

1110
Enflurano e Adrenalina: Alterações Cardiovasculares ‡

Ani Cintra e Oliveira, EA ¶, Rubens Lisandro Nicoletti, EA §, Marlene Paulino dos Reis de Oliveira, EA §, Fábio Leite Vichi † & Anita Leocádia de Mattos Ferraz, EA §

Oliveira A C, Nicoletti R L, Reis Oliveira M P, Vichi F L, Ferraz A L M – Enflurano e epinefrina: alterações cardiovasculares. Rev Bras Anest 31: 2: 091 - 102, 1981

Esta investigação foi programada para verificar a sensibilização do coração do cão à interação da epinefrina, com o enflurano, determinar a dose letal mediana da amina em interação com o anestésico e também pretendeu estudar alterações eletrocardiográficas ocorrentes e possivelmente prognósticas, no animal, no decorrer do experimento.

Doze cães com a anestesia induzida por barbitúricos receberam enflurano em concentrações de 2 a 3% durante todo o período de estudo. Todos tiveram pressão arterial média e eletrocardiograma registrados e pressão parcial do anidrido carbônico medida em sangue arterial.

Os cães receberam doses crescentes de epinefrina endovenosa, em intervalos de 15 minutos, até evoluírem para a morte.

Constatou-se que com a administração da epinefrina, a pressão arterial média elevou-se rapidamente para em seguida chegar a níveis inferiores aos dos controles. Este efeito acentuou-se com as doses crescentes da substância. As alterações da frequência cardíaca não foram significativas.

Quase todos os tipos de disritmias cardíacas foram observadas na evolução do experimento. Todos os cães morreram em fibrilação ventricular. Há sugestão de que o com-

portamento eletrocardiográfico dos animais foi de três tipos: um grupo que apresentou alterações mais numerosas e mais graves e taquicardia ventricular, precedendo à morte. Um segundo grupo mostrou alterações isquêmicas ventriculares, menor número de modificações eletrocardiográficas que evoluíram para a fibrilação ventricular e morte. Um terceiro grupo que com pequenas doses de epinefrina evoluíram para fibrilação ventricular e morte.

As alterações de pressão parcial do anidrido carbônico foram inconsistentes.

A dose letal mediana da epinefrina para todos os cães foi de 8 a 10 µg/kg de peso corporal. Entretanto, no grupo que desenvolveu alterações isquêmicas, as doses letais medianas variaram de 11 a 13,5 µg/kg de peso corporal.

Unitermos: ANESTÉSICO: volátil - enflurano; INTERAÇÃO: epinefrina; CORAÇÃO: alterações eletrocardiográficas, disritmias.

21968
Em 1985, Oliver e col¹⁷ notaram que a injeção endovenosa de extrato de adrenal, no cão anestesiado com clorofórmio produzia fibrilação ventricular. Foi estabelecido que irregularidades cardíacas devem ser sempre estudadas em anestesia, mas sob condições padronizadas: concentração acurada do agente anestésico, adequado suprimento de oxigênio, controle de pressão parcial do anidrido carbônico e da profundidade da anestesia. Não é suficiente mostrar que um coração sob ação de determinado anestésico, não tem alteração de ritmo, para isso é necessário que a condição do tecido automático seja testada por injeção padrão de epinefrina. Esta droga é bem conhecida como estimulante do tecido cardíaco, por ação direta ou através das terminações nervosas simpáticas¹¹.

Durante uma anestesia, as catecolaminas podem ser utilizadas devido ao seu efeito vasopressor, para vasoconstrição ou por sua ação broncodilatadora^{10, 17}. Algumas aminas adrenérgicas são de grande valor quando injetadas por via subcutânea ou aplicadas topicamente para promover hemostasia local durante cirurgias plásticas, ginecológicas, otorrinolaringológicas, neurológicas e ortopédicas¹¹.

Grandes doses de aminas simpatomiméticas, produzem disritmias em pacientes não anestesiados, e em presença de certos anestésicos inalatórios, a dose destas aminas, para produzir disritmias, pode estar significativamente diminuída^{1, 5, 10}.

Lippmann e col¹⁴ estudaram o efeito da epinefrina e enflurano e concluíram que as disritmias cardíacas observadas são discretas, desde que os cuidados prescritos por

‡ Trabalho realizado na Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como dissertação de mestrado de Ani Cintra e Oliveira

¶ Médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

§ Professor Adjunto de Anestesiologia no Departamento de Cirurgia Ortopédia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

§ Assistente Doutor de Anestesiologia no Departamento de Cirurgia Ortopédia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

† Professor Adjunto de Cardiologia no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

§ Assistente de Anestesiologia no Departamento de Cirurgia, Ortopédia e Traumatologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Correspondência para Ani Cintra e Oliveira

Rua São José, 1257

14100 - Ribeirão Preto, SP

Recebido em 30 de julho de 1980

Aceito para publicação em 23 de dezembro de 1980

© 1981 Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Katz e col¹⁰ sejam obedecidos: adequada ventilação do paciente, diluição da epinefrina de 1:100.000 a 1:200.000, dose limite usada para o adulto de 10 ml em 10 minutos, e não ser empregada em pacientes com tireotoxicose, doença cardíaca ou pulmonar.

A habilidade para diminuir a dose de catecolaminas cardíacas, tem sido chamada de "sensibilidade", um termo impróprio mas muito usado, que já se tornou parte da literatura^{10, 11, 18}. De acordo com ele não há modificação de resposta intrínseca cardíaca para a ação das catecolaminas, a qual está aumentada pela administração de anestésicos sensibilizantes; os parâmetros funcionais, entretanto, estão deprimidos. Os agentes sensibilizantes suprimem a habilidade do nodo sinusal e átrio ventricular para responder a um aumento primário na frequência cardíaca e automaticidade, permitindo o aparecimento de outros focos ectópicos com atividade de marca-passo¹⁸.

Quando os anestésicos inalatórios são administrados em concentrações equipotentes do ponto de vista de produzir anestesia geral, isto é, de concentração alveolar mínima (CAM), a ordem decrescente de potência sensibilizante é: tricloro-etileno > cloreto de etila > ciclopropano > halotano > clorofórmio > metoxiflurano^{11, 18}. O óxido nítrico, o etileno e o éter não são sensibilizantes¹⁸. Em estudos recentes, o enflurano ocupa um lugar ainda duvidoso, mas de um modo geral, próximo ao halotano¹.

Segundo Katz e col¹¹ deve ser usada uma dose teste de epinefrina, que provocaria o aparecimento de disritmias ventriculares, inclusive taquicardia ventricular, nos animais anestesiados, mas que não apareceria nos não anestesiados. Esta dose é de 10 µg/kg de peso corporal no cão, diluída em solução salina e injetada por via venosa, lentamente, na medida de 1 ml em 10 segundos.

Com a finalidade de verificar o efeito do enflurano em sensibilizar o coração do cão à ação de epinefrina, de determinar a dose letal mediana da amina em interação com o anestésico e estudar alterações ocorrentes e possivelmente prognósticas no eletrocardiograma do animal no decorrer do experimento, foi programada esta investigação.

MATERIAL E MÉTODOS

Doze cães com a anestesia induzida por barbitúricos receberam enflurano em concentração de 2 a 3% durante todo o período de estudo. Todos tiveram pressão arterial média determinada, eletrocardiograma registrado e pressão parcial do anidrido carbônico medida em sangue arterial.

Após a estabilização da anestesia com enflurano foram feitas injeções endovenosas rápidas e intermitentes em doses crescentes de epinefrina na diluição de 1:100.000 em solução fisiológica, até que aparecesse a fibrilação ventricular. A administração da dose subsequente da epinefrina só foi realizada após o retorno, dos parâmetros registrados, ao padrão anterior à epinefrina.

1 - Parâmetros Estudados - Maneira de Registro

1. 1 - A pressão arterial média foi obtida por meio da cateterização da artéria femoral ligada a um manômetro de mercúrio e registrada em quimógrafo.

1. 2 - O eletrocardiograma foi monitorizado, através de um monitor cardíaco (MIE Videograph modelo V), continuamente nas diversas fases do experimento. Este foi ligado antes da administração da epinefrina. Os registros eletrocardiográficos foram realizados no primeiro minuto, de maneira contínua, no quinto e décimo quinto minuto por quinze segundos. Sempre que no experimento surgiram alterações nos traçados, esses foram registrados.

Os eletrocardiogramas foram interpretados segundo normas habituais²¹ e avaliados em função de:

a) **Frequência cardíaca** - Calculada segundo técnicas convencionais²¹.

b) **Ritmo cardíaco e disritmias** - Analisados em relação à formação, condução e repolarização do estímulo elétrico do coração²¹.

1. 3 - A pressão parcial do anidrido carbônico, foi determinada em duas amostras de sangue arterial: no início e quase no fim do experimento, em seringas heparinizadas, imediatamente ocluídas e colocadas em recipientes com gelo. A dosagem foi feita em um analisador de gases sanguíneos, IL (Instrumental Laboratories) modelo 313.

2 - Protocolo Experimental

Este estudo foi feito em três fases para todos os cães: Fase I - Após a indução da anestesia com o tiamilal sódico foram registrados a pressão arterial média e o eletrocardiograma, e colhida a primeira amostra de sangue arterial para dosagem da pressão parcial do anidrido carbônico.

Fase II - Após quinze a vinte minutos de anestesia com enflurano na concentração de 2 a 3%, foram registrados a pressão arterial média e o eletrocardiograma; estes parâmetros foram considerados como padrões com o anestésico volátil.

Fase III - No cão, sob anestesia com o enflurano, foram administradas doses crescentes de epinefrina, até a morte do animal. O espaço de tempo entre uma dose e a seguinte, foi de 15 minutos, desde que nesse tempo os parâmetros já houvessem voltado aos padrões anteriores à epinefrina.

Nesta fase, em todas as doses, a pressão arterial média e o eletrocardiograma foram registrados durante o primeiro, quinto e décimo quinto minutos respectivamente.

A segunda amostra de sangue arterial foi colhida próximo à morte, quando se observava pelas alterações eletrocardiográficas que logo apareceria a fibrilação ventricular, geralmente antes da administração da última ou penúltima dose de epinefrina.

Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney¹³.

RESULTADOS

1 - **Pressão Arterial Média** - Analisada para uma mesma dose de epinefrina por três vezes. A primeira, quando após a injeção de epinefrina, a pressão sanguínea alcançava níveis superiores máximos em relação ao controle.

A segunda, quando a pressão arterial média registrava o menor valor após a injeção de epinefrina.

A terceira, após quinze minutos, quando se considera-

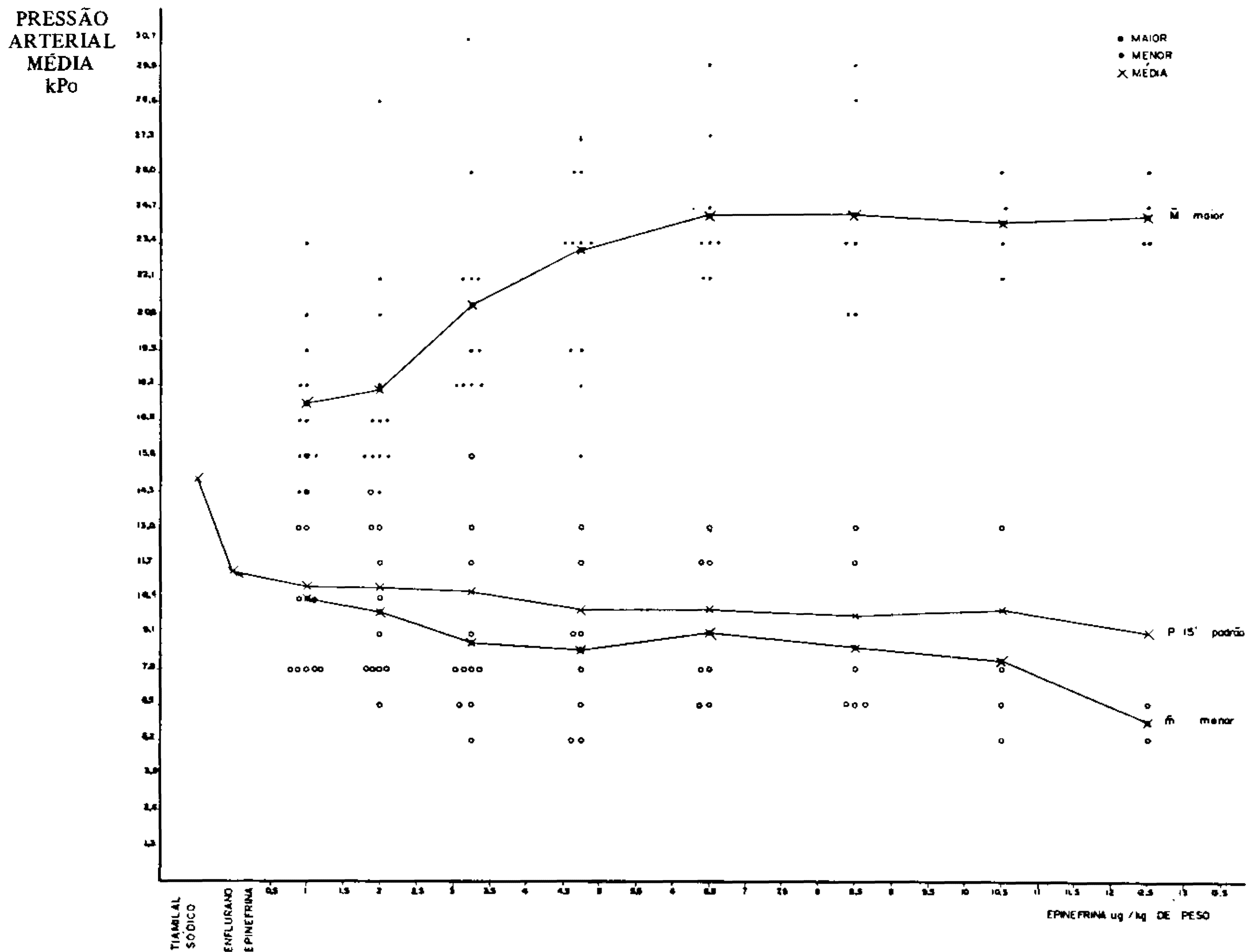


Figura 1 - Valores da pressão arterial média, a maior M e a menor m alcançada e o controle aos 15 minutos após os doses de epinefrina.

va que os parâmetros haviam voltado ao nível do controle. As médias destes dados estão representados na figura 1. A partir daí foi confeccionada a figura 2 que revela a diferença entre a maior pressão arterial média e a menor alcançada. Esta diferença é estatisticamente significativa, para todas as doses de epinefrina, segundo o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney¹³.

2 - Frequência Cardíaca - Para padronizar foram escolhidos três tempos: a frequência cardíaca no primeiro, no quinto e no décimo quinto minutos após a injeção de epinefrina. Estes dados foram representados na figura 3. As diferenças observadas não foram estatisticamente significantes, segundo o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney¹³.

3 - Alterações Eletrocardiográficas - As disritmias cardíacas registradas, estão apresentadas na tabela I. Considerou-se taquicardia sinusal os valores da frequência cardíaca superiores à 120 batimentos por minuto e bradicardia sinusal os valores inferiores à 60 batimentos por minuto. A evolução da cada cão, fornece a porcentagem de ocorrência de cada alteração eletrocardiográfica numa determinada dose (tabela II).

A mortalidade acumulada dos cães, segundo a dose de epinefrina estimou a dose letal mediana, que foi de 8 à 10 µg/kg de peso corporal (figura 4).

Analisando a evolução de cada animal observou-se que eles poderiam se dividir de acordo com os resultados das alterações eletrocardiográficas. Os que apresentarem alterações isquêmicas ventriculares no decorrer do experimento não evoluíram para taquicardia ventricular. O inverso também foi observado. Resalva-se que dois cães passaram diretamente para a fibrilação ventricular.

Em função destes achados, os animais puderam ser divididos em três grupos:

Grupo A - Aqueles que passaram por taquicardia ventricular antes da fibrilação ventricular - seis cães.

Grupo B - Animais que evoluíram por alterações isquêmicas ventriculares antes da fibrilação ventricular - quatro cães.

Grupo C - Animais que diretamente apresentaram fibrilação ventricular - dois cães.

A dose letal mediana para o grupo A foi de 8 à 10 µg/kg. Para os animais do grupo B, obteve-se de 11 à 13,4 µg/kg; enquanto para o grupo C, a dose letal mediana foi de 3,5 µg/kg.

Em relação a um possível prognóstico, na tentativa de detectar alterações eletrocardiográficas precoces, isto é, aquelas dependentes de pequenas doses de epinefrina e talvez mesmo antes do uso dela foram estimadas as doses letais medianas para aqueles cães que apresentaram ritmo

TABELA I - EVOLUÇÃO DAS ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS DE CADA CÃO NAS FASES I, II E NAS DOSES CRESCENTES DE EPINEFRINA VENOSA

DROGAS E DOSES		EPINEFRINA 1:100.000 EV µg/kg										
		TIAMILAL SÓDICO	ENFLURANO	0,5 a 1,49	1,5 a 2,49	2,5 a 3,99	4,0 a 5,49	5,5 a 7,49	7,5 a 9,49	9,5 a 11,49	11,5 a 13,49	> 13,5
CÃO	1	R. S.	R. S. T. R. V.	R. J. T. R. V.	R. J. T. R. V.	Ta. S. T. R. V. E. V. Fr.	Ta. S. F. V. Ob.					
CÃO	2	R. S.	R. S.	Ta. S.	Ta. S. T. R. V. F. V. Ob.							
CÃO	3	Ta. S.	R. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V. R. J.	Ta. S. T. R. V. R. J.	Ta. S. T. R. V. R. J. A. I. V.	Ta. S. T. R. V. R. J. A. I. V.	Ta. S. T. R. V. R. J. A. I. V.	F. V. Ob.	
CÃO	4	Ta. S. E. V. Oc.	Ta. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V. E. V. Fr.	Ta. S. T. R. V. E. V. Fr.	A. S. T. R. V. E. V. Fr. Ta. V.	A. S. T. R. V. F. V. Ob.			
CÃO	5	Ta. S.	R. S.	Ta. S. R. J.	Ta. S. R. J. B. S. E. V. Oc.	Ta. S. R. J. B. S. D. A. V. E. V. Fr.	Ta. S. R. J. B. S. A. S. D. A. V. E. V. Fr. T. R. V.	A. S. R. J. D. A. V. E. V. Fr. T. R. V.	A. S. R. J. D. A. V. E. V. Fr. T. R. V.	Ta. S. F. V. Ob.		
CÃO	6	Ta. S. E. V. Oc.	Ta. S.	Ta. S.	Ta. S.	Ta. S.	Ta. S.	Ta. S. B. S.	Ta. S.	Ta. S.	Ta. S. A. I. V.	F. V. Ob.
CÃO	7	Ta. S.	R. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V. R. J. E. V. Oc.	Ta. S. T. R. V. R. J. E. V. Oc. A. S.	Ta. S. T. R. V. R. J. E. V. Fr. A. S.	Ta. S. T. R. V. R. J. E. V. Fr. A. S.	Ta. S. T. R. V. R. J. E. V. Fr. A. S.	Ta. S. T. R. V. R. J. E. V. Fr. A. S.	E. V. Fr. Ta. S. F. V. Ob.	
CÃO	8	R. S.	R. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V. R. J.	Ta. S. T. R. V. R. J. B. S. A. S. E. V. Fr.	Ta. S. T. R. V. R. J. E. V. Fr.	Ta. S. T. R. V. R. J. E. V. Fr. Ta. V. F. V. Ob.					

CÃO 9	R. S.	R. S. T. R. V.	B. S. T. R. V.	B. S. T. R. V.	B. S. T. R. V.	B. S. T. R. V.	B. S. T. R. V. E. V. Oc.	B. S. T. R. V. E. V. Oc. A. I. V.	B. S. T. R. V. E. V. Oc. A. I. V.	B. S. T. R. V. E. V. Oc. A. I. V.	B. S. T. R. V. E. V. Oc. A. I. V.	B. S. F. V. Ob.
CÃO 10	Ta. S. T. R. V.	R. S. T. R. V.	R. S. T. R. V.	R. S. T. R. V.	R. S. T. R. V. Ta. V.	R. S. T. R. V. D. A. V.	A. S. T. R. V. Ta. V. D. A. V. E. V. Oc.	A. S. T. R. V. Ta. V. D. A. V. B. S.	A. S. T. R. V. Ta. V. D. A. V. B. S.	A. S. B. S. Ta. V. F. V. Ob.		
CÃO 11	Ta. S. E. V. Oc.	R. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V. E. V. Oc.	Ta. S. T. R. V. E. V. Fr.	A. S. T. R. V. E. V. Fr. Ta. V.	E. V. Fr. Ta. V. F. V. Ob.						
CÃO 12	Ta. S. E. V. Oc.	R. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V.	Ta. S. T. R. V. B. S.	Ta. S. T. R. V. B. S. A. I. V.	Ta. S. T. R. V. B. S. A. I. V.	Ta. S. T. R. V. B. S. A. I. V.	Ta. S. T. R. V. B. S. A. I. V.	F. V. Ob.			

R. S. = Ritmo Sinusal
 Ta. S. = Taquicardia Sinusal
 B. S. = Bradicardia Sinusal
 A. S. = Arritmia Sinusal
 R. J. = Ritmo Juncional
 T. R. V. = Transtorno de Repolarização Ventricular
 E. V. Oc. = Extrassístole Ventricular Ocasional

E. V. Fr. = Extrassístole Ventricular Freqüente
 D. A. V. = Dissociação Átrio-Ventricular
 A. I. V. = Alteração Isquêmica Ventricular
 Ta. V. = Taquicardia Ventricular
 F. V. = Fibrilação Ventricular
 Ob. = Óbito

DIFERENÇA
DAS MÉDIAS
MAIOR E MENOR

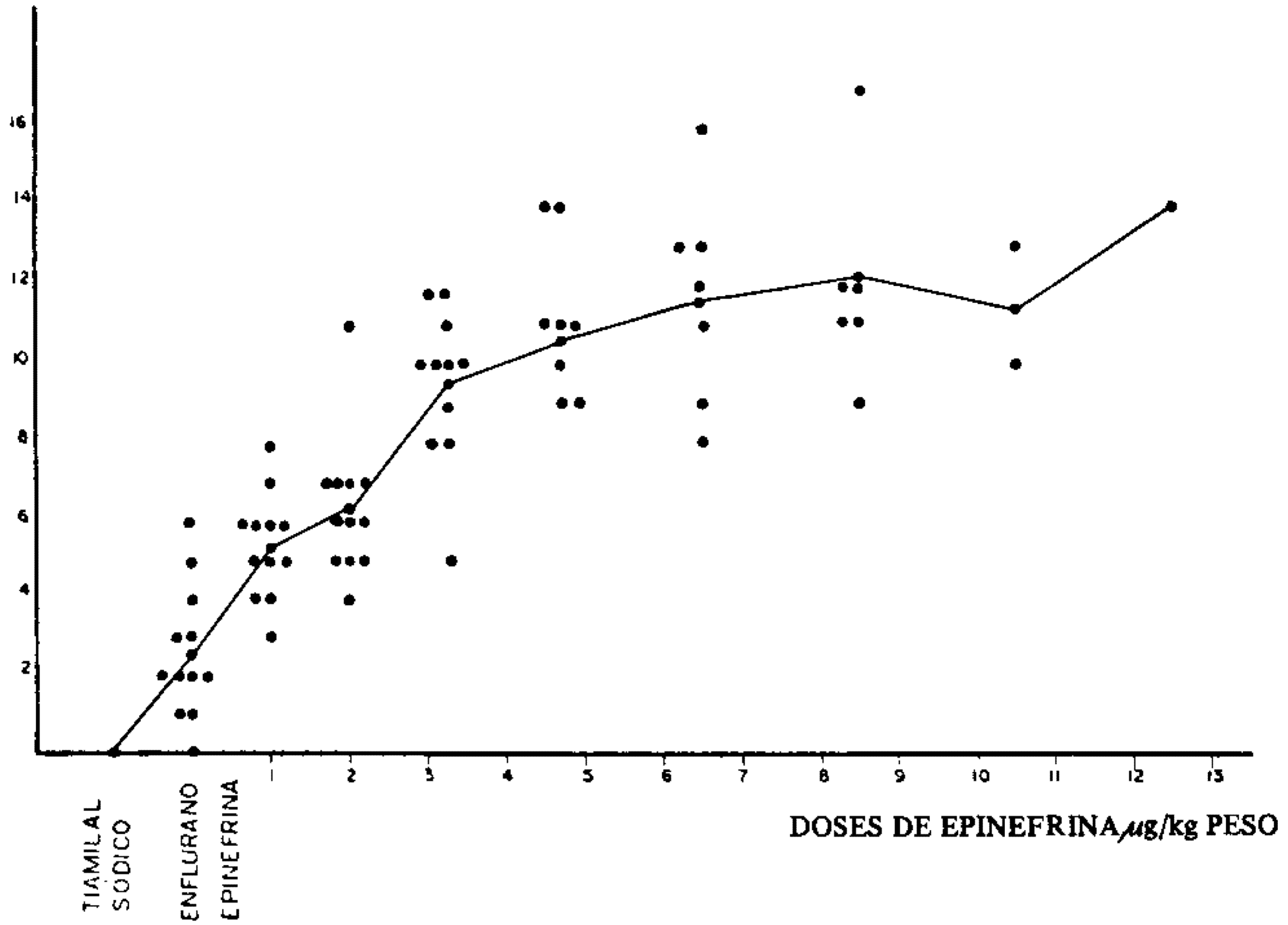


Figura 2 - Valores de diferença entre pressão arterial média maior e a menor encontrada na mesma dose, no mesmo cão.

FREQUÊNCIA
CARDÍACA
BATIMENTOS/MIN

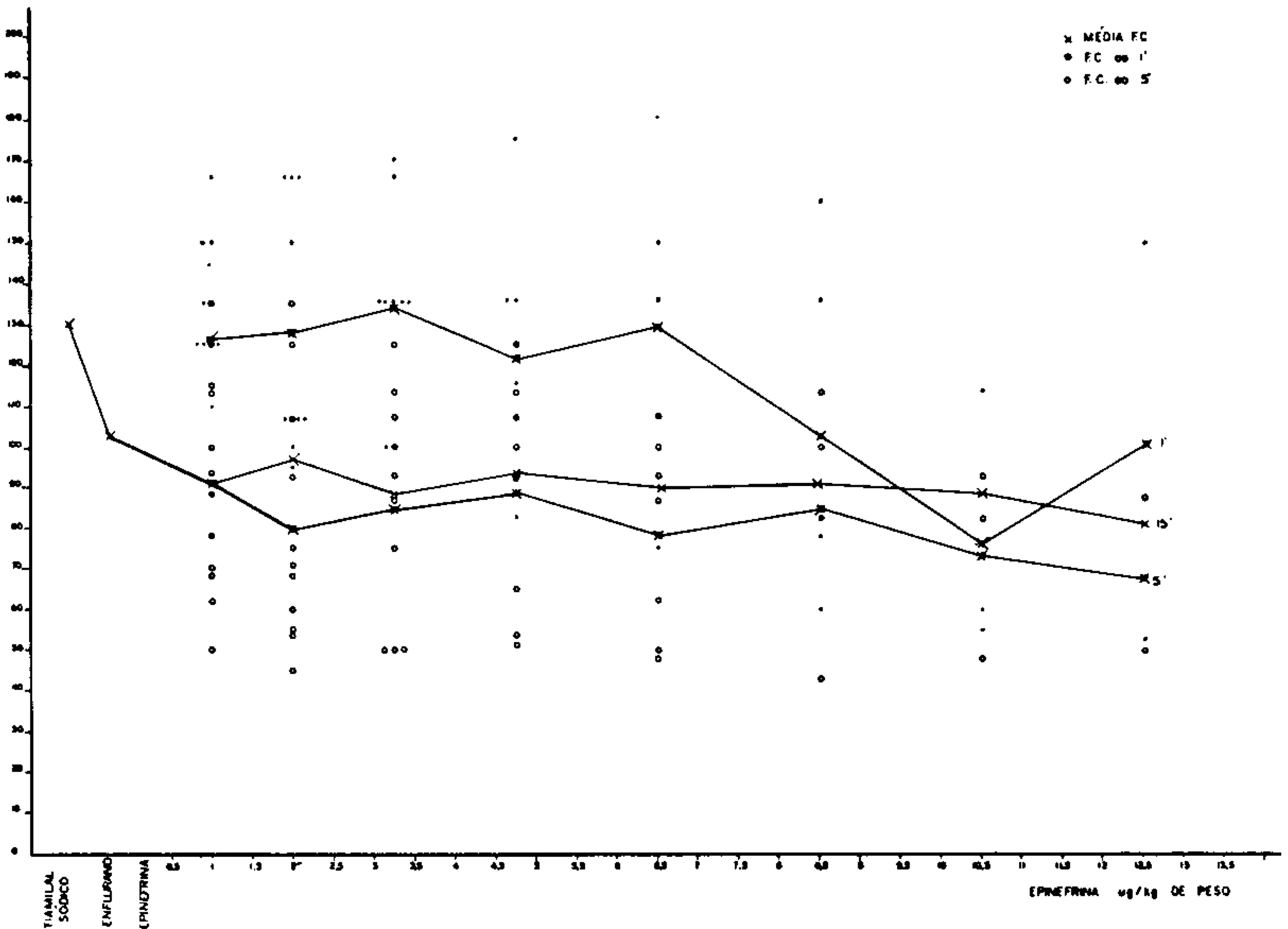


Figura 3 - Valores da frequência cardíaca no 1.º, 5.º, 15.º minutos após a injeção de doses crescentes de epinefrina.

TABELA II - DISTRIBUIÇÃO DAS PROPORÇÕES DE ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS DE TODOS OS CÃES SEGUNDO AS FASES I e II E AS DOSES DE EPINEFRINA

ALTERAÇÕES ECG DROGAS E DOSES	RÍTMO SINUSAL		TAQUICARDIA SINUSAL		BRADICARDIA SINUSAL		ARRITMIA SINUSAL		RÍTMO JUNCIONAL		DISSOCIAÇÃO ÁTRIO VENTRICULAR		EXTRASÍSTOLE VENTRIC. OCASIONAL		EXTRASÍSTOLE VENTRIC. FREQUENTES		TRANS-TORNO REPOL. VENT.		TAQUICARDIA VENTRICULAR		ALTERAÇÃO ISQUÊMICA VENT.		FIBRILAÇÃO VENTRICULAR ÓBITO		
	TIAMILAL SÓDICO	4/12	33%	8/12	66%	0/12	0%	0/12	0%	0/12	0%	0/12	0%	4/12	33%	0/12	8%	1/12	0%	0/12	0%	0/12	0%	0/12	0%
ENFLURANO	10/12	83%	2/12	16%	0/12	0%	0/12	0%	0/12	0%	0/12	0%	0/12	0%	0/12	0%	9/12	75%	0/12	0%	0/12	0%	0/12	0%	
EPINEFRINA µg/kg	0,5 a 1,49	1/12	9%	9/12	75%	1/12	8%	0/12	0%	3/12	25%	0/12	0%	1/12	8%	0/12	0%	9/12	75%	0/12	0%	0/12	0%	0/12	0%
	1,5 a 2,49	1/12	9%	9/12	75%	4/12	32%	1/12	8%	4/12	33%	0/12	0%	2/12	16%	2/12	16%	10/12	33%	0/12	0%	0/12	0%	1/12	8%
	2,5 a 3,99	1/11	9%	8/11	72%	3/11	27%	2/11	18%	4/11	36%	1/11	9%	1/11	9%	5/11	45%	9/11	81%	1/11	9%	1/11	9%	0/11	0%
	4,0 a 5,49	1/11	9%	8/11	72%	3/11	27%	2/11	18%	4/11	36%	2/11	18%	1/11	9%	5/11	45%	8/11	72%	2/11	18%	1/11	9%	3/11	27%
	5,5 a 7,49	0/8	0%	4/8	50%	3/8	37%	4/8	50%	3/8	37%	2/8	25%	2/8	25%	3/8	37%	7/8	87%	2/8	25%	2/8	25%	0/8	0%
	7,5 a 9,49	0/8	0%	2/8	25%	2/8	25%	4/8	50%	3/8	37%	2/8	25%	1/8	12%	2/8	25%	5/8	62%	2/8	25%	2/8	25%	2/8	25%
	9,5 a 11,49	0/6	0%	2/6	33%	2/6	33%	2/6	33%	2/6	33%	0/6	0%	1/6	16%	1/6	16%	3/6	50%	3/6	50%	2/6	33%	2/6	33%
	11,5 a 13,49	0/4	0%	1/4	25%	1/4	25%	0/4	0%	0/4	0%	0/4	0%	1/4	25%	1/4	25%	1/4	25%	1/4	25%	2/4	50%	2/4	50%
> 13,5	0/2	0%	0/2	0%	1/2	50%	0/2	0%	0/2	0%	0/2	0%	0/2	0%	0/2	0%	0/2	0%	0/2	0%	0/2	0%	2/2	100%	

ENFLURANO E ADRENALINA

sinusal, taquicardia sinusal e bradicardia sinusal, durante indução da anestesia com o tiamilal sódico, durante a anestesia com o tiamilal sódico e o enflurano e bem como após a primeira dose de epinefrina (tabela III).

DISCUSSÃO

A utilização de soluções contendo epinefrina, administrada por via subcutânea com a finalidade de diminuir o sangramento é fato comumente observado, especialmente em cirurgias plásticas, oftalmológicas, otorrinolaringológicas, neurológicas e ortopédicas. Em certos tipos de parada cardíaca a administração venosa de epinefrina continua sendo empregada pelas equipes anestésico cirúrgicas.

A possibilidade de serem utilizadas soluções contendo epinefrina, com a finalidade de produzir hemostasia em pacientes anestesiados com agentes anestésicos halogenados é ainda assunto discutido pelos vários autores, devido a possibilidade de surgirem nessa situação, alterações do ritmo cardíaco mais ou menos graves.

Como agentes etiológicos das arritmias cardíacas em anestesia, Katz e col¹⁰, salientaram:

1 - Os próprios agentes anestésicos gerais. O ciclopropano e o tricloroetileno, especialmente quando administrados em altas concentrações, são capazes de produzir ar-

ritmias. Halotano, metoxiflurano e fluroxeno quase não levam alterações de ritmo.

Éter etílico e protóxido de nitrogênio praticamente não produzem arritmias. Halopropano e teflurano não são utilizados em anestesia clínica devido ao fato de produzirem perturbações de ritmo, mesmo em concentrações pequenas. O enflurano estaria colocado no grupo do halotano⁸.

2 - A pressão parcial do anidrido carbônico. É fator etiológico importante na produção de arritmias, principalmente quando associado à anestesia. A pressão parcial do anidrido carbônico elevada, aumenta a concentração plasmática de epinefrina devido a estimulação simpática^{3, 19}. A pressão parcial do anidrido carbônico necessária para produzir arritmias cardíacas durante a anestesia com halotano varia de 60 a 140 torr, e com o ciclopropano a pressão parcial do anidrido carbônico é de 44 a 72 torr. Os autores não notaram aparecimento de arritmias durante o período de redução da pressão parcial do anidrido carbônico¹⁰.

3 - A hipóxia. Muito importante na produção de alterações de ritmo cardíaco e entre os vários fatores responsáveis pelo seu aparecimento, pode ser salientada a depressão do nodo sinusal.

Katz e col¹⁰ salientaram a importância de se promo-

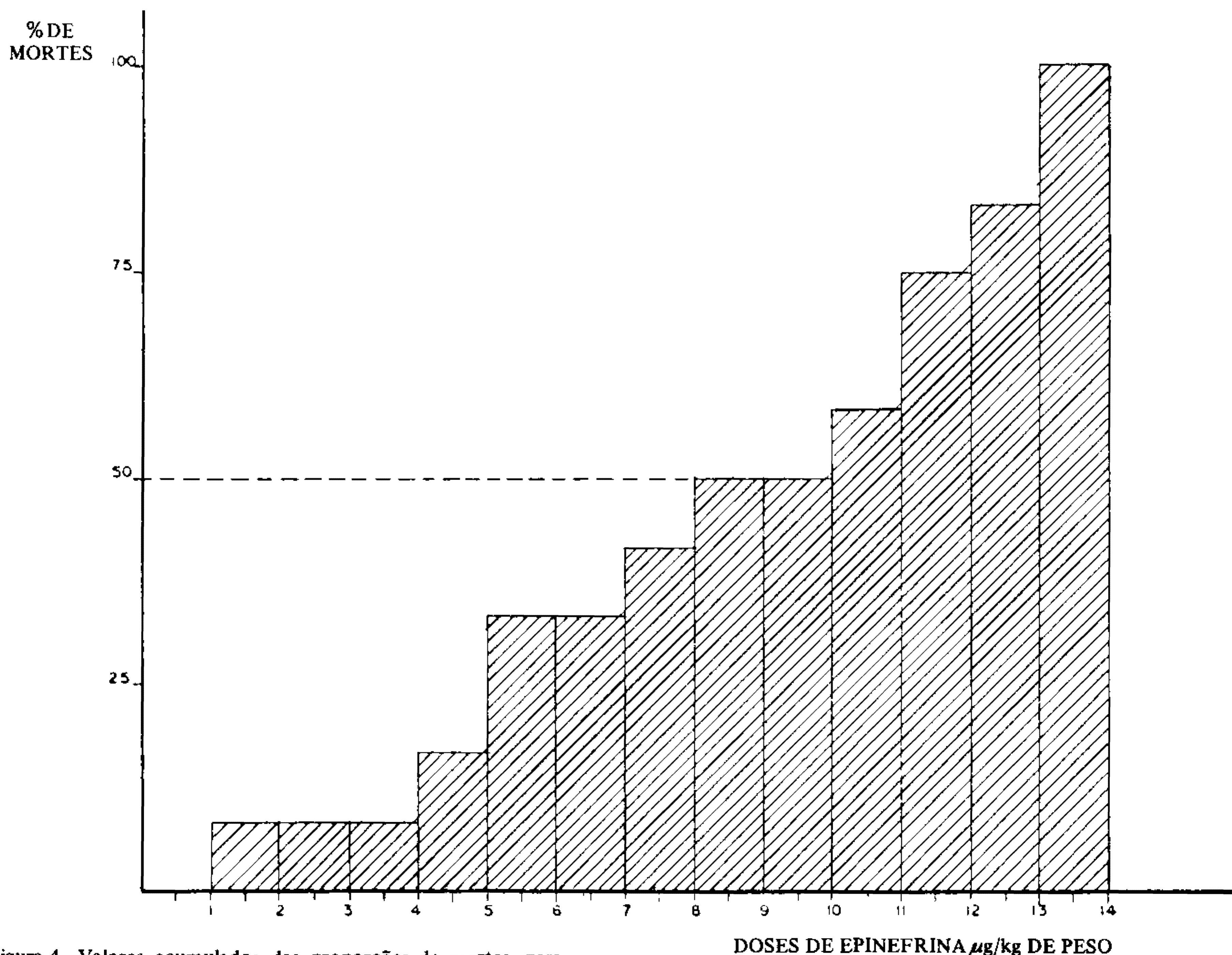


Figura 4 - Valores acumulados das proporções de mortes, para doses crescentes de epinefrina, de todos os cães.

TABELA III – Distribuição das doses letais medianas para os cães segundo as alterações: Ritmo Sinusal (R. S.), Taquicardia Sinusal (Ta. S.) e Bradicardia Sinusal (B. S.) no início do experimento.

ALTERAÇÕES ECG NO INÍCIO DO EXPERIMENTO	DOSE LETAL MEDIANA
R. S. com TIAMILAL SÓDICO	4,5 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Ta. S. com TIAMILAL SÓDICO	10 a 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$
R. S. com ENFLURANO	5 a 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Ta. S. com ENFLURANO	8 a 13 $\mu\text{g}/\text{kg}$
R. S. com TIAMILAL SÓDICO E ENFLURANO	5 a 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Ta. S. com TIAMILAL SÓDICO e R. S. com ENFLURANO	5 a 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Ta. S. com TIAMILAL SÓDICO E ENFLURANO	8 a 13 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Ta. S. na 1. ^a dose de EPINEFRINA	8 a 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$
R. S. na 1. ^a dose de EPINEFRINA	5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$
B. S. na 1. ^a dose de EPINEFRINA	> 13,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

ver durante toda a anestesia uma ventilação pulmonar adequada do paciente. Sempre que a ventilação for inadequada, embora existam altas concentrações de oxigênio nos gases inalados, poderá haver aumento da concentração arterial do anidrido carbônico. O aumento da concentração arterial do anidrido carbônico por estimulação libera grandes quantidades de epinefrina endógena, que sabidamente é mais potente que a exógena, e pode ser a causa determinante das disritmias cardíacas, especialmente quando o paciente está sendo anestesiado com agentes anestésicos halogenados. Dessa forma sempre que se utilizar a infiltração de epinefrina com função de hemostasia deve ser promovida uma ventilação adequada, as soluções devem ter diluição de 1:200.000 e o volume inferior a 30 ml por hora, no adulto.

4 - As catecolaminas podem determinar o aparecimento de disritmias cardíacas, mesmo em pacientes não anestesiados. Quando as catecolaminas encontram um coração "sensibilizado" por certos agentes anestésicos, a dose necessária para a produção de alterações de ritmo é bem menor.

As disritmias observadas no decorrer de uma anestesia podem estar relacionadas com os efeitos dos agentes anestésicos, de intervenção cirúrgica ou das condições de ventilação dos pacientes. Fantera e cols⁷ utilizando o enflurano na concentração de 0,7 a 1,2% em 130 pacientes cardiopatas não notaram o aparecimento de disritmias. Fato semelhante foi relatado por Gouveia e cols⁹ em 30 pacientes e por Meletti e cols¹⁵ também, em 50 pacien-

tes anestesiados com enflurano na concentração de 0,6 à 1,0%. A incidência mais alta de perturbações do ritmo cardíaco ocorre quando os pacientes apresentam disritmias ou cardiopatias no período pré-operatório, durante a intubação traqueal, quando recebem digitálicos e quando o ato cirúrgico demora mais de três horas. Além destes fatos existe uma nítida relação com o tipo de cirurgia, assim como com o agente anestésico empregado¹⁰.

As disritmias mais comumente observadas quando se pratica a associação anestesia-catecolaminas são: taquicardia sinusal, ritmo juncional, bloqueio átrio-ventricular, bigeminismo, extrassístoles, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular.

Neste estudo as alterações eletrocardiográficas que apareceram nos cães anestesiados com enflurano em presença de epinefrina foram: taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia sinusal, ritmo juncional, extrassístoles ventriculares ocasionais e freqüentes, dissociação átrio-ventricular, alterações isquêmicas ventriculares, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Das disritmias, a taquicardia sinusal, o ritmo juncional, as extrassístoles ventriculares ocasionais podem aparecer, segundo o relato de vários autores^{4, 8, 10, 19}, no decorrer de uma anestesia, mesmo sem a presença de catecolaminas.

Todos os corações dos cães evoluíram para fibrilação ventricular, entretanto, segundo os resultados dividiu-se os animais em três grupos. Os dois do grupo C, evoluíram diretamente para fibrilação ventricular, com doses pequenas de epinefrina apresentando alterações comuns à anes-

APÊNDICE I

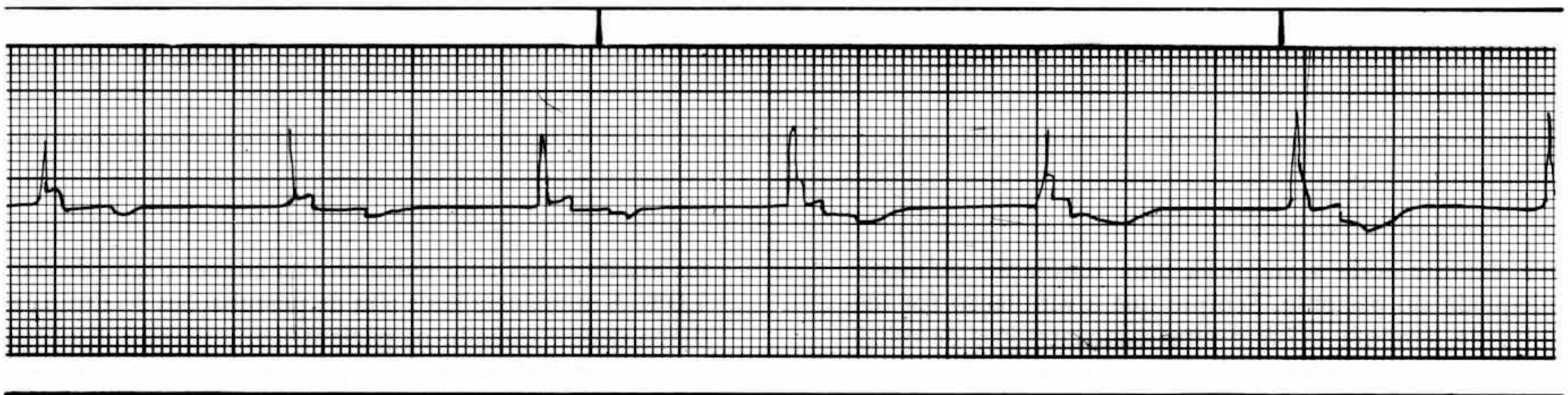
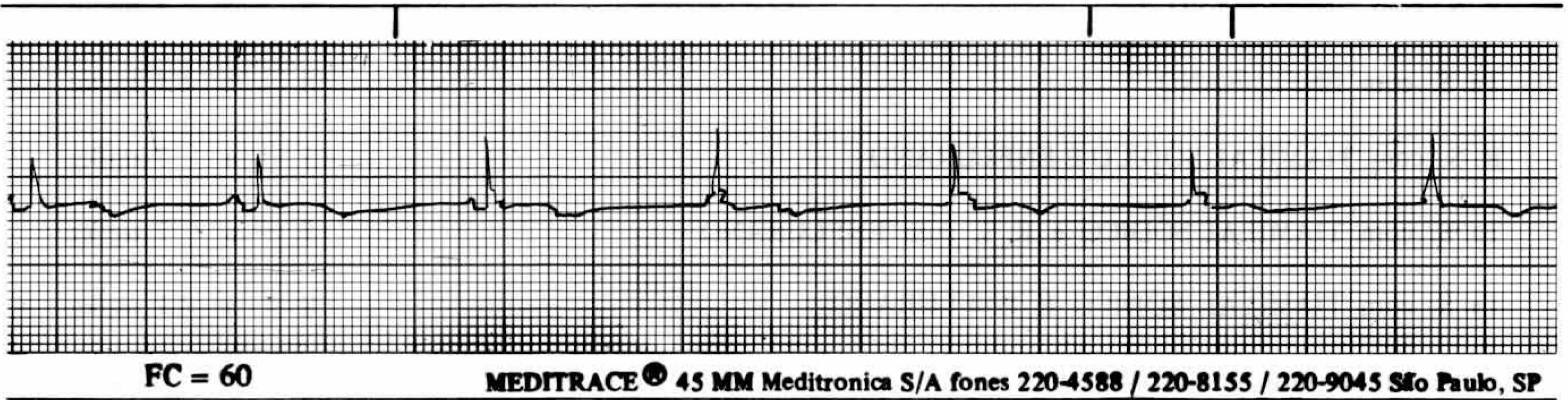
Exemplo de Dissociação Átrio-Ventricular que Surgiu após 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de Epinefrina
(Registro Contínuo, Mostrando as Alterações de P em Relação ao QRS).

CÃO N.º 10

ENFLURANO a 3%

EPINEFRINA 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

DI



APÊNDICE II

Exemplo de Isquemia Ventricular Registrada em DII e DIII com a Dose
de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de Epinefrina

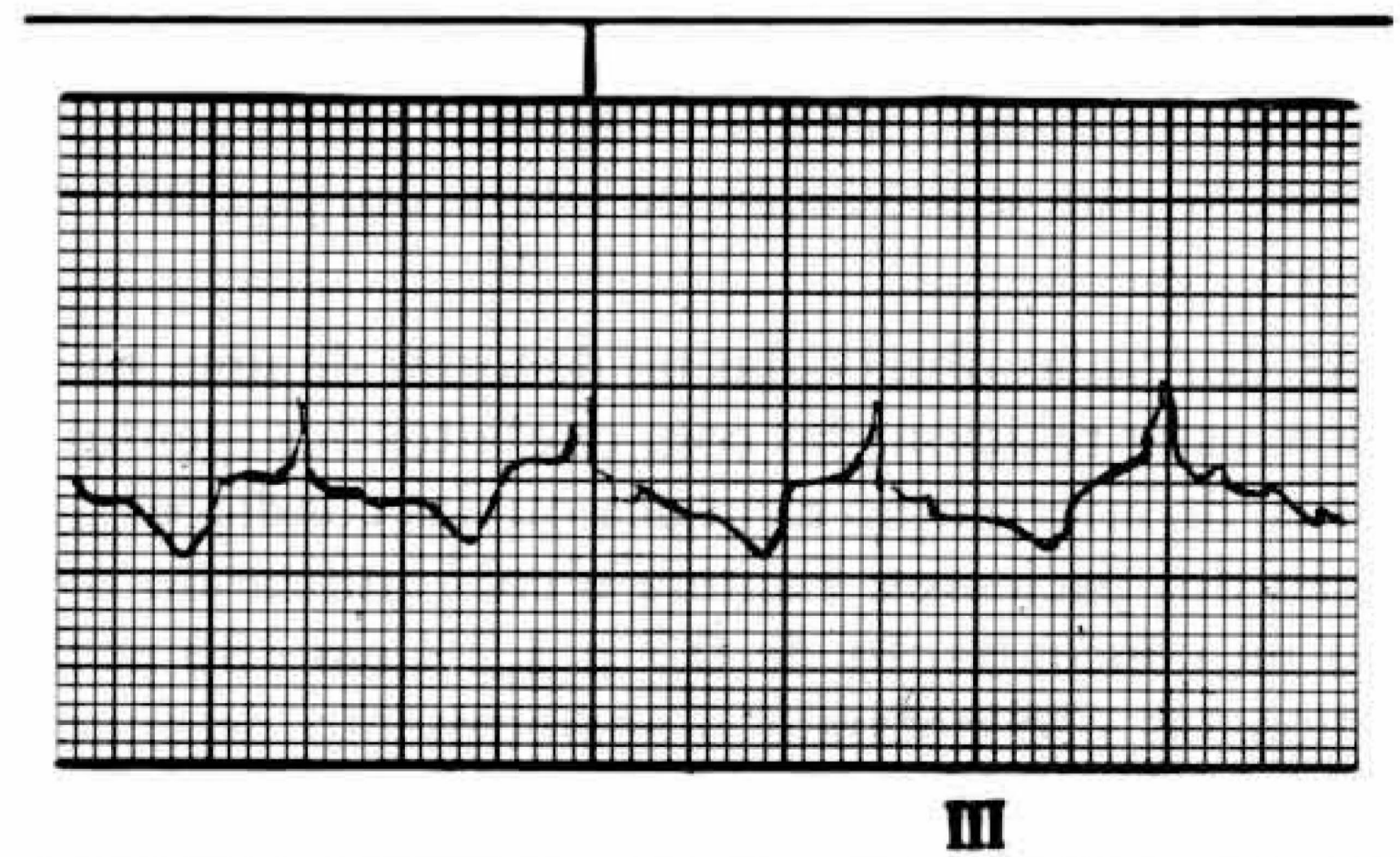
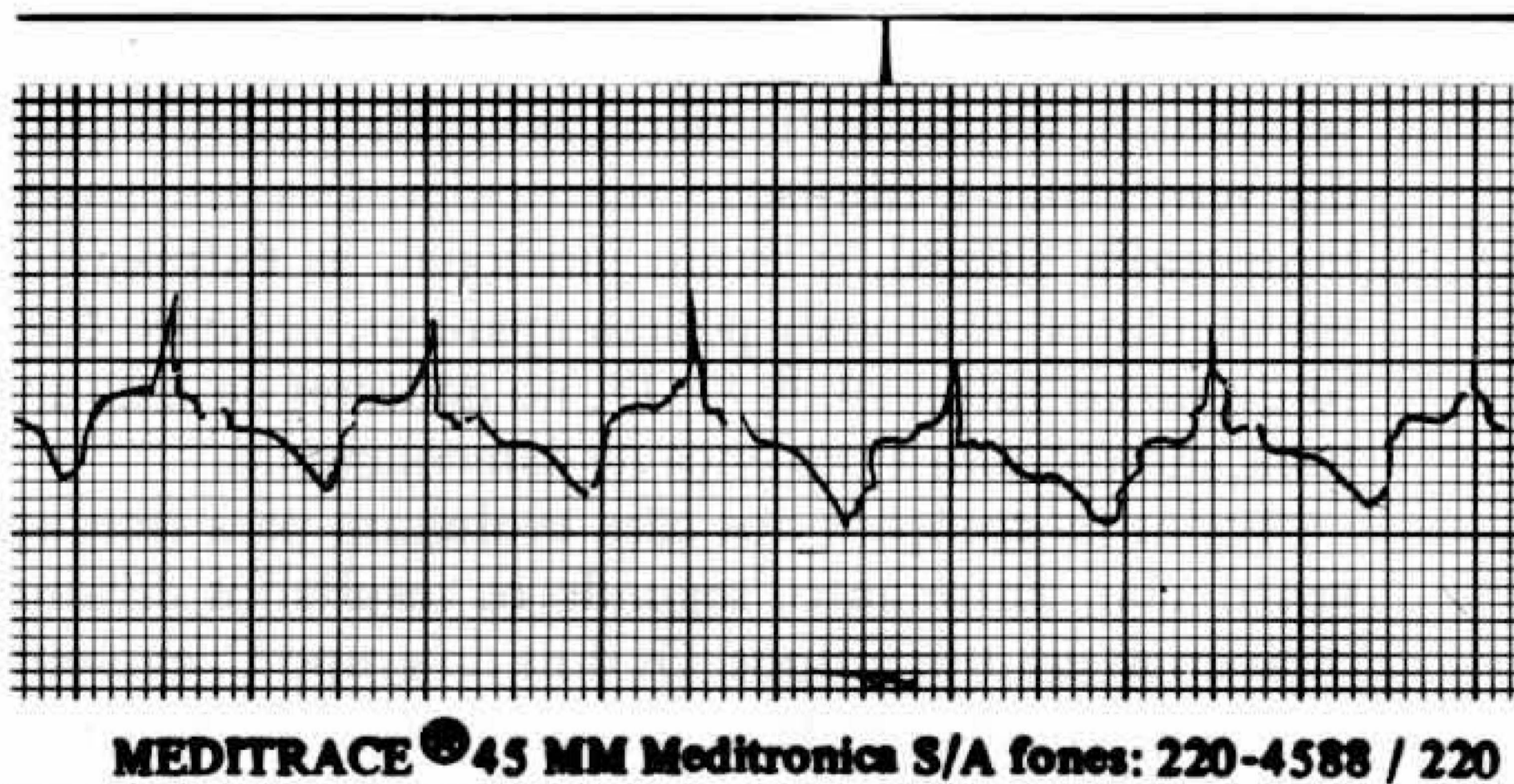
CÃO N.º 3

ENFLURANO a 2%

EPINEFRINA 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$

DII

DIII



APÊNDICE III

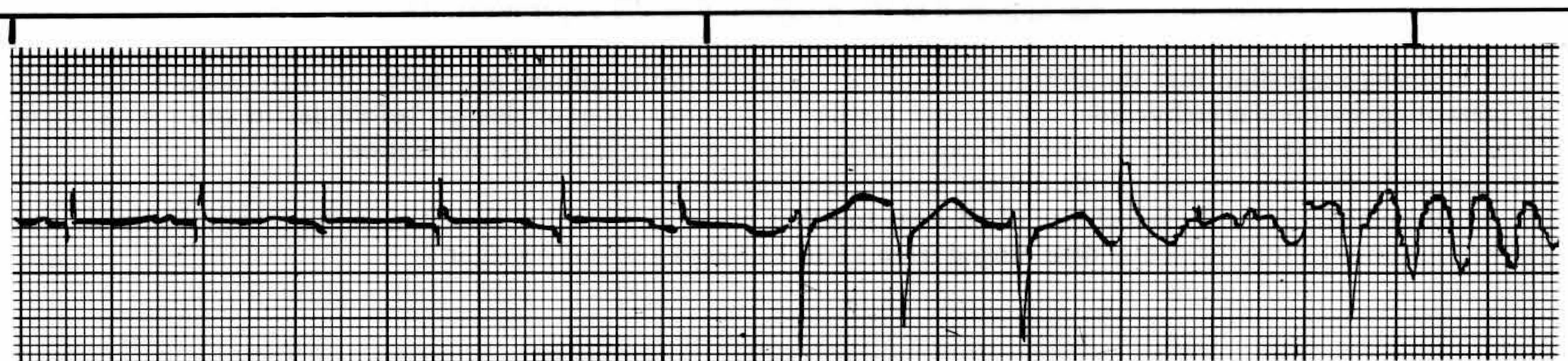
Exemplo de um Caso de Taquicardia Ventricular Seguida de Extrassístole e Fibrilação Ventricular, a qual Levou o Cão à Morte com a Dose de $5,32 \mu\text{g}/\text{kg}$ de Epinefrina

CÃO N.º 11

ENFLURANO a 3%

EPINEFRINA $5,32 \mu\text{g}/\text{kg}$

D I



MEDITRACE 45 MM Meditronica S/A fones: 220-4588 / 220-8155 / 220-9045 São Paulo, SP

tesia (taquicardia sinusal e ritmo juncional).

Os cães do grupo B apresentaram bradicardia sinusal e alterações isquêmicas ventriculares, que são freqüentes com o uso da epinefrina. Estes foram os animais que evoluíram para a fibrilação ventricular com as maiores doses (dose letal mediana de $11,0$ a $13,4 \mu\text{g}/\text{kg}$) figura 4. Deve-se salientar que, animais que no decorrer da anestesia apresentaram alterações isquêmicas ventriculares (grupo B), foram os que evoluíram com menor número de alterações eletrocardiográficas, antes da morte. Este fato pode ter algum significado fisiopatológico, a ser futuramente melhor investigado.

Os restantes, seis animais (grupo A) evoluíram para taquicardia ventricular antes da fibrilação ventricular. Estes apresentaram, com doses menores de epinefrina: arritmia sinusal, extrassístoles ventriculares freqüentes (bigeminismo, trigeminismo, extrassístole polifocal) e dissociação átrio-ventricular. A dose letal mediana para este grupo foi de $8,0$ a $10,0 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal (figura 4). Contrariamente ao grupo B, estes animais que apresentaram taquicardia ventricular revelaram em sua evolução, número maior de modificações eletrocardiográficas. Também esta observação merece ser objeto de estudos posteriores.

Ao que tudo indica, o enflurano "sensibiliza" o coração à ação da epinefrina, promovendo disritmias não letais com doses menores, chegando até à fibrilação ventricular com doses maiores; sendo a dose letal mediana para todos os cães de $8,0$ a $10,0 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal (figura 4).

Lippman e col¹⁴ observaram em pacientes anestesia-

dos com enflurano, utilizando 10 ml de epinefrina na concentração de $1:200.000$, uma incidência de arritmias cardíacas de $1,0\%$. Mc Dowel e cols¹⁵ relataram que 45% dos cães anestesiados com enflurano desenvolvem fibrilação ventricular, quando recebem uma dose de $10,0 \mu\text{g}/\text{kg}$ de epinefrina endovenosa. Outros autores confirmaram as disritmias enflurano-catecolaminas-dependentes^{1, 12}. Os resultados deste experimento foram semelhantes, pois com a dose de $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, 50% dos cães desenvolveram fibrilação ventricular.

Finalmente, para a avaliação do prognóstico, quando surgiram as primeiras alterações eletrocardiográficas, a tabela III demonstra, que os cães que apresentaram taquicardia sinusal, toleraram doses maiores de epinefrina do que aqueles que apresentarem ritmo sinusal. Um único cão apresentou bradicardia sinusal com a primeira dose de epinefrina, depois do ritmo sinusal que apareceu com o tiamilal sódico e enflurano, e foi o que recebeu dose maior para entrar em fibrilação ventricular. Em contraposição, o cão que recebeu dose de epinefrina um pouco menor que aquele para entrar em fibrilação ventricular, foi aquele que na evolução das alterações eletrocardiográficas apresentou o menor número de alterações, evoluindo para alterações isquêmicas ventriculares. Os cães que apresentaram número maior de alterações, evoluíram para taquicardia ventricular e morreram com doses menores de epinefrina.

Analisando todos os cães, numa dose de $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, de epinefrina, 50% deles desenvolveram fibrilação ventricular.

Oliveira A C, Nicoletti R L, Reis Oliveira M P, Vichi F L, Ferraz A L M – Enflurane and epinephrine: cardiovascular alterations. *Rev Bras Anest* 31: 2: 091 - 102, 1981

In attempts to test the possibility of enflurane to sensitize the dogs heart to the action of the epinephrine, to detect the mean lethal dose of the amine in interaction with the anesthetic, and to describe the eletrocardiographic abnormalities which should occur in this association, perhaps as prognostic findings, the following experiment was programmed.

Twelve dogs have had the anesthesia induced by barbiturates. After this procedure, the animals received enflurane through a special vaporizer in a concentration of 2 to 3% during complete period of the experiment. All dogs were followed with determinations of the mean arterial blood pressure and electrocardiographic traces. Also the partial pressure of the carbonic anhydride, from arterial blood have been obtained.

The dogs received epinephrine in progressively greater doses, intravenously. The period of time between the injections was 15 minutes and the amine administration was maintained up to the deaths of the animals.

It was observed that with the epinephrine injection, the mean arterial blood pressure increased fastly, and afterwards decreased to levels below the controls. This affect was better observed with the higher doses of the substance.

The changes of the number of heart beats were not significant during the period under amine influence.

Almost all binds of cardiac arrhythmia appeared in the progression of the experiment. All dogs died in ventricular fibrillation.

There is strong suggestion that the electrocardiographic evolution of the animals may have two different patterns: one - a group presenting ventricular tachycardia with greater number and worser types of changes before deaths and a second group with ventricular ischemia and lesser number of abnormal findings preceding the lethal fibrillation.

The changes in the carbonic anhydride did not show consistent differences.

The lethal medium dose of epinephrine of all dogs together was 8 to 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. However, in the group of animal developing ischemic abnormalities the lethal dose ranged from 11 to 13,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of body weight.

Key - Words: ANESTHETIC: volatile, enflurane; INTERACTIONS: epinephrine; HEART: electro-cardiographic modifications, disrhythmias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baldassarre M , Gulo A , Rossi P G , Romano E , Resta N – Studio sperimentale sulla soglia di comparsa delle aritmie cardiache da somministrazione di dopamine in corso di anestesia. II Anesthesia etranica. Acta Anaesthesiol Italica 27: 637, 1976.
- Bamforth B J , Siebecker K L , Kraemer R , Orth S – Effect of epinephrine on the dog heart during methoxyflurane anesthesia. Anesthesiology 22: 169, 1961.
- Bittencourt J M – Mecanismo eletrofisiológico das arritmias cardíacas - Sua relação com a ação dos anestésicos. Rev Bras Anest 19: 565, 1969.
- Cannard T H , Dripps R D , Helwing Jr J , Zinsser H F – The electrocardiogram during anesthesia and surgery. Anesthesiology 21: 194, 1960.
- Dobkin A B , Byles P H – The interaction of vasopressor drugs with halogenated anaesthetics. 3.º Congresso Mundialis Anaesthesiologiae, tomo II, São Paulo, 1964, 106.
- Dresel P E – Ciclopropane - epinephrine cardiac arrhythmias In: Price H L; Cohen P J: Effects of anesthetics on the circulation. Springfield Illinois. Charles C Thomas. Publisher. USA, 1964, 94.
- Fantera A , Beraldi E – Aggiornamenti farmacologici in anesthesia generals per la cardiocirurgia (Esperienza clinica su 130 pazienti). Acta Anaesthesiol Italica 28: 73, 1977.
- Fantera A , Beraldi E , Mancini A M – Modificazioni di alcuni parametri cardiocircolatori osservate durante anestesia generale condotta com dosi progressivamente crescenti di enflurane (ethrane). Acta Anaesthesiol Italica 26: 743, 1975.
- Gouveia M A , Labrunie G M , Treiger N , Ribeiro R C , Labrunie P – Enflurano e adrenalina. Rev Bras Anest 29: 418, 1979.
- Katz R L , Bigger Jr J T – Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. Anesthesiology 33: 193, 1970.
- Katz R L , Epstein R A – The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias. Anesthesiology 29: 763, 1968.
- Konchigeri H N , Shaker M H , Winnie A P – Effect of epinephrine during enflurane anesthesia. Anest Analg 53: 894, 1974.
- Lingren B W , Mc Elrath G W – Introduction to probability and statistics. 2.º edition. New York. The Macmillan Company, 1959.
- Lippman M , Reisner L S – Epinephrine injection with enflurane. Incidence of cardiac arrhythmias. Anesth Analg 53: 886, 1974.
- Mc Dowel, S. A. e cols – Citado por Lippman M e col, 1974.
- Meletti M , Schivo F , Franceschini G , Testa C , Mazzi U – Studio comparativi di alcuni effetti emodinamici indotti dalla narcossi con halothane ed ethrane. Acta Anaesthesiol Italica 27: 293, 1976.
- Oliver G , Schafer E A – Citado por Katz R L e col, 1968.
- Oyama T – Anesthetic management of endocrine disease. Springer. New York. Verlag Berlin Heidelberg, 1973, 75.
- Schlag G – The action of ajmalin in the treatmente of arrhythmias provoked with adrenaline during anaesthesia with methoxyfluran and fluothan. 3.º Congresso Mudialis Anaesthesiologiae, Tomo II, São Paulo, 1964, 119.
- Siebecker K L , Bamforth B J , Kraemer R , Orth O S – Ventricular tachycardia produced by metaraminol during cyclopropane anesthesia in dogs. Anesthesiology 22: 555, 1961.
- Tranchesi J – Eletrocardiograma normal e patológico. 4.ª edição. São Paulo. Atheneu Editora, 1972, 173.