

Álvaro Edmundo Simões Ulhôa Cintra

***“Efeitos hemodinâmicos da oclusão da aorta durante a anestesia inalatória com isoflurano e sevoflurano”***

**- Estudo Experimental em Cães -**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências  
Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

**Pós-Graduação em Cirurgia**

**Orientador**

Prof. Dr. Artur Udelsmann

**Co-Orientador**

Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi

CAMPINAS – SP

2002

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas - SP.

---

C234e

Cintra, Álvaro Edmundo Simões Ulhôa  
"Efeitos hemodinâmicos da oclusão da aorta durante a anestesia inalatória com  
isoflurano e sevoflurano - Estudo experimental em cães / Álvaro Edmundo  
Simões Ulhôa Cintra. Campinas,SP : [ s.n.], 2002.

Orientadores: Artur Udelsmann, Renato Giuseppe Giovanni Terzi.

Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Anestésicos. 2. Isquemia. 3. Reperfusão. I. Artur Udelsmann. II. Renato  
Giuseppe Giovanni Terzi. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade  
de Ciências Médicas. IV. Título.

---

.....

**Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado**

.....

.....

**Orientador: Prof. Dr. Artur Udelsmann**

.....

**Membros:**

.....

1.

.....

2.

.....

3.

.....

Curso de pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas.

**Data:**

## **Gratidão:**

À **família** - minha esposa Ellen Rose, os filhos Everton, Clayton e Telma, aos meus irmãos e familiares que observaram uma oportunidade, acreditaram na possibilidade e me incentivaram a prosseguir; especialmente a Edmundo e Aurora, meus pais, cujo exemplo de persistência, dedicação e apoio me tem animado e motivado nos momentos mais difíceis.

Sobretudo a **Deus**, o *Criador da Vida* por tal dádiva outorgada a cada um de nós e por *Sua Graça* que ultrapassa até mesmo os métodos científicos de pesquisa.

## **Agradecimentos especiais:**

Ao **Prof. Dr. Artur Udelsmann**, amigo e orientador, exemplo de trabalho, organização e competência, pelo apoio irrestrito, paciência, pontualidade e disponibilidade de atenção e de tempo, pela sua presença na condução e execução do modelo experimental, pelas correções e críticas construtivas, sempre buscando me ensinar a fazer pesquisa de valor.

Ao **Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi**, modelo de pesquisador, de mestre e de médico, homem de ciência, cheio de humildade e altruísmo, cuja vida se confunde com a da instituição Unicamp, pelo privilégio de ter desfrutado da sua companhia e orientação, de ouvi-lo nas aulas com seu raciocínio lógico e explicações claras, pela oportunidade de sua presença nas palestras, no laboratório e no executar pesquisa.

Aos professores **Dr. John Cook Lane, Dr. Mário Mantovani, Dr. Nelson Adami Andreollo, Dr. José Antonio Gontijo, Dra. Desanka Dragosavac, Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes, Dr. Konadin Metze, Dr. João José Fagundes, Dr. Domingo Marcolino Braile** e outros mais, que me ensinaram o “processo” de ensino e aprendizagem em medicina, mostraram o prazer de estudar, pesquisar e descobrir, de conhecer e transmitir, de maneira atrativa aos estudantes, o universo fantástico e maravilhoso que é o *Organismo Humano*.

Aos biólogos **Ana, Willian, Rosana**, a cada um dos demais prestativos técnicos e funcionários do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Unicamp - laboratório de pesquisa, que sempre estiveram prontos, até mesmo fora de hora, a colaborar em nossas atividades de estudos em animais.

À equipe da informática do Núcleo - **Alexandre e Jorge** - que munidos da tecnologia moderna, facilitaram em muito nossas pesquisas bibliográficas, obtenção de material e informações preciosas, na confecção de textos, gráficos e tabelas.

Ao **Helymar** da Comissão de Pesquisa Estatística da FMC - Unicamp pela sua contribuição preciosa na parte de metodologia estatística e nos resultados comparativos.

A **Maisa**, secretária da UTI do HC – Unicamp, informando sobre aulas e professores, agendando horários e auxiliando sempre quando a ela recorriamos. Ao **Davi Marski** e a **Priscila**, secretária do consultório, que muito nos auxiliaram na digitação e organização dos textos da tese.

Aos **colegas pós-graduandos** de cirurgia (medicina - Unicamp) com os quais andamos juntos nestes últimos 3 anos, pela convivência e amizade, cada qual com suas preocupações e dificuldades, buscando sempre alcançar um melhor preparo para ser útil.

## Sumário:

Abreviaturas.....	pág 09
Introdução.....	pág 11
Oclusão da Aorta.....	pág 13
Liberação do Fluxo Arterial.....	pág 34
Anestésicos Estudados.....	pág 41
Isquemia e Reperfusão.....	pág 52
Objetivos.....	pág 59
Metodologia.....	pág 60
Fase Preparatória.....	pág 61
Primeira Fase.....	pág 63
Segunda Fase.....	pág 69
Termino do Experimento.....	pág 70
Análise Estatística.....	pág 71
Resultados.....	pág 73
Discussão.....	pág 94
Conclusão.....	pág 107
Abstract.....	pág 107
Bibliografia.....	pág 109

## Abreviaturas:

Obs: entre parênteses, encontram-se as siglas inglesas

**ACE** = artéria carótida esquerda.

**ATLS** = *Advanced Trauma Life Support Manual*.

**BE** = excesso de base ou diferença de base.

**CAM** = concentração alveolar mínima.

**CPMN** = celular polimorfonucleares.

**DC** = débito cardíaco (**QC** = **CO** = *cardiac output*)

**FC** = frequência cardíaca.

**F<sub>ex</sub> halog** = fração expirada do halogenado.

**Hb** = hemoglobina.

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** = bicarbonato plasmático.

**Ht** = hematócrito.

**IC** = índice cardíaco (**CI** = *cardiac index*)

**IRVP** = índice de resistência vascular pulmonar.

**IRVS** = índice de resistência vascular sistêmica.

**IR** = isquemia e reperfusão

**IS** = índice sistólico (**SI** = *sistolic index*)

**ITVD** = índice do trabalho do ventrículo direito (**RVSWI**)

**ITVE** = índice do trabalho do ventrículo esquerdo (**LVSWI**)

**K<sub>fc</sub>** = coeficiente de filtração (pulmonar).

**PAD** = pressão do átrio direito (**RAP**)

**PAM** = pressão arterial média (**MAP**)

**PAP** = pressão média de artéria pulmonar (**PAP**)

**PCP** = pressão de capilar pulmonar ocluída ou encunhada (**PCWP**)

**PI** = pré-condicionamento isquêmico

**PVC** = pressão venosa central (**CVP**)

**RVP** = resistência vascular pulmonar (**PVR**)

**RVS** = resistência vascular sistêmica (**SVR**)

**S** = área corpórea ou superfície corpórea (**BSA**)

**Sat O<sub>2</sub>** = saturação em oxigênio.

**T<sup>o</sup>** = temperatura corpórea (medida no esôfago inferior).

**TCO<sub>2</sub>** = conteúdo total de CO<sub>2</sub> no sangue.

**TSVD** = trabalho sistólico do ventrículo direito.

**TSVE** = trabalho sistólico do ventrículo esquerdo.

**VC** = volume sistólico (**SV**)

**VM** = volume minuto ou ventilação minuto.

**W/D** = relação de peso do pulmão quando úmido e seco.

***“Efeitos hemodinâmicos da oclusão da aorta durante a anestesia inalatória com isoflurano e sevoflurano”***

**- Estudo Experimental em Cães -**

**INTRODUÇÃO:**

Freqüentemente a aorta necessita ter seu fluxo sanguíneo interrompido temporariamente, para que se possa realizar uma abordagem cirúrgica sobre os vasos. É o caso do tratamento eletivo de pacientes portadores de aneurisma torácico ou abdominal da aorta e de portadores de doenças vasculares periféricas que cursam com isquemia nas extremidades. A oclusão temporária da aorta, também tem sido empregada em manobras de ressuscitação de pessoas vítimas de traumatismo e que apresentam lesão vascular com hemorragia de grandes vasos.

Estudos de Cox et al (1992) e Golden et al (1991) publicados sobre cirurgia de aneurisma tóraco-abdominal, onde o fluxo da aorta é provisoriamente suprimido, não são muito encorajadores e apresentam uma mortalidade entre 8% até 35% desses pacientes nos 30 primeiros dias de pós-operatório em razão de insuficiência respiratória em 36% dos casos, infarto do miocárdio em 11%, paraplegia - parcial ou completa - entre 16% e 38%, insuficiência renal entre 18% e 27% e hemorragia digestiva em 7%, entre outras causas. Svensson et al (1993), mostraram ainda, que manifestações pré-operatórias como doenças coronarianas, alterações pulmonares e renais anteriores, aumentam o grau e o risco das complicações. Tais estudos demonstram também, que a duração do pinçamento aórtico é um fator importante no resultado do ato cirúrgico realizado. Kwitka, Kidney e Nugent (1988) relatam que "... embora os tratamentos da doença do aneurisma da aorta datem da década de 1950, os grandes avanços nas técnicas cirúrgicas e das práticas anestésicas têm recentemente reduzido a mortalidade cirúrgica nos procedimentos eletivos de aneurisma da aorta abdominal e reparações de aorta torácica para aproximadamente 10%".

As complicações resultam em grande parte dos distúrbios hemodinâmicos e metabólicos que ocorrem no período de tempo em que a artéria está pinçada, como também, no período após a liberação do fluxo neste vaso. Essas

complicações dependem também do local onde esse calibroso vaso é ocluído, das condições de desempenho do músculo cardíaco, do tipo de anestesia e até dos agentes anestésicos utilizados em função de seus efeitos sobre a contractilidade do miocárdio e sobre o tônus vascular.

O pinçamento da aorta torácica está associado a uma esperada diminuição do fluxo sanguíneo no território distal à interrupção e a um aumento do fluxo sanguíneo proximal da área ocluída – Gelman, Rabbani, Bradley (1988), Gregoretto et al (1992), Kien et al (1987), Stokland et al (1980) e (1981). A liberação de substâncias simpático-adrenérgicas, provavelmente interfere e/ou orienta na distribuição da volêmia nos vasos, em especial nas vísceras abdominais, e essa redistribuição sanguínea determina alterações no débito cardíaco a cada instante.

### **O Pinçamento da Aorta:**

Os aumentos da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica são a imediata resposta hemodinâmica ao pinçamento da aorta e esses aumentos repercutem significativamente na frequência cardíaca - Carroll, Laravisco,

Schauble (1976), Meloche et al (1977), Neglen et al (1980), Shenaq et al (1987). Diferentes graus de alterações são observados na pré-carga, pós-carga, distribuição do volume sanguíneo, fluxo sanguíneo coronário, contractilidade miocárdica e outros fatores.

### **# Volume Sanguíneo, Pré-carga e Pós-carga:**

A hipertensão arterial acima da oclusão (proximal) é o mais consistente e dramático componente da resposta hemodinâmica. Os trabalhos atribuem esse sinal ao impedimento súbito do fluxo sanguíneo através da aorta com um aumento da pós-carga. Esta obstrução exige maior esforço do miocárdio e, conseqüente, aumento do volume do ventrículo esquerdo. Isso foi primeiramente provado em 1935 por Barcroft e Sanaan, medindo os diâmetros das câmaras cardíacas submetidas ao esforço (pós-carga), os quais se encontravam aumentados. Esses autores observaram também o aumento do débito cardíaco após o pinçamento da aorta torácica. Tal aumento foi interpretado como uma transferência do sangue da parte distal para a parte

proximal do corpo através da veia cava inferior. Entretanto, alguns trabalhos não confirmam estes dados e outros até mostram diminuição do débito cardíaco - Kien et al (1980), Stokland et al (1981).

Caldini et al (1974), sugeriram um mecanismo de redistribuição da volemia entre dois componentes - o proximal e o distal ao pinçamento arterial. Essa redistribuição sangüínea se daria provavelmente por uma veno-constricção da circulação das víceras abdominais, seguida de um aumento no débito cardíaco. Acredita-se que a redução do fluxo sangüíneo no leito venoso distal ocasionaria uma queda na pressão intramural das veias e isso provocaria a queda da pressão venosa nesta região assim como uma constrição dos vasos esplâncnicos. Uma diminuição da capacitância venosa motivada pelo recuo elástico da parede do próprio vaso levaria a um aumento do retorno venoso, da pré-carga e desta maneira, do débito cardíaco.

Investigadores da Universidade de Oslo ao ocluírem simultaneamente a aorta e grandes veias em cães, relataram que o volume sangüíneo muda de região no organismo e o débito cardíaco é mantido – Stokland, Miller, Ilebekk, Kiil (1980) e Stokland, Molaug, Thorvaldson (1981). A oclusão da veia cava inferior preveniu a elevação da pressão arterial, enquanto que a oclusão de outras veias menores causou hipertensão proximal em diferentes graus, provavelmente porque diferentes volumes de sangue são deslocados regulando

o retorno venoso, a pré-carga e o grau de hipertensão arterial. Gelman (1988) Gregoretti (1990 e 1992), concluíram que na oclusão abaixo do tronco celíaco, o volume sanguíneo desloca-se da região não esplâncnica (músculos, ossos, pele) para manter o débito cardíaco, enquanto que, na oclusão da aorta torácica, há um aumento no fluxo sanguíneo na parte superior do corpo de duas a três vezes mais que o normal. Nesses animais, observou-se uma dramática redução no volume circulante na coxa e pata traseiras - Strandness, Parrish, Bell (1961). Tais observações corroboram a hipótese da redistribuição do volume sanguíneo após o pinçamento arterial.

Gelman et al (1994), usando cintilografia de corpo inteiro com Technesius 99 ligado à albumina plasmática, demonstraram que o pinçamento aórtico ao nível do diafragma está associado a um aumento significativo do volume de sangue nos órgãos e tecidos proximais à oclusão.

Kainura e Katsuragawa (1985) em estudo com um balão intravascular introduzido na veia cava inferior, insuflado simultaneamente ao pinçamento da artéria aorta, conseguiram evitar a elevação da pressão arterial. Isto foi interpretado como o resultado do represamento do volume de retorno venoso acompanhado de um menor aumento da pré-carga. Esses dados ratificam os estudos dos pesquisadores de Oslo, que sugeriram a transferência do volume circulante da área distal para o segmento proximal.

Em outras publicações - Gregoretti (1990), as respostas hemodinâmicas encontradas no pinçamento da aorta torácica são atribuídas a uma redistribuição da volemia, pois mostram que a pressão venosa central, a pressão de capilar pulmonar e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo estão aumentados, tanto em animais como em seres humanos.

Falk et al (1981) em um estudo utilizando ecocardiografia bidimensional trans-esofágica, demonstraram um aumento de 28% na área diastólica final do ventrículo esquerdo, durante o pinçamento da aorta acima do tronco celíaco. No pinçamento arterial em vários níveis da aorta, respostas hemodinâmicas diferentes são observadas e podem ser, em parte, o resultado dos diferentes graus de redistribuição do volume sanguíneo no organismo.

A figura 1 apresenta esquematicamente a redistribuição do sangue após a oclusão da aorta, entre os diferentes compartimentos.

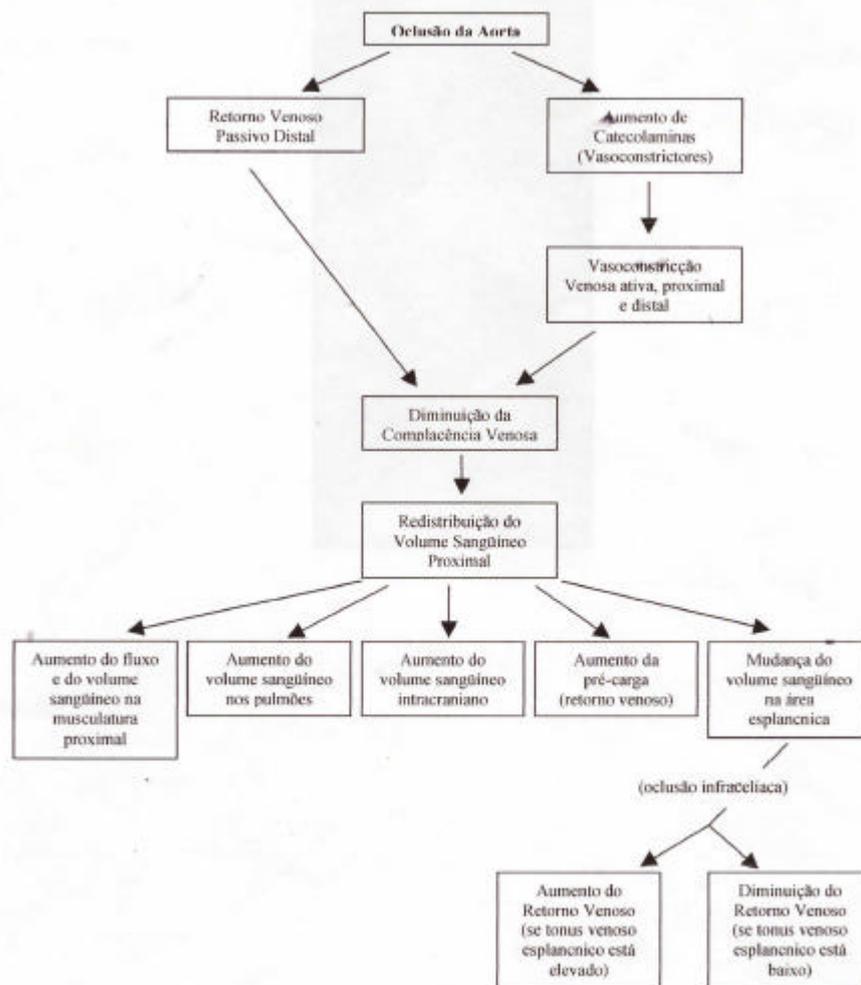


Figura 1. Redistribuição do volume do sangue após pinçamento aórtico. Se a aorta é ocluída acima ou abaixo dos vasos celiacos o sangue movimentar-se para regiões diversas e produz efeitos diferentes. A distribuição do volume de sangue entre área esplancnica ou não esplancnica determina mudanças na pré-carga.

A oclusão supra-celiaca da aorta em seres humanos, está associada com o aumento da pressão arterial média, da pressão venosa central, da pressão de capilar pulmonar e de aumentos dos volumes diastólico e sistólico ventricular. Durante esse pinçamento, a capacitância venosa cai nas regiões distais à

occlusão, expelindo o sangue dos leitos vasculares esplâncnicos e não-esplâncnicos em direção ao coração. A pré-carga aumenta substancialmente e tal volume se manifesta no aumento das pressões e no volume da câmara cardíaca esquerda - Falk et al (1981). Na oclusão infra-celíaca, ao contrário, não se observa efeito na pré-carga, segundo estudos de Attia et al (1976), Roizen et al (1984), Lunn, Dannemiller, Stanley (1979), Dauchot et al (1979).

Van Der Linden et al (1989) ao medirem o volume diastólico final do ventrículo direito, demonstraram uma diminuição por ocasião do pinçamento aórtico infra-renal. Os dados coletados de redução na pré-carga poderiam sugerir uma contradição na teoria da redistribuição do volume sangüíneo. Entretanto, a compressão da veia cava inferior no curso do experimento, mostrou que isso pode interferir no volume de redistribuição. O mais importante, portanto, foi confirmar que o volume sangüíneo do leito vascular abaixo da região esplâncnica pode transferir-se para os vasos esplâncnicos antes de alcançar o coração – Vandermeer et al (1993).

As variações no débito cardíaco e no tônus vascular esplâncnico seriam o resultado de diferentes cargas de líquido, profundidade anestésica, droga anestésica utilizada, que poderiam afetar a quantidade do volume sangüíneo que vai ser redistribuído. Na oclusão aórtica infra-celíaca, o volume sanguíneo abaixo do pinçamento poderia seguir para o coração, aumentando assim a pré-

carga e induzindo uma falsa idéia de "hipervolemia" devido o aumento da PVC ou poderia transferir-se para os vasos viscerais.

### **# Consumo de Oxigênio:**

O consumo de oxigênio na parte distal ao pinçamento cai e paradoxalmente, essa queda também ocorre em outros tecidos acima da oclusão arterial. Trabalho realizado com ressonância magnética e fósforo 31 de Balschi et al (1993), para medir alterações do fosfato de alta energia - ATP - no músculo deltóide (área proximal), demonstrou uma diminuição da creatino-fosfatase no músculo esquelético, um aumento na glicólise intermediária e um decréscimo no fosfato intracelular inorgânico. Tais alterações são características de hipóxia no músculo esquelético. As razões da redução do consumo de oxigênio no tecido muscular acima do pinçamento aórtico são desconhecidas.

A diminuição no consumo de oxigênio em tecidos acima da oclusão do fluxo arterial e a diminuição da creatino-fosfatase muscular e de outras variáveis, iniciou-se imediatamente após a aplicação do pinça na artéria. Essas observações tornam improvável que um acúmulo de endotoxinas ou outros

mediadores advindos de tecidos isquêmicos distais à oclusão, sejam os responsáveis pela redistribuição de volume.

O pinçamento da aorta está associado a um substancial aumento na liberação de substâncias simpático-adrenérgicas que poderiam ser, elas mesmas, as causadoras da constrição arteriolar e a diminuição do fluxo capilar para os tecidos proximais à oclusão. Isto pode ser demonstrado pela estimulação simpática e também pela infusão de noradrenalina, ocasionando uma redução no número de capilares abertos e uma conseqüente diminuição na extração de oxigênio pelos tecidos – Shepherd et al (1973 e 1976). Muitos shunts artério-venosos pré-capilares têm sido demonstrados na parte proximal do organismo durante a oclusão aórtica e poderiam, em parte, ser os responsáveis por privar de oxigênio os tecidos musculares acima da artéria ocluída. Este aumento do volume sanguíneo nos tecidos pode causar uma dramática dilatação dos vasos nesta área. Tal “hipervolemia” com vasodilatação, fluxo aumentado e uma farta oferta de oxigênio através dos tecidos proximais, podem resultar em distúrbios na micro-circulação, pondo em risco as trocas de oxigênio a nível celular. Tem sido demonstrado que a adenosina (um composto abundante nos tecidos isquêmicos distais à oclusão e discreto nos tecidos proximais) aumenta o fluxo sanguíneo tecidual, mas diminui a densidade de capilares, a extração de oxigênio e o consumo de oxigênio. O efeito depressor da adenosina no consumo

de oxigênio tecidual tem sido atribuído à vasodilatação seletiva em uma circulação regional, resultando em redução do fluxo sanguíneo em outras regiões – Shepherd et al (1984).

Novos estudos poderão esclarecer a moderada hipóxia dos tecidos que estão anteriores ao local do pinçamento da aorta.

Alguns autores observaram uma queda no consumo do oxigênio, durante o pinçamento aórtico e isso foi atribuído à diminuição do débito cardíaco – Farrand e Horvath (1958). Porém um aumento na saturação de oxigênio no sangue venoso misto, que também é observado durante a oclusão aórtica – Shenaq et al (1987), Gelman et al (1988), contradiz essa noção, porque um inadequado débito cardíaco estaria associado com um aumento da extração de oxigênio e uma diminuição do conteúdo de oxigênio no sangue venoso misto. Dessa forma, uma outra explicação deve ser procurada. Tem sido observado um aumento de shunts artério-venosos nos tecidos proximais do local da oclusão arterial – Gelman et al (1984). Um aumento do conteúdo de oxigênio no sangue venoso misto, não necessariamente implica numa adequada perfusão tecidual. Sugere-se que a diminuição do consumo do oxigênio e do débito cardíaco poderia ser a expressão de uma diminuição na captação de oxigênio pelo organismo, atribuível à redução na massa de tecidos perfundidos. Essa diminuição do “consumo de oxigênio adaptado à condição do pinçamento

arterial” provoca, entretanto, uma deterioração no desempenho do miocárdio e pode ser indiretamente responsável pela redução do débito cardíaco.

Uma pequena dose de nitroglicerina, 0,25 ug/kg/minuto, produziu um aumento no débito cardíaco e diminuição na resistência vascular por ocasião do pinçamento infra-renal da aorta. A extração de oxigênio foi maior naqueles pacientes que não receberam nitroglicerina – Zaidan et al (1982). Os autores especulavam se a nitroglicerina melhoraria a oxigenação dos tecidos periféricos. Outros pesquisadores observaram um aumento do débito cardíaco durante a infusão de nitroglicerina, entretanto essa elevação não foi associada com o aumento no consumo de oxigênio – Gelman et al (1988). O aumento do fluxo sanguíneo na região acima do bloqueio aórtico, deve ocorrer através de anastomoses artério-venosas e outros vasos não nutridores, ao invés de seguir pelos capilares e tal possibilidade tem sido demonstrada em laboratório em cães – Gelman et al (1984). Esta observação não é surpreendente, pois a isquemia em tecidos abaixo da oclusão está provavelmente associada com uma máxima vasodilatação arterial e o aumento no número de capilares nos tecidos hipóxicos. Assim um vaso-dilatador infundido, possivelmente não poderia promover adicional dilatação significativa e aumento do fluxo em capilar nutridor com conseqüente aumento na oxigenação dos tecidos distais.

## **# Fluxo Coronariano e Contratilidade Miocárdica:**

A redistribuição da volemia e o aumento da pré e pós-carga requerem um apropriado ajuste na contratilidade miocárdica e do fluxo sanguíneo coronariano. Um volume diastólico final de ventrículo esquerdo aumentado, combinado com uma baixa contratilidade do músculo cardíaco, favorece uma diminuição do volume sanguíneo ejetado, enquanto que o volume ejetado aumenta quando há boa contratilidade do miocárdio – Bugge-Aprerheim e Kiil (1973). Um adequado fluxo sanguíneo coronariano é crucial para uma adequada contração do músculo-bomba. Dessa forma, análises nas mudanças no fluxo coronariano e na contratilidade do coração que ocorrem durante o pinçamento da aorta, são importantes para se conhecer o funcionamento cardíaco nesta situação.

Como a oclusão arterial está associada com um substancial aumento da pré e pós-carga, ambas levam a um aumento da demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco e a resposta vascular coronariana será prognóstica, ou seja,

um aumento da demanda está vinculado e limitado a um aumento no suprimento.

Realmente, muitos estudos demonstraram um aumento no fluxo sanguíneo coronariano – Roberts et al (1983), Brunsoni et al (1978) e Joob et al (1986). Um aumento do fluxo coronariano provavelmente representa uma auto-regulação e se reflete na demanda e no consumo do oxigênio pelo miocárdio – Foley et al (1978). O consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco gradualmente diminui durante o pinçamento da aorta torácica, paralelamente ao débito cardíaco – Farrand e Horvath (1958). A concentração de lactato no miocárdio e a relação lactato/piruvato aumentam no seio coronariano, sugerindo a ocorrência de uma isquemia miocárdica leve durante o pinçamento da aorta à nível torácico. A biópsia do ventrículo esquerdo mostrou preservação dos estoques de ATP e uma ultraestrutura essencialmente normal – Roberts et al (1983). Entretanto, até mesmo no coração que apresenta o sistema vascular coronariano normal, o aumento na demanda de oxigênio pelo miocárdio nem sempre é observado. Curiosamente, utilizando-se fosfato radioativo ( $P^{31}$ ) e ressonância magnética, observou-se um decréscimo significativo dos componentes orgânicos fosfatados no miocárdio durante o pinçamento torácico da aorta em cães normais – Balschi et al (1993).

A inconsistência desses dados pode ser o resultado de diferenças na contratilidade do miocárdio, graus variados de hipervolemia na porção proximal, a habilidade de auto-regulação do fluxo coronariano e o grau de aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo que, sabidamente, pode diminuir o fluxo sanguíneo coronariano.

Anrep em 1912, já havia observado uma dilatação do ventrículo esquerdo como resultado da súbita interrupção no fluxo sanguíneo da aorta por constrição mecânica e depois, uma parcial recuperação, mesmo quando a pressão arterial se mantinha em um nível elevado. Outros estudos têm confirmado que um abrupto aumento da pressão aórtica leva no início, a um aumento no volume e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Apesar de se manter uma pressão sistólica de ventrículo esquerdo em níveis elevados, o volume e a pressão diastólica retornam para valores controlados, manifestando desta forma, uma resposta inotrópica positiva que leva o nome de “efeito Anrep” – Knowlton e Starling (1912), Walston et al (1978). Uma redistribuição do fluxo sanguíneo regional do tecido epicárdico para o endocárdio também apóia a noção de que um aumento no fluxo sanguíneo endocárdico é o principal mecanismo do efeito Anrep: o aumento da contratilidade miocárdica está associado com o aumento do fluxo sanguíneo e o suprimento de oxigênio no

coração - Monroe et al (1972), Vatner, Monroe e Mc.Ritchie (1974), Gamble et al (1974).

Comumente, pacientes que requerem cirurgia aórtica têm uma doença coronariana com limitação ao esforço cardíaco – Hertzner et al (1979), Cohen et al (1983) Whittemore et al (1980). Um aumento na pré-carga identificada pela pressão de capilar pulmonar aumentada e induzida pela redistribuição sanguínea ou pelo aumento da pós-carga, sem um concomitante aumento no débito cardíaco durante o pinçamento aórtico infra-renal, tem sido observado por vários autores e sugere a falta de um aumento da contratilidade do miocárdio – Dunn et al (1977), Gooding, Archie e Mc Dowell (1980), Grindling et al (1980), Hjalmarson (1980). Estudos com ventriculografia nuclear mostraram que o desempenho miocárdio (avaliado pela relação entre o índice cardíaco e o volume diastólico) e a função sistólica (avaliada pela pressão sistólica e o volume sistólico), ficaram deprimidos durante o pinçamento da aorta abdominal, mas retornaram aos valores básicos após a liberação da obstrução mecânica - Kalman et al (1986). Esta resposta demonstra um temporário decréscimo na contratilidade miocárdica, e também mostrou que, a “complacência diastólica” avaliada como uma relação entre a pressão do capilar pulmonar e o volume diastólico, somente diminuiu após a retirada do *clamp*. Os autores interpretaram essa observação como isquemia do miocárdio. Essa

interpretação pode estar correta, entretanto, os pesquisadores utilizaram isoflurano como droga anestésica e não especificaram a profundidade da anestesia, portanto o efeito dessa droga sob a função do músculo cardíaco pode ter mascarado o efeito do pinçamento e liberação do fluxo na aorta. Fatores que deprimem o miocárdio também podem diminuir a contratilidade e não obrigatoriamente estarem associados à isquemia do miocárdio – Lefer e Martin (1970). Um aumento na concentração das catecolaminas imediatamente após e durante a oclusão arterial, pode neutralizar o efeito cárdio e vasodepressor – Symbas et al (1983), Normann et al (1983) e Gelman et al (1993).

A elevação dos níveis de adenosina, inosina e hipoxantina no tecido cardíaco foram associadas à constrição da aorta e o aumento da pressão arterial média - Foley et al (1978). O acúmulo de adenosina e inosina neste local pode ser responsável em parte, pelo aumento do fluxo sanguíneo e da contratilidade miocárdica. Inosina é uma substância resultado da degradação de nucleotídeos de adenina – ATP, ADP, AMP. É produzida nas células miocárdicas pela desaminação do adenosina e desfosforilação da inosina monofosfato – Berne e Rubio (1974). A inosina é liberada no coração exposto à privação do oxigênio quando o ATP é destruído – Berne (1963), Richman e Wyborny (1964), Rubio e Berne (1969), Olsson (1970). A inosina aumenta o fluxo sanguíneo do miocárdio e sua contratilidade.

Assim, um aumento de inosina endógena e das catecolaminas, representa um mecanismo para reforçar a contratilidade miocárdica, necessária para compensar o aumento da pré-carga e da pós-carga.

Muitos estudos têm demonstrado um efeito benéfico dos vasodilatadores sobre o trabalho cardíaco em pacientes submetidos ao pinçamento aórtico – Carroll, Laravisco e Shauble (1976), Attia et al (1976), Silverstein et al (1979), Zaidan et al (1982), Pottecher e Meloche (1977). A administração de nitroglicerina esteve associada com diminuição da resistência periférica e o aumento do débito cardíaco – Peterson, Brant e Kirsh (1978). Esses efeitos foram muito marcantes em cães com função ventricular esquerda comprometida. Tal efeito benéfico dos vasodilatadores pode ser atribuído a uma diminuição da pré-carga devido a um aumento da capacitância venosa, a uma diminuição na pós-carga resultado da dilatação resistiva vascular, à dilatação dos vasos coronarianos com aumento do fluxo sanguíneo no coração e à facilitação do efeito Anrep.

Tem sido relatado que os anestésicos voláteis diminuem a habilidade do miocárdio em aumentar sua contratilidade, como resposta ao pinçamento aórtico – Coetzee, Fourie e Badenhorst (1987). Os anestésicos também podem amortecer os reflexos circulatórios, frustrando um aumento na contratilidade em resposta a um acréscimo na pós-carga – Meloche et al (1977). Assim, a

contratilidade por si só, pode aumentar como uma resposta fisiológica no aumento da pré e pós-carga ou diminuir como resultado de um inadequado fluxo sanguíneo coronariano ou o efeito cardiodepressor de um anestésico volátil. A estratégia para preservar o coração durante e após a oclusão arterial consiste em diminuir a pós-carga, manter uma satisfatória pré-carga, o fluxo coronariano e a contratilidade do miocárdio.

O nível do pinçamento aórtico é importante para determinar o padrão da resposta hemodinâmica. Grandes variações na pressão arterial média, na pressão venosa central, na pressão capilar pulmonar, na fração de ejeção e nos volumes sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo, foram observadas entre os locais de pinçamento aórtico. Nos estudos com ecocardiografia bidimensional trans-esofágica, observou-se dramática alteração dessas variáveis durante o pinçamento em região supra-celíaca – Roizen et al (1984). Alterações mínimas, muito diferentes se constataram quando a oclusão arterial se realizou a nível infra-celíaco.

Na figura 2 pode-se visualizar em organograma, como se comporta a pré-carga e a pós-carga durante o período de oclusão arterial.

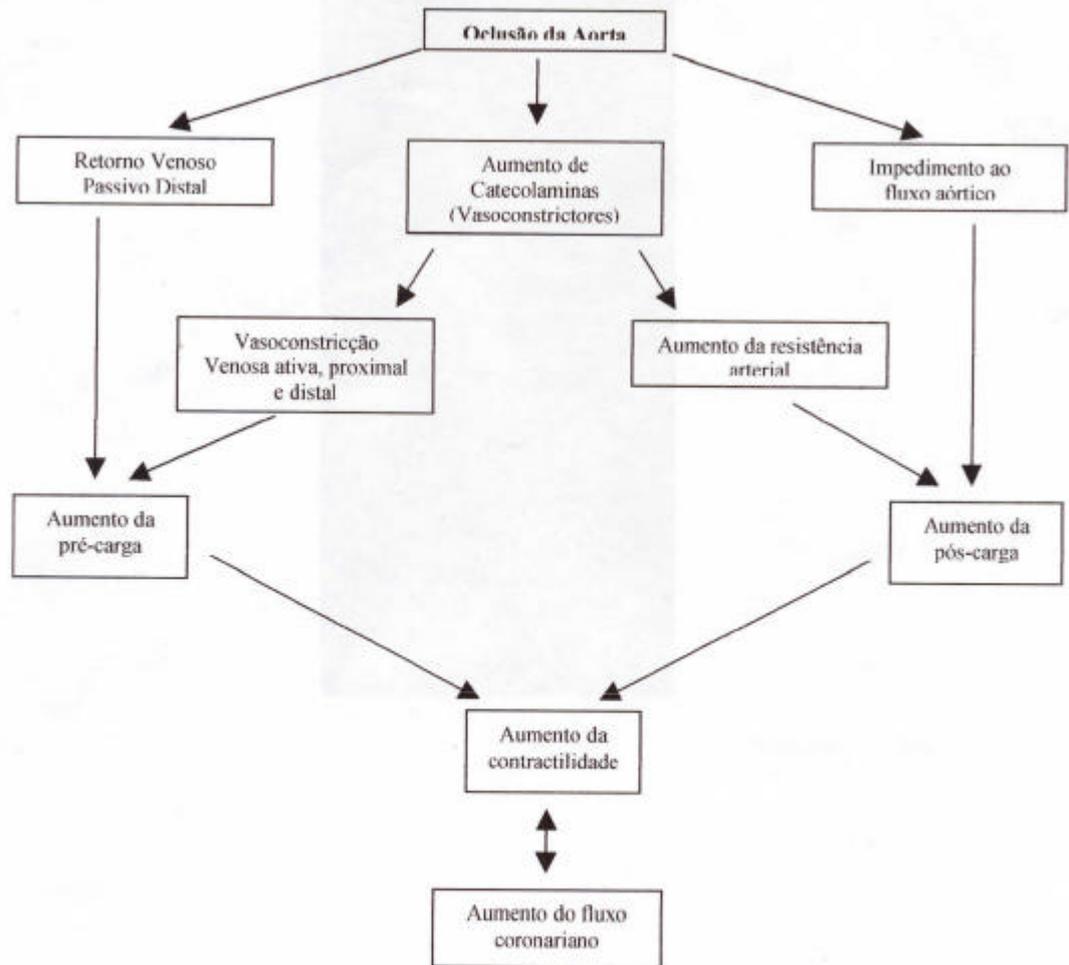


Figura 2. Resposta hemodinâmica à oclusão da aorta. Pré-carga não necessariamente aumenta.

Resistência vascular sistêmica aumentada e as alterações do débito cardíaco são parâmetros que exibem variabilidade também de acordo com o tempo de duração da obstrução arterial. As razões não estão claramente elucidadas, mas crê-se que a oclusão arterial ao provocar um aumento na

pressão proximal causaria aumento do gradiente pressórico ao nível da membrana capilar. Nos tecidos na parte superior do organismo, os fluidos sofreriam um deslocamento do espaço intravascular para o intersticial, resultando numa queda do volume sanguíneo circulante e um aumento da resistência vascular sistêmica. A produção e a atividade das substâncias vasoativas dependendo do tempo de oclusão do fluxo sanguíneo, também atuam para aumentar a resistência vascular sistêmica. As respostas hemodinâmicas de pinçamento e despinçamento da aorta, em pacientes portadores de doenças oclusivas arteriais são menos intensas quando comparadas às respostas de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para correção de aneurisma da aorta abdominal – Gelman, Rabbani, e Bradley (1988), Dunn et al (1977), Johnston et al (1987), Whalley, Salevskye e Ryckman (1993). Alguns pesquisadores relatam que utilizaram duas vezes mais fluidos de infusão, para prevenir a hipotensão em pacientes tratados de aneurisma – Lefer e Martin (1970), Walter e Johnston (1980). Tais diferenças entre esses dois grupos, provavelmente têm sua explicação pela presença de um maior número de vasos colaterais na circulação periférica, o que certamente modifica a resposta nos portadores de doença vascular obstrutiva.

## **# Resposta Hemodinâmica Distal ao Pinçamento:**

A pressão arterial abaixo do pinçamento, depende diretamente da pressão sanguínea acima da oclusão arterial – Caldini et al (1974). O fluxo sanguíneo nos tecidos distais está muito diminuído e a circulação sanguínea destas áreas, ocorre através de vasos colaterais existentes. O fluxo sanguíneo distal não aumentou quando a pré-carga e o débito cardíaco aumentaram – Gelman et al (1983), o que indica que o fluxo sanguíneo através dos tecidos distalmente ao pinçamento depende da pressão de perfusão e não do débito cardíaco ou do volume circulante.

Essa baixa pressão arterial abaixo do pinçamento acarreta uma queda da pressão capilar que por sua vez, ocasiona uma absorção do líquido intersticial para o leito vascular, aumentando o volume e isso reflete significativamente na redução do quadro de “hipovolemia” na região hipoperfundida – Mansberger et al (1966). Essa absorção pode estar associada com um adicional aumento no retorno venoso e no volume de sangue circulante.

## **A Desobstrução da Aorta:**

Uma queda de 70% a 80% na resistência vascular e na pressão arterial segue-se ao *desclampamento* da aorta torácica – Roberts et al (1983), Symbas et al (1983). A pressão ventricular esquerda altera-se abruptamente, diminuindo 42% em comparação aos valores iniciais. Diminuindo 60% quando comparadas aos valores existentes durante o pinçamento - Brunsoni et al (1978). O débito cardíaco pode cair – Perry (1968), Reiz, Peter e Rais (1979); aumentar – Roberts et al (1983), Symbas et al (1983), Mansberger et al (1966) ou manter-se inalterado – Askitopolou et al (1978). A pressão diastólica final no ventrículo esquerdo diminui e o fluxo coronariano aumenta – Roberts et al (1983). O fluxo sanguíneo diminui nas artérias carótidas para aproximadamente metade dos valores anteriores ao pinçamento arterial. O fluxo sanguíneo nas artérias femurais aumenta quatro a cinco vezes comparado com os valores observados após a oclusão infra-renal – Rader, Keith, Campbell (1961).

Após a liberação da pinça arterial ocorre uma hiperemia. Três hipóteses foram propostas para explicar esse fenômeno. Bayliss (1902), sugeriu que após a aplicação de um torniquete com obstrução de uma artéria, os ramos da “árvore” arterial sofrem um colapso e seus músculos relaxam, facilitando um fluxo elevado, imediatamente após a zona ocluída. Folkow (1949), para

experimentar essa hipótese, sugeriu a presença de um mecanismo miogênico vascular, que se revelaria por uma dilatação passiva dos vasos após a remoção do estímulo, chamado de pressão transmural. A segunda hipótese sugere um acúmulo de metabólitos tissulares abaixo da oclusão que favorece a vasodilatação – Lewis e Grant (1925), Guyton, Carrier e Walker (1964). Barcroft (1972) formulou a terceira hipótese, na qual a anóxia por si relaxa a musculatura vascular e esse relaxamento produz um aumento do fluxo sanguíneo.

A resposta máxima de hiperemia foi observada 15 minutos após o despinçamento - o aumento máximo do fluxo sanguíneo distal - e sugere importantes acontecimentos metabólicos ou influências hormonais.

A primeira resposta hemodinâmica no despinçamento da aorta é a hipotensão arterial sistêmica e o aumento no fluxo sanguíneo distal e isso é observado nos 10 segundos iniciais – Fry (1963), o que sugere, um fenômeno mecânico ou reflexo. Como fenômeno mecânico, pode surgir da mudança do volume sanguíneo para os tecidos distais ao pinçamento, onde o fluxo aumentaria para encher o espaço que foi criado pela diminuição no tônus vasomotor, devido a hipóxia tecidual. O acúmulo de componentes vasodepressores produzidos nos tecidos isquêmicos e uma resposta miogênica ou ambos, leva a pensar num fenômeno reflexo. Strandness (1961) estudando

despinçamento arterial em cães constatou um aumento do volume sanguíneo na perna traseira dos animais submetidos ao pinçamento infra-renal da aorta e cujo nível máximo se deu 30 a 60 segundos após a liberação do *clamp*, excedendo em muito o volume basal do início do experimento, volume que gradualmente diminui até retornar a valores antes da oclusão da artéria.

Em seres humanos, manguitos aplicados em cada perna, com uma pressão intermediária entre a pressão arterial e a venosa, preveniram a rápida redistribuição do volume sanguíneo e a hipotensão arterial após a liberação do fluxo na artéria – Campbell e Smiley (1964). A pressão no manguito provavelmente reduz a quantidade total de sangue liberado no despinçamento e dessa forma modula o retorno venoso e o débito cardíaco. O sangue seqüestrado nos vasos distalmente à oclusão e um aumento súbito do fluxo nos membros são aparentemente os responsáveis pela diminuição do retorno venoso, do débito cardíaco e da pressão arterial. A ventriculografia revelou um menor volume ventricular diastólico após o despinçamento – Kalman et al (1986), reforçando a idéia de que uma hipovolemia central se desenvolve e a restauração do volume sanguíneo previne uma redução da pressão sanguínea e do débito cardíaco significativamente em cães e seres humanos – Perry (1968). Na figura 3, observamos as alterações sistêmicas após a liberação do fluxo sanguíneo.

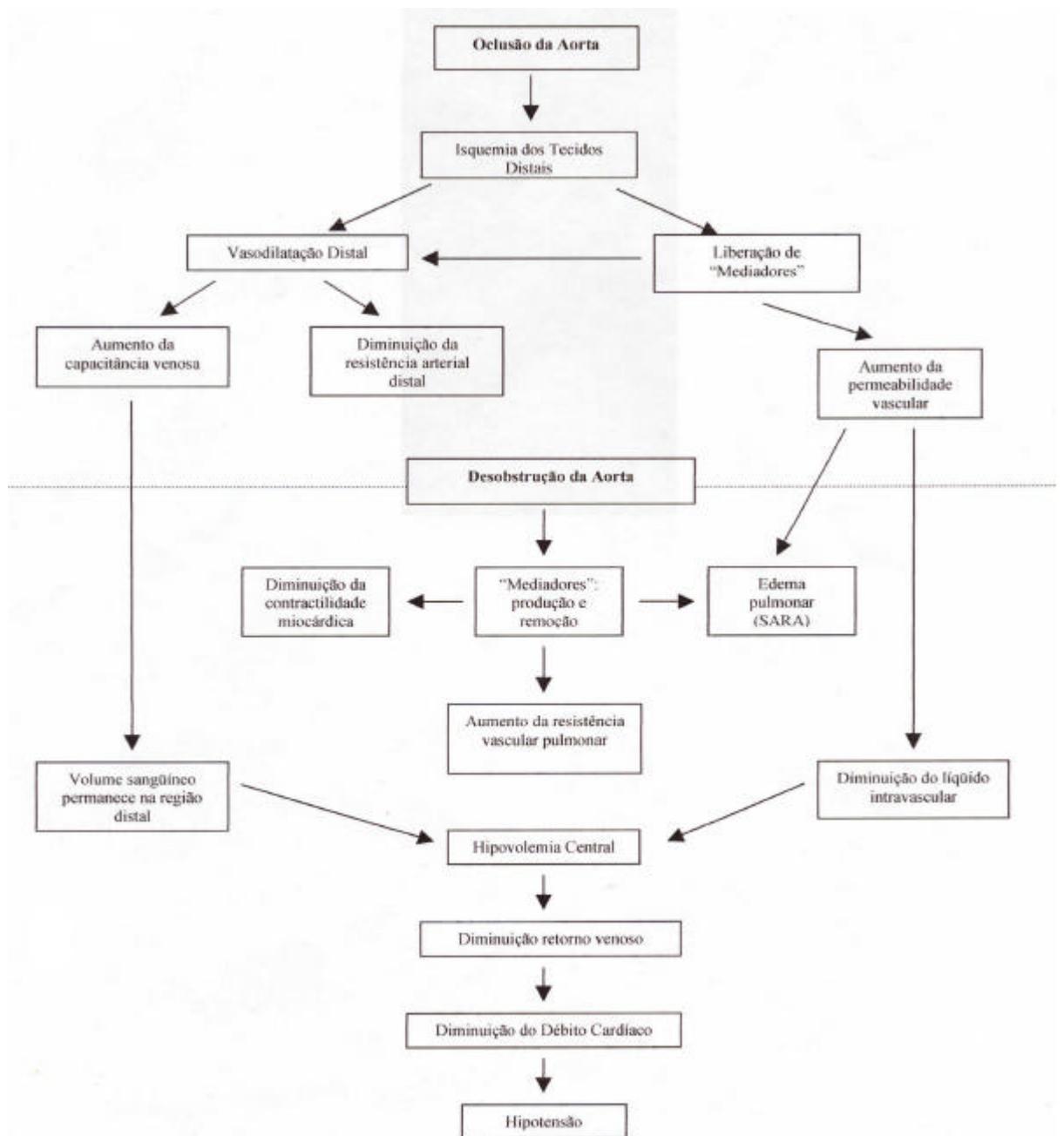


Figura 3. Resposta hemodinâmica, no despinçamento da aorta.

Vetto e Brand em 1968 notaram uma mortalidade de 10% durante o despinçamento da aorta, sendo que as mortes resultaram da fibrilação ventricular ou parada cardíaca. Num segundo grupo examinado nenhuma mortalidade foi observada após a liberação da pinça. Os autores atribuíram a melhora ao uso de substâncias vasopressoras, de substâncias tampão e ao uso de um “artifício” para o controle da vazão sanguínea durante a liberação do fluxo arterial. Na década seguinte, os estudos revelaram que a hipotensão no despinçamento em seres humanos poderia ser prevenida com a oferta de volume: se a pressão de artéria pulmonar fosse mantida em 16 mmHg (comparada com 11 mmHg no grupo controle), a hipotensão era prevenida em pacientes submetidos à cirurgia com pinçamento da aorta – Silverstein et al (1979), Reiz, Peter e Rais (1979).

Substâncias vasoconstrictoras, usadas por via sistêmica agiriam mais fortemente nos vasos proximais a oclusão, na região não isquêmica, do que nos vasos distais, na região em choque e acidose e essa diferença pode promover redistribuição da volêmia da parte superior do corpo para a inferior.

Há situações clínicas que podem impor o uso de vasopressores para manter o fluxo sanguíneo para o cérebro e o miocárdio. O uso regional de vasoconstrictores no término de um ato cirúrgico antes do despinçamento da aorta está relacionado com uma menor redistribuição do volume sanguíneo, um

menor aumento do volume nos tecidos distais à oclusão e uma menor hipotensão arterial – Strandness, Parrish e Bell (1961), Fry et al (1963). Entretanto, regionalmente, os vasoconstrictores não têm sido usados normalmente na prática clínica.

Soltar gradualmente a pinça e novamente reapertá-la tem sido recomendado para conceder um tempo aos tecidos distais à oclusão para reposição do volume e/ou administrar bicarbonato – Eklof, Neglen e Thompson (1981).

Um relaxamento gradual da pinça poderia também retardar a remoção dos mediadores depressores do miocárdio e substâncias vaso-ativas produzidas no tecido isquêmico distal, além de, também reduzir a abrupta re-oxigenação tecidual e conseqüente produção de radicais livres.

Resumindo: no pinçamento aórtico os fatores fisiopatológicos e hemodinâmicos envolvidos são: a) um aumento na pós-carga, resultado do impedimento ao fluxo normal na artéria aorta. Isto se manifesta com hipertensão arterial proximal e a manutenção do desempenho cardíaco pelo aumento dos volumes sistólico e diastólico final, associados a um aumento da contratilidade miocárdica; b) um aumento da pré-carga, resultado da redistribuição do volume das veias distais à oclusão para os vasos proximais ao *clamp*. Esse volume redistribuído ocorre intensamente durante o pinçamento

supra-celíaco na aorta. Durante o pinçamento infra-celíaco, o volume sanguíneo pode ser redistribuído das veias distais para o coração, aumentando o retorno venoso como ocorre no supra-celíaco e também para os vasos esplâncnicos, sem um aumento na pré-carga. O volume de sangue que irá para o coração ou para as vísceras depende de muitos fatores, sobretudo os efeitos simpático-adrenérgicos sobre o tônus vascular; c) os aumentos da pré-carga e da pós-carga provocam uma maior contratilidade que leva a uma elevação na demanda de oxigênio pelo miocárdio, observado pelo incremento no fluxo coronariano. Entretanto, se o miocárdio é incapaz de responder com aumento na contratilidade, acontece uma descompensação que se apresenta por aumento do volume na sístole e diástole final, além de uma queda na fração de ejeção; d) o fluxo sanguíneo através dos tecidos abaixo do pinçamento arterial está dependente da pressão de perfusão ao invés da pré-carga e do débito cardíaco. No despinçamento, as principais razões da hipotensão arterial incluem: a) uma hipovolemia central, devido o intenso volume de sangue fluindo para reperfundir os tecidos distais; b) vasodilatação provocada pela hipóxia até então existente nos tecidos periféricos, com um conseqüente aumento na capacitância venosa nas áreas distais, c) acúmulo de metabólitos vaso-ativos e depressores do miocárdio. Assim, as medidas para prevenir a hipotensão arterial no momento da liberação do *clamp* aórtico, deveriam incluir: ocluir a aorta o

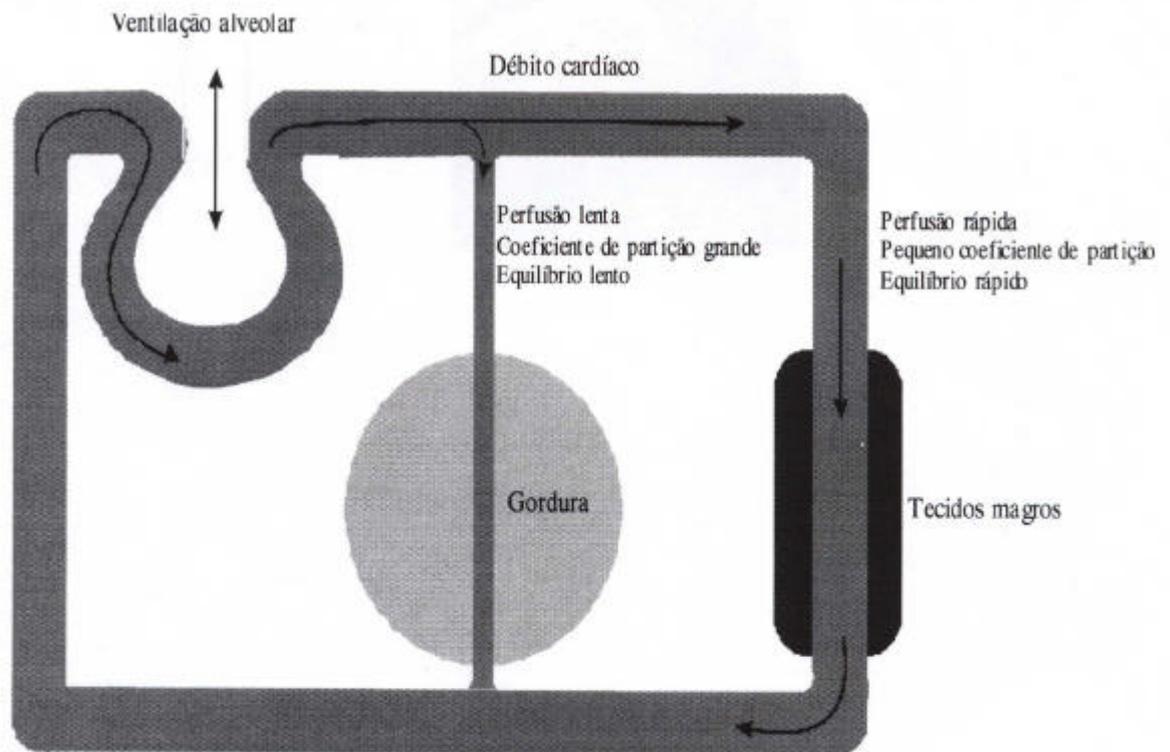
menor tempo possível e realizar a liberação do fluxo sanguíneo gradual e lentamente.

## **Os Anestésicos Utilizados:**

As drogas utilizadas como anestésicos gerais são imprescindíveis nos procedimentos cirúrgicos modernos, por manter o paciente inconsciente e insensível aos estímulos dolorosos. A anestesia geral caracteriza-se pela ausência de percepção de todas as sensações, causada pelo uso de substâncias químicas, que exercem seus principais efeitos no sistema nervoso central. Comumente, os anestésicos gerais são administrados por via endovenosa ou inalatória, pois a dose eficaz e o tempo de ação são mais previsíveis. Desde 1846 em Harvard com Morton, quando os primeiros anestésicos inalatórios foram utilizados, sabe-se que o pulmão é uma das mais úteis e eficientes vias de administração de anestésicos. Uma característica importante de um anestésico inalatório é a velocidade com que a concentração no sangue arterial, persegue as alterações de concentração da droga no ar inspirado. O ideal é que a concentração sanguínea acompanhe o mais rápido possível, de maneira que a

profundidade da anestesia possa ser controlada rapidamente. Os anestésicos inalatórios se identificam em um grupo muito heterogêneo de substâncias químicas como o éter, o óxido nitroso (protóxido de azoto), o halotano, etc. A forma e a configuração da molécula não são tão importantes e as ações farmacológicas exige apenas que a molécula tenha determinadas propriedades físico-químicas. Tal falta de especificidade química, contesta a existência de qualquer “receptor” distinto para os anestésicos. Entre as características principais de um agente anestésico inalatório ideal, pode-se citar: a) indução rápida, agradável e igual recuperação da anestesia; b) rápidas alterações na profundidade do plano anestésico; c) relaxamento muscular adequado; d) bloqueio das respostas do sistema nervoso autônomo aos estímulos nociceptivos; e) ampla margem de segurança no manejo; f) ausência de efeitos tóxicos e efeitos adversos quando utilizados em doses normais; g) baixo custo.

Para se avaliar a eficiência e a potência dos anestésicos inalatórios e realizar comparações, introduziu-se o conceito de concentração alveolar mínima (CAM), no qual 01 (um) CAM é a concentração capaz de produzir ausência de resposta à estimulação e que impedirá os movimentos em resposta à incisão cirúrgica em 50% dos indivíduos. A figura 4 apresenta um esquema representativo dos fatores que afetam diretamente o equilíbrio dos anestésicos inalatórios.



*Figura 4. Fatores que afetam a taxa de equilíbrio dos anestésicos inalatórios no corpo.*

O corpo é representado como dois compartimentos. Os tecidos magros possuem um grande fluxo sanguíneo e baixo coeficiente de partição para os anestésicos e, portanto equilibram-se rapidamente com o sangue. Os tecidos gordurosos possuem pequeno fluxo sanguíneo e elevado coeficiente de partição e, dessa forma equilibram-se mais lentamente, agindo como um reservatório da droga durante a fase de recuperação anestésica.

A profundidade do plano anestésico depende da potência da droga e da quantidade que a substância é ofertada (vaporizada). A velocidade com que a indução da anestesia pode ser conseguida é inversamente proporcional à solubilidade do agente nos tecidos, o coeficiente de partição sangue : gás. Os

anestésicos inalatórios usados atualmente são relativamente atóxicos e inertes, porém sofrem metabolização hepática e alguns metabólitos determinam, em longo prazo, efeitos indesejáveis.

A tabela abaixo mostra os coeficientes de partição, a CAM, o grau de metabolismo e algumas características clínicas dos anestésicos.

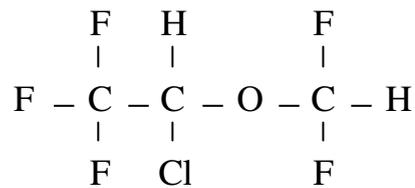
Tabela comparativa das propriedades dos anestésicos inalatórios

Anestésico	Coefficiente de Partição Sangue: Gás	Coefficiente de Partição Cérebro: Sangue	Concentração Mínima Alveolar (CAM) (%) <sup>2</sup>	Metabolismo	Comentários
Óxido Nitroso	0,47	1,1	> 100	Nenhum	Anestesia incompleta; indução e recuperação <b>muito rápidas</b> .
Desflurano	0,42	1,3	6-7	<0.05%	Pouco volátil; indução e recuperação <b>muito rápidas</b> .
Sevoflurano	0,69	1,7	2,0	2-5% (fluoreto)	<b>Muito rápido</b> na indução e no despertar.
Isoflurano	1,40	2,6	1,40	<2%	<b>Rápido</b> na indução e no despertar.
Enflurano	1,80	1,4	1,7	8%	<b>Intermediário</b> grau de indução e recuperação.
Halotano	2,30	2,9	0,75	>40%	<b>Intermediário</b> grau na indução e no despertar
Metoxiflurano	12	2,0	0,16	>70% (fluoreto)	Indução e despertar <b>lentos</b>

Neste trabalho foram utilizados e comparados quanto a sua ação e benefícios, dois anestésicos inalatórios: o Isoflurano e o Sevoflurano, dos quais, cabe aqui apresentar alguns detalhes farmacológicos.

As duas substâncias pertencem à família dos agentes halogenados do tipo éter.

O **Isoflurano** é o éter do 1-cloro – 2,2,2-trifluoretil-difluormetil.



Um líquido claro, incolor, não inflamável, adocicado com odor suave. Sua molécula é estável, a CAM dele é 1,15% , o coeficiente de partição (sangue:gás) à 37° C é 1,4 e exige vaporizadores de precisão para sua utilização.

Como característica, o Isoflurano possibilita uma indução e recuperação rápidas em menos de 10 minutos, com uma concentração inalada de 3% em oxigênio e depois reduzida para 1,5% - 2% para a manutenção da anestesia. Entre os sinais observados que avaliam a profundidade anestésica incluem-se a diminuição gradual da pressão arterial, do volume corrente, da frequência respiratória e o aumento da frequência cardíaca. O tamanho e reações das pupilas à luz não são guias úteis na profundidade com Isoflurano. Levy (1987) introduziu uma técnica baseada na análise da atividade elétrica do cérebro para

auxiliar na estimativa do plano anestésico, conhecida como BIS (eletrografia da atividade cerebral).

Em relação aos efeitos hemodinâmicos, observa-se que a pressão arterial cai com o a profundidade anestésica e os trabalhos de Seyde e Longnecker (1984), atribuem a hipotensão à diminuição da resistência vascular. Ocorre vasodilatação principalmente à nível dos músculos e pele - Stevens et al (1971). Os vasos coronarianos se dilatam até o seu máximo usando-se 1,5 CAM de isoflurano. O fluxo coronário permanece a despeito do baixo consumo de oxigênio do miocárdio e sugere que o isoflurano tenha uma margem mais ampla de segurança cárdio-vascular em relação à outros halogenados. Porém, em pacientes com doença cardíaca isquêmica prévia, em que regiões do miocárdio têm vasos estreitados e dependem do aporte sangüíneo que chega pelas colaterais, a dilatação causada pelo anestésico em outras áreas, com vasos coronarianos normais, pode “roubar” sangue dos vasos colaterais e exacerbar a isquemia - Buffington et al, (1988). Tais alterações podem ser minimizadas ao se impedir a hipotensão e a taquicardia.

O isoflurano aumenta a freqüência cardíaca sem precipitar arritmias. Não interfere com a condução átrio-ventricular e não sensibiliza o músculo cardíaco às catecolaminas.

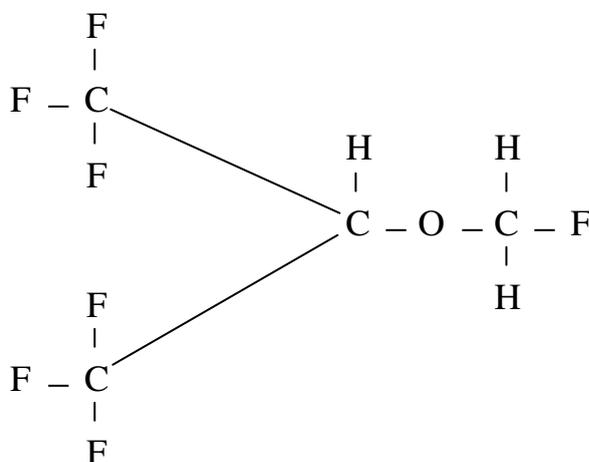
A respiração progressivamente fica deprimida com o aumento da concentração sanguínea do isoflurano. Na respiração espontânea, essa depressão da ventilação se apresenta com redução do volume corrente e a ventilação assistida ou controlada é empregada para se evitar a hipercarbia excessiva. O isoflurano reduz o tônus dos brônquios espásticos. Pode também, aumentar as secreções, causar tosse e laringoespasma por estimular os reflexos das vias aéreas enquanto os níveis ideais de anestesia não são alcançados.

No cérebro esse anestésico aumenta, discretamente o fluxo sanguíneo, enquanto o metabolismo cerebral é reduzido. A circulação cerebral mantém-se respondendo ao dióxido de carbono e a pressão intracraniana é reduzida - Mc Pherson et al (1989). O E.E.G., apresenta alterações com o aumento da profundidade anestésica, com 1 CAM predominam ondas lentas com voltagem aumentada. Atividade convulsiva não é observada com o uso de isoflurano.

Observa-se diminuição da resposta no músculo esquelético durante a estimulação dos nervos e aumento dos efeitos bloqueadores neuromusculares das drogas miorelaxantes. A atividade de relaxamento muscular deve-se a suas ações no S.N.C. e na função neuromuscular; além disso, o fluxo sanguíneo muscular está aumentado com esse anestésico. Como no uso de halotano e com enflurano, a hipertermia maligna pode acontecer. O músculo uterino sofre relaxamento com anestesia inalatória com isoflurano. Nota-se também, uma

redução no fluxo renal, na taxa de filtração glomerular e no fluxo urinário com esse anestésico, mas essas alterações são completamente reversíveis no pós-anestésico. Não se observou lesão renal pela liberação do fluoreto ( F) fruto da degradação metabólica da molécula e ele não é contra-indicado como agente anestésico para doentes renais. Os testes de função hepática mostram mínimas alterações. Apenas 0,2% do isoflurano absorvido é metabolizado e a quantidade de metabólitos produzidos é insuficiente para causar lesão hepática ou renal. Até a presente data não há relatos dessa substância anestésica ser cancerígena ou teratogênica.

O **Sevoflurano** é o éter do 2,2,2-trifluor-1-[trifluor metil] etil.



É o mais recente anestésico da família dos halogenados que se encontra em uso na clínica. Caracteriza-se por ser um agente não inflamável e não irritante com um valor de CAM de 1.7% e coeficiente de partição sangue : gás

de 0,6 à 37<sup>o</sup> C. Essas propriedades produzem uma indução e recuperação anestésicas muito rápidas em relação a todos os outros anestésicos halogenados.

Há vários trabalhos considerando o metabolismo e toxicidade renal – Cook, Beppu e Hitt (1975), mas poucos estudos em animais sobre a função hepática – Holaday e Smith (1981). Estudo em cinco voluntários, não mostrou alterações significativas nas transaminases e na função hepática, medidas quatro semanas após a exposição. A taxa de metabolização do sevoflurano (desfluorização) é aproximadamente de 2 a 5 %. Esses autores não detectaram efeitos deletérios sobre o fígado, rins ou no sistema hematológico em voluntários.

Semelhante a outros agentes anestésicos inalatórios desta família, a administração do sevoflurano diminui o fluxo urinário, o índice de filtração glomerular, o fluxo sanguíneo renal e a excreção de eletrólitos. Essas mudanças são secundárias aos efeitos nos sistema cárdio-vascular, endócrino, simpático e retornam rapidamente ao normal após a cirurgia e a anestesia terem terminado. Se essas alterações persistem, é provavelmente devido à existência de uma doença renal ou cárdio-vascular pré-existente, ou ainda um desequilíbrio importante de fluidos e/ou eletrólitos.

Holaday et al (1981), anestesiaram pessoas durante 1 hora com sevoflurano a 2 ou 3 % e observaram que a frequência respiratória e a pressão

parcial do dióxido de carbono aumentaram de modo semelhante ao produzido por outros halogenados e esse efeito foi corroborado por Dóí et al (1987). A pressão arterial sistólica diminuiu lentamente com a profundidade anestésica e a frequência do pulso não se modificou significativamente. A resistência vascular diminuída seria a causa dessa hipotensão. Manohar et al (1984) estudaram em cobaias os efeitos circulatórios do sevoflurano e encontraram decréscimo do débito cardíaco, da pressão aórtica e no trabalho ventricular esquerdo. Os vasos coronários se dilatam sobre o efeito do anestésico. Os dados indicam que o sevoflurano não aumenta o fluxo sanguíneo cerebral. O sevoflurano não sensibiliza o miocárdio aos efeitos arritmogênicos da epinefrina e não altera a condução do estímulo elétrico na fibra cardíaca. A frequência cardíaca eleva-se e estabiliza. Não foi encontrado nenhum efeito mutagênico com o sevoflurano pelos estudos de Baden et al (1982). O sevoflurano pode desenvolver hipertermia maligna – Shulman et al (1981).

Raramente anestésicos fluorados, podem causar dano por liberar Flúor inorgânico ( F ) e outros possíveis metabólitos nefrotóxicos. Estudos *in vitro*, indicam: o sevoflurano é desfluorado menos que o enflurane, e bem menos que o methoxyflurane. Em seis voluntários sadios, o nível do íon fluoreto no soro atingiu concentração de 22  $\mu$ M ao final de uma hora de exposição ao sevoflurano a 3% e teve queda para nível insignificante 24hs após a anestesia –

Holaday e Smith (1981). Assim a segurança clínica desta droga já tem sido estabelecida em extensos estudos em seres humanos.

Os absorventes de CO<sub>2</sub> no circuito de anestesia aquecem e degradam o sevoflurano em produtos de difluorovinil; especificamente o éter vinílico fluorometil 2,2- difluoro-1-(trifluorometil), que é chamado de “Composto A”. Em ratos, a nefrotoxicidade do Composto A é caracterizada histologicamente por necrose tubular córtico-medular localizada no túbulo contornado proximal. As manifestações bioquímicas da lesão renal incluem: elevação sérica do nitrogênio ureico (BUN), da creatinina, da glicosúria, da proteinúria e ainda aumento da excreção urinária de N-acetil-D-glicosaminidase (NAG) e da glutathione-S-transferase (GST), que são enzimas da célula tubular renal com localização específica. O Composto A é detectado em baixas concentrações (menos que 10 ppm) no ramo inspiratório dos circuitos anestésicos durante anestesia de alto fluxo admissional (mais de 2 l/m). Bito e Ikeda (1995), apresentam os fatores que predisõem ao aumento do Composto A nos circuitos anestésicos como: alta concentração de sevoflurano, baixo fluxo de gás fresco, o uso de cal baritada no lugar de cal sodada, maior produção de CO<sub>2</sub> pelo organismo e elevação da temperatura do absorvente. Na clínica os fatores mais marcantes são: a anestesia com baixo fluxo e o uso de circuito com reabsorvedor de CO<sub>2</sub>, nas quais ocorre mais alta concentração do Composto A.

Kharash et al (1997), compararam os efeitos de sevoflurano e isoflurano em baixo fluxo na função tubular de pacientes cirúrgicos, usando índices convencionais como a creatinina e o nitrogênio ureico e com marcadores mais sensíveis de lesão renal, especialmente os sensíveis à toxicidade do Composto A em ratos: as enzimas NAG e GST. Portanto, glicosúria, proteinúria e aumento na excreção de GST podem ser marcadores mais sensíveis dos efeitos do sevoflurano e do Composto A na função renal humana do que o BUN e a creatinina.

## **Isquemia e Reperfusão:**

Isquemia e reperfusão são assuntos que têm recebido considerável atenção nas últimas décadas devido à sua importância quando na recuperação de pacientes graves.

As pesquisas têm demonstrado que a reperfusão de tecidos isquêmicos pode promover reações nocivas à célula. Esta observação tem sido chamada de “lesão de reperfusão” e é definida como agressão celular causada pela própria reperfusão dos tecidos e não somente pela prévia isquemia. Isquemia e a subsequente reperfusão podem levar a uma condição reversível ou irreversível da função de um tecido ou órgão, devido à lesão celular e isso depende da

severidade e duração do evento. Dessa forma, os trabalhos científicos sobre isquemia e reperfusão apresentando as conseqüentes lesões celulares que acarretam, a avaliação das alterações hemodinâmicas ocorridas e a compreensão dos mecanismos de lesão, têm recebido considerável atenção devida sua relevância na clínica.

Vários mecanismos para explicar a lesão tecidual na reperfusão têm sido propostos, incluindo a produção dos radicais livres – Garlick et al (1987), a agregação plaquetária – Heindl et al (1998), a adesão dos neutrófilos polimorfonucleares – Kupatt et al (1997), Dreyer et al (1989), a sobrecarga de cálcio, as alterações microvasculares, etc.

Quadros agudos de isquemia seguida de reperfusão acontecem nos mais variados procedimentos cirúrgicos de grande porte como no transplante de órgãos, nos acidentados com traumatismos e choque, na angioplastia transluminal, na correção de aneurismas arteriais, etc.

Como os anestésicos são parte primordial nesses procedimentos, não é de se surpreender que tais substâncias estejam sendo objeto de estudo. Esses trabalhos também mostram que alguns anestésicos da família dos halogenados proporcionam uma proteção contra o efeito deletério da isquemia e reperfusão sobre os tecidos.

A lesão do pulmão motivada pela isquemia e reperfusão nos procedimentos cirúrgicos onde a perfusão do órgão é alterada, ainda é um problema. O principal distúrbio observado é uma disfunção no endotélio vascular pulmonar que se manifesta por hipertensão pulmonar e aumento da permeabilidade dos vasos. Isso resulta em edema pulmonar e prejuízo das trocas gasosas. O efeito dos anestésicos voláteis na isquemia e reperfusão ao nível dos tecidos pulmonares ainda não está completamente esclarecido.

Estudos de Cope et al (1997), Kon, Imai e Inaba (1997) têm demonstrado que o isoflurano protege o coração e o fígado contra a lesão tecidual causada por isquemia e reperfusão. Esses estudos indicam que o isoflurano também pode proteger os pulmões. Altas concentrações de anestésicos inalatórios podem induzir a efeitos tóxicos sobre o organismo. O halotano e isoflurano acentuam a sensibilidade das células endoteliais da artéria pulmonar para a agressão mediada por substâncias oxidantes quando administradas em concentração altas como 2,8% (3 CAM de halotano e 2,25 CAM de isoflurano, em ratos). Entretanto, o halotano em baixas concentrações como 0,4% (0,5 CAM, em ratos), exibe um efeito protetor na lesão induzida pelos radicais livres, nas células endoteliais da artéria pulmonar - Shayevitz et al (1991).

Shayevitz, Rodrigues e Gilligan (1995); na síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, observaram que o isoflurano à 1,5% atenuou a lesão e a

inflamação do pulmão em modelos de ratos, provavelmente devido a modulação da resposta inflamatória.

Ishibe et al (1999), estudando os efeitos do isoflurano em coelhos submetidos à isquemia e reperfusão, sugerem que a administração do anestésico antes da isquemia e durante a reperfusão protege o pulmão dos coelhos contra as lesões teciduais provocadas por isquemia e reperfusão.

Diversas técnicas têm sido utilizadas para quantificar as lesões pulmonares causadas pós-isquemia e reperfusão. O melhor método é o exame histopatológico do tecido pulmonar, que provê detalhes do local e da extensão da lesão. Esse método geralmente é falho para informar sobre o estado funcional da barreira microvascular. O fluxo de proteínas para dentro do alvéolo (extravasamento protéico) pode ser uma forma de avaliar a lesão pulmonar, essa variável, porém, depende da pressão na microcirculação, que reflete o aumento da pressão intracapilar na reperfusão.

As medidas do coeficiente de filtração ( $K_{fc}$ ) e da relação peso do pulmão úmido/seco (W/D) têm sido realizadas em vários estudos de isquemia e reperfusão. Um aumento do coeficiente de filtração reflete uma elevação na permeabilidade da microcirculação pulmonar – Drake, Gaar e Taylor (1978), Moore, Khimenko Taylor (1996), Parker, Ivey e Tucker (1998). Nos estudos, as alterações dessas duas variáveis indicam que, o isoflurano anularia parcialmente

o aumento da permeabilidade vascular induzida pela isquemia e reperfusão. Não se conhece o porquê do mecanismo protetor do isoflurano, mas sua administração pode resultar na vasodilatação que sob a condição de isquemia-reperfusão se encontram colabados. A queda na resistência vascular pulmonar total reflete bem o fluxo sanguíneo vital aos tecidos isquêmicos e resulta na melhoria da oxigenação.

No coração as lesões devido à isquemia e reperfusão se manifestam em arritmias, disfunção contrátil pós-ísquêmica (*stunning*), agressões aos vasos coronarianos e na microcirculação. O trabalho de Bolli (1990), que estudou a disfunção contrátil pós-isquêmica, relata que se trata de uma depressão miocárdica prolongada da função mecânica do coração, mas reversível, que acontece após um período prévio de isquemia, no qual o fluxo sanguíneo no miocárdio ter sido completamente restaurado. O ponto marcante é haver um funcionamento anormal com um fluxo sanguíneo normal. Segundo esse autor, os mecanismos e as causas da prolongada depressão contrátil, ainda estão em debate, entretanto alguns fatores são apontados como responsáveis: a formação de radicais livres, a sobrecarga de cálcio e as anormalidades microvasculares.

A maioria dos estudos tem mostrado melhora no metabolismo pós-isquêmico e/ou na mecânica do miocárdio com o uso de anestésicos halogenados. Waltier et al (1988) pesquisando em cães, assim como Coetzee e

Moomam (1993) em porcos compararam concentrações de halotano e isoflurano e encontraram menos disfunção sistólica pós-isquêmica com o uso de anestésicos halogenados quando comparados aos controles submetidos unicamente à solução cardioplégica (15% versus 40%).

Em outro estudo observou-se que o trabalho ventricular foi melhor nos grupos que receberam isoflurano e enflurano quando comparados ao controle que recebeu apenas solução cardioplégica antes e após a interrupção da circulação – Coetzee et al (1993). Em trabalhos onde a proteção com anestésicos halogenados foi evidente, a droga esteve presente nos períodos pré-isquemia e/ou durante o período isquêmico. Assim, o efeito farmacológico desses agentes ainda estaria presente, durante o estágio inicial da reperfusão.

Mattheussen et al (1993) em modelos com corações isolados de coelhos administraram halotano ou isoflurano durante o período pré-isquêmico. A reperfusão foi realizada com solução desprovida de halogenados e dessa maneira o efeito benéfico potencial desses agentes estaria ausente quando a maioria dos mediadores da agressão são estimulados.

Sahlmam et al (1995) conduziram em corações isolados de ratos; um estudo onde se produziu um período pequeno de hipoperfusão. Houve evidência de disfunção miocárdica durante a hipoperfusão, porém a completa recuperação da função mecânica e metabólica foi alcançada no grupo controle após 03

minutos de reperfusão. A duração e gravidade da isquemia podem não ter sido o suficiente para o efeito protetor desses agentes ter sido observado.

O grau de proteção de cada anestésico halogenado tem sido discutido. Nos estudos, não mais que dois anestésicos diferentes têm sido comparados. Oguchi et al(1995) examinaram os efeitos do halotano, enflurano, isoflurano e sevoflurano na função mecânica e metabólica de coração isolado de ratos. Eles não encontraram diferença no mecanismo de recuperação entre os grupos. Encontraram, entretanto, uma maior concentração de ATP na fase pós-isquêmica com o uso de isoflurano a 1 CAM, entre os demais. Marijic et al (1990) em corações isolados, estudaram os efeitos do halotano e isoflurano na hipóxia e re-oxigenação e encontraram que a pressão sistólica produzida nos corações expostos ao halotano foi maior que nos expostos ao isoflurano. Além de que a complacência diastólica foi maior no grupo que recebeu halotano.

Quando se analisa a potência do efeito protetor dos anestésicos, vários fatores podem confundir o estudo. Anestésicos voláteis afetam a função elétrica e mecânica cardíaca e alteram o fluxo coronariano em diferentes graus. Stowe et al (1991) usando um modelo no qual a função mecânica não era afetada pela pré-carga, pós-carga, pelas influências humorais e extrínsecas, mostraram usando concentrações diversas de halotano, enflurano e isoflurano, que as duas primeiras drogas produziram uma diminuição maior na função mecânica

cardíaca em comparação com o isoflurano. O fluxo coronariano não diminui proporcionalmente à função mecânica e o consumo de oxigênio resulta numa relativa melhora.

Acredita-se que os neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) participam na lesão da reperfusão. Heintz et al (1999) estudaram a ação de adesividade dos neutrófilos na reperfusão, em indivíduos sob o efeito de anestésicos voláteis e concluíram que essas drogas reduzem a adesão dos polimorfonucleares na reperfusão coronária, preservando a função cardíaca. Kowalski et al (1997) demonstrou que tanto o sevoflurano, o isoflurano e o halotano em concentração de 1 e 2 CAM, reduziram a adesividade dos polimorfonucleares na reperfusão.

## **OBJETIVO:**

O objetivo deste trabalho foi o de estudar as repercussões hemodinâmicas do pinçamento e despinçamento da aorta infra-diafragmática em cães, mantidos sob anestesia com concentrações equipotentes de isoflurano ou sevoflurano e verificar qual desses agentes anestésicos ocasiona alterações hemodinâmicas

menos acentuadas que por esse motivo teria um uso preferencial nas cirurgias de alto risco onde artérias calibrosas necessitem ser temporariamente ocluídas.

## **METODOLOGIA:**

Os protocolos e procedimentos do experimento utilizados nesta investigação foram aprovados pelo comitê de pesquisa em animais da Unicamp. Foram utilizados 41 cães mestiços de ambos os sexos (20 machos e 21 fêmeas) com peso entre 15 e 20 kg. fornecidos pelo biotério da Unicamp em bom estado de saúde. Os animais foram aleatoriamente divididos em dois grupos. O **grupo 1** (G1) de 21 animais recebeu manutenção anestésica com **isoflurano** à 1,28% (1 CAM) do animal expirada e o **grupo 2** (G2) de 20 animais recebeu manutenção anestésica com **sevoflurano** à 2,36% também a 1 CAM do animal expirada – Brunson (1997). O experimento foi composto de duas fases para cada grupo. Na primeira fase, foi feita a preparação anestésico-cirúrgica dos animais, consistindo em indução endovenosa com tionebutal, seguida de intubação traqueal e então a manutenção com as drogas anestésicas inalatórias: isoflurano ou sevoflurano, de acordo com o grupo sorteado no estudo. Os

anestésicos inalatórios foram ministrados através de ventilação controlada mecânica. A instalação da monitoração hemodinâmica e a cateterização da artéria aorta (via artéria femoral esquerda) foi praticada com o objetivo de preparar o animal para a oclusão aórtica infra-diafragmática (balão intra-arterial insuflável). Na segunda fase foi realizada a oclusão da aorta por 30 minutos e em seguida a liberação do fluxo. A seqüência experimental seguida foi a seguinte:

#### **Fase Preparatória:**

- jejum alimentar de 12 horas com livre acesso a água;
- pesagem do animal;
- administração endovenosa (EV) de tionembutal (10 mg/Kg);
- administração de vecuronio (0,1 mg/kg) endovenoso.
- posicionamento do animal na goteira de Claude Bernard;
- entubação oro-traqueal e insuflação do balonete;
- instalação da ventilação controlada mecânica com volume corrente de 15 ml/kg com ar comprimido e oxigênio de maneira a manter a satO<sub>2</sub> acima de 97% verificada por oximetria de pulso; utilização de sistema circular com reabsorvedor de CO<sub>2</sub>. Início da administração do agente inalatório isoflurano ou sevoflurano segundo o grupo sorteado. Através de

capnometria instalada na extremidade proximal da sonda de entubação, a  $P_{\text{ex}}\text{CO}_2$  foi mantida entre 32 e 34 mmHg pelo ajuste da frequência respiratória. Através de analisador de gases também instalado na extremidade proximal da sonda, a  $F_{\text{ex}}$  halogenado foi mantida no valor de 1 CAM para o animal.

- instalação dos eletrodos e de eletrocardioscopia na derivação D II para medida da frequência cardíaca e diagnóstico de eventuais disritmias.
- instalação de termômetro no terço inferior do esôfago para medida da temperatura central ( $T^{\circ}$ ).
- tricotomia das regiões cervical e inguinal esquerdas.
- dissecação e cateterização da veia femoral esquerda (VFE)
- início de administração venosa contínua através da VFE de solução de Ringer ( 5 ml/kg/hora ).
- dissecação e cateterização da artéria carótida esquerda (ACE) para medida da pressão arterial sistêmica (PAM) , assim como a coleta de sangue arterial.
- dissecação e cateterização da veia jugular esquerda (VJE) com cateter de Swan-Ganz 7.0 F, posicionado em ramo da artéria pulmonar através da morfologia das curvas de pressão, para medida do débito cardíaco (DC)

por termo-diluição, pressão de átrio direito (PAD), pressão média de artéria pulmonar (PAP) e pressão capilar pulmonar ocluída (PCP).

- dissecação da artéria femoral esquerda (AFE) e cateterização utilizando-se cateter intra-arterial do tipo “Fogarty” (balão) com colocação a nível da aorta infra-diafragmática (medida da distancia coxo-diafragma externamente).
- cálculo da superfície corporal (S) do animal sorteado, pela aplicação da fórmula :  $S \text{ em m}^2 = K \times W^{2/3} / 10^4$  ( K = 10.1 para cães) – Ettinger (1975).
- período de 15 minutos de repouso para estabilização das condições fisiológicas do animal.

### **Primeira Fase:**

**tempo 1** = início do primeiro período de medidas ( **M 1** ) após o tempo de estabilização dos animais, realizou-se as medições aos 15 minutos das variáveis: SatO<sub>2</sub> , P<sub>ex</sub>CO<sub>2</sub> , F<sub>ex</sub>halog, T<sup>o</sup>, PAM, PVC, PAD, PAP, PCP, DC, FC e cálculo do índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS), volume sistólico (VS), resistência vascular sistêmica (RVS), resistência vascular pulmonar (RVP), índice de trabalho do ventrículo esquerdo (ITVE) e índice de trabalho do ventrículo direito

(ITVD), pelo uso das fórmulas já consagradas na literatura e abaixo relacionadas

**Fórmulas:**

$$\mathbf{IC} = \mathbf{DC} / \mathbf{S} \quad (\text{l/min/m}^2)$$

$$\mathbf{IS} = \mathbf{DC} / \mathbf{S} \times \mathbf{FC} \quad (\text{ml/bat/m}^2)$$

$$\mathbf{VS} = \mathbf{DC} / \mathbf{FC} \quad (\text{ml/bat})$$

$$\mathbf{RVS} = 80 \times (\mathbf{PAM} - \mathbf{PAD}) / \mathbf{DC} \quad (\text{dinas} \times \text{seg} \times \text{cm}^{-5})$$

$$\mathbf{RVP} = 80 \times (\mathbf{PAP} - \mathbf{PCP}) / \mathbf{DC} \quad (\text{dinas} \times \text{seg} \times \text{cm}^{-5})$$

$$\mathbf{IRVS} = 80 \times (\mathbf{PAM} - \mathbf{PAD}) / \mathbf{IC} \quad (\text{dinas} \times \text{seg} \times \text{cm}^{-5} / \text{m}^2)$$

$$\mathbf{IRVP} = 80 \times (\mathbf{PAP} - \mathbf{PCP}) / \mathbf{IC} \quad (\text{dinas} \times \text{seg} \times \text{cm}^{-5} / \text{m}^2)$$

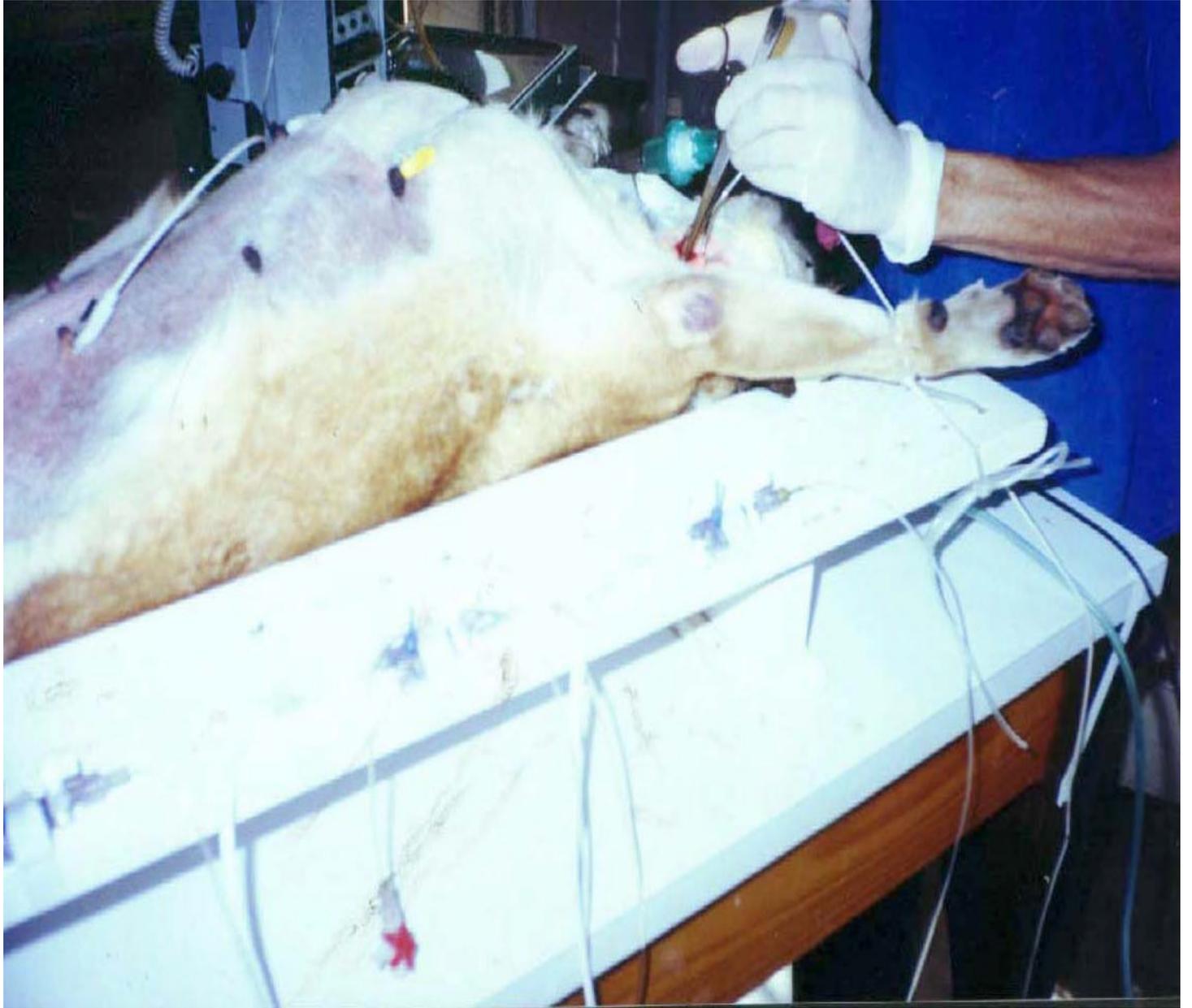
$$\mathbf{TSVE} = 1,36 \times (\mathbf{PAM} - \mathbf{PCP} / 100) \times \mathbf{VS} \quad (\text{g} / \text{min} / \text{bat})$$

$$\mathbf{TSVD} = 1,36 \times (\mathbf{PAP} - \mathbf{PVC} / 100) \times \mathbf{VS} \quad (\text{g} / \text{min} / \text{bat})$$

$$\mathbf{ITVE} = 1,36 \times (\mathbf{PAM} - \mathbf{PCP} / 100) \times \mathbf{IS} \quad (\text{g} / \text{min} / \text{m}^2 / \text{bat})$$

$$\mathbf{ITVD} = 1,36 \times (\mathbf{PAP} - \mathbf{PAD} / 100) \times \mathbf{IS} \quad (\text{g} / \text{min} / \text{m}^2 / \text{bat})$$

e a coleta de amostras de sangue arterial para medidas do Ht, Hb, pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, BE, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, TCO<sub>2</sub>.









Statix  
Epictron



110V

110V

## **Segunda Fase:**

Após **M1**, realizou-se a oclusão da aorta a nível infra-diafragmático pela insuflação do balão intra-arterial e confirma-se a cessação do pulso femoral direito e a queda da oximetria distal na cauda do animal.

**tempo 2** = início do segundo período de medidas ( **M 2** ). Imediatamente após a oclusão arterial iniciou-se a marcação do tempo 2 (fase de isquemia) com duração de 15 minutos; seguido da averiguação e registro das mesmas variáveis do tempo M 1, e colheita de amostra de sangue arterial.

**tempo 3** = início do terceiro período de medidas ( **M 3** ) após as medidas hemodinâmicas e gasométricas de M 2 iniciou-se o tempo com outros 15 minutos de duração de M 3; novamente ao término do período se praticou o registro das mesmas variáveis fisiológicas de M 1, e colheita de amostra de sangue arterial.

Após M 3 realizou-se a liberação do fluxo sanguíneo na aorta, pela desinsuflação do balão intra-arterial. Observou-se a retomada do pulso da artéria femural direita.

**tempo 4** = início do quarto período de medidas ( **M 4** ). Assim que se liberou o fluxo sanguíneo aórtico iniciou-se a marcação do tempo da medida de M 4 com duração de 15 minutos; praticou-se ao final o registro das mesmas medidas de M 1, e coleta de amostra de sangue arterial.

**tempo 5** = início do último período de medidas ( **M 5** ), à seguir a colheita das amostras de M 4 iniciou-se o período de tempo de M 5 também com outros 15 minutos; fez-se o registro das mesmas medidas de M 1, e coleta de amostra de sangue arterial ao seu final.

### **Término do Experimento:**

Praticou-se o sacrifício do animal com solução endovenosa de 20 ml de cloreto de potássio a 19,1 %.

Observação 1 : Após o despinçamento, correções só foram realizadas através do aumento da ventilação minuto (volume minuto), com o objetivo de manter a  $p\text{CO}_2$  expirada entre 32 e 34 mmHg.

Observação 2 : As gasometrias computadas foram:

gaso. 1 = antes do pinçamento.

gaso. 2 = 30 minutos após o pinçamento.

gaso. 3 = 02 minutos após o despinçamento.

gaso. 4 = 30 minutos após o despinçamento.

## **Análise Estatística:**

### **Objetivo :**

1. Verificar a homogeneidade dos grupos “Isoflurano” (n=21 cães) e “Sevoflurano” (n=20 cães), com relação às variáveis: *Sexo, Peso, S, Ht e Hb*.

2. Comparar as variáveis das *medidas hemodinâmicas* (DC, PAM, PVC, PAP, PCP, FC, IC, VS, RVS, RVP, TVE, TVD, IS, IRVS, IRVP, ITVE e ITVD) entre os grupos “Isoflurano” e “Sevoflurano” e entre os 5 tempos medidos (longitudinalmente).
3. Comparar as variáveis da *gasometria* (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, BE, HCO<sub>3</sub>, TCO<sub>2</sub> e SAT) entre os grupos “Isoflurano” e “Sevoflurano” e entre os 4 tempos medidos (longitudinalmente).

### **Metodologia Estatística:**

Para verificar a homogeneidade entre os grupos para as variáveis contínuas ou numéricas, utilizou-se o *teste não-paramétrico de Mann-Whitney* que trabalha com a mediana, devido ao tamanho da amostra. Não utilizamos o teste *T-Student* que utiliza a média, devido o tamanho dos grupos e pela distribuição irregular desses. Para as variáveis categóricas (sexo) foram feitas tabelas de contingência e o respectivo *teste Qui-Quadrado* para associação. Para comparar as variáveis hemodinâmicas e gasométricas entre os grupos, utilizou-se a *Análise de Variância (ANOVA) com medidas repetidas* para experimento fatorial, devido ao acompanhamento das medidas

longitudinalmente no mesmo cão. Quando o efeito da interação com o tempo foi estatisticamente significativo, tornou-se necessário fazer o teste de comparação múltipla entre as médias dos grupos em cada tempo. Caso não haja interação e nem o fator tempo seja significativo, pôde-se comparar, separadamente, as médias dos grupos, segundo o resultado da tabela ANOVA. O teste de comparação múltipla de médias utilizado foi o *teste de Duncan*, que compara as médias dos 2 grupos. Também foi utilizado o *teste de Bonferroni* no caso do efeito da interação não ser significativo, mas mesmo assim foi do nosso interesse comparar os grupos em cada tempo. Foi considerado o nível de 5% de significância, ou seja,  $p < 0.05$ .

## **Resultados:**

O quadro 1, apresenta a **tabela de contingência entre Sexo e Grupos e o respectivo teste de associação**. Verifica-se que não houve evidência significativa de diferença de distribuição de Sexo entre os grupos ( $p=0.278$ ).

**Quadro 1**

SEXO	AGENTE	
	ISOFLURANO	SEVOFLURANO
Frequência		
<b>p=0.278 (Qui-Quadrado)</b>		
Porcentagem		
Col Pct	ISOFLURANO	SEVOFLURANO
Total		
<b>F</b> 22 53.66	13 31.71 <b>61.90</b>	9 21.95 <b>45.00</b>
<b>M</b> 19 46.34	8 19.51 <b>38.10</b>	11 26.83 <b>55.00</b>
<b>Total</b>		
41 100.00	21 <b>51.22</b>	20 <b>48.78</b>

A tabela 1, a seguir, mostra as **estatísticas descritivas das variáveis: Peso, S, Hb e Ht entre os grupos e os testes não-paramétricos**. Verifica-se que não houve diferença significativa entre os grupos para as variáveis Peso, S, Ht e Hb.

**Tabela 1**

Variável	p-valor teste de Mann-Whitney	Estatísticas Descritivas						
		AGENTE	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
Peso	0.7326	AGENTE	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ISO	21	16.55	2.41	21	16.0	14
		SEVO	20	16.80	3.68	22	17.5	10
S	0.7440	AGENTE	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ISO	21	0.68	0.08	0.94	0.68	0.58
		SEVO	20	0.66	0.11	0.85	0.69	0.44
Hb	0.9896	AGENTE	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ISO	21	11.97	1.81	14.0	12.40	7.7
		SEVO	20	12.11	1.63	14.7	12.35	8.9
Ht	0.9791	AGENTE	N	MEDIA	DP	MAX	MEDIANA	MIN
		ISO	21	35.90	5.47	42	37	23
		SEVO	20	36.35	4.75	44	37	27

A tabela 2, apresenta as **estatísticas descritivas das variáveis hemodinâmicas** para os 5 tempos e para cada grupo.

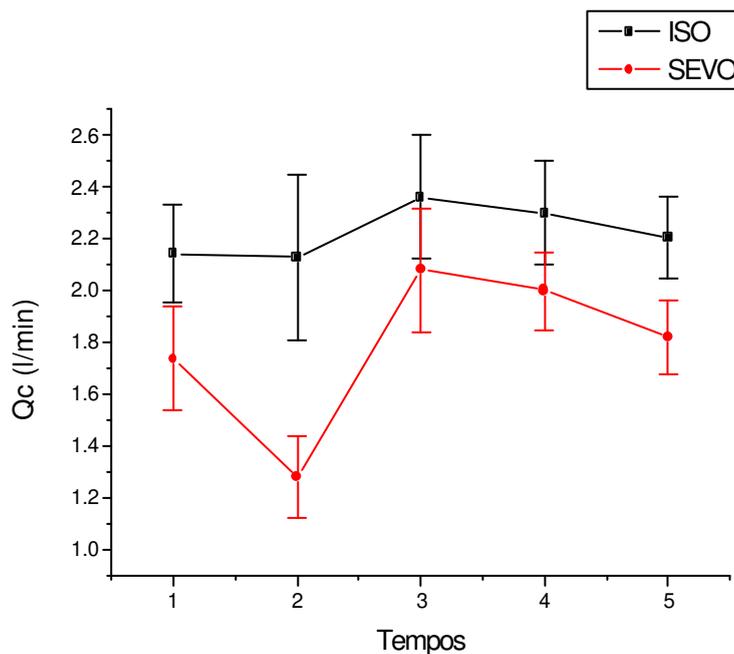
**Tabela 2**

TEMPOS	AGENTE = ISO					AGENTE = SEVO				
	N	MÉDIA	DESV PAD	MÍNIMO	MÁXIMO	N	MÉDIA	DESV PAD	MÍNIMO	MÁXIMO
DC1	21	2.14	0.86	1.00	4.00	20	1.74	0.89	0.50	4.20
DC2	21	2.13	1.46	0.70	5.80	20	1.28	0.73	0.50	3.00
DC3	21	2.36	1.09	0.90	4.90	20	2.08	1.06	0.70	4.40
DC4	21	2.30	0.90	0.90	4.10	20	2.00	0.69	0.60	3.70
DC5	21	2.20	0.72	1.00	3.80	20	1.82	0.62	0.40	3.00
PAM1	21	100.29	28.87	67.00	182.00	20	95.40	27.25	52.00	151.00
PAM2	21	146.10	20.98	110.00	189.00	20	144.35	23.44	96.00	180.00
PAM3	21	154.33	19.99	116.00	202.00	20	158.70	23.70	121.00	211.00
PAM4	21	94.24	24.33	54.00	140.00	20	102.30	16.25	56.00	133.00
PAM5	21	92.19	21.42	58.00	134.00	20	91.65	21.59	40.00	127.00

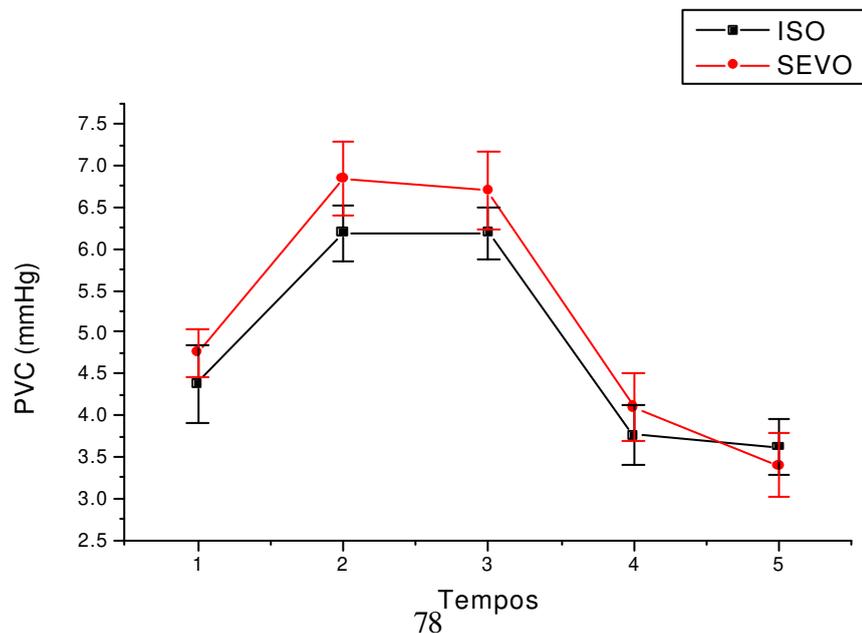
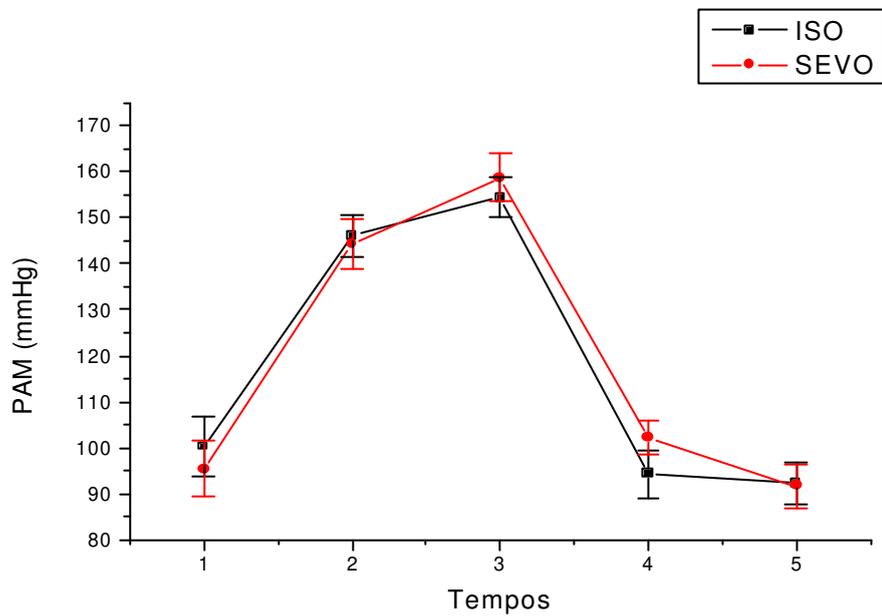
PVC1	21	4.38	2.09	1.00	9.00	PVC1	20	4.75	1.29	2.00	7.00
PVC2	21	6.19	1.50	4.00	9.00	PVC2	20	6.85	2.01	3.00	11.00
PVC3	21	6.19	1.44	4.00	10.00	PVC3	20	6.70	2.08	3.00	10.00
PVC4	21	3.76	1.67	0.00	6.00	PVC4	20	4.10	1.77	1.00	7.00
PVC5	21	3.62	1.50	1.00	7.00	PVC5	20	3.40	1.70	0.00	7.00
PAP1	21	11.24	2.47	6.00	16.00	PAP1	20	11.25	2.51	7.00	17.00
PAP2	21	15.43	3.67	9.00	23.00	PAP2	20	15.05	3.39	11.00	24.00
PAP3	21	17.19	3.71	10.00	24.00	PAP3	20	18.55	4.87	11.00	32.00
PAP4	21	11.86	2.85	6.00	16.00	PAP4	20	12.70	3.92	2.00	22.00
PAP5	21	11.62	2.52	6.00	18.00	PAP5	20	12.55	2.96	7.00	20.00
PCP1	21	6.81	2.25	2.00	11.00	PCP1	20	6.45	2.26	2.00	11.00
PCP2	21	11.95	3.07	8.00	21.00	PCP2	20	11.40	3.05	7.00	21.00
PCP3	21	12.52	2.91	8.00	18.00	PCP3	20	12.90	4.42	7.00	26.00
PCP4	21	6.05	2.54	1.00	10.00	PCP4	20	6.55	3.33	0.00	17.00
PCP5	21	5.43	1.94	1.00	9.00	PCP5	20	5.50	3.24	0.00	16.00
FC1	21	96.86	30.47	54.00	182.00	FC1	20	98.35	31.87	59.00	182.00
FC2	21	88.62	32.31	33.00	143.00	FC2	20	80.25	43.63	33.00	198.00
FC3	21	103.00	27.65	45.00	136.00	FC3	20	114.35	32.70	40.00	174.00
FC4	21	117.71	26.44	63.00	174.00	FC4	20	125.50	26.95	76.00	178.00
FC5	21	121.00	24.75	56.00	154.00	FC5	20	129.15	27.65	76.00	188.00
IC1	21	3.19	1.27	1.70	5.70	IC1	20	2.60	1.16	1.10	5.10
IC2	21	3.21	2.24	1.00	8.50	IC2	20	1.98	1.21	0.70	5.90
IC3	21	3.59	1.72	1.30	7.00	IC3	20	3.13	1.44	1.00	5.50
IC4	21	3.42	1.32	1.40	5.90	IC4	20	3.03	0.88	1.40	4.40
IC5	21	3.29	1.07	1.70	5.60	IC5	20	2.75	0.89	0.90	4.40
VS1	21	21.90	6.50	10.00	34.00	VS1	20	17.15	6.47	6.00	32.00
VS2	21	22.81	10.18	8.00	48.00	VS2	20	16.35	6.37	6.00	31.00
VS3	21	21.43	7.53	9.00	36.00	VS3	20	18.00	8.93	4.00	43.00
VS4	21	19.76	7.96	7.00	32.00	VS4	20	16.20	7.08	4.00	35.00
VS5	21	18.62	7.14	7.00	30.00	VS5	20	14.10	5.74	3.00	24.00
RVS1	21	3843.67	1157.37	2254.00	6720.00	RVS1	20	4801.50	1998.69	2571.00	10400.00
RVS2	21	7169.76	3345.37	2122.00	14628.00	RVS2	20	11151.75	5978.34	4533.00	26880.00
RVS3	21	5892.10	2288.83	2334.00	10666.00	RVS3	20	7876.95	4940.16	2527.00	19542.00
RVS4	21	3470.05	1128.58	2022.00	6215.00	RVS4	20	4467.50	1994.88	1881.00	10666.00
RVS5	21	3438.48	926.86	1894.00	5466.00	RVS5	20	4278.90	1447.39	2080.00	7800.00
RVP1	21	173.05	101.94	22.00	400.00	RVP1	20	285.95	223.67	94.00	960.00
RVP2	21	159.76	113.06	36.00	457.00	RVP2	20	279.15	189.45	0.00	800.00
RVP3	20	183.40	94.33	40.00	400.00	RVP3	20	264.10	152.92	47.00	685.00
RVP4	21	250.05	169.48	72.00	711.00	RVP4	20	265.45	106.01	64.00	450.00
RVP5	21	268.71	173.51	61.00	654.00	RVP5	20	380.35	286.15	133.00	1400.00
TSVE1	21	29.03	16.39	8.80	79.10	TSVE1	20	20.88	13.50	1.10	57.90
TSVE2	21	42.35	21.31	13.00	100.50	TSVE2	20	29.19	11.81	13.00	56.90
TSVE3	21	41.35	15.15	16.90	67.10	TSVE3	20	35.59	17.77	8.00	80.10
TSVE4	21	24.80	12.63	5.50	47.40	TSVE4	20	20.96	8.88	4.40	40.90
TSVE5	21	22.48	10.10	5.20	37.70	TSVE5	20	16.60	7.29	1.60	30.70
TSVD1	21	2.05	1.16	0.50	4.70	TSVD1	20	1.54	0.82	0.30	3.00
TSVD2	21	2.98	2.24	0.50	8.00	TSVD2	20	1.99	1.18	0.20	5.00
TSVD3	21	3.30	1.82	0.90	7.80	TSVD3	20	2.79	1.45	0.70	6.20
TSVD4	21	2.21	1.17	0.60	4.40	TSVD4	20	1.84	0.73	0.10	3.40
TSVD5	21	1.97	0.91	0.60	4.40	TSVD5	20	1.68	0.67	0.20	2.90
IS1	21	32.81	9.76	18.00	52.00	IS1	20	26.15	8.39	13.00	41.00
IS2	21	34.24	14.96	12.00	71.00	IS2	20	25.55	10.25	9.00	46.00
IS3	21	32.48	11.43	14.00	55.00	IS3	20	27.50	10.89	5.00	50.00
IS4	21	29.43	11.78	13.00	50.00	IS4	20	24.65	9.08	10.00	42.00
IS5	21	27.52	9.88	12.00	45.00	IS5	20	21.80	8.90	7.00	46.00
IRVS1	21	2579.62	752.76	1578.00	4247.00	IRVS1	20	3029.35	904.89	1929.00	5546.00
IRVS2	21	4867.19	2373.12	1485.00	10098.00	IRVS2	20	7131.95	3585.90	2312.00	15067.00
IRVS3	21	4036.14	1909.56	1634.00	9905.00	IRVS3	20	5002.25	3083.02	2148.00	13238.00
IRVS4	21	2317.48	735.60	1375.00	4089.00	IRVS4	20	2793.25	846.62	1599.00	4695.00
IRVS5	21	2296.48	560.93	1288.00	3274.00	IRVS5	20	2716.70	697.26	1234.00	3766.00

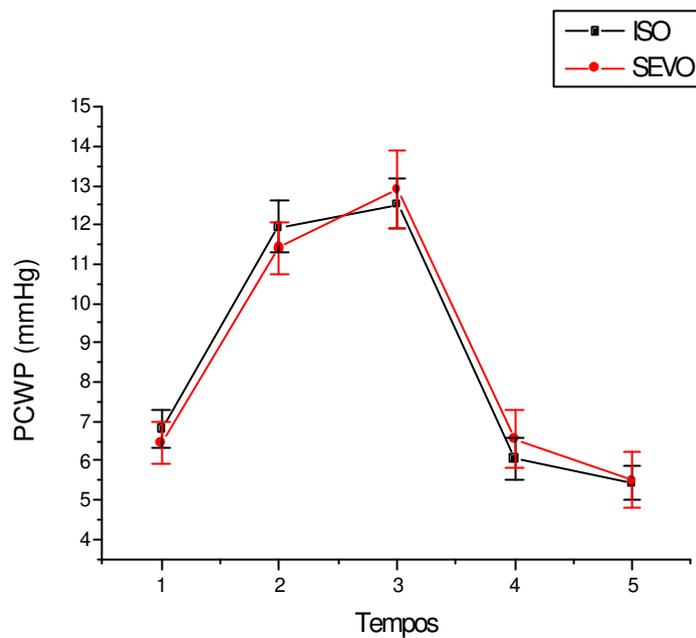
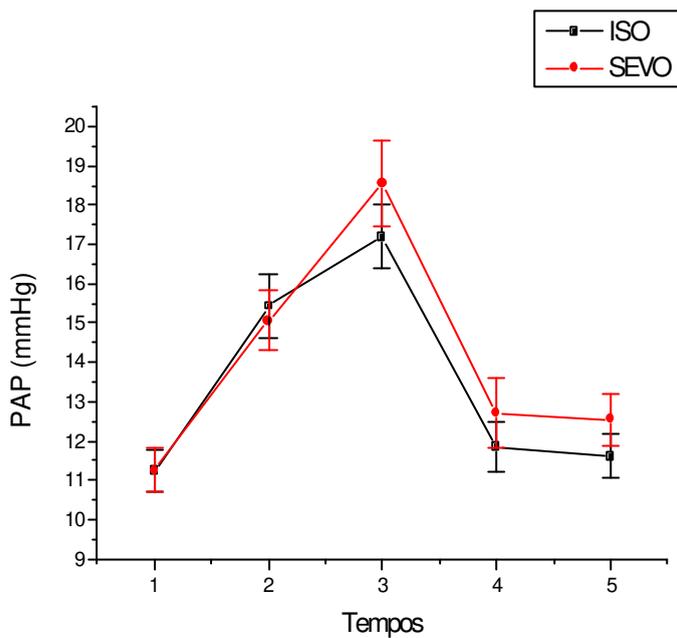
IRVP1	21	120.76	58.97	21.00	232.00	IRVP1	20	173.05	104.62	79.00	448.00
IRVP2	21	106.24	75.25	24.00	315.00	IRVP2	20	175.65	110.67	0.00	448.00
IRVP3	20	122.95	67.17	28.00	313.00	IRVP3	20	166.40	95.92	34.00	487.00
IRVP4	21	164.33	103.34	53.00	426.00	IRVP4	20	168.70	63.67	55.00	328.00
IRVP5	21	175.81	104.17	48.00	386.00	IRVP5	20	229.10	122.49	113.00	616.00
ITVE1	21	43.31	23.61	15.90	107.00	ITVE1	20	32.72	16.76	8.30	68.70
ITVE2	21	63.59	31.79	20.70	148.70	ITVE2	20	46.11	19.41	18.90	82.00
ITVE3	21	62.77	23.21	26.30	100.20	ITVE3	20	55.00	24.22	10.00	99.20
ITVE4	21	37.22	19.67	9.00	68.20	ITVE4	20	32.11	11.96	11.00	56.50
ITVE5	21	33.48	15.44	9.00	61.70	ITVE5	20	25.95	11.87	3.80	58.80
ITVD1	21	3.08	1.77	0.70	7.20	ITVD1	20	2.36	1.25	0.50	5.00
ITVD2	21	4.53	3.44	0.80	12.40	ITVD2	20	2.81	1.68	0.30	6.90
ITVD3	21	5.04	2.91	1.30	12.00	ITVD3	20	4.31	2.24	1.50	8.50
ITVD4	21	3.33	1.83	0.90	7.00	ITVD4	20	2.86	1.23	0.10	5.40
ITVD5	21	2.97	1.53	1.00	7.60	ITVD5	20	2.65	1.14	0.60	5.60

Registramos uma queda no débito cardíaco (DC) no grupo sevoflurano nos primeiros 15 minutos após a oclusão da aorta, seguida de recuperação e então um aumento em relação ao período de estabilização inicial. No grupo isoflurano, observou-se elevação do DC, apenas na última fase. Em ambos os anestésicos o retorno foi lento aos níveis iniciais.

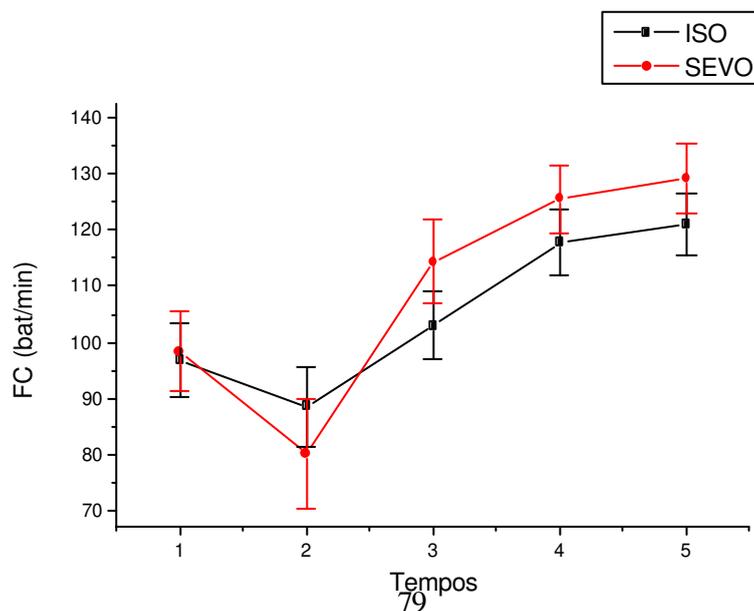


A pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), pressão de artéria pulmonar (PAP) e a pressão capilar de pulmonar (PCP) aumentaram rapidamente após o pinçamento arterial, alcançando valores entre 70 – 80% acima do nível de estabilização. Essa elevação ocorreu com as duas drogas anestésicas e declinou abruptamente após o *desclampeamento*.

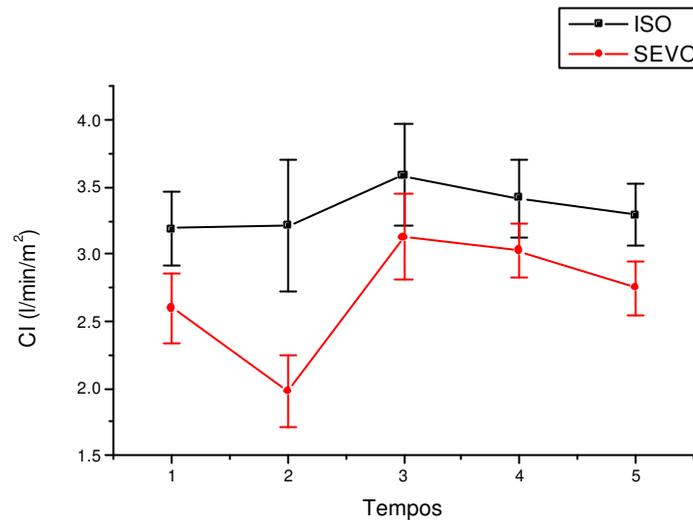




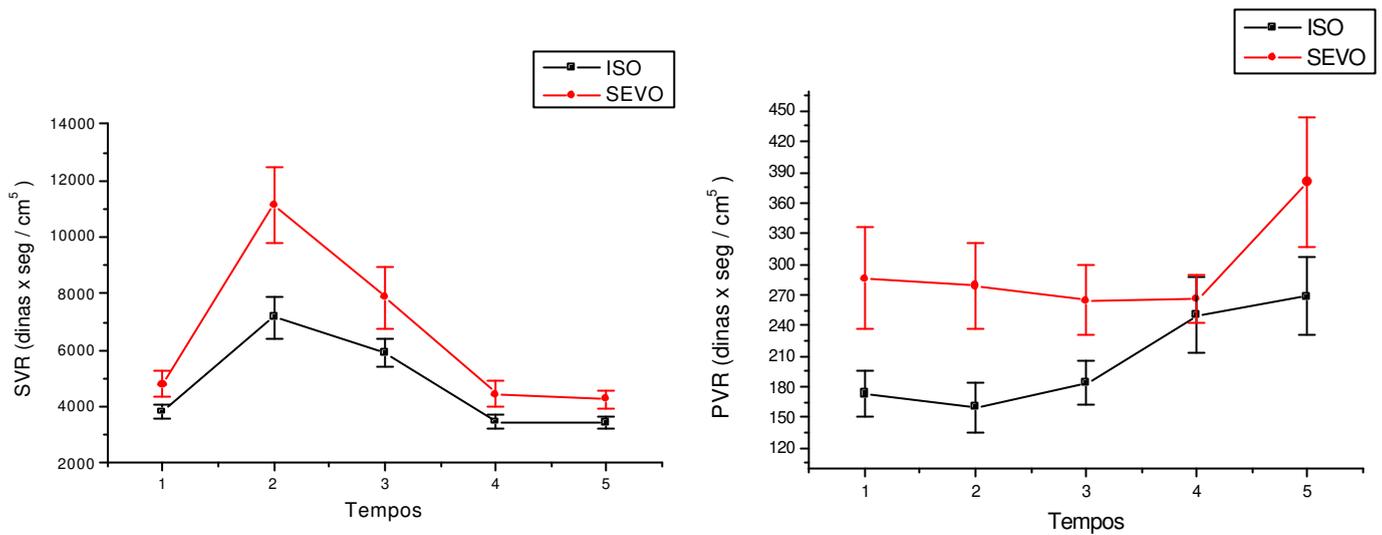
Houve alterações na frequência cardíaca (FC) com queda inicial seguida de aumento durante o período de oclusão do fluxo sanguíneo, porém as alterações no grupo sevoflurano foram mais expressivas quando comparadas ao isoflurano. Com a liberação da aorta, a FC continuou a aumentar nos dois grupos de anestésicos.



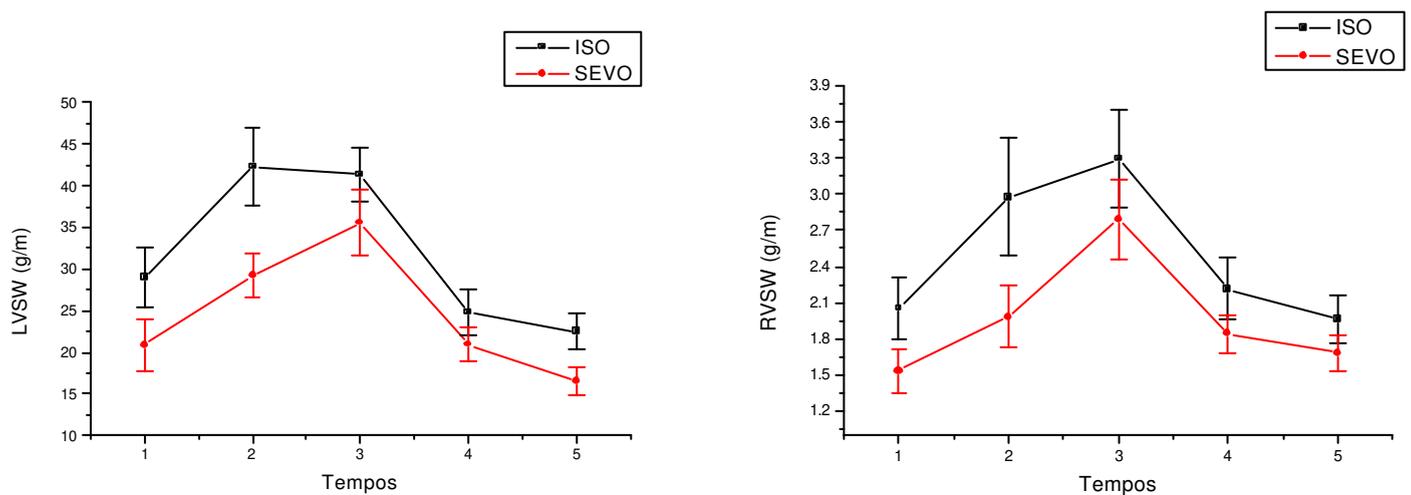
O índice cardíaco (IC), apresentou queda no grupo sevoflurano seguido de elevação durante a oclusão da artéria.



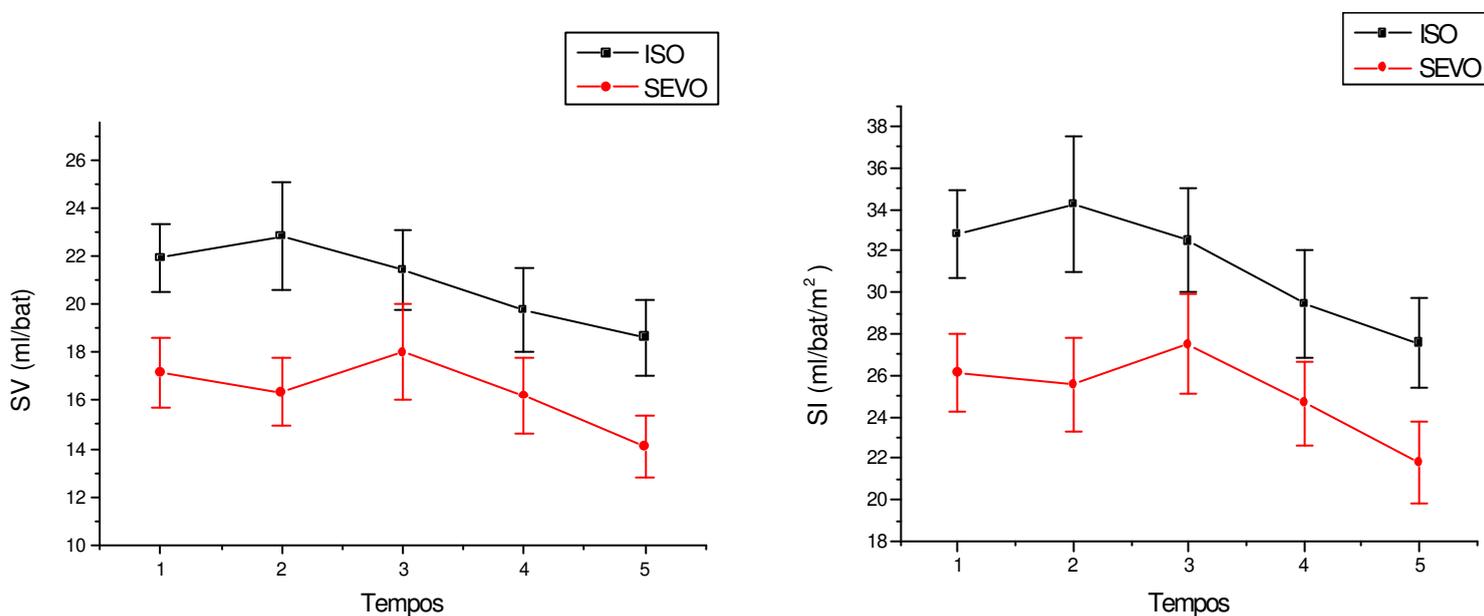
A resistência vascular sistêmica (RVS), em relação aos níveis iniciais de repouso, elevou-se para valores 110% no grupo sevoflurano e aproximadamente 75% no isoflurano durante os primeiros 15 minutos do pinçamento, diminuindo aos 30 minutos, 63% e 51% respectivamente, mas com valores ainda altos comparados ao período de estabilização. Após a liberação do fluxo registramos retorno à linha de base inicial. Não houve grandes alterações na fase de pinçamento em ambos os grupos de anestésicos, quanto à resistência vascular pulmonar (RVP), mas com o despinçamento arterial registrou-se aumento nos grupos, sendo que no isoflurano a elevação dos valores foi precoce, enquanto no sevoflurano foi tardia.



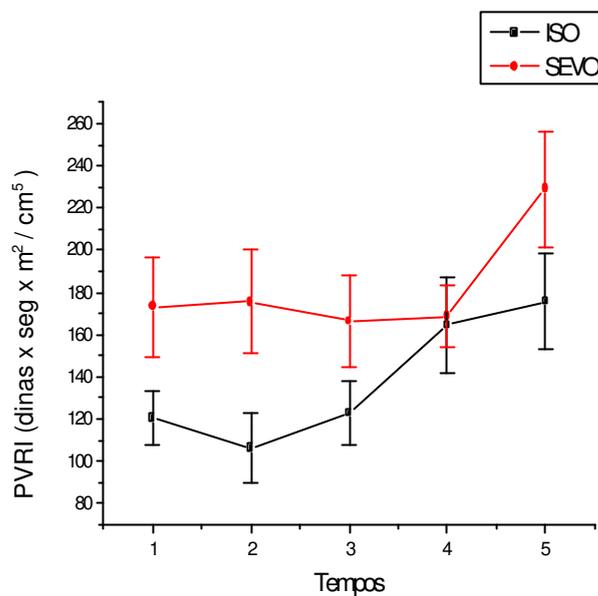
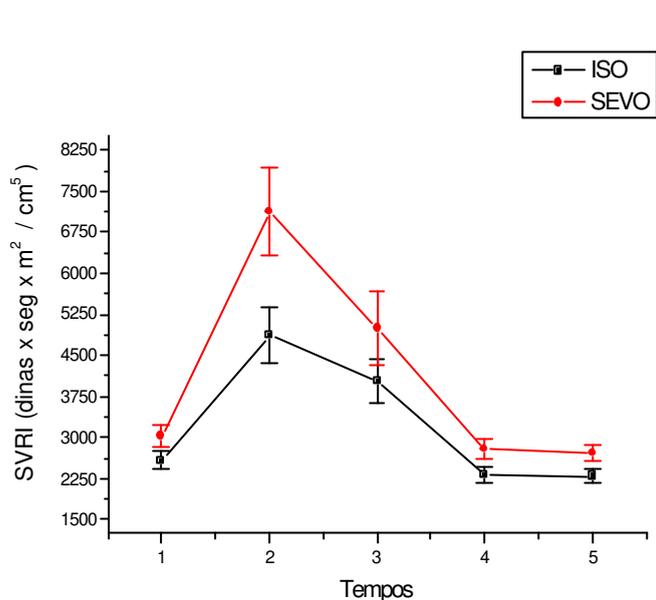
Para ambos os grupos, o trabalho sistólico tanto do ventrículo esquerdo (TSVE) como do ventrículo direito (TSVD) se elevou com a interrupção do fluxo na aorta, seguido de queda acentuada no período inicial da liberação sanguínea e isso para as duas drogas estudadas.



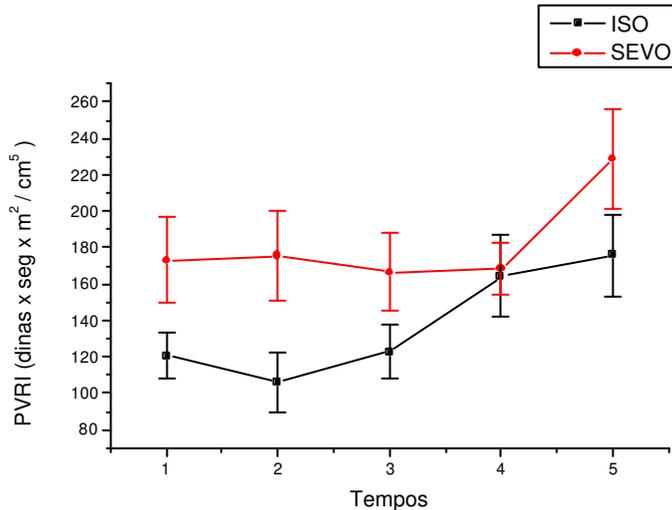
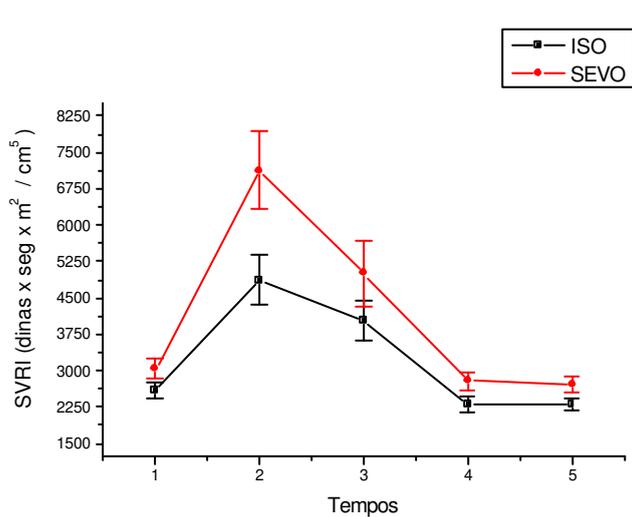
O volume sistólico (VC) e o índice sistólico (IS), praticamente não mostraram alterações na fase de pinçamento e registraram lento declínio após a liberação do fluxo nos dois grupos estudados. Os dados obtidos no experimento,



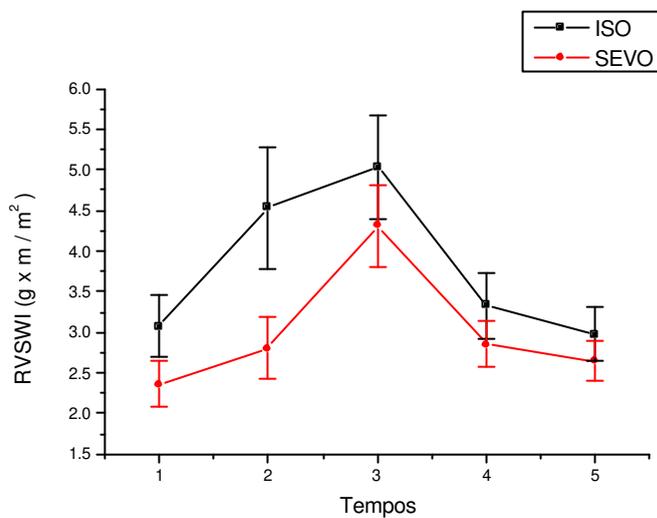
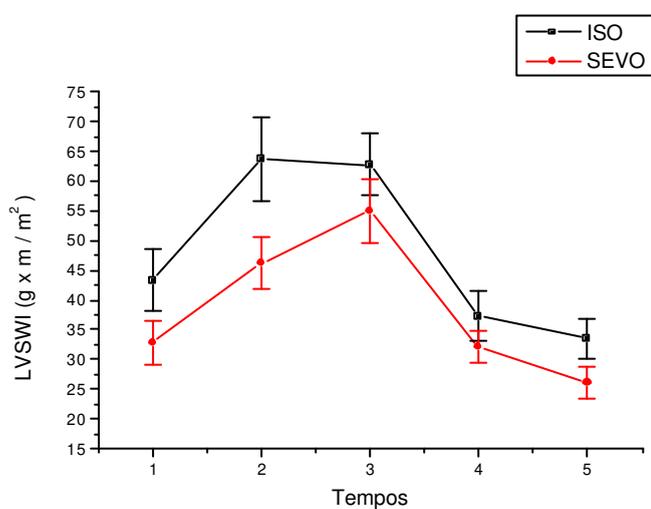
permitiram calcular o índice da resistência vascular sistêmica (IRVS) que apresentou valor muito elevado, quando comparado ao período após a estabilização, durante os primeiros 15 minutos da oclusão, sendo marcante o pico de elevação no grupo sevoflurano próximo de 150% e o isoflurano em 94% acima, quando comparado aos valores de iniciais. Queda deste índice observou-se no *desclameamento*.



O índice da resistência vascular pulmonar (IRVP) para os dois anestésicos, praticamente não apresentou significativas mudanças, ocorrendo elevação somente na etapa final da fase de reperfusão.



Tanto os índices do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE), como o do ventrículo direito (ITSVD) nas duas drogas estudadas, se elevaram durante o pinçamento e voltaram aos valores iniciais com a liberação do fluxo sanguíneo.



A tabela 3 mostra os resultados de análise de variância com medidas repetidas para as variáveis hemodinâmicas.

**Tabela 3**

Variáveis	n	p-valor Grupos	p-valor Tempos	p-valor Interação
DC	41	<i>0.0361</i>	<i>0.0447</i>	0.3867
PAM	41	0.8422	<i>0.0001</i>	0.4488
PVC	41	0.4790	<i>0.0001</i>	0.3200
PAP	41	0.4901	<i>0.0001</i>	0.4637
PCP	41	0.9920	<i>0.0001</i>	0.6325
FC	41	0.5860	<i>0.0001</i>	0.2738
IC	41	<i>0.0358</i>	0.0543	0.4162
VS	41	<i>0.0072</i>	0.1094	0.6623
RVS	41	<i>0.0085</i>	<i>0.0001</i>	<i>0.0489</i>
RVP	40	0.0539	<i>0.0014</i>	0.2806
TSVE	41	<i>0.0157</i>	<i>0.0001</i>	0.4093
TSVD	41	<i>0.0388</i>	<i>0.0002</i>	0.6042
IS	41	<i>0.0069</i>	0.0815	0.7210
IRVS	41	<i>0.0200</i>	<i>0.0001</i>	0.0803
IRVP	40	0.0595	<i>0.0011</i>	0.3285
ITSVE	41	<i>0.0264</i>	<i>0.0001</i>	0.4912
ITSVD	41	0.0630	<i>0.0001</i>	0.3717

A tabela 4 apresenta **os resultados da ANOVA e dos testes de comparação para cada variável** da tabela 3, acima. Para comparar os tempos em cada grupo foi utilizado o teste de comparação de médias para contrastes.

**Tabela 4**

Variável	Resultados
DC	O DC médio do grupo ISO foi maior que o do grupo SEVO (p=0.0361). Mas, apenas no tempo 2 é que a diferença foi significativa entre os grupos, segundo o teste de Bonferroni (p<0.05). Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 1 e 2 (p <sub>1-2</sub> =0.0015), 2 e 3 (p <sub>2-3</sub> =0.0004), 4 e 5 (p <sub>4-5</sub> =0.0138), para o grupo SEVO.

PAM	Não houve diferença significativa entre os grupos. Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre todos os tempos consecutivos ( $p_{1-2}=0.0001$ ; $p_{2-3}=0.0003$ ; $p_{3-4}=0.0001$ ; $p_{4-5}=0.0005$ ), exceto entre os tempos 4 e 5 para o grupo ISO.
PVC	Não houve diferença significativa entre os grupos. Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 1 e 2, e 3 e 4 ( $p_{1-2}=0.0001$ ; $p_{3-4}=0.0001$ ) para os dois grupos.
PAP	Não houve diferença significativa entre os grupos. Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 1 e 2, e 3 e 4 ( $p_{1-2}=0.0001$ ; $p_{3-4}=0.0001$ ) para os dois grupos. Entre os tempos 2 e 3 houve diferença significativa apenas para o grupo SEVO ( $p_{2-3}=0.0004$ ).
PCP	Não houve diferença significativa entre os grupos. Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 1 e 2, e 3 e 4 ( $p_{1-2}=0.0001$ ; $p_{3-4}=0.0001$ ) para os dois grupos. Entre os tempos 2 e 3 houve diferença significativa apenas para o grupo SEVO ( $p_{2-3}=0.0121$ ).
FC	Não houve diferença significativa entre os grupos. Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 2 e 3 ( $p_{2-3}=0.0006$ ) para os dois grupos. Entre os tempos 1 e 2 houve diferença significativa apenas para o grupo SEVO ( $p_{1-2}=0.0188$ ) e entre os tempos 3 e 4 para o grupo ISO ( $p_{3-4}=0.0289$ ).
IC	O IC médio do grupo ISO foi maior que o do grupo SEVO ( $p=0.0358$ ). Mas, apenas no tempo 2 é que a diferença foi significativa entre os grupos, segundo o teste de Bonferroni ( $p<0.05$ ). Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 1 e 2 ( $p_{1-2}=0.0015$ ), 2 e 3 ( $p_{2-3}=0.0006$ ), 4 e 5 ( $p_{4-5}=0.0123$ ), para o grupo SEVO.
VS	O VS médio do grupo ISO foi maior que o do grupo SEVO ( $p=0.0072$ ). Mas, apenas nos tempos 1, 2 e 5 é que a diferença foi significativa entre os grupos, segundo o teste de Bonferroni ( $p<0.05$ ). Com relação aos tempos, houve diferença significativa apenas entre os tempos 4 e 5 ( $p_{4-5}=0.0065$ ), para o grupo SEVO.
RVS	Houve diferença significativa entre os grupos apenas nos tempos 2 e 5, segundo o teste de Duncan. Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 1 e 2 ( $p_{1-2}=0.0001$ ) e 3 e 4 ( $p_{3-4}=0.0012$ ) para ambos os grupos. Entre os tempos 2 e 3 houve diferença significativa apenas para o grupo SEVO ( $p_{2-3}=0.0203$ ).
RVP	Pelo teste de Bonferroni houve diferença significativa entre os grupos apenas no tempo 2. Com relação aos tempos, houve diferença significativa apenas entre os tempos 4 e 5 para ambos os grupos ( $p_{4-5}=0.0307$ ).
TSVE	O TSVE médio do grupo ISO foi maior que o do grupo SEVO ( $p=0.0157$ ). Mas, apenas nos tempos 2 e 5 é que a diferença foi significativa entre os grupos, segundo o teste de Bonferroni ( $p<0.05$ ). Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 1 e 2 ( $p_{1-2}=0.0001$ ) e 3 e 4 ( $p_{3-4}=0.0001$ ) para ambos os grupos. Entre os tempos 2 e 3 ( $p_{2-3}=0.0139$ ) e 4 e 5 ( $p_{4-5}=0.0001$ ) houve diferença para o grupo SEVO.

TSVD	<p>O TSVD médio do grupo ISO foi maior que o do grupo SEVO (<math>p=0.0388</math>). No entanto, em nenhum dos tempos a diferença foi significativa entre os grupos, segundo o teste de Bonferroni (<math>p&gt;0.05</math>).</p> <p>Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 3 e 4 (<math>p_{3-4}=0.0013</math>) para ambos os grupos. Entre os tempos 2 e 3 (<math>p_{2-3}=0.0098</math>) houve diferença significativa apenas para o grupo SEVO.</p>
IS	<p>O IS médio do grupo ISO foi maior que o do grupo SEVO (<math>p=0.0069</math>). Mas, apenas nos tempos 1 e 2 houve diferença significativa entre os grupos, segundo o teste de Bonferroni (<math>p&lt;0.05</math>).</p> <p>Com relação aos tempos, houve diferença significativa apenas entre os tempos 4 e 5 (<math>p_{4-5}=0.0049</math>), para o grupo SEVO.</p>
IRVS	<p>O IRVS médio do grupo SEVO foi maior que o do grupo ISO (<math>p=0.0200</math>). Mas, apenas nos tempos 2 e 5 é que a diferença foi significativa entre os grupos, segundo o teste de Bonferroni (<math>p&lt;0.05</math>).</p> <p>Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 1 e 2 (<math>p_{1-2}=0.0001</math>) e 3 e 4 (<math>p_{3-4}=0.0001</math>) para ambos os grupos. Entre os tempos 2 e 3 (<math>p_{2-3}=0.0132</math>) houve diferença significativa para o grupo SEVO apenas.</p>
IRVP	<p>Pelo teste de Bonferroni houve diferença significativa entre os grupos apenas no tempo 2.</p> <p>Com relação aos tempos, houve diferença significativa apenas entre os tempos 4 e 5 para o grupo SEVO (<math>p_{4-5}=0.0303</math>).</p>
ITSVE	<p>O ITSVE médio do grupo ISO foi maior que o do grupo SEVO (<math>p=0.0264</math>). Mas, apenas no tempo 2 houve diferença significativa entre os grupos, segundo o teste de Bonferroni (<math>p&lt;0.05</math>).</p> <p>Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 1 e 2 (<math>p_{1-2}=0.0001</math>), 3 e 4 (<math>p_{3-4}=0.0001</math>) e 4 e 5 (<math>p_{4-5}=0.0001</math>) para ambos os grupos.</p>
ITSVD	<p>Embora o TSVDI médio não tenha sido significativamente diferente entre os grupos, pelo teste de Bonferroni, tempo a tempo, verifica-se diferença significativa no tempo 2 (<math>p&lt;0.05</math>).</p> <p>Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 3 e 4 (<math>p_{3-4}=0.0009</math>) para ambos os grupos. Entre os tempos 1 e 2 (<math>p_{1-2}=0.0450</math>) houve diferença significativa para o grupo ISO e entre os tempos 2 e 3 (<math>p_{2-3}=0.0007</math>) houve diferença significativa para o grupo SEVO.</p>

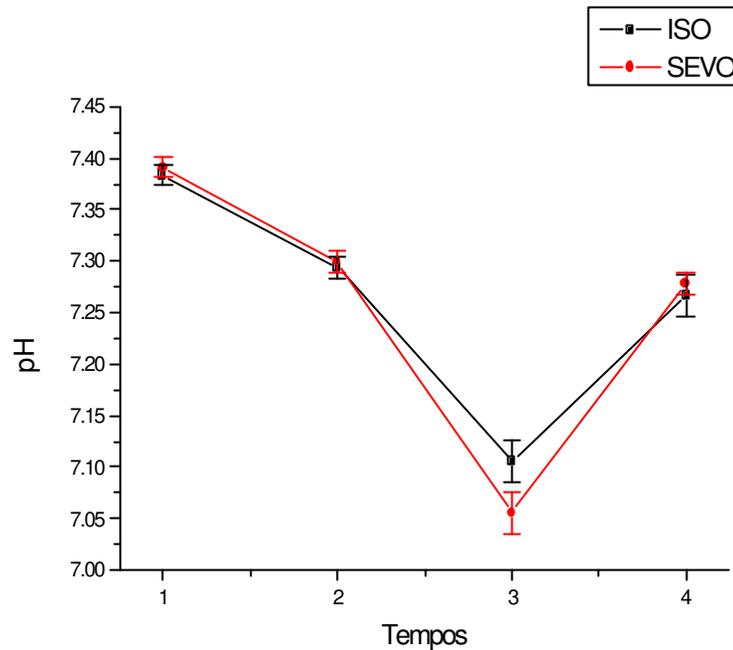
A tabela 5, a seguir, apresenta as **estatísticas descritivas das variáveis da gasometria** para cada um dos 4 tempos e para cada grupo/agente

**Tabela 5**

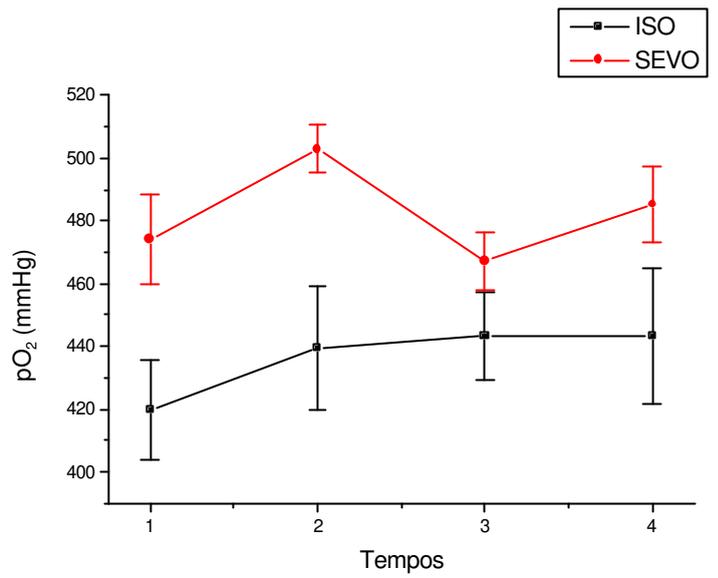
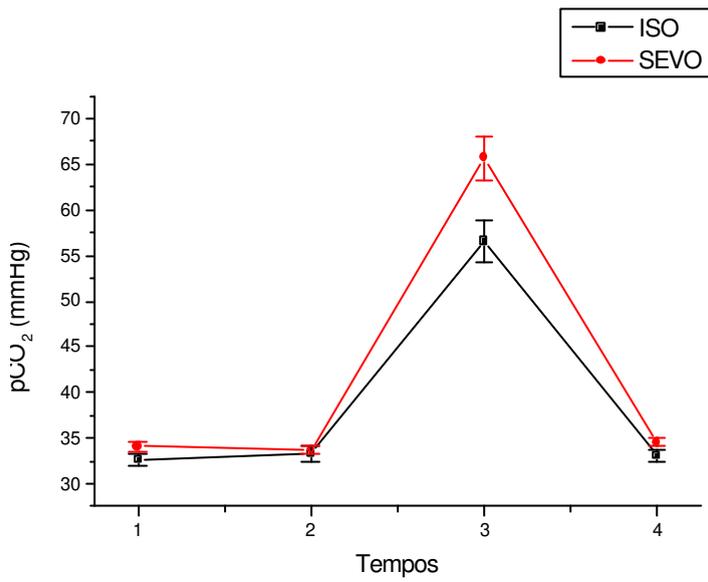
AGENTE = ISO						AGENTE = SEVO					
TEMPOS	N	MÉDIA	DESV PAD	MÍNIMO	MÁXIMO	TEMPOS	N	MÉDIA	DESV PAD	MÍNIMO	MÁXIMO
PH1	21	7.38	0.05	7.27	7.45	PH1	20	7.39	0.03	7.34	7.46
PH2	21	7.29	0.07	7.17	7.44	PH2	20	7.30	0.05	7.19	7.41
PH3	18	7.11	0.09	6.94	7.24	PH3	20	7.06	0.07	6.93	7.18
PH4	21	7.27	0.07	7.14	7.37	PH4	20	7.28	0.06	7.13	7.38
PCO21	21	32.60	2.88	28.20	39.20	PCO21	20	34.08	2.78	26.70	38.20
PCO22	21	33.23	4.20	25.70	38.90	PCO22	20	33.72	2.24	30.60	37.80
PCO23	18	56.53	9.88	35.30	79.50	PCO23	20	65.69	10.61	46.40	85.20
PCO24	21	33.06	3.37	26.50	39.00	PCO24	20	34.56	2.28	28.80	38.10
PO21	21	419.77	72.37	256.00	544.00	PO21	20	474.19	63.70	272.00	574.00
PO22	21	439.40	90.46	155.00	561.00	PO22	20	502.94	34.84	441.00	574.00
PO23	18	443.43	59.16	353.00	547.00	PO23	20	467.08	42.10	365.00	521.00
PO24	21	443.17	98.06	169.00	559.00	PO24	20	485.19	52.77	320.00	576.00
BE1	21	-3.95	2.42	-9.00	0.00	BE1	20	-2.71	2.30	-7.40	2.60
BE2	21	-8.55	3.00	-13.20	-3.70	BE2	20	-8.06	2.37	-13.40	-4.00
BE3	18	-11.18	2.84	-17.60	-5.80	BE3	20	-11.57	2.65	-16.90	-8.20
BE4	21	-9.88	3.32	-15.50	-3.60	BE4	20	-8.67	3.29	-15.90	-3.60
HCO31	21	19.53	2.10	15.70	23.20	HCO31	20	20.87	2.25	15.50	25.80
HCO32	21	16.34	2.38	12.30	21.10	HCO32	20	16.74	1.91	12.60	19.30
HCO33	18	17.79	2.27	12.50	22.30	HCO33	20	18.39	2.29	12.60	22.10
HCO34	21	15.33	2.51	11.00	20.60	HCO34	20	16.35	2.54	11.20	20.50
TCO21	21	20.52	2.14	16.70	24.30	TCO21	20	21.91	2.32	16.30	26.90
TCO22	21	17.37	2.42	13.20	22.30	TCO22	20	17.78	1.94	13.60	20.30
TCO23	18	19.53	2.35	14.30	24.10	TCO23	20	20.30	2.47	14.00	24.10
TCO24	21	16.34	2.55	11.90	21.70	TCO24	20	17.37	2.57	12.20	21.60
SAT1	21	99.98	0.05	99.80	100.00	SAT1	20	100.00	0.02	99.90	100.00
SAT2	21	99.93	0.24	98.90	100.00	SAT2	20	100.00	0.00	100.00	100.00
SAT3	18	99.91	0.05	99.80	100.00	SAT3	20	99.91	0.03	99.90	100.00
SAT4	21	99.92	0.22	99.00	100.00	SAT4	20	99.99	0.03	99.90	100.00

Em nosso experimento o pH de aproximadamente 7.4 na fase de estabilização, apresentou declínio constante, inicialmente lento e depois acentuado tanto grupo no sevoflurano quanto no grupo isoflurano, atingindo valores médios de 7.10 e até 7.05 durante o pinçamento aórtico, e retornou para

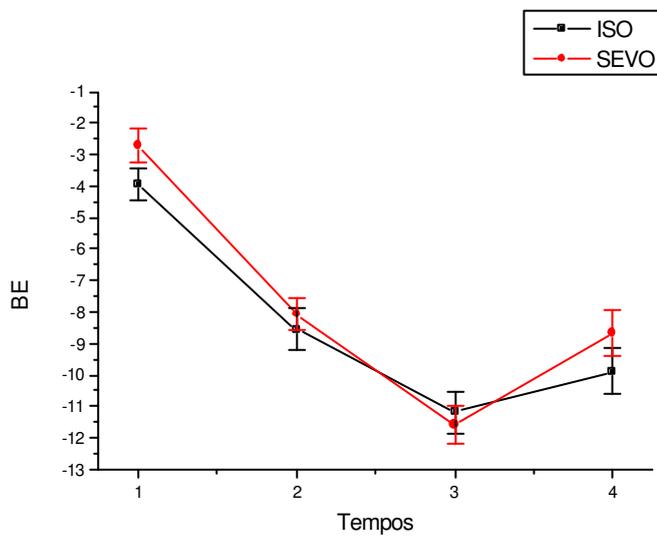
valores de 7.3 após a liberação do fluxo. Os valores da pressão parcial do



dióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ) não registraram modificações nos tempos 1 e 2 (oclusão arterial) mantendo-se estáveis e só elevaram-se acentuadamente após o *desclameamento*. Com a liberação da artéria, aconteceu uma elevação da taxa do  $p\text{CO}_2$  sanguíneo seguido de decréscimo no valor a partir do tempo 3, em ambos os grupos. A pressão parcial do oxigênio ( $p\text{O}_2$ ) tanto no isoflurano como no sevoflurano permaneceram muito acima das necessidades fisiológicas em todas as etapas do experimento.

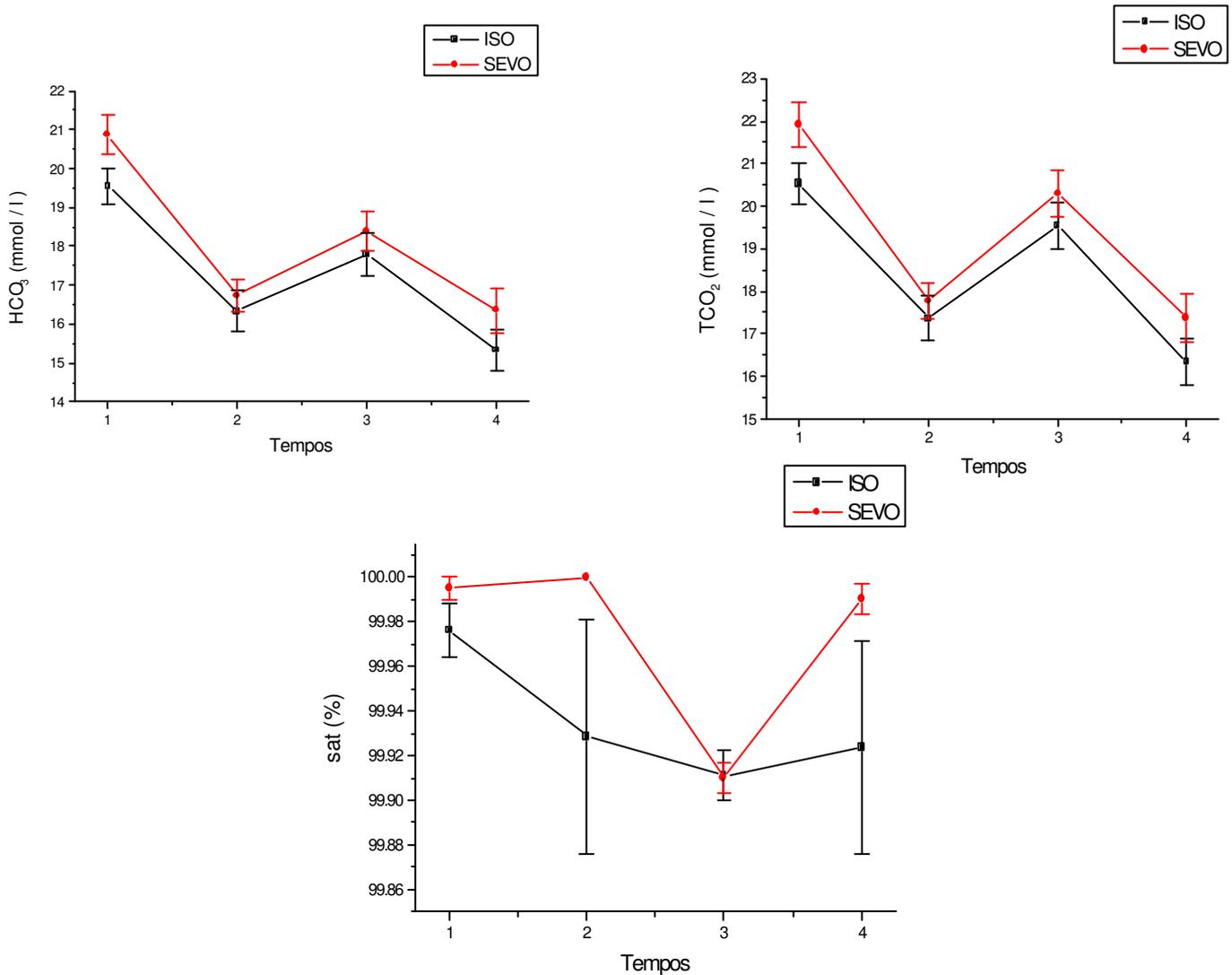


A avaliação gasométrica do excesso de base ou diferença de base (BE), revelou para ambos os grupos uma queda com variação entre  $-2.5$  até  $-11$ , atingindo



como esperado, seu valor mais baixo na fase de liberação do fluxo arterial, quando ocorreu o “retorno” da BE para valores entre  $-9.0$  e  $-8.5$ .

As medidas tomadas do bicarbonato sanguíneo ( $\text{HCO}_3$ ) mostraram que houve queda durante a oclusão arterial, seguido de elevação tardia nesta etapa nos dois grupos e novamente decréscimo dos valores com o *desclampeamento*. Muito semelhante ao  $\text{HCO}_3$ , o dióxido de carbono total ( $\text{TCO}_2$ ) decresceu rapidamente na fase de pinçamento, aumentou no tempo 3 e voltou a cair fortemente nos dois grupos de cães anestesiados quando se liberou o fluxo arterial. A saturação



sangüínea (SAT) não apresentou significativa alteração, com valores superiores a 99.80 de saturação (não houve hipóxia).

A tabela 6 apresenta os **resultados da análise de variância** para as variáveis **da gasometria**.

**Tabela 6**

Variáveis	n	p-valor Grupos	p-valor Tempos	p-valor Interação
pH	38	0.6765	<b>0.0001</b>	<b>0.0087</b>
PCO2	38	<b>0.0182</b>	<b>0.0001</b>	<b>0.0102</b>
PO2	38	<b>0.0058</b>	0.1526	0.3004
BE	38	0.5021	<b>0.0001</b>	0.0939
HCO3	38	0.2627	<b>0.0001</b>	0.2520
TCO2	38	0.2371	<b>0.0001</b>	0.2705
SAT	38	0.1291	0.0694	0.2647

A tabela 7, a seguir, apresenta os **resultados da ANOVA e dos testes de comparação** para cada variável da tabela 6, acima. Para comparar os tempos em cada grupo foi utilizado o **teste de comparação de médias** para contrastes.

**Tabela 7**

Variável	Resultados
pH	Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos tempos, segundo o teste de Duncan. Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre todos os tempos consecutivos ( $p_{1-2}=0.0001$ , $p_{2-3}=0.0001$ , $p_{3-4}=0.0001$ ) para ambos os grupos.
PCO2	Houve diferença significativa entre os grupos no tempo 3, segundo o teste de Duncan ( $p<0.05$ ). Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre os tempos 2 e 3, e 3 e 4 ( $p_{2-3}=0.0001$ , $p_{3-4}=0.0001$ ) para ambos os grupos.
PO2	O PO2 médio do grupo SEVO foi maior que o do grupo ISO ( $p=0.0058$ ). Mas, apenas nos tempos 1 e 2 houve diferença significativa entre os grupos, segundo o teste de Bonferroni ( $p<0.05$ ). Com relação aos tempos, não houve diferença significativa entre os tempos em nenhum dos grupos.
BE	Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos tempos, segundo o teste de Bonferroni ( $p>0.05$ ). Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre todos os tempos consecutivos ( $p_{1-2}=0.0001$ , $p_{2-3}=0.0001$ , $p_{3-4}=0.0001$ ) para ambos os grupos
HCO3	Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos tempos, segundo o teste de Bonferroni ( $p>0.05$ ). Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre todos os tempos consecutivos ( $p_{1-2}=0.0001$ , $p_{2-3}=0.0001$ , $p_{3-4}=0.0001$ ) para ambos os grupos.
TCO2	Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos tempos, segundo o teste de Bonferroni ( $p>0.05$ ). Com relação aos tempos, houve diferença significativa entre todos os tempos consecutivos ( $p_{1-2}=0.0001$ , $p_{2-3}=0.0001$ , $p_{3-4}=0.0001$ ) para ambos os grupos.
SAT	Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum dos tempos, segundo o teste de Bonferroni ( $p>0.05$ ). Com relação aos tempos, houve diferença significativa apenas entre os tempos 2 e 3, e 3 e 4 para o grupo SEVO ( $p_{1-2}=0.0001$ , $p_{2-3}=0.0001$ ).

## **Discussão:**

Os anestésicos inalatórios halogenados têm sido avaliados pelos efeitos hemodinâmicos e gasométricos que produzem no organismo. Nosso modelo experimental se propôs comparar o Isoflurano com o Sevoflurano, em cães submetidos à situação de isquemia e reperfusão, provocados pela oclusão da aorta, seguidos da liberação do fluxo sanguíneo. Esse estudo, assim como o de outros anestésicos são pertinentes e são comparações qualitativas, uma vez que se utilizou a concentração alveolar mínima (CAM) como parâmetro para manter a equipotência das substâncias. Nos trabalhos revisados, obtivemos valores normais das funções cardiovasculares de seres humanos conscientes e também de animais acordados, ou seja, antes mesmo de receberem qualquer quantidade de anestésico no organismo, e tais valores foram utilizados como parâmetros confiáveis para comparação e como referência de linha base.

*Animais anestesiados pela ação do Isoflurano ou do Sevoflurano, após o período de estabilização circulatória, mas antes da oclusão arterial.*

Em nosso trabalho após a estabilização a frequência cardíaca (FC) registrou valores de  $96,86 \pm 30,47$  bat/min no grupo isoflurano e de  $98,35 \pm 31,87$  bat/min no sevoflurano com 1.0 CAM e esses valores são compatíveis com a literatura. Bernard et al (1990) têm documentado a FC comparando os  $82 \pm 4$  bat/min e  $85 \pm 2$  bat/min de cães acordados, com  $108 \pm 8$  bat/min e  $135 \pm 8$  bat/min em 1.2 CAM, com  $113 \pm 8$  bat/min e  $131 \pm 6$  bat/min em 2.0 CAM, respectivamente após a ação do isoflurano e do sevoflurano notando que ocorreu uma elevação inicial com as duas drogas e uma queda com concentrações maiores do sevoflurano, mas sem queda com o isoflurano. Stevens et al (1970) encontraram FC de  $70 \pm 5$  bat/min em seres humanos acordados,  $120 \pm 8$  bat/min com 1.2 CAM,  $118 \pm 6$  bat/min com 1.8 CAM, e ainda  $120 \pm 8$  bat/min com 2.4 CAM de isoflurano. Kersten et al (1994) com sevoflurano relatam uma elevação da FC de  $106 \pm 11$  bat/min nos cães acordados, para  $152 \pm 11$  bat/min em 1.0 CAM, e com  $132 \pm 9$  bat/min em 1.5 CAM. Harkin et al (1994) também trabalhando com sevoflurano, observaram FC de  $76 \pm 3$  bat/min nos cães despertos, com  $97 \pm 4$  bat/min em 1.0 CAM, e  $89 \pm 4$  bat/min em 1.5 CAM. Esses dados mostram que a FC aumenta com a introdução dos halogenados e se altera com a concentração do anestésico utilizado, o sevoflurano em dose mais alta reduz a FC, o que parece não acontecer com o isoflurano.

Em nossa pesquisa, o débito cardíaco (DC) médio no grupo isoflurano com achados de  $2,14 \pm 0,86$  l/min, estabilizou 22% mais elevado que no grupo sevoflurano com  $1,74 \pm 0,89$  l/min em 1.0 CAM. Os valores de Bernard et al, são de  $1,9 \pm 0,1$  l/min e  $2,1 \pm 0,1$  l/min nos cães acordados e de  $2,0 \pm 0,1$  l/min e  $1,9 \pm 0,1$  l/min com 1.2 CAM dos anestésicos isoflurano e sevoflurano, respectivamente. De acordo com esses últimos dados o DC não se modificaria com a introdução das drogas anestésicas. Stevens et al encontraram DC de  $5,2 \pm 0,5$  l/min em seres humanos sadios acordados. Harkin et al, entretanto, encontraram valores de  $2,5 \pm 0,2$  l/min em cães acordados,  $1,8 \pm 0,2$  l/min com 1.0 CAM, e  $1,6 \pm 0,1$  l/min com 1.5 CAM; diminuição do DC à medida que a concentração de anestésico aumentou. Assim em baixa concentração de isoflurano e sevoflurano as reduções do débito cardíaco, da frequência cardíaca e da resistência vascular sistêmica foram similares em extensão, o que permitiria especular que tais anestésicos deprimem a função cardíaca em grau comparável. Em altas concentrações, entretanto o débito cardíaco foi significativamente maior com isoflurano.

A pressão arterial média (PAM) estabilizou-se em  $100,29 \pm 28,87$  mmHg com isoflurano e  $95,40 \pm 27,25$  mmHg com sevoflurano à 1.0 CAM, em nosso trabalho. Nos dados de Bernard et al, a PAM de  $75 \pm 3$  mmHg em animais conscientes elevou-se para  $99 \pm 5$  mmHg e  $96 \pm 5$  mmHg sob a ação de 1.2

CAM dos referidos anestésicos. No estudo de Kersten et al, os níveis caíram de  $97 \pm 5$  mmHg (cães acordados) para  $61 \pm 4$  mmHg com 1.5 CAM de sevoflurano. Harkin et al encontraram PAM com níveis de  $93 \pm 3$  mmHg em cães acordados, diminuindo para  $62 \pm 3$  mmHg com 1.0 CAM e  $55 \pm 3$  mmHg com 1.5 CAM de sevoflurano. Notamos discrepância nos valores encontrados por esses e outros autores, o que em parte pode ser justificado pela concentração do anestésico utilizado no experimento.

Registramos ainda, valores da resistência vascular sistêmica (RVS) em  $3843.67 \pm 1157.37$  dinas.  $\text{seg}/\text{cm}^{-5}$  com 1.0 CAM de isoflurano e  $4801.50 \pm 1998.69$  dinas.  $\text{seg}/\text{cm}^{-5}$  de sevoflurano, sem diferença significativa desses níveis. Harkin et al, encontraram pequeno decréscimo da RVS de  $3011 \pm 180$  dinas.  $\text{seg}/\text{cm}^{-5}$  em animais acordados, para  $2970 \pm 310$  dinas.  $\text{seg}/\text{cm}^{-5}$  com 1.0 CAM, e  $2730 \pm 230$  dinas.  $\text{seg}/\text{cm}^{-5}$  com 1,5 CAM. A resistência vascular sistêmica foi menor no grupo isoflurano. Manohar e Parks (1984) documentaram que o sevoflurano diminui o DC, PAM e trabalho ventricular esquerdo (TSVE), sem alterar a FC e a RVS em porcos. Lerman et al (1990) em leitões recém-nascidos, observaram que o sevoflurano (1.5 CAM) diminuiu a FC e a pressão arterial sistólica (PAS). Bernard et al, relataram aumento da FC, mas também uma diminuição da PAS de  $134 \pm 5$  mmHg/min.l em cães acordados para  $104 \pm 4$  mmHg/min.l com 1.2 CAM, e para  $79 \pm 5$  mmHg/min.l

em CAM 2.0 do sevoflurano. Conzen et al (1992), pesquisando isoflurano e sevoflurano constataram diminuição da FC, DC e RVS; e sugerem que tal diminuição se daria com a queda da resistência e do fluxo nos vasos coronários, em ratos sob ação de sevoflurano. Cork et al (1990) em porcos submetidos a altas concentrações de sevoflurano, relatam diminuição da FC, PAM e DC sem alterar a RVS, diferente, portanto dos animais sob a ação do isoflurano que tiveram a RVS diminuída sem alterar a FC. Harkin et al, utilizando sevoflurano e realizando bloqueio do sistema nervoso autônomo, constataram taquicardia provavelmente como resultado da estimulação de baro-receptores do simpático. Efeito cronotrópico negativo foi salientado após o uso de sevoflurano durante o bloqueio farmacológico do sistema nervoso autônomo (SNA). O isoflurano também tem mostrado o mesmo efeito quando se realiza esse bloqueio – Pagel et al (1991).

De acordo com Bernard et al, o sevoflurano, assim como o isoflurano parecem ser potentes vasodilatadores coronarianos se definirmos vasodilatação coronária como uma diminuição na resistência vascular coronária (a relação entre a pressão de perfusão e o fluxo na circulação coronária), e demonstraram ainda que de modo semelhante, as duas drogas diminuem a contractilidade miocárdica.

Os dados gasométricos de nosso experimento após o período de estabilização revelaram um pH de  $7,38 \pm 0,05$  e  $7,39 \pm 0,03$  com 1.0 CAM de isoflurano e sevoflurano, respectivamente; quanto a Stevens et al, registram valores de  $7,40 \pm 0,01$  em seres humanos acordados, e  $7,39 \pm 0,02$  tanto com 1.2; 1,8; e 2,4 CAM de isoflurano. Os valores de Harkin et al foram:  $7,40 \pm 0,01$  com 1.0 CAM e  $7,41 \pm 0,02$  com 1.5 CAM. Nossos níveis de  $pO_2$  ( $419,77 \pm 72,37$  e  $474,19 \pm 63,70$  com 1,0 CAM) foram semelhantes aos dados de Stevens et al ( $503 \pm 25$  com 1,2 CAM e  $526 \pm 18$  com 1.8 CAM) e diferentes de Harkin et al ( $95 \pm 4$  com 1.0 CAM e  $102 \pm 3$  com 1.5 CAM).  $ApCO_2$ , a BE, o  $TCO_2$  e o  $HCO_3^-$ , na literatura revisada e comparando os nossos dados, não revelaram alterações significativas quando se comparou isoflurano com sevoflurano mesmo em concentrações crescentes.

*Animais sob a ação do Isoflurano ou do Sevoflurano, durante o período de oclusão da aorta (fase de isquemia).*

Nosso experimento registrou considerável aumento da RVS acompanhada pela marcante elevação da PAM, da pressão venosa central (PVC), da pressão

de artéria pulmonar (PAP) e da pressão de capilar pulmonar (PCP), sem aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) e no índice cardíaco (IC). O DC manteve-se mais estável sob a ação do isoflurano quando comparado ao sevoflurano. A FC se alterou com as duas drogas com menor variação com isoflurano, o grupo sevoflurano registrou queda de 19%, elevando-se então 40% acima e estabilizando-se 16% maior que o isoflurano. O volume sistólico (VS) não demonstrou grandes oscilações e o TSVE e TSVD de forma semelhante nas duas drogas, foram maiores quando se praticou a oclusão arterial.

Os aumentos da RVS provavelmente foram causados por dois fatores – uma vasoconstrição proximal, como resposta ao excesso de volume sanguíneo “bloqueado” na região central e também por uma vasoconstrição distal, como uma resposta reflexa inicial pela redução repentina do sangue necessário à perfusão nas extremidades, ocasionando isquemia tecidual e anóxia celular. Nos órgãos distais numa etapa tardia de isquemia, os vasos relaxariam o tônus e ocorreria uma vasodilatação difusa da área, característica no choque hipovolêmico. O pinçamento da aorta, esta associado com um substancial aumento da atividade simpático-adrenérgica que, por si só provoca vasoconstrição arteriolar e redução do fluxo capilar (aumento da RVS), com diminuição da densidade capilar e da extração tecidual de oxigênio (Shepherd et al – 1973). A circulação colateral é requisitada para manter a perfusão da área

hipóxica. Shunts na região proximal têm sido demonstrados e poderiam ser responsáveis pela redução da oferta e do consumo de oxigênio pela musculatura nesta área. Observamos ainda que a RVS elevou-se mais com sevoflurano (cerca de 108%) comparados aos 76% com isoflurano – variação hemodinâmica significativamente menor. Os dados da PVC revelam aumento da volemia no setor central repercutindo esse volume num maior esforço para o miocárdio (câmaras ventriculares), como também uma necessária adequação do fluxo coronário para fazer frente ao aumento do trabalho cardíaco (pré-carga). Essa adequação coronariana, assim como da ação contrátil do miocárdio em face de um aumento súbito da demanda, tem fatores limitantes. As pressões na artéria pulmonar e no leito capilar pulmonar até a aurícula esquerda estão elevadas e são reflexos do aumento do volume sanguíneo direcionado para a região central, mas também pela diminuição da capacidade das câmaras ventriculares – em especial à esquerda, para encaminhar para “fora” o volume disponível (pós-carga). Não se demonstrou entre os dois anestésicos, diferenças significativas quanto as variáveis PAM, PVC, PAP e PCP. A PAM manteve-se elevada durante todo o período de oclusão arterial, pois é dependente da RVS e do DC que se mantiveram elevados. O valor mais alto da PAM ocorreu durante a recuperação da FC - na fase tardia de isquemia. No grupo sevoflurano, a maior variação do DC foi devido à queda na FC inicial por essa droga, seguido de

correção do DC à medida que a FC aumentou. Pode-se supor que com a pós-carga aumentada (pinçamento), a FC reduziu-se, mas com o estabelecimento da hipoperfusão nas extremidades, a FC voltou a elevar-se procurando compensar o pequeno volume sanguíneo desta área. Com a vasoplegia regional há hipoperfusão distal e mecanismos protetores estimulam o aumento da FC.

O VS praticamente não se alterou com o pinçamento, porque em todo o tempo, com a redistribuição da volemia, a pré-carga foi satisfatória e aumentada e o miocárdio procurou compensar com maior esforço muscular ou com variações na FC. O TSVE e o TSVD tiveram aumentos semelhantes nos dois grupos estudados que registraram um trabalho médio 51% a 56% maior do músculo cardíaco, exigindo maior fluxo coronariano, maior oferta e maior extração de oxigênio.

Observamos declínio no pH como conseqüência da presença dos radicais hidrogênionicos produzidos pela respiração anaeróbica que se instalou – anóxia celular. A  $p\text{CO}_2$ , inicialmente manteve-se inalterada e tardiamente se elevou. Houve um período de consumo do sistema tampão, conversão do  $\text{CO}_2$  produzido, resultando num  $\text{TCO}_2$ , a BE e o  $\text{HCO}_3$  diminuído pelo consumo desses radicais. No final do pinçamento observamos valores de  $-11$  na BE nos dois grupos de anestésicos.

*Animais sob a ação do Isoflurano e do Sevoflurano, após a liberação do fluxo aórtico (fase de reperfusão).*

Ocorrendo a liberação do fluxo sanguíneo, a PAM caiu bruscamente assim como a PVC, PAP e PCP. A volemia se readaptou ao continente dos vasos existentes, e encontrando todo leito vascular distal aberto e vasoplégico. O miocárdio diante da redução da pós-carga encontrou agora uma vasodilatação periférica difusa e procurou compensar a PAM com aumento da FC. Tal fato foi confirmado em nosso experimento. A queda na PVC afetou a oferta de volume para manter o DC e esse cai lentamente, também notado pela redução do VS - abaixo da linha inicial. A RVP registrou aumento nesta fase nos dois grupos de anestésicos, com também o cálculo do índice (IRVP); o trabalho ventricular diminuiu acentuadamente com a liberação do fluxo. Constatamos queda da  $p\text{CO}_2$  e elevação do pH, mas não aos valores normais e ainda em acidose metabólica. A diferença de base (BE) tendeu lentamente a correção, o  $\text{HCO}_3$  e o  $\text{TCO}_2$  permaneceram baixos. Durante todo experimento a saturação (Sat) não sofreu variação importante. Esses comportamentos das variáveis gasométricas foram semelhantes tanto no grupo isoflurano com no sevoflurano.

Os efeitos dos anestésicos voláteis durante a isquemia e reperfusão (IR), protegendo ou reduzindo as agressões celulares, ainda não são totalmente conhecidos. Schlack et al. (1996), têm demonstrado que o halotano é um protetor específico contra a os efeitos da agressão celular na IR. Estudos com isoflurano e enflurano, com o sevoflurano e com o desflurano - Marijic et al. (1995), Mattheussen et al. (1993), Stowe et al. (1996), Oguchi et al. (1995) Pagel et al. (1995), demonstram que cada halogenado teria um mecanismo característico de atuação e efeitos diferentes frente a IR. Cope et al. (1997), confirma o efeito protetor do isoflurano no coração submetido a IR. Kon, Imi e Inab (1997), apresentam que o isoflurano a 1 e 2 CAM, atenua a lesão tecidual produzida pela hipóxia e re-oxigenação em ratos. Shayvitz et al. (1995) em modelos de ratos levados à síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, documentaram que 1.5% de isoflurano reduz a inflamação e a lesão pulmonar, provavelmente por modular a resposta inflamatória. Porém, altas concentrações de anestésicos voláteis podem induzir a efeitos tóxicos. Shayevits et al. (1991), mostraram que o halotano e o isoflurano aumentam a sensibilidade das células endoteliais da artéria pulmonar para a agressão por parte dos radicais oxidantes quando administrados em altas concentrações como 2.8% (3 CAM de halotano e 2.24 CAM de isoflurano), em ratos. Entretanto em concentrações baixas de 0.4%, essas drogas exibem efeito protetor. Nielsen et al. (1998), em contraste,

apresentam evidências de que o desflurano “facilitaria” a lesão por IR por aumentar a permeabilidade da membrana alvéolo-capilar. As razões para estas contradições não estão ainda claras, possivelmente os modelos utilizados e drogas diferentes, contribuem para tais diferenças encontradas.

Estudando o miocárdio, pesquisadores têm observado que após um período prolongado de isquemia, durante a reperfusão iniciam-se mudanças bioquímicas que potencialmente reduzem a recuperação e o pleno funcionamento das células. O termo “lesão de reperfusão” foi introduzido para estabelecer uma deteriorização irreversível dos tecidos – Rosenkranz e Buckberg (1983). Se a isquemia é menos severa, a reperfusão produz um estado reversível e não letal no miocárdio, causando uma “disfunção contrátil” (*myocardial stunning*). Cope et al, com modelo de coração isolado, registraram que anestésicos voláteis antes e durante o período de isquemia, reduzem a extensão da área infartada em até 50%. Essa proteção parece ser independente da PAM. Os anestésicos voláteis causaram PAM menor que os anestésicos intravenosos. Não houve correlação entre a extensão do infarto e a pressão sangüínea. Liu et al. (1991) acrescentaram que a proteção observada é similar em tempo e grau ao fenômeno conhecido como “pré-condicionamento isquêmico” (PI). Murray et al. (1986) foram os primeiros autores a descreverem esse fenômeno. No PI, o miocárdio exposto a um período transitório de isquemia e seguido de

reperusão, põe o coração num estado de “protegido” - VanWinkle et al. (1991), Miura et al. (1992). Ocorreria aqui, um fenômeno semelhante com proteção celular persistindo mesmo após o anestésico ter sido eliminado. Sugerem os pesquisadores que os anestésicos voláteis pré-condicionam o miocárdio de ratos. Essa proteção envolve a estimulação dos receptores de adenosina (Liu et al. –1994), e evidências indicam que a proteção é uma direta consequência da ativação de uma enzima (*Kinina C protein*) – Ytrehus, Liu e Downey (1994), Tsuchida et al. (1994), Banerjee et al. (1993), Wang et al. (1996). Liu et al. (1999) relatam ainda que a administração do isoflurano antes da isquemia e durante a reperusão protege o parênquima pulmonar contra a lesão induzida pela IR, em coelhos. Schlack et al. (2000) em corações isolados de ratos submetidos a 30 minutos de isquemia e 60 minutos de reperusão demonstraram que, enquanto no grupo controle a lesão celular ocorreu durante a reperusão; os grupos que receberam halotano, isoflurano ou ainda sevoflurano em 1,5 CAM no início da reperusão, apresentaram menores valores de creatino-quinase liberada (CKR), um marcador da lesão tecidual.

## **Conclusão:**

Quando comparados em doses equipolentes, os anestésicos inalatórios sevoflurano e isoflurano apresentaram um perfil ora semelhante, ora desigual quanto às alterações que ocorreram nas variáveis hemodinâmicas e gasométricas estudadas. Em nosso modelo experimental nos cães submetidos à isquemia e reperfusão, os valores do DC, da FC, o IC, as RVS e RVP, além do trabalho ventricular no período de isquemia, e o pCO<sub>2</sub> durante a reperfusão, mostraram diferenças significativas, numa relação direta as drogas anestésicas utilizadas. Tais variáveis quando comparadas às condições basais dos animais, sofreram **menores** alterações sob a ação do isoflurano do que do sevoflurano. Dessas observações pudemos concluir que entre essas duas drogas o isoflurano mostra-se o anestésico de escolha nas cirurgias onde períodos de isquemia e reperfusão estarão presentes, devido à imperiosa necessidade de se interromper provisoriamente o fluxo arterial.

## **Abstract:**

Dogs were anesthetized and internally monitored through dissection and catheterization of the left axilar artery ( pressure control MAP, collection of

arterial blood pressure) , of the left jugular vein with Swan-Gans catheter positioned at a branch of the pulmonary artery (verification of CVP, RAP, PAP, PCWP, CO, thermodilution and collection of mixed venal blood), of left femoral artery and introduction (Ringer), of left femoral vein and introduction of intra-aortic catheter with balloon at infra-diaphragmatic level, oro-tracheal intubation to offer inhalatory anesthetics, make an analysis of expiratory gases ( $F_{ex}$  halog) and the capnometry, pulse oxymetry, continuous electrocardiography (DII), installation of trans-esophagic thermometer.

After a period of rest and stabilization, animals were randomly chosen and a scenario of distal ischemia was provoked for thirty minutes by aorta occlusion followed by reperfusion by liberation of blood flow for another thirty minutes (balloon was emptied). The anesthetics Isoflurano e Sevoflurano were studied through less or more severe hemodynamic responses observed in both groups of animals. Besides the directly computed hemodynamic variables, the CI, SI, SV, SVR, PVR were calculated, as well as the levels of labour of the ventricles (LVSWI and RVSWI).

The data obtained was statistically compared between both anesthetics, during and after artery occlusion. The values of available literature were raised and related to our studies for a correlation. Such results

showed that the methodology applied in the study is useful to observe the action of the inhalatory anesthetics in ischemia and reperfusion situations. A protective effect of the halogenated in the injured tissues was noticed. This experiment suggests that Isoflurano causes less hemodynamic alterations in dogs organisms subjected to ischemia followed by reperfusion than Sevoflurano.

## **Bibliografia:**

- Anrep G : On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol (Lond)* 45: 307-317, 1912.
- Attia RR, Murphy JD, Snider M, Lappas DG, Darling RC, Lowenstein E : Myocardial ischemia due to infrarenal aortic crossclamping during aortic surgery in patients with severe coronary artery disease. *Circulation* 53: 961-965, 1976.
- Balschi JÁ, Hendelson T, Bradley EL, Gelman S : The effects of cross-clamping of the thoracic aorta on the high-energy phosphates of myocardium and skeletal muscle : A 31-P NMR study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 346-356, 1993.
- Barcroft H, Samaan A : The explanation of the increase in systemic flow caused by occluding the descending thoracic aorta. *J Physiol (Lond)* 85: 47-61, 1935.

- Barcroft H: The mechanism of vasodilation in the limbs during and after arrest of the circulation. *Angiology* 23: 595-599, 1972.
- Bayliss WM: On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol (Lond)* 28: 220-231, 1902.
- Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG: Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72: 659-662, 1990.
- Berne RM, Rubio R: Adenine nucleotide metabolism in the heart. *Circ Res* 35: 109-120, 1974.
- Berne RM: Cardiac nucleotides in hypoxia: Possible role in regulation of coronary blood flow. *Am J Physiol* 204: 317-322, 1963.
- Bito H, Ikeda K: Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth* 74: 56-59, 1995.
- Bolli R: Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 82: 723-737, 1990.
- Brunson DB : *Pharmacology of Inhalation Anesthetics*, pg 29-41 – *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*, Kohn DF, Wixson SK, White WJ et al. – Academic Press -1 st Ed, New York, 1997.
- Brunsoni B, Colombo A, Merlo L, Marchetti G, Longo T : Hemodynamic and metabolic changes induced by temporary clamping of the thoracic aorta. *Eur Surg Res* 10: 206-216, 1978.

- Buffington CW, Davis KB, Gillispie S, Pettingers M: The prevalence of steal – prone coronary anatomy in patients with coronary artery disease. An analysis of the Coronary Artery Study Registry. *Anesthesiology* 69: 721-727, 1988.
- Bugge-Asperheim B, Kiil F : Preload, contractility, and afterload as determinants of stroke volume during elevation of aortic blood pressure in dogs. *Cardiovasc Res* 7: 528-541, 1973.
- Caldini P, Permutt S, Waddell JÁ, Riley RL : Effect of epinephrine on pressure, flow, and volume relationships in the systemic circulation of dogs. *Circ Res* 34: 606-623, 1974.
- Campbell GS, Smiley RH: Pneumatic envelope to avoid hypertension following removal of aortic clamps. *Ann Surg* 160: 614-621, 1964.
- Carroll RM, Laravisco RB, Schauble JF : Left ventricular function during aortic surgery. *Arch Surg* 111: 740-743, 1976.
- Coetzee A, Fourie P, Badenhorst E: Response of the heart to acute hypertension during halothane, enflurane, and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 66: 1219-1226, 1987.
- Coetzee A, Moolman J: Halothane and the reperfusion injury in the intact animal model. *Anesth Analg* 76: 734-744, 1993.
- Coetzee A, Skein W, Genade S, Lochner A: Enflurane and isoflurane reduce reperfusion dysfunction in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 76: 602-608, 1993.

- Cohen JL, Wender R, Maginot A, Cossman D, Treiman R, Foran R, Levin P, DeAngelis J, Treiman G: Hemodynamic monitoring of patients undergoing abdominal surgery. *Am J Surg* 146: 174-177, 1983.
- Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, Kosek JC, Mazze RI. Renal effects and metabolism of sevoflurane in Fisher 344 rats: an in-vivo and in-vitro comparison with methoxyflurane. *Anesthesiology* 43: 70-77, 1975.
- Cope D, Impastato W, Cohen M, Downey J. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction: *Anesthesiology* 86: 699-709, 1997.
- Cork RC, DiNardo JA, Hilwig RW, Kern KB: Effects of anesthetic overdose with isoflurane and sevoflurane on hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 73: A1077, (abstract) 1990.
- Cox GS, O Hara PJ, Hertzner NR, Piedmont MR, Krajewski LP, Beven EG: Thoracoabdominal aneurysm repair: A representative experience. *J Vasc Surg* 15: 780-788, 1992.
- Cozen PF, Vollmar B, Habazettl H, Frimk EJ, Peter K, Messmer K: Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 74: 79-88, 1992.
- Dauchot PJ, DePalma R, Grum D, Zanella J : Detection and prevention of cardiac dysfunction during aortic surgery. *J Surg Res* 26: 574-580,1979.
- Doi M, Ikeda K: Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 66: 241, 1987.

- Drake R, Gaar K, Taylor A: Estimation of the filtration coefficient of pulmonary exchange vessel. *Am J Physiol* 234: H266-74, 1978.
- Dreyer WJ, Smith CW, Michael LH, Rossen RD, Hughes BJ, Entman ML, Anderson DC: Canine neutrophil activation by cardiac lymph obtained during reperfusion of ischemic myocardium. *Circ Res* 65: 1751-1762, 1989.
- Dunn E, Prager R, Fry W, Kirsh MM: The effect of abdominal aortic cross-clamping in myocardial function. *J Surg Res* 22: 463-468, 1977.
- Eklof B, Neglen P, Thompson D: Temporary incomplete ischaemia of the legs caused by aortic clamping in man. *Ann Surg* 193: 99-104, 1981.
- Ettinger SJ : *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, vol. 1, Philadelphia, WB Saunders Co, pag. 146 – 1975.
- Falk JL, Rackow EC, Blumenberg R, Gelfand M, Fein IA : Hemodynamic and metabolic effects of abdominal aortic crossclamping. *Am J Surg* 142: 174-177, 1981
- Ferrand EA, Horvath SM: Cardiovascular and hemodynamic functions in dogs subject to prolonged aortic occlusion. *Arch Surg* 76: 951-955, 1958.
- Foley DH, Herlihy JT, Thompson CL, Rubio R, Berne RB : Increased adenosine formation by rat myocardium with acute aortic constriction. *J. Mol Cell Cardiol* 10: 293-300, 1978.
- Folkow B: Intravascular pressure as a factor regulating the tone of the small vessels. *Acta Physiol Scand* 17: 289-310, 1949.

- Fry WJ, Keitzer EF, Kraft RO, DeWeese MS: Prevention of hypotension due to aortic release. *Surg Gynecol Obstet* 116: 301-306, 1963.
- Gamble WJ, LaFarge CG, Fyler DC, Weisul J, Monroe RG: Regional coronary venous oxygen saturation and myocardial oxygen tension following abrupt changes in ventricular pressure in the isolated dog heart. *Circ Res* 34: 672-681, 1974.
- Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF: Direct detection of free radicals in the reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circ Res* 75: 282-291, 1987.
- Gelman S, Curtis SE, Bradley WE, Henderson CT, Parks DA, Cain SM: Angiotensin and adrenoceptors role in hemodynamic response to aortic cross-clamping. *Am J Physiol* 264: H14-20, 1993.
- Gelman S, Khazaeli MB, Orr R, Henderson T : Blood volume redistribution during crossclamping of the descending aorta. *Anesth Analg* 78: 219-224, 1994,
- Gelman S, Mc Dowell H, Varner PD, Pearson J, Ebert J, Graybar G, Proctor J : The reason for cardiac output reduction following aortic crossclamping. *Am J Surg* 155: 578-586, 1988.
- Gelman S, Patel K, Bishop SP, Fowler KC, Smith LR : Renal and splanchnic circulation during infra-renal aortic crossclamping. *Arch Surg* 119:1394-1399, 1984.

- Gelman S, Rabbani S Bradley EL : Inferior and superior vena caval blood flows during crossclamping of thoracic aorta in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 383-391 1988.
- Golden MA, Donaldson MC, Whittemore AD, Mannick JA : Evolving experience with thoracoabdominal aortic aneurysm repair at a single institution. *J Vasc Surg* 13: 792-797, 1991.
- Gooding JM, Archie JP, McDowell H: Haemodynamic response to infrarenal aortic coss-clamping in patients with and without coronary artery disease. *Crit Care Med* 8: 382-385, 1980.
- Gregorette S, Gelman S, Henderson T, Bradley EL : Hemodynamics and oxygen uptake below and above aortic occlusion during crossclamping of the thoracic aortic and sodium nitroprusside infusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 100: 830-836, 1990.
- Gregorette S, Henderson T, Parks DA, Gelman S : Haemodynamic changes and oxygen uptake during crossclamping of the thoracic aorta in dexmedetomidine pretreated dogs. *Can J Anaesth* 39: 731-741, 1992.
- Grindlinger GA, Vegas AM, Many J, Bush HL, Mannick JA, Hechtman, HB: Volume loading and vasodilators in abdominal aortic aneurysmectomy. *Am J Surg* 139: 480-486, 1980.
- Guyton AC, Carrier O Jr, Walker JR: Evidence for tissue oxygen demand as the major factor causing autoregulation. *Circ Res* 15: 60-69, 1964.

- Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, Hettrick DA, Warltier DC: Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 81: 156-167, 1994.
- Heidl B, Zahler S, Welsch U, Becker BF: Opposite effects of adhesion and degranulation of platelets on myocardial and coronary function post-ischaemic hearts. *Cardiovasc. Res* 38: 383-394, 1998.
- Heindl B, Reichle F, Zahler S, Conzen P, Becker BF : Sevoflurane and isoflurane protect the reperfused guinea pig heart by reducing postischemic adhesion of polymorphonuclear neutrophils. *Anesthesiology* 91: 521-530, 1999.
- Hertzner NR, Young JR, Kramer JR, Phillips DF, deWolf VG, Ruschhaupt WF III, Beven EG: Routine coronary angiography prior to elective aortic reconstruction. *Arch Surg* 114: 1336-1344, 1979.
- Hjalmarson A: Myocardial metabolic changes related to ventricular fibrillation. *Cardiology* 65: 226-247, 1980.
- Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 54: 100-106, 1981.
- Johnston WE, Balestrieri FJ, Plonk G, DiSouzaV, Howard G: The influence of peri-aortic collateral vessels on the intraoperative hemodynamic effects of acute aortic occlusion in patients with aortic occlusive disease or abdominal aortic aneurysm. *Anesthesiology* 66: 386-389, 1987.

- Joob AW, Harman PK, Kaiser DL, Kron IL : The effect of renin- angiotensin sytem blockade on flow during and after thoracic aortic crossclampim. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:411-418, 1986.
- Kainura M, Katsuragawa K : Na attempt to avoid changes in blood pressure resulting from aortic clamping or desclamping, by the use of a balloon catheter placed in inferior vena cava. *Japan J Anesth* 34: 94-99, 1985.
- Kalman PG, Wellwood MR, Weisel RD, Morley Forster PK, Teasdale SJ, Ivanov J, Johnston KW, McLaughlin PR, Baird RJ, Cain JP, Walker PM: Cardiac dysfunction during abdominal aortic operation: The limitation of pulmonary wedge pressure. *J Vasc Surg* 3: 773-781, 1986.
- Karasch ED, Thorning D, Garton K, Hankins DC, Kilty CG: Role of renal cysteine conjugate B – lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 86: 160-171, 1997.
- Kersten JR, Brayer AP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC: Perfusion of ischaemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 81: 995-1004, 1994.
- Kien ND, White DA, Reitan JÁ, Eisele JH Jr : The influence of adenosine triphosphate on left ventricular function and blood flow distribution during aortic crossclamping in dogs. *J Cadiothorac Anesth* 1: 114-122, 1987.
- Kikura M, Ikeda K: Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans: Load-independent and

noninvasive assessment with trans-esophageal echocardiography. *Anesthesiology* 79: 235-243, 1993.

- Knowlton FP and Starling EH : The influence of variation in temperature and blood pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *J Physiol (Lond)* 44: 206-219, 1912.
- Kon S, Imai M, Inaba H. Isoflurane attenuates early neutrophil – independent hypoxia – reoxygenation injuries in the reperfused liver in fasted rats. *Anesthesiology* 86: 128-136, 1997.
- Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF, Gerlach E, Peter K. Halothane, isoflurane and sevoflurane reduce post-ischemic adhesion of neutrophils in the coronary sistem. *Anesthesiology* 86: 188-195, 1997.
- Kupatt C, Habazettl H, Zahler S, Weber C, Becker BF, Messmer K, Gerlach E: ACE – Inhibition prevents post-ischaemic coronary leukocyte- adhesion and leukocyte-dependent reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 36: 386-395, 1997.
- Kwitka G, Kidney AS, Nugent MN : Thoracic and abdominal aneurysm resections. *Vascular Anesthesia* – edited by Joel A. Kaplan, Churchill Livingstone – New York, capitulo 13, pag 363 –394, first published in 1991.
- Lefer AM, Martin J: Origin of myocardial depressant factor in shock. *Am J Physiol* 218: 1423-1427, 1970.

- Lerman J, Oyston JP, Gallagher TM, Miyasaka K, Volgyesi GA, Burrows FA: The minimum alveolar concentration (MAC) and hemodynamic effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane in newborn swine. *Anesthesiology* 73: 717-721, 1990.
- Lewis T, Grant R: Observations upon reactive hyperemia in man. *Heart* 12: 73-120, 1925.
- Liu GS, Richards SC, Olsson RA, Mullane K, Walsh RS, Downey JM: Evidence that the adenosine A3 receptor may mediate the protection afforded by preconditioning in the isolated rabbit heart. *Cardiovasc Res* 28: 1057-61, 1994.
- Lunn JK, Dannemiller FJ, Stanley TH : Cardiovascular responses to clamping of the aorta during epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 58: 372-376, 1979.
- Manohar M, Parks CM: Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther* 231: 640-648, 1984.
- Marijic J, Stowe DF, Turner LA, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Differential protective effects of halothane and isoflurane against hypoxic and reoxygenation injury in the isolated guinea pig heart. *Anesthesiology* 73: 976-983, 1990.
- Mattheussen M, Rusy BF, Van Aken H, Flameng W. Recovery of function and adenosine triphosphate metabolism following myocardial ischaemia induced in the presence of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 76: 69-75, 1993.

- Meloche R, Pottecher T, Audet J, Dufresne O, LePage C : Haemodynamic changes due to clamping of the abdominal aorta. *Can J Anaesth* 24: 20-34, 1977.
- Miura T, Adachi T, Ogawa T, Twamoto T, Isuchida A, Limura O: Myocardial infarct size-limiting effect of ishenic preconditioning: Its natural decay and the effect of repetitive preconditioning. *Cardiovasc Pathol* 1: 147-54, 1992.
- Monroe RG, Gambl WJ, LaFarge CG, Kumar AE, Stark J., Saunders GL, Phornphutkul C, Davis M: The Anrep effect reconsidered. *J Clin Invest* 51: 2573 – 2583, 1972.
- Moore T, Khimenko P, Taylor A: Endothelial damage caused by ischemia and reperfusion and different ventilatory strategies in the lung. *Chin J Physiol* 39: 65-81, 1996.
- Neglen P, Carlsson C, Eklof B, Gustafson I, Thomson D : Skeletal muscle metabolism and central hemodynamics during temporary incomplete ischemia induced by aortic clamping in man. *Acta Chirurg Scand* 146: 323-331, 1980.
- Normann NA, Taylor AA, Crawford ES, DeBakey ME, Saleh SA: Catecholamine release during and after cross-clamping of the descending aorta. *J Surg Res* 34: 97-103, 1983.
- Oguchi T, Kashimoto S, Yamaguchi T, Nakamura T, Kumazawa T. Comparative effects of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane function and metabolism in teh ischaemic rat heart. *Br J Anaesth* 74: 569-575, 1995.

- Olsson RA: Changes in content of purine nucleosides in canine myocardium during coronary occlusion. *Circ Res* 26: 301-306, 1970.
- Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC: Alteration of left ventricular diastolic function by desflurane, isoflurane, and halothane in the chronically instrumented dog with autonomic nervous system blockade. *Anesthesiology* 74: 1103-14, 1991.
- Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC: Evaluation of myocardial contractility in ten chronically instrumented dog with intact autonomic nervous system function: Effects of desflurane and isoflurane. *Acta Anaesth Scand* 37: 203-210, 1993.
- Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC: Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility *in vivo*: Desflurane *versus* isoflurane. *Anesthesiology* 74: 900-907, 1991.
- Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC: Reversal of volatile anesthetic-induced depression of myocardial contractility by extracellular calcium also enhances left ventricular diastolic function. *Anesthesiology* 78: 141-154, 1993.
- Parker J, Ivey C, Tucker J: Gadolinium prevents high airway pressure – induced permeability increases in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 84: 1113-1118, 1998.
- Perry MO: The hemodynamics of temporary abdominal aortic occlusion. *Ann Surg* 168: 193-200, 1968.

- Peterson A, Brant D, Kirsh MM: Nitroglycerin infusion during infrarenal aortic cross-clamping in dogs: An experimental study, *Surgery* 34: 216-223, 1978.
- Porter J M, Ivatury R R : In search of the optimal end points of resuscitation in trauma patients : a review. *J Trauma* 44 : 5, 1998.
- Pottecher T, Meloche R: The use of aminophylline for correction of haemodynamic repercussions of clamping of the aorta. *Can J Anaesth* 24: 162-174, 1977.
- Rader LE, Keith HB, Campbell GS: Mechanism of hypotension following release of abdominal aortic clamps. *J Vasc Surg* 12: 265-267, 1961.
- Reiz S, Peter T, Rais O: Hemodynamic effects of infrarenal and common iliac artery declamping in man: An approach to optimal volume loading. *Acta Anaesthesiol Scand.* 23: 579-586, 1979.
- Richman HG, Wyborny L: Adenine nucleotide degradation in the rabbit heart. *Am J Physiol* 207: 1139-1145, 1964.
- Roberts AJ, Noa JD, Hughes A, Quintanilla AP, Ganote CE, Sanders JH Jr, Moran JM, Michaelis LL : Cardiac and renal responses to crossclamping of the descending thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86: 732-741, 1983.
- Roizen MF, Beaupre PN, Alpert RA, Kremer P, Cahalan MK, Shiller N, Sohn YJ, Cronnelly R, Lurz FW, Enrenfeld WK, Stoney RJ : Monitoring with two-dimensional transesophageal echocardiography : Comparison of myocardial function in patients

undergoing supraceliac, suprarenal-infraceliac, or infrarenal aortic occlusion. *J Vasc Surg* 1: 300-305, 1984.

- Rubio R, Berne RM: Release of adenosine by the normal myocardium in dogs and its relationship to the regulation of coronary resistance. *Circ Res* 25: 407-415, 1969.
- Sahlman L, Waagstein L, Haljamae H, Ricksten SE. Protective effects of halothane but not isoflurane against global ischaemic injury in the isolated working rat heart. *Acta Anaesthesiol Scand* 39: 312-316, 1995.
- Schlack W, Hollmann M, Stunneck J, Thamer V: Effect of on myocardial reoxygenation injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth* 76: 860-867, 1996.
- Schlack W, Siegmund B, Piper HM. Protective mechanism of halothane on myocardial reperfusion injury. *Br J Anaesth* 76 (Suppl.2): 41, 1996.
- Seyde WC, Longnecker DE: Anesthetic influences on regional hemodynamics in normal and hemorrhaged rats. *Anesthesiology* 61: 686-698, 1984.
- Shayevitz J, Rodriguez J, Gilligan L, et al: Volatile model of multiple organ dysfunction syndrome. *Shock* 4: 61-67, 1995.
- Shayevitz J, Varani J, Ward P, Knight P: Halothane and isoflurane increase pulmonary artery endothelial cell sensitivity to oxidant-mediated injury. *Anesthesiology* 74: 1067-77, 1991.
- Shenaq AS, Casar G, Chelly JE, Ott H, Crawford ES : Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation during aortic surgery. *Chest* 92: 796-799, 1987.

- Shepherd AP, Milman D, Burks TF, Granger HJ : Effects of norepinephrine and sympathetic stimulation on extraction of oxygen and  $^{86}\text{Rb}$  in canine small bowel. *Circ Res* 33: 166-174, 1973.
- Shepherd AP, Pawlik W, Mailman D, Burks TF, Jacobson ED : Effects of vasoconstrictors on intestinal vascular resistance and oxygen extraction. *Am J Physiol* 230: 298-305, 1976.
- Shepherd AP, Riedel GL, Maxwell LC, Kiel JW : Selective vasodilators redistribute intestinal blood flow and depress oxygen uptake. *Am J Physiol* 247: G377-384, 1984.
- Shulman M, Braverman B, Ivankovich AD, et al: Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine. *Anesthesiology* 54: 259, 1981.
- Siegmund B, Schlak W, Ladilov YV, Piper HM. Halothane protects cardiomyocytes against reoxygenation-induced hypercontracture. *Circulation* 96: 4372-4379, 1997.
- Siegmund B, Schluter KD, Piper HM: Calcium and the oxygen paradox. *Cardiovascular Research* 27:1778-1783, 1993.
- Siegmund B, Zude R, Piper HM: Recovery of anoxie-reoxygenated cardiomyocytes from severe  $\text{Ca}_2^+$  overload. *Am J Physiol* 263: H1262-1269, 1992.
- Silverstein PR, Caldera DL, Cullen DJ, Davison JK, Darling RC, Emerson CW: Avoiding the hemodynamic consequences of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 50: 462-466, 1979.

- Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, Eger EI II, Shakespeare TF, Bahlman SH: The cardiovascular effects of a new inhalational anesthetic Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 35: 8-16, 1971.
- Stokland O, Miller MM, Ilebekk A, Kiil F: Mechanism of hemodynamic responses to occlusion of the descending thoracic aorta. *Am J Physiol* H423-429, 1980.
- Stokland O, Molaug M, Thorvaldson J, Ilebekk A, Kiil F : Cardiac effects of splanchnic and non-splanchnic blood volume redistribution during aortic occlusions in dogs. *Acta Physiol Scand* 113: 139-146, 1981.
- Stowe DF, Marijic J, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Direct comparative effects of halothane, enflurane and isoflurane on oxygen supply and demand in isolated hearts. *Anesthesiology* 74: 1087-1095, 1991.
- Strandness DE Jr, Parrish DG, Bell JW : Mechanism of declamping shock in operations on the abdominal aorta. *Surgery* 50:488-492, 1961.
- Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ : Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 17: 357-370, 1993.
- Symbas PN, Pfaender LM, Drucker MH, Lester JL, Gravanis MB, Zacharopoulos L: Cross-clamping of the descending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 85: 300-305, 1983.

- Umbraim V, Keeris J, D'Haese J, Verborgh C, Debing E, Van den Brande P and Camu F: Isoflurane, desflurane and sevoflurane for carotid endarterectomy. *Anaesthesia*, 55: 1052-1057, 2000.
- Van Der Linden P, Gilbert E, Engelman E, deRood M, Vincent JL : Determination of right ventricular volumes during aortic surgery. *J Cardiothorac Anesth* 3: 280-285, 1989.
- Vandermeer TJ, Maini BS, Hendershott TH, Sottile FD : Evaluation of right ventricular function during aortic operation. *Arch Surg* 128: 582-585, 1993.
- Vatner SF, Monroe RG, McRitchie RJ: Effects of anesthesia, tachycardia, and autonomic blockade on the Anrep effect in intact dogs. *Am J Physiol* 226: 1450-1456, 1974.
- Vetto RM, Brant B: Control of declamping shock. *Am J Surg* 116: 273-279, 1968.
- Walker PM, Johnston KW: When does limb blood flow increase after aortoiliac bypass grafting? *Arch Surg* 115: 912-915, 1980.
- Walley DG, Salevsky FC, Ryckman JV: Haemodynamic and metabolic consequences of aortic occlusion during abdominal aortic surgery. *Br J Anaesth* 70: 96-98, 1993.
- Walston A, Rembert JC, Fedor JM, Greefield JC: Regional myocardial blood flow after sudden aortic constriction in awake dogs. *Circ Res* 42: 420-425, 1978.

- Waltier DC, Al-Wathiqui MH, Kampine JP, Schmeling WT: Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 69: 552-565, 1988.
- Wheeler DM, Rice RT, DuBell WH, Spurgeon HA. Initial contractile response of isolated rat heart cells to halothane, enflurane, and isoflurane. *Anesthesiology* 86: 137-146, 1997.
- Whittemore AD, Clowes AW, Hechtman HB, Mannick JA: Aortic aneurysm repair: reduced operative mortality associated with maintenance of optimal cardiac performance. *Ann Surg* 192: 414-421, 1980.
- Ytrehus K, Liu Y, Downey JM: Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein Kinase C activation. *Am J Physiol* 266: H1145-52, 1994.
- Zaidan JR, Guffin AV, Perdue G, Smith R, Mc Neill DC : Hemodynamics of intravenous nitroglycerin during aortic clamping. *Arch Surg* 117: 1285-1288, 1982.

