

# JOÃO BOSCO DUPIN

## ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS DOS ANESTÉSICOS ISOFLURANO, FENTANIL E SUFENTANIL NA CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA, FLUXO CORONARIANO E FREQUÊNCIA CARDÍACA. ESTUDO EM CORAÇÕES ISOLADOS DE RATOS

Tese de Mestrado Apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina (Área de cardiologia e cirurgia cardiovascular) da Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis. Serviço do Coração.  
(Parecer CFE - MEC 576/91)

BELO HORIZONTE  
2002

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dupin, João Bosco

**Estudo comparativo dos efeitos dos anestésicos isoflurano, fentanil e sufentanil na contratilidade miocárdica, fluxo coronariano e frequência cardíaca. Estudo em corações isolados de ratos** / João Bosco Dupin -- Belo Horizonte, 2002.

xiii, 71 f.

Dissertação (Mestrado) – Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis – Área de concentração: Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular.

Comparative study of the isoflurane, fentanyl and sufentanil effects on the myocardial contractility, coronary flow and heart rate. Study in isolated rat hearts.

1. Anestésicos 2. Isoflurano. 3. Fentanil. 4. Sufentanil. 5. Contratilidade miocárdica, fluxo coronariano e frequência cardíaca.

João Bosco Dupin

ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS DOS ANESTÉSICOS ISOFLURANO, FENTANIL E SUFENTANIL NA CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA, FLUXO CORONARIANO E FREQUÊNCIA CARDÍACA. ESTUDO EM CORAÇÕES ISOLADOS DE RATOS.

Orientador: Prof. Dr. Otoni Moreira Gomes

Belo Horizonte  
2002

Trabalho desenvolvido no Centro de Pesquisas Experimentais do Serviço do Coração da Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis.

Orientador

Coordenador do Curso de Pós-Graduação (Especialização, Mestrado e Doutorado – CFE – MEC 576/91 ) da Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis / Serviço do Coração – Belo Horizonte, Minas Gerais

## **Dedicatória**

À minha companheira de todas as horas,  
**Maria Tereza**, pelo constante incentivo e extrema paciência nas infindáveis horas de ausência do convívio familiar.

Aos meus três filhos, **João Henrique**,  
**Ana Elisa e Isabela** por terem me dado, além do prazer de suas companhias, a certeza do dever cumprido, quando decidiram seguir o mesmo árduo caminho da medicina.

## **Agradecimientos**

## Agradeço

Ao meu mestre, amigo e orientador, que com sua fé inabalável e imensa experiência científica, sempre ofereceu uma palavra segura nas horas de indecisão ou desânimo, tornando possível esta jornada pelos íngremes caminhos da pesquisa científica.

Responsável maior pela realização deste trabalho,  
**Prof. Dr. Otoni Moreira Gomes.**

## Agradeço

Ao amigo leal e conselheiro incomparável,  
**Prof. Dr. José Ildevaldo de Carvalho**, que tornou possível esta tese de mestrado. Incentivador incansável, aliado constante, sem o qual não teríamos logrado êxito nesta conquista. Suas palavras de orientação, sua clareza de raciocínio e sua dedicação serão sempre a minha melhor lembrança.

## Agradeço

Ao colega de jornada, **Dr. José Geraldo Braga Mercante**, companheiro valioso, amigo dedicado e sempre presente nas duras horas de experimentação laboratorial. Sem a sua companhia e valorosa ajuda este trabalho não teria sido possível.

## Agradeço

Ao jovem e brilhante, **Dr. Huéverson Junqueira Neves**, sempre presente com uma palavra amiga e uma orientação segura nos apertos do laboratório, quando o insucesso nos levava à desilusão.

Meu agradecimento pela constante e sincera amizade.

Agradeço

Ao grande amigo, **Prof. Dr. Wagner Cardoso de Pádua filho**, homem de visão aguçada e espírito irrequieto, companheiro leal que, como uma águia que enxerga a longa distância, sempre nos apontou os melhores caminhos.

# Índice

1.	Introdução.....	14
2.	Método.....	22
	2.1. Animais estudados.....	23
	2.2. Anestesia e cirurgia.....	24
	2.3. Sistema de perfusão coronariana.....	25
	2.4. Registro de contratilidade miocárdica.....	27
	2.5. Medida do fluxo coronariano.....	27
	2.6. Grupos constituídos.....	27
	2.7. Análise estatística.....	28
3.	Resultados.....	29
	3.1. Pressão sistólica.....	30
	3.2. dP/dt.....	32
	3.3. Fluxo coronariano.....	34
	3.4. Frequência cardíaca.....	36
4.	Discussão.....	39
5.	Conclusões.....	44
6.	Resumo.....	46
7.	Summary.....	48
8.	Referências bibliográficas.....	50
9.	Apêndice.....	61

## **1. Introdução**

Sedar a dor foi uma preocupação da humanidade desde os primórdios de sua existência. A busca de uma substância capaz de atingir este objetivo fez parte das prioridades de todas as civilizações.

Antes do advento da anestesia a cirurgia era encarada apenas como um trabalho manual indigno da classe médica. Esta se restringia às amputações e os barbeiros eram os melhores cirurgiões, devido ao seu hábil manejo das navalhas. Quatro problemas dificultavam o desenvolvimento das técnicas cirúrgicas: a dor, o sangramento, a infecção e o choque pós-cirúrgico. Destes, o mais grave era a dor. Os atos cirúrgicos, até então, eram cenas macabras com o paciente acorrentado e aos gritos alucinantes devido ao quadro de dor insuportável.

A primeira droga a ter efeitos anestésicos reconhecidos foi o ópio. Obtido da cápsula da papoula (*papaver somniferum*), recebeu esse nome no período greco-romano, mas seus efeitos psicológicos eram conhecidos dos babilônios desde 4.000 a.C. e foi usado para acalmar crianças no Egito, em 2000 a.C. O ópio teve seu uso científico descrito por Sydenham em 1680 e seu principal alcalóide, a morfina, foi isolado em 1803 por um farmacêutico alemão, Serturmer, que lhe deu este nome para lembrar o deus grego Morfeu.<sup>1,2</sup>

Os primeiros relatos escritos sobre a anestesia remontam a 2.250 a.C. e foram encontrados na pedra babilônica de Nippur.<sup>3</sup> A anestesia cirúrgica, no entanto, só começaria oficialmente no ano de 1846 da nossa época com o uso do éter, por William Thomas Green Morton, no Hospital Geral de Massachussets. A partir desta experiência bem sucedida com o éter, várias substâncias vêm sendo testadas na busca do anestésico ideal, tendo algumas alcançado grande sucesso, porém sem satisfazer com plenitude as exigências clínicas.

Outra droga de grande importância no histórico da anestesia, o óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) teve suas propriedades analgésicas descritas em 1800 por Humphry Davy, sendo empregado para extrações dentárias por Horace Wells em 1844. Apesar de ter sido o primeiro anestésico inalatório descrito, tem, até os dias atuais, a confiança dos anestesiólogos. Os demais agentes anestésicos inalatórios só vieram a ser descobertos nas últimas décadas: halotano em 1956, enflurano em 1973, isoflurano em 1981 e, mais recentemente, o sevoflurano e o desflurano.

Ainda hoje usamos o óxido nitroso associado a estes agentes voláteis mais novos, acrescido de drogas intravenosas como bloqueadores neuromusculares, sedativos, etc. Destes agentes recentemente desenvolvidos, o isoflurano tem se destacado na cirurgia cardíaca por apresentar grande confiabilidade, como descreveu EGER<sup>4</sup> em seu trabalho de revisão de 1981.

O isoflurano foi sintetizado em 1965 nos E.U.A. pelo Dr. Ross Terrel ao mesmo tempo que o enflurano, durante pesquisas objetivando um anestésico melhor que o halotano e outros inalatórios existentes naquela época.<sup>5</sup> Trata-se

do éter 1-cloro-2, 2, 2-trifluoroetil-difluorometil ( $\text{CF}_3 \text{ CHCL-O-CHF}_2$ ), fórmula que lhe garante extrema estabilidade: enquanto 56% do halotano se decompõe em seis meses, quando exposto a uma base forte, o isoflurano não sofre nenhuma reação, se exposto à mesma base e no mesmo período de tempo.<sup>6</sup> Esta estabilidade elimina a necessidade de um conservante como o que acontece com o halotano. Este necessita da adição do hidroxitolueno butilado que pode deixar resíduos no vaporizador e resultar em pequenas quantidades de produtos tóxicos de decomposição, quando exposto à cal sodada ou a luz ultravioleta.<sup>7,8</sup>

A estrutura molecular e a estabilidade "in vivo" são de grande importância para os padrões metabólicos do anestésico volátil<sup>9</sup> e o isoflurano, último anestésico de inalação a ser metabolizado, mostrou ser o mais estável. Sua baixa solubilidade permite uma indução rápida em concentrações médias de 2% a 3% quando usado com  $\text{O}_2$ , enquanto que com protóxido de azoto as concentrações exigidas podem cair para 1,2% a 2%.

Embora o isoflurano seja atualmente um anestésico de uso consagrado, principalmente em cirurgias cardíacas, restam ainda algumas controvérsias à seu respeito.

BEAUPRE e col.<sup>10</sup> usando concentrações de 1 a 2 CAM (Concentração Alveolar Mínima) de isoflurano, relataram pouca ou nenhuma depressão da função miocárdica. Medidas do período de pré-ejeção e do tempo de ejeção ventricular mostraram depressão mínima ou nenhuma no desempenho.

HANOUS<sup>11</sup> estudando miocárdios atriais humanos isolados, descreveu que o isoflurano induziu a um moderado efeito inotrópico negativo dependente da concentração e RIVENES e col.<sup>12</sup> estudando pacientes portadores de cardiopatias congênitas mostrou que o isoflurano preserva os índices cardíacos e a contratilidade miocárdica em níveis basais.

KEMMOTSU, HASHIMOTO e SHIMOSATO<sup>13</sup> estudando o isoflurano, encontraram efeitos depressores em músculos papilares de felinos "in vitro" e com o aumento da dose verificou-se uma redução na frequência e na força contrátil. Em músculos retirados de corações com insuficiência cardíaca congestiva provocada artificialmente, o efeito depressivo tornou-se ainda mais evidente.

MERIN<sup>14</sup> e FORREST e BUFFINGTON e col.<sup>15</sup> estudando animais, relataram redução na  $\text{dP/dt}$  ventricular esquerda com isoflurano, porém, com melhor manutenção do débito devido a ligeira diminuição na frequência cardíaca e vasodilatação com conseqüente diminuição da resistência vascular sistêmica.

TARNOW e col.<sup>16</sup> descreveram que o isoflurano tem propriedade inotrópica negativa, tendo diminuído a pressão arterial, o débito cardíaco e a resistência periférica.

STEVENS e col.<sup>17</sup> em estudo com voluntários, verificaram aumento da frequência cardíaca e redução da resistência vascular periférica com queda da pressão arterial média. Estudos de SHIMOSATO e col.<sup>18</sup> mostraram aumento significativo no tempo de ejeção ventricular, o que sugere inotropismo negativo e NATHAN<sup>19</sup> estudando corações de caninos com o isoflurano e N<sub>2</sub>O, relatou que a adição de 50% de N<sub>2</sub>O à 1,8% de isoflurano resultava em decréscimo de 27,9% na dP/dt do ventrículo esquerdo, o que indicava que o aumento de 1,3 CAM para 1,7 CAM do isoflurano estava associado com uma depressão adicional da contratilidade miocárdica.

HOUSMANS e col.<sup>20</sup> demonstraram que o halotano e o isoflurano deprimem a contratilidade miocárdica por diminuir o fluxo transmembrana de Ca<sup>++</sup> e a liberação de Ca<sup>++</sup> do retículo sarcoplasmático, enquanto FRAZER e LYNCH<sup>21</sup> postularam que o isoflurano aumenta o fluxo passivo de Ca<sup>++</sup> das vesículas do retículo sarcoplasmático. DAVIES<sup>22</sup> relatou que a diminuição da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca<sup>++</sup> contribuiu para os efeitos inotrópicos negativos do isoflurano. Segundo este autor, o decréscimo de Ca<sup>++</sup> foi, primariamente, o resultado da diminuição do conteúdo de Ca<sup>++</sup> do retículo sarcoplasmático.

Há uma evidência conflitante em relação aos efeitos vasodilatadores diretos do isoflurano sobre os vasos coronários de cães. Alguns autores como TARNOW e col.<sup>23</sup> sugerem vasodilatação coronariana e outros como MERIN<sup>14</sup> não confirmam este dado. Estes autores mostram que, em animais, o isoflurano causa menor redução no fluxo sanguíneo miocárdico, em relação aos outros anestésicos voláteis de uso corrente.

Quando comparados com dados obtidos previamente em um mesmo modelo em corações de cães, o efeito vasodilatador coronário do isoflurano é consideravelmente maior que o do enflurano, halotano, sevoflurano e desflurano e os canais de KATP (canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina) têm marcada atuação nesses efeitos segundo CRYSTAL<sup>24</sup>. Estes estudos mostram o efeito cardioprotetor do isoflurano em contraste com os efeitos do halotano. Os receptores A1 e canais de KATP parecem mediar estes efeitos benéficos do isoflurano em corações humanos, segundo estudos de ROSCOE<sup>25</sup>.

REIZ e col.<sup>26</sup> estudaram 21 pacientes com moléstia arterial coronariana conhecida e verificaram uma diminuição de 36% no consumo de oxigênio do miocárdio em conjunto com uma diminuição de 35% na pressão de perfusão coronariana.

Quanto aos efeitos sobre a frequência cardíaca, JOAS e STEVENS<sup>27</sup> e também JOHNSTON, EGER e WILSON<sup>28</sup> descreveram que a maior vantagem do isoflurano é que ele não sensibiliza o miocárdio para as doses clínicas das catecolaminas. São necessárias doses 3 a 5 vezes maiores de

adrenalina para produzir arritmias com isoflurano, quando comparado ao halotano.

Vários estudos mostraram baixa incidência de arritmias com isoflurano, tendo a frequência cardíaca tendência a aumentar. Num estudo multicêntrico houve arritmias antes do início da cirurgia em 2,9% dos casos com elevação para 3,6% na indução e 3,9% na manutenção da anestesia. A incidência de arritmias aumentou com a hipertensão.<sup>10,15,29,30</sup>

O isoflurano é a droga de escolha em cirurgia cardiovascular quando for preciso o uso de adrenalina exógena durante o procedimento cirúrgico podendo diminuir a possibilidade de arritmias. Possui características que reduzem a pressão arterial e melhoram o trabalho ventricular, dando melhor suporte ao débito cardíaco sendo, por isso, indicado em pacientes que possam desenvolver hipertensão intra-operatória. Por sua ação vasodilatadora pode dar melhor suporte a pacientes que necessitem de circulação extracorpórea, garantindo melhor perfusão orgânica. O débito cardíaco é melhor mantido com isoflurano que com halotano ou enflurano. A frequência cardíaca foi acentuadamente estável sob anestesia com isoflurano. Numa experiência multicêntrica com mais de 6.000 pacientes verificou-se uma variação maior nos pacientes na faixa etária de 21 a 30 anos e esta variação diminuiu progressivamente com a idade.<sup>10,15,16</sup>

COETZEE e col.<sup>31</sup> sugeriram um efeito cardioprotetor com isoflurano após avaliar a reserva sistólica em estudo com corações isolados de ratos submetidos a cardioplegia, reperfusão com solução de Krebs-Henseleit e estimulação pela adrenalina.

ISMAEIL<sup>32</sup> e TOLLER<sup>33</sup> descreveram que o isoflurano aumenta a recuperação funcional do miocárdio pós-isquêmico reperfusionado por ativação dos receptores A1 da adenosina e canais de potássio regulados por ATP (trifosfato de adenosina). Estes resultados indicam que a inibição da PKC (proteinoquinase C) produz cardioproteção e que o isoflurano aumenta essa proteção.

Outro importante fármaco incorporado ao arsenal anestésico utilizado em cirurgia cardíaca, o fentanil, pertence ao grupo da fenilpiperidina da série 4-anilopiperidina, derivada da meperidina. Trata-se de um opióide de uma série sintetizada nos anos 50 e 60 num esforço para produzir um anestésico com aumento da atividade analgésica e menores efeitos colaterais em relação a morfina e meperidina.<sup>34,35</sup> Entre 1975 e 1981 foi adotado como um analgésico potente e com relativamente poucos efeitos colaterais e, tendo sido usado em pacientes críticos,<sup>36,37</sup> ganhou popularidade em vista de garantir estabilidade cardiovascular.<sup>38,39</sup> O fentanil, N-(1-Fenetil-4-piperidil) propionalido, é estruturalmente relacionado à meperidina. Comercialmente é formulado como um citrato, na forma de pó branco cristalino solúvel em água, que não necessita de preservativos.<sup>40</sup> Apresenta características altamente lipofílicas

enquanto a morfina é hidrofílica.<sup>41</sup> O fentanil é 100 a 300 vezes mais potente que a morfina, dependendo da espécie animal.<sup>42,43,44</sup> Mais de 80% da dose injetada deixa o plasma em menos de cinco minutos.<sup>45</sup> Os tecidos muscular e adiposo funcionam como depósitos e, por isso, sua liberação é lenta, o que resulta em dificuldade de eliminação, sendo sua curta duração o resultado de sua redistribuição aos tecidos e não de sua eliminação.<sup>41,46</sup>

Em estudos comparativos com isoflurano e com fentanil e midazolam, RIVENES e col.<sup>12</sup> mostraram que estes agentes preservam a contratilidade miocárdica em níveis basais.

VALVERDE e col.<sup>47</sup> relataram decréscimo clinicamente importante, apesar de transitório, no débito cardíaco e na pressão arterial após administração de fentanil num estudo com macacos. LIU, BIDWAL e STANLEY<sup>48</sup> avaliando o desempenho cardiovascular com uso do fentanil, relataram decréscimo na frequência, débito cardíaco, resistência vascular periférica e pressão sistólica, em estudo experimental com cães, utilizando doses de 0,05 a 1,25 mg/kg. Outros trabalhos como o de REITAN e col.<sup>49</sup> e VAN DER VUSSE e col.<sup>50</sup> demonstraram efeito cronotrópico negativo. HAMM e col.,<sup>51</sup> em estudos clínicos, relataram ação protetora sobre o miocárdio. KATO, ROSS e FOEX<sup>52</sup> e depois KATO e FOEX<sup>53</sup> concluíram que o fentanil protege o miocárdio mediado pelos receptores opióides delta e pela PKC. Em estudo, usando-se o método de Langendorff em corações isolados de ratos, um primeiro grupo foi submetido a isquemia global de 20 minutos e um segundo grupo submetido a ligadura da descendente anterior esquerda durante 35 minutos. Em seguida os dois grupos foram reperfundidos com soluções contendo ou não fentanil. A área infartada foi corada usando-se o cloreto trifeniltetrazolínico e as funções mecânicas pós-isquêmicas foram medidas. No grupo que recebeu o fentanil a área infartada foi de 13% e 39%, enquanto que no grupo que não recebeu o fentanil estas marcas foram de 37 e 36% respectivamente.

Em nosso meio, diferentes autores demonstraram resultados controversos ao estudar a ação do fentanil sobre a função miocárdica. CARVALHO<sup>54</sup> em estudo da associação fentanil e amiodarona relatou depressão significativa e mantida da contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e fluxo coronariano. FARAJ<sup>55</sup> num estudo da associação fentanil e propafenona, descreveu que o fentanil isoladamente determina redução significativa na frequência cardíaca enquanto MAUÉS<sup>56</sup> em trabalho usando a associação fentanil e atenolol mostrou que o fentanil isoladamente não provocou alterações significativas no inotropismo e cronotropismo cardíacos e não foi capaz de potencializar os efeitos do atenolol na contratilidade miocárdica. SILVA<sup>57</sup> num trabalho que associou isoflurano e fentanil, verificou depressão da contratilidade miocárdica e aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo durante a administração do fentanil.

RUPP, FAREY e MILLER<sup>58</sup> estudando os efeitos cardiovasculares do fentanil relataram ausência de arritmias ou mudanças significativas do débito cardíaco em 55 pacientes sadios do ponto de vista cardiovascular e MOORE e col.<sup>59</sup> apresentaram o fentanil como droga de eleição para indução e manutenção de anestesia em cirurgia cardíaca, apesar de afirmarem que sua ação sobre o fluxo miocárdico é pouco conhecida, existindo relatos de isquemia miocárdica intra-operatória e grande variação dos efeitos sobre o controle cardiorespiratório. Estes efeitos envolvem hipertensão, bradicardia e vasoconstrição periférica. Em estudo com cães houve aumento da PCO<sub>2</sub> e da concentração de H<sup>+</sup>, sendo o fentanil associado à acidose metabólica em altas doses. O Fluxo coronariano medido no ramo circunflexo e a condução elétrica aumentaram precocemente e depois caíram. Em baixas concentrações plasmáticas, 1-2 ng/ml, houve vasodilatação coronária e sistêmica; no entanto, em altas doses, houve intensa vasoconstrição coronária e sistêmica. Houve estímulo dos barorreceptores circunflexos com doses baixas e depressão dos mesmos com o aumento da dose. Quanto à frequência cardíaca, houve uma queda seguida de elevação e volta aos padrões anteriores.

Com o objetivo de minimizar os efeitos indesejáveis do fentanil, como o acúmulo nos tecidos, o que torna lenta sua eliminação, foram desenvolvidos seus derivados: alfentanil, sufentanil e remifentanil. Destes, o sufentanil apresentou ação mais potente e mais fugaz, prometendo menos toxicidade.

Sintetizado em 1974, o sufentanil é 5 a 10 vezes mais potente que o fentanil. Sua alta lipossolubilidade, duas vezes a do fentanil e 1000 vezes a da morfina, garante passagem rápida pela barreira hematoencefálica.<sup>60</sup> Tem um início de ação imediato e acumulação tecidual relativamente limitada. Sua rápida eliminação dos estoques teciduais é responsável pelo menor tempo de recuperação comprovado com doses equipotentes de fentanil.<sup>61</sup>

FLACKE e col.<sup>62</sup> em estudo duplo cego comparativo dos efeitos intraoperatórios da morfina, meperidina, fentanil e sufentanil, relataram níveis plasmáticos intraoperatórios de norepinefrina mais baixos nos pacientes que receberam sufentanil.

DONADONI e ROLLY<sup>63</sup> relataram que as variáveis cardiovasculares permaneceram estáveis num estudo comparativo duplo cego com sufentanil e buprenorfina. VAN DER AUWERA, VERBORGH e CAMU<sup>64</sup> num estudo comparativo entre sufentanil e morfina, descreveram marcada estabilidade cardiovascular com o uso do sufentanil. DRES e col.<sup>65</sup> num estudo duplo cego comparativo das alterações hemodinâmicas proporcionadas por doses equipotentes do fentanil e sufentanil na indução anestésica, concluíram que o sufentanil promove melhor proteção contra as alterações cardiocirculatórias da intubação e indução anestésicas e MONK, BERESFORD e WARD<sup>66</sup> descreveram que o sufentanil manteve estabilidade hemodinâmica, no período operatório, melhor que outros opióides ou anestésicos inalatórios.

CAFIERO e MASTRONARDI<sup>67</sup> relataram tempo de recuperação pós-anestésica menor e analgesia pós-operatória mais prolongada com sufentanil que com fentanil. Os autores concluem que o sufentanil garante melhor estabilidade cardiocirculatória com menores concentrações de agentes inalatórios, podendo ser considerado uma alternativa válida ao fentanil como agente anestésico.

Os anestésicos isoflurano, fentanil e ultimamente o sufentanil têm sido largamente usados em cirurgias, particularmente em cirurgias cardíacas, às vezes em pacientes com condições cardiocirculatórias desfavoráveis. Contudo, restam ainda inúmeras controvérsias quanto à sua ação sobre este sistema.

Constitui objetivo da presente investigação fazer um estudo comparativo, em corações isolados de ratos, dos efeitos do isoflurano, fentanil e sufentanil em parâmetros de contratilidade miocárdica, fluxo coronariano e frequência cardíaca.

## **2. Método**

## 2.1. Animais Estudados

Fizeram parte do estudo 24 ratos albinos, da raça Wistar, sexo masculino, com peso corpóreo variando entre 330 e 560 gramas, com média de 427 gramas e peso cardíaco variando entre 1,12 e 1,82 gramas, com média de 1,55 gramas, procedentes do Biotério da Universidade Federal de Minas Gerais / Instituto de Ciências Biológicas – ICB.

Foram observadas as normas de experimentação do Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA),<sup>68</sup> sendo a pesquisa aprovada pela comissão de ética do Curso de Pós-Graduação em Medicina da Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis.

**TABELA 1**  
**Variação do peso corpóreo em gramas.**

Ratos	Grupos			
	I	II	III	IV
1	450	400	540	340
2	550	410	550	340
3	520	410	550	330
4	460	412	410	430
5	430	340	520	530
6	340	340	560	520
Médias	458	385	522	415
DP ±	73,6	35,4	56,4	92,7

**TABELA 2**  
**Variação do peso cardíaco em gramas.**

<b>Ratos</b>	<b>Grupos</b>			
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<b>1</b>	<b>1,46</b>	<b>1,50</b>	<b>1,71</b>	<b>1,36</b>
<b>2</b>	<b>1,50</b>	<b>1,12</b>	<b>1,82</b>	<b>1,54</b>
<b>3</b>	<b>1,73</b>	<b>1,58</b>	<b>1,80</b>	<b>1,30</b>
<b>4</b>	<b>1,81</b>	<b>1,50</b>	<b>1,80</b>	<b>1,37</b>
<b>5</b>	<b>1,74</b>	<b>1,28</b>	<b>1,74</b>	<b>1,48</b>
<b>6</b>	<b>1,19</b>	<b>1,54</b>	<b>1,75</b>	<b>1,73</b>
<b>Médias</b>	<b>1,57</b>	<b>1,42</b>	<b>1,77</b>	<b>1,46</b>
<b>DP ±</b>	<b>0,23</b>	<b>0,18</b>	<b>0,04</b>	<b>0,15</b>

## 2.2. Anestesia e Cirurgia

Foi utilizada anestesia inalatória por éter sulfúrico em campânula fechada. Os animais foram imobilizados em mesa cirúrgica própria e foi realizada toracotomia ampla através da secção de todos os arcos costais à altura da linha médio-axilar com rebatimento do plastrão costo-esternal no sentido cefálico e exposição completa dos órgãos torácicos. Após identificar a veia cava posterior, eram injetados nesta estrutura 500 unidades internacionais de heparina sódica com o objetivo de evitar trombose.

Após dissecação dos vasos da base cardíaca, a aorta era isolada e reparada com fio de algodão 2.0, aberta e cateterizada com dispositivo metálico próprio (calibre 22 G), tendo-se sempre o cuidado de deixar a ponta do cateter acima da valva aórtica no sentido de garantir a perfusão coronariana. O fio de algodão 2.0, usado para reparar a aorta, era amarrado em torno desta estrutura, no sentido de fixar firmemente o cateter em seu interior. Um Outro cateter plástico fenestrado (calibre 18 G) era introduzido através do átrio e ventrículo esquerdos até exteriorizar-se no ápice do coração, com o objetivo de drenar estas câmaras e também servir de suporte durante a retirada do coração, tomando-se o devido cuidado para evitar a lesão dos vasos coronários. Após seccionar os vasos da base cardíaca acima da introdução do cateter na aorta, o coração era retirado e colocado num sistema de perfusão coronariana.

### 2.3. Sistema de Perfusão Coronariana

Para a perfusão das coronárias utilizou-se o método de LANGENDORFF<sup>69</sup> e Solução Nutridora de KREBS-HENSELEIT<sup>70</sup> (SN) gaseificada com 95% de oxigênio e 5% de gás carbônico, obtendo-se um pH de  $7,35 \pm 0,05$ . (Tabela 3).

**TABELA 3**  
**Composição da solução de Krebs-Henseleit**

<b>Componentes</b>	<b>mM/L</b>
<b>NaCl</b>	<b>126,0</b>
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	<b>25,0</b>
<b>KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>	<b>1,2</b>
<b>KCl</b>	<b>4,8</b>
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	<b>1,2</b>
<b>CaCl<sub>2</sub></b>	<b>2,5</b>
<b>C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub></b>	<b>11,0</b>

A pressão de perfusão foi mantida constante em 90 cm de H<sub>2</sub>O  $\pm$  10 cm e a temperatura em  $37,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  através de sistema de aquecimento e circulação de água (NOVUS N960).

O coração foi perfundido durante 20 minutos com SN no sentido de garantir sua estabilidade. Após observar este período para restabelecimento das condições normais, foram colocados os eletrodos para registro da contratilidade miocárdica.

O sistema ao qual o coração foi acoplado é detalhado na Figura 1.

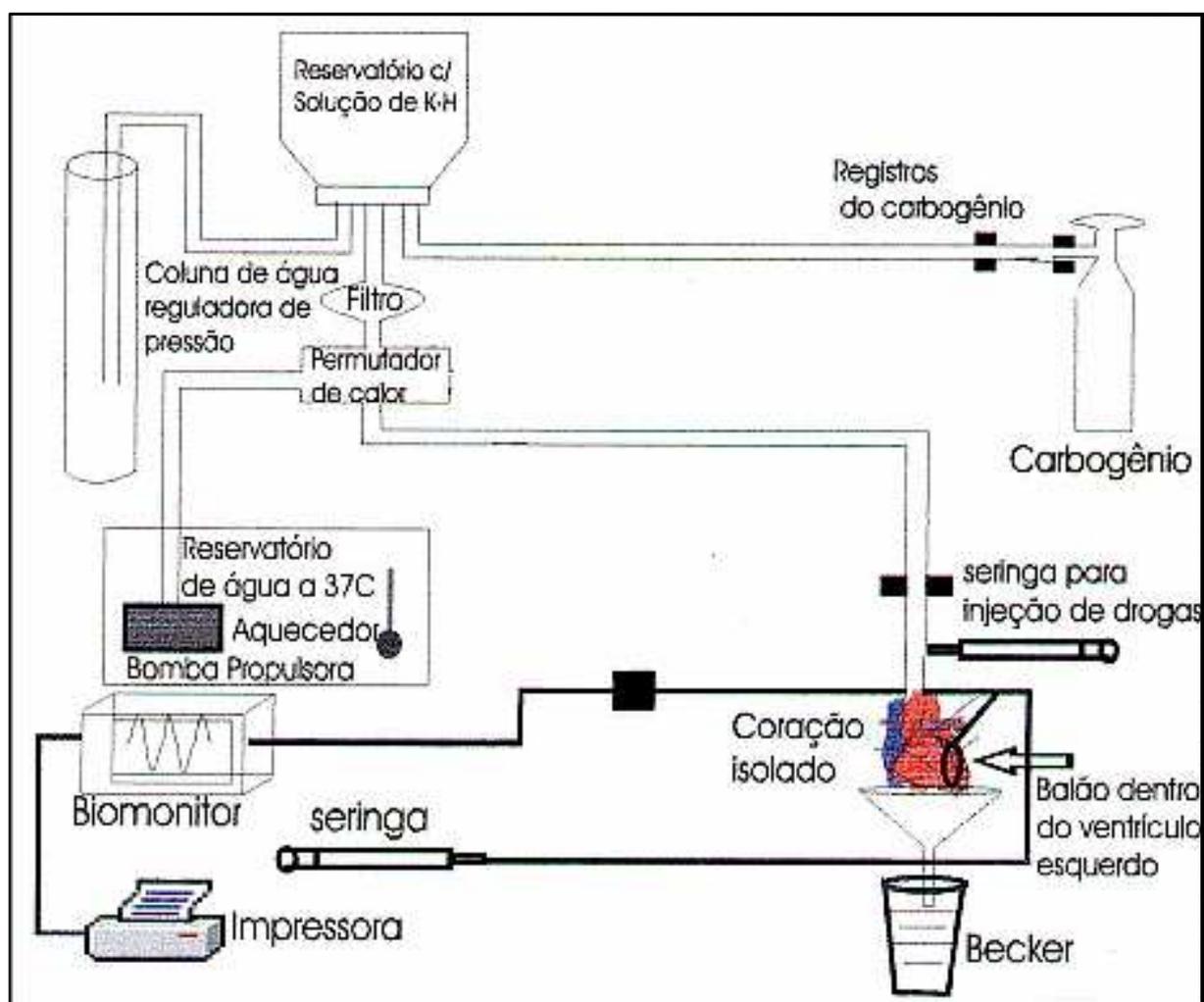


Figura 1 – Diagrama da preparação de Langendorff para estudo em coração isolado.

## **2.4. Registro da contratilidade miocárdica.**

O registro da contratilidade miocárdica foi obtido com o uso de cateter-balão de haste flexível<sup>71</sup> colocado no interior do ventrículo esquerdo e conectado a biomonitor (BESE – Bioengenharia de Sistemas e Equipamentos Ltda. – DH073), acoplado a sistema de impressão gráfica (Impressora EPSON LX – 810L). Foram registradas as variáveis de pressão sistólica (PS), derivada de pressão em relação ao tempo (dP/dt) e frequência cardíaca (FC), em períodos de tempo padronizados, ou seja, tempo zero (t0) - início dos testes, tempo um (t1) - primeiro minuto, tempo dois (t2) - segundo minuto, tempo três (t3) - terceiro minuto, tempo cinco (t5) - quinto minuto, tempo dez (t10) - décimo minuto e tempo quinze (t15) - décimo quinto minuto.

## **2.5. Medida do fluxo coronariano**

O fluxo coronariano (F) foi avaliado perfundindo-se o coração com SN à uma pressão constante e colhendo-se o perfusato em recipientes graduados nos períodos mencionados.

## **2.6. Grupos constituídos**

Os animais foram submetidos a técnica idêntica até o início dos testes, conforme descrito anteriormente. Após ser observado o período de 20 minutos de perfusão com SN, os corações foram divididos em 4 grupos como segue:

### **Grupo I – Controle.**

Constituído de seis animais cujos corações, após o procedimento comum descrito e registradas as variáveis PS, dP/dt e FC em t0, receberam 1 ml de SN, tomada como placebo, por via lateral e acima do bulbo da cânula inserida na aorta, e novamente foram registradas as variáveis mencionadas em t1, t2, t3, t5, t10 e t15.

### **Grupo II – Isoflurano.**

Constituiu-se de seis animais cujos corações, após o procedimento comum e tomados os dados no tempo zero, foram perfundidos, durante um minuto e por via exclusiva, com 1,5 CAM de isoflurano, através de vaporizador próprio (NARCOVAP IS 707) da Abbott Laboratórios e foram registradas as variáveis mencionadas nos tempos descritos.

### **Grupo III – Fentanil.**

Constituiu-se de seis animais cujos corações, após o procedimento comum inicial e registrados os parâmetros no tempo zero, receberam 50µg de fentanil, diluídos em 1 ml de SN, injetados por via lateral e acima do bulbo da cânula inserida na aorta, durante um minuto, sendo registradas as variáveis mencionadas nos tempos descritos.

### **Grupo IV – Sufentanil.**

Constituiu-se de seis animais cujos corações, após os procedimentos comuns, receberam 4µg de sufentanil, diluídos em 1 ml de SN, por via lateral e durante um minuto, tomando-se os mesmos registros nos tempos mencionados.

## **2.7. Análise Estatística**

Para a análise estatística foram verificados e aceitos os pressupostos de uso do método de análise de variância, baseado em modelo de medidas repetidas (ANOVA), ou seja, avaliou-se cada tratamento em vários momentos do acompanhamento. Portanto, além de avaliar a influência do tratamento, avaliou-se também a influência do tempo, bem como a interação entre tratamento e tempo. Ressalta-se que quando a interação é significativa o resultado indica que há diferença no comportamento de um fator (Droga) para cada nível do outro (Tempo). Quando a análise indicou uma influência significativa, utilizou-se o teste de comparações múltiplas de médias LSD (*Least Significant Difference*) para avaliar este efeito. Assim, quando a diferença observada foi maior que o valor de LSD, concluiu-se que esta era significativa.

Todos os resultados foram considerados significativos ao nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### **3. Resultados**

### 3.1. Pressão Sistólica.

A avaliação dos quatro grupos em relação à pressão sistólica mostrou queda acentuada no segundo minuto do grupo II (isoflurano) em relação ao grupo I (controle) (102,6% para 64,8%), que manteve-se menos acentuada no terceiro (104,2% para 87,7%) e quinto (111,0% para 96,2%) minutos, com retorno aos níveis do controle à partir do décimo minuto. No grupo III (fentanil) ocorreram quedas significativas da pressão sistólica no primeiro (103,7% para 84,7%), quinto (111,0% para 96,3%) e décimo quinto (106,7% para 90,1%) minutos. O grupo IV (sufentanil) mostrou, em relação à pressão sistólica, queda significativa no primeiro (103,7% para 80,2%), terceiro (104,2% para 91,9%) e quinto (111,0% para 90,4%) minutos. Estes dados comparativos são apresentados no Gráfico 1 e Tabela 4.

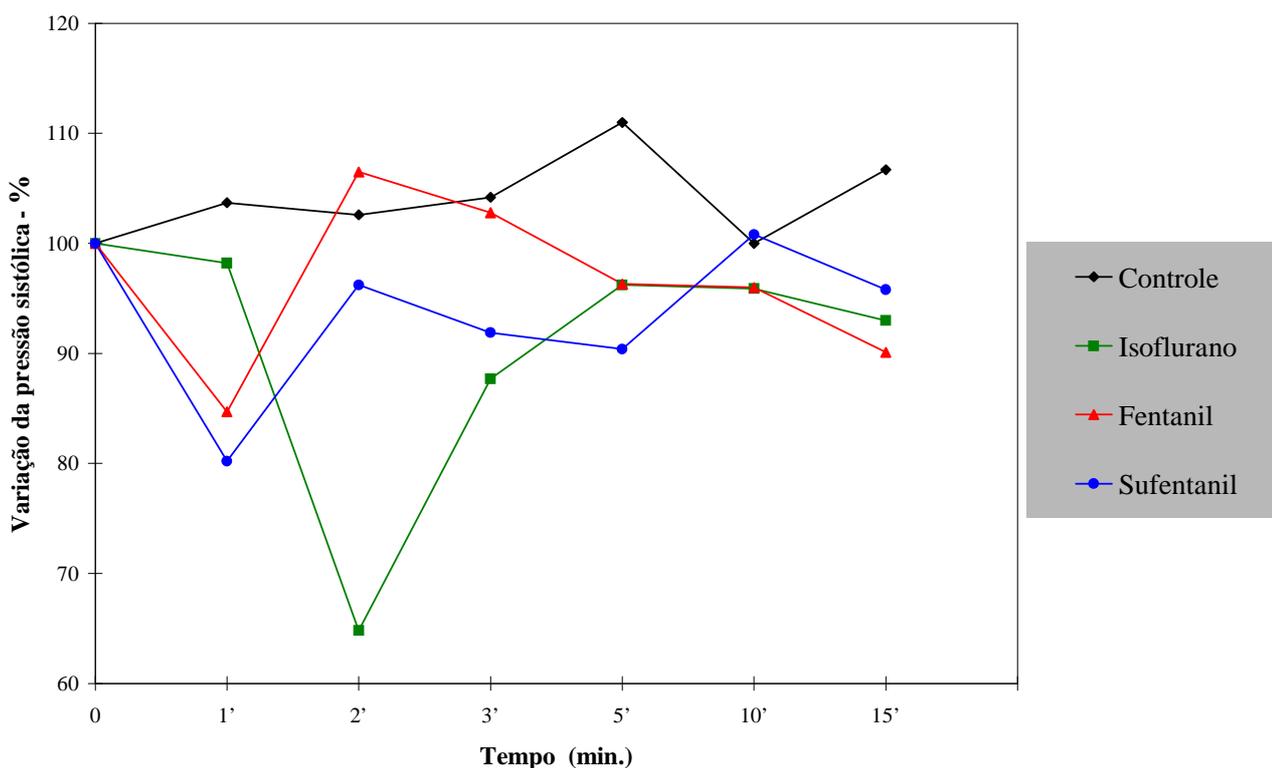


Gráfico 1 – Representação gráfica da influência do tempo e do tratamento na variação da pressão sistólica.

**TABELA 4**  
**Resultados da análise descritiva e comparativa da influência do tempo e do tratamento na variação da pressão sistólica.**

Grupos	Tempo (min.)	n	Medidas descritivas (%)			
			Mínimo	Máximo	Média	d.p.
<i>Controle</i>	1'	6	100,0	115,0	103,7	5,7
	2'	6	97,0	113,0	102,6	5,8
	3'	6	98,0	115,0	104,2	6,4
	5'	6	100,0	131,0	111,0	11,1
	10'	6	90,0	114,0	100,0	8,8
	15'	6	93,0	138,0	106,7	16,9
<b>Conclusão</b>		5 > 10				
<i>Isoflurano</i>	1'	6	93,8	100,8	98,2	2,5
	2'	6	53,7	81,6	64,8	10,8
	3'	6	63,6	100,0	87,7	14,3
	5'	6	91,5	100,0	96,2	3,1
	10'	6	86,4	102,4	95,9	5,4
	15'	6	87,5	100,8	93,0	5,2
<b>Conclusão</b>		(1 = 5 = 10 = 15 = 3) > 2				
<i>Fentanil</i>	1'	6	58,8	94,9	84,7	14,0
	2'	6	90,7	128,0	106,5	13,8
	3'	6	86,5	113,0	102,8	9,7
	5'	6	80,7	106,4	96,3	9,8
	10'	6	89,7	116,0	96,0	9,9
	15'	6	75,4	119,0	90,1	15,6
<b>Conclusão</b>		(2 = 3) > (15 = 1); (5 = 10) > 1				
<i>Sufentanil</i>	1'	6	62,6	96,6	80,2	14,3
	2'	6	93,1	99,1	96,2	2,5
	3'	6	70,0	99,1	91,9	11,0
	5'	6	61,6	97,6	90,4	14,2
	10'	6	93,6	107,0	100,8	5,5
	15'	6	72,5	111,0	95,8	13,0
<b>Conclusão</b>		(10 = 2 = 15 = 3 = 5) > 1				

**Resultados para os grupos por tempo:**  
 1 min. → (C = I = F) > S  
 2 min. → (F = C = S) > I  
 3 min. → C > (S = I); F > I  
 5 min. → C > (F = I = S)  
 10 min → S = C = F = I  
 15 min. → C > F

**Nota:** - Os resultados apresentados referem-se à Análise de Variância baseado em um modelo de Medidas Repetidas.

**Legenda:** Grupo: C → Controle I → Isoflurano F → Fentanil S → Sufentanil

Tempo: 1 → 1 min. 2 → 2 min. 3 → 3 min. 5 → 5 min. 10 → 10 min. 15 → 15 min.

### 3.2. dP/dt.

Em relação à dP/dt, a avaliação dos quatro grupos mostrou queda brusca e significativa no segundo minuto do grupo II (isoflurano) (98,6% para 67,2%) em relação ao grupo I (controle). Nos grupos III (fentanil) e IV (sufentanil) não se observou qualquer alteração em relação ao grupo I. (Gráfico 2 e Tabela 5).

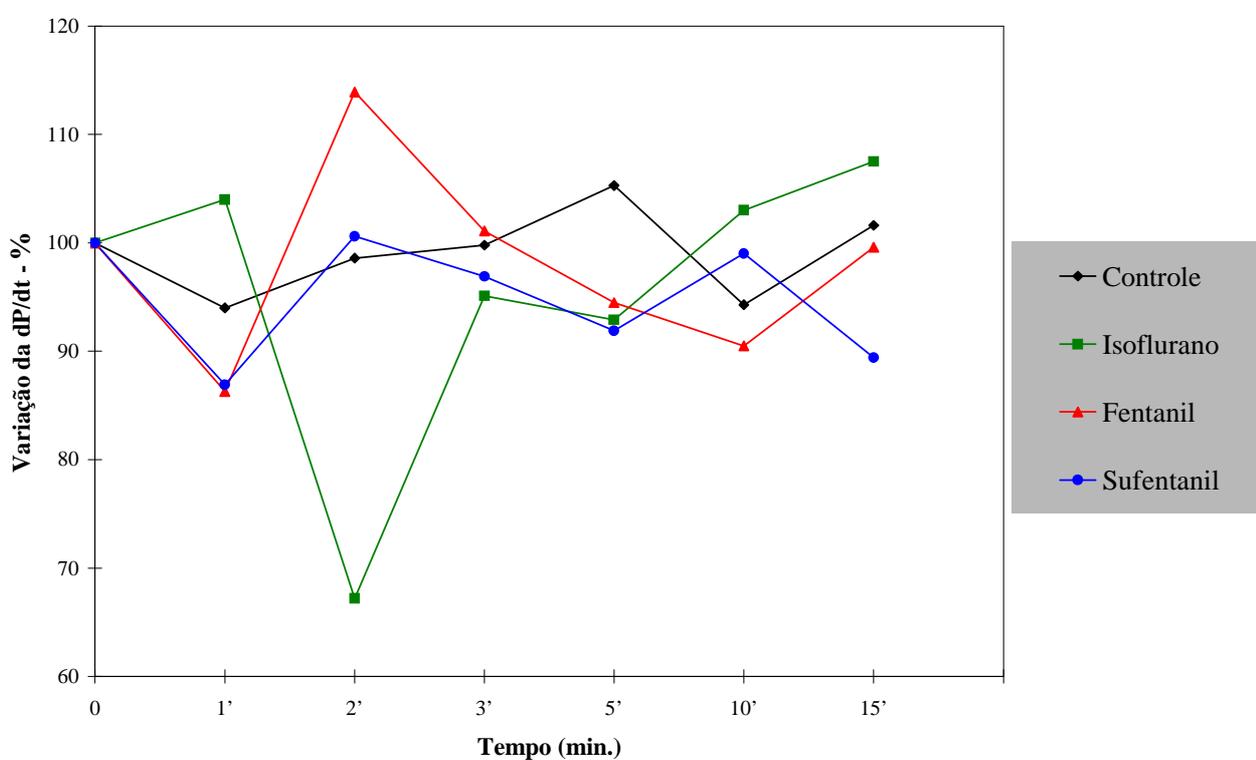


Gráfico 2 – Representação gráfica da influência do tempo e tratamento na variação da dP/dt.

**TABELA 5**  
**Resultados da análise descritiva e comparativa da influência do tempo e do tratamento na variação da dP/dt.**

Tratamento	Tempo (min.)	n	Medidas descritivas (%)			
			Mínimo	Máximo	Média	d.p.
<i>Controle</i>	1'	6	69,0	122,0	94,0	20,9
	2'	6	72,9	132,0	98,6	22,4
	3'	6	79,4	123,0	99,8	16,0
	5'	6	81,8	117,0	105,3	12,9
	10'	6	65,7	119,0	94,3	19,4
	15'	6	72,1	101,5	101,6	19,4
<b>Conclusão</b>	5 = 15 = 3 = 2 = 10 = 1					
<i>Isoflurano</i>	1'	6	93,8	123,0	104,0	10,7
	2'	6	46,7	89,9	67,2	17,1
	3'	6	77,7	113,0	95,1	13,9
	5'	6	65,6	106,0	92,9	14,2
	10'	6	96,0	117,0	103,0	7,9
	15'	6	92,7	158,0	107,5	24,9
<b>Conclusão</b>	(15 = 1 = 10 = 3 = 5) > 2					
<i>Fentanil</i>	1'	6	58,8	105,0	86,3	15,2
	2'	6	82,7	149,0	113,9	23,3
	3'	6	72,6	133,0	101,1	24,2
	5'	6	64,5	127,0	94,5	22,7
	10'	6	74,7	116,0	90,5	16,0
	15'	6	68,6	178,0	99,6	41,2
<b>Conclusão</b>	2 > (5 = 10 = 1)					
<i>Sufentanil</i>	1'	6	54,2	120,0	86,9	21,9
	2'	6	79,2	119,0	100,6	14,8
	3'	6	81,2	114,0	96,9	12,3
	5'	6	68,5	115,0	91,9	15,2
	10'	6	85,8	116,0	99,0	14,1
	15'	6	65,8	103,0	89,4	16,2
<b>Conclusão</b>	2 = 10 = 3 = 5 = 15 = 1					

**Resultados para os grupos por tempo:**  
 1 min. → C = I = F = S  
 2 min. → (C = F = S) > I  
 3 min. → C = I = F = S  
 5 min. → C = I = F = S  
 10 min → C = I = F = S  
 15 min. → C = I = F = S

**Nota:** - Os resultados apresentados referem-se à Análise de Variância baseado em um modelo de Medidas Repetidas.

**Legenda:** Grupo: C → Controle I → Isoflurano F → Fentanil S → Sufentanil  
 Tempo: 1 → 1 min. 2 → 2 min. 3 → 3 min. 5 → 5 min. 10 → 10 min. 15 → 15 min.

### 3.3. Fluxo Coronariano

Quanto ao fluxo coronariano, comparando-se os quatro grupos, não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa entre estes. (Gráfico 3 e Tabela 6).

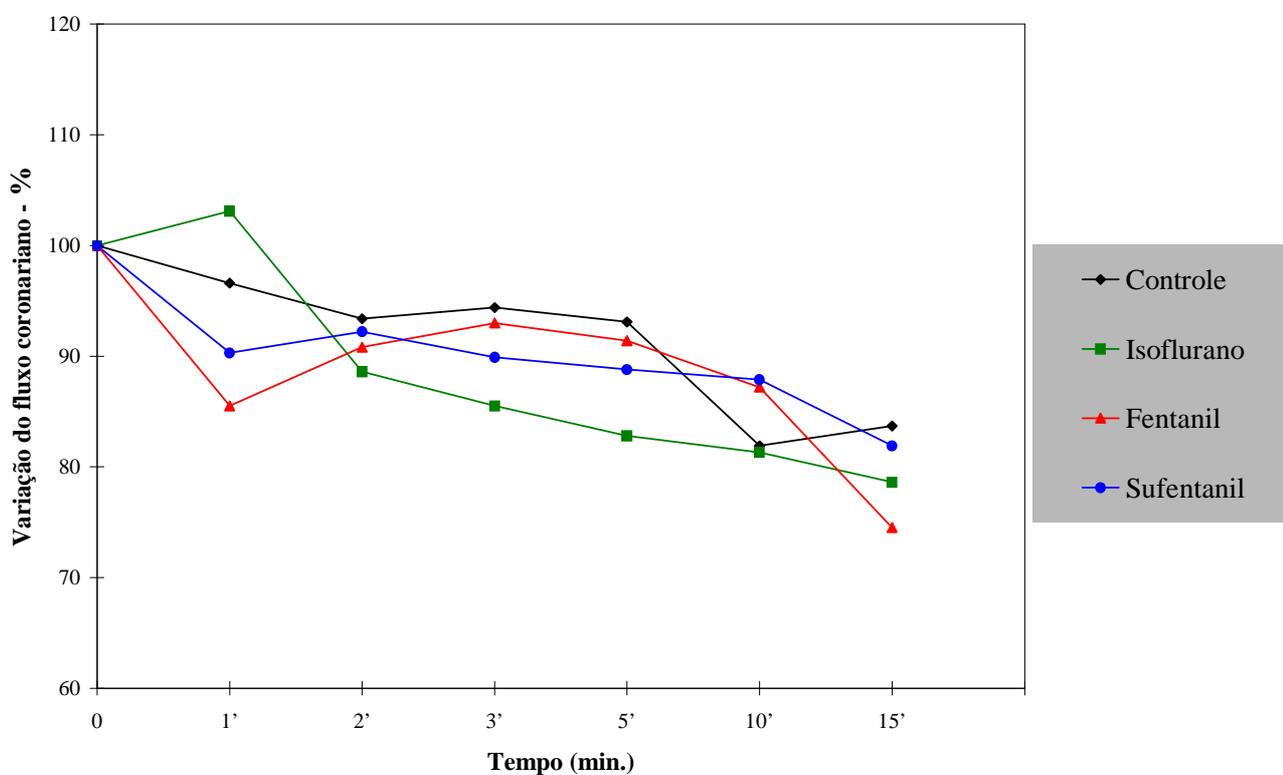


Gráfico 3 – Representação gráfica da influência do tempo e do tratamento na variação do fluxo coronariano.

**TABELA 6**  
**Resultados da análise descritiva e comparativa da influência do tempo e do tratamento na variação do fluxo coronariano.**

Grupos	Tempo (min.)	n	Medidas descritivas (%)			
			Mínimo	Máximo	Média	d.p.
<i>Controle</i>	1'	6	82,3	104,7	96,6	8,0
	2'	6	77,0	100,0	93,4	8,7
	3'	6	87,8	98,6	94,4	3,6
	5'	6	85,1	100,0	93,1	5,2
	10'	6	54,0	94,1	81,9	15,3
	15'	6	74,1	89,6	83,7	7,5
<b>Conclusão</b>	(1 = 3 = 2 = 5) > (15 = 10)					
<i>Isoflurano</i>	1'	6	91,9	125,0	103,1	11,3
	2'	6	81,9	101,0	88,6	6,7
	3'	6	69,4	100,0	85,5	10,7
	5'	6	67,5	92,7	82,8	8,5
	10'	6	68,2	89,5	81,3	7,5
	15'	6	64,7	89,0	78,6	10,2
<b>Conclusão</b>	1 > (2, 3, 5, 10 e 15); 2 > 15					
<i>Fentanil</i>	1'	6	69,4	102,0	85,5	12,2
	2'	6	63,8	105,0	90,8	14,9
	3'	6	83,3	98,7	93,0	6,7
	5'	6	62,3	100,0	91,4	14,5
	10'	6	62,3	100,0	87,2	15,1
	15'	6	58,3	86,6	74,5	13,1
<b>Conclusão</b>	(3 = 5 = 2 = 10 = 1) > 15					
<i>Sufentanil</i>	1'	6	80,9	103,0	90,3	8,7
	2'	6	74,6	105,0	92,2	10,9
	3'	6	73,0	96,7	89,9	9,5
	5'	6	71,4	98,3	88,8	9,3
	10'	6	65,0	101,0	87,9	12,4
	15'	6	60,3	92,7	81,9	11,9
<b>Conclusão</b>	2 > 15					

**Resultados para os grupos por tempo:**  
 1 min. → I > (S = F)  
 2 min. → C = I = F = S  
 3 min. → C = I = F = S  
 5 min. → C = I = F = S  
 10 min. → C = I = F = S  
 15 min. → C = I = F = S

**Nota:** - Os resultados apresentados referem-se à Análise de Variância baseado em um modelo de Medidas Repetidas.

**Legenda:** Grupo: C → Controle I → Isoflurano F → Fentanil S → Sufentanil

Tempo: 1 → 1 min. 2 → 2 min. 3 → 3 min. 5 → 5 min. 10 → 10 min. 15 → 15 min.

### 3.4. Frequência Cardíaca

A análise da frequência cardíaca nos quatro grupos mostrou queda estatisticamente significativa no segundo (97,0% para 82,2%) e terceiro (96,2% para 88,6%) minutos do grupo II (isoflurano) em relação ao grupo I (controle). Houve aumento significativo da frequência cardíaca no décimo quinto minuto (94,0% para 103,3%) do grupo II em relação ao grupo I. No grupo III (fentanil) a frequência cardíaca caiu brusca e significativamente no primeiro minuto (96,8% para 66,7%) e menos acentuadamente no segundo (97,0% para 74,9%) e terceiro (96,2 para 86,2%) minutos em relação ao grupo I. No grupo IV (sufentanil) houve queda significativa da frequência cardíaca em relação ao grupo I apenas no primeiro minuto (96,8% para 82,9%). (Gráfico 4 e Tabela 7).

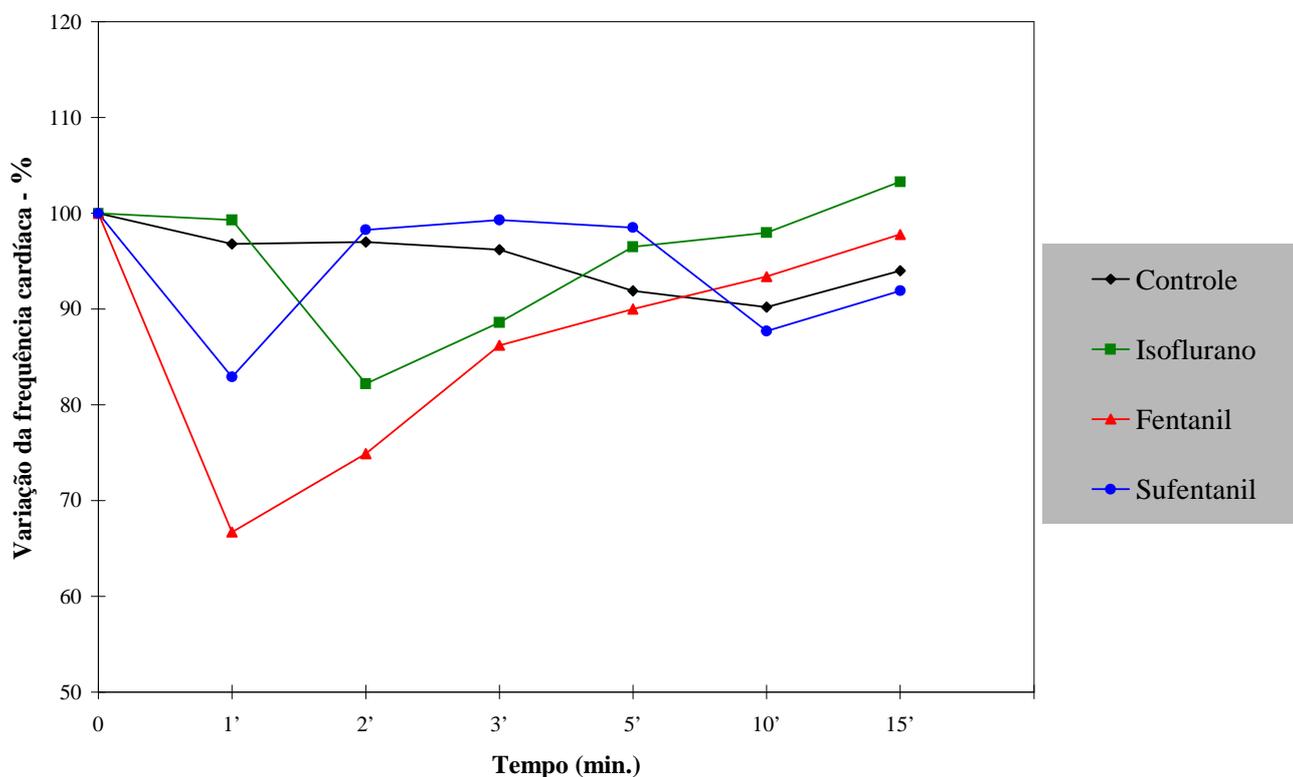


Gráfico 4 – Representação gráfica da influência do tempo e do tratamento na variação do frequência cardíaca.

**TABELA 7**  
**Análise descritiva e comparativa da influência do tempo e do tratamento**  
**na variação da frequência cardíaca**

Grupos	Tempo (min.)	n	Medidas descritivas (%)			
			Mínimo	Máximo	Média	d.p.
<i>Controle</i>	1'	6	81,0	109,0	96,8	9,7
	2'	6	83,0	109,0	97,0	9,1
	3'	6	90,0	100,0	96,2	4,9
	5'	6	77,0	98,0	91,9	7,8
	10'	6	66,0	100,0	90,2	12,8
	15'	6	75,0	104,0	94,0	10,4
<b>Conclusão</b>	$1 = 2 = 3 = 5 = 10 = 15$					
<i>Isoflurano</i>	1'	6	92,0	103,9	99,3	3,9
	2'	6	71,3	96,3	82,2	8,7
	3'	6	78,6	102,1	88,6	8,2
	5'	6	90,6	100,0	96,5	4,3
	10'	6	91,9	111,0	98,0	7,4
	15'	6	91,9	111,0	103,3	7,3
<b>Conclusão</b>	$(15 = 1 = 10) > (3 = 2); 5 > 2$					
<i>Fentanil</i>	1'	6	41,6	80,9	66,7	15,0
	2'	6	29,3	100,0	74,9	25,8
	3'	6	62,3	100,0	86,2	14,8
	5'	6	71,3	100,0	90,0	12,1
	10'	6	71,3	110,0	93,4	12,7
	15'	6	76,6	110,0	97,8	11,1
<b>Conclusão</b>	$15 > (3, 2 e 1); (5 = 10 = 3) > (2 = 1)$					
<i>Sufentanil</i>	1'	6	76,0	100,0	82,9	8,6
	2'	6	90,0	100,0	98,3	4,1
	3'	6	96,0	100,0	99,3	1,6
	5'	6	95,2	100,0	98,5	2,3
	10'	6	54,6	100,0	87,7	16,9
	15'	6	83,3	100,0	91,9	7,0
<b>Conclusão</b>	$(3 = 5 = 2) > (10 = 1); 15 > 1$					

**Resultados para os grupos por tempo:**

1 min. → (C = I) > S > F  
2 min. → (S = C) > (I = F)  
3 min. → (S = C) > (I = F)  
5 min. → S > F  
10 min → I > S  
15 min. → I > (C = S)

**Nota:** - Os resultados apresentados referem-se à Análise de Variância baseado em um modelo de Medidas Repetidas.

**Legenda:** Grupo: C → Controle I → Isoflurano F → Fentanil S → Sufentanil  
Tempo: 1 → 1 min. 2 → 2 min. 3 → 3 min. 5 → 5 min. 10 → 10min. 15 → 15 min.

As tabelas 8 a 15, em apêndice, apresentam as medidas simples e percentuais da pressão sistólica,  $dP/dt$ , fluxo coronário e Frequência cardíaca e as de números 16 a 19 apresentam dados da análise estatística.

## **4. Discussão**

O estudo da ação do isoflurano na contratilidade miocárdica apresenta resultados controversos, prevalecendo os trabalhos que apontam para uma ação inotrópica negativa. Estudos em animais e humanos de BYLES e col.<sup>72</sup> e de STEVENS e col.<sup>17</sup> constataram ausência de efeitos na contratilidade de miocárdios com o isoflurano. KEMMOTSU e col.<sup>13</sup> estudando músculos papilares de gatos normais e portadores de doença cardíaca congestiva artificialmente provocada, constataram efeito inotrópico negativo direto com o isoflurano. TARNOW e col.<sup>73</sup> em estudos com pacientes geriátricos, constataram que o isoflurano diminuiu a  $dp/dt$  do ventrículo esquerdo, a pressão arterial e a resistência vascular sistêmica e BOBAN e col.<sup>74</sup> estudando os efeitos do isoflurano em corações isolados de porcos da Índia, verificaram diminuição significativa da pressão sistólica do ventrículo esquerdo, dose dependente.

Na presente investigação, observou-se queda abrupta e acentuada da pressão sistólica no segundo minuto (102,6% para 64,8%), após o uso do isoflurano, que persistiu, embora menos intensa, no terceiro (104,2% para 87,7%) e quinto (111,0% para 96,2%) minutos.

A  $dp/dt$  teve comportamento homólogo ao da pressão sistólica com queda acentuada no segundo minuto (98,6% para 67,2%), retornando aos níveis do controle no terceiro minuto e mantendo-se compatível com estes até o final.

Estes dados mostram efeito inotrópico negativo do isoflurano, o que corrobora os achados de autores como HANOWS<sup>11</sup> e GARE e col.<sup>75</sup>.

Com relação à ação do isoflurano sobre o fluxo coronariano, os relatos da literatura são conflitantes, porém, com estudaram corações de cães e reportaram que a resistência vascular coronária diminuiu com o uso do isoflurano. MERIM<sup>14</sup> também em corações de cães, não conseguiu reproduzir estes resultados e concluiu que o isoflurano não afeta o tônus vascular coronário. ROONEY e col.<sup>76</sup> relataram que o isoflurano tem efeito direto como dilatador coronário e BOBAN e col.<sup>74</sup> descreveram um aumento no fluxo coronário dose dependente.

Nas condições da presente investigação, não houve qualquer alteração do fluxo coronariano.

Estes achados surpreendem, pois, em geral, o isoflurano é considerado uma droga que protege o coração por seus efeitos de vasodilatação coronariana (HOCHHAUSER e col.<sup>77</sup> e LI e col.<sup>78</sup>).

Quanto à possibilidade de produção de arritmias com o uso do isoflurano, JOAS e STEVENS<sup>27</sup> negaram essa possibilidade. PHILBIN e LOWENSTEIN<sup>79</sup> afirmaram que o isoflurano não apresenta efeitos estimulantes beta-adrenérgicos clinicamente importantes e STIRT, BERGER e SULLIVAN<sup>80</sup> estudando o isoflurano em associação com aminofilina em cães, referiram que não ocorreu arritmia em nenhum momento da pesquisa. Relataram que, em contraste com o halotano, a indução com isoflurano na

presença de aminofilina foi segura não tendo sido confirmada qualquer arritmia. Porém, ATLEE e PETERSON<sup>81</sup> estudando grupos de cães acordados e anestesiados, observaram que o isoflurano retardou a condução no nódulo AV. STEVENS e col.<sup>17</sup> relataram aumento da frequência cardíaca com o isoflurano e BOBAN e col.<sup>74</sup> descreveram diminuição significativa da frequência cardíaca com aumento do tempo de condução átrio-ventricular, dose dependente.

Na atual pesquisa constatou-se diminuição da frequência cardíaca no segundo (97,0% para 82,2%) e terceiro (96,2% para 88,6%) minutos após o uso do isoflurano. Houve retorno da frequência aos níveis do controle no quinto minuto e aumento significativo no décimo quinto minuto.

Estes dados contrariam a maioria dos autores que relata estabilidade da frequência cardíaca com o uso do isoflurano, mesmo na presença de catecolaminas.<sup>10,16,28</sup>

Com relação à ação do fentanil na contratilidade miocárdica, STRAUER<sup>82</sup> estudando músculos papilares de gatos, relatou ação depressiva significativa na  $dT/dt$  e ROYSTER e col.<sup>83</sup> relataram que o fentanil prolongou a duração do potencial de ação em cães. Também BLAIR e col.<sup>84</sup> estudando os efeitos eletrofisiológicos do fentanil e sufentanil em fibras de Purkinje de caninos, sugeriram que essas drogas têm um efeito direto de prolongamento da duração do potencial de ação, via membrana celular.

FREYE<sup>85</sup> descreveu aumento transitório da  $dP/dt$  do ventrículo esquerdo em estudo com cães e RENDIG e col.<sup>86</sup> relataram pequeno efeito inotrópico positivo direto, dose dependente, sobre o miocárdio.

Verificou-se nesta pesquisa queda da pressão sistólica no primeiro (103,7 para 84,7%), quinto (111,0 para 96,3%) e décimo quinto (106,7 para 90,1%) minutos com o uso do fentanil e nenhuma alteração foi observada na  $dP/dt$ .

Estes resultados estão de acordo com autores como CARVALHO<sup>54</sup> e SILVA<sup>57</sup> que relataram inotropismo negativo com o uso do fentanil.

Quanto ao comportamento do fluxo coronariano, YAMANOUE e col.<sup>87</sup> estudando coronárias de porcos, relataram ausência de efeito direto no tono coronário com o fentanil. MOORE e col.<sup>59</sup> observaram que houve vasodilatação coronária e sistêmica com baixas concentrações plasmáticas de fentanil e vasoconstrição coronária e sistêmica intensas com altas doses.

A pesquisa atual não mostrou qualquer alteração no fluxo coronariano.

Este dado corrobora o que relatou YAMANOUE e col.<sup>87</sup> e está em desacordo com MOORE e col.<sup>59</sup> que descreveram vasodilatação coronária com o fentanil, quando em baixas concentrações plasmáticas.

Quanto à frequência cardíaca, a maioria dos autores relata diminuição com tendência para a estabilidade,<sup>47,58,59</sup> o que torna o fentanil droga recomendada para cirurgias cardíacas em pacientes de alto risco.<sup>88,89</sup>

STANLEY e WEBSTER<sup>90</sup> e depois STANLEY, PHILBIN e COGGINS<sup>91</sup> relataram pequena redução da frequência cardíaca com altas doses de fentanil (20 a 100 µg/kg) e nenhuma mudança das variáveis cardiovasculares com doses baixas (5 a 10 µg/Kg). VALVERDE e col.<sup>47</sup> registraram diminuições transitórias da frequência cardíaca, porém clinicamente importantes, após administração de fentanil e MOORE e col.<sup>59</sup> relataram que a frequência cardíaca caiu e depois subiu, antes de retornar ao nível de pré-infusão. LATSON e LAPPAS<sup>92</sup> reportaram um caso de aumento do intervalo PR e um bloqueio de segundo grau transitório, durante administração de fentanil num paciente com bloqueio AV de primeiro grau preexistente. Segundo ROYSTER e col.<sup>83</sup> o fentanil pode afetar o sistema de condução do coração: em doses de 100 a 400 µg, em cães anestesiados com pentobarbital, houve aumento do tempo de condução dos nódulos sinusal e átrio-ventricular e refratariedade ventricular provavelmente mediados por estimulação vagal.

Na atual pesquisa houve queda significativa da frequência cardíaca logo após a injeção de fentanil, no primeiro minuto (96,8% para 66,7%), que persistiu, porém menos intensa, no segundo (97,0% para 74,9%) e terceiro (96,2% para 86,2%) minutos, voltando aos níveis do controle à partir do quinto minuto e mantendo-se até o final do experimento.

Estes dados estão de acordo com a maioria dos autores que relata queda da frequência cardíaca com recuperação posterior.<sup>47,59, 87</sup>

Quanto ao sufentanil, parece haver uma quase unanimidade entre os autores no tocante à sua segurança em relação aos parâmetros aqui estudados.

Em relação à contratilidade miocárdica, HANOUIZ e col.<sup>93</sup> em estudos com átrios humanos isolados, mostraram que o sufentanil não modificou o inotropismo cardíaco.

Com relação ao Fluxo coronariano, LEHMANN e col.<sup>94</sup> relataram que o sufentanil garantiu condições hemodinâmicas estáveis em pacientes portadores de enxertos aortocoronários.

Quanto à frequência cardíaca, estudos de ANAND, PHIL e HICKEY<sup>95</sup> mostraram resposta significativamente reduzida a norepinefrina e epinefrina em neonatos que receberam anestesia com sufentanil. VERBORGH e col.<sup>96</sup> usando o sufentanil no período pós-operatório para alívio de dor, descreveram que a frequência cardíaca e a pressão arterial sistêmica mantiveram-se inalteradas.

Na pesquisa atual verificou-se queda da pressão sistólica no primeiro (103,7 para 80,2%), terceiro (104,2 para 91,9%) e quinto (111,0% para 90,4%) minutos. Em relação à dP/dt, não se observou diferença significativa em nenhum dos tempos estudados e o fluxo coronariano também não se alterou significativamente em relação ao grupo controle. Quanto à frequência cardíaca verificou-se queda apenas no primeiro minuto (96,8% para 82,9%).

Estes dados contrariam, em parte, a literatura que é quase unânime quanto à baixa incidência de alterações cardiocirculatórias com o uso do sufentanil.<sup>66,67</sup>

Em análise geral, nas condições da presente investigação, pode-se concluir que os três anestésicos estudados mostraram-se seguros para o uso, em relação à dinâmica cardíaca. O sufentanil e o fentanil interferiram nos parâmetros de pressão sistólica e frequência cardíaca, sendo o efeito do sufentanil, nestes parâmetros, menor que o do fentanil. O isoflurano, além de alterar a pressão sistólica e frequência cardíaca, provocou queda brusca e acentuada da  $dp/dt$ .

Considerando-se que o estudo em corações isolados não sofre influências de fatores como nível de consciência, liberação de substâncias vasoativas e resistência vascular periférica entre outros, novos estudos devem ser empreendidos no sentido de garantir maior segurança no uso dos anestésicos estudados.

Para a medida da contratilidade miocárdica foi usado balão de haste flexível,<sup>71</sup> no lugar do balão tradicional de haste fixa descrito por GOTTLIEB e MAGNUS.<sup>97</sup> Houve mais facilidade na introdução do mesmo no interior do ventrículo e a movimentação do coração foi facilitada, reproduzindo melhor as condições fisiológicas.

## **5. Conclusões**

Tendo em vista os resultados obtidos, concluiu-se que:

1. O isoflurano determinou diminuição significativa da contratilidade miocárdica, provocando queda da pressão sistólica e da dP/dt. Determinou queda da frequência cardíaca com aumento posterior, sem alterar o fluxo coronariano.
2. O Fentanil e o sufentanil alteraram significativamente a contratilidade miocárdica, provocando queda da pressão sistólica e da frequência cardíaca, sem alterar o fluxo coronariano.
3. Entre as alterações ocorridas com o uso do fentanil e do sufentanil, foram mais intensas as verificadas com o fentanil.

## **6. Resumo**

**TÍTULO:** Estudo comparativo dos efeitos dos anestésicos isoflurano, fentanil e sufentanil na contratilidade miocárdica, fluxo coronariano e frequência cardíaca. Estudo em corações isolados de ratos.

**DESCRITORES:** Anestésicos, isoflurano, fentanil, sufentanil, contratilidade miocárdica, fluxo coronariano, frequência cardíaca.

**Fundamentos:** Estudos têm sido feitos no sentido de determinar a segurança dos anestésicos isoflurano, fentanil e sufentanil, havendo, no entanto, controvérsias quanto a seus efeitos sobre o coração. **Objetivo:** A presente investigação objetiva fazer um estudo comparativo, em corações isolados de ratos, dos efeitos destas drogas nos parâmetros de contratilidade miocárdica, fluxo coronariano e frequência cardíaca. **Método:** Vinte e quatro ratos albinos, raça Wistar, do sexo masculino, foram submetidos a anestesia inalatória por éter sulfúrico e, após toracotomia ampla, foram retirados seus corações e acoplados a um sistema de perfusão, usando-se cateter-balão de haste flexível colocado no interior do ventrículo esquerdo e unido a sistema de registro por monitor, bem como a sistema de impressão gráfica. Constituíram-se quatro grupos de estudo: I – controle, II – isoflurano, III – fentanil e IV – sufentanil. Os corações foram perfundidos pela Solução Nutridora de KREBS-HENSELEIT (SN), segundo o método de LANGENDORFF. Após estabilização dos batimentos cardíacos, registrou-se a pressão sistólica (PS), derivada da pressão em relação ao tempo (dP/dt), fluxo coronariano (F) e frequência cardíaca (FC), nos tempos 0, 1, 2, 3, 5, 10 e 15 minutos. No grupo I não se injetou droga; no grupo II os corações foram perfundidos com 1,5 CAM de isoflurano; no grupo III foram injetados 50 µg de citrato de fentanila (fentanil) diluídos em 1 ml de S-N; no grupo IV foram injetados 4 µg de Sufentanil diluídos em 1 ml de S-N. **Resultados:** Verificou-se depressão significativa da PS no 2º, 3º e 5º minutos do grupo II, no 1º, 5º e 15º minutos do grupo III e no 1º, 3º e 5º minutos do grupo IV. Em relação à dP/dt, verificou-se queda significativa no 2º minuto do grupo II e ausência de alterações deste parâmetro nos grupos III e IV. Quanto ao F, não se observou diferença significativa em relação ao controle em nenhum dos grupos estudados e, finalmente, a FC mostrou queda significativa no 2º e 3º minutos e elevação no 15º do grupo II. No grupo III houve queda significativa no 1º, 2º e 3º minutos em relação ao controle e no grupo IV houve queda apenas no 1º minuto. **Conclusão:** O sufentanil teve menor interferência nos parâmetros de contratilidade miocárdica e frequência cardíaca, seguido pelo fentanil e, por último, pelo isoflurano. Não houve diferença significativa entre os grupos estudados em relação ao parâmetro fluxo coronário.

## **7. Summary**

**TITLE:** Comparative study of the isoflurane, fentanyl and sufentanil effects on the myocardial contractility, coronary flow and heart rate. Study in isolated rat hearts.

**KEYWORDS:** Anesthetics, isoflurane, fentanyl, sufentanil, myocardial contractility, coronary flow, heart rate.

**Background:** Studies have been made in order to determine anesthetics' safety, but controversies still exist. **Objective:** The aim of this study was to describe and compare the effects of the anesthetics: isoflurane, fentanyl and sufentanil in the myocardial contractility, coronary flow and heart rate. **Methods:** Twenty-four male white rats, Wistar linkage, had been anaesthetized by sulfuric ether and, after thoracotomy, their hearts were attached to a perfusion system with KREBS-HENSELEIT's solution (SN), under the LANGENDORFF's method, using a flexible stem catheter-balloon placed inside the left ventricle and connected to a registration system and to a graphic impression system. The twenty-four hearts were divided into four groups: I – control, II – isoflurane, III – fentanyl and IV – sufentanil. After the stabilization period, the systolic blood pressure (SP), dP/dt, coronary flow (CF) and heart rate (HR), were measured at 0, 1, 2, 3, 5, 10 and 15 minutes. No drug was injected into group I; in the group II the hearts were perfused with 1,5 MAC of isoflurane; in the group III was injected 50 µg of fentanyl citrate (fentanyl), diluted in 1 ml of S-N; in the group IV was injected 4 µg of sufentanil diluted in 1 ml of S-N. **Results:** There was significant depression ( $p \leq 0.05$ ) of the SP at the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> minutes of the group II, at the 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> minutes of the group III and at the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> minutes of the group IV. The dP/dt, fell significantly at the 2<sup>nd</sup> minute of the group II and there was no alterations of this parameter in the group III and IV. About CF, there was no significant difference in any groups studied. Finally, HR showed a significant decrease at the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> minutes and a significant elevation at the 15<sup>th</sup> minute in the group II, compared to the control group. In the group III there was a significant decrease at the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> minutes and in the group IV there was just a fleeting, but statistically significant, decrease of the HR only in the 1<sup>st</sup> minute. **Conclusion:** It was concluded that sufentanil had the smaller interference in the parameters of myocardial contractility and heart rate, followed by fentanyl and isoflurane. There was not significant difference among the studied groups regarding the parameter of coronary flow.

## **8. Referências bibliográficas**

1. Kritikos PG, Papdaki SN – The history of the poppy and of opium and their expansion in activity in the eastern mediterranean area. *Bull Narc* 1967; 19: 13 – 38.
2. Bowman WC, Rand MJ (Eds): Drugs used to relieve pain, In textbook of Pharmacology. Oxford, Blackwell 1980.
3. RAJ PP Ed.: Practical Management of Pain. Yearbook Medical Publishers Inc. Chicago 1986.
4. Eger EI II – Isoflurane: A Review. *Anesthesiology* 198; 55: 559 – 576.
5. Prys-Roberts C. – Isoflurane. *Br. J. Anaesth* 1981; 53: 1243 – 1245.
6. Vitcha JF – A history of forane. *Anesthesiology* 1971; 35: 4 – 7.
7. Karis JH, O’Neal FO, Menzel DB – Toxicity of ultraviolet (UV) irradiated halothane in mice. *Anesthesiology* 1980; 53:245.
8. Sharp JH, Trudell JR, and Coen EM – Volatile metabolites and decomposition Products of halothane in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 2 – 8.
9. Vaughan RW, Sipes IG, Brow BR Jr. – Minireview: Role of biotransformation in the toxicity of inhalation anaesthetic. *Life Sci* 1978; 23: 2447 – 2462.
10. Beaupre PN, Cahalan MK, Kremer PF, Lurz FW, Schiller NB, Hamilton WK – Isoflurane, halothane, and enflurane depress myocardial contractility in patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 1983; 59: A 59.
11. Hanouz JL – In vitro effects of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in isolated human right atria. *Anesthesiology* 2000; 92: 11 – 24.
12. Rivenes SM, Lewin MB, Stayer As, Bent ST, Schoenig HM, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB – Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology* 2001; 94: 223 – 229.

13. Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S – Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 1973; 39: 470 – 477.
14. Merin RG – Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane? *Anesthesiology* 1981; 55: 398 – 408.
15. Forrest JB, Buffington C, Cahalan MK, Goldsmith CH, Levy W, Rehder K – A multi-centre clinical evaluation of isoflurane. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: S1 – S34.
16. Tarnow J, Bruckner JB, Eberlein HJ, Heb W, Patschke D, Weymar A – Cardiovascular effects of the new inhalation anaesthetic isoflurane in man. *Anaesthesist* 1975; 24: 425 – 431.
17. Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, Eger EI II, Shakespeare TF, Bahlman SH – The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 1971; 35: 8 – 16.
18. Shimosato S, Carter JG, Kemmotsu O, Takahashi T – Cardiocirculatory effects of prolonged administration of isoflurane in normocarbic human volunteers. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26: 27 – 30.
19. Nathan HJ – Nitrous oxide does not worsen myocardial ischemia following beta-receptor blockade in isoflurane anaesthetized dogs. *Can J Anaesth* 1991; 5: 640 – 647.
20. Housmans PR, Wanek LA, Carton EG, Bartunek AE – Effects of halothane and isoflurane on the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  transient in ferret cardiac muscle. *Anesthesiology* 2000; 93: 189 – 201.
21. Frazer MJ, Lynch C III – Halothane and isoflurane effects on  $\text{Ca}^{2+}$  fluxes of isolated myocardial sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology* 1992; 77: 316 – 323.
22. Davies LA – Effects of isoflurane, sevoflurane, and halothane on myofilament  $\text{Ca}^{2+}$  sensitivity and sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  release in rat ventricular myocytes. *Anesthesiology* 2000; 93: 1034 – 1044.

23. Tarnow J, Eberlein HJ, Oser, Patschke D, Schneider E, Schweichel E, Wilde J – Influence of modern inhalation anesthetics on haemodynamics, myocardial contractility, left ventricular volumes and myocardial oxygen supply. *Anaesthesist* 1977; 26: 220 – 230.
24. Crystal GJ – Direct coronary vasomotor effects of sevoflurane and desflurane in in situ canine hearts. *Anesthesiology* 2000; 92: 1103 – 1113.
25. Roscoe AK – Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2000; 92: 1692 – 1701.
26. Reiz S, Balfors E, Sorensen MB, Ariola Jr S, Friedman A, Truedsson H – Isoflurane – a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1983; 59: 91 – 97.
27. Joas TA, Stevens WC – Comparison of the arrhythmic doses of epinephrine during forane, halothane and fluroxene anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1971 ; 35: 48 – 53.
28. Johnston RR, Eger E 1 II, Wilson C – A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man. *Anesth Analg* 1976; 55: 709 – 712.
29. Homi J, Konchigeri HN, Eckenhoff JE, Linde HW – A new anesthetic agent – Forane: Preliminary observations in man. *Anesth Analg* 1972; 51: 439 – 447.
30. Linde HW, Oh SO, Homi J, Joshi C – Cardiovascular effects of isoflurane and halothane during controlled ventilation in older patients. *Anesth Analg* 1975; 54: 701 – 704.
31. Coetzee A, Skein W, Genade S, Lochner A – Enflurane and isoflurane reduce reperfusion dysfunction in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 1993; 76: 602 – 608.
32. Ismaeil MS – Mechanisms of isoflurane-induced myocardial preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 1999; 90: 812 – 821.
33. Toller WG – Isoflurane-enhanced recovery of canine stunned myocardium: role for protein kinase C?. *Anesthesiology* 1999; 91: 713 – 722.

34. Andrews CJH, Prys-Roberts C – Fentanyl – A review. *Clin Anaesthesiol* 1983; 1: 97 – 122.
35. Stanley TH – The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: S3 – 7.
36. Flacke JW, Kripke BJ, Bloor BC, Flacke WE – Comparison of opioids in balanced anesthesia. *Opioids in Anesthesia*. 1984; 01: 140 – 145.
37. Bailey PL, Stanley TH – Narcotic intravenous anesthetics. *Anesthesia* 1990; 3: 281 – 366.
38. Lunn JK, Stanley TH, Webster L, Eisele J, Woodward A – High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: Plasma fentanyl concentration and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. *Anesth Analg* 1979; 58: 390 – 395.
39. Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D – Plasma catecholamine and cortisol response to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery operations. *anesthesiology* 1980; 53: 250 – 253.
40. Peng PWH, Sandler NA – A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 91: 90: 576 – 599.
41. Hug CC Jr. – Pharmacokinetics of new synthetic narcotic analgesics. *Opioids in Anesthesia* 1984; 1: 50 – 69.
42. Cookson RF, Towse GDW – The search for new analgesics. *Clin Res Rev* 1981; 1: 219 – 230.
43. Beckett AH, Casey AF – Synthetic analgesics, stereochemical considerations. *J Pharm Pharmacol* 1954; 6: 986 – 1001.
44. Beckett AH – Analgesics and their antagonist: Some steric considerations. Part I. The dissociation constants of some tertiary amines and synthetic analgesics, the conformations of methadone-type compounds. *J Pharm Pharmacol* 1956; 8: 848 – 859.
45. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR, Reves JG – Intravenous drug delivery systems. *Anesthesia* 1994; 4: 389 – 416.

46. Stanski DR., Hug CC Jr – Alfentanil – A kinetically predictable narcotic analgesic. *Anesthesiology* 1982; 57: 435 – 438.
47. Valverde CR, Mama KR, Kollias-Baker C, Steffey EP, Baggot JD – Pharmacokinetics and cardiopulmonary effects of fentanyl in isoflurane-anesthetized rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Am J Vet Res* 2000; 61: 931 – 934.
48. Liu WS, Bidwal AV, Stanley TH – Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl plus N<sup>2</sup>O in the dog. *Anesth Analg* 1976; 5: 68 – 72.
49. Reitan JA, Stangert KB, Wymore ML, Martucci RW – Central vagal control of fentanyl induced bradycardia during anesthesia. *Anest Analg* 1978; 57: 31 – 36.
50. Van der Vusse GJ, Coumans WA, Kruger R, Verlaan C, Reneman RS – Effect of fentanyl on myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism and oxygen utilization during experimental Ischemia. *Anesth Analg* 1980; 59: 644 – 654.
51. Hamm D, Freedman B, Pellom G, Everson C, Knox J, Wechsler A, Christian C – The maintenance of myocardial contractility by fentanyl during enflurane administration. *Anesthesiol* 1983; 59: 86 – 89.
52. Kato R, Ross S, Foex P – Fentanyl protects the heart against ischaemic injury via opioid receptors, adenosine AI receptors and KATP channel linked mechanisms in rats. *Br J Anaesth* 2000; 84: 204 – 214.
53. Kato R, Foex P – Fentanyl reduces infarction but not stunning via delta-opioid receptors and protein Kinase C in rats. *Br J Anaesth* 2000; 84: 608 – 614.
54. Carvalho AM – Efeito da associação amiodarona-fentanil sobre a contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e fluxo coronariano: estudo em corações isolados de ratos [Dissertação de mestrado – Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMV/SSVP]. Belo Horizonte, 1996.
55. Faraj M – Efeitos da associação propafenona-fentanil na contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e fluxo coronariano em corações isolados

- de ratos [Dissertação de mestrado – Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMV/SSVP]. Belo Horizonte, 1997.
- 56.Maués HC – Efeitos do atenolol e do fentanil na frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e fluxo coronariano de corações isolados de ratos. [Dissertação de mestrado – Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMV/SSVP]. Belo Horizonte, 1998.
- 57.Silva AF – Estudo comparativo da associação do isoflurano com diazepam ou fentanil, na resposta contrátil do miocárdio: Estudo experimental em corações isolados de ratos [Dissertação de mestrado – Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMV/SSVP]. Belo Horizonte, 1998.
- 58.Rupp SM, Farey MR, Miller RD – Neuromuscular and cardiovascular effects of atracurium during nitrous oxide-fentanyl and nitrous oxide-isoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983; 55: 67 – 70.
- 59.Moore PG, Quail AW, Cottee DBF, McIlveen SA, White SW – Effect of fentanyl on baroreflex control of circumflex coronary conductance. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 1028 – 1033.
- 60.Willens JS, Myslinski NR – Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical uses of fentanyl, sufentanil, and alfentanil. *Heart & Lung* 1993; 22: 239 – 251.
- 61.Jansen Pharmaceutica – Sufentana information. JPI- SU-040. Piscataway, NJ 08854 – 3998. 1990.
- 62.Flacke JW, Bloor BC, Kripke BJ, Flacke WE, Warneck CM, Van Etten AP, Wong DH, Katz RL – Comparison of morphine, meperidme, fentanyl, and sufentanil in balanced anesthesia: a double-blind study. *Anesth Analg* 1985; 64: 897 – 910.
- 63.Donadoni R, Rolly G – Epidural sufentanil versus intramuscular buprenorphine for postoperative analgesia: a double blind comparative trial. *Anaesthesia* 1987; 42: 1171 – 1175.

64. Van der Auweda D, Verborgh C, Camu F – Analgesic and cardiocirculatory effects of epidural sufentanil and morphine in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 999 – 1003.
65. Dres AAVP, Oliveira LF, Portella AA, Rosa DM, Vanzan AB, Farias DE – Haemodynamic alterations proportionated by equipotent doses of fentanyl and sufentanil in the anesthetic induction. Double blind study. *Revista Argentina de Anestesiologia* 1998; 56: 313.
66. Monk JP, Beresford R, Ward A – Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 36: 286 – 313.
67. Cafiero T, Mastronardi P – Il sufentanil nell'anestesia bilanciata in neurochirurgia. Studio comparativo con il fentanyl. *Minerva Anestesiol* 2000; 66: 787 – 791.
68. Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) – Princípios Éticos na Experimentação Animal. São Paulo 1991.
69. Langendorff O – Untersuchungen am uberlebenden sangethierherzen. *Arch Ges Physiol* 1895; 61: 291. Apud in: Doring HJ, Dehnert H – The isolated perfused warm-blooded heart according to Langendorff. In: *Methods in Experimental Physiology and Pharmacology Preprint of the 1st. English Edition* 1987.
70. Krebs HA, Henseleit K – Untersuchungen ober die Hanstoffbildung im tierkorper. *Hope seylersz Physol Chem* 1932; 210: 33. Apud in: Doring HJ e Dehnert H – The isolated perfused warm-blooded heart according to Langendorff *Methods in Experimental Physiology and Pharmacology. Preprint of the 1st. English Edition* 1987.
71. Dupin JB, Mercante JGB, Gomes OM – New Flexible Catheter-Ballon for Isolated Heart Study – *Latin American Archives of Cardiovascular Sciences* 2001; 2: 37 – 42.
72. Byles PH, Bobkin AB, and Ferguson, Levy AA – Forane (Compound 469): Crossover comparison with enflurane (Ethrane), halothane, and methoxyflurane in dogs. *Canad Anaesth Soc J* 1971; 18: 376 – 386.
73. Tarnow J, Brückner JB, Eberlein HJ, Hess W, Patschke D – Haemodynamics and myocardial oxygen consumption during isoflurane

- (Forane) anaesthesia in geriatric patients. *Br J Anaesth* 1976; 48: 669 – 675.
74. Boban M, Stowe DF, Buljubasic N, Kampine JP, Bosnjak, ZJ – Direct comparative effects of isoflurane and desflurane in isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology* 1992; 76: 775 – 780.
75. Gare M, Schwabe DA, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC, Pagel PS – Desflurane, sevoflurane, and isoflurane affect left atrial active and passive mechanical properties and impair left atrial-left ventricular coupling in vivo: analysis using pressure-volume relations. *Anesthesiology* 2001; 95: 689 – 98.
76. Rooney RT, Stowe DF, Marijic J, Bosnjak ZJ, Kampine JP. – Amrinone reverses cardiac depression and augments coronary vasodilation with isoflurane in the isolated heart. *Anesthesiology* 1991; 74: 559 – 567.
77. Hochhauser E, Halpern P, Zolotarsky V, Krasnov T, Sulkes J, Vidne B – Isoflurane and sodium nitroprusside reduce the depressant effects of protamine sulfate on isolated ischemic rat hearts. *Anesth Analg* 1999; 88: 710 – 716.
78. Li F, Hayes JK, Wong KC, Szakacs J – Administration of sevoflurane and isoflurane prior to prolonged global ischemia improves heart function in isolated rat heart. *Acta Anaesthesiol Sin* 2000; 38: 113 – 121.
79. Philbin DM, Lowenstein E – Lack of beta-adrenergic activity of isoflurane in the dog: A comparison of circulatory effects of halothane and isoflurane after propranolol administration. *Br J Anaesth* 1976; 48: 1165 – 1170.
80. Stirt JA, Berger JM, Sullivan SF – Lack of arrhythmogenicity of isoflurane following administration of aminophylline in dogs. *Anesth Analg* 1983; 62: 568 – 571.
81. Atlee JL, Peterson ML – Halothane, isoflurane, enflurane and A-V Conduction: Awake vs. Anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 3: A15.
82. Strauer BE – Contractile responses to morphine, piritramide, meperidine and fentanyl. *Anesthesiology* 1972; 37: 304 – 310.
83. Royster RL, Keeler DK, Halsty WK, Johnston WE, Prough DS – Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and combinations of fentanyl and

- neuromuscular relaxants in pentobarbital anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 15 – 20.
84. Blair JR, Pruett JK, Introna RPS, Adans RJ, Balser JS – Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and sufentanil in canine cardiac Purkinje fibers. *Anesthesiology* 1989; 71: 565 – 570.
85. Freye E – Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine and naloxone in dogs. *Anesth Analg* 1974; 53: 40 – 47.
86. Rendig SV, Amsterdam EA, Henderson GL, Mason DT – Comparative cardiac contractile actions of six narcotic analgesics: Morphine, meperidine, pentazocine, fentanyl, methadone and l-alfa-acetylmethadol (LAAM). *J Pharmacol Exp* 1980; 215: 259 – 265.
87. Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG, Khairallah PA, Ferrario CM – Fentanyl attenuates porcine coronary arterial contraction through M<sub>3</sub>-muscarinic antagonism. *Anesth Analg* 1993; 76: 382 – 390.
88. Blaise G, Witzeling TM, Sill JC, Vinay P, Vanhoutte PM – Fentanyl is devoid of major effects on coronary vasoreactivity and myocardial metabolism in experimental animals. *Anesthesiology* 1990; 72: 535 – 541.
89. Fox JWC, Fox EJ, and Crandell DL – Neuroleptanalgesia for heart and major surgery. *Arch Surg* 1967; 94: 102 – 106.
90. Stanley TH, Webster LR – Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg* 1978; 57: 411 – 416.
91. Stanley TH, Philbin DM, and Coggins CH – Fentanyl-oxygen anaesthesia for coronary artery surgery: cardiovascular and antidiuretic hormone responses. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 168 – 172.
92. Latson TW, Lappas DG – Use of a pacing catheter to control heart rate in a patient with aortic insufficiency and coronary artery disease. *Anesthesiology* 1985; 63: 712 – 715.
93. Hanouz JL, Yvon A, Guesne G, Eustratiades C, Babatasi G, Rouet R, Ducouret P, Khayat A, Bricard H, Gérard JL – The in vitro effects of remifentanyl, sufentanil, fentanyl, and alfentanil on isolated human right atria. *Anesth Analg* 2001; 93: 543 – 549.

94. Lehmann A, Zeitler C, Thaler E, Isgro F, Boldt J – Comparison of two different anesthesia regimens in patients undergoing aortocoronary bypass grafting surgery: sufentanil-midazolam versus remifentanil-propofol. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 416 – 420.
95. Anand KJS, Phil D, Hickey PR – Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *The New England J of Med* 1992; 326: 1 – 9.
96. Verborgh C, van der Auwera D, van Droogenbroeck E, Camu F – Epidural sufentanil for postsurgical pain relief. *European Journal of Anesthesiology* 1986; 3:313 - 320.
97. Gottlieb R, Magnus R – Digitalis and herzarbeit. Nach versuchen am uberlebenden warbluterherzen. *Arch Exper Path und Pharmakol* 1904, 51: 30.

## **9 – Apêndice**

**TABELA 8**  
**Variação da pressão sistólica (mmHg)**

Grupos	n.º	Tempo (minutos)						
		0	1	2	3	5	10	15
<i>Controle</i>	1	121	124	128	131	131	128	167
	2	146	168	142	144	164	136	136
	3	136	136	154	144	154	139	140
	4	135	140	138	134	138	122	134
	5	142	146	141	148	187	162	161
	6	127	127	126	128	127	122	121
<b>Média</b>		<b>135</b>	<b>140</b>	<b>138</b>	<b>138</b>	<b>150</b>	<b>135</b>	<b>143</b>
<b>d.p.</b>		<b>9</b>	<b>16</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>23</b>	<b>15</b>	<b>17</b>
<i>Isoflurano</i>	1	112	111	66	102	109	105	98
	2	179	168	99	114	169	175	166
	3	121	122	65	94	121	124	122
	4	118	115	82	115	108	102	105
	5	134	134	94	134	132	132	131
	6	131	129	107	127	125	127	118
<b>Média</b>		<b>133</b>	<b>130</b>	<b>86</b>	<b>114</b>	<b>127</b>	<b>128</b>	<b>123</b>
<b>d.p.</b>		<b>24</b>	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>22</b>	<b>26</b>	<b>24</b>
<i>Fentanil</i>	1	125	99	140	141	133	146	149
	2	140	131	134	140	113	131	125
	3	136	80	135	135	132	122	112
	4	141	133	128	122	126	132	114
	5	139	132	178	152	139	129	131
	6	106	93	120	116	111	96	80
<b>Média</b>		<b>131</b>	<b>111</b>	<b>139</b>	<b>134</b>	<b>126</b>	<b>126</b>	<b>119</b>
<b>d.p.</b>		<b>14</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>23</b>
<i>Sufentanil</i>	1	126	79	118	121	120	118	118
	2	128	98	126	126	125	128	129
	3	112	73	109	111	109	107	106
	4	146	132	136	139	140	156	151
	5	138	124	132	128	131	148	154
	6	120	116	119	84	74	124	87
<b>Média</b>		<b>128</b>	<b>104</b>	<b>123</b>	<b>118</b>	<b>117</b>	<b>130</b>	<b>124</b>
<b>d.p.</b>		<b>12</b>	<b>24</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>26</b>

**TABELA 9**  
**Percentual de variação da pressão sistólica (mmHg)**

Grupos	n.º	Tempo (minutos)					
		1	2	3	5	10	15
<i>Controle</i>	1	102,0	105,0	108,0	108,0	105,0	138,0
	2	115,0	97,0	98,0	112,0	93,0	93,0
	3	100,0	113,0	115,0	113,0	102,0	102,0
	4	103,0	102,0	99,0	102,0	90,0	99,0
	5	102,0	99,2	104,0	131,0	114,0	113,0
	6	100,0	99,2	101,5	100,0	96,0	95,2
<b>Média</b>		<b>103,7</b>	<b>102,6</b>	<b>104,2</b>	<b>111,0</b>	<b>100,0</b>	<b>106,7</b>
<b>d.p.</b>		<b>5,7</b>	<b>5,8</b>	<b>6,4</b>	<b>11,1</b>	<b>8,8</b>	<b>16,9</b>
<i>Isoflurano</i>	1	99,1	58,9	91,0	97,3	93,7	87,5
	2	93,8	55,3	63,6	94,4	97,7	92,7
	3	100,8	53,7	77,6	100,0	102,4	100,8
	4	97,4	69,4	97,4	91,5	86,4	88,9
	5	100,0	70,1	100,0	98,5	98,5	97,7
	6	98,4	81,6	96,9	95,4	96,9	90,7
<b>Média</b>		<b>98,2</b>	<b>64,8</b>	<b>87,7</b>	<b>96,2</b>	<b>95,9</b>	<b>93,0</b>
<b>d.p.</b>		<b>2,5</b>	<b>10,8</b>	<b>14,3</b>	<b>3,1</b>	<b>5,4</b>	<b>5,2</b>
<i>Fentanil</i>	1	79,2	112,0	113,0	106,4	116,0	119,0
	2	93,5	95,7	100,0	80,7	93,5	89,2
	3	58,8	99,2	99,2	97,0	89,7	82,3
	4	94,3	90,7	86,5	89,3	93,6	80,8
	5	94,9	128,0	109,0	100,0	92,8	94,2
	6	87,7	113,2	109,4	104,7	90,5	75,4
<b>Média</b>		<b>84,7</b>	<b>106,5</b>	<b>102,8</b>	<b>96,3</b>	<b>96,0</b>	<b>90,1</b>
<b>d.p.</b>		<b>14,0</b>	<b>13,8</b>	<b>9,7</b>	<b>9,8</b>	<b>9,9</b>	<b>15,6</b>
<i>Sufentanil</i>	1	62,6	93,6	96,0	95,2	93,6	93,6
	2	76,5	98,4	98,4	97,6	100,0	100,0
	3	65,1	97,3	99,1	97,3	95,5	94,6
	4	90,4	93,1	95,2	95,8	106,0	103,0
	5	89,8	95,6	92,7	94,9	107,0	111,0
	6	96,6	99,1	70,0	61,6	103,0	72,5
<b>Média</b>		<b>80,2</b>	<b>96,2</b>	<b>91,9</b>	<b>90,4</b>	<b>100,8</b>	<b>95,8</b>
<b>d.p.</b>		<b>14,3</b>	<b>2,5</b>	<b>11,0</b>	<b>14,2</b>	<b>5,5</b>	<b>13,0</b>

**TABELA 10**  
**Variação da dP/dt (g/seg-1)**

Grupos	n.º	Tempo (minutos)						
		0	1	2	3	5	10	15
<i>Controle</i>	1	2016	2066	2133	2183	2183	2133	2385
	2	2433	1680	1775	2057	2733	1942	2266
	3	1942	1942	2566	2400	2200	2316	2333
	4	1687	1166	1254	1340	1380	1109	1218
	5	1775	1825	1752	1850	2077	1620	1610
	6	1154	1411	1260	1163	1154	1220	1344
<b>Média</b>		<b>1835</b>	<b>1682</b>	<b>1790</b>	<b>1832</b>	<b>1955</b>	<b>1723</b>	<b>1859</b>
<b>d.p.</b>		<b>422</b>	<b>339</b>	<b>508</b>	<b>487</b>	<b>584</b>	<b>492</b>	<b>530</b>
<i>Isoflurano</i>	1	1120	1233	825	1275	1190	1312	1088
	2	1491	1400	1237	1425	1408	1458	1383
	3	1512	1525	812	1175	1512	1550	1525
	4	1180	1150	683	958	1080	1133	1875
	5	1675	1675	783	1618	1100	1650	1627
	6	1310	1612	1070	1411	1250	1411	1311
<b>Média</b>		<b>1381</b>	<b>1433</b>	<b>902</b>	<b>1310</b>	<b>1257</b>	<b>1419</b>	<b>1468</b>
<b>d.p.</b>		<b>214</b>	<b>210</b>	<b>208</b>	<b>229</b>	<b>172</b>	<b>182</b>	<b>272</b>
<i>Fentanil</i>	1	1041	900	1555	1281	1330	1216	1862
	2	1750	1637	1675	1272	1130	1310	1250
	3	1360	800	1125	1125	1200	1016	933
	4	1281	1108	1636	1109	1145	1200	1425
	5	1390	1466	1618	1520	1158	1172	1190
	6	963	845	1090	1288	1110	960	800
<b>Média</b>		<b>1298</b>	<b>1126</b>	<b>1450</b>	<b>1266</b>	<b>1179</b>	<b>1146</b>	<b>1243</b>
<b>d.p.</b>		<b>281</b>	<b>350</b>	<b>268</b>	<b>148</b>	<b>80</b>	<b>132</b>	<b>377</b>
<i>Sufentanil</i>	1	1145	987	907	930	1000	983	828
	2	1066	1020	1145	1145	1041	1066	1075
	3	1400	760	1238	1387	1238	1215	1325
	4	1216	1100	1360	1390	1400	1418	1258
	5	1380	1033	1650	1280	1310	1233	1400
	6	1200	1450	1190	1050	822	1240	790
<b>Média</b>		<b>1235</b>	<b>1058</b>	<b>1248</b>	<b>1197</b>	<b>1135</b>	<b>1193</b>	<b>1113</b>
<b>d.p.</b>		<b>132</b>	<b>224</b>	<b>247</b>	<b>188</b>	<b>217</b>	<b>152</b>	<b>259</b>

**TABELA 11**  
**Percentual de variação da dP/dt (g./seg-1)**

Grupos	n.º	Tempo (minutos)					
		1	2	3	5	10	15
<i>Controle</i>	1	102,0	105,0	108,0	108,0	105,0	118,0
	2	69,0	72,9	84,5	112,0	79,8	93,1
	3	100,0	132,0	123,0	113,0	119,0	120,0
	4	69,1	74,3	79,4	81,8	65,7	72,1
	5	102,0	98,7	104,0	117,0	91,2	90,7
	6	122,0	109,0	100,0	100,0	105,0	116,0
<b>Média</b>		<b>94,0</b>	<b>98,6</b>	<b>99,8</b>	<b>105,3</b>	<b>94,3</b>	<b>101,6</b>
<b>d.p.</b>		<b>20,9</b>	<b>22,4</b>	<b>16,0</b>	<b>12,9</b>	<b>19,4</b>	<b>19,4</b>
<i>Isoflurano</i>	1	110,0	73,6	113,0	106,0	117,0	97,1
	2	93,8	89,9	95,5	99,2	97,7	92,7
	3	100,0	53,7	77,7	100,0	102,0	100,0
	4	97,4	57,8	81,1	91,5	96,0	158,0
	5	100,0	46,7	96,5	65,6	98,5	97,1
	6	123,0	81,6	107,0	95,4	107,0	100,0
<b>Média</b>		<b>104,0</b>	<b>67,2</b>	<b>95,1</b>	<b>92,9</b>	<b>103,0</b>	<b>107,5</b>
<b>d.p.</b>		<b>10,7</b>	<b>17,1</b>	<b>13,9</b>	<b>14,2</b>	<b>7,9</b>	<b>24,9</b>
<i>Fentanil</i>	1	86,4	149,0	123,0	127,0	116,0	178,0
	2	93,5	95,7	72,6	64,5	74,8	71,4
	3	58,8	82,7	82,7	88,2	74,7	68,6
	4	86,4	127,0	86,5	89,3	93,6	111,0
	5	105,0	116,0	109,0	83,3	84,3	85,6
	6	87,7	113,0	133,0	115,0	99,6	83,0
<b>Média</b>		<b>86,3</b>	<b>113,9</b>	<b>101,1</b>	<b>94,5</b>	<b>90,5</b>	<b>99,6</b>
<b>d.p.</b>		<b>15,2</b>	<b>23,3</b>	<b>24,2</b>	<b>22,7</b>	<b>16,0</b>	<b>41,2</b>
<i>Sufentanil</i>	1	86,2	79,2	81,2	87,3	85,8	72,3
	2	95,6	107,0	107,0	97,6	100,0	100,0
	3	54,2	88,4	99,0	88,4	86,7	94,6
	4	90,4	111,0	114,0	115,0	116,0	103,0
	5	74,8	119,0	92,7	94,9	89,3	101,0
	6	120,0	99,1	87,5	68,5	116,0	65,8
<b>Média</b>		<b>86,9</b>	<b>100,6</b>	<b>96,9</b>	<b>91,9</b>	<b>99,0</b>	<b>89,4</b>
<b>d.p.</b>		<b>21,9</b>	<b>14,8</b>	<b>12,3</b>	<b>15,2</b>	<b>14,1</b>	<b>16,2</b>

**TABELA 12**  
**Variação do fluxo coronariano (ml/min.)**

Grupos	n.º	Tempo (minutos)						
		0	1	2	3	5	10	15
<i>Controle</i>	1	17,0	14,0	17,0	16,0	17,0	16,0	15,0
	2	17,0	17,0	17,0	16,8	16,0	12,8	12,6
	3	14,5	14,5	14,0	14,0	14,0	13,5	13,0
	4	14,8	15,5	11,4	13,0	12,6	8,0	11,0
	5	15,4	14,4	14,0	14,6	13,8	13,2	14,0
	6	15,0	15,0	14,4	14,2	14,0	13,4	13,4
<b>Média</b>		<b>15,6</b>	<b>15,1</b>	<b>14,6</b>	<b>14,8</b>	<b>14,6</b>	<b>12,8</b>	<b>13,2</b>
<b>d.p.</b>		<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>2,1</b>	<b>1,4</b>	<b>1,6</b>	<b>2,6</b>	<b>1,4</b>
<i>Isoflurano</i>	1	12,4	11,4	11,0	10,4	10,4	9,6	9,2
	2	14,4	18,0	11,8	10,0	11,7	12,0	9,6
	3	17,0	17,0	17,2	17,0	11,4	11,6	11,0
	4	16,3	16,3	14,6	13,2	13,8	14,6	13,6
	5	14,0	14,0	12,2	11,8	12,2	11,8	11,7
	6	11,0	11,3	9,2	10,4	10,2	9,4	9,8
<b>Média</b>		<b>14,2</b>	<b>14,7</b>	<b>12,7</b>	<b>12,1</b>	<b>11,6</b>	<b>11,5</b>	<b>10,8</b>
<b>d.p.</b>		<b>2,3</b>	<b>2,9</b>	<b>2,8</b>	<b>2,7</b>	<b>1,3</b>	<b>1,9</b>	<b>1,7</b>
<i>Fentanil</i>	1	22,0	17,0	22,0	21,0	22,0	22,0	19,0
	2	15,0	14,0	14,5	14,5	14,0	14,0	13,0
	3	14,4	10,0	9,2	12,0	14,4	10,8	8,4
	4	16,0	16,4	16,8	15,8	15,6	15,6	13,0
	5	15,4	12,2	13,0	13,2	10,8	9,6	9,0
	6	12,8	11,8	12,2	12,6	12,0	10,2	9,8
<b>Média</b>		<b>15,9</b>	<b>13,6</b>	<b>14,6</b>	<b>14,9</b>	<b>14,8</b>	<b>13,7</b>	<b>12,0</b>
<b>d.p.</b>		<b>3,2</b>	<b>2,7</b>	<b>4,4</b>	<b>3,3</b>	<b>3,9</b>	<b>4,7</b>	<b>3,9</b>
<i>Sufentanil</i>	1	12,6	10,2	9,4	9,2	9,0	8,2	7,6
	2	11,0	10,4	11,6	10,6	10,2	10,0	10,2
	3	12,2	11,6	11,8	11,8	12,0	11,4	10,6
	4	16,2	13,2	15,2	15,2	15,2	15,0	14,8
	5	13,2	13,6	13,0	12,6	11,8	13,4	10,8
	6	14,2	12,4	12,0	12,0	12,4	12,0	11,2
<b>Média</b>		<b>13,2</b>	<b>11,9</b>	<b>12,2</b>	<b>11,9</b>	<b>11,8</b>	<b>11,7</b>	<b>10,9</b>
<b>SEM</b>		<b>1,8</b>	<b>1,4</b>	<b>1,9</b>	<b>2,0</b>	<b>2,1</b>	<b>2,4</b>	<b>2,3</b>

**TABELA 13**  
**Percentual de variação do fluxo coronariano (ml/min.)**

Grupos	n.º	Tempo (minutos)					
		1	2	3	5	10	15
<i>Controle</i>	1	82,3	100,0	94,1	100,0	94,1	88,2
	2	100,0	100,0	98,6	94,1	75,2	74,1
	3	100,0	96,5	96,5	96,5	93,1	89,6
	4	104,7	77,0	87,8	85,1	54,0	74,3
	5	92,5	90,9	94,8	89,6	85,7	87,0
	6	100,0	96,0	94,6	93,3	89,3	89,3
<b>Média</b>		<b>96,6</b>	<b>93,4</b>	<b>94,4</b>	<b>93,1</b>	<b>81,9</b>	<b>83,7</b>
<b>d.p.</b>		<b>8,0</b>	<b>8,7</b>	<b>3,6</b>	<b>5,2</b>	<b>15,3</b>	<b>7,5</b>
<i>Isoflurano</i>	1	91,9	88,7	83,8	83,8	77,4	84,1
	2	125,0	81,9	69,4	81,2	83,3	66,6
	3	100,0	101,0	100,0	67,5	68,2	64,7
	4	100,0	89,5	80,9	84,6	89,5	83,4
	5	100,0	87,1	84,2	87,1	84,2	83,5
	6	102,0	83,6	94,5	92,7	85,4	89,0
<b>Média</b>		<b>103,1</b>	<b>88,6</b>	<b>85,5</b>	<b>82,8</b>	<b>81,3</b>	<b>78,6</b>
<b>d.p.</b>		<b>11,3</b>	<b>6,7</b>	<b>10,7</b>	<b>8,5</b>	<b>7,5</b>	<b>10,2</b>
<i>Fentanil</i>	1	77,2	100,0	95,4	100,0	100,0	86,3
	2	93,3	96,6	96,6	93,3	93,3	86,6
	3	69,4	63,8	83,3	100,0	75,0	58,3
	4	102,0	105,0	98,7	97,5	97,5	81,2
	5	79,2	84,4	85,7	62,3	62,3	58,4
	6	92,1	95,3	98,4	95,3	95,3	76,5
<b>Média</b>		<b>85,5</b>	<b>90,8</b>	<b>93,0</b>	<b>91,4</b>	<b>87,2</b>	<b>74,5</b>
<b>d.p.</b>		<b>12,2</b>	<b>14,9</b>	<b>6,7</b>	<b>14,5</b>	<b>15,1</b>	<b>13,1</b>
<i>Sufentanil</i>	1	80,9	74,6	73,0	71,4	65,0	60,3
	2	94,5	105,0	96,3	92,7	90,9	92,7
	3	95,0	96,7	96,7	98,3	93,4	86,8
	4	81,4	93,8	93,8	93,8	92,5	91,3
	5	103,0	98,4	95,4	89,3	101,0	81,8
	6	87,3	84,5	84,5	87,3	84,5	78,8
<b>Média</b>		<b>90,3</b>	<b>92,2</b>	<b>89,9</b>	<b>88,8</b>	<b>87,9</b>	<b>81,9</b>
<b>d.p.</b>		<b>8,7</b>	<b>10,9</b>	<b>9,5</b>	<b>9,3</b>	<b>12,4</b>	<b>11,9</b>

**TABELA 14**  
**Variação da frequência cardíaca (bpm)**

Grupos	n.º	Tempo (minutos)						
		0	1	2	3	5	10	15
<i>Controle</i>	1	250	231	250	250	240	225	225
	2	208	216	208	202	204	200	200
	3	240	231	200	216	187	214	180
	4	333	270	300	300	300	220	300
	5	211	231	231	211	200	211	211
	6	300	300	300	300	288	300	312
<b>Média</b>		<b>257</b>	<b>247</b>	<b>248</b>	<b>247</b>	<b>237</b>	<b>228</b>	<b>238</b>
<b>d.p.</b>		<b>50</b>	<b>32</b>	<b>44</b>	<b>45</b>	<b>48</b>	<b>36</b>	<b>55</b>
<i>Isoflurano</i>	1	250	250	214	230	250	250	272
	2	250	230	214	214	250	230	250
	3	272	272	214	214	250	250	250
	4	300	300	230	272	300	333	333
	5	300	300	214	250	272	300	300
	6	277	288	267	283	267	258	300
<b>Média</b>		<b>275</b>	<b>273</b>	<b>226</b>	<b>244</b>	<b>265</b>	<b>270</b>	<b>284</b>
<b>d.p.</b>		<b>22</b>	<b>29</b>	<b>21</b>	<b>29</b>	<b>20</b>	<b>39</b>	<b>33</b>
<i>Fentanil</i>	1	250	176	214	230	250	230	250
	2	250	166	230	250	250	250	250
	3	300	125	88	187	214	214	230
	4	272	214	272	272	272	300	300
	5	230	130	272	200	200	214	230
	6	231	136	187	142	176	189	216
<b>Média</b>		<b>256</b>	<b>158</b>	<b>211</b>	<b>214</b>	<b>227</b>	<b>233</b>	<b>246</b>
<b>d.p.</b>		<b>27</b>	<b>34</b>	<b>69</b>	<b>47</b>	<b>36</b>	<b>39</b>	<b>30</b>
<i>Sufentanil</i>	1	272	214	272	272	272	272	250
	2	300	237	300	288	288	272	258
	3	375	300	375	375	357	375	375
	4	300	230	300	300	300	272	250
	5	300	250	300	300	300	272	300
	6	333	333	300	333	333	182	300
<b>Média</b>		<b>313</b>	<b>261</b>	<b>308</b>	<b>311</b>	<b>308</b>	<b>274</b>	<b>289</b>
<b>SEM</b>		<b>36</b>	<b>46</b>	<b>35</b>	<b>37</b>	<b>31</b>	<b>61</b>	<b>48</b>

**TABELA 15**  
**Percentual de variação da frequência cardíaca (bpm)**

Grupos	n.º	Tempo (minutos)					
		1	2	3	5	10	15
<i>Controle</i>	1	92,0	100,0	100,0	96,0	90,0	90,0
	2	103,0	100,0	97,0	98,0	96,0	96,0
	3	96,0	83,0	90,0	77,0	89,0	75,0
	4	81,0	90,0	90,0	90,0	66,0	99,0
	5	109,0	100,0	100,0	94,7	100,0	100,0
	6	100,0	109,0	100,0	96,0	100,0	104,0
<b>Média</b>		<b>96,8</b>	<b>97,0</b>	<b>96,2</b>	<b>91,9</b>	<b>90,2</b>	<b>94,0</b>
<b>d.p.</b>		<b>9,7</b>	<b>9,1</b>	<b>4,9</b>	<b>7,8</b>	<b>12,8</b>	<b>10,4</b>
<i>Isoflurano</i>	1	100,0	85,6	92,0	100,0	100,0	108,8
	2	92,0	85,0	85,0	100,0	92,0	100,0
	3	100,0	78,6	78,6	91,9	91,9	91,9
	4	100,0	76,6	90,6	100,0	111,0	111,0
	5	100,0	71,3	83,3	90,6	100,0	100,0
	6	103,9	96,3	102,1	96,3	93,1	108,3
<b>Média</b>		<b>99,3</b>	<b>82,2</b>	<b>88,6</b>	<b>96,5</b>	<b>98,0</b>	<b>103,3</b>
<b>d.p.</b>		<b>3,9</b>	<b>8,7</b>	<b>8,2</b>	<b>4,3</b>	<b>7,4</b>	<b>7,3</b>
<i>Fentanil</i>	1	70,4	85,6	92,0	100,0	92,0	100,0
	2	72,1	92,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	3	41,6	29,3	62,3	71,3	71,3	76,6
	4	78,6	100,0	100,0	100,0	110,0	110,0
	5	56,5	81,3	86,9	86,9	93,4	100,0
	6	80,9	61,4	76,1	81,8	93,5	100,0
<b>Média</b>		<b>66,7</b>	<b>74,9</b>	<b>86,2</b>	<b>90,0</b>	<b>93,4</b>	<b>97,8</b>
<b>d.p.</b>		<b>15,0</b>	<b>25,8</b>	<b>14,8</b>	<b>12,1</b>	<b>12,7</b>	<b>11,1</b>
<i>Sufentanil</i>	1	78,8	100,0	100,0	100,0	100,0	91,9
	2	79,0	100,0	96,0	96,0	90,6	86,0
	3	80,0	100,0	100,0	95,2	100,0	100,0
	4	76,6	100,0	100,0	100,0	90,6	83,3
	5	83,3	100,0	100,0	100,0	90,6	100,0
	6	100,0	90,0	100,0	100,0	54,6	90,0
<b>Média</b>		<b>82,9</b>	<b>98,3</b>	<b>99,3</b>	<b>98,5</b>	<b>87,7</b>	<b>91,9</b>
<b>d.p.</b>		<b>8,6</b>	<b>4,1</b>	<b>1,6</b>	<b>2,3</b>	<b>16,9</b>	<b>7,0</b>

**TABELA 16**  
**Resultados da análise de variância da influência do tempo**  
**e**  
**do tratamento na variação da pressão sistólica (mmHg).**

<b>Fonte de variação</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<i>Tratamento</i>	7,38	<b>0,0016</b>
<i>Tempo</i>	2,24	0,0639
<i>Tratamento x Tempo</i>	5,67	<b>0,0001</b>

**Nota:**  $F \rightarrow$  estatística do teste da análise de variância

Observou-se efeito significativo ( $p \leq 0,05$ ) com o uso de cada droga (Tratamento) e na interação destas com os vários tempos (Tratamento  $\times$  Tempo).

**TABELA 17**  
**Resultados da análise de variância da influência do tempo**  
**e**  
**do tratamento na variação da  $dP/dt$  (g/seg-1).**

<b>Fonte de variação</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<i>Tratamento</i>	0,15	0,9273
<i>Tempo</i>	0,65	0,6187
<i>Tratamento x Tempo</i>	3,26	<b>0,0010</b>

**Nota:**  $F \rightarrow$  estatística do teste da análise de variância

Observou-se efeito significativo somente da interação tratamento  $\times$  tempo nos resultados obtidos ( $p \leq 0,05$ ).

**TABELA 18**  
**Resultados da análise de variância da influência do tempo**  
**e**  
**do tratamento na variação do fluxo coronariano (ml/min.)**

<b>Fonte de variação</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<i>Tratamento</i>	0,30	0,8248
<i>Tempo</i>	10,48	<b>0,0001</b>
<i>Tratamento x Tempo</i>	2,12	<b>0,0191</b>

*Nota:*  $F \rightarrow$  estatística do teste da análise de variância

Observou-se efeito significativo do tempo e também da interação tratamento  $x$  tempo nos resultados obtidos ( $p \leq 0,05$ ).

**TABELA 19**  
**Resultados da análise de variância da influência do Tempo**  
**e**  
**do tratamento na variação da frequência cardíaca (bpm)**

<b>Fonte de variação</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<i>Tratamento</i>	1,82	0,1760
<i>Tempo</i>	6,54	<b>0,0001</b>
<i>Tratamento x Tempo</i>	7,24	<b>0,0001</b>

*Nota:*  $F \rightarrow$  estatística do teste da análise de variância

Observou-se efeito significativo do tempo e da interação tratamento  $x$  tempo nos resultados obtidos ( $p \leq 0,05$ ).

Ipatinga, 02 de Setembro de 2009.

AO DOMÍNIO PÚBLICO  
CAPES

Prezados Senhores,

Autorizo a disponibilização de minha Dissertação de Mestrado “*Estudo Comparativo dos Efeitos dos Anestésicos Isoflurano, Fentanil e Sufentanil na Contratilidade Miocárdica, Fluxo Coronariano e Frequência Cardíaca. Estudo em Corações Isolados de Ratos*”, no acervo do Domínio Público /Teses CAPES.

Atenciosamente,

Dr. João Bosco Dupin  
Autor

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)