

EFEITOS DA CLONIDINA, ISOFLURANO, FENTANIL E DAS ASSOCIAÇÕES CLONIDINA/ISOFLURANO E CLONIDINA/FENTANIL SOBRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA, PRESSÃO SISTÓLICA, FLUXO CORONÁRIO E CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA DE CORAÇÕES ISOLADOS DE RATOS

João Bosco Dupin*

Luiz Ronaldo Alberti**

RESUMO

Fundamentos: O isoflurano e o fentanil são os anestésicos mais usados na atualidade, principalmente em cirurgias cardíacas. Recentemente a clonidina, um alfa-adrenérgico, foi incorporada a este arsenal com o objetivo de melhorar a estabilidade hemodinâmica e prevenir efeitos colaterais. Apesar de vários estudos realizados sobre os efeitos destas drogas em anestesia, restam ainda muitas dúvidas, quanto a seus efeitos sobre o coração. **Objetivo:** O presente trabalho visa estudar, em corações isolados de ratos, os efeitos da clonidina, isoflurano, Fentanil e das associações: clonidina+isoflurano e clonidina+Fentanil, nos parâmetros de frequência cardíaca, pressão sistólica, fluxo coronário e contratilidade miocárdica. **Método:** Trinta e seis ratos albinos, da raça Wistar, do sexo masculino, foram submetidos à anestesia com a associação de Cetamina 100mg + Xilazina 10mg IP e, após toracotomia ampla, tiveram seus corações isolados e acoplados a um sistema de perfusão. Foram colocados eletrodos na parede cardíaca para medida da frequência cardíaca e um cateter-balão de haste flexível no interior do ventrículo esquerdo para a medida da pressão sistólica. O fluxo coronariano foi registrado através da coleta e medida de solução nutritiva de Krebs-Henseleit (SN) que passava através do leito coronariano. Os dados foram mostrados em biomonitor e registrados graficamente. Foram constituídos seis grupos de estudo: I – Controle; II – Clonidina; III – Isoflurano, IV – Fentanil, V – Clonidina+Isoflurano e VI – Clonidina+Fentanil. Os corações foram perfundidos com SN, segundo método de Langendorff modificado. Após estabilização do ritmo cardíaco, foram registrados os parâmetros de frequência cardíaca (FC), pressão sistólica (PS), fluxo coronariano (FCo) e contratilidade miocárdica (Cm), nos tempos: 0, 1, 2, 3, 5, 10 e 15 minutos. O grupo I recebeu apenas SN; o grupo II recebeu 2mcg de clonidina diluídos em 1 ml de SN; o grupo III recebeu 1,5 CAM de isoflurano, o grupo IV recebeu 50mcg de Citrato de Fentanila (fentanil), diluídos em 1 ml de SN, o grupo V recebeu, simultaneamente, 2mcg de clonidina, diluídos em 1 ml de SN e 1,5 CAM de isoflurano; o grupo VI recebeu, simultaneamente, 2mcg de clonidina e 50mcg de citrato de Fentanila (fentanil), diluídos em 1 ml de SN. **Resultados:** Quanto à FC: houve diminuição deste parâmetro, com o uso do Fentanil, em relação aos grupos: controle, clonidina e isoflurano-clonidina. Quando a clonidina foi associada ao fentanil houve diminuição deste efeito. Quanto à PS: Houve diminuição com o uso da associação clonidina+isoflurano, em relação ao controle. Quanto ao FCo: houve diminuição com o uso do fentanil, em relação aos grupos: controle, clonidina, isoflurano e isoflurano+clonidina.

* Doutorado em Medicina pelo Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, Brasil (2015). Professor da UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO, Brasil.

** Doutorado em Cirurgia pela Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil (2005). Professor Associado - Doutor da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

Houve também diminuição com o uso da associação fentanil+clonidina, em relação ao controle. Quanto à CM: houve aumento da dP/dt com o uso da associação fentanil+clonidina em relação aos grupos: controle, clonidina, isoflurano, fentanil e isoflurano+clonidina. **Conclusão:** A clonidina não interferiu em nenhum dos parâmetros estudados, quando usada isoladamente. A associação isoflurano+clonidina diminuiu a PS em relação ao controle. A associação fentanil+clonidina diminuiu a FC e o FCo e aumentou a CM em relação ao controle. Esta associação aumentou também a PS em relação ao uso do fentanil e da clonidina usados isoladamente. Os efeitos observados foram diretos sobre o coração, considerando que estes não tinham nenhuma ligação com o sistema nervoso central.

Descritores: Clonidina; isoflurano; fentanil; anestésicos; coração isolado.

SUMMARY

Background: Isoflurane and fentanyl are chosen anesthetics drugs, mainly in heart surgeries. Recently clonidine, an alpha-2 agonist, was added to this anesthetic arsenal, with the objective of improve the haemodynamic stability and to prevent side effects. In spite of many related studies, doubts remain about their effects, mainly on the heart. **Objective:** The aim of this study is to analyze the effects of Clonidine, Isoflurane, Fentanyl, Clonidine-Isoflurane and Clonidine-Fentanyl associations on the parameters of heart rate, systolic pressure, coronary flow and myocardial contractility of isolated rat hearts. **Methods:** thirty six albino rats, Wistar linkage, male, were submitted to anesthesia with IP ketamine 100mg + Xylazine 10mg association and, after wide thoracotomy, had their hearts excised and coupled to a modified Langendorff's perfusion system with Krebs-Henseleit's solution (KHS). Electrodes were placed in the heart wall to evaluate heart rate and a flexible stem catheter-balloon was placed inside of the left ventricle for systolic pressure measure. To measure coronary flow it was collected the KHS that passed through the coronary vessels. The data were shown in a biomonitor and registered graphically. The hearts were divided into six groups: group I – Control; group II – Clonidine, group III – Isoflurane, group IV – Fentanyl group V – Isoflurane-Clonidine and group VI – Fentanyl-Clonidine. After stabilization of the heart rhythm, the parameters of heart rate (HR), systolic pressure (SP), coronary flow (CF) and myocardial contractility (MC) were registered at: 0, 1, 2, 3, 5, 10 and 15 minutes. The hearts of the group I received only KHS. The hearts of the group II received 2mcg of Clonidine diluted in 1ml of KHS. The hearts of the group III were perfused with 1.5 MAC of Isoflurane. The hearts of the group IV received 50mcg of Fentanyl citrate (Fentanyl), diluted in 1ml of KHS. The hearts of the group V received, simultaneously, 2mcg of Clonidine diluted in 1ml of KHS and 1.5 MAC of Isoflurane. The hearts of the group VI received, simultaneously, 2mcg of Clonidine and 50mcg of Fentanyl citrate (Fentanyl) diluted in 1ml of KHS. **Results:** **HR:** There was decrease with the use of fentanyl, related to the: control, clonidine and isoflurane-clonidine. The decrease was reduced when the clonidine was added to the fentanyl. **SP:** There was decrease with the use of isoflurane-clonidine association, related to the control. **CF:** There was decrease with the use of fentanyl, related to the control, clonidine, isoflurane and isoflurane-clonidine. There was also decrease with the fentanyl-clonidine, related to the control. **MC:** There was increase of the dP/dt with the use of the fentanyl-clonidine association, related to the control, clonidine, isoflurane, fentanyl and isoflurane-clonidine. **Conclusion:** Clonidine had no effect in none of the studied parameters, when used separately. The isoflurane-clonidine association decreased the systolic pressure, related to the control. The fentanyl-clonidine association decreased the HR and CF and increased the MC, related to the control. This association also increased the SP, related to the use of fentanyl and

clonidine, when used separately. It can be concluded that, at the conditions of the present study, clonidine separately had no effect on the studied hearts parameters, but it can affect these parameters, when associated with Isoflurane or Fentanyl. The observed effects were direct on the heart, considering that the studied hearts had autonomic nerves devoid of central nervous system.

KEY WORDS: Clonidine, Isoflurane, Fentanyl, Anesthetics, Isolated heart.

1 INTRODUÇÃO

A descoberta da anestesia foi uma grande conquista e ofereceu terreno fértil ao desenvolvimento da cirurgia. Até então, os grandes ferimentos eram tratados com amputações e estas realizadas por barbeiros, devido à sua melhor habilidade no manejo das navalhas. Devido a isto, por muito tempo a cirurgia foi vista como um trabalho manual indigno da classe médica.

O ópio, que já era conhecido pelos babilônios em 4.000 a.C, foi a primeira substância com propriedades anestésicas identificadas. Suas propriedades farmacológicas, porém, somente foram descritas em 1680, por Sydenham, e o seu principal alcalóide, a morfina, foi isolado em 1803 por Sertuner, um farmacêutico alemão, que lhe deu este nome em referência a Morfeu, Deus grego do sono.^{1,2}

A primeira anestesia cirúrgica foi realizada em humanos com a inalação de éter em 1846, no Hospital Geral de Massachusetts, Estados Unidos da América, por William Thomas Green Morton. Outras substâncias passaram a ser testadas na busca incansável do anestésico ideal, sem o sucesso desejado. Atualmente, tem-se dado preferência à anestesia denominada balanceada onde se emprega a associação de diferentes agentes, buscando reduzir efeitos colaterais e objetivando-se alcançar a tríade clássica de sedação, alívio da dor e relaxamento muscular.

Os anestésicos inalatórios mais usados na atualidade só foram descobertos nas últimas décadas: halotano em 1956, enflurano em 1973, isoflurano em 1981 e, mais recentemente, o sevoflurano e o desflurano. Concomitantemente foram estudadas drogas não inaláveis de alto poder analgésico que também têm sido usadas como anestésicos. Entre estas estão o fentanil, o alfentanil, o sufentanil e o remifentanil, pertencentes ao grupo dos opióides. O isoflurano e o fentanil são os mais usados atualmente, sobretudo em operações cardíacas. O isoflurano (halogenado), devido a propriedades de proteção ao miocárdio^{3,4} e o fentanil (opióide), devido a seu alto poder analgésico, aliado à pequena quantidade de efeitos colaterais.^{5,6}

Recentemente, os fármacos alfa-adrenérgicos, cujos exemplos mais conhecidos são a clonidina e a dexmedetomidina, têm sido acrescentados ao arsenal anestésico com vantagens adicionais pela sua alta seletividade aos receptores alfa, dando-se preferência à clonidina, por vantagens farmacológicas e econômicas. O uso desses agentes visa os objetivos de: prevenir descargas adrenérgicas, aumentar a estabilidade cardíaca, reduzir isquemia miocárdica e melhorar a indução e recuperação anestésicas.

A clonidina foi inicialmente introduzida na clínica como um descongestionante nasal e foi usada como medicação anti-hipertensiva por cerca de 30 anos.⁷ Trata-se de agente alfa-adrenérgico com especificidade 200 vezes maior para os receptores alfa-2 que a adrenalina. É capaz de reduzir as descargas centrais de adrenalina na fenda sináptica, ao nível do tronco encefálico, principalmente no locus ceruleus.⁸ Os receptores imidazólicos reconhecem estruturas imidazólicas e alfa-2 adrenérgicos como a clonidina e a dexmedetomidina e, quando ativados, são capazes de mediar efeitos hipotensivos e antiarrítmicos.^{9,10,11}

A clonidina é um composto imidazólico, lipossolúvel, que tem 70% a 80% da dose rapidamente absorvida e atinge valores plasmáticos máximos em cerca de 60 a 90 minutos,

quando administrada por via oral e em 10 a 15 minutos quando injetada. Em função da sua alta lipossolubilidade, ultrapassa a barreira hematoencefálica e deixa rapidamente o líquido cérebro espinal. Apresenta meia vida de 6 a 23 horas e cerca de 50% de seu volume é metabolizado no fígado, em compostos inativos, sendo o restante eliminado pelos rins e pelas fezes, em forma não modificada.¹¹

A clonidina teve seus efeitos anestésicos demonstrados pioneiramente por Paalzow,¹² em 1974, que relatou aumento do limiar nociceptivo em ratos. A via descendente anti-nociceptiva com origem no tronco encefálico contribui para o controle da dor, suprimindo a transmissão centrípeta de impulsos.¹³ Esta via é ativada pela estimulação do *locus ceruleus*¹⁴ e núcleo dorsal da rafe¹⁵ e pode ser mediada pela liberação de noradrenalina.¹⁶ A descontinuidade brusca do tratamento com clonidina leva a inquietação, cefaléia, náuseas, insônia e aumento da atividade simpática com taquicardia e hipertensão.¹⁷

O *locus ceruleus*, um pequeno núcleo localizado no tronco encefálico pertencente à formação reticular, tem a maior quantidade de células liberadoras de adrenalina do encéfalo. É um importante centro modulador do nível de consciência e, por conter grande quantidade de receptores alfa-2, é o mais importante centro encefálico de ação hipnótica. A atividade cortical é influenciada pela comunicação adrenérgica deste centro com o tálamo e o núcleo subtalâmico. Existem também vias eferentes com conexões para o centro vasomotor.^{18,19,20}

São bem conhecidos os efeitos sedativos da clonidina²¹ e ela tem sido usada amplamente como medicação pré-anestésica, em geral em doses de 100 a 300mcg/kg.^{22,23,24} A clonidina atenua as variações da resposta hemodinâmica à intubação e durante a própria operação, reduzindo a quantidade de anestésico em até 40%. Seu uso reduz a concentração plasmática de noradrenalina perioperatória²⁵ e a incidência de agitação em emergências.²⁶

A clonidina tem sido usada também com sucesso no controle de um grande número de síndromes de abstinência como: opióides,²⁷ benzodiazepínicos,²⁸ álcool^{29,30} e tabaco.^{31,32} Podendo também controlar sintomas de mania^{33,34} e hiperatividade infantil.^{35,36,37} Entre outras indicações, podem ser enumeradas: psicoses de Korsakoff, lesões medulares com espasticidade e rigidez subsequente à aplicação de opióides.³⁸

A clonidina tem sido útil como adjunto anestésico e no tratamento da dor crônica porque tem atividades anestésicas e analgésicas. A dexmedetomidina, alfa-2 adrenérgico mais seletivo que a clonidina, também atua como estabilizador hemodinâmico em pacientes com risco de isquemia perioperatória.^{10,39,40}

É um dos objetivos da anestesia, especialmente naqueles pacientes com risco de isquemia durante a cirurgia, manter o equilíbrio de oxigenação miocárdica. Isto pode ser alcançado atenuando o simpático e a resposta hiperdinâmica. A habilidade dos alfa-2 adrenérgicos em modular o tônus simpático leva a um perfil hemodinâmico desejável que pode auxiliar na manutenção do equilíbrio entre demanda e suprimento de oxigenação miocárdica.^{41,42,43}

Kulka e cols,⁴⁴ relataram que 4mcg/kg de clonidina administrada por via intravenosa são suficientes para atenuar o estresse da laringoscopia em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio. Além disso, redução significativa na isquemia perioperatória foi observada, com monitorização do infradesnivelamento do segmento ST, em pacientes com revascularização cardíaca que receberam clonidina 5mcg/kg.^{45,46} De Kock e cols.⁴⁷ relataram diminuição de eventos hemodinâmicos em 350 pacientes submetidos a grandes operações abdominais e que receberam 4mcg/kg de clonidina intravenosa na indução, seguidos de infusão de 2mcg/kg/h. Honarmand e Safavi⁴⁸ descrevem ainda que a clonidina via oral, no pré-operatório (3mcg/k), preveniu significativamente o aumento da pressão sistêmica e da frequência cardíaca induzidos pelo uso de torniquete, em anestésias gerais com isoflurano.

Pacientes com angina de peito costumam apresentar redução de 50% na frequência de dor, quando recebem clonidina.^{49,50} Bernard e cols.⁵¹ demonstraram que a pré-medicação com

clonidina diminuiu efeitos indesejáveis vistos durante a recuperação anestésica, tendo os alfa-adrenérgicos, importante papel nas anestésias em pacientes com alto risco de isquemia miocárdica. Podem controlar a pressão arterial sem provocar taquicardia reflexa, diminuir a resposta ao estresse e atenuar os tremores pós-operatórios, melhorando assim o suprimento de oxigênio ao miocárdio. A taquicardia e a hipertensão por aumento da atividade simpática também podem ser controladas.¹⁰ Os efeitos benéficos deste fármaco motivaram a sua inclusão no rol das recomendações da American Heart Association e do American College of Cardiology.⁵²

A clonidina tem vários efeitos benéficos como: preservação da função renal,^{53,54} redução dos tremores pós-operatórios^{55,56,57} e prevenção de acidose láctica.^{58,59}

Apesar do exposto, restam ainda muitas controvérsias quanto ao uso dos alfa-adrenérgicos sobre o coração. Wang e cols.²⁰ relataram diminuição da pressão arterial, da frequência cardíaca e da atividade simpática com a clonidina. Pompermayer e cols.⁶⁰ e Frye e cols.⁶¹ relataram que a administração de 3 a 100mcg/kg (IV) de clonidina em coelhos causou aumento da pressão arterial, dose dependente, sem afetar o ritmo cardíaco. Outras ações provocadas pelo uso da clonidina incluem: vasoconstrição coronária por liberação neuronal⁶² e espasmo coronário⁶³ visualizados no arteriograma. Segundo trabalhos de Rosen e cols,⁶⁴ a clonidina pode produzir redução significativa da automaticidade cardíaca e prolongamento do potencial de ação das fibras de Purkinje.

De acordo com Badoer e cols.⁶⁵ e De Jonge e cols.⁶⁶ a clonidina reduz o valor normal em torno do qual a pressão arterial é habitualmente mantida. Estes autores consideram que a bradicardia comumente vista após a administração de alfa-2adrenérgicos pode ocorrer pela ação simpaticolítica destes agentes, levando a aumento da atividade vagal. Consideram ainda que esta pode resultar da redução pré-sináptica de liberação de noradrenalina ou ainda devido à ação parassimpaticomimética direta da clonidina.

Angus e cols.⁶⁷ acreditam que os receptores alfa-2 adrenérgicos liberam um fator relaxante no endotélio, mas que seus efeitos sobre os vasos coronários humanos ainda não são conhecidos. Nakane e cols.⁶⁸ investigaram as respostas aos alfa-adrenérgicos em coronárias isoladas de cães com método de cânula inserida e relataram que a clonidina produziu leve vasoconstrição, não relacionada à dose, e vasodilatação com doses extremamente grandes.

Recentemente, pesquisadores têm achado receptores alfa-2adrenérgicos em tecidos cardíacos. Sohngen e cols,⁶⁹ estudando cães anestesiados e pré-tratados com propranolol para bloquear os beta-adrenérgicos, descreveram vasodilatação coronária induzida pela clonidina, sugerindo a sua ação direta sobre os receptores alfa-2 das coronárias. Em estudo com corações isolados de ratos, Mukaddam-Daher e cols.⁷⁰ demonstraram que a clonidina age diretamente no coração reduzindo o fluxo coronário durante bradicardia. Akers e cols,⁷¹ relataram que a administração de clonidina reduziu significativamente a liberação cardíaca de norepinefrina.

Entre os anestésicos halogenados recentemente desenvolvidos o isoflurano tem se destacado para uso nas operações cardíacas por apresentar grande confiabilidade, como descrito por Eger,⁷² em trabalho de revisão. O isoflurano foi sintetizado em 1965 nos EUA pelo Dr. Ross Terrel, durante pesquisas objetivando encontrar um anestésico com propriedades superiores ao halotano e outros inalatórios existentes na época.⁷³ Trata-se do éter 1-cloro-2, 2, 2-trifluoroetil-difluorometil ($\text{CF}_3 \text{CHCl-O-CHF}_2$), fórmula que lhe garante extrema estabilidade: enquanto 56% do halotano se decompõe em seis meses, quando exposto a uma base forte, o isoflurano não sofre nenhuma reação, se exposto à mesma base e no mesmo período de tempo.⁷⁴ Esta estabilidade elimina a necessidade de um conservante como o que acontece com o halotano que necessita da adição do hidroxitolueno butilado que pode deixar resíduos no vaporizador e resultar em pequenas quantidades de produtos tóxicos de decomposição quando exposto à cal sodada ou a luz ultravioleta.^{75,76} A estrutura molecular e a

estabilidade "in vivo" são de grande importância para os padrões metabólicos do anestésico volátil e o isoflurano mostrou ser o mais estável.⁷⁷

Rivenes e cols,⁷⁸ estudando pacientes portadores de cardiopatias congênitas, mostraram os efeitos cardioprotetores do isoflurano com preservação dos índices cardíacos e da contratilidade miocárdica em valores basais. Crystal⁷⁹ relatou que o efeito vasodilatador coronário do isoflurano foi consideravelmente maior que o do enflurano, halotano, sevoflurano e desflurano e Coetzee e cols,⁸⁰ estudando corações isolados de ratos submetidos à cardioplegia e reperfusão, também relatam um efeito cardioprotetor do Isoflurano. Agnew e cols,⁸¹ relatam que o isoflurano protege o miocárdio, limitando áreas isquêmicas e melhorando a recuperação funcional. Joas e Stevens⁸² e também Johnston e cols.⁸³ disseram que a maior vantagem do isoflurano é que ele não sensibiliza o miocárdio para as doses clínicas das catecolaminas. São necessárias doses 3 a 5 vezes maiores de adrenalina para produzir arritmias com isoflurano, quando comparado ao halotano. Homi e cols.⁸⁴ relataram estabilidade do ritmo cardíaco, mesmo na presença de mudanças na PCO₂. Linde e cols.⁸⁵ relataram que o isoflurano mostrou ser uma droga segura especialmente em pacientes idosos. O débito cardíaco foi melhor mantido com isoflurano que com halotano ou enflurano.^{78,86,87} A frequência cardíaca foi acentuadamente estável sob anestesia com isoflurano, tendo sido mantida mesmo em pacientes com idade avançada.^{88,89,90}

Apesar da grande credibilidade conseguida pelo isoflurano, restam ainda dúvidas a respeito da sua segurança. Kemmotsu e cols.⁹¹ encontraram efeitos depressores em músculos papilares de felinos "in vitro" e com o aumento da dose verificou-se redução na frequência e na força contrátil. Em músculos retirados de corações com insuficiência cardíaca congestiva provocada artificialmente, o efeito depressivo tornou-se ainda mais evidente. Hobaika e cols.⁹² descreveram que o isoflurano pode interferir no sistema de acoplamento-desacoplamento da contratilidade miocárdica. Os mecanismos moleculares fundamentais deste fenômeno ainda são incertos.

Merim⁹³ em estudo experimental, relatou que o uso de isoflurano reduz a primeira derivada da pressão ventricular esquerda em função do tempo (dP/dt), porém, com melhor manutenção do débito em função da diminuição na frequência cardíaca e vasodilatação.

Existe um conflito evidente em relação aos efeitos vasodilatadores diretos do isoflurano sobre as coronárias: Boban e cols,⁹⁴ usando 1 CAM (concentração alveolar média) de isoflurano em corações de porcos da Índia, com perfusão retrograda, descreveram aumento de 16% a 30% no fluxo coronário, dependendo da dose. Reiz e cols.⁹⁵ estudaram 21 pacientes com doença arterial coronariana e verificaram diminuição de 35% na pressão de perfusão coronariana pela vasodilatação sistêmica e diminuição no desempenho cardíaco e Rosemary e cols.⁹⁶ descreveram o isoflurano como um vasodilatador direto.

Bauer e cols,⁹⁷ em estudo de xenotransplantes cardíacos de porcos para babuínos, relataram que o isoflurano pode garantir estabilidade hemodinâmica. Ismaeil⁹⁸ e Toller⁹⁹ descreveram que a pré-exposição ao isoflurano reduz significativamente a área de infarto do miocárdio e aumenta a recuperação funcional do miocárdio pós-isquêmico reperfundido e Lixin e cols.¹⁰⁰ também falam de diminuição de área de infarto após uso do isoflurano.

Outro importante fármaco incorporado ao arsenal anestésico utilizado nas operações cardíacas foi o fentanil. Pertence ao grupo da fenilpiperidina da série 4-anilopiperidina, derivada da meperidina. Trata-se de um opióide de uma série sintetizada nos anos 50 e 60 num esforço para produzir um anestésico com aumento da atividade analgésica e menores efeitos colaterais, em relação à morfina e meperidina.^{101,102} Entre 1975 e 1981 o fentanil foi adotado como um analgésico potente e com relativamente poucos efeitos colaterais¹⁰³ e, tendo sido usado em pacientes graves, ganhou popularidade, em vista de garantir estabilidade cardiovascular.¹⁰⁴

O fentanil, N-(1-Fenetil-4-piperidil) propionalido, é estruturalmente relacionado à meperidina. Comercialmente é formulado como citrato, na forma de um pó branco cristalino solúvel em água e que não necessita de preservativos.¹⁰⁵ O fentanil é altamente lipofílico enquanto a morfina é hidrofílica¹⁰⁶ e tem um poder analgésico de 100 a 300 vezes maior que a morfina, dependendo da espécie animal.^{107,108} Mais de 80% da dose injetada deixam o plasma em menos de cinco minutos.¹⁰⁹ Os tecidos muscular e adiposo funcionam como depósitos e, por isso, sua liberação é lenta, o que resulta em dificuldade de eliminação, sendo sua curta duração o resultado de redistribuição aos tecidos e não de eliminação.¹¹⁰

Liu e cols,¹¹¹ avaliando o desempenho cardiovascular com uso do fentanil, relataram decréscimo no ritmo e débito cardíacos, na resistência vascular periférica e na pressão sistólica, em estudo experimental com cães. Outros trabalhos como os de Reitan e cols.¹¹² e Van der Vusse e cols.¹¹³ demonstraram efeito cronotrópico negativo. Murphy e cols,¹¹⁴ estudando os efeitos do fentanil na recuperação das funções miocárdicas pós cirúrgicas, relataram piora das funções do ventrículo esquerdo. Reneman e cols.¹¹⁵ relataram que o fentanil diminui a demanda de oxigênio do miocárdio. Porém, Singh e cols.¹¹⁶ e Torres e cols.¹¹⁷ relataram estabilidade hemodinâmica, durante cirurgias cardíacas, com a associação fentanil e midazolam e Rupp e cols.¹¹⁸ relataram ausência de arritmias ou mudanças significativas do débito cardíaco com o uso do fentanil, em 55 pacientes sadios do ponto de vista cardiovascular.

Entre nós, diferentes autores demonstraram resultados controversos ao estudar a ação do fentanil sobre o miocárdio. Carvalho,¹¹⁹ estudou a associação do fentanil com a amiodarona e observou depressão persistente da contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e fluxo coronariano. Faraj,¹²⁰ em estudo com a associação de fentanil e propafenona, descreveu que o fentanil isoladamente determina redução na frequência cardíaca. Maués,¹²¹ estudando a contratilidade do miocárdio de ratos, em preparações de coração isolado, observou que o fentanil não promoveu alterações significativas no inotropismo e cronotropismo cardíacos. Akistopolou e cols,¹²² com doses de 100µg/kg observaram diminuição no cronotropismo de 82 para 75%.

Salonen e cols.¹²³ acentuam que os efeitos de uma combinação de drogas podem ser maiores do que os esperados para a simples adição dessas drogas. Flacke e cols,²⁵ estudando os efeitos da clonidina em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio sob ação do sufentanil, compararam a premedicação com placebo e com clonidina (200 a 300µg via oral) com uma segunda dose dada pela sonda nasogástrica, durante a circulação extracorpórea. Os pacientes tratados com clonidina ficavam mais sedados e requeriam 40% menos opióides do que os tratados com o placebo. Eles tiveram frequência cardíaca e pressão arterial, menores que o grupo placebo, durante todo o período operatório. Após a operação, o grupo clonidina teve débito cardíaco mais elevado e resistência vascular sistêmica menor em relação ao grupo placebo. Pacientes que recebem previamente clonidina apresentam redução importante nas necessidades de fentanil e isoflurano para manter plano anestésico adequado.^{124, 125}

A administração de clonidina subcutânea no pré-operatório é capaz de reduzir as necessidades de halotano e, conseqüentemente, a sua concentração alveolar média.^{126,127,128} Os alfa-2 adrenérgicos diminuem o fluxo sanguíneo cerebral de cães durante anestesia com o uso de isoflurano, sem evidências da ocorrência de isquemia sistêmica.^{129,130,131}

O isoflurano e o fentanil têm sido largamente usados em operações cardíacas, mesmo em pacientes com más condições cardiovasculares. Recentemente a clonidina foi adicionada a este arsenal com o objetivo de melhorar a estabilidade hemodinâmica e diminuir efeitos colaterais. Apesar de bem estudados, restam ainda muitas controvérsias sobre os efeitos cardiovasculares destes fármacos, quando utilizados em associação ou isoladamente. Os efeitos da clonidina sobre o sistema nervoso central estão bem estabelecidos, porem pouco se

sabe a respeito de sua atuação no miocárdio que, possivelmente, fica mascarada pela ação central.

Diante do acima exposto e visando excluir as interferências sofridas pelo coração na sua interação com os demais setores do organismo, a presente pesquisa tem por finalidade estudar a ação direta da clonidina, isoflurano, fentanil e das associações: clonidina/isoflurano e clonidina/fentanil sobre o desempenho do miocárdio, em preparações de corações isolados de ratos.

2 OBJETIVO

Estudar a ação direta da clonidina, isoflurano, fentanil e das associações: clonidina/isoflurano e clonidina/fentanil sobre o desempenho do miocárdio, em preparações de corações isolados de ratos.

3 MÉTODO

3.1 Animais estudados

Foram estudados 36 ratos albinos, da raça Wistar, do sexo masculino, procedentes do Biotério da UFMG, com peso corpóreo que variou entre 300 e 400g, com média de 363.4g e com desvio padrão de 25,9g, conforme apresentado na Tabela 1. O peso dos corações estudados variou entre 0,95 e 1,84g, com média de 1,21g e desvio padrão de 20,0g, conforme apresentado na Tabela 2.

Foram respeitadas as normas de experimentação do Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA),¹³² e do “Guide to the Care and Use of Experimental Animals”.¹³³ A pesquisa foi aprovada pela CEUA da UFMG.

Ratos	I	II	III	IV	V	VI
1	360	370	390	370	370	350
2	340	330	390	370	380	360
3	370	300	380	380	360	370
4	370	315	380	380	360	390
5	400	310	390	370	360	350
6	340	300	390	380	370	390
Média	363,33	320,83	386,66	375,00	366,66	368,33
DP	22,51	26,54	5,16	5,48	8,16	18,35

P = 0,00000454

DP – Desvio Padrão; I – Grupo Controle; II – Grupo Clonidina; III – Grupo Isoflurano; IV – Grupo Fentanil; V – Grupo Clonidina+Isoflurano; VI – Grupo Clonidina+Fentanil

Ratos	I	II	III	IV	V	VI
1	1,40	1,10	1,16	1,10	1,10	1,15
2	1,56	1,30	1,17	1,12	1,08	1,10
3	1,40	1,38	0,95	1,10	1,13	1,12
4	1,82	1,28	1,17	1,08	0,99	1,12
5	1,84	1,35	1,19	1,11	0,99	1,10
6	1,39	1,31	1,11	1,12	1,14	1,18
Média	1,56	1,28	1,12	1,10	1,07	1,12
DP	0,212	0,098	0,090	0,015	0,067	0,031

P = 0,9703

DP – Desvio Padrão; I – Grupo Controle; II – Grupo Clonidina; III – Grupo Isoflurano; IV – Grupo Fentanil; V – Grupo Clonidina+Isoflurano; VI – Grupo Clonidina+Fentanil

3.2 Anestesia e Técnica Operatória

Para a anestesia foi utilizada a associação de Cetamina 100mg + Xilazina 10mg IP. Após imobilização do animal em mesa cirúrgica apropriada, foi feita toracotomia ampla, com secção de todos os arcos costais à altura da linha médio-axilar e rebatimento do plastrão costo-esternal no sentido cefálico, para exposição completa dos órgãos intratorácicos. Após identificar a veia cava posterior, foram injetados nesta estrutura 500 UI de heparina sódica com o objetivo de promover a anti-coagulação. Foram dissecados os vasos da base cardíaca e reparada a aorta com fio de algodão 2.0. A aorta foi aberta e cateterizada com dispositivo metálico próprio, de calibre 22 G, mantendo-se a ponta do cateter acima da valva aórtica, com o objetivo de garantir a perfusão coronariana. Um segundo cateter plástico fenestrado, de calibre 18 G, foi introduzido através do átrio, passando pela valva mitral e sendo exteriorizado na ponta do ventrículo esquerdo, com o objetivo de drenar estas câmaras e servir de suporte durante a retirada do coração. Durante estes procedimentos houve atenção especial para se evitar lesões das demais estruturas cardíacas. Após seccionar os vasos da base cardíaca acima da introdução do cateter na aorta, o coração era retirado e colocado num sistema de perfusão coronariana.

3.3 Perfusão Coronariana

Para a perfusão das artérias coronárias, utilizou-se o método de Langendorff modificado¹³⁴ e Solução Nutridora de Krebs-Henseleit¹³⁵ gaseificada com 95% de oxigênio e 5% de gás carbônico, obtendo-se pH médio de 7,35±0,05.

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

A pressão de perfusão foi mantida constante com coluna de 90 cm de água e a temperatura em $37,5^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, utilizando-se sistema de aquecimento e circulação de água (NOVUS N960). Todos os corações foram igualmente perfundidos durante 20min apenas com solução nutritora, para a estabilização hemodinâmica e recuperação dos efeitos próprios do procedimento. Foram colocados eletrodos no miocárdio, para medida da frequência cardíaca e cateter-balão de haste flexível¹³⁶ dentro do ventrículo esquerdo, para determinação da pressão sistólica. Após este tempo, foram iniciadas as medições das variáveis eleitas para o estudo nos tempos: t0 – imediatamente após os 20 minutos; t1 – após 1min; t2 – após 2min, t3 – após 3min, t5 – após 5min, t10 – após 10min e t15 – após 15min. O sistema ao qual o coração foi acoplado está detalhado na Figura 1.

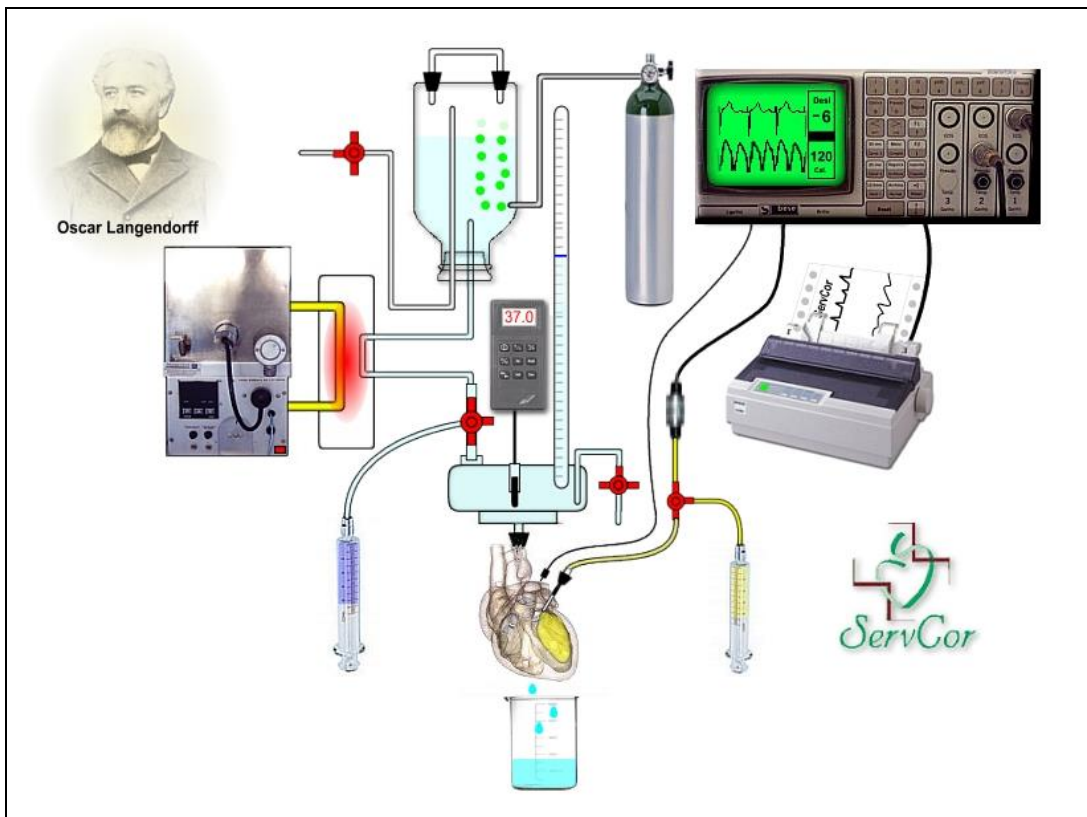


Figura 1 – Diagrama da preparação com coração isolado pelo método de Langendorff modificado.¹³⁴
Laboratório da Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis – Belo Horizonte – MG.

3.4 Grupos estudados

Os animais foram divididos em seis grupos de estudo.

3.4.1 Grupo I – Controle

Constituído de seis animais cujos corações foram perfundidos apenas com solução nutritora, com pressão de perfusão constante de 90 cm de H₂O e temperatura de $37,5^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

3.4.2 Grupo II – Clonidina

Constituído de seis animais cujos corações foram perfundidos com 2mcg de clonidina, diluídos em 1 ml de solução nutritora e injetados na aorta ascendente, durante 1min, com pressão de perfusão constante de 90 cm de H₂O e temperatura de 37,5°C±0,5°C.

3.4.3 Grupo III – Isoflurano

Constituído de 6 animais cujos corações foram perfundidos com 1,5 CAM de isoflurano diluídos em solução nutritora e injetados na aorta ascendente, durante 1min, com pressão de perfusão constante de 90 cm de H₂O e temperatura de 37,5°C±0,5°C.

3.4.4 Grupo IV – Fentanil

Constituído de 6 animais cujos corações foram perfundidos com 50mcg de fentanil diluídos em 1 ml de solução nutritora e injetados na aorta ascendente, durante 1min, com pressão de perfusão constante de 90 cm de H₂O e temperatura de 37,5°C±0,5°C.

3.4.5 Grupo V – Clonidina+Isoflurano

Constituído de 6 animais cujos corações foram perfundidos simultaneamente com 2mcg de clonidina diluídos em 1 ml de solução nutritora e 1,5 CAM de isoflurano, diluídos em solução nutritora, e injetados na aorta ascendente, durante 1min, com pressão de perfusão constante de 90 cm de H₂O e temperatura de 37,5°C±0,5°C.

3.4.6 Grupo VI – Clonidina+Fentanil

Constituído de 6 animais cujos corações foram perfundidos simultaneamente com 2mcg de clonidina e 50mcg de fentanil, diluídos em 1 ml de solução nutritora e injetados na aorta ascendente, durante 1min, com pressão de perfusão constante de 90 cm de H₂O e temperatura de 37,5°C±0,5°C.

Todos os animais foram submetidos aos mesmos procedimentos até o início dos testes, como descrito anteriormente.

3.5 Variáveis analisadas

Foram analisadas as variáveis de frequência cardíaca (FC), por meio de eletrodos implantados diretamente no miocárdio; pressão sistólica (PS), por meio de cateter-balão intracardíaco de haste flexível;¹³⁶ fluxo coronariano (FCo) por meio da coleta e medição da solução nutritora proveniente do seio coronário e dP/dt relacionada ao componente sistólico do ventrículo esquerdo, respectivamente.

3.5.1 Frequência Cardíaca

Para a aferição da frequência cardíaca foram colocados eletrodos na parede cardíaca e acoplados a um biomonitor (BESE – Bioengenharia de Sistemas e Equipamentos Ltda. – DH073), sendo os dados registrados por impressão gráfica (Impressora EPSON LX – 810L).

3.5.2 Pressão Sistólica Intraventricular

Esta medida foi efetuada utilizando-se cateter-balão de haste flexível¹³⁶ colocado dentro do ventrículo esquerdo, após passar através do átrio esquerdo e da valva mitral. Os

dados foram mostrados no biomonitor (BESE Bioengenharia de Sistemas e Equipamentos Ltda. – DH073) e registrados por impressão gráfica (Impressora EPSON LX – 810L).

3.5.3 Fluxo Coronariano

Os resultados foram obtidos por meio da coleta e medição da solução nutritiva que perfundiu o leito coronariano. A pressão de perfusão foi mantida em 90 cm de H₂O e o líquido drenado foi coletado em frascos graduados.

3.5.4 dP/dt

Foi avaliada a velocidade máxima de elevação da pressão intraventricular (dP/dt).^{137,138} Para esta medida foi utilizada a primeira derivada temporal positiva do ventrículo esquerdo, nos tempos previamente determinados segundo método descrito por Gottschall.^{139, 140,141}

3.5.5 Análise Estatística Univariada

Por se tratar de dados longitudinais, ou seja, estudo em que os corações isolados foram avaliados diversas vezes ao longo do tempo, as comparações consistiram em desenvolver modelos preliminares que tentaram explicar a variação de cada uma das variáveis respostas em função do momento, ou seja, de cada um dos grupos de tratamento. Para isto foram ajustados modelos de regressão com efeitos aleatórios. Nestes tipos de modelo são assumidos que a variável resposta é uma função linear das variáveis explicativas com coeficientes de regressão que variam entre indivíduos.¹⁴²

A forma utilizada nos ajustes dos modelos foi a combinação de intercepto e inclinações diferentes, ao longo do tempo, como apresentado na figura 3.

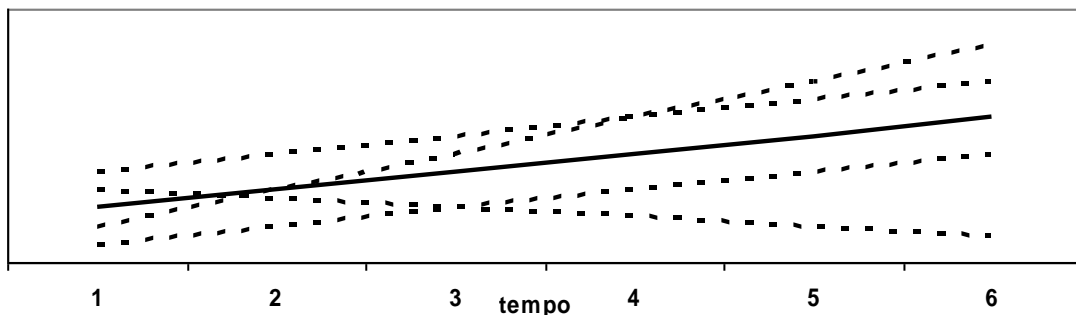


Figura 2: Evolução de uma determinada variável ao longo da resposta (eixo Y); **inclinações e interceptos diferentes** para indivíduos diferentes (linha tracejada = indivíduos, linha contínua = população).

As análises foram feitas através do *software* R, de domínio público. Utilizou-se nível de significância de 5% em todas as análises.

4 RESULTADOS

4.1 Frequência Cardíaca

4.1.1 Análise descritiva

Na Tabela 3 encontram-se os resultados descritivos da Frequência Cardíaca. Como exemplo de interpretação, nota-se que para o tempo zero a frequência cardíaca é de, em média, 218,2 e o desvio-padrão é igual a 30,9. O menor valor encontrado para este mesmo tempo foi 214 e o maior 350. Observa-se ainda que 25% das frequências cardíacas são inferiores a 275 (1º quartil), 50% são inferiores a 287,5 (mediana) e 75% estão abaixo de 300 (3º quartil).

Tabela 3: Descrição da Frequência Cardíaca por Tempo

Tempo	Média	Desvio-padrão	1º quartil	Mediana	3º quartil	Mínimo	Máximo
0	281,2	30,9	275,0	287,5	300,0	214,0	350,0
1	238,9	51,3	196,0	243,0	275,0	150,0	325,0
2	242,5	51,3	214,0	250,0	275,0	90,0	325,0
3	255,1	40,7	214,0	262,5	293,8	167,0	325,0
5	270,4	37,1	250,0	275,0	300,0	177,0	350,0
10	278,0	27,5	250,0	275,0	300,0	200,0	325,0
15	277,2	32,3	250,0	275,0	300,0	200,0	325,0

Os resultados da Tabela 3 estão ilustrados na Figura 4. Verifica-se que os tempos 0 e 2 apresentam *outliers* ou valores extremos.

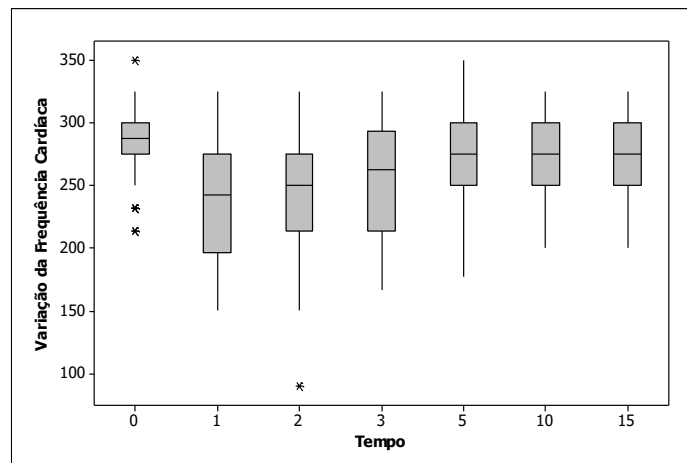


Figura 3: Box-plot da Frequência Cardíaca por Tempo

Na Figura 4 é apresentado o acompanhamento da frequência cardíaca de cada um dos corações isolados avaliados. Nota-se uma redução da frequência cardíaca até o 3º minuto seguido de um crescimento ao longo do tempo. Este comportamento é claramente visualizado no perfil com alisamento (Figura 5). Deve-se destacar que apenas após a aplicação dos testes estatísticos será possível avaliar a presença de variações.

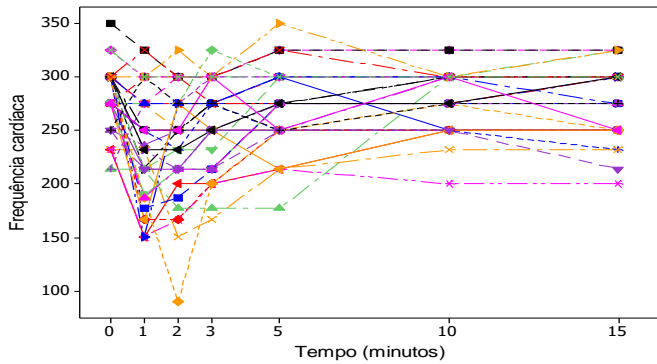


Figura 4: Perfil da frequência cardíaca.

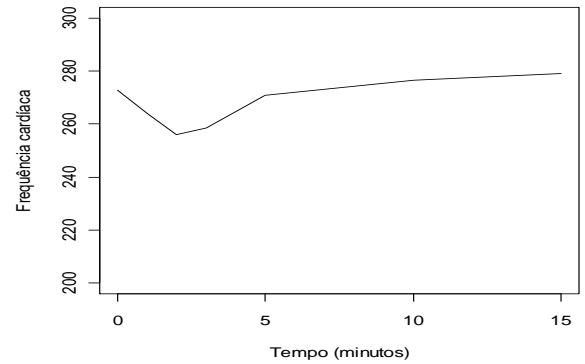


Figura 5: Perfil com alisamento da frequência cardíaca.

4.1.2 Comparações entre os grupos

Os valores da Frequência Cardíaca foram comparados entre os seis grupos em estudo (Controle, Clonidina, Isoflurano, Fentanil, Isoflurano+Clonidina e Fentanil+Clonidina) ao longo do tempo, a partir de ajustes de modelos de regressão. Foram realizados seis ajustes de modelos, cada um contendo um grupo como referência e sempre mantendo o indicador de tempo. Estes modelos estão apresentados nas Tabelas de 1 a 6 do Anexo.

A partir destes ajustes, observa-se que a frequência cardíaca dos corações isolados varia com o tempo (valor- $p < 0,001$), sendo que a cada aumento de um minuto no tempo observa-se aumento (coeficiente positivo) da frequência cardíaca.

Avaliando os resultados dos ajustes, considerando em cada análise um grupo como referência, tem-se que:

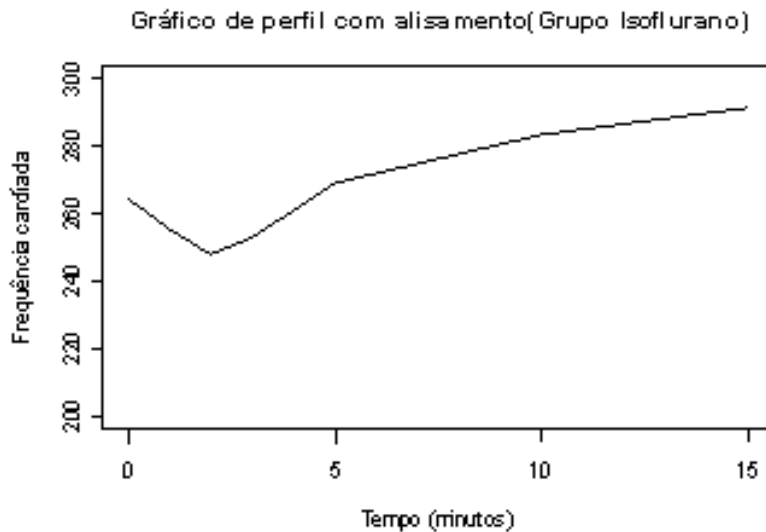
- a) Grupo de referência: Controle (Tabela 1 do anexo).
 - a. A frequência cardíaca deste grupo não difere estatisticamente (valor- $p > 0,05$) dos grupos que foram administrados com Clonidina, Isoflurano e Isoflurano+Clonidina;
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com a droga Fentanil apresentam frequência cardíaca, em média, 48,4 unidades a menos (coeficiente negativo) do que os do grupo controle; aqueles que foram administrados com Fentanil+Clonidina possuem, em média, 37,5 unidades a menos na frequência cardíaca que aqueles do grupo controle.
- b) Grupo de referência: Clonidina (Tabela 2 do anexo).
 - a. A frequência cardíaca deste grupo não difere estatisticamente (valor- $p > 0,05$) do grupo controle e dos grupos que foram administrados com Isoflurano, Isoflurano+Clonidina e Fentanil+Clonidina.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com Fentanil têm, em média, 37,8 unidades a menos na frequência cardíaca que os do grupo Clonidina.
- c) Grupo de referência: Isoflurano (Tabela 3 do anexo).
 - a. A frequência cardíaca deste grupo não difere estatisticamente (valor- $p > 0,05$) de nenhum outro.
- d) Grupo de referência: Fentanil (Tabela 4 do anexo).
 - a. A frequência cardíaca deste grupo não difere estatisticamente (valor- $p > 0,05$) dos grupos administrados com as drogas Isoflurano e Fentanil+Clonidina.
 - b. Os corações isolados do grupo controle têm frequência cardíaca, em média, 48,4 unidades a mais (coeficiente positivo) que os ratos do grupo Fentanil; o grupo

Clonidina apresenta frequência cardíaca, em média, 37,8 unidades a mais que aqueles do grupo Fentanil; os corações isolados do grupo Isoflurano+Clonidina têm frequência cardíaca, em média, 37,5 unidades a mais que o grupo Fentanil.

- e) Grupo de referência: Isoflurano+Clonidina (Tabela 5 do anexo).
- A frequência cardíaca deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) do grupo Controle e dos grupos administrados com Clonidina, Isoflurano e Fentanil+Clonidina.
 - Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com Fentanil têm, em média, 37,5 unidades de frequência cardíaca a menos que o grupo Isoflurano+Clonidina.
- f) Grupo de referência: Fentanil+Clonidina (Tabela 6 do anexo).
- A frequência cardíaca deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) dos grupos administrados com Clonidina, Isoflurano, Fentanil e Isoflurano+Clonidina;
 - Os corações isolados do grupo Controle têm, em média, 37,5 unidades a mais de frequência cardíaca do que aqueles do grupo Fentanil + Clonidina.

Assim, conclui-se que os corações isolados submetidos ao tratamento com Fentanil têm frequência cardíaca menor que aqueles dos grupos Controle e Clonidina. Verifica-se também que corações isolados administrados com as drogas Fentanil, Clonidina e a junção destas (Fentanil+clonidina) têm frequência cardíaca menor que aqueles dos grupos controle.

Estes resultados são ilustrados na Figura 6



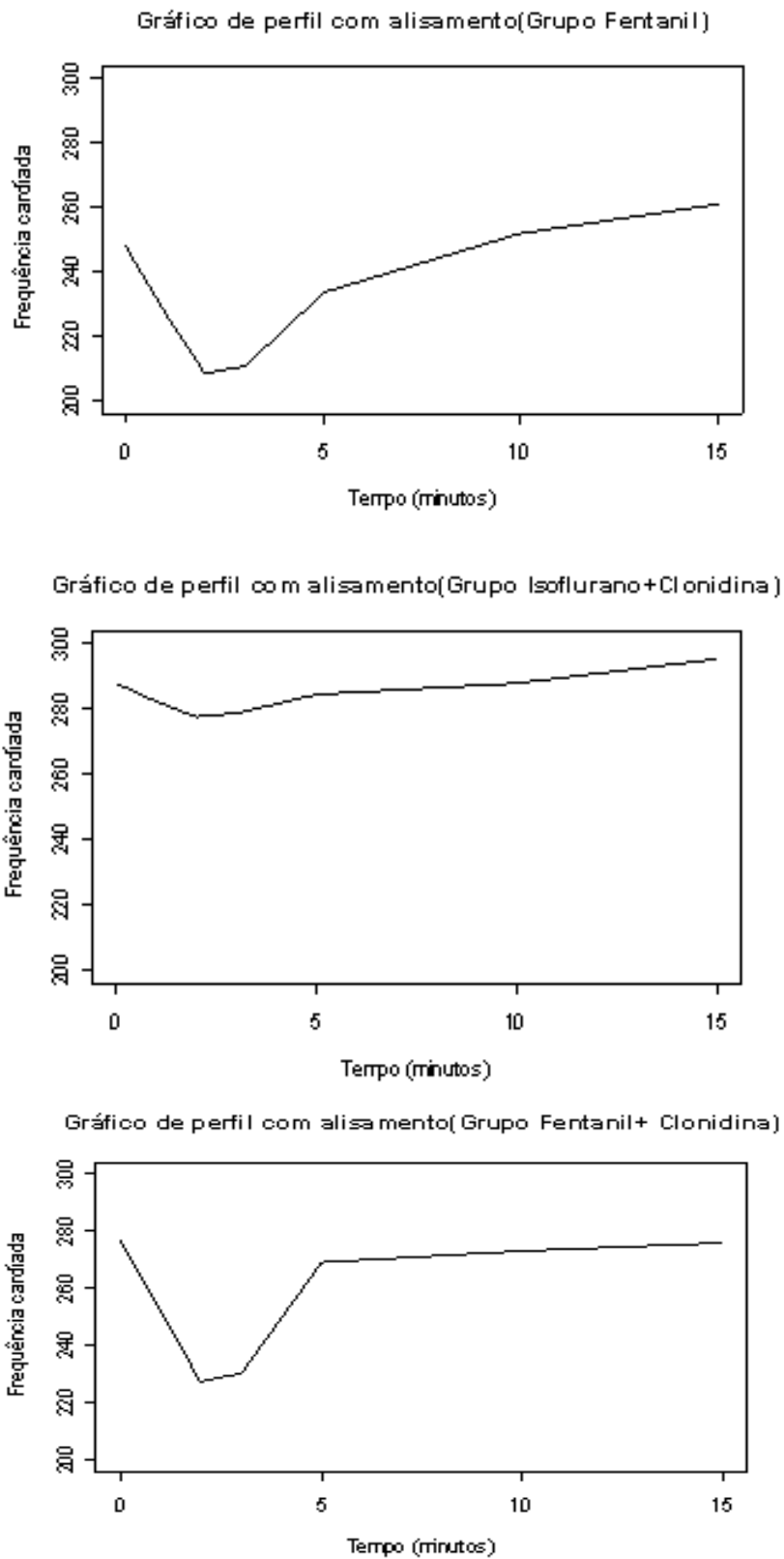


Figura 6: Perfis com alisamentos da frequência cardíaca por grupo

4.2 Pressão Sistólica

4.2.1 Análise descritiva

As análises descritivas da Pressão sistólica são apresentadas na Tabela 4. Como exemplo de interpretação, nota-se que no tempo zero a pressão sistólica é, em média, de 143,5 unidades e o desvio-padrão é igual a 19,8. O menor valor encontrado para este tempo foi 108 e o maior 180. Observa-se ainda que 25% dos valores da pressão sistólica são inferiores a 129,5 (1º quartil), 50% são inferiores a 137 (mediana) e 75% estão abaixo de 159,8 (3º quartil).

Tabela 4: Descrição da Pressão Sistólica por Tempo

Tempo	Média	Desvio-padrão	1º quartil	Mediana	3º quartil	Mínimo	Máximo
0	143,5	19,8	129,5	137,0	159,8	108,0	180,0
1	124,6	25,7	111,3	128,0	141,0	71,0	173,0
2	138,2	22,1	124,3	135,0	153,5	81,0	175,0
3	142,4	21,4	129,8	140,0	159,3	85,0	179,0
5	140,4	19,9	131,0	137,0	155,8	102,0	181,0
10	138,0	18,7	122,0	138,0	146,0	107,0	179,0
15	136,1	21,4	122,3	133,0	145,8	102,0	189,0

Os resultados da Tabela 4 estão ilustrados na Figura 7. Verifica-se que os tempos 3 e 15 apresentam *outliers*.

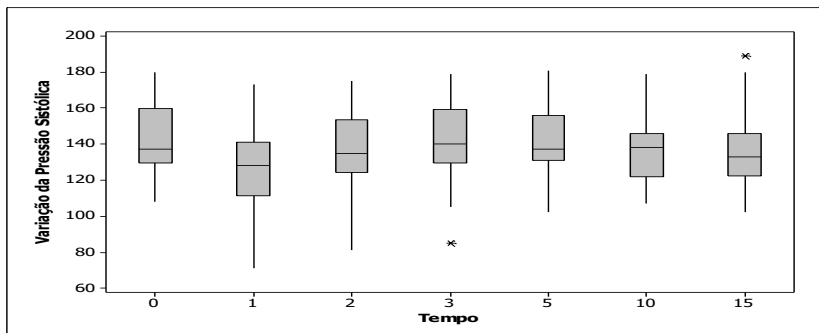


Figura 7: *Box-plot* da Pressão Sistólica por Tempo

O acompanhamento da pressão sistólica de cada um dos corações isolados avaliados é apresentado na Figura 8. Analisando-a parece haver uma redução seguida de aumento e estabilidade dos valores da pressão sistólica. Entretanto, a partir da avaliação do perfil com alisamento os dados não seguem este comportamento (Figura 9). Nesta figura observa-se certa estabilidade ao longo do tempo. Deve-se destacar que apenas após a aplicação dos testes estatísticos será possível avaliar se há variação da pressão sistólica no tempo.

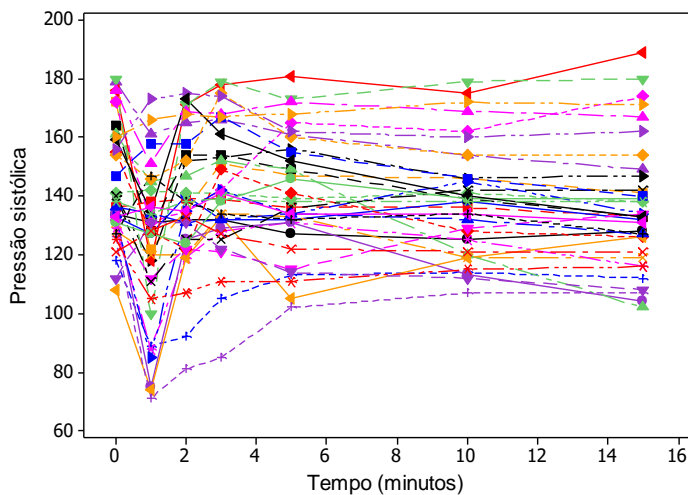


Figura 8: Perfil da pressão sistólica.

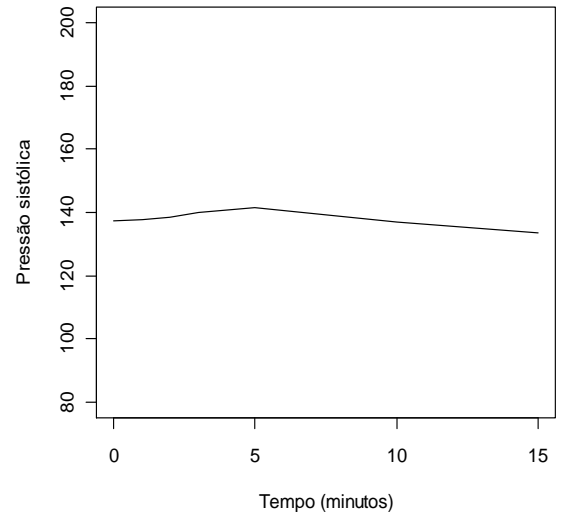


Figura 9: Perfil com alisamento da pressão sistólica.

4.2.2 Comparações entre os grupos

Os valores da Pressão Sistólica foram comparados entre os seis grupos estudados (Controle, Clonidina, Isoflurano, Fentanil, Isoflurano+Clonidina e Fentanil+Clonidina) ao longo do tempo, a partir de ajustes de modelos de regressão. Foram realizados seis ajustes de modelos, cada um contendo um grupo como referência e sempre mantendo o indicador de tempo. Estes modelos estão apresentados nas Tabelas de 7 a 12 do Anexo.

A partir destes ajustes, observa-se que a pressão sistólica dos corações isolados não varia com o tempo (valor-p=0,960, maior que 0,05).

Avaliando os resultados dos ajustes e considerando em cada análise um grupo como referência, tem-se que:

- a) Grupo de referência: Controle (Tabela 7 do anexo)
 - a. A pressão sistólica deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) dos grupos que foram administrados com Clonidina, Isoflurano, Fentanil e Fentanil+Clonidina.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com Isoflurano+Clonidina apresentam pressão sistólica, em média, 22,5 unidades menor (coeficiente negativo) que os ratos do grupo Controle.
- b) Grupo de referência: Clonidina (Tabela 8 do anexo)
 - a. A pressão sistólica deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) do grupo Controle e dos grupos que foram administrados com Fentanil e Isoflurano+Clonidina.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com Isoflurano têm na pressão sistólica, em média, 18,3 unidades a mais que o grupo Clonidina. Já o grupo Fentanil+Clonidina tem, em média, 22,5 unidades a mais de pressão sistólica que os ratos do grupo Clonidina.
- c) Grupo de referência: Isoflurano (Tabela 9 do anexo)
 - a. A pressão sistólica deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) do grupo controle e também do grupo Fentanil+Clonidina.

- b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com Clonidina têm na pressão sistólica, em média, 18,3 unidades a menos que o grupo Isoflurano; o grupo Fentanil apresenta pressão sistólica, em média, 20,4 unidades a menos que o grupo de referência; os ratos do grupo Isoflurano+Clonidina apresentam pressão sistólica, em média, 32,7 unidades a menos que o grupo Isoflurano.
- d) Grupo de referência: Fentanil (Tabela 10 do anexo)
- a. A pressão sistólica deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) do grupo controle e dos grupos submetidos a tratamentos com as drogas Clonidina e Isoflurano+Clonidina.
 - b. Os corações isolados do grupo Isoflurano têm na pressão sistólica, em média, 20,4 unidades a mais que os do grupo Fentanil; corações isolados do grupo Fentanil+Clonidina apresentam, em média, pressão sistólica 24,5 unidades a mais que aqueles do grupo Fentanil.
- e) Grupo de referência: Isoflurano+Clonidina (Tabela 11 do anexo)
- a. A pressão sistólica deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) dos grupos administrados com Clonidina e Fentanil.
 - b. Os corações isolados do grupo Controle apresentam pressão sistólica, em média, 22,5 unidades a mais que o grupo Isoflurano+Clonidina; aqueles do grupo Isoflurano têm, em média, 32,7 unidades a mais que os do grupo Isoflurano+Clonidina; ratos submetidos ao tratamento com a junção das drogas Fentanil+Isoflurano apresentam pressão sistólica, em média, 36,9 unidades a mais que o grupo Isoflurano+Clonidina.
- f) Grupo de referência: Fentanil+Clonidina (Tabela 12 do anexo)
- a. A pressão sistólica deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) do grupo Controle e do grupo Isoflurano.
 - b. Os Corações isolados do grupo Clonidina têm na pressão sistólica, em média, 22,5 unidades a menos do que Fentanil+Clonidina; aqueles do grupo Fentanil têm na pressão sistólica, em média, 24,5 unidades a menos que aqueles do grupo Fentanil+Clonidina; os Corações isolados do grupo Isoflurano+ Clonidina têm, em média, pressão sistólica 36,9 unidades a menos que os ratos do grupo Fentanil+Clonidina.

Assim, conclui-se que os Corações isolados submetidos ao tratamento com Isoflurano têm pressão sistólica maior que aqueles dos grupos Clonidina, Fentanil e Isoflurano+Clonidina. Verifica-se também que os Corações isolados administrados com a junção das drogas Fentanil+Clonidina têm pressão sistólica maior que aqueles dos grupos Clonidina, Fentanil e Isoflurano+Clonidina. Observa-se ainda que os corações do grupo Isoflurano+Clonidina têm pressão sistólica menor que os Corações isolados do grupo Controle, do grupo Isoflurano e do grupo Fentanil+Clonidina. Estes resultados são ilustrados na Figura 10.

Gráfico de perfil com alisamento(Grupo Controle)

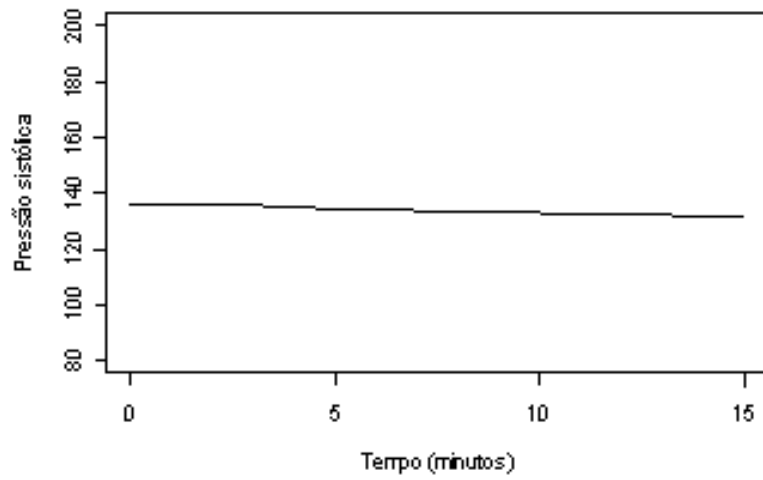


Gráfico de perfil com alisamento(Grupo Clonidina)

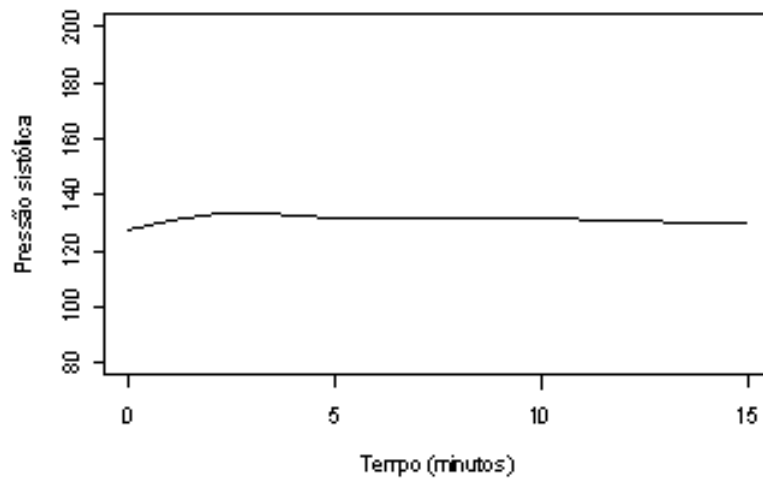
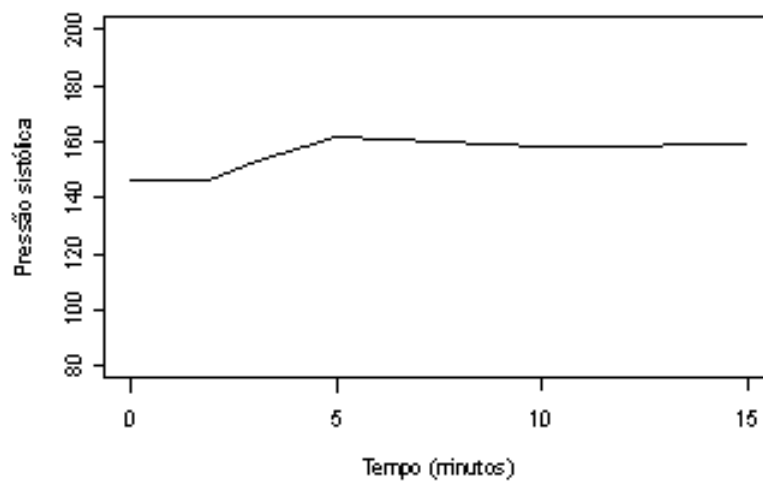


Gráfico de perfil com alisamento(Grupo Isoflurano)



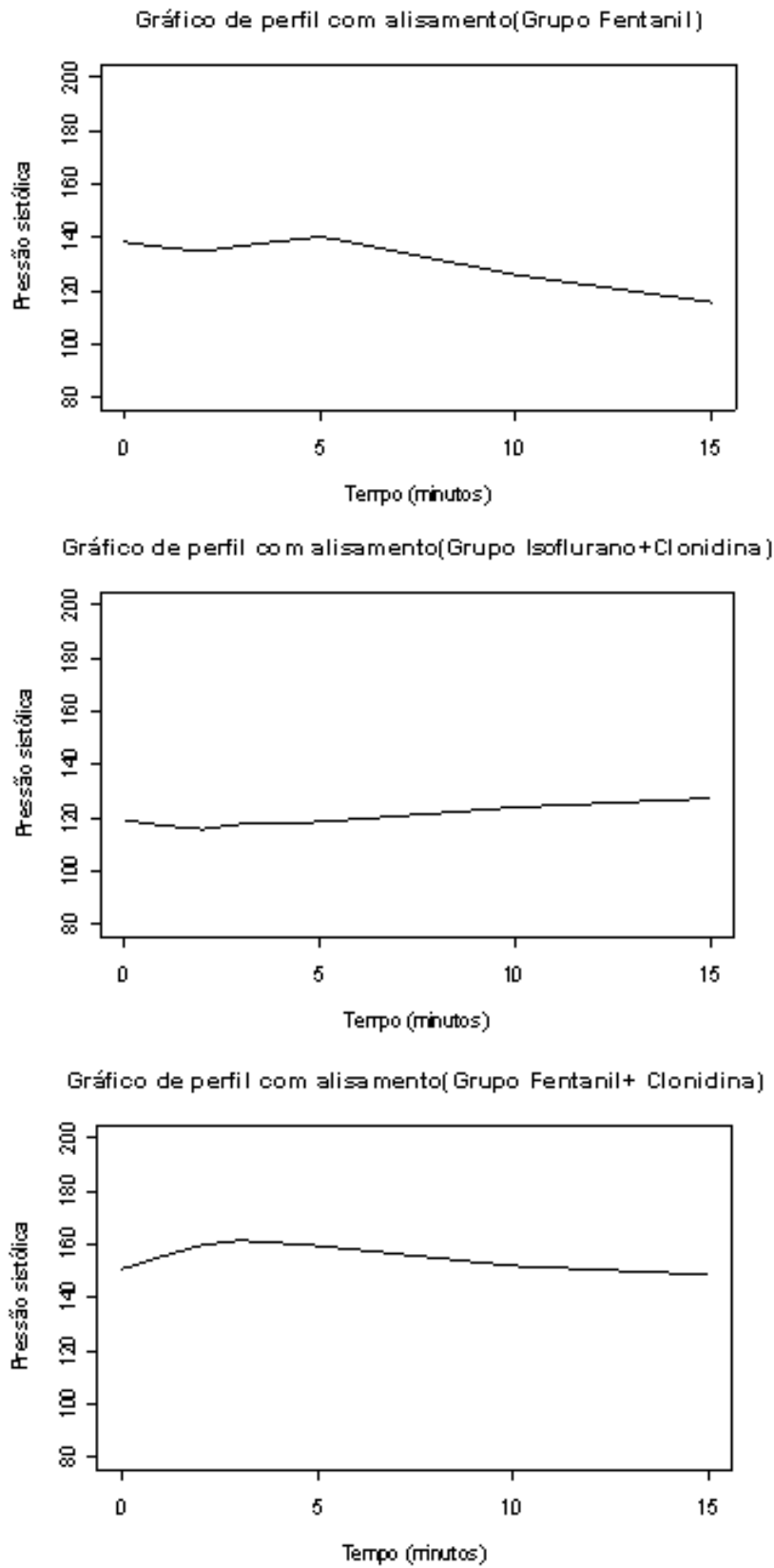


Figura 10: Perfis com alisamentos da pressão sistólica por grupo.

4.3 Fluxo Coronariano

4.3.1 Análise descritiva

Os resultados descritivos referentes à variável Fluxo Coronário encontram-se na Tabela 5. Como exemplo de interpretação, nota-se que para o tempo zero o fluxo coronário é de, em média, 17,1 unidades e o desvio-padrão é igual a 2,6. O menor valor encontrado para este mesmo tempo foi 10 e o maior 21,5. Observa-se ainda que 25% dos ratos possui valores abaixo de 15,6 (1º quartil), 50% abaixo de 17 (mediana) e 75% abaixo de 19 (3º quartil).

Tabela 5: Descrição do Fluxo Coronário por Tempo.

Tempo	Média	Desvio-padrão	1º quartil	Mediana	3º quartil	Mínimo	Máximo
0	17,1	2,6	15,6	17,0	19,0	10,0	21,5
1	14,1	3,4	11,6	15,0	16,5	7,0	21,0
2	15,1	3,2	13,0	16,0	16,9	8,0	21,0
3	15,2	2,2	14,0	15,8	16,0	9,0	20,0
5	15,5	2,1	14,0	16,0	17,0	9,5	19,0
10	15,1	2,8	12,5	15,3	17,0	8,0	20,0
15	14,4	3,2	12,0	15,0	16,0	7,0	21,0

Os resultados na Tabela 5 estão ilustrados na Figura 11. Verifica-se que os tempos 0 e 3 apresentam valores extremos. A maior variação dos valores do Fluxo Coronário é observada no tempo 2.

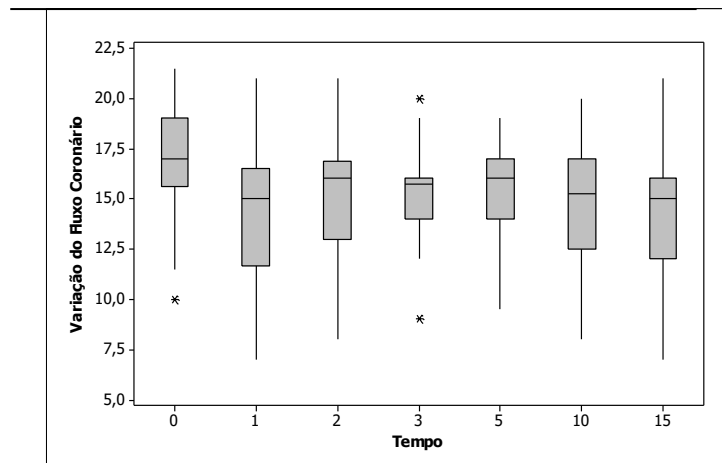


Figura 11: *Box-plot* do Fluxo Coronário por Tempo.

Na Figura 12 é apresentado o acompanhamento do Fluxo Coronário de cada um dos corações isolados avaliados. Não se nota claramente a existência de determinado comportamento ou padrão. Na Figura 13 é apresentado o perfil com alisamento (perfil médio) e nota-se que o fluxo coronário parece diminuir ligeiramente até o tempo 3 e permanecer constante. Deve-se destacar que apenas após a aplicação dos testes estatísticos será possível avaliar se há variação significativa do Fluxo Coronário no decorrer do tempo.

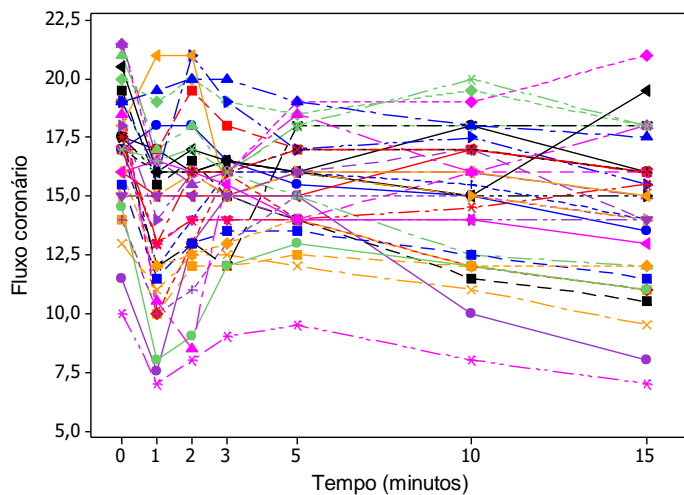


Figura 12: Perfil do fluxo coronário

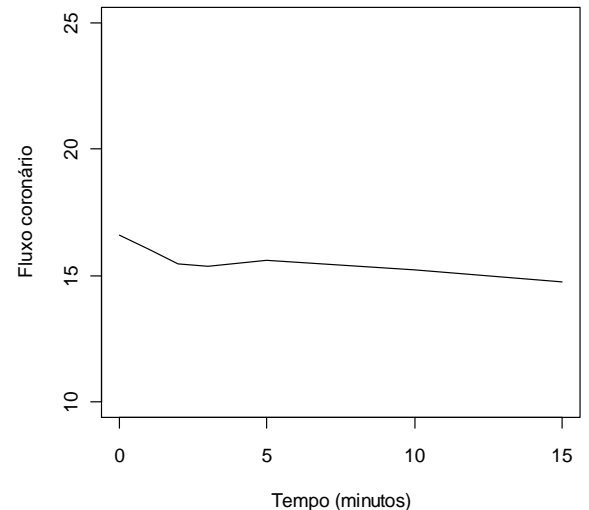


Figura 13: Perfil com alisamento do fluxo

4.3.2 Comparações entre os grupos

Os valores do Fluxo Coronário foram comparados entre os seis grupos em estudo (Controle, Clonidina, Isoflurano, Fentanil, Isoflurano+Clonidina e Fentanil+Clonidina) ao longo do tempo a partir de ajustes de modelos de regressão. Foram realizados seis ajustes de modelos, cada um contendo um grupo como referência e sempre mantendo o indicador de tempo. Estes modelos estão apresentados nas Tabelas de 13 a 18 do Anexo.

A partir destes ajustes, observa-se que o fluxo coronário dos corações isolados varia com o tempo (valor-p=0,002), sendo que a cada aumento de um minuto no tempo observa-se redução (coeficiente negativo) do fluxo coronário.

Avaliando os resultados dos ajustes, considerando um grupo como referência em cada análise, tem-se que:

- a) Grupo de referência: Controle (Tabela 13 do anexo)
 - a. O Fluxo Coronário deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) dos grupos que foram administrados com Clonidina, Isoflurano e Isoflurano+Clonidina.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com a droga Fentanil apresentam fluxo coronário, em média, 4,5 unidades menor (coeficiente negativo) do que os ratos do grupo Controle; aqueles que foram administrados a junção das drogas Fentanil+Clonidina possuem, em média, 2,9 unidades a menos no fluxo coronário que aqueles do grupo Controle.
- b) Grupo de referência: Clonidina (Tabela 14 do anexo)
 - a. O fluxo coronário deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) do grupo controle e dos grupos que foram administrados com Isoflurano, Isoflurano+Clonidina e Fentanil+Clonidina.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com Fentanil têm, em média, 3 unidades a menos de fluxo coronário do que os do grupo Clonidina.
- c) Grupo de referência: Isoflurano (Tabela 15 do anexo)
 - a. O fluxo Coronário deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) do grupo Controle e dos grupos administrados com Clonidina e Isoflurano+Clonidina.
 - b. Os corações isolados do grupo Fentanil têm, em média, fluxo coronário 3,9 unidades a menos que aqueles do grupo Isoflurano; aqueles que foram submetidos

ao tratamento com a junção das drogas Fentanil+Clonidina têm, em média, 2,3 unidades a menos de fluxo coronário que o grupo de referência.

- d) Grupo de referência: Fentanil (Tabela 16 do anexo)
- O fluxo coronário deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) do grupo administrado com Fentanil+Clonidina.
 - Os corações isolados do grupo controle têm fluxo coronário, em média, 4,5 unidades a mais (coeficiente positivo) do que os do grupo Fentanil; o grupo submetido ao tratamento com Clonidina e com a junção das drogas Isoflurano+Clonidina apresentam fluxo, em média, 3 unidades a mais que o grupo Fentanil; os do grupo Isoflurano têm, em média, 3,9 unidades a mais que o grupo de referência.
- e) Grupo de referência: Isoflurano+Clonidina (Tabela 17 do anexo)
- O fluxo coronário deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) do grupo Controle e dos grupos administrados com Clonidina, Isoflurano e Fentanil+Clonidina.
 - Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com Fentanil têm, em média, 3 unidades de fluxo coronário a menos que o grupo Isoflurano+Clonidina.
- f) Grupo de referência: Fentanil+Clonidina (Tabela 18 do anexo)
- O fluxo coronário deste grupo não difere estatisticamente (valor-p > 0,05) dos grupos administrados com Clonidina, Fentanil e Isoflurano+Clonidina.
 - Os corações isolados do grupo Controle têm, em média, 2,9 unidades a mais de fluxo coronário do que aqueles do grupo Fentanil+Clonidina; aqueles submetidos ao tratamento com Isoflurano têm fluxo coronário, em média, 2,3 unidades a mais do que o grupo Fentanil+Clonidina.

Assim, conclui-se que os corações isolados submetidos ao tratamento com Fentanil têm fluxo coronário menor que aqueles dos grupos Controle, Clonidina, Isoflurano e Isoflurano+Clonidina. Verifica-se também que corações isolados administrados com a junção das drogas Fentanil+clonidina têm fluxo coronário menor que aqueles dos grupos Controle e Isoflurano.

Estes resultados são ilustrados na Figura 14

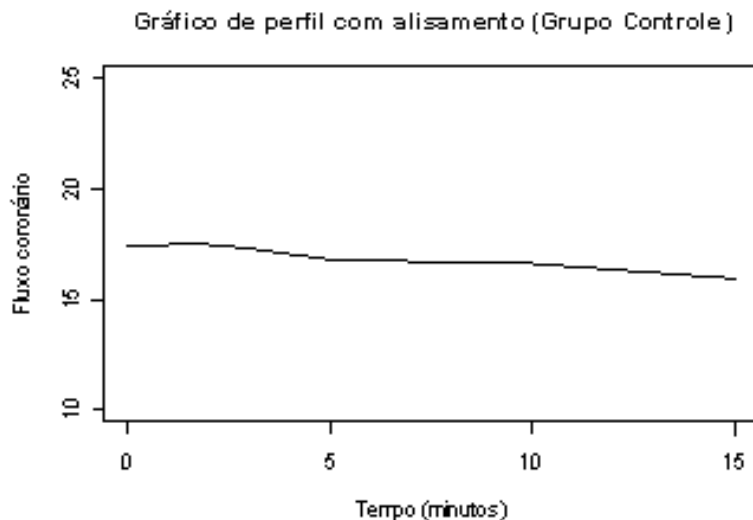


Gráfico de perfil com alisamento (Grupo Clonidina)

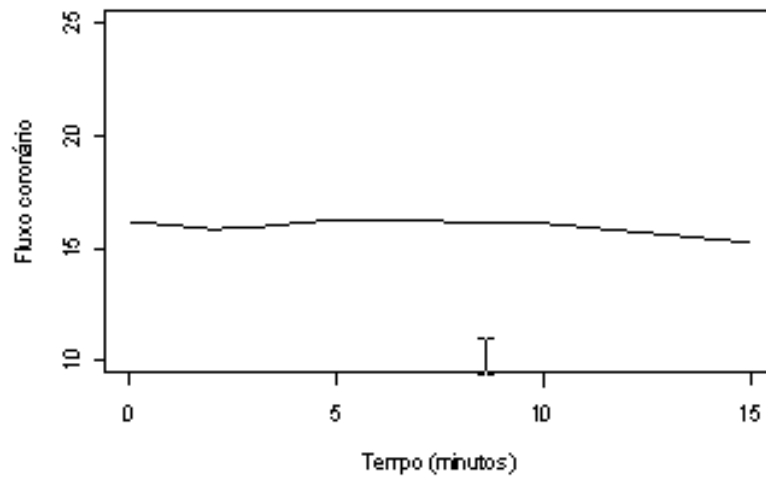


Gráfico de perfil com alisamento(Grupo Isoflurano)

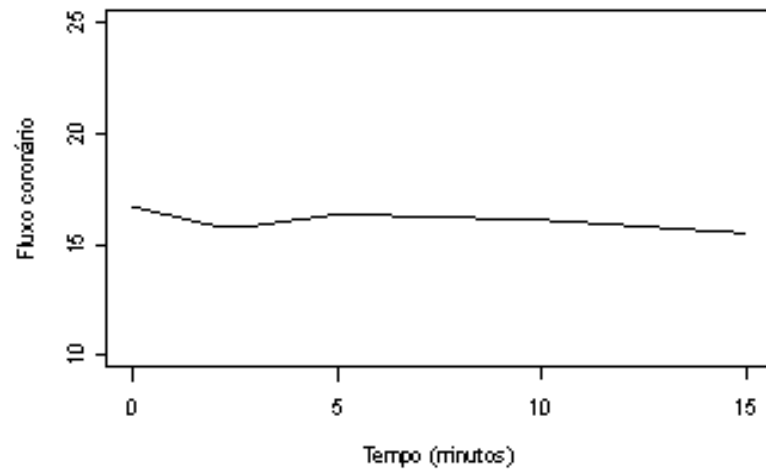
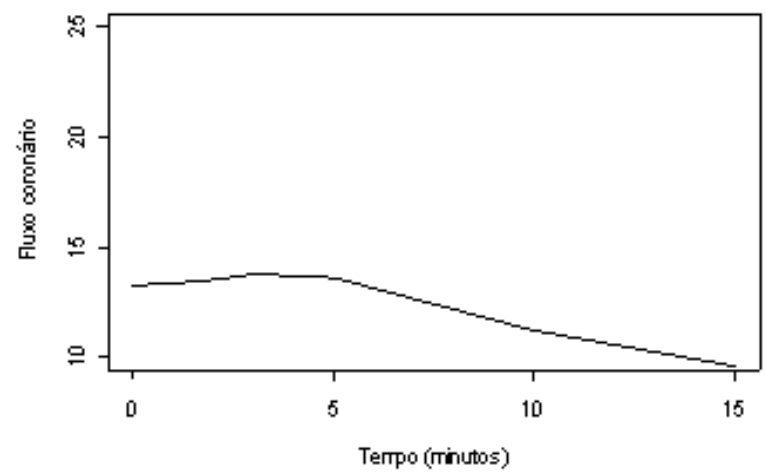


Gráfico de perfil com alisamento(Grupo Fentanil)



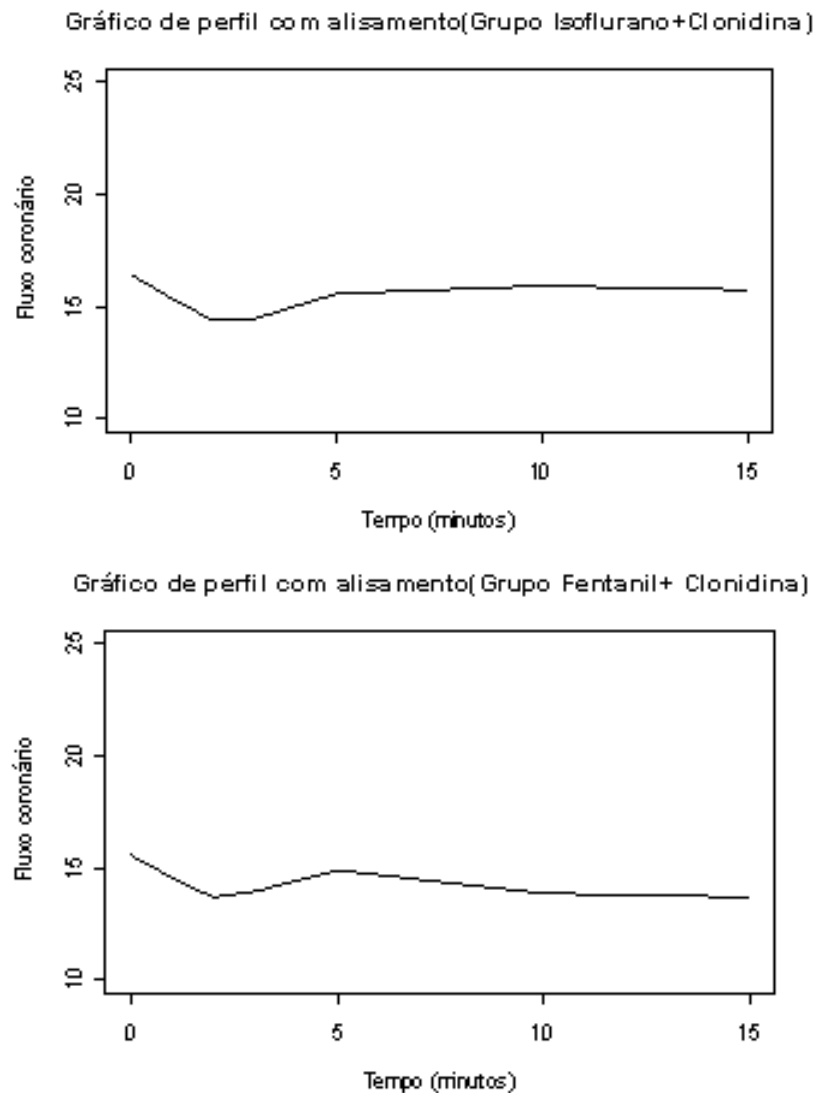


Figura 14: Perfis com alisamentos do fluxo coronário por grupo

4.4 dP/dt

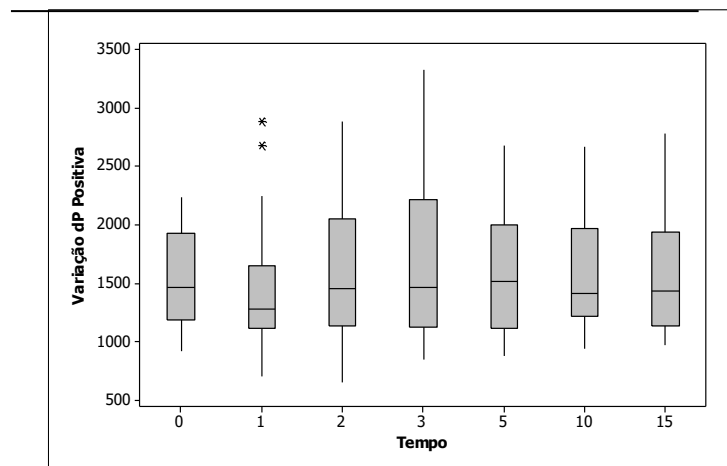
4.4.1 Análise descritiva

Na Tabela 6 são apresentadas as estatísticas descritivas para a dP/dt por momento acompanhado. Nota-se, como exemplo de interpretação, que para o tempo zero a dP/dt média foi de 1.553,6 com um desvio-padrão de 396,1. O menor valor encontrado para este mesmo tempo foi 921 e o maior 2.238. Observa-se ainda que 25% dos dados possuem valores abaixo de 1.183,8 (1º quartil), 50% abaixo de 1.468,5 (mediana) e 75% abaixo de 1.929,3 (3º quartil). Para os demais tempos a forma de interpretar é semelhante.

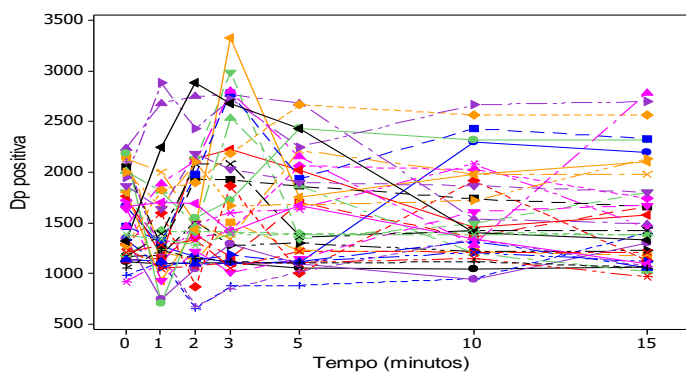
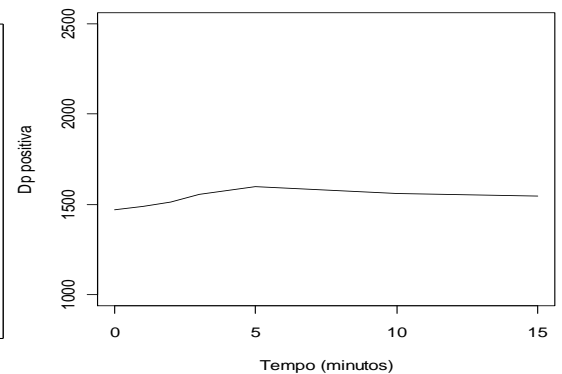
Tabela 6: Descrição do dP/dt por Tempo.

Tempo	Média	Desvio-padrão	1º quartil	Mediana	3º quartil	Mínimo	Máximo
0	1.553,6	396,1	1.183,8	1.468,5	1.929,3	921,0	2.238,0
1	1.410,4	480,0	1.114,0	1.275,0	1.654,5	700,0	2.883,0
2	1.564,6	544,5	1.131,3	1.454,0	2.056,0	657,0	2.883,0
3	1.739,1	692,7	1.127,3	1.465,0	2.215,8	850,0	3.325,0
5	1.608,1	516,4	1.117,0	1.514,0	1.997,3	883,0	2.683,0
10	1.588,9	466,2	1.217,0	1.415,0	1.965,8	942,0	2.667,0
15	1.593,6	512,7	1.137,5	1.435,0	1.937,3	967,0	2.783,0

Os resultados da Tabela 6 estão ilustrados na Figura 15. Observa-se que o tempo 1 apresenta dois valores extremos, ou seja, valores muito diferentes e maiores que as outras observações (*outliers*).

Figura 15: Box-plot da dP/dt por Tempo.

A Figura 16 tem como propósito apresentar o acompanhamento da dP/dt de cada um dos corações isolados avaliados. Não se nota claramente a existência de determinado comportamento ou padrão. Na Figura 17 é apresentado o perfil com alisamento (perfil médio) e observa-se que a dP/dt parece aumentar ligeiramente até o tempo 5 e permanecer constante. Deve-se destacar que somente após a aplicação dos testes estatísticos será possível avaliar se há variação da dP/dt no tempo.

Figura 16: Perfil da dP/dt .Figura 17: Perfil com alisamento da dP/dt .

4.4.2 Comparações entre os grupos

Os valores da dP/dt foram comparados entre os seis grupos estudados (Controle, Clonidina, Isoflurano, Fentanil, Isoflurano+Clonidina e Fentanil+Clonidina) ao longo do tempo a partir de ajustes de modelos de regressão. Foram realizados seis ajustes de modelos, cada um contendo um grupo como referência e sempre mantendo o indicador de tempo. Estes modelos estão apresentados nas Tabelas de 19 a 24 do Anexo.

A partir destes ajustes, observa-se que a dP/dt não varia com o tempo (valor- $p=0,399$, maior que 0,05), ou seja, não há associação entre a alteração das medidas da dP/dt e o tempo.

Avaliando os resultados dos ajustes, considerando em cada análise um grupo como referência, tem-se que:

- a) Grupo de referência: Controle (Tabela 19 do anexo)
 - a. A dP/dt deste grupo não difere estatisticamente (valor- $p > 0,05$) dos grupos que foram administrados com Clonidina, Isoflurano, Fentanil, Isoflurano + Clonidina.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com a droga Fentanil+Clonidina possuem, em média, 730,0 unidades a mais (coeficiente positivo) na dP/dt que aqueles do grupo controle.
- b) Grupo de referência: Clonidina (Tabela 20 do anexo)
 - a. A dP/dt deste grupo não difere estatisticamente (valor- $p > 0,05$) do grupo Controle e dos grupos administrados com as drogas Isoflurano, Fentanil e Isoflurano+Clonidina.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com a junção das drogas Fentanil+Clonidina têm, em média, 697 unidades de dP/dt a mais que o grupo Clonidina.
- c) Grupo de referência: Isoflurano (Tabela 21 do anexo)
 - a. A dP/dt deste grupo não difere estatisticamente (valor- $p > 0,05$) do grupo controle e dos grupos administrados com Clonidina, Fentanil e Isoflurano+Clonidina.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com a junção das drogas Fentanil+Clonidina têm, em média, 480,3 unidades a mais de dP/dt que os do grupo Isoflurano.
- d) Grupo de referência: Fentanil (Tabela 22 do anexo)
 - a. A dP/dt deste grupo não difere estatisticamente (valor- $p > 0,05$) do grupo controle e dos grupos administrados com Clonidina, Isoflurano e Isoflurano+Clonidina.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com a junção das drogas Fentanil+Clonidina possuem, em média, 562,8 unidades a mais na dP/dt do que os do grupo Fentanil.
- e) Grupo de referência: Isoflurano+Clonidina (Tabela 23 do anexo)
 - a. A dP/dt deste grupo não difere estatisticamente (valor- $p > 0,05$) do grupo Controle e dos grupos administrados com Clonidina, Isoflurano e Fentanil.
 - b. Os corações isolados que foram submetidos ao tratamento com a junção das drogas Fentanil+Clonidina têm, em média, 745 unidades de dP/dt a mais que o grupo Isoflurano+Clonidina.
- f) Grupo de referência: Fentanil+Clonidina (Tabela 24 do anexo)

- a. Os corações isolados do grupo controle têm, em média, 730,3 unidades a menos de dP/dt do que aqueles do grupo Fentanil+Clonidina; aqueles que foram submetidos ao tratamento com a droga Clonidina possuem, em média, 697 unidades a menos na dP/dt que os do grupo Fentanil+Clonidina; os corações isolados submetidos ao tratamento com Isoflurano têm, em média, menos 480,3 unidades de dP/dt que os os corações isolados do grupo Fentanil + Clonidina; aqueles do grupo Fentanil têm, em média, 562,8 unidades a menos na dP/dt que os os corações isolados do grupo de referência; os corações isolados do grupo Isoflurano+Clonidina têm, em média, 745 unidades a menos de dP/dt que o grupo Fentanil+Clonidina.

Assim, conclui-se que os corações isolados submetidos ao tratamento com Fentanil+Clonidina têm, em média, dP/dt maior do que os demais grupos. Estes resultados são ilustrados na Figura 18.

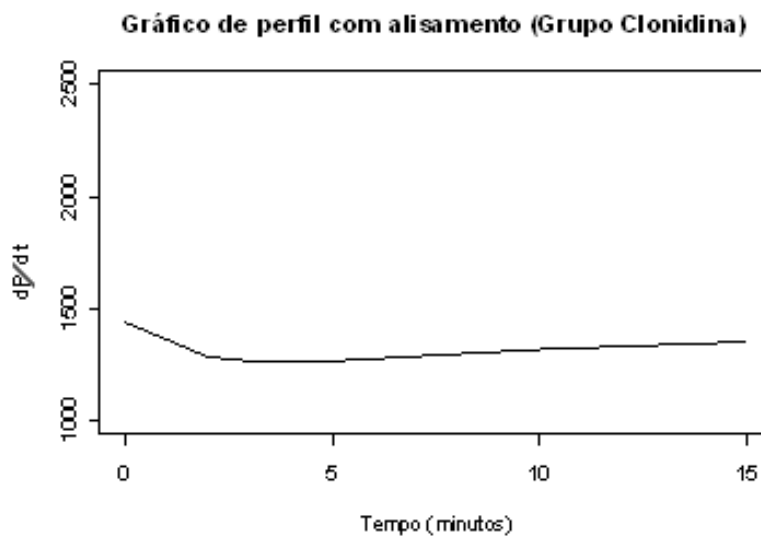
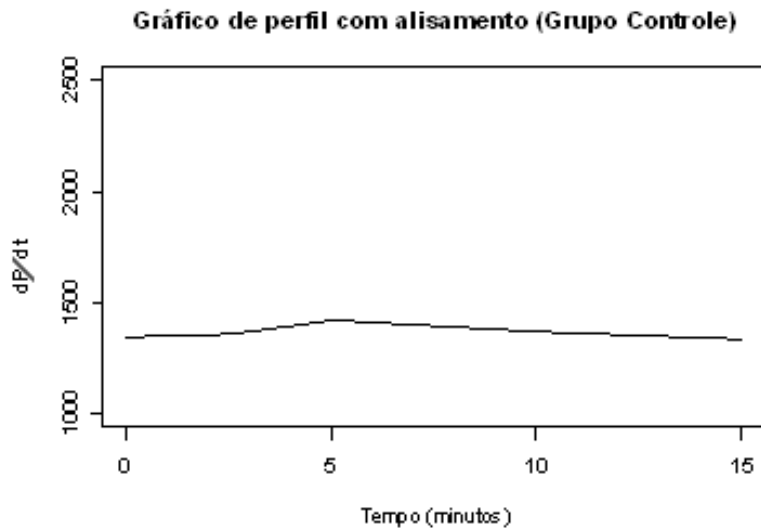


Gráfico de perfil com alisamento (Grupo Isoflurano)

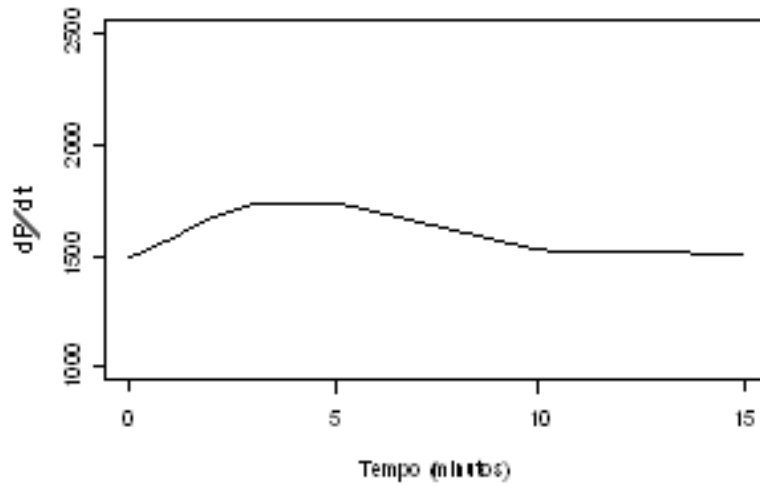


Gráfico de perfil com alisamento (Grupo Fentanil)

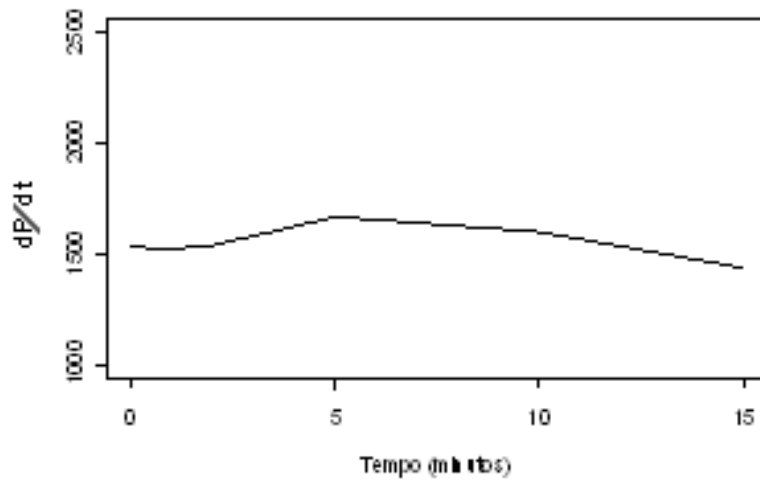
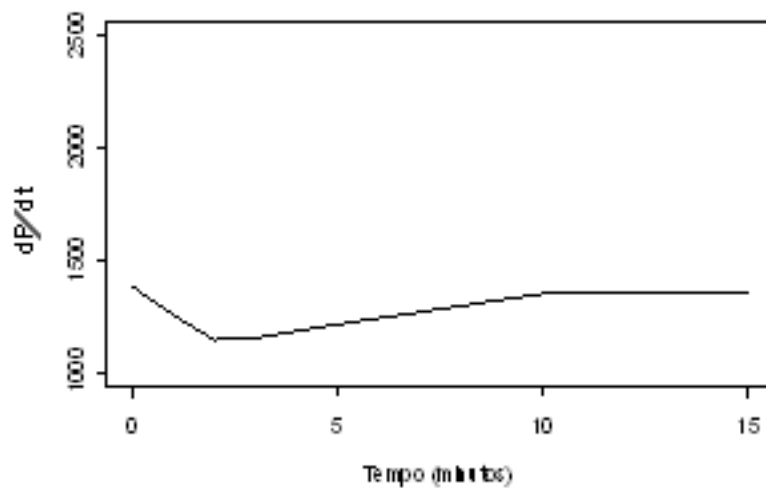


Gráfico de perfil com alisamento (Grupo Isoflurano+Clonidina)



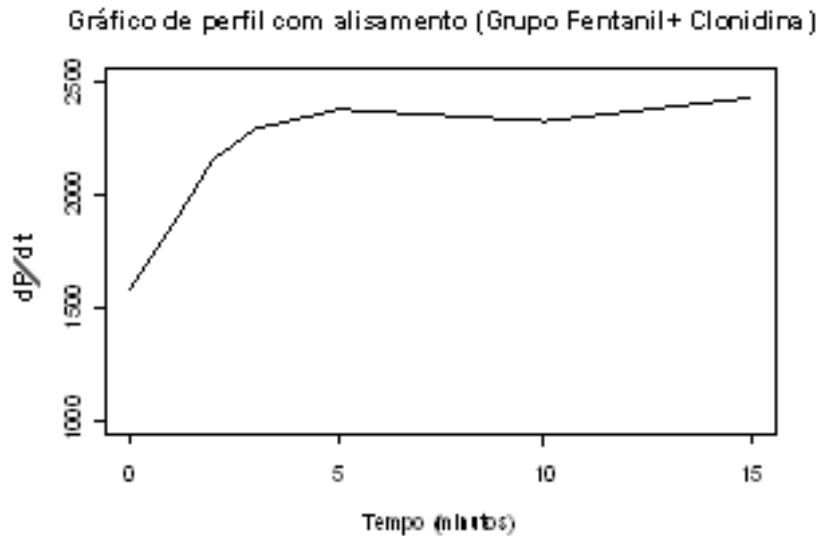


Figura 18: Perfis com alisamentos da dP/dt por grupo

5 DISCUSSÃO

As diferentes agressões que o paciente pode sofrer têm como mecanismo reflexo a produção de adrenalina em larga escala. A adrenalina atua nos receptores adrenérgicos, potencializando a excitação simpática e levando à nova liberação de adrenalina. O ponto máximo de estimulação adrenérgica é também conhecido como “Reação de Cannon”¹⁴³ ou “Fly or Fight Situation”. Neste estado, a vasoconstrição periférica leva a palidez acentuada devido ao desvio de sangue para os músculos e encéfalo. Há aumento do débito cardíaco, fundamentalmente pela taquicardia reflexa e liberação de catecolaminas endógenas. No sistema respiratório, observa-se broncodilatação e taquipnéia para facilitar a oxigenação sanguínea. Esta reação é sistêmica e está igualmente presente antes, durante e depois das operações cirúrgicas, sendo mediada pela “Formação Reticular”.

A formação Reticular é composta por uma série de neurônios distribuídos esparsamente no tronco encefálico e constitui uma das estruturas encefálicas mais antigas cuja função primordial é alertar o animal na evidência do perigo, Sua principal função é manter o animal alerta para fugir, utilizando o Sistema de Ativação Reticular Ascendente, conhecido como SARA, ou seja, o sistema que coloca o cérebro em alerta. Um dos núcleos da Formação Reticular está especialmente envolvido nesta tarefa, o “Locus Ceruleus”. Localizado no assoalho do IV ventrículo, esta estrutura tem a maior concentração de células liberadoras de adrenalina do encéfalo, sendo capaz de modular o nível de consciência através de grande quantidade de receptores alfa-2 adrenérgicos.^{18,144}

Estes receptores são normalmente ocupados pela adrenalina, mas a clonidina também é capaz de ocupá-los com uma seletividade 200 vezes maior que a adrenalina¹⁸. Desse modo a clonidina pode impedir a ação da adrenalina, bloqueando o simpático e diminuindo o stress. O bloqueio simpático diminui a ansiedade, com redução da concentração plasmática de adrenalina perioperatória. Este conjunto de fatores cria condições hemodinâmicas favoráveis como atenuação da resposta simpática e melhora do suprimento de oxigênio ao miocárdio.

Os dados expostos mostram que agindo centralmente a clonidina pode proteger o coração. No entanto, existem ainda muitas dúvidas sobre esses efeitos, principalmente com relação ao seu local de ação. A bradicardia subsequente ao uso da clonidina pode ser devida à ação central, mas pode também ser resultado de um efeito direto sobre o coração. De acordo com Badoer e cols.⁶⁵ e De Jonge e cols.⁶⁶ a clonidina reduz o valor normal em torno do qual a

pressão arterial é habitualmente mantida. Estes autores consideram que a bradicardia comumente vista após a administração de alfa-2adrenérgicos pode ocorrer pela ação simpaticolítica destes agentes, levando a aumento da atividade vagal. Consideram ainda como resultado da redução pré-sináptica de liberação de noradrenalina ou ainda devido à ação parassimpaticomimética direta. Angus e cols.⁶⁷ acreditam que os receptores alfa-2 adrenérgicos liberam um fator relaxante no endotélio, mas que seus efeitos sobre os vasos coronários humanos ainda não são conhecidos. Nakane e cols.⁶⁸ investigaram as respostas aos alfa-adrenérgicos em coronárias isoladas de cães com método de cânula inserida e relataram que a clonidina produziu leve vasoconstrição, não relacionada à dose, e vasodilatação com doses extremamente grandes.

Recentemente, pesquisadores têm achado receptores alfa-2adrenérgicos em tecidos cardíacos. Sohngen e cols.⁶⁹ estudando cães anestesiados e pré-tratados com propranolol para bloquear os beta-adrenérgicos, descreveram vasodilatação coronária induzida pela clonidina, sugerindo a sua ação direta sobre os receptores alfa-2 das coronárias. Em estudo com corações isolados de ratos, Mukaddam-Daher e cols.⁷⁰ demonstraram que a clonidina age diretamente no coração reduzindo o fluxo coronário durante bradicardia. Akers e cols.⁷¹ relataram que a administração de clonidina reduziu significativamente a liberação cardíaca de norepinefrina.

Quanto ao isoflurano os estudos mostram, em sua maioria, um efeito cardioprotetor. Tarnow e cols.⁸⁹ relataram que a frequência cardíaca foi acentuadamente estável sob anestesia com isoflurano. Rivenes e cols.⁷⁸ estudando pacientes portadores de cardiopatias congênitas, mostraram os efeitos cardioprotetores do isoflurano com preservação dos índices cardíacos e da contratilidade miocárdica em valores basais. Crystal⁷⁹ relatou que o efeito vasodilatador coronário do isoflurano foi consideravelmente maior que o do enflurano, halotano, sevoflurano e desflurano e Coetzee e cols.⁸⁰ estudando corações isolados de ratos submetidos à cardioplegia e reperfusão, também relatam um efeito cardioprotetor do Isoflurano. Agnew e cols.⁸¹ relatam que o isoflurano protege o miocárdio, limitando áreas isquêmicas e melhorando a recuperação funcional. Joas e Stevens⁸² e também Johnston e cols.⁸³ disseram que a maior vantagem do isoflurano é que ele não sensibiliza o miocárdio para as doses clínicas das catecolaminas. São necessárias doses 3 a 5 vezes maiores de adrenalina para produzir arritmias com isoflurano, quando comparado ao halotano e Homi e cols.⁸⁴ relataram estabilidade do ritmo cardíaco, mesmo na presença de mudanças na PCO₂. Linde e cols.⁸⁵ relataram que o isoflurano mostrou ser uma droga segura especialmente em pacientes idosos. O débito cardíaco foi mantido melhor com isoflurano que com halotano ou enflurano.^{78,86,87} A frequência cardíaca foi acentuadamente estável sob anestesia com isoflurano, tendo sido mantida mesmo em pacientes com idade avançada.^{88,89,90}

Em relação ao fentanil, Stanley e cols.¹⁴⁵ observaram bradicardia com altas doses (20 a 100µg/kg) e nenhuma mudança desta variável com doses baixas deste fármaco (10 a 20mcg/kg). Valverde e cols.¹⁴⁶ registraram diminuições transitórias do ritmo cardíaco, com repercussões clínicas importantes, após administração de fentanil. Segundo Royster e cols.¹⁴⁷ o fentanil pode afetar o sistema de condução do coração em doses de 100 a 400µg/kg. Em cães anestesiados com pentobarbital, houve aumento do tempo de condução do nó AV e refratariedade ventricular, provavelmente mediados por estimulação vagal. Latson e Lappas¹⁴⁸ reportaram um caso de aumento do intervalo PR e um bloqueio de segundo grau transitório, durante administração de fentanil, num paciente com bloqueio AV de primeiro grau preexistente.

Na atual pesquisa, a clonidina e o isoflurano, usados isoladamente, não determinaram nenhuma alteração na frequência cardíaca, em relação ao Grupo Controle, em nenhum dos tempos estudados. O uso do fentanil diminuiu rapidamente a frequência cardíaca, em relação ao Grupo Controle, com recuperação lenta e retorno aos valores anteriores. Todavia, com a associação da Clonidina ao fentanil a recuperação ocorreu mais precocemente, sugerindo

efeito protetor da clonidina sobre o cronotropismo cardíaco. Esta recuperação sugere ainda um sinergismo entre os dois fármacos, quando se observa que sua associação teve efeitos diversos daqueles observados quando usados em separado.

Badoer e cols.⁶⁵ observaram redução na pressão arterial, no débito cardíaco e na resistência periférica com o uso da clonidina, provavelmente por diminuição do tônus simpático e aumento na atividade vagal. Segundo estes autores, os potenciais receptores específicos, responsáveis pela ação hipotensiva da clonidina são incertos, bem como a sua localização. Sugerem a possibilidade de a clonidina reduzir o ponto habitual em torno da qual a pressão arterial é normalmente regulada e aumento do ganho dos barorreceptores. Segundo De Jonge e cols.⁶⁶ a hipotensão aguda provocada pela clonidina é, provavelmente, resultado da estimulação de receptores adrenérgicos centrais.

A escolha do isoflurano para pacientes com coronariopatia se deve à sua ação protetora sobre o miocárdio. Stevens e cols,¹⁴⁹ em estudo com voluntários, demonstraram redução da pressão arterial e da resistência vascular periférica, porém, com manutenção do débito cardíaco, garantido pelo aumento da frequência cardíaca. Nos estudos de Shimosato e cols.¹⁵⁰ os mesmos efeitos sistêmicos foram observados, todavia, com aumento significativo no tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, por provável redução na frequência cardíaca.

Os efeitos do fentanil sobre a pressão sistólica não são uniformes, assim, Valverde e cols.¹⁴⁶ ressaltaram diminuição importante pela administração deste fármaco enquanto Silva¹⁵¹ observou que a associação de isoflurano e fentanil foi seguida de depressão da contratilidade miocárdica e aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo.

Na presente investigação, o uso da clonidina, do isoflurano e do fentanil isoladamente não alterou a pressão sistólica, em relação ao controle. A associação clonidina+isoflurano determinou diminuição da pressão sistólica, em relação ao controle e em relação ao uso isolado do isoflurano. Quando a clonidina foi associada ao fentanil houve aumento da pressão sistólica, em relação ao uso isolado da clonidina e em relação ao uso isolado do fentanil. Estes resultados mostram que a clonidina pode potencializar o isoflurano e o fentanil, visto que estas associações mostram resultados diferentes dos apresentados por aquelas drogas, quando usadas isoladamente. Os resultados mostram, por outro lado, que estes fármacos podem atuar diretamente sobre o coração, quando em associação, devido ao fato de a pesquisa ter sido realizada com corações isolados, ou seja, destituídos de qualquer ligação com o sistema nervoso central.

Em relação aos efeitos da clonidina sobre o fluxo coronariano, os resultados não são concordantes, muito provavelmente pela falta de uniformidade no desenho dos diferentes estudos. Assim, Kakihana e cols.⁶³ relataram aumento da resistência vascular coronária em função de vaso espasmo, Sohngen e cols.⁶⁹ descreveram vasodilatação coronária e Chlopicki e cols.¹⁵² afirmaram que o papel dos receptores alfa-2 no leito coronário ainda não está esclarecido.

Regitz e cols.¹⁵³ descreveram auto-regularão dos receptores beta nos corações denervados e Finkel e cols.¹⁵⁴ sugeriram que o mesmo fenômeno pode acontecer com os receptores alfa-2adrenérgicos. Young e cols.¹⁵⁵ relataram achados bioquímicos e fisiológicos que apóiam o conceito de que os vasos coronarianos maiores são regulados por ambos os receptores alfa-1 e alfa-2.

Crystal⁷⁹ e Coetzee e cols,⁸⁰ descrevem o isoflurano como droga que pode proteger o coração devido ao seu efeito vasodilatador coronário e Agnew e cols,⁸¹ relataram que o isoflurano protege o miocárdio, limitando áreas isquêmicas e melhorando a recuperação funcional.

Em relação à participação do fentanil sobre o fluxo coronário as informações são controversas e as possíveis interpretações se apóiam na dificuldade de comparação dos diferentes estudos. Kato e cols.¹⁵⁶ e depois Kato e Foex.¹⁵⁷ observaram que o fentanil protege

o miocárdio em casos de infarto com limitação da área de isquemia mediada por receptores opióides. Moore e cols.¹⁵⁸ descreveram que a ação do fentanil sobre o fluxo coronariano é pouco conhecida, existindo relatos de isquemia miocárdica intra-operatória por provável vaso espasmo. Os autores acreditam que, em baixas concentrações plasmáticas, há vasodilatação coronária e sistêmica e que, em altas doses, há intensa vasoconstrição coronária e sistêmica.

No estudo atual, o uso isolado da clonidina e do Isoflurano não alterou o fluxo coronariano, em relação ao Controle, em nenhum dos tempos pesquisados. O Fentanil, usado isoladamente, determinou queda importante e imediata do fluxo coronariano, em relação ao Controle, que se acentua gradativamente até o final da pesquisa. Quando a Clonidina foi associada ao Fentanil esta queda se mantém porém menos acentuada que aquela ocorrida com o fentanil isoladamente. Estes resultados mostram uma acentuada tendência de queda do fluxo coronariano com o uso do Fentanil que, no entanto, é atenuada com a associação da clonidina. Esta associação evita que o fluxo coronariano caia demasiadamente, quando comparado ao controle. Os dados mostram proteção miocárdica da clonidina quando atenua a diminuição do fluxo coronário determinada pelo fentanil.

Os trabalhos relacionados ao comportamento da contratilidade miocárdica com o uso da clonidina geralmente apontam para a diminuição do inotropismo. Hermler e cols.¹⁵⁹ relatam diminuição do tempo de contração isovolumétrica ventricular e aumento do período de pré-ejeção e Hamilton,¹⁶⁰ apesar de relatar diminuição significativa da contratilidade com os alfa-2 adrenérgicos, aponta a clonidina como droga isenta de efeitos colaterais sobre o coração.

Quanto ao isoflurano os resultados são mais uniformes e sugerem diminuição do inotropismo e do cronotropismo.^{87,150,161} Kemmotsu e cols.⁹¹ estudaram músculos papilares de felinos e descreveram efeitos depressores “in vitro” com o isoflurano. Relataram redução na frequência e na força contrátil dose dependente e afirmam que o efeito foi mais evidente em músculos retirados de corações com insuficiência cardíaca congestiva provocada artificialmente. Merim⁹³ descreveu que o isoflurano reduziu a primeira derivada de pressão ventricular esquerda em função do tempo (dP/dt), porém, com manutenção do débito pela diminuição da frequência cardíaca e vasodilatação. Hamm e cols,¹⁶² relataram que o isoflurano, em combinação com o fentanil, preserva a contratilidade miocárdica.

Na atual pesquisa a clonidina, o isoflurano o fentanil e a associação clonidina+isoflurano não tiveram nenhuma influência sobre a contractilidade miocárdica, em relação ao Grupo Controle. A associação clonidina+fentanil, no entanto, determinou aumento imediato e acentuado da dP/dt, em relação ao grupo Controle. Esta elevação persistiu em todos os tempos da pesquisa. Estes dados evidenciam uma potencialização recíproca entre os fármacos Clonidina e Fentanil visto que nenhum deles foi capaz de determinar estes efeitos, quando usados separadamente.

Os resultados obtidos e as conclusões referem-se única e exclusivamente à amostra estudada e suas extensões para humanos devem respeitar as diferenças entre as duas espécies. Devem ser considerados como limitações da pesquisa: a agressão cirúrgica imposta aos corações estudados e também as condições artificiais em que foram perfundidos. Por fim, devem ser levados em conta o tamanho da amostra e o fato de ter sido estudada apenas uma espécie.

Respeitadas as limitações da presente investigação pode-se concluir, com base nos resultados obtidos, que a clonidina, quando usada isoladamente, parece não exercer efeito significativo no comportamento hemodinâmico dos corações isolados de rato. No entanto, quando utilizada em associação com o isoflurano ou o fentanil, foi capaz de potencializar ou atenuar os efeitos destes fármacos, exercendo aparente efeito protetor sobre o coração.

6 CONCLUSÃO

Após análise dos dados, pode-se concluir que:

1. A clonidina isolada não interferiu em nenhum dos parâmetros estudados.
2. Quando a clonidina foi associada ao isoflurano, esta associação diminuiu a pressão sistólica em relação ao controle.
3. Quando a clonidina foi associada ao fentanil, esta associação diminuiu a frequência cardíaca, diminuiu o fluxo coronariano e aumentou a contratilidade miocárdica (dP/dt) em relação ao controle. Esta associação também foi capaz de aumentar a pressão sistólica em relação às utilizações isoladas da Clonidina e do Fentanil.
4. Os efeitos observados foram diretos sobre o coração, considerando que o mesmo não tinha nenhuma ligação com o sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS

1. Paris PM, Weiss LD – Narcotic Analgesics: The pure agonists. In: Pain Management in Emergency Medicine. Ed. Apleton & Lange Norwalk, USA 1988.
2. Bowman WC, Rand MJ – Drugs used to relieve pain. In: textbook of Pharmacology. Ed. Oxford, Blackwell 1980.
3. Haroun-Bizri S, Khoury SS, Imad RC, Kassas CM, Baraka A – Does isoflurane optimize myocardial protection during cardiopulmonary bypass? Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2001; 15: 418-421.
4. Chiari PC, Bienengraeber MW, Pagel OS - Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. Anesthesiology 2005; 102: 102 – 109.
5. Lunn JK, Stanley TH, Webster LR, Eisele J, Woodward A – High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: Plasma fentanyl concentration and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. Anesth Analg 1979; 58: 390–395.
6. Ruggiero A, Barone G, Liotti L, Ciaretti A, Lazzareschi, Riccardi R – Safety and efficacy of fentanyl administered by patient-controlled analgesia in children with cancer pain. Supportive Care in Cancer 2006; 15(5): 569-573.
7. Mizobe T, Nakajima Y, Sunaguchi M, Ueno H, Sessler DI – Clonidine produces a dose-dependent impairment of baroreflex-mediated thermoregulatory responses to positive end-expiratory pressure in anaesthetised humans. Br J Anaesth. 2005; 94(4): 536-541.
8. Hou R H, Freeman C, Langley R W, Szabadi E – Does modafinil activate the locus coeruleus in man? Comparison of modafinil and clonidine on arousal and autonomic functions in human volunteers. Psychopharmacology 2005;181(3):537-49.

9. Kamisaki Y, Ishikawa T, Takao Y, Omodani H, Kuno N, Itoh T – Binding of [³H]p-aminoclonidine to two sites, alpha 2-adrenoceptors and imidazoline binding sites: distribution of imidazoline binding sites in rat brain. Department of Clinical Pharmacology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan. *Brain Research* 1990; 514: 15-21.
10. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. – Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999; 54: 146–165.
11. El-Ayoubi R, Gutkowska J, Regunathan S, Mukaddam-Daher S – Imidazoline Receptors in the Heart: Characterization, Distribution, and Regulation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2002; 39: 875–883.
12. Paalzow L – Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1974; 26: 361-3.
13. Fields HL, Basbaum AI – Brainstem control of spinal neurones. *Annual Review of Physiology* 1978; 40: 217-48.
14. Marwaha J, Kehne JH, Commissaris RL, Lakoski J, Shaw W, Davis M – Spinal clonidine inhibits neural firing in locus coeruleus. *Brain Research* 1983; 276: 379-82.
15. Alojado ES, Ohta Y, Kemmotsu O – The effect of clonidine on the activity of neurons in the rat dorsal raphe nucleus in vitro. *Anesthesia and Analgesia* 1994; 79: 257-60.
16. Jones SL, Gebhart GF – Characterization of coeruleus inhibition of the nociceptive tail-flick reflex in the rat: mediation by spinal 2-adrenoreceptor. *Brain Research* 1986; 364: 315-30.
17. Webster J, Koch HF – Aspects of tolerability of centrally acting antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 (3): 49-54.
18. Mizobe T, Maghsoudi K, Sitwala K, Tianzhi G, Ou J, Maze M – Antisense technology reveals the alpha2A adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidina, in the locus coeruleus of the rat. *J Clin Invest* 1996; 98(5): 1074-1075.
19. Aston-Jones G, Ennis M, Pieribone VA, Nicoll WT, Shipley MT – The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* 1986; 234: 734-737.
20. Wang WZ, Wang LG, Gao L, Wang W – Contribution of AMPA/kainate receptors in the rostral ventrolateral medulla to the hypotensive and sympathoinhibitory effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293(3): 1232–8.
21. Stähle H – A historical perspective development of clonidine. *Best practice and research Clinical Anesthesiology* 2002; 2(14): 237-246.
22. Carabine UA, Wright PMC, Moore J – Preanaesthetic medication with clonidine: a dose response study. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 79-83.

23. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao H, Yaku H, Obara H – Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993; 79: 926-31.
24. Doak GJ, Duke PC – Oral clonidine premedication attenuates the haemodynamics effects associated with ketamine anaesthetic induction in human. *Can J Anaesth.* 1993; 40: (7) 612-618.
25. Flacke JW, Bloor BC, Flacke, Wong d, Dazza S, Stead SW, Laks H – Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 909-17.
26. Tazeroualti N, De Groote F, De Hert S, De Ville, Dierrick A, Van der Linde P – Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. A prospective, randomized, controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98(5): 667-671
27. Gold MS, Pottash AL, Sweeney DR, Kleber HD – Efficacy of clonidine in opiate withdrawal: a study of thirty patients. *Drug and Alcohol Dependence* 1980; 6: 201-208.
28. Ashton H – Benzodiazepine withdrawal. Outcome in 50 patients. *British Journal of Addiction* 1987; 82: 665-71.
29. Cusman Jr P – Clonidine and alcohol withdrawal advances. *Alcohol & Substance Abuse* 1987; 7:17-28.
30. Braz LG, Navarro LHC, Braz JRC, Silva UT, Yamaguti FA, Cristovan JC - Clonidina como Droga Adjuvante no Tratamento da Síndrome da Abstinência Alcoólica em Unidade de Terapia Intensiva. *Relato de Caso. Ver Bras Anesthesiol* 2003; 6: 802–807.
31. Davison R, Kaplan K, Fintel D, Parker M, Anderson L, Haring O – The effect of clonidine and the cessation of cigarette smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1988; 44: 265-7.
32. Glassman AH, Alexander H, Jackson WK, Walsh BT, Roose SP – Cigarette craving, smoking withdrawal, and clonidine. *Science* 1984; 226: 864-6.
33. Zubenko GS, Cohen BM, Lipinski JF, Jonas JM – Clonidine in the treatment of mania and mixed bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 1984; 141: 1617-1618.
34. Topka H – Diagnosis and treatment of tics. *MMW Fortschritte der Medizin* 2007; 149(2): 4-7.
35. Fankhauser MP, Karumanchi VC, German ML, Yates A, Karumanchi SD – A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *Clin Psychiatry* 1992; 53(3): 77-82.

36. Malviya S, Voepel-Lewis T, Ramamurthi RJ, Burke C, Tait AR – Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Paediatric Anaesthesia* 2006; 16(5): 554-9.
37. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H – The efficacy of clonidine for reducing perioperative haemodynamic changes and volatile anaesthetic requirements in children. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 1996; 40 (6): 746-751.
38. Jerussi TP, Capacchione JF, Benvenga MJ – Reversal of opioid-induced muscle rigidity in rats. Evidence for [alpha]-2-adrenergic involvement. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1987; 28: 283-9.
39. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN – Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings* 2001; 14: 13-21
40. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen, Heikkila H, Perttila J, Salmenpera M, Valtonen M, Aantaa R, Kallio A – Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997; 86: 331-345.
41. Roizen MF – Should we all have a sympathectomy at birth or at least preoperatively. *Anesthesiology* 1988; 68: 482-4.
42. Motsch J – Management of the cardiac risk patient. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2000; 14(2): 369-380.
43. Forest A, Massari FM, Lotto A – Hemodynamic effects of clonidine in patients with acute myocardial infarction complicated by hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1986; 8(3): 30-32.
44. Kulka PJ, Tryba M, Zenz M – Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 80: 263-8.
45. Zochowski RJ, Sedek G, Wajszczuk WJ, Kantrowitz A, Rubenfire M – Value of epicardial Q and R wave mapping in comparison with the Standard ST segment mapping in experimental myocardial injury. *Cardiovasc Res Forum* 1975; 5: 62-63.
46. Zochowski RJ, Lada W – Intravenous clonidine in acute myocardial infarction in men. *International Journal of Cardiology* 1984; 6: 189-201.
47. De Kock M, Versailles H, Colinet B, Karthaeuser R, Scholtes JL – Epidemiology of the adverse events occurring during clonidine anesthesia: a prospective open trial of intravenous clonidine. *Journal of Clinic Anesthesia* 1975; 7: 403-410.
48. Honarmand A, Safavi MR – Preoperative oral dextromethorphan vs. clonidine to prevent tourniquet-induced cardiovascular responses in orthopaedic patients under general anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24 (6): 511-515.

49. Thomas MG, Quiroz AC, Rice JC, Sander GE, Giles TD – Antianginal effects of clonidine and myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1986; 8: 69-75.
50. Ceremuzynski L, Zalcska T, Lada W, Zalewski A – Clonidine effect in chronic angina pectoris. Double-blind, crossover trial on 60 patients. *Eur J Cardiol* 1979; 10: 415-427.
51. Bernard JM, Bourreli B, Hommeril. JL, Pinaud M – Effects of oral clonidine premedication and postoperative i.v. infusion on haemodynamic and adrenergic responses during recovery from anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1991; 35: 54-59
52. Laurie B, Charles V – Clonidine Reduces Perioperative Myocardial Ischemia. *CME News FFAFP Anesthesiology* August 2004; 101: 284–293.
53. Kulka PJ, Tryba M, Menzel C, Leurs F, Frankenberg C – Preoperative clonidine improves postoperative renal function in CABG patients. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70 (1): 143.
54. Liepert DM, Townsend GE – Improved hemodynamic and renal function with clonidine in coronary artery bypass grafting. *Anesthesia and Analgesia* 1990; 70: S1-S450.
55. Vanderstapen I, Vandermeersch E, Vanacker B, Mittheussen M, Heijgers P, Van aken H – The effect of prophylactic clonidine on postoperative shivering. A large prospective double-blind study. *Anaesthesia* 2008; 51(4): 351-355.
56. Macintyre PE, Pavlin EG, Dwersteg JF – Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiratory gas exchange in postanaesthesia shivering. *Anesthesia and Analgesia* 1987; 66: 751-755.
57. Flacke JW, Flacke WE – Inadvertent hypothermia: frequent, insidious, and often serious. *Seminars in Anesthesia* 1983; 2: 183-96.
58. Guffin A, Girard D, Kaplan JA – Shivering following cardiac surgery: hemodynamic changes and reversal. *Journal of Cardiothoracic Anesthesia* 1987; 1: 24-8.
59. Delaunay L, Bonnet F, Duvaldestin P – Clonidine decreases postoperative oxygen consumption in patients recovering from general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 397-401
60. Pompermayer K, Maria COS, Josiane F, Pascal B – Cardiovascular Effects of Clonidine-Like Drugs in Pithed Rabbits. *Hypertension* 1999; 34: 1012– 1015.
61. Frye CB, Vance MA – Hypertensive crisis and myocardial infarction following massive clonidine overdose, *Ann Pharmacother* 2000; 34(5): 611–615..
62. Woodman OL – The role of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors in the coronary vasoconstrictor responses to neuronally released and exogenous noradrenaline in the dog. *Naunvn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1987; 336(2):161-168.

63. Kakihana M, Noda H, Ohtsuka S, Sugishita Y, Ito I – Significant role of alpha 2-adrenoceptors in coronary artery spasm. *Jpn Circ J* 1985; 49(1): 108-118.
64. Rosen MR, Weis RM, Danilo P – Effect of alpha-adrenergic agonists and blockers on Purkinje fiber transmembrane potentials and automaticity in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231(3): 566-71
65. Badoer E, Head GA, Korner PI – Effects of intracisternal and intravenous alpha-methyl dopa and clonidine on haemodynamics and baroreceptor-heart rate reflex properties in conscious rabbits. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1983; 5: 760-767
66. De Jonge A, Timmermans PBMWM, Van Zwieten PA – Participation of cardiac presynaptic [alpha]₂ adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology* 1981; 317: 8-1 2.
67. Angus JA, Cocks TM, Satoh K – Alpha 2-adrenoceptors and endothelium-dependent relaxation in canine large arteries. *British Journal of Pharmacology* 1986; 88: 767-77.
68. Nakane T, Chiba S, Tohoku Tohoku – Regional differences of responses to adrenoceptor agonists in isolated and perfused canine coronary arteries. *J Exp Med* 1986;150(2):145-54.
69. Sohngen W, Winbury, MM, Kitzen JM, Ventura A, Lucchesi BR – The mechanism for the clonidine-induced coronary artery dilatation in the canine heart. *Cardiovasc. Pharmacol* 1988; 12(6): 689-700.
70. Mukaddam-Daher S, Menaouara A, Gutkowskaa J – Receptors involved in moxonidine-stimulated atrial natriuretic peptide release from isolated normotensive rat hearts. *European Journal of Pharmacology* 2006; 541(1-2): 73-79.
71. Akers WS, Shah SK, Flynn JD, Apparsundaram S – Effect of Clonidine on Cardiac Norepinephrine Spillover in Isolated Rat Heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2004; 43(6): 830-838.
72. Eger E I II – Isoflurane. *Seminars in Anesthesia. Anesthesiology* 1981; 55: 559-576.
73. Prys-Roberts C – Isoflurane. *Br. J. Anaesth* 1981; 53: 1243–1245.
74. Vitcha JF – A history of forane. *Anesthesiology* 1971; 35: 4–7.
75. Karis JH, O’Neal FO, Menzel DB – Toxicity of ultraviolet (UV) irradiated halothane in mice. *Anesthesiology* 1980; 53(3): S245.
76. Raventos J, Lemon PG – The impurities in fluothane: Their biological properties. *Br. J. Anaesth* 1965; 37: 716–737.
77. Vaughan RW, Sipes IG, Brow BR Jr. – Minireview: Role of biotransformation in the toxicity of inhalation anaesthetic. *Life Sci* 1978; 23: 2447–2462.

78. Rivenes SM., Lewin MB, Stayer SA, Bent ST, Schoenig HM, McKenzie ED, Fraser CD, Andropoulos DB – Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halotane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. *Anesthesiology* 2001; 94: 223–229.
79. Crystal GJ – Direct coronary vasomotor effects of sevoflurane and desflurane in in situ canine hearts. *Anesthesiology* 2000; 92: 1103–1113.
80. Coetzee A, Willem S, Sonia G and Amanda L – Enflurane and isoflurane reduce reperfusion dysfunction in the isolated rat heart. *Anesth. Analg* 1993; 76: 602–608.
81. Agnew NM, Pennefather SH, Russell – Isoflurane and coronary heart disease. *Anaesthesia* 2002; 57: 338-47.
82. Joas TA, Stevens WC – Comparison of arrhythmic doses of epinephrine during forane, halotane and fluroxene anesthesia in dogs – *Anesthesiology* 1971; 35: 48–53.
83. Johnston RR, Eger El II, Wilson C – A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halotane in man. *Anesth. Analg* 1976; 55: 709–712.
84. Homi J, Konchigeri HN, Echkenhoff JE, Linde HW – A new anesthetic agent, Forane: Preliminary observations in man. *Anesth.* 1972; 51: 439–447.
85. Linde HW, Oh SO, Homi J, Joshi C – Cardiovascular effects of isoflurane and halothane during controlled ventilation in older patients. *Anesth. Analg* 1975; 54: 701–704.
86. Roscoe AK – Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 2000; 92: 1692–1701.
87. Tarnow J, Eberlein HJ, Oser G, Patschke D, Schneider E, Schweichel E, Wilde J. – Influence of modern inhalation anesthetics, myocardial contractility, left ventricular volumes and myocardial oxygen supply. *Anaesthesia* 1977; 26: 2320–230.
88. Galletly DC, Westenberg AM, Robinson B J, Corfiatis T – Effect of halothane, isoflurane and fentanyl on spectral components of heart rate variability. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72(2): 177-180.
89. Tarnow J, Bruckner JB, Eberlein HJ, Hess W, Patschke D, Weymar A – Cardiovascular effects in man of the new inhalation Anaesthetic agent isoflurano (Forane). *Anaesthesist* 1975; 24: 426-431.
90. Forrest JB, Buffington C, Cahalan MK et al. – A multi-centre clinical evaluation of isoflurane. *Can anaesth soc. J.* 1982; 29 suppl: S1 S59.
91. Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S – Inotropic effects of isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papilar muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 1973; 39: 470–477.

92. Hobaika ABS, Fernandes ML, Cançado CL, Pereira MLS, Pires KCC – Instabilidade hemodinâmica grave durante o uso de isoflurano em paciente portador de escoliose idiopática. *Relato de caso. Rev. Bras. Anesthesiol* 2007; 57(2):177-181.
93. Merim RG – Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halotane and enflurane. *Anesthesiology* 1981; 55: 398–408.
94. Boban M, Stowe DF, Buljubasic N, Kampine JP, Bosnjak, ZJ – Direct comparative effects of isoflurane and desflurane in isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology* 1992; 76: 775–780.
95. Reiz A, Balfors E, Sorerisen MB, Friedman A, Truedson H – Isoflurane- a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiol* 1983; 59: 91-97.
96. Rosemary t, Rooney MB, David FS, Jure M, Zeljko JB, John PK – Amrinone reserves cardiac depression and augments coronary vasodilation with isoflurane in the isolated heart. *Anesthesiology* 1991; 74: 559–567.
97. Bauer A, Baschnegger H, Renz V, Brandl U, Brenner P, Thein E, Reichart B, Schmoeckel M, Christ F – Comparison of propofol and isoflurane anesthesia in orthotopic pig-to-baboon cardiac xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2007; 14(3): 249–254.
98. Ismaeil MS – Mechanisms of isoflurane-induced myocardial preconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 1999; 90: 812–821.
99. Toller WG – Isoflurane-enhanced recovery of canine stunned myocardium: role for protein kinase C? *Anesthesiology* 1999; 91: 713–722. Lixin L, Long TN, Peter SA, Glass MB, Mario JR – Isoflurane Activated Akt Signaling Pathway in the Rat Heart: Age-Associated Difference. *Anesthesiology* 2007; 107: A613.
100. Lixin L, Long TN, Peter SA, Glass MB, Mario JR – Isoflurane Activated Akt Signaling Pathway in the Rat Heart: Age-Associated Difference. *Anesthesiology* 2007; 107: A613.
101. Andrews CJH, Prys-Roberts C – Fentanyl, A review. *Clin Anaesthesiol* 1983; 1: 97-122.
102. Stanley TH – The history and development of the fentanyl series. *J. Pain Symptom Manage* 1992; 7: S3–7.
103. Flacke JW, Kripke BJ, Bloor BC, Flacke WE – Comparison of opioids in balanced anesthesia. *Opioids in Anesthesia* 1984; 01: 140–145.
104. Bailey PL, Stanley TH – Narcotic intravenous anesthetics. *Anesthesia* 1990; 3: 281-366.
105. Peng PWH, Sandler NA – A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90(2): 576–599

- 106.Hug CC Jr. – Pharmacokinetics of new synthetic narcotic analgesics, Opioids in Anesthesia. 1st edition. Edited by Estafanous FG, Stoneham, UK, Butterworth. 1984: 50–69.
- 107.Cookson RF, Towse GDW – The search for new analgesics. Clin. Res. Ver. 1981; 1: 219–230.
- 108.Dhananjay S – A comparative study between fentanyl - midazolam with pentazocine - promethazine for conscious sedation during cardiac catheterization. The Internet Journal of Anesthesiology 2007; 12(2) 1092-406.
- 109.Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR, Reves JG – Intravenous drug delivery systems. Anesthesia 1994: 389–416.
- 110.Hug CC, Mrpht MR. – Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. Anesthesiology 1981; 55: 369–75.
- 111.Liu WS, Bidwal AV, Stanley TH – Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl plus N20 in the dog. Anesth Analg 1976; 5(1): 68–72.
- 112.Reitan JA, Stangert KB, Wymore ML, Martucci RW – Central vagal control of fentanyl induced bradycardia during anesthesia. Anest Analg 1978; 57: 31–6.
- 113.Van der Vusse GJ, Coumans WA, Kruger R – Effects of fentanyl on myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism and oxygen utilization during experimental schema. Anesth. Analg 1980; 59: 644–54.
- 114.Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS – Opioids and cardioprotection: The impact of morphine and fentanyl on recovery of ventricular function after cardiopulmonary bypass. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2006; 20 (4): 493-502.
- 115.Reneman RS, Van der Vusse GJ – Effects of Fentanyl on Myocardial Metabolism during Ischemia. Angiology. 1982; 33 (1): 51-63.
- 116.Singh KV, Shastri C, Raj V, Patil Y, Dave S, Dewoolkar LV – Anaesthetic management of a case of hypertrophic obstructive cardiomyopathy for non cardiac surgery. The Internet Journal of Anesthesiology 2007; 12(2)
- 117.Torres AM; Villalba JC – Midazolam -fentanyl, conveniencia para sedación en cirugía oftálmica. Ensayo clínico / Midazolam -fentanyl, convenience for sedation in ophthalmic surgery. Clinical trial. Rev. colomb. anesthesiol 2005; 33(4):245-249.
- 118.Rupp SM, Farey MR, and Miller RD – Neuromuscular and cardiovascular effects of atracurium during nitrous oxide-fentanyl and nitrous oxide-isoflurane anaesthesia. Br J Anaesth 1983; 55: 67S.
- 119.Carvalho AM – Efeito da associação amiodarona-fentanil sobre a contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e fluxo coronariano: estudo em corações isolados de ratos [Dissertação de mestrado - Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Cirurgia

Cardiovascular do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMV/SSVP]. Belo Horizonte, 1996.

120. Faraj M – Efeitos da associação propafenona-fentanil na contratilidade miocárdica, frequência cardíaca e fluxo coronariano em corações isolados de ratos [Dissertação de mestrado - Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMV/SSVP]. Belo Horizonte, 1997.
121. Maués HC – Efeitos do atenolol e do fentanil na frequência cardíaca, contratilidade miocárdica e fluxo coronariano de corações isolados de ratos. [Dissertação de mestrado - Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMV/SSVP]. Belo Horizonte, 1998.
122. Akistopolou H, Whitwam JG, Al-Khudhairi D, Chakrabarti M, Bower S, Hull CJ – Acute tolerance to fentanyl during anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1985; 63: 255-259.
123. Salonen M, Reid K, Maze M – Synergistic interaction between $[\alpha]_2$ -adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 1004-1011.
124. Ghignone M, Quintin L, Duke PC, Kehler CH, Calvillo O – Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64: 36-42.
125. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L – Anesthesia and hypertension: The effect of clonidine on preoperative hemodynamics and isoflurane requirements. *Anesthesiology* 1987; 67: 3-10.
126. Kaukinen S, Pykko K – The potentiation of halothane anesthesia by clonidine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1979; 23: 107-11.
127. Bloor BC, Flacke WE – Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an α -adrenergic agonist. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 741-745.
128. Orko R, Pouttu J, Ghignone M, Rosenberg PH – Effect of clonidine on haemodynamic responses to endotracheal intubation and on gastric acidity. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1987; 31: 325-329.
129. Karlsson BR, Forsman M, Roald OK, Heier MS, Steen PA – Effect of dexmedetomidine, a selective and potent $[\alpha]_2$ -agonist, on cerebral blood flow and oxygen consumption during halothane anesthesia in dogs. *Anesthesia and Analgesia* 1990; 71: 125-129.
130. Drummond JC – Dexmedetomidine, an $[\alpha]_2$ -adrenergic agonist decreases cerebral blood flow in the isoflurane anesthetized dog. *Anesthesia and Analgesia* 1990; 70: 624-630.

131. Aho M, Erkola O, Kallio A, Scheinin H, Korttila K – Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 75: 940-946
132. Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) – Princípios Éticos na Experimentação Animal. São Paulo, 1991
133. Guide to the Care and Use of Experimental Animals. ED Olfert, BM Cross. AA McWilliam, 1993.
134. Gomes OM; Gomes ES, Neves HJ, Guimarães MAC, Pitchon M - Modificação da técnica de Langendorff para estudo de coração isolado com utilização de sistema descartável. VIII Congresso da Sociedade Mineira de Cardiologia, Belo Horizonte, 3 a 5 de julho de 1997.
135. Krebs HA, Henseleit K – Untersuchungen über die Hämstoffbildung im tierkörper. *Hope seylersz Physiol Chem* 1932; 210: 33. Apud in: Doring HJ e Dehnert H – The isolated perfused warm-blooded heart according to Langendorff Methods in *Experimental Physiology and Pharmacology*. Preprint of the 1st. English Edition 1987.
136. Dupin JB, Mercante JGB, Gomes OM – New Flexible Catheter-Ballon for Isolated Heart Study. *Latin American Archives of Cardiovascular Sciences* 2001; 2: 37– 42.
137. Gleason WL, Braunwald E - Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man. *J Clin Invest* 1962; 41: 80-91.
138. Okoshi K, Tucci PJF - Mecanismo de Frank-Starling e a Primeira Derivada Temporal de Pressão Ventricular (dP/dt). *Arq Bras Cardiol* 1996; 66(4): 233-237.
139. Gottschall C - Determinantes do desempenho cardíaco. In: Gottschall C, editor. *Função cardíaca: da normalidade à insuficiência*. São Paulo: Fundo Editorial BYK 1995; 61-72.
140. Weisfeldt ML, Scully HE; Frederiksen J, Rubenstein JJ, Pohost GM, Beierholm E, Bello AG, Daggett WM – Hemodynamic determinants of maximum negative dP/dt and periods of diastole. *Am J Physiol* 1974; 227: 613-621.
141. Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML – Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; 58: 751-760.
142. Molenberghs G and Verbeke G – Meaningful statistical model formulations for repeated measures. *Statistica Sinica* 2004; 14: 989-1020.
143. Cannon WB – *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. D. Appleton and Company. New York, 1929.
144. Dupin JB – The role of alpha-adrenergic agonists in the myocardial ischemia prevention. *Cardiovascular SCI* 2008; 3(2): 5-7.

145. Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D – Plasma catecholamine and cortisol response to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery operations. *anesthesiology* 1980; 53: 250–253.
146. Valverde CR, Mama KR, Baker C, Steffey EP, Baggot JD – Pharmacokinetics and cardiopulmonary effects of fentanyl in isoflurane-anesthetized rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Am. J. vet. Res* 2000; 61: 931–934.
147. Royster RL, Keeler DK, Halsty WK, Johnston WE, Prough DS – Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and combinations of fentanyl and neuromuscular relaxants in pentobarbital anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 15–20.
148. Latson TW, Lappas DG – Use of a pacing catheter to control heart rate in a patient with aortic insufficiency and coronary artery disease. *Anesthesiology* 1985; 63: 712–715.
149. Stevens WC, Cromwel TH, Halsey MJ, Eger E1 II, Shakespeare TF, Bahlman SH – The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiol* 1971; 35: 8–16.
150. Shimosato S, Carter JG, Kemmotsu O, Takahashi T – Cardiocirculatory effects of prolonged administration of isoflurane in normocarbic human volunteers. *Acta Anaesthesiol Wscand* 1982; 26: 27–30.
151. Silva AF – Estudo comparativo da associação do isoflurano com diazepam ou fentanil, na resposta contrátil do miocárdio: Estudo experimental em corações isolados de ratos [Dissertação de mestrado – Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Serviço do Coração do Hospital São Francisco de Assis/CMV/SSVP]. Belo Horizonte, 1998.
152. Chlopicki S, Kozlovski VI, Gryglewski RJ – Clonidine-induced coronary vasodilatation in isolated guinea pig heart is not mediated by endothelial α^2 adrenoceptors. *Journal of physiology and pharmacology* 2003; 54(4): 511-521.
153. Regitz V, Bossaller C, Strasser, Schuler S, Hetzer R, Fleck E – Myocardial catecholamine content after heart transplantation. *Circulation* 1990; 82: 620–623.
154. Finkel JC, Johnson YJ, Quezado ZMN – The use of dexmedetomidine to facilitate acute discontinuation of opioids after cardiac transplantation in children. *Crit Care Med.* 2005; 33(9): 2110-2112.
155. Young MA, Vatner DE, Vatner SF – Alpha- and beta-adrenergic control of large coronary arteries in conscious calves. *Basic Res Cardiol.* 1990; 85(1): 97-109.
156. Kato R, Ross S, Foex P – Fentanyl protects the heart against ischaemic injury via opioid receptors adenosine AI receptors and KATP channel linked mechanisms in rats. *Br. J. Anaesth* 2000; 84: 204–214.
157. Kato R, Foex P – Fentanyl reduces infarctation but not stunning via delta-opioid receptor and protein Kinase C in rats. *Br. J. Anaesth* 2000; 84: 608–614.

158. Moore PG, Quail AW, Cottee DBF, McIlveen SA, White SW – Effect of fentanyl on baroreflex control of circumflex coronary conductance. *Clin. Exp. Pharmacol Physiol.* 2000; 27: 1028-1033.
159. Hermiller JB, Margorien RD, Leithe ME, Unvers. ferth DV, Leier CV – Clonidine in congestive heart failure: a vasodilator drug with negative inotropic effects. *American Journal of Cardiology* 1983; 51: 791-795.
160. Hamilton WK – Do let the blood pressure drop and do use myocardial depressants! *Anesthesiology* 1971; 45: 273–274.
161. Hanouz JL – In vitro effects of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in isolated human right atria. *Anesthesiology* 2000; 92: 11-24.
162. Hamm D, Freedman B, Pellom G, Everson C, Knox J, Wechsler A, Christian C – The maintenance of myocardial contractility by fentanyl during enflurane administration. *Anesthesiol* 1983; 59: 86–89.

ANEXOS

Tabela 1: Modelo de regressão da frequência cardíaca considerando o grupo controle como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	275,9	11,9	<0,001		
Tempo	1,7	0,4	< 0,001	0,9	2,4
Grupos					
Controle	1,0				
Clonidina	-10,6	16,6	0,530	-43,2	22,0
Isoflurano	-19,9	16,6	0,241	-52,5	12,7
Fentanil	-48,4	16,6	0,007	-81,0	-15,8
Isoflurano + Clonidina	-10,8	16,6	0,520	-43,5	21,8
Fentanil + Clonidina	-37,5	16,6	0,032	-70,2	-4,9

Tabela 2: Modelo de regressão da frequência cardíaca considerando o grupo Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	265,4	11,9	<0,001		
Tempo	1,7	0,4	< 0,001	0,9	2,4
Grupos					
Controle	10,6	16,6	0,530	-22,0	43,2
Clonidina	1,0				
Isoflurano	-9,4	16,6	0,578	-42,0	23,3
Fentanil	-37,8	16,6	0,030	-70,4	-5,2
Isoflurano + Clonidina	-0,3	16,6	0,988	-32,9	32,4
Fentanil + Clonidina	-27,0	16,6	0,116	-59,6	5,6

Tabela 3: Modelo de regressão da frequência cardíaca considerando o grupo Isoflurano como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	256,0	11,9	<0,001		
Tempo	1,7	0,4	< 0,001	0,9	2,4
Grupos					
Controle	19,9	16,6	0,241	-12,7	52,5
Clonidina	9,4	16,6	0,578	-23,3	42,0
Isoflurano	1,0				
Fentanil	-28,5	16,6	0,098	-61,1	4,2
Isoflurano + Clonidina	9,1	16,6	0,589	-23,5	41,7
Fentanil + Clonidina	-17,6	16,6	0,298	-50,2	15,0

Tabela 4: Modelo de regressão da frequência cardíaca considerando o grupo Fentanil como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	227,6	11,9	<0,001		
Tempo	1,7	0,4	< 0,001	0,9	2,4
Grupos					
Controle	48,4	16,6	0,007	15,8	81,0
Clonidina	37,8	16,6	0,030	5,2	70,4
Isoflurano	28,5	16,6	0,098	-4,2	61,1
Fentanil	1,0				
Isoflurano + Clonidina	37,5	16,6	0,032	4,9	70,2
Fentanil + Clonidina	10,8	16,6	0,520	-21,8	43,5

Tabela 5: Modelo de regressão da frequência cardíaca considerando o grupo Isoflurano + Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	265,1	11,9	<0,001		
Tempo	1,7	0,4	<0,001	0,9	2,4
Grupos					
Controle	10,8	16,6	0,520	-21,8	43,5
Clonidina	0,3	16,6	0,988	-32,4	32,9
Isoflurano	-9,1	16,6	0,589	-41,7	23,5
Fentanil	-37,5	16,6	0,032	-70,2	-4,9
Isoflurano + Clonidina	1,0				
Fentanil + Clonidina	-26,7	16,6	0,119	-59,3	5,9

Tabela 6: Modelo de regressão da frequência cardíaca considerando o grupo Fentanil + Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	238,4	11,9	<0,001		
Tempo	1,7	0,4	<0,001	0,9	2,4
Grupos					
Controle	37,5	16,6	0,032	4,9	70,2
Clonidina	27,0	16,6	0,116	-5,6	59,6
Isoflurano	17,6	16,6	0,298	-15,0	50,2
Fentanil	-10,8	16,6	0,520	-43,5	21,8
Isoflurano + Clonidina	26,7	16,6	0,119	-5,9	59,3
Fentanil + Clonidina	1,0				

Tabela 7: Modelo de regressão da pressão sistólica considerando o grupo controle como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	140,3	6,0	<0,001		
Tempo	0,0	0,2	0,960	-0,3	0,3
Grupos					
Controle	1,0				
Clonidina	-8,0	8,4	0,348	-24,6	8,5
Isoflurano	10,2	8,4	0,235	-6,3	26,8
Fentanil	-10,1	8,4	0,240	-26,7	6,4
Isoflurano + Clonidina	-22,5	8,4	0,012	-39,1	-5,9
Fentanil + Clonidina	14,4	8,4	0,098	-2,1	31,0

Tabela 8: Modelo de regressão da pressão sistólica considerando o grupo Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	132,3	6,0	<0,001		
Tempo	0,0	0,2	0,960	-0,3	0,3
Grupos					
Controle	8,0	8,4	0,348	-8,5	24,6
Clonidina	1,0				
Isoflurano	18,3	8,4	0,039	1,7	34,8
Fentanil	-2,1	8,4	0,808	-18,6	14,5
Isoflurano + Clonidina	-14,5	8,4	0,098	-31,0	2,1
Fentanil + Clonidina	22,5	8,4	0,012	5,9	39,0

Tabela 9: Modelo de regressão da pressão sistólica considerando o grupo Isoflurano como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	150,5	6,0	<0,001		
Tempo	0,0	0,2	0,960	-0,3	0,3
Grupos					
Controle	-10,2	8,4	0,235	-26,8	6,3
Clonidina	-18,3	8,4	0,039	-34,8	-1,7
Isoflurano	1,0				
Fentanil	-20,4	8,4	0,022	-36,9	-3,8
Isoflurano + Clonidina	-32,7	8,4	0,001	-49,3	-16,2
Fentanil + Clonidina	4,2	8,4	0,624	-12,4	20,7

Tabela 10: Modelo de regressão da pressão sistólica considerando o grupo Fentanil como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	130,2	6,0	<0,001		
Tempo	0,0	0,2	0,960	-0,3	0,3
Grupos					
Controle	10,1	8,4	0,240	-6,4	26,7
Clonidina	2,1	8,4	0,808	-14,5	18,6
Isoflurano	20,4	8,4	0,022	3,8	36,9
Fentanil	1,0				
Isoflurano + Clonidina	-12,4	8,4	0,153	-28,9	4,2
Fentanil + Clonidina	24,5	8,4	0,007	8,0	41,1

Tabela 11: Modelo de regressão da pressão sistólica considerando o grupo Isoflurano + Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	117,8	6,0	<0,001		
Tempo	0,0	0,2	0,960	-0,3	0,3
Grupos					
Controle	22,5	8,4	0,012	5,9	39,1
Clonidina	14,5	8,4	0,098	-2,1	31,0
Isoflurano	32,7	8,4	0,001	16,2	49,3
Fentanil	12,4	8,4	0,153	-4,2	28,9
Isoflurano + Clonidina	1,0				
Fentanil + Clonidina	36,9	8,4	<0,001	20,4	53,5

Tabela 12: Modelo de regressão da pressão sistólica considerando o grupo Fentanil + Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	154,7	6,0	<0,001		
Tempo	0,0	0,2	0,960	-0,3	0,3
Grupos					
Controle	-14,4	8,4	0,098	-31,0	2,1
Clonidina	-22,5	8,4	0,012	-39,0	-5,9
Isoflurano	-4,2	8,4	0,624	-20,7	12,4
Fentanil	-24,5	8,4	0,007	-41,1	-8,0
Isoflurano + Clonidina	-36,9	8,4	<0,001	-53,5	-20,4
Fentanil + Clonidina	1,0				

Tabela 13: Modelo de regressão do fluxo coronário considerando o grupo controle como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	17,4	0,8	<0,001		
Tempo	-0,1	0,0	0,002	-0,1	0,0
Grupos					
Controle	1,0				
Clonidina	-1,5	1,1	0,197	-3,7	0,7
Isoflurano	-0,6	1,1	0,604	-2,8	1,6
Fentanil	-4,5	1,1	0,001	-6,7	-2,2
Isoflurano + Clonidina	-1,5	1,1	0,200	-3,7	0,7
Fentanil + Clonidina	-2,9	1,1	0,015	-5,2	-0,7

Tabela 14: Modelo de regressão do fluxo coronário considerando o grupo Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	15,9	0,8	<0,001		
Tempo	-0,1	0,0	0,002	-0,1	0,0
Grupos					
Controle	1,5	1,1	0,197	-0,7	3,7
Clonidina	1,0				
Isoflurano	0,9	1,1	0,432	-1,3	3,1
Fentanil	-3,0	1,1	0,014	-5,2	-0,7
Isoflurano + Clonidina	0,0	1,1	0,992	-2,2	2,2
Fentanil + Clonidina	-1,4	1,1	0,218	-3,7	0,8

Tabela 15: Modelo de regressão do fluxo coronário considerando o grupo Isoflurano como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	16,8	0,8	<0,001		
Tempo	-0,1	0,0	0,002	-0,1	0,0
Grupos					
Controle	0,6	1,1	0,604	-1,6	2,8
Clonidina	-0,9	1,1	0,432	-3,1	1,3
Isoflurano	1,0				
Fentanil	-3,9	1,1	0,002	-6,1	-1,6
Isoflurano + Clonidina	-0,9	1,1	0,438	-3,1	1,3
Fentanil + Clonidina	-2,3	1,1	0,049	-4,6	-0,1

Tabela 16: Modelo de regressão do fluxo coronário considerando o grupo Fentanil como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	13,0	0,8	<0,001		
Tempo	-0,1	0,0	0,002	-0,1	0,0
Grupos					
Controle	4,5	1,1	0,001	2,2	6,7
Clonidina	3,0	1,1	0,014	0,7	5,2
Isoflurano	3,9	1,1	0,002	1,6	6,1
Fentanil	1,0				
Isoflurano + Clonidina	3,0	1,1	0,014	0,7	5,2
Fentanil + Clonidina	1,5	1,1	0,187	-0,7	3,8

Tabela 17: Modelo de regressão do fluxo coronário considerando o grupo Isoflurano + Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	15,9	0,8	<0,001		
Tempo	-0,1	0,0	0,002	-0,1	0,0
Grupos					
Controle	1,5	1,1	0,200	-0,7	3,7
Clonidina	0,0	1,1	0,992	-2,2	2,2
Isoflurano	0,9	1,1	0,438	-1,3	3,1
Fentanil	-3,0	1,1	0,014	-5,2	-0,7
Isoflurano + Clonidina	1,0				
Fentanil + Clonidina	-1,4	1,1	0,215	-3,7	0,8

Tabela 18: Modelo de regressão do fluxo coronário considerando o grupo Fentanil + Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	14,5	0,8	<0,001		
Tempo	-0,1	0,0	0,002	-0,1	0,0
Grupos					
Controle	2,9	1,1	0,015	0,7	5,2
Clonidina	1,4	1,1	0,218	-0,8	3,7
Isoflurano	2,3	1,1	0,049	0,1	4,6
Fentanil	-1,5	1,1	0,187	-3,8	0,7
Isoflurano + Clonidina	1,4	1,1	0,215	-0,8	3,7
Fentanil + Clonidina	1,0				

Tabela 19: Modelo de regressão da dP/dt considerando o grupo controle como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	1365,0	130,4	<0,001		
Tempo	4,0	4,8	0,399	-5,3	13,4
Grupos					
Controle	1,0				
Clonidina	33,0	181,2	0,857	-322,2	388,1
Isoflurano	249,6	181,2	0,179	-105,5	604,8
Fentanil	167,2	181,2	0,364	-188,0	522,3
Isoflurano + Clonidina	-15,1	181,2	0,934	-370,2	340,1
Fentanil + Clonidina	730,0	181,2	<0,001	374,8	1085,1

Tabela 20: Modelo de regressão da dP/dt considerando o grupo Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	1398,0	130,4	<0,001		
Tempo	4,0	4,8	0,399	-5,3	13,4
Grupos					
Controle	-33,0	181,2	0,857	-388,1	322,2
Clonidina	1,0				
Isoflurano	216,6	181,2	0,241	-138,5	571,8
Fentanil	134,2	181,2	0,465	-220,9	489,4
Isoflurano + Clonidina	-48,0	181,2	0,793	-403,2	307,1
Fentanil + Clonidina	697,0	181,2	0,001	341,8	1052,1

Tabela 21: Modelo de regressão da dP/dt considerando o grupo Isoflurano como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	1614,6	130,4	<0,001		
Tempo	4,0	4,8	0,399	-5,3	13,4
Grupos					
Controle	-249,6	181,2	0,179	-604,8	105,5
Clonidina	-216,6	181,2	0,241	-571,8	138,5
Isoflurano	1,0				
Fentanil	-82,4	181,2	0,653	-437,6	272,7
Isoflurano + Clonidina	-264,7	181,2	0,155	-619,8	90,5
Fentanil + Clonidina	480,3	181,2	0,013	125,2	835,5

Tabela 22: Modelo de regressão da dP/dt considerando o grupo Fentanil como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	1532,2	130,4	<0,001		
Tempo	4,0	4,8	0,399	-5,3	13,4
Grupos					
Controle	-167,2	181,2	0,364	-522,3	188,0
Clonidina	-134,2	181,2	0,465	-489,4	220,9
Isoflurano	82,4	181,2	0,653	-272,7	437,6
Fentanil	1,0				
Isoflurano + Clonidina	-182,3	181,2	0,323	-537,4	172,9
Fentanil + Clonidina	562,8	181,2	0,004	207,6	917,9

Tabela 23: Modelo de regressão da dP/dt considerando o grupo Isoflurano + Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	1349,9	130,4	<0,001		
Tempo	4,0	4,8	0,399	-5,3	13,4
Grupos					
Controle	15,1	181,2	0,934	-340,1	370,2
Clonidina	48,0	181,2	0,793	-307,1	403,2
Isoflurano	264,7	181,2	0,155	-90,5	619,8
Fentanil	182,3	181,2	0,323	-172,9	537,4
Isoflurano + Clonidina	1,0				
Fentanil + Clonidina	745,0	181,2	<0,001	389,9	1100,2

Tabela 24: Modelo de regressão da dP/dt considerando o grupo Fentanil + Clonidina como referência.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	IC95%	
				Inferior	Superior
Constante	2094,9	130,4	<0,001		
Tempo	4,0	4,8	0,399	-5,3	13,4
Grupos					
Controle	-730,0	181,2	<0,001	-1085,1	-374,8
Clonidina	-697,0	181,2	0,001	-1052,1	-341,8
Isoflurano	-480,3	181,2	0,013	-835,5	-125,2
Fentanil	-562,8	181,2	0,004	-917,9	-207,6
Isoflurano + Clonidina	-745,0	181,2	<0,001	-1100,2	-389,9
Fentanil + Clonidina	1,0				