duração do período refratário auricular seja inferior à soma dos tempos de condução A e B.

Finalmente, numa última categoria, agrupam-se, como vimos os casos em que as perturbações de automatismo geram perturbações de condutibilidade ou vice-versa. Retemos apenas duas situações em que este fenômeno pode observar-se.

Na primeira, a alteração do automatismo condiciona a perturbação de condução. O fenômeno observou-se em fibras de Purkinge isolados submetidas a doses fortes de substâncias digitálicas. Pela ação digitálica produz-se uma diminuição do potencial de membrana na diástole, que torna as fibras incapazes de conduzirem.

Na segunda categoria, pelo contrário, é a perturbação de condução que dá origem a uma exaltação do automatismo. Um bloqueio isola um grupo de fibras automáticas normais dos efeitos do ritmo sinusal. Estas fibras não são portanto despolarizantes pelos estímulos sinusais, motivo porque o seu automatismo próprio se manifesta. Ora, no caso de bloqueio citado ser unidirecional, o ritmo próprio do foco independente pode propagar-se ao resto do coração, interferindo aí com o ritmo sinusal.

*

Depois desta longa exposição fisiopatológica, procuraremos relacionar os dados assim reunidos com alguns problemas que interessam mais diretamente os anestesiólogos, nomeadamente com os mecanismos de produção ou supressão das arritmias pela ação dos anestésicos.

Dum modo geral, os *anestésicos locais* tem ações anti-arrítmicas.

Experimentalmente, a cocaína, a procaína e seus derivados, como a amida procaínica, a lidocaína, etc., e também certos anti-histaminicos modificam de forma característica o potencial de ação das fibras de Purkinge (fig. 11). A flecha ou fase O desenvolve-se mais lentamente e atinge uma amplitude menor. A repolarização faz-se mais depressa, de modo que o planalto da curva desce rapidamente, isto é, as fases 2 e 3 são encurtadas. Em relação com este fenômeno, o potencial diastólico máximo torna-se um pouco menor. Por outro lado, o limiar das flechas eleva-se.

O fato da repolarização se processar mais rapidamente, tende a reduzir o período refratário, mas por outro lado, na diástole a fibra só reage aos estímulos a um limiar mais elevado (70-75 mV em vez de 60mV); no conjunto observa-se uma diminuição da excitabilidade. Além disso, as substâncias deste grupo dificultam ou suprimem a condução dos estímulos.

Tais propriedades explicam os efeitos anti-arrítmicos que os anestésicos locais e as drogas aparentadas exercem quando penetram na circulação em dose suficiente. Tanto a elevação do limiar de excitação como o bloqueio da condução de estímulos anormais podem atuar neste sentido.

Pelo contrário a ação dos *anestésicos gerais* (pelo menos de certos anestésicos gerais) acompanha-se freqüentemente de produção de arritmias. As perturbações do ritmo resultam da ação dos anestésicos sobre o sistema nervoso central e também da sua ação direta sobre o miocárdio.

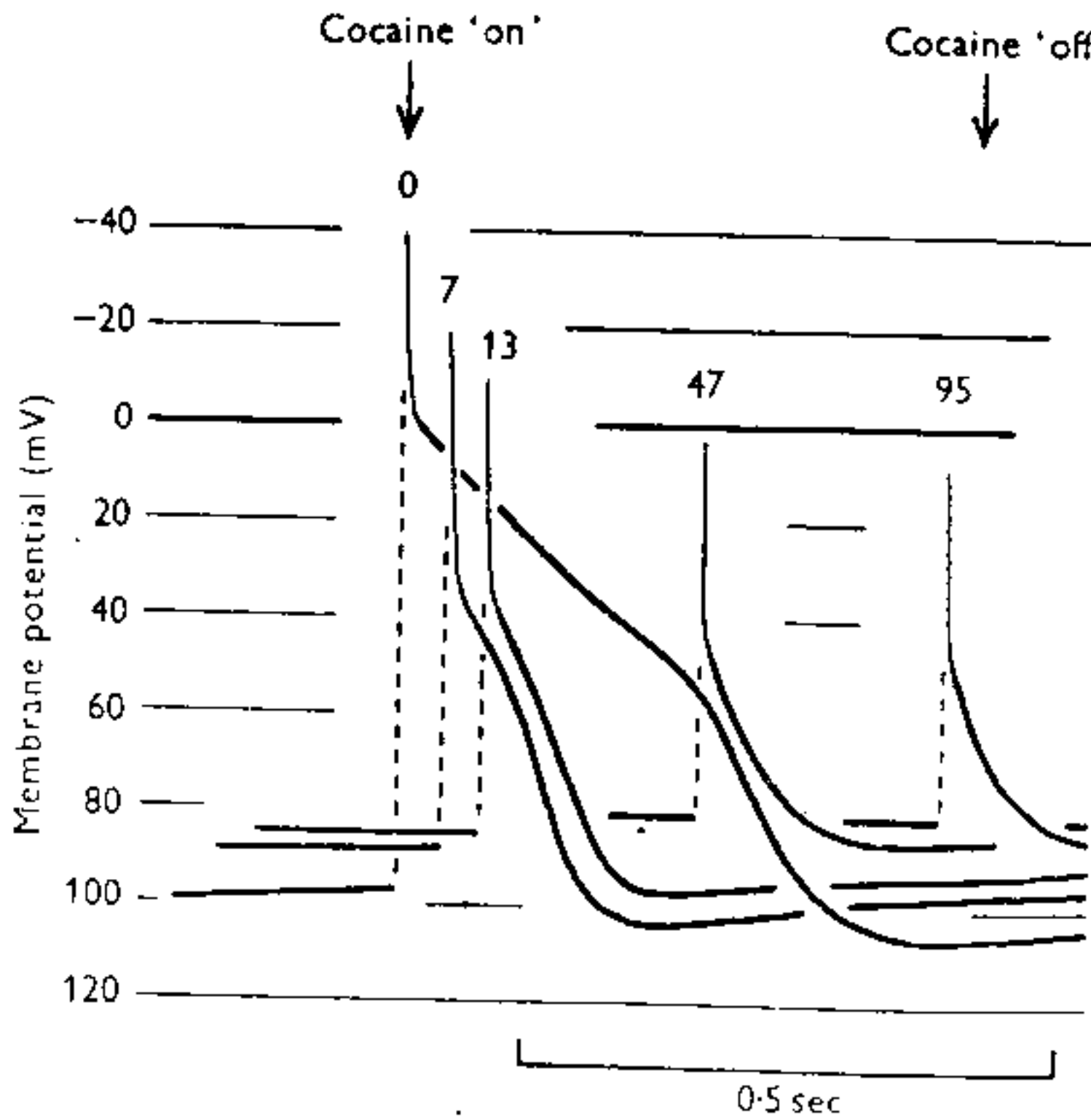


FIGURA 11

A anestesia pelo clorofórmio, pelo ciclopropano e halotano sensibiliza o miocárdio para a ação da adrenalina, noradrenalina e substâncias afins; pelo contrário o éter e o protóxido de azoto não exercem esta ação sensibilizadora.

A ação mais estudada é a do ciclopropano. Esta substância tem uma ação estimulante geral do sistema simpático, que leva a uma maior libertação de catecolaminas pelas terminações nervosas e, por outro lado, aumenta a sensibilidade da fibra cardíaca a estes compostos. Assim, favorece a produção de arritmias, especialmente de extra-sístoles, ritmos nodais e fibrilação ventricular. A acidose respiratória, eventualmente causada por uma ventilação pulmonar insuficiente, agrava a situação por exagerar a atividade simpática; por outro lado, experimentalmente a administração de glucose (por ex: de sôro glucosado) agrava também e prolonga as arritmias devido ao ciclopropano. Além disso, a ação sensibilizadora miocárdica aumenta com a profundidade da anestesia.

Estas propriedades contraindicam o emprêgo de adrenalina durante a anestesia geral com o ciclopropano. Além disso, quando o doente tenha propensão para arritmias cu se preveja a produção de grandes descargas de adrenalina e nor-adrenalina durante a operação (como sucede, por ex: nas intervenções sôbre os feocromocitomas) é preferível escolher outro anestésico.

Vejamos agora os mecanismos electrofisiológicos pelos quais os anestésicos citados e as aminas simpaticomiméticas provocam as arritmias. Tais mecanismos são complexos.

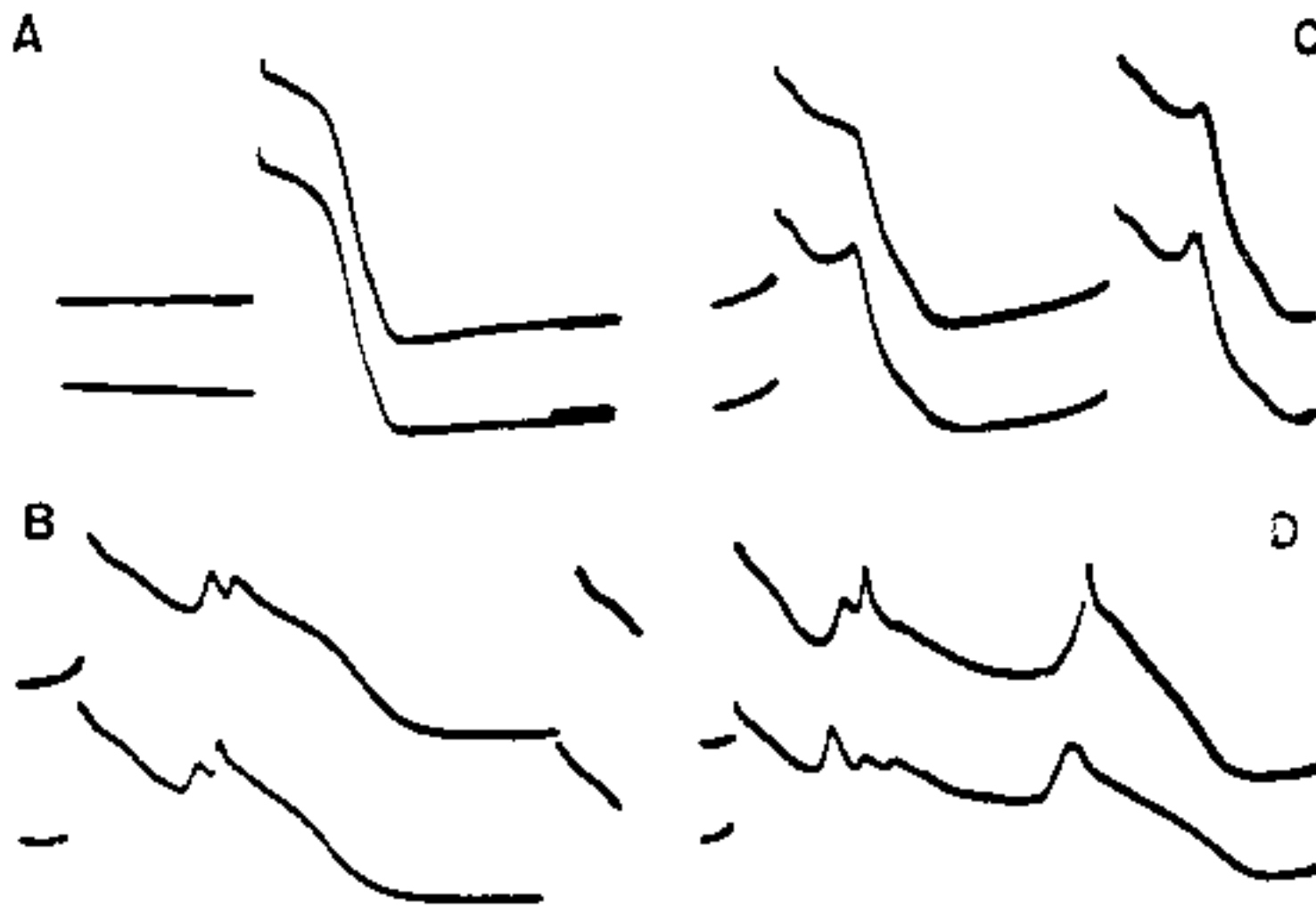


FIGURA 12

A ação fundamental da adrenalina e nor-adrenalina consiste num exágêro do pendente da fase 4, de despolarização lenta, o que encurta as pausas diastólicas e acelera o ritmo das descargas rápidas. Ao nível do nódulo sinusal, êste fenômeno determina a aceleração do coração como um todo. A mesma ação se produz também nas fibras de Purkinge e, em condições mal determinadas, estas podem sobrepor-se ao nódulo sinusal, originando extra-sístoles ou taquicárdias ventriculares. Mas além disso, a curva do potencial de ação modifica-se: na parte final do planalto, ou fase 2, ou no início da fase 3, aparecem uma ou mais "flechas" anormais, traduzindo despolarizações bruscas. Num retalho de fibras de Purkinge, esta situação conduz ao desenvolvimento de múltiplos "pacemakers" e produz um quadro muito semelhante ao da fibrilação ventricular. (fig. 12).

A adrenalina e a noradrenalina também encurtam o período refratário e aceleram a condução dos estímulos.

Além disso, no organismo intato, aos efeitos diretos sôbre o miocárdio, juntam-se outros, por mecanismo reflexo. A

adrenalina excita os seios carotídeos provocando reflexamente inibição do nódulo sinusal. Este fenômeno é devido em parte à estimulação dos receptores sinusais pela elevação da pressão; mas tivemos ocasião de demonstrar que esta substância atua também quimicamente sobre os seios carotídeos, produzindo o mesmo efeito reflexo. Ora, esta inibição sinusal produz-se ao mesmo tempo que a adrenalina age diretamente sobre os ventrículos, favorecendo o aparecimento de focos ectópicos. Assim, segundo Murphy, a elevação da pressão arterial desencadeada pela adrenalina favorece o aparecimento da fibrilação ventricular.

Por outro lado, segundo Brooks e cols., o clorofórmio e o ciclopropano, em doses fracas, encurtam o período refratário e aumentam a excitabilidade do miocárdio. Em doses mais fortes, produz-se, pelo contrário, prolongamento do período refratário e depressão da excitabilidade. Segundo Trautwein, a despolarização e o atraso de condução de certas fibras provocadas pelos anestésicos produzem bloqueios focais que favorecem o aparecimento de focos ectópicos pela ação da adrenalina.

Outras investigações levam a pensar que as ações do ciclopropano e da adrenalina são até certo ponto semelhantes, de modo que a sensibilização se pode interpretar como o resultado dum adição de efeitos. Como a adrenalina, o ciclopropano provoca uma aceleração da repolarização (que está na dependência dos ions Ca). Daí resultaria, também como com a adrenalina, um encurtamento do período refratário; e este favoreceria o mecanismo de "reentrada", desencadeando assim o aparecimento de extra-sístoles, taquicardia ou fibrilação ventricular.

Por outro lado, o ciclopropano afeta a fase 4, isto é, a despolarização lenta, aumentando tanto a velocidade de despolarização como o valor desta. Ora a aceleração da despolarização pode levar diretamente à formação de focos ectópicos, tal como sucede com a adrenalina, e a existência dum grau mais acentuado de despolarização tende a provocar perturbações de condução, que por sua vez podem gerar tais focos. Estes fenômenos observam-se, sobretudo, em presença dum excesso de ions cálcio.

O paralelismo das ações do ciclopropano e da adrenalina explica portanto, que os seus efeitos se possam adicionar.

O mesmo sucede provavelmente com outros anestésicos do mesmo grupo, como o fluotano e o clorofórmio. Durante a narcose com o fluotano, a administração de bloqueadores B-adrenérgicos permite o emprêgo simultâneo da adrenalina, mas o emprêgo destes medicamentos em associação com

o clorofórmio está contra-indicado, devido a que a sua ação depressiva sobre o miocárdio se pode adicionar à do anestésico.

De qualquer modo, todos os autores reconhecem que são necessárias novas investigações eletrofisiológicas sobre a ação dos anestésicos locais e gerais e sobre a ação das substâncias simpaticomiméticas, para que se venha a conhecer completamente o seu mecanismo de ação.

SUMMARY

ELECTRO PHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF ARRHYTHMIAS AND THEIR RELATION WITH THE ACTION OF ANESTHETIC DRUGS

A detailed review is described on the electrophysiological mechanisms occurring on the myocardial fibers. The potential variations with the activity can be developed in five phases: fase 0 corresponds to the membrane depolarisation; fase 1 and 2 are the apex of the curve; fase 3 is when repolarisation is completed and fase 4 corresponds to the diastole. Between fases 3 and 4 occurs the appearance of after potentials, negatives and positives.

A study is done on cardiac arrhythmias related with causes that modify automatism, conduction of impulse or both in association.

Local anesthetics has an anti-arrhythmic actions, but certain general anesthetics as chloroform, cyclopropane and halothane, sensitises the myocardium to the action of epinephrine, nor-epinephrine and related drugs. The electrophysiological mechanisms by whom those anesthetic agents can provoke arrhythmias are complex, but can be related with the action of catecholamines in fase 4, causing a exaggerated lowering with slow depolarisation that shorten diastolic pause, with the appearance of a accelerated rhythm by rapid discharges, shortening refractory period.

Otherwhile chloroform and cyclopropane in small dosis, as well as, epinephrine provokes an accelerated repolarisation (dependind on Ca ions) that in summation with the refractory period, favours the «reentry» phenomenon, with the appearance of extrasistoles, taquicardia or ventricular fibrillation. The same can happen with others anesthetics like Halothane.

However it is know that new investigations are necessary to a better understanding about the anti-arrhythmic properties of local anesthetic, as well as, the interrelationship between general anesthetics and catecholamines in the production of arrhythmias.

BIBLIOGRAFIA

- Baschieri, L.; Palagi, L. e Puletti, M. — Experimental study of the pathogenesis of ventricular extrasystolia — *Cardiologia*, 50:366, 1967.
- Bigger, I. Th; Bassett, A. L. e Hoffman, B. F. — Electrophysiological effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers — *Cir. Res.* 22:221, 1968.
- Brooks, C.; Mc. C.; Hoffman, B. F.; Suckling, E. E. e Orias, O. — Excitability of the heart. New York Gruno & Stratton 1960.
- Davis, L. D.; Temte, J. V.; Helmer, P. R. e Murphy, Q. R. — Effects of cyclopropane and of hypoxic on transmembrane potential of atrial, ventricular and Purkinje fibers — *Cir. Res.* 18:692, 1966.

- Goodman, L. S. e Gilman, A. — The pharmacological basis of therapeutics. Macmillan III.* edit., New York, 1965.
- Hoffman, B. F. — The genesis of cardiac arrhythmias — *Progr. Cardio. Diseases*, 8:319, 1966.
- Hoffman, B. F. e Cranefield — *Electrophysiology of the heart*, Mc Graw-Hill edit., New York, 1960.
- Honshans, I. A.; Gutierrez, M. T.; Bellet, S.; Ravens, I. R. — Effect of stimulation of hypothalamus and reticular activations system on production of cardiac arrhythmias. *Cir. Res.* 12:14, 1963.
- Lee, W. V.; Orth, O. S.; Meck, W. I. — The mechanism of production of spontaneous cardiac irregularities with high concentrations of cyclopropane — *Anesthesiology* 4:487, 1943.
- Long, G.; Dripps, R. D. e Price, H. L. — Measurement of anti-arrhythmic potency of drugs in man: effects of dehydrobensperidol. *Anesthesiology* 28:318, 1967.
- Moe, G. K. e Mendez, C. M. — Physiological basis of reciprocal rythm. — *Prog. in Cardiovasc. Diseases* 8:461, 1966.
- Moore, E. N. — Observations on concealed conduction in atrial fibrillation. *Cir. Res.* 21:201, 1967.
- Murphy, Q. R.; Crumpton, C. W. e Meck, W. I. — The effect of blood pressure rise on the production of the cyclopropane-epinephrine indice cardiac irregularities — *Anesthesiology*, 10:416, 1949.
- O'Brien, G. S.; Eid, Ch.; Murphy, Q. R. e Meek, W. I. — Effect of the elimination of the hepatic circulation on cyclopropane-epinephrine ventricular tachycardia and arterial plasma potassium in dogs — *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 112:374, 1954.
- Papper, E. M. — *The Physiology of Anesthesia* — *Surg. Clin. N. Am.* 45:377, 1965.
- Pinotti, O. e Alella, A. — Meccanismi genetici delle aritmia. *Atti del XXVI Cong. Soc. Ital. Cardiol.* 567, 1965.
- Shimosato, Sh.; Tsung-Han Li e Eststen, B. — Ventricular function during Halothane anesthesia in closed chest dog. — *Circul. Res.* 12:63, 1963.
- Surawicz, B. — Role of electrolytes in etiology and management of cardiac arrhythmias. *Progr. Cardio. Diseases* 8:364, 1966.
- Temte, I. V.; Helmer, Ph. R. e Davis, L. D. — Effects of calcium and cyclopropane on Purkinge fibers — *Anesthesiology*, 28:354, 1967.
- Trautwein, W. Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs. — *Pharmacol. Rew.* 15:277, 1963.
- Wallace, A. G. e Daggett, W. M. — Reexertation of the atrium — The «echo» phenomenon — *Am. H. J.* 68:661, 1964.
- Weidmann, S. — Effects of calcium ions and local anesthetics on the electrical proprieties of Purkinge fibers — *J. Physiol.* 129:568, 1955.
- White, C. W.; Megirian, M. S. e Eduard D. Swiss — The effects of diphenylhydantaine sodium, Glucose and B- diethylaminoethyl diphenylpropylacitrate hydrochloride on cycloropropane-epinephrine arrhythmias in the dog. — *Circul. Res.* 3:290, 1955.