

TAÍS MARCHAND ROCHA

**EFEITO ANTIARRITMICO DO CARVEDILOL NA ARRITMIA CARDÍACA
EXPERIMENTALMENTE INDUZIDA PELA ADRENALINA EM CÃES
ANESTESIADOS COM TIOPENTAL E HALOTANO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária, Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk

CURITIBA
2005

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER


A Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação da Candidata ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária TAIS MARCHAND ROCHA após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

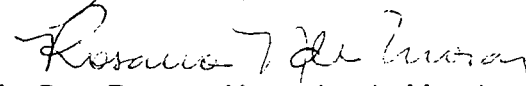
- 1) A Dissertação, intitulada “**EFEITO ANTIARRÍTMICO DO CARVEDILOL NA ARRITMIA CARDÍACA INDUZIDA EXPERIMENTALMENTE PELA ADRENALINA EM CÃES ANESTESIADOS COM TIOPENTAL E HALOTANO**” foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) A Candidata apresentou-se muito bem durante a Defesa de Dissertação, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pela Candidata, e de acordo com o Art. 78 da Resolução nº 62/03 – CEPE considerou a candidata APROVADA concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária.

Curitiba, 01 de abril de 2005.


Prof. Dr. Antonio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk
Presidente/Orientador


Profa. Dra. Antonia Maria do Rocio Binder Prado
Membro


Profa. Dra. Rosana Nogueira de Moraes
Membro



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Curitiba, 29 de março de 2005.

PARECER N. 20/05/CEPA-PUCPR

Prezado (a) Pesquisador (a),

Informo a Vossa Senhoria que o Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da PUCPR, em reunião realizada no dia 28 de março do corrente ano, após análise da questão, aprova e reconhece que a pesquisa “Efeito antiarrítmico do carvedilol na arritmia cardíaca induzida pela adrenalina em cães anestesiados com halotano”, sob o registro no CEPA /PUCPR nº 64, apesar de já ter sido concluída, anteriormente ao funcionamento deste Comitê, fora realizada de acordo com os padrões éticos vigentes no país, com isso incentiva que tal pesquisa seja divulgada.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Paulo Henrique Couto Souza

Secretário do Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da PUCPR

Ilmo Sr.

Antonio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk

AGRADECIMENTOS

A minha mãe que sempre fez questão de saber de tudo sobre o andamento da pesquisa, que angustiou frente a algumas dificuldades e tropeços.

Ao meu pai que vê em mim além de uma médica veterinária ...

Ao meu amor, meu companheiro e futuro marido Carlos que sempre me incentivou para realização dessa pesquisa, mesmo não entendendo absolutamente nada sobre o assunto. E, apesar de ter os cães como seu único medo, ajudou em certos momentos fazendo contensão dos animais e levar ou até mesmo viajar para fazer as doações.

À minha irmã Tatty, que mesmo não entendendo nada de veterinária perguntava sobre esse projeto achando tudo isso muito estranho.

À minha irmã Tina, que surpreendentemente se mobilizou frente àquela situação “temos que achar um dono urgentemente” e ajudou!!!!

Aos animais que inocentemente cederam esse momento de suas vidas! Obrigada!

Ao Wagner que proporcionou a estadia de todos os cães e a realização do projeto na Clínica Paranaense de Medicina Veterinária. OBRIGADA!

Aos funcionários da Clínica Paranaense que, com certeza, foram bastante tolerantes e essenciais para realização da pesquisa.

A minha amiga e braço direito Andréa que SEMPRE esteve comigo em todos os momentos. “-Andréa, sem você não seria possível...”

Aos meus amigos Jose Carlos Kloss e Rogério Robes que foram essenciais para realização da pesquisa.

A professora Denise Schwartz que ajudou na interpretação dos traçados eletrocardiográficos.

Ao meu MESTRE Felipe Wouk, um agradecimento especial pela confiança, amizade e por todos seus ensinamentos.

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| LISTA DE TABELAS | V |
| LISTA DE FIGURAS | V |
| ANEXO | VI |
| LISTA DE SIGLAS | VIII |
| LISTA DE ABREVIATURAS | VIII |
| LISTA DE SIMBOLOS | VIII |
| RESUMO | X |
| ABSTRACT | XI |
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA | 5 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 5 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 5 |
| 2.3 JUSTIFICATIVA | 5 |
| 3 REVISÃO DE LITERATURA | 6 |
| 3.1 ELETROFISIOLOGIA NORMAL CARDIACA | 6 |
| 3.1.1 Potencial de ação | 6 |
| 3.1.2 Fases do potencial de ação | 6 |
| 3.1.3 Propriedades funcionais do coração | 7 |
| 3.2 ARRITMIAS CARDÍACAS | 13 |
| 3.2.1 Classificação das arritmias cardíacas | 13 |
| 3.2.2 Eletrofisiologia das arritmias cardíacas | 14 |
| 3.2.3 Antiarrítmicos | 15 |
| 3.3 SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO | 17 |
| 3.4 ADRENALINA | 19 |
| 3.4.1 Efeitos cardíacos | 20 |
| 3.4.2 Dose Arritmogênica da Adrenalina (DAA) | 22 |
| 3.5 TIOPENTAL | 23 |
| 3.6 HALOTANO | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 3.7 BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS | 30 |
| 3.7.1 Seletividade dos β -bloqueadores | 30 |
| 3.7.2 Atividade Simpaticomimética Intrínseca (ASI) | 31 |
| 3.7.3 Farmacologia geral dos β -bloqueadores | 31 |
| 3.7.4 Efeito anti-hipertensivo | 32 |
| 3.7.5 Efeito metabólico | 33 |
| 3.7.6 Função plaquetária | 34 |
| 3.7.7 Efeito antiisquêmico | 34 |
| 3.7.8 Efeito antiarrítmico | 35 |
| 3.8 CARVEDILOL | 36 |
| 3.8.1. Seletividade do Carvedilol | 36 |
| 3.8.2. Atividade Simpaticomimética Intrínseca (ASI) | 37 |
| 3.8.3. Indicações terapêuticas do carvedilol..... | 37 |
| 3.8.4. Contra-indicações | 38 |
| 3.8.5. Interações medicamentosas | 38 |
| 3.8.6 Farmacologia geral do carvedilol..... | 39 |
| 3.8.7 Efeito anti-hipertensivo | 40 |
| 3.8.8 Efeito metabólico | 41 |
| 3.8.9 Efeito antiisquêmico | 41 |
| 3.8.10 Efeito antioxidante | 41 |
| 3.8.11 Efeito antiproliferativo | 42 |
| 3.8.12 Efeito antiarrítmico | 42 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 44 |
| 4.1 LOCAL E PERÍODO | 44 |
| 4.2 GRUPO EXPERIMENTAL | 44 |
| 4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 44 |
| 4.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL | 45 |
| 4.5 TRATAMENTOS | 45 |
| 4.6 PROTOCOLO ANESTÉSICO | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 4.7 PROTOCOLO DE INDUÇÃO DA ARRITMIA | 46 |
| 4.8 PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO | 47 |
| 4.8.1 Momentos de observação | 47 |
| 4.8.2 Períodos de observação | 49 |
| 4.8.3 Avaliação eletrocardiográfica | 49 |
| 4.8.4 Avaliação da Pressão Arterial Sistólica (PAS) | 50 |
| 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 50 |
| 5 RESULTADOS | 51 |
| 6 DISCUSSÃO | 57 |
| 7 CONCLUSÃO | 64 |
| REFERÊNCIAS | 65 |
| ANEXO | 71 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|--|----|
| TABELA 3.2 | CLASSIFICAÇÃO MODIFICADA DE VAUGHAN WILLIAMS SOBRE OS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS..... | 17 |
| TABELA 4.7 | DOSE DE ADRENALINA ADMINISTRADA POR MEIO DE INFUSÃO CONTÍNUA E DURAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO (MINUTOS) DE CADA DOSE..... | 47 |
| TABELA 4.8 | MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO E FASE CORRESPONDENTE NO EXPERIMENTO..... | 48 |
| TABELA 5.1 | VALORES MÉDIOS E DESVIO PADRÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (BPM) E PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) ANTES DA ARRITMIA CARDÍACA NO M0, M1 e M2 NO TRATAMENTO PLACEBO E CARVEDILOL | 51 |
| TABELA 5.2 | PADRÃO DA ARRITMIA E PERÍODO DE OCORRENCIA NOS CÃES NO TRATAMENTO PLACEBO | 54 |
| TABELA 5.3 | PADRÃO DA ARRITMIA E PERÍODO DE OCORRENCIA NOS CÃES DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL | 54 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------|--|----|
| FIGURA 4.8 | ESQUEMA DEMONSTRANDO OS MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO E PERÍODOS REFERENTES ÀS FASES DO EXPERIMENTO | 49 |
| FIGURA 5.1 | VARIAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DE BPM NOS CÃES SUBMETIDOS AOS TRATAMENTOS PLACEBO E CARVEDILOL ANTERIOR A ARRITMIA CARDÍACA | 52 |
| FIGURA 5.2 | VALORES MÉDIOS DA PAS (mmHg) E MOMENTOS CORRESPONDENTES NOS TRATAMENTOS PLACEBO E CARVEDILOL | 53 |

| | | |
|------------|--|----|
| FIGURA 5.3 | MÉDIA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (BPM) DURANTE A ARRITMIA NOS CÃES SOB TRATAMENTO PLACEBO E CARVEDILOL | 53 |
| FIGURA 5.4 | PERCENTUAL REFERENTE AO PERÍODO DE OCORRÊNCIA DAS ARRITMIAS NO TRATAMENTO PLACEBO..... | 55 |
| FIGURA 5.5 | PERCENTUAL REFERENTE AO PERÍODO DE OCORRÊNCIA DAS ARRITMIAS NO TRATAMENTO CARVEDILOL | 55 |
| FIGURA 5.6 | PADRÕES DE ARRITMIAS ENCONTRADAS NO TRATAMENTO PLACEBO | 56 |
| FIGURA 5.7 | PADRÕES DE ARRITMIAS ENCONTRADAS NO TRATAMENTO CARVEDILOL | 56 |

ANEXO

| | | | |
|-------|---|---|----|
| ANEXO | 1 | COMPLEXOS VENTRICULARES PREMATUROS OBSERVADOS NO ANIMAL 7 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO | 72 |
| ANEXO | 2 | TAQUICARDIA VENTRICULAR OBSERVADA NO ANIMAL 11 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO | 72 |
| ANEXO | 3 | RITMO IDIOVENTRICULAR OBSERVADO NO ANIMAL 9 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO | 72 |
| ANEXO | 4 | PARADA SINUSAL SEGUIDA DE BATIMENTO DE ESCAPE VENTRICULAR OBSERVADA NO ANIMAL 14 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO | 73 |
| ANEXO | 5 | BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR DE PRIMEIRO E SEGUNDO GRAU OBSERVADOS NO ANIMAL 12 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO | 73 |

| | | | |
|-------|----|--|----|
| ANEXO | 6 | FIBRILAÇÃO ATRIAL OBSERVADA NO ANIMAL 3 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO | 73 |
| ANEXO | 7 | COMPLEXOS VENTRICULARES PREMATUROS OBSERVADOS NO ANIMAL 7 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL | 74 |
| ANEXO | 8 | RITMO IDIOVENTRICULAR OBSERVADO NO ANIMAL 4 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL | 74 |
| ANEXO | 9 | PARADA SINUSAL SEGUIDA DE BATIMENTO DE ESCAPE VENTRICULAR OBSERVADOS NO ANIMAL 14 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL | 74 |
| ANEXO | 10 | BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR DE PRIMEIRO GRAU OBSERVADO NO ANIMAL 13 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL | 75 |
| ANEXO | 11 | COMPLEXOS ATRIAIS PREMATUROS OBSERVADOS NO ANIMAL 3 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL | 75 |
| ANEXO | 12 | ARRITMIA MISTA COMPOSTA DE RITMO IDIOVENTRICULAR E BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR DE SEGUNDO GRAU ENCONTRADA NO ANIMAL 6 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL | 75 |
| ANEXO | 13 | ARRITMIA MISTA COMPOSTA DE PARADA SINUSAL E BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR DE SEGUNDO GRAU, AMBOS SEGUIDOS DE BATIMENTO DE ESCAPE VENTRICULAR, ENCONTRADOS NO ANIMAL 12 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL | 76 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|------|--|
| ADP | - Adenosina Difosfato |
| AMP | - Adenosina Monofosfato |
| ASI | - Atividade Simpaticomimética Intrínseca |
| ATP | - Adenosina Trifosfato |
| AV | - Atrioventricular |
| BAV | - Bloqueio Atrioventricular |
| BPM | - Batimentos Por Minuto |
| CAP | - Complexo Atrial Prematuro |
| CVP | - Complexo Ventricular Prematuro |
| DAA | - Dose Arritmogênica da Adrenalina |
| DPOC | - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica |
| ECA | - Enzima de Conversão da Angiotensina |
| FA | - Fibrilação Atrial |
| FC | - Frequência Cardíaca |
| HDL | - Lipoproteína de Alta Densidade |
| ICC | - Insuficiência Cardíaca Congestiva |
| LDL | - Lipoproteína de Baixa Densidade |
| M | - Momento |
| MAO | - Monoamina Oxidase |
| P | - Período |
| PAS | - Pressão Arterial Sistólica |
| PDGF | - Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas |
| pH | - Potencial Hidrogeniônico |
| PS | - Parada Sinusal |
| RI | - Ritmo Idioventricular |
| SNC | - Sistema Nervoso Central |
| SNS | - Sistema Nervoso Simpático |
| TV | - Taquicardia Ventricular |
| UFPR | - Universidade Federal do Paraná |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--------|------------|
| et al. | - e outros |
| seg | - segundo |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|----------|---|
| % | - Por cento |
| i_k | - corrente elétrica de efluxo do potássio |
| I_f | - corrente marcapasso |
| α | - Alfa |

| | |
|-------------------|---|
| β | - Beta |
| iK_1 | - canal de potássio retificador anômalo |
| iK_{ach} | - canal de potássio sensível à acetilcolina |
| iK_{atp} | - canal de potássio sensível ao ATP |
| μg | - Micrograma |
| @ | - Arroba |
| Ba | - Bário |
| Cl_2 | - Cloreto |
| cm | - Centímetro |
| g | - Grama |
| kg | - Quilograma |
| mg | - Miligrama |
| ml | - Mililitro |
| mm | - Milímetro |
| mmHg | - Milímetros de mercúrio |
| mV | - Milivolt |
| $^{\circ}C$ | - Grau Celsius |
| $V_{m\acute{a}x}$ | - Velocidade Máxima |
| V | - Volts |

RESUMO

Este estudo foi realizado a fim de investigar o efeito antiarrítmico do carvedilol na arritmia cardíaca experimental induzida pela adrenalina em cães anestesiados com tiopental e halotano. O carvedilol é um bloqueador adrenérgico não seletivo que bloqueia competitivamente os receptores α e β . Esse fármaco não apresenta atividade simpaticomimética intrínseca, possui efeitos antioxidantes únicos e propriedades vasodilatadoras exercidas principalmente por meio do bloqueio α que o tornam um fármaco promissor para pacientes cardíacos.

As arritmias secundárias ao excesso de estimulação simpática são efetivamente controladas com β -bloqueadores. Adicionalmente, os agentes bloqueadores dos receptores α têm sido descritos como protetores de arritmias cardíacas induzidas pela adrenalina durante anestesia. Estes efeitos possivelmente podem ser explicados pela prevenção da elevação da pressão arterial, causada pela catecolamina que igualmente pode induzir a arritmias cardíacas. Assim, estima-se que a atividade bloqueadora combinada do carvedilol supere outros β -bloqueadores puros e apresente propriedades cardioprotetoras.

Foram utilizados 15 cães que foram submetidos ao Tratamento Placebo e seqüencialmente o Tratamento Carvedilol. Assim, esses animais foram anestesiados com tiopental e halotano e foram submetidos a doses crescentes de adrenalina.

O carvedilol não preveniu a arritmia cardíaca induzida pela adrenalina, porém, comprovou-se estatisticamente que as arritmias manifestavam-se tardiamente e sob a forma de bradiarritmias quando os cães estiveram sob o Tratamento Carvedilol.

Palavras-chave: Carvedilol, Arritmia, Adrenalina, Halotano, Tiopental

ABSTRACT

The aim of this work was to investigate the antiarrhythmic effect of the carvedilol on experimental cardiac arrhythmias induced by adrenaline in dogs anesthetized with thiopental and halothane. Carvedilol is a non-selective adrenergic blocker that blocks competitively α and β receptors. This drug doesn't have Intrinsic Sympathomimetic Activity; it has a unique antioxidant effect and vasodilative properties exerted mainly by α -blockade that makes carvedilol a promissory drug for cardiac patients.

The arrhythmias secondary in excess of sympathetic stimulation are effectively controlled with β -blockers. Additionally, α -blockers has been described as protectors of cardiac arrhythmias induced by adrenaline during anesthesia. These effects could possibly be explained by prevention of elevation of arterial pressure, caused by catecholamine that equally can induce cardiac arrhythmias. Therefore, we estimate that this combined blocking activity of carvedilol is intended to overcome the others pure β -blockers and presented cardioprotective properties.

It was used in 15 dogs that were submitted to Carvedilol Treatment and sequentially Placebo Treatment. So, these animals were anesthetized with thiopental and halothane and were submitted to a crescent dose of adrenaline.

The carvedilol didn't prevent cardiac arrhythmia induced by adrenaline, but, it was proved statistically that arrhythmias manifested latter and under bradiarrhythmias when the dogs were under Carvedilol Treatment.

Key-words: Carvedilol, Arrhythmia, Adrenaline, Halothane, Thiopental

1 INTRODUÇÃO

O sistema nervoso autônomo divide-se em sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático que têm funções antagônicas. O sistema nervoso autônomo simpático, de modo geral, estimula ações que mobilizam energia, permitindo ao organismo responder a situações de estresse (VILELA, 2004). As numerosas respostas fisiológicas e metabólicas que ocorrem após estimulação dos nervos simpáticos em mamíferos são geralmente mediadas pelos neurotransmissores noradrenalina e adrenalina nas sinapses pós-ganglionares. Ambos estimulam a contração do miocárdio, todavia, a adrenalina dilata os vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos. O conhecimento das propriedades dos fármacos simpaticomiméticos depende sobremaneira da compreensão da classificação, distribuição e mecanismo de ação dos vários subtipos de receptores adrenérgicos α e β (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991).

A adrenalina, também chamada de epinefrina, é um hormônio secretado pela medula da adrenal e um neurotransmissor do sistema nervoso central (SNC) liberado por alguns neurônios. A adrenalina também é um potente estimulador do sistema nervoso simpático (SNS), através dos receptores adrenérgicos e um poderoso estimulante cardíaco que aumenta a frequência e o débito cardíaco. Esse hormônio também promove a glicogenólise elevando as concentrações de glicose e lactato no sangue (DORLAND, 1999). A secreção de insulina é inibida pela ativação de receptores α_2 e aumentada por ativação dos receptores β_2 , porém o efeito predominante observado com a adrenalina é a inibição. A secreção do glucagon, por outro lado, aumenta em consequência da ação direta da adrenalina sobre os receptores β das células α das ilhotas pancreáticas. A adrenalina também diminui a captação de glicose pelos tecidos periféricos, em parte como resultado de seus efeitos sobre a secreção de insulina e aumenta a concentração de ácidos graxos livres no sangue. A adrenalina é um potente estimulador dos receptores α e β -adrenérgicos, de modo que seus efeitos sobre os órgãos-alvo são complexos (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991).

A aplicação do fármaco, na forma sintética de cloridrato de adrenalina, por via intravenosa, determina arritmia de grau variável e dependente da dose, podendo, em

casos extremos, causar síncope, mormente se empregada durante a anestesia geral volátil por agente halogenado. Do mesmo modo, a liberação de adrenalina endógena pode precipitar as extra-sístoles ventriculares, taquicardia ou até mesmo fibrilação, quando o coração foi previamente sensibilizado a essa ação da adrenalina por certos anestésicos ou em presença do infarto do miocárdio (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991).

O mecanismo de indução dessas arritmias cardíacas ainda não foi totalmente esclarecido. A depressão da frequência sinusal e da condução atrioventricular, por descarga vagal, desempenha papel importante nas arritmias ventriculares induzidas pela adrenalina, visto que fármacos que bloqueiam o efeito vagal ou a vagotomia cirúrgica proporcionam proteção contra essas arritmias cardíacas. A ação da adrenalina no sentido de aumentar a automaticidade cardíaca e sua ação na indução de arritmia são suficientemente antagonizadas por agentes β -bloqueadores. (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991).

As arritmias cardíacas são comuns na prática de clínica veterinária e podem ser classificadas como um distúrbio elétrico primário ou secundário do coração (SITNIKOVA & SHLIAKHTO, 2003; BONAGURA, 2004). Os distúrbios de ritmo, muitas vezes, precipitam ou intensificam uma insuficiência cardíaca e algumas arritmias podem evoluir, levando a episódios de parada cardíaca e morte súbita (REZENDE et al., 2002).

Vários protocolos sobre a dose arritmogênica de adrenalina (DAA) têm sido utilizados para avaliar as arritmias induzidas por anestésicos e adrenalina. A DAA varia entre as diferentes espécies (NODA & HASHIMOTO, 2004). Em 1986 estabeleceu-se como sendo a DAA como aquela necessária à produção de quatro ou mais contrações prematuras ventriculares, intermitentes ou contínuas, num intervalo de 15 segundos (REZENDE et al., 2000).

LOWENSTEIN, PARK e REIZ (1993) relatam que quando o tiopental é administrado para induzir a anestesia em um animal e a manutenção é realizada com o halotano a DAA encontra-se bastante reduzida, ou seja, o tiopental reduz a dose de adrenalina necessária para dissociação atrioventricular e arritmias ventriculares.

Como agente único na manutenção, o halotano em doses altas e contínuas provoca depressão do miocárdio e tem ação bloqueadora dos gânglios simpáticos, assim, o halotano possui atividade depressora sobre a frequência cardíaca e sobre a pressão arterial de maneira dose dependente (HAYASHI et al., 1991; JONES, 1992; MASSONE, 1999). Descreve-se a ocorrência de sensibilização a catecolamina associada ao uso do halotano em concentrações anestésicas (HAYASHI et al., 1991; MASSONE, 1994), podendo resultar em fibrilação e assistolia (MASSONE, 1994).

Os bloqueadores de receptores β -adrenérgicos são usados para tratar muitas condições cardiovasculares. As principais indicações em seres humanos são hipertensão, angina, ansiedade aguda e arritmias cardíacas, tais como, taquicardia supraventricular como fibrilação atrial, taquicardia atrial e taquicardia sinusal quando leva ou contribui para o déficit de enchimento ventricular; taquiarritmia ventricular, tanto na monoterapia ou em combinação com outros agentes e redução da obstrução do fluxo dinâmico (SISSON & KITTLESON, 1999).

Com respeito à utilidade clínica, os bloqueadores são normalmente classificados baseando-se na seletividade por receptores (MEHVAR & BROCKS, 2001). Apesar do grande número de β -bloqueadores disponíveis com diferentes propriedades, somente os β -bloqueadores sem atividade simpaticomimética intrínseca (ASI), ou seja, que não estimulam os β -receptores por ação reflexa, têm demonstrado diminuir a mortalidade pós-infarto em humanos (HÖHER et al., 1989). Assim, não é surpresa que o carvedilol, que pertence a esse grupo, reduz os batimentos ventriculares prematuros (HÖHER et al., 1989) e diminui a frequência da arritmia induzida por isquemia ou digitálicos (DIVELOL, 2001).

Os agentes α -bloqueadores possuem papel importante nas arritmias, pois protegem contra irregularidades cardíacas induzidas pela adrenalina durante a anestesia. Tais efeitos podem ser explicados pela prevenção da elevação da pressão arterial, promovida pela catecolamina, mecanismo que, em parte atua no desenvolvimento de complexos prematuros ventriculares (NUNES et al., 1999b).

O carvedilol é um β -bloqueador não seletivo que foi recentemente aprovado para o tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes humanos. A atividade

bloqueadora combinada do carvedilol supera as desvantagens das atividades hemodinâmicas de β -bloqueadores puros sem perder as propriedades cardioprotetoras. Enquanto que as respostas hemodinâmicas a β -bloqueadores convencionais são principalmente a diminuição na frequência cardíaca e débito cardíaco seguido por vasoconstrição compensatória e um aumento na resistência vascular periférica, a atividade bloqueadora α_1 do carvedilol atenua essa vasoconstrição inicial e melhora o débito cardíaco reduzindo a pós-carga do ventrículo esquerdo. Desde que a combinação de β -bloqueadores e vasodilatadores tem sido demonstrada ser efetiva em diminuir a pressão sanguínea e manter o débito cardíaco, novos β -bloqueadores com adicional propriedade de vasodilatação, como o carvedilol, são intensamente pesquisados (HÖHER et al., 1989).

Como todos os β -bloqueadores não seletivos, ao lado das restrições não cardíacas como obstruções de vias aéreas, alterações lipídicas e diabetes melito, a depressão na função miocárdica é a principal contra-indicação para a terapia com carvedilol. O carvedilol, além de suas propriedades antioxidantes e anti-radicaís livres, inibe a proliferação de células musculares lisas vasculares (SUNG et al., 1997).

É provável que os β -bloqueadores tenham, em cães, os mesmos efeitos que já demonstraram em seres humanos. No entanto, não existem estudos substanciais avaliando o efeito antiarrítmico desse fármaco. Assim, recomendações sobre o uso do carvedilol com finalidade antiarrítmica não podem ser feitas até que esses efeitos sejam claramente demonstrados em animais de companhia. A fim de avaliar a capacidade do carvedilol no bloqueio de arritmias cardíacas induzidas experimentalmente serão utilizados modelos experimentais caninos anestesiados com halotano e tiopental, submetidos a doses crescentes de adrenalina.

2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

2.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo visa avaliar o efeito antiarrítmico do carvedilol na arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados com tiopental e halotano.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar alterações da frequência cardíaca no Tratamento Placebo e Carvedilol antes e durante a arritmia induzida experimentalmente por tiopental, halotano e adrenalina.
- Mensurar a pressão arterial sistólica (PAS) pelo método não invasivo com Doppler durante os dois tratamentos
- Descrever e analisar a ocorrência e o padrão das arritmias induzidas em cada animal em ambos os tratamentos por meio de eletrocardiografia

2.3 JUSTIFICATIVA

Em seres humanos com insuficiência cardíaca, já foram demonstrados efeitos benéficos decorrentes do uso do carvedilol. Esse β -bloqueador não seletivo já demonstrou além dos efeitos cardiovasculares, efeitos neuroprotetores e cardioprotetores contra necrose e arritmia. É provável que o carvedilol tenha, em cães, os mesmos efeitos já demonstrados em seres humanos, porém, o seu uso ainda permanece pouco difundido em medicina veterinária e recomendações sobre o emprego desse fármaco, a fim de proteger o músculo cardíaco contra arritmias, não podem ser feitas até que esses efeitos estejam experimentalmente demonstrados

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ELETROFISIOLOGIA NORMAL CARDIACA

3.1.1 Potencial de ação

O registro da atividade elétrica transmembrana ao longo do ciclo cardíaco é denominado de potencial de ação da célula cardíaca. As modificações na voltagem elétrica intracelular são decorrentes da ativação e inativação de correntes iônicas, através de proteínas inseridas perpendicularmente na membrana celular que formam os canais iônicos. A condutância iônica nesses canais é modulada por vários mecanismos físicos, elétricos e químicos. Entre o último encontra-se a ação de neurohormônios adrenérgicos e catecolinérgicos em receptores específicos localizados na superfície da membrana (BARBOSA et al. 2004).

3.1.2 Fases do potencial de ação

O potencial de ação divide-se em cinco fases, as quatro primeiras (fases 0 a 3) correspondem à fase sistólica, enquanto que, a fase 4 está relacionada à diástole.

A fase zero determina a velocidade de condução e resulta primariamente de um súbito aumento na permeabilidade da membrana ao sódio. A abertura dos canais de sódio ocorre, basicamente, em resposta a estímulos elétricos sendo que a rápida entrada deste íon na célula é responsável pela inversão da polaridade intracelular de -90 milivolts (mV) para +35 a +40 mV. A fase 1 caracteriza-se por uma rápida despolarização, a fase 2 por uma despolarização lenta durante o platô do potencial de ação e a fase 3 por uma despolarização moderadamente rápida que ocorre no final do platô que leva o potencial ao nível diastólico (fase 4).

3.1.3 Propriedades funcionais do coração

NEVES (2003) descreve que o coração possui quatro propriedades funcionais básicas, contudo é imprescindível compreender que todas elas estão interligadas e são dependentes entre si. Assim a contratilidade depende da excitabilidade do músculo cardíaco, que também é dependente da condutibilidade do estímulo. E para eficácia de todo esse mecanismo o automatismo cardíaco é imprescindível.

- Automatismo

O coração é um órgão auto-excitável, pois não precisa de qualquer estímulo externo para se contrair. Todas as fibras pertencentes ao sistema condutor do coração são passíveis de auto-excitação, despolarizando espontaneamente. No entanto, nem todas elas possuem igual automatismo, o que acarreta em uma hierarquia no automatismo cardíaco, sendo que, a fibra com capacidade de se despolarizar mais rapidamente irá assumir a função de marcapasso cardíaco, impondo ritmo ao batimento cardíaco, papel assumido pelo nodo sinusal.

O que torna essas fibras auto-excitáveis é o seu potencial de repouso menos negativo, consequência de uma permeabilidade naturalmente aumentada aos íons sódio. Nos nódulos sinusal e atrioventricular, a auto-excitação ocorre devido a um vazamento de íons sódio para o interior da célula e também ao influxo de cálcio pelos canais transitórios de cálcio ou canais de Ca^{++}_T , que fazem com que o potencial atinja o limiar de excitabilidade. O gradativo influxo de íons eletropositivos torna o potencial no interior da célula cada vez mais próximo do potencial limiar. Esse intervalo, que compreende desde o potencial de repouso até o limiar chama-se pré-potencial. Quando o potencial atinge o limiar, os canais de sódio já estão fechados, não influenciando mais no potencial. Neste momento abrem-se os canais de cálcio de longa duração ou Canais de Ca^{++}_L , responsáveis pelo potencial de ação. Ao atingir, aproximadamente, 0 mV, abrem-se os canais de potássio que iniciarão a repolarização da fibra. A gradual diminuição da permeabilidade da membrana aos íons potássio induz a abertura dos canais de Ca^{++}_T e a vazão de íons sódio, iniciando um pré-potencial, e impedindo que esta fibra se hiperpolarize ou que seu potencial torne-se mais negativo que -60 mV.

Nessas fibras não existe platô porque quando o potencial da fibra chega próximo a 0 mV os canais de Ca^{++} se fecham. O automatismo das fibras dos nódulos sinusal e atrioventricular é do tipo lento devido aos canais lentos de cálcio e se repolarizam também de forma lenta devido à gradativa diminuição da permeabilidade ao potássio, enquanto que para outros íons ela permanece constante. SPAGNOL (2000) adiciona que o potencial de ação do músculo cardíaco é diferente de todos os outros potenciais gerados, uma vez que ele apresenta canais lentos de sódio e cálcio que não são identificados nos outros tipos de células e que esse componente lento é muito importante para impedir que o coração entre num processo de tetania. Uma somação dos potenciais de ação no músculo cardíaco faria com que o coração parasse de funcionar, pois ele não conseguiria ejetar o sangue na mesma velocidade dos potenciais de ação.

As células contráteis, tanto dos átrios quanto dos ventrículos, bem como as Fibras de Purkinje, possuem potencial de ação rápido. Já as células do nodo sinusal e atrioventricular possuem potencial de ação lento. A auto-excitação das fibras de Purkinje é devida à abertura dos canais de sódio e cálcio dependentes de potencial, ocasionando um influxo de cargas positivas para o interior da célula, sem a existência de pré-potencial. A auto-excitação das fibras especializadas é influenciada por modificação na concentração de íons, da temperatura e pelo sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático.

- Excitabilidade

HUNEKE e colaboradores (2004) adicionam que a excitabilidade constitui a capacidade que o músculo cardíaco tem de responder a determinados estímulos, gerando potenciais de ação e fazendo com que as miofibrilas se contraíam de acordo com o estímulo. A excitabilidade elétrica do coração está baseada em propriedades eletrofisiológicas dos cardiomiócitos que depende do acoplamento entre as células do sincício permitindo a progressão do potencial de ação causando despolarização das células.

O músculo cardíaco possui características próprias no que diz respeito a excitação e contração. O potencial de ação se propaga para o interior das fibras através dos túbulos T que apresentam uma característica própria do músculo cardíaco uma vez que eles possuem diâmetro bem maior o que permite que mais íons cálcio sejam armazenados e depois liberados, além disso, no interior dos túbulos T existe grande quantidade de mucopolissacarídeos com carga eletronegativa que atraem os íons cálcio. A força de contração do músculo cardíaco depende muito da concentração de íons cálcio vindos dos túbulos T uma vez que o retículo sarcoplasmático no músculo cardíaco é pouco desenvolvido. Assim, a disponibilidade de íons cálcio para que ocorra a contração depende em alto grau da quantidade de íons cálcio no líquido extracelular.

O mesmo relata que o coração pode ser excitado por estímulos térmicos, elétricos, mecânicos ou químicos. Assim, a estimulação do nervo vago diminui a frequência cardíaca, entretanto uma estimulação vagal intensa pode interromper os batimentos cardíacos por alguns segundos, mas em geral o coração volta a se contrair com uma baixa frequência cardíaca. Além disso, a estimulação vagal intensa pode diminuir a força de contração ventricular. Várias substâncias químicas podem alterar a frequência cardíaca e a capacidade de contração do miocárdio de trabalho. Sabe-se que a adrenalina aumenta a frequência cardíaca e também a força de contração, uma vez que ela atua sobre os íons sódio e cálcio. Já a acetilcolina diminui a frequência cardíaca, mas não atua sobre a força de contração, uma vez que ela atua sobre os canais de potássio, tornando a repolarização mais lenta. Ela reduz a frequência do ritmo do nó sinusal e diminui a excitabilidade das fibras juncionais atrioventriculares, o que lentifica a transmissão do impulso para os ventrículos.

- **Condutibilidade**

As células miocárdicas possuem características funcionais de condutibilidade, isto é, são capazes de transmitir um estímulo gerado em uma parte do coração para o resto do miocárdio. Algumas características são importantes em relação a manutenção do potencial de repouso, tais como, presença de ânions impermeantes no interior da

célula e de cloro livremente permeável, nos dois lados da membrana; alta permeabilidade da membrana ao potássio; baixa permeabilidade da membrana ao sódio e ao cálcio e ação da bomba Na^+/K^+ Atpase dependente que elimina sódio da célula em troca de potássio.

Se o potencial de repouso de uma célula miocárdica é bruscamente alterado para um valor crítico inicia-se um potencial de ação. Do ponto de vista funcional existem dois tipos gerais de células miocárdicas: células especializadas na gênese e condução do impulso e células especializadas em contração. As células especializadas para as funções de marca-passo e de condução são capazes de gerar espontaneamente e com determinado ritmo os potenciais elétricos que serão responsáveis pelo marca-passo transmitidos de célula para célula, fazendo com que o coração se contraia como um todo. Existem dois tipos de potenciais de ação: rápidos, que são apresentados pelas células contráteis, tanto no átrio como no ventrículo, bem como as células dos sistemas condutores; lentos, normalmente apresentados nas células do nódulo sinusal e do nodo atrioventricular.

A propagação do potencial de ação de uma célula miocárdica para outra se efetua por áreas de baixa resistência elétrica através das junções GAP que constituem células vizinhas unidas intimamente e através das quais existem canais aquosos que comunicam os respectivos citoplasmas. Nestes pontos, a intercomunicação entre os citoplasmas de células adjacentes faz com que a migração intracelular de íons se iguale nas células comunicantes, por isso, o potencial que se propaga ao longo de uma célula produz despolarização parcial da célula adjacente, inicia-se nesta uma propagação de potencial que estende o processo a novas fibras. O processo prossegue até que toda a massa miocárdica seja despolarizada, conferindo ao coração sua propriedade de bomba.

O impulso cardíaco normal se inicia no nódulo sinusal também denominado sinoatrial localizado na junção da veia cava anterior e átrio direito. Alterações no tônus autonômico e na frequência cardíaca podem alterar o sitio específico do marcapasso dentro do nódulo sinusal levando a existência de um marcapasso migratório. Após as

células marcapassos dispararem um potencial de ação, o impulso é conduzido lentamente pelo nódulo sinusal que se propaga para as células adjacentes do miocárdio atrial direito e esquerdo. Assim, o impulso é conduzido rapidamente pelos átrios chegando ao nódulo atrioventricular por meio de vias especializadas denominadas de tratos internodais anterior, médio e posterior que são responsáveis pela condução sinoventricular. A despolarização atrial produz a onda P no eletrocardiograma (DANGMAN, 1999).

Desde a primeira descrição histológica detalhada, feita por Tawara em 1906, o nódulo atrioventricular tem sido objeto de intensa pesquisa básica e clínica. Esse fato, sem dúvida, é indicativo da importância fisiológica do nódulo atrioventricular e da extrema complexidade da sua estrutura e função. Este nódulo representa a única conexão elétrica normal entre os átrios e os ventrículos. Essa localização estratégica juntamente com o conjunto de propriedades eletrofisiológicas extremamente complexas e o fino controle autonômico fazem dessa estrutura um dos principais elos na corrente do sistema de condução do coração. A função mais simples do nódulo atrioventricular durante condução anterógrada pode ser definida como a produção de retardo de condução na propagação do estímulo proveniente dos átrios até a sua chegada ao Feixe de His. A mesma propriedade aplica-se à condução retrógrada (SÁ et al., 2003). DANGMAN (1999) resume que a velocidade de condução elétrica cardíaca diminui no nódulo atrioventricular, pois as células são pequenas e têm pequeno acoplamento elétrico e relata que esse atraso da condução no nódulo atrioventricular é fundamental, pois, se o átrio e o ventrículo despolarizassem simultaneamente não haveria bombeamento cardíaco adequado.

Por conseguinte, o impulso emerge da região distal do nódulo atrioventricular e invade as Fibras de Purkinje do Feixe Proximal de His. As despolarizações das células do nódulo atrioventricular e Sistema de Purkinje não produzem deflexão no eletrocardiograma. Assim, o impulso cardíaco que entra no Feixe de His é rapidamente propagado por meio do sistema de condução ventricular para as Fibras de Purkinje distais na superfície do endocárdio em ambos os ventrículos. A propagação no miocárdio, então, progride para as camadas subepicárdicas. Assim, a excitação

ventricular produz a deflexão QRS no eletrocardiograma. Após cada impulso ser conduzido para as camadas mais externas da parede ventricular, ele é extinto e ocorre a formação do período refratário ou tecido inexcitável. O evento final do ciclo cardíaco elétrico constitui a repolarização ventricular e produz a deflexão T (DANGMAN, 1999).

Em um animal saudável, o coração permanece em um ritmo sinusal ou em alguns cães em arritmia sinusal o qual pode ser registrado em eletrocardiograma como uma seqüência regular de três ondas ou deflexões denominadas pela seqüência P-QRS-T (DANGMAN, 1999). O eletrocardiograma é a confirmação da existência do potencial de ação. As subseqüentes despolarizações e repolarizações são registradas por eletrodos, utilizando as derivações que registram o somatório dos fenômenos elétricos que ocorrem a partir do ponto de vista de cada local. Ele vai registrar como onda positiva todos os vetores que se aproximam do eletrodo explorador e como onda negativa todos os vetores que se afastam do eletrodo explorador. Dessa forma, se consegue saber o tipo de fenômeno elétrico que acontece no coração. Cada tipo de derivação dará um traçado eletrocardiográfico totalmente diferente (NEVES, 2003).

- **Contratilidade**

A contratilidade é a resposta da fibra cardíaca a um estímulo. O coração trabalha com uma certa frequência, assim, primeiro ocorre contração ou sístole atrial, depois a contração ou sístole ventricular e o relaxamento dessas câmaras que são as diástoles. A despolarização é contínua nas fibras miocárdicas e propaga-se como num sincício devido a morfologia dessas fibras. O potencial de ação é caracterizado por uma despolarização rápida e uma repolarização lenta nas fibras do miocárdio de trabalho ventricular. As células se despolarizam ritmicamente e voltam ao limiar após cada impulso (NEVES, 2003).

As respostas musculares são do tipo Tudo-ou-Nada, ou seja, responde ao estímulo, com uma contração, ou não responde a este. Essa lei existe porque o músculo cardíaco é refratário durante grande parte do tempo do potencial de ação. Um segundo estímulo só consegue estimular o miocárdio de trabalho ventricular quando

mais da metade da resposta contráctil está completa. Isso garante uma proteção ao músculo cardíaco contra tetania. Se um segundo estímulo chegar no término do potencial de ação, pode ocorrer fibrilação e por isso a este período deu-se o nome de período vulnerável (NEVES, 2003).

3.2 ARRITMIAS CARDÍACAS

As arritmias cardíacas são consideradas desordens na geração dos impulsos elétricos, na sua propagação ou ambos (HOFFMAN & CRANEFIELD, 1964; REZENDE et al., 2002). Seu desenvolvimento, muitas vezes, precipita ou intensifica uma insuficiência cardíaca, sendo que a taquicardia ventricular reduz o tempo disponível para o enchimento ventricular, diminuindo o débito cardíaco, além de aumentar a demanda de oxigênio do miocárdio (REZENDE et al., 2002). Algumas arritmias cardíacas podem evoluir, levando a episódios de parada cardíaca e morte súbita, destacando-se a taquicardia e a fibrilação ventricular (REZENDE et al., 2002).

3.2.1 Classificação das arritmias cardíacas

Os distúrbios de ritmo são comuns na prática de clínica veterinária e podem ser classificados como um distúrbio elétrico do coração primário ou secundário (SITNIKOVA & SHLIAKHTO, 2003; BONAGURA, 2004). Frequentemente, os distúrbios de ritmo, são indicadores de disfunção elétrica cardíaca transitória, porém, em outras situações podem indicar desordens cardíacas estruturais e funcionais sérias (BONAGURA, 2004). A arritmia cardíaca pode ser secundária a muitas doenças sistêmicas ou aquelas que afetam o próprio coração. Alterações metabólicas, distúrbios hidroeletrólíticos, intoxicações exógenas são algumas causas de arritmias, cujo problema inicial não está relacionado ao coração (SITNIKOVA & SHLIAKHTO, 2003). As arritmias cardíacas raramente ocorrem em um coração normal, mas frequentemente ocorrem na presença de degenerações estruturais ou injúria aguda. As lesões miocárdicas, incluindo a isquemia, anoxia, inibição metabólica, distensão,

insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e cardiomiopatias, poderão alterar o potencial de ação. Esses efeitos podem levar a impulsos ectópicos, taquicardias ou fibrilações (DANGMAN, 1999). Todas as doenças que afetam o coração podem estar relacionadas a arritmias, desde valvulopatias e miocardiopatias até a doença coronariana e suas complicações. Porém, algumas arritmias não estão relacionadas a outras doenças, sendo alterações elétricas primárias do coração. Essas alterações podem ter um substrato anatômico mais facilmente detectável, como, algumas arritmias relacionadas à Síndrome de Wolff-Parkinson-White ou apresentarem ainda um substrato anatômico de difícil detecção, como, por exemplo, microcircuitos de reentrada. Existe um grupo de alterações elétricas primárias, em seres humanos, cujo substrato só foi elucidado recentemente e que é decorrente de alterações de canais iônicos celulares, como a Síndrome de Brugada e a Síndrome do QT Longo (SITNIKOVA & SHLIAKHTO, 2003).

3.2.2 Eletrofisiologia das arritmias cardíacas

As taquiarritmias normalmente ocorrem pelos fenômenos de reentrada, automatismo ou atividade deflagrada. Já as bradiarritmias, geralmente são decorrentes de alterações da condução do impulso cardíaco ou alterações de sua geração (SITNIKOVA & SHLIAKHTO, 2003).

A maior parte das taquiarritmias é decorrente do fenômeno de reentrada, situação na qual existe um circuito com características eletrofisiológicas especiais que permitem que o impulso elétrico que ativa o tecido seja perpetuado e retorne, de forma circular, por uma diferente via, reativando o mesmo tecido e iniciando uma arritmia (MILLER et al., 1999; SITNIKOVA & SHLIAKHTO, 2003). O automatismo que também desempenha papel nessas arritmias caracteriza-se pela propriedade das células cardíacas em gerar um potencial de ação, independentemente de qualquer outra estrutura. Uma terceira possibilidade de mecanismo de arritmias constitui a atividade deflagrada, em que um potencial de ação inicialmente normal desencadearia potenciais de ação seguintes anormais (SITNIKOVA & SHLIAKHTO, 2003).

HOFFMAN e CRANFIELD em 1964 já descreviam que a mais importante causa da alteração na frequência e ritmo cardíaco era a ação de mediadores autonômicos. Os mesmos descreveram que a atividade das fibras simpáticas no coração deveria aumentar a frequência cardíaca, enquanto que a atividade das fibras vagais deveria ter efeito contrário.

O tônus adrenérgico através da estimulação dos β -receptores cardíacos e o tônus parassimpático pela estimulação de receptores muscarínicos tipo II modifica várias correntes iônicas levando ao aumento de suas condutâncias que ocorrerá preferencialmente em três tipos de correntes: a corrente de cálcio tipo L gerando um aumento do inotropismo, a corrente de potássio retificadora tardia, levando ao encurtamento da repolarização e do período refratário e a corrente I_f com conseqüente aumento da frequência cardíaca (BARBOSA, et al., 2004).

O tônus vagal, através de liberação de acetilcolina, age de forma oposta reduzindo a frequência cardíaca. A interação da acetilcolina com receptores muscarínicos promove diminuição da condutância na corrente I_f . Existem evidências que a proteína G_i ativada através dos receptores muscarínicos pode diretamente, agindo como um segundo mensageiro, interagir com canais de potássios, promovendo um aumento do efluxo deste íon com conseqüente redução da frequência cardíaca. (BARBOSA, et al., 2004).

3.2.3 Antiarrítmicos

Os antiarrítmicos disponíveis podem ser classificados como bloqueadores de canais de sódio, potássio ou cálcio e de adrenorreceptores. A classificação utilizada por Vaughan Williams (tabela 3.2.3) é limitada, pois tem como base os efeitos eletrofisiológicos exercidos por fármaco, geralmente sobre tecido cardíaco normal. Realmente, as ações dos antiarrítmicos são muito complexas e dependem do tipo do tecido de ação, espécie animal, grau de lesão, frequência cardíaca, potencial de membrana, composição iônica do meio extracelular e outros fatores. Muitos medicamentos exibem ações que pertencem a múltiplas categorias ou operam

indiretamente, como por alteração da hemodinâmica, do metabolismo miocárdico ou da transmissão neural autônoma. Alguns antiarrítmicos têm metabólitos ativos que exercem efeitos diferentes do composto original e nem todos os fármacos da mesma classe têm efeitos idênticos. Estudos *in vivo* sobre fibras saudáveis geralmente estabelecem as propriedades de agentes antiarrítmicos e não suas propriedades antiarrítmicas. Apesar das limitações, a classificação de Vaughan Williams é muito conhecida e fornece um código de comunicação útil. Uma observação mais realista de agentes antiarrítmicos caracteriza-se pelo esforço para identificar os mecanismos da arritmia, determinar o parâmetro vulnerável mais suscetível à modificação, definir o alvo mais provável para afetar o parâmetro vulnerável e então selecionar um medicamento que irá modificar o alvo (MILLER & ZIPES, 2003).

TABELA 3.2 – CLASSIFICAÇÃO MODIFICADA DE VAUGHAN WILLIAMS SOBRE OS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

| Classe I | Classe II | Classe III | Classe IV |
|---|---------------------------|--|---------------------------------------|
| Retardam os canais mediados pelos canais rápidos de sódio | Bloqueadores adrenérgicos | Bloqueadores dos canais de potássio Prolongam a repolarização | Bloqueadores do canal lento de cálcio |
| IA | CARVEDILOL | AMIODARONA | DILTIAZEM |
| • DISOPIRAMIDA | BISOPROLOL | AZIMILIDA | VERAPAMIL |
| • PROCAINAMIDA | BUCINDOLOL | BRETÍLIO | MIBEFRADIL |
| • QUINIDINA | SOTALOL | DOFETILIDA | GALOPAMIL |
| IB | ESMOLOL | IBUTILIDA | BEPRIDIL |
| • TOCAINIDA | METOPROLOL | SOTALOL | |
| • DIFENIL-HIDANTOÍNA | NADOLOL | TEDISAMIL | |
| • LIDOCAINA | PROPRANOLOL | BEPRIDIL | |
| • MEXILETINE | TIMOLOL | | |
| IC | ACEBUTOLOL | | |
| • FLECAINIDA | | | |
| • MORICIZINA | | | |
| • PROPAFENONA | | | |

FONTE: MILLER, J. M.; ZIPES, D. P. Terapêutica para arritmias cardíacas. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. Tradução de Nelson Samesina. São Paulo: Editora Roca, 2003. Cap. 23. p. 710-788.

3.3 SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

O sistema nervoso simpático (SNS) participa de forma vital na regulação homeostática de uma ampla variedade de funções, tais como, frequência e força de contração cardíaca, tônus vasomotor, pressão arterial, tônus das vias aéreas brônquicas e metabolismo dos carboidratos e ácidos graxos. Em condições normais, ocorre estimulação do SNS em resposta à atividade física, ao estresse psicológico, a reações alérgicas generalizadas e a outras situações nas quais o organismo é provocado. Em virtude dessas funções mediadas ou modificadas pelo SNS, os agentes que imitam ou

que alteram sua atividade são úteis no tratamento de vários distúrbios clínicos, incluindo hipertensão, choque, insuficiência cardíaca, arritmias, asma, alergia e anafilaxia (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991; VILELA, 2004).

As numerosas respostas fisiológicas e metabólicas que ocorrem após estimulação dos nervos simpáticos em mamíferos são geralmente mediadas pelos neurotransmissores noradrenalina e adrenalina nas sinapses pós-ganglionares. Como parte da resposta ao estresse, a medula da adrenal também é estimulada, com conseqüente aumento das concentrações da adrenalina e noradrenalina na circulação. As ações dessas duas catecolaminas são muito semelhantes em alguns locais, porém diferem sobremaneira em outros. Ambos os compostos estimulam o miocárdio, todavia, a adrenalina dilata os vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos, enquanto a noradrenalina exerce um efeito constritor mínimo sobre esses vasos. O conhecimento das propriedades dos fármacos simpaticomiméticos depende sobremaneira da compreensão da classificação, distribuição e mecanismo de ação dos vários subtipos de receptores adrenérgicos α e β (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991).

Embora estruturalmente relacionados, os diferentes receptores adrenérgicos regulam processos fisiológicos distintos através do controle de síntese ou liberação de vários mensageiros secundários. Os receptores β_1 estão situados principalmente no miocárdio e nas proximidades das terminações adrenérgicas dos órgãos-alvo periféricos, enquanto que os β_2 estão presentes no coração, onde participam na contração do miocárdio e também no músculo liso dos vasos e outros tecidos, onde promovem relaxamento. Por outro lado, a estimulação dos receptores β_2 pré-sinápticos está associada ao discreto aumento da liberação de noradrenalina. Além disso, também são descritos receptores β_2 em locais distantes das terminações nervosas, como nas células musculares lisas vasculares e em elementos sanguíneos e podem ser ativados pelas catecolaminas circulantes, em especial, a adrenalina. Os receptores β_3 , inicialmente descritos no tecido adiposo, vesícula biliar, cólon e miocárdio, recentemente foram encontrados no tecido ventricular humano participando de efeitos depressores do coração e na diminuição do potencial de ação. Por fim há evidência de

um quarto subtipo de receptor β (β_4), que, de modo semelhante aos receptores β_1 e β_2 , também produz estimulação cardíaca (VITAL, 1999).

A heterogeneidade dos receptores α -adrenérgicos também foi observada quando se percebeu que a noradrenalina e outros agonistas α -adrenérgicos poderiam inibir a liberação de noradrenalina dos neurônios. Esse efeito de retroalimentação da noradrenalina sobre sua liberação das terminações nervosas é mediado por receptores α , que são farmacologicamente distintos dos receptores α pós-sinápticos clássicos. Assim, esses receptores α pré-sinápticos foram designados como α_2 , enquanto os receptores α excitatórios pós-sinápticos foram designados α_1 . As técnicas de biologia molecular indicam a existência de diversos subtipos de receptores α_1 (α_{1a} , α_{1b} , α_{1c} , α_{1d}) e α_2 (α_{2a} , α_{2b} , α_{2c} , α_{2d}) (VITAL, 1999).

3.4 ADRENALINA

A adrenalina, também chamada de epinefrina, é um hormônio secretado pela medula da adrenal e é um neurotransmissor do sistema nervoso central (SNC) liberado por alguns neurônios (VILELA, 2004). Essa catecolamina encontra-se armazenada nos grânulos cromafins e é liberada em resposta a hipoglicemia, estresse e outros estímulos (DORLAND, 1999; VILELA, 2004). A adrenalina é um potente estimulador do SNS, através dos receptores adrenérgicos e um poderoso estimulante cardíaco que aumenta a frequência e o débito cardíaco. Esse hormônio também promove a glicogenólise elevando as concentrações de glicose e lactato no sangue (DORLAND, 1999). A secreção de insulina é inibida por receptores α_2 e aumentada por ativação dos receptores β_2 , porém o efeito predominante observado com a adrenalina é a inibição. A secreção do glucagon aumenta em consequência da ação direta sobre os receptores β das células α das ilhotas pancreáticas. A adrenalina também diminui a captação de glicose pelos tecidos periféricos, em parte como resultados de seus efeitos sobre a secreção de insulina e aumenta a concentração de ácidos graxos livres no sangue. A adrenalina é um potente estimulador dos receptores α e β -adrenérgicos, de modo que

seus efeitos sobre os órgãos-alvo são complexos (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991; VITAL, 1999).

3.4.1 Efeitos cardíacos

A adrenalina é um poderoso estimulante cardíaco que atua diretamente sobre os β_1 -receptores predominantes no miocárdio e das células do marcapasso e tecido condutor. A adrenalina aumenta a frequência cardíaca e altera o ritmo cardíaco. Assim, a sístole cardíaca torna-se mais curta e mais potente, o débito cardíaco aumenta e verifica-se aumento pronunciado do trabalho e de consumo de oxigênio cardíaco. A eficiência cardíaca que é o trabalho realizado em relação ao consumo de oxigênio encontra-se diminuída. As respostas diretas à adrenalina incluem aumento da força contrátil, velocidade de condução acelerada, elevação da tensão isométrica, aumento da excitabilidade das células do miocárdio, aceleração na frequência de batimentos espontâneos e indução de automaticidade em regiões especializadas do coração (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991).

Ao acelerar o coração dentro da faixa fisiológica, a adrenalina encurta a sístole e aumenta a frequência cardíaca através da aceleração da despolarização lenta das células do nódulo sinoatrial, o que ocorre durante a diástole, isto é, durante a fase quatro do potencial de ação. Por conseguinte, o potencial transmembrana das células marcapasso cai mais rapidamente ao nível limiar. A amplitude do potencial de ação e a velocidade máxima de despolarização (fase zero) também estão aumentadas. Com frequência, ocorre desvio na localização do marcapasso no interior do nódulo sinoatrial, indicando ativação de células marcapasso latentes. Nas Fibras de Purkinje, a adrenalina também acelera a despolarização diastólica e pode causar ativação das células marcapasso latentes. Essas alterações não são observadas nas fibras musculares atriais e ventriculares, onde a adrenalina exerce pouco efeito sobre o potencial de membrana estável da fase quatro após repolarização. Se forem administradas grandes doses de adrenalina, poderão ocorrer sístoles ventriculares prematuras, podendo anunciar o desenvolvimento de arritmias ventriculares mais graves (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991). A liberação de adrenalina endógena pode precipitar as extra-

sístoles ventriculares, taquicardia ou até mesmo fibrilação, quando o coração foi previamente sensibilizado a essa ação da adrenalina por certos anestésicos ou em presença do infarto do miocárdio (HAYASHI et al., 1988). O mecanismo de indução dessas arritmias cardíacas ainda não foi totalmente esclarecido; todavia, os bloqueadores α -adrenérgicos protegem o organismo contra irregularidades cardíacas induzidas pela adrenalina durante a anestesia. A proteção se deve, em parte, à prevenção da elevação da pressão arterial que sensibiliza o miocárdio a ritmos ectópicos induzido pela adrenalina (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991).

Quando a frequência cardíaca aumenta, a duração do potencial de ação sofre acentuada redução, com diminuição correspondente do período refratário. A condução através do sistema de Purkinje depende do nível do potencial de membrana no momento da excitação. A excessiva redução desse potencial provoca distúrbios de condução, que variam desde uma condução lenta ao bloqueio completo. A adrenalina quase sempre aumenta o potencial de membrana e melhora a condução nas fibras de Purkinje que foram excessivamente despolarizadas (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991).

A adrenalina normalmente reduz o período refratário do nódulo atrioventricular humano, embora as doses que reduzem a frequência cardíaca através de descarga vagal reflexa possam prolongá-lo indiretamente. A adrenalina também diminui o grau de bloqueio atrioventricular que ocorre em consequência de doença ou estimulação vagal. Podem ocorrer arritmias supraventriculares resultantes da combinação de adrenalina e estimulação colinérgica. A depressão da frequência sinusal e da condução atrioventricular, por descarga vagal, provavelmente desempenha algum papel nas arritmias ventriculares induzidas pela adrenalina, visto que várias drogas que bloqueiam o efeito vagal proporcionam certa proteção. A ação da adrenalina no sentido de aumentar a automaticidade cardíaca e sua ação na indução de arritmia são suficientemente antagonizadas por agentes β -bloqueadores. Todavia, existem receptores α na maioria das regiões do coração, e sua ativação prolonga o período refratário e intensifica as contrações do miocárdio. Foram relatadas arritmias cardíacas no homem após administração intravenosa inadvertida de doses subcutâneas

convencionais de adrenalina. As pressões sistólica e diastólica aumentam de modo alarmante, com conseqüente hemorragia vascular cerebral. Podem aparecer sístoles ventriculares prematuras ou fibrilação ventricular. Além disso, pode ocorrer edema pulmonar (HOFFMAN & LEFKOWITZ, 1991).

3.4.2 Dose Arritmogênica da Adrenalina (DAA)

Vários métodos de arritmias experimentais têm sido descritos, tais como, a administração de cloreto de bário ($BaCl_2$), ouabaina e adrenalina (DZIELSKA-OLCZAK & POLAKOWSKI, 1998; DZIELSKA-OLCZAK, POLAKOWSKI & KUBIK-BOGUCKA, 1998). A adrenalina tem sido utilizada com freqüência, como fármaco experimental, na indução de alterações do ritmo e freqüência do coração (NUNES et al., 1999b). A administração intravenosa do fármaco, na forma sintética de cloridrato, provoca arritmia com grau variável e dependente da dose, podendo, em casos extremos, causar síncope, principalmente se empregada durante a anestesia geral volátil por agente halogenado. Já existem relatos de taquicardia, complexos ventriculares prematuros e fibrilação ventricular decorrentes de liberação endógena da catecolamina (NUNES et al., 1999a).

A adrenalina tem sido empregada ocasionalmente na verificação da arritmogenicidade de vários agentes anestésicos (NUNES et al., 1999a). Descreve-se que a DAA varia entre as diferentes espécies (NODA & HASHIMOTO, 2004) e que o cão é dez vezes mais sensível à adrenalina que pequenos animais como ratos e porquinhos-da-índia (NODA & HASHIMOTO, 2004).

Vários protocolos de DAA têm sido utilizados para avaliar as arritmias experimentais. Muitos problemas têm sido relatados, tais como, a tolerância e o aumento da depuração da adrenalina. Certamente, alguns efeitos decorrem de resultados parciais na ausência de um controle adequado. Mais que isso, diferentes tipos de despolarizações ventriculares podem ocorrer durante a infusão de adrenalina, tornando a determinação do ponto final difícil (LEMKE et al., 1993a; LEMKE et al., 1993b). Em 1986 estabeleceu-se como sendo a DAA como aquela necessária à produção de quatro ou mais contrações prematuras ventriculares, intermitentes ou

contínuas, num intervalo de 15 segundos (REZENDE et al., 2000). Já em 1993, LEMKE e colaboradores (1993a) definiram a DAA como a dose total de adrenalina capaz de induzir pelo menos quatro batimentos ventriculares prematuros, intermitentes ou contínuos, em 15 segundos durante três minutos de infusão ou dentro de um minuto após a finalização da infusão (LEMKE et al., 1993a).

LOWENSTEIN, PARK e REIZ (1993) relatam que quando o tiopental é utilizado para induzir a anestesia em um animal e a manutenção é realizada com o halotano a DAA encontra-se bastante reduzida. Durante a anestesia com o halotano em cães, o tiopental reduz a dose de adrenalina necessária para dissociação atrioventricular e arritmias ventriculares, mas não para as arritmias atriais. Esse efeito do tiopental persiste por três a cinco horas, ultrapassando o tempo de duração anestésica. O mecanismo responsável por esse efeito é desconhecido, porém, estudos sugerem que o sítio de efeito do tiopental encontra-se na artéria coronária circunflexa esquerda e possivelmente no nódulo atrioventricular e/ou superior ao Feixe de His (LOWENSTEIN, PARK & REIZ, 1993).

3.5 TIOPENTAL

O ácido barbitúrico foi primeiramente preparado por Conrad e Gutzeit em 1882. Todos os barbituratos contêm um núcleo de pirimidina resultado da condensação do ácido malônico e uréia. Os barbituratos são classificados em quatro grupos considerando a duração de ação, sendo assim, existem os de ação longa, intermediária, curta e ultracurta (THURMON, TRANQUILLI & BENSON, 1999).

O tiopental sódico foi o primeiro tiobarbiturato a ganhar popularidade como um agente anestésico para animais. O tiopental, que difere do pentobarbital pela presença de enxofre no carbono dois ao invés de um, tem peso molecular de 264,33 e pH 10,5. O tiopental, fisicamente, caracteriza-se por um pó cristalino amarelo-claro que é higroscópico, de sabor amargo, hidrossolúvel, porém instável em soluções aquosas ou quando é exposto ao ar atmosférico. Por esta razão, o tiopental é armazenado em recipientes lacrados como um pó protegido com carbonato de sódio. Comercialmente,

o tiopental é envasado em frascos de 0,5 e 1 grama e é geralmente misturado com solução salina estéril ou com água bidestilada para formar soluções a 2,5%, 5% ou 10%. Após a mistura ele se mantém estável em temperatura ambiente durante o máximo de sete dias, devendo ser mantido sob refrigeração entre 5°C e 6°C, o que permite sua conservação por várias semanas. Com o passar do tempo a mistura torna-se turva e cristais precipitam, resultando em perda de atividade, mas não em aumento de toxicidade desse fármaco. Devido à diminuição da sua potência, maior quantidade de solução deverá ser usada para produzir o efeito desejado (MASSONE, 1999; THURMON, TRANQUILLI & BENSON, 1999).

O tiopental é um tiobarbitúricos de ação ultracurta e hipnótico que quando administrado sem medicação pré-anestésica em pequenos animais na dose de 25 mg/kg a 2,5%, verifica-se bloqueio vagal e conseqüentemente taquicardia acentuada. Isso se deve a administração rápida da primeira metade da dose para se superpor à fase de excitação, assim, o tiopental não é uma anestesia segura para pacientes de alto risco (MASSONE, 1999).

O tiopental potencializa as arritmias ventriculares induzidas pela adrenalina em anestésias com o ciclopropano. Essa potencialização foi demonstrada nos casos onde a sensibilização miocárdica era induzida por anestésicos hidrocarbonetos, como o halotano, enflurano, isoflurano e sevoflurano. Porém, o mecanismo de potencialização permanece desconhecido. A hipóxia devido à depressão respiratória e a liberação de adrenalina pela medula da adrenal foram considerados como fatores que contribuíam para as arritmias relacionadas aos tiobarbituratos. Entretanto, os mesmos excluíram essas possibilidades, pois demonstraram que os gases sanguíneos arteriais encontravam-se dentro dos limites normais e que a concentração de catecolaminas endógenas mantinham-se em baixos níveis. Sugeriu-se, então, que o enxofre existente na molécula do tiopental poderia aumentar a irritabilidade do ventrículo. Esse mecanismo poderia estar envolvido em uma interação adrenalina e tiopental. O pentobarbital, o oxibarbiturato correspondente ao tiopental, contrariou essa hipótese, pois, falhou em sensibilizar o coração a adrenalina e o tiamilal, barbiturato que também possui enxofre em sua molécula, diminuiu a dose arritmogênica da adrenalina

quando associado ao halotano. Finalmente, duas pesquisas sugeriram que o tiopental podia produzir atraso na pós-despolarização. Adicionalmente, descreveu-se que as catecolaminas exógenas podem também produzir atraso na pós-despolarização e atividade deflagrada. Essas duas observações podem representar o possível mecanismo eletrofisiológico da arritmia induzida pelo tiopental e adrenalina (HAYASHI et al., 1989).

Diferentemente do pentobarbital, o tiopental quando administrado por via intravenosa em doses anestésicas rapidamente produz arritmias em cães (SMITH & PETTWAY, 1975; HAYASHI et al., 1989). A administração de adrenalina tende a induzir a arritmia mais rapidamente em cães anestesiados com tiobarbituratos que em cães conscientes (HAYASHI et al., 1989). Os mesmos demonstraram que o tiopental isoladamente sensibilizava o coração a ação arritmogênica da adrenalina de maneira mais significativa quando comparado à anestesia somente com o halotano e relatam que as arritmias induzidas pela adrenalina e halotano também são potencializadas de maneira dose dependente pelo tiopental.

É provável que o sítio de ação do tiopental no coração seja diferente do sítio do halotano, sendo que as arritmias induzidas pelo halotano e adrenalina não são potencializadas pelo aumento da concentração de halotano entre 0,5 e 2%. (HAYASHI et al., 1989).

3.6 HALOTANO

A anestesia geral inalatória consiste na introdução de um produto ativo pela via respiratória, para fins de absorção pulmonar, com passagem imediata para a corrente circulatória (MASSONE, 1999). A anestesia inalatória tornou-se técnica popular, em decorrência da segurança e a facilidade de controle do plano anestésico (REZENDE et al., 2000; REZENDE et al., 2002). Sob anestesia geral, a arritmia ocorre, principalmente, por desequilíbrio do balanço autonômico e efeitos adversos provenientes da administração e/ou interação de certos fármacos (HOFFMAN & CRANFIELD, 1964; REZENDE et al., 2002). Assim, os anestésicos inalatórios

podem promover um aumento da automaticidade do miocárdio e, conseqüentemente, a propagação de impulsos provenientes de focos ectópicos, especialmente no ventrículo (REZENDE et al., 2000).

Previsões que o halotano não seria inflamável e que a estrutura molecular seria estável encorajaram pesquisadores para o desenvolvimento do halotano no início de 1950 (STEFFEY, 1996). O halotano é um líquido pesado, volátil e sem cor que pertence ao grupo dos hidrocarbonetos halogenados, sendo saturado e alifático (STEFFEY, 1996; MASSONE, 1999). Este anestésico halogenado fluorinado tem peso molecular de 197,39, ponto de ebulição em 50,2°C ao nível do mar, pressão de vapor equivalente a 243 mmHg e gravidade específica do líquido 1,86 g/ml a 20°C (STEFFEY, 1996). Apesar de muitas características favoráveis e melhoras sobre anestésicos prévios, o halotano é instável na cal sodada e sob luz ultravioleta e conseqüentemente está suscetível à decomposição (JONES, 1992; STEFFEY, 1996). Assim, o halotano é armazenado em frasco âmbar e pequena quantidade do estabilizante timol (0,01%) é adicionada para retardar a decomposição (STEFFEY, 1996; MASSONE, 1999).

O halotano é um potente anestésico, com cheiro adocicado agradável e não irritante (JONES, 1992; MASSONE, 1999). Concentrações maiores que 4% são utilizadas para indução da anestesia e entre 0,5 e 2% para manutenção (JONES, 1992). Como agente único na manutenção, o halotano em doses contínuas e altas provoca depressão do miocárdio e tem ação bloqueadora dos gânglios simpáticos, assim, possuindo atividade depressora sobre a frequência cardíaca e sobre a pressão arterial de maneira dose dependente (HAYASHI et al., 1991; JONES, 1992; MASSONE, 1999). A causa principal da hipotensão é provavelmente decorrente da queda do débito cardíaco devido à depressão da contratilidade do miocárdio (JONES, 1992). Por causar inibição simpática, ocorre bradicardia, o que é revertido pela ação da atropina, sugerindo que o halotano tem ação parassimpática (MASSONE, 1999). Esse anestésico inalatório deprime a respiração e freqüentemente causa diminuição da ventilação alveolar (JONES, 1992).

Logo após a introdução clínica do halotano, observou-se que a presença concomitante desse anestésico volátil com as catecolaminas aumentava a incidência de arritmias cardíacas, especialmente em pacientes humanos (STEFFEY, 1996). Estudos sobre as propriedades arritmogênicas de anestésicos inalatórios demonstraram que o halotano encontra-se em primeiro lugar seguido do enflurano, sevoflurano e igualmente o isoflurano e o desflurano (LOWENSTEIN, PARK & REIZ, 1993).

O halotano pode promover um aumento da automaticidade do miocárdio e conseqüentemente a propagação de impulsos provenientes de focos ectópicos, especialmente no ventrículo. Ele sensibiliza o miocárdio ou seu sistema de condução à ação arritmogênica das catecolaminas endógenas e/ou exógenas, predispondo o animal às arritmias cardíacas (REZENDE et al., 2002). O halotano pode retardar a condução dos impulsos cardíacos através do nódulo atrioventricular e Sistema de His-Purkinje, aumentando a ocorrência de arritmias cardíacas causadas por mecanismos de reentrada (REZENDE et al., 2002). LOWENSTEIN, PARK e REIZ (1993) descrevem que cães sob anestesia com halotano submetidos a altas doses de adrenalina podem produzir marcapasso atrial migratório, ectopia atrial, dissociação atrioventricular, ectopia ventricular, bigeminismo ventricular e taquicardia ventricular (HAYASHI et al., 1991; LEMKE et al., 1993a; MASSONE, 1999), podendo resultar em fibrilação e assistolia (MASSONE, 1994).

Desde que Levy em 1914 demonstrou o desenvolvimento de fibrilação ventricular em cães após injeções intravenosas de adrenalina sob anestesia moderadamente profunda de clorofôrmio, o uso de agentes como clorofôrmio, ciclopropano, halotano e outros, em combinação com catecolaminas exógenas tem sido considerado ser uma importante técnica para indução de arritmias cardíacas. Muitos dados experimentais sugerem que o halotano sensibiliza o miocárdio as propriedades arritmogênicas das catecolaminas; entretanto, o mecanismo pelo qual o halotano contribui para a indução da arritmia não foi totalmente elucidado (NODA & HASHIMOTO, 2004).

Hashimoto em 1972 demonstrou os efeitos de diferentes níveis de contribuição supraventricular, destruindo o nódulo sinusal e tecido de condução especializado atrial

em arritmias induzidas pela adrenalina em cães. Concluiu-se que o mecanismo de sensibilização do halotano a adrenalina, produzindo arritmia ventricular, era devido principalmente a redução da frequência sinusal pelo halotano e que seu efeito direto no miocárdio ventricular era um fator subsidiário (NODA & HASHIMOTO, 2004).

Pesquisadores focados em receptores adrenérgicos indicam que os receptores pós-sinápticos α_1 do miocárdio são responsáveis pela sensibilização do halotano aos efeitos arritmogênicos ventriculares das catecolaminas, enquanto que uma pequena contribuição é atribuída aos β_1 -adrenorreceptores (NODA & HASHIMOTO, 2004).

HAYASHI e colaboradores (1988) pesquisaram a interação sinérgica de agonistas α_1 e β adrenorreceptores na indução de arritmias durante a anestesia com halotano em cães. Os mesmos descreveram que os agonistas α_1 e β adrenorreceptores e o halotano constituem fatores importantes na gênese de sensibilização do miocárdio do halotano às catecolaminas. Os adrenorreceptores α_1 e a elevação da pressão sanguínea estão envolvidos na ação arritmogênica; entretanto, a ação cronotrópica de adrenorreceptores contribui pouco para essa interação (HAYASHI et al., 1988; HAYASHI et al., 1991). Pesquisas posteriores concluíram que os adrenorreceptores β_1 , ao contrário dos β_2 adrenorreceptores, têm um papel essencial na gênese na arritmia durante a anestesia com halotano em cães (HAYASHI et al., 1991; HAYASHI et al., 1992). NODA e HASHIMOTO (2004) também indicam que os β adrenorreceptores têm um papel importante na arritmogenicidade, demonstrando que a fibrilação ventricular é completamente inibida com o pré-tratamento com propranolol na dose de 1mg/kg (NODA & HASHIMOTO, 2004). Um aumento importante na frequência cardíaca constitui um fator importante em cães submetidos à vagotomia, mas não importante em cães intactos (HAYASHI et al., 1988; HAYASHI et al., 1991). Isso se deve ao efeito vagal na condução cardíaca e período refratário (HAYASHI et al., 1988). Demonstra-se que a estimulação vagal prolonga o período refratário efetivo do ventrículo, resultando em inibição da arritmia (HAYASHI et al., 1988).

ZUKERMAN e WHEELER (1991) especularam que a sensibilização miocárdica pelo halotano nas arritmias induzidas pela adrenalina ocorria devido ao mecanismo de reentrada, responsável pela alteração na propagação do impulso.

ZHANG e colaboradores (1998), focado nos canais de potássio, demonstraram o envolvimento desse íon no mecanismo das arritmias induzidas pelo halotano e adrenalina, utilizando bloqueadores ou fármacos que proporcionam abertura dos canais de potássio em ratos. Por outro lado, RAJANI e colaboradores em 1997 levantaram a hipótese que a bradicinina, agindo nos receptores β_2 via mecanismo envolvido na liberação de óxido nítrico e prostaglandinas, podia atenuar a gênese da arritmia induzida pelo halotano e adrenalina (RAJANI et al., 1997).

NODA e HASHIMOTO (2004) relatam que o halotano aumenta a propriedade arritmogênica da adrenalina de maneira dependente da concentração em porquinhos-da-índia e concluem que o mecanismo potencial de sensibilização é multifatorial e investigações futuras são requeridas para determinar todo o mecanismo.

Estudos sobre a dose arritmogênica da adrenalina em cães anestesiados pelo halotano concluíram que as despolarizações ventriculares ectópicas advêm de dois mecanismos distintos. Um relacionado à facilitação de despolarizações ventriculares e outro, proveniente do aumento da pressão arterial associado à diminuição da frequência de despolarização do nódulo sinoatrial (NUNES et al., 1999a). HAYASHI e colaboradores (1988) enfatizam que a elevação da pressão arterial constitui fator importante na arritmia induzida pelo halotano e adrenalina.

É provável que o mecanismo de reentrada deva estar envolvido na interação arritmogênica entre halotano e α_1 e β adreno-receptores. Já foi demonstrado que o halotano deprime a condução intraventricular, o qual é intensificado com a estimulação α_1 -adrenérgica, e que o estiramento das Fibras de Purkinje também diminui a velocidade de condução (HAYASHI et al., 1988). Assim a combinação de halotano e atividade α_1 -adrenérgica possivelmente causam suficiente atraso na condução que facilitam circuitos de reentrada (HAYASHI et al., 1988). Mais que isso, relata-se que o período refratário prolonga-se pela atividade α_1 -adrenérgica, mas encurta pela atividade β -adrenérgica. Essas ações adrenérgicas opostas causam uma disparidade de tempo de recuperação em várias áreas do miocárdio, resultando na promoção de arritmias de reentrada (HAYASHI et al., 1988).

HUNEKE e colaboradores (2004) descreveram que os canais lentos de cálcio em animais e seres humanos constituíam alvos principais do halotano. Partindo-se do princípio que os canais de íons são de fundamental importância para a fase do platô do potencial de ação cardíaco, assim como, o acoplamento eletromecânico mediado pelo cálcio, sua inibição poderia facilitar as arritmias encurtando o período refratário e diminuindo a força contrátil.

3.7 BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS

Embora se considere que nenhum β -bloqueador ofereça vantagens diferentes sobre outros e que, quando titulados na dosagem adequada, todos possam ser usados efetivamente para tratar arritmias cardíacas, hipertensão e outros distúrbios, diferenças nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas conferem segurança, reduzem os efeitos adversos e afetam os intervalos entre as doses ou as interações entre os fármacos (MILLER & ZIPES, 2003).

Os bloqueadores adrenérgicos são usados para tratar muitas alterações cardiovasculares. As principais indicações são hipertensão sistêmica, angina, ansiedade aguda e arritmias cardíacas, tais como, taquicardia supraventricular como fibrilação atrial, taquicardia atrial e taquicardia sinusal quando leva ou contribui para o déficit de enchimento ventricular; taquiarritmia ventricular, tanto na monoterapia ou em combinação com outros agentes e redução da obstrução do fluxo dinâmico (SISSON & KITTLESON, 1999).

Os β -bloqueadores podem ser classificados de acordo com a seletividade por receptores, presença de atividade simpaticomimética intrínseca (ASI), lipossolubilidade e efeitos vasodilatador e antioxidante (COSTA, 2003).

3.7.1 Seletividade dos β -bloqueadores

Os β -bloqueadores podem ser classificados em seletivos ou não de acordo com a afinidade por receptores, assim, esses podem bloquear predominantemente os receptores β_1 existentes no coração e/ou os β_2 presentes nos vasos sanguíneos e

brônquios. Os β -bloqueadores seletivos para os receptores β_1 compreendem o metoprolol, atenolol, esmolol e acebutolol. Em doses baixas, esses podem bloquear os receptores β_1 mais do que os β_2 . Os β -bloqueadores seletivos são indicados para pacientes que o bloqueio β_2 -adrenérgico pode ser associado com efeitos adversos, tal como em pacientes com asma, diabetes ou doença vascular periférica (MEHVAR & BROCKS, 2001). Porém, em altas doses, os β_1 -bloqueadores seletivos também bloqueiam os β_2 -receptores (MILLER & ZIPES, 2003). Os β -bloqueadores não seletivos incluem o carvedilol, propranolol, oxprenolol, pindolol, nadolol, timolol e labetalol que antagonizam os receptores adrenérgicos β_1 e β_2 (MEHVAR & BROCKS, 2001).

3.7.2 Atividade Simpaticomimética Intrínseca (ASI)

Muitos β -bloqueadores têm propriedades agonistas assim como antagonistas e alguns são caracterizados por possuir ASI, isto é, podem ativar ligeiramente os β -receptores. O débito e a frequência cardíaca apresentam menor redução com o uso dos fármacos com ASI. O fluxo sanguíneo periférico também se encontra reduzido, tornando a ASI atrativa em pacientes com doença vascular periférica. A ASI também causa menor broncoconstrição, sendo vantajoso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (MILLER & ZIPES, 2003; ROYSTER, 2003).

Os β -bloqueadores com ASI parecem ser tão eficazes como os sem ASI e podem provocar menor redução da frequência cardíaca em repouso e menor prolongamento do tempo de condução atrioventricular. Porém, somente os bloqueadores não seletivos sem ASI têm demonstrado reduzir a mortalidade em pacientes humanos após infarto do miocárdio (MILLER & ZIPES, 2003).

3.7.3 Farmacologia geral dos bloqueadores adrenérgicos

Os dados disponíveis com relação à ação farmacológica dos β -bloqueadores indicam que a interação entre esses agentes com os β -adrenorreceptores é altamente estereoseletiva, ou seja, exhibe acentuada especificidade por um de vários isômeros

(MEHVAR & BROCKS, 2001). Geralmente, a atividade bloqueadora cardíaca dos β -bloqueadores com dois enantiômeros reside no enantiômero S(-), entretanto, o enantiômero R(+) que tem relativamente forte atividade em bloquear os receptores β_2 em processos ciliares, também pode estar ativo (MEHVAR & BROCKS, 2001).

As concentrações que provocam o bloqueio do receptor β , mas não efeitos anestésicos locais, não alteram o potencial de repouso normal da membrana, a amplitude do potencial diastólico máximo, a repolarização ou refratariedade das células musculares dos átrios, de Purkinje ou ventriculares, quando estes tecidos não estão sendo banhados com catecolaminas (MILLER & ZIPES, 2003).

Os β -bloqueadores exercem efeitos inotrópicos negativos e podem precipitar ou piorar a insuficiência cardíaca. Entretanto, claramente melhoram a sobrevida em pacientes humanos com insuficiência cardíaca. Ao bloquearem os β -receptores, estas drogas podem provocar vasoconstrição periférica e exacerbar espasmo da artéria coronária em alguns pacientes. Os β -bloqueadores reduzem a lesão do miocárdio durante ressuscitação cardiopulmonar experimental (MEHVAR & BROCKS, 2001).

Os β -bloqueadores solúveis em lipídeos, como o propranolol, labetalol e metoprolol, são bem absorvidos após administração oral e apresentam alta concentração cerebral. Os agentes lipossolúveis têm alta incidência de efeitos colaterais no SNC, como depressão, distúrbios de sono e impotência. O primeiro passo do metabolismo hepático após a ingestão oral pode ser bastante rápida, mas varia de paciente a paciente e de acordo com a posologia (ROYSTER, 2003).

Agentes insolúveis em lipídeos ou hidrossolúveis como o atenolol, nadolol e acebutolol são menos absorvidos por via oral e não são metabolizados pelo fígado. Esses fármacos são eliminados por excreção renal e devem ser usados com precaução na insuficiência renal. Os efeitos colaterais no SNC são pequenos devido a insolubilidade lipídica (ROYSTER, 2003).

3.7.4 Efeito anti-hipertensivo

O mecanismo exato envolvido na redução da pressão sanguínea não está totalmente esclarecido. O bloqueio dos receptores β_1 e β_2 diminui a contratilidade do

miocárdio e reduz a frequência cardíaca, assim, diminuindo a pressão sanguínea. Não ocorre brusca diminuição da pressão sanguínea em decorrência da administração aguda de um β -bloqueador; entretanto, a redução prolongada da pressão sanguínea tem sido atribuída a crônica queda do débito cardíaco (ROYSTER, 2003).

A redução de altos níveis de renina no plasma tem sido sugerida como uma terapia efetiva em controlar a hipertensão essencial. A relação entre os níveis de renina e a hipertensão não é totalmente esclarecida, e a diminuição da pressão em pacientes não tem relação com alterações nos níveis de renina. Os β -bloqueadores atravessam a barreira hematoencefálica devido sua alta lipossolubilidade causando indiretamente redução da pressão sanguínea, mas esse efeito ainda não foi bem estudado. Os β -bloqueadores com menor lipossolubilidade parecem ser igualmente efetivos como agentes anti-hipertensivos. A estimulação pré-juncional de β -receptores resultam em liberação de noradrenalina das fibras pós-ganglionares simpáticas e aumento do tônus vascular na maioria dos órgãos. O β -bloqueio pré-juncional reduz a liberação de noradrenalina e os tônus simpático e vascular (ROYSTER, 2003).

3.7.5 Efeito metabólico

Embora os β_2 -bloqueadores tenham sido associados na redução da liberação de insulina, o significado clínico dessa redução é questionável. Entretanto, em pacientes diabéticos, a inibição do efeito do glucagon para promover a glicogenólise pode aumentar os períodos de hipoglicemia em resposta a insulino-terapia. Os sintomas usuais de taquicardia e ansiedade podem também ser suprimidos. Em fato, bradicardia e hipertensão tem sido documentadas como efeitos colaterais de hipoglicemia em pacientes diabéticos recebendo β -bloqueadores devido a estimulação de α -receptores com a liberação de catecolaminas. A inibição da lipólise provocada pela catecolamina pode ocorrer com o uso de β -bloqueadores, o qual reduz a disponibilidade de ácidos graxos livres para ativar a contração muscular, como a do coração (ROYSTER, 2003).

A estimulação de β_2 -receptores aumenta o movimento de potássio para dentro das células musculares, reduz a secreção de aldosterona e aumenta a perda renal de potássio, efeitos que resultam em diminuição de potássio sérico. O bloqueio dos

receptores β_2 ajudam na manutenção do potássio sérico bloqueando o movimento intracelular de potássio que é adrenergicamente estimulado. Em fato, os β_2 -bloqueadores podem causar leve elevação de potássio, o qual pode ser insignificante em pacientes com insuficiência renal (ROYSTER, 2003).

Os bloqueadores β -adrenérgicos produzem aumento nos triglicerídeos séricos, diminuição no colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) e pequenas alterações no colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade). Um mecanismo proposto é um aumento na taxa relativa de atividade de receptores α e β . O aumento na atividade de α -receptores resulta em aumento na lipase lipoproteína e níveis de triglicerídeos. O efeito nos lipídeos sanguíneos é considerado para pacientes recebendo terapia crônica. Entretanto, estudos com animais revelaram que o β bloqueio tem um efeito em retardar o desenvolvimento de aterosclerose. Os β -bloqueadores com ASI produzem menores alterações no perfil lipídico (ROYSTER, 2003).

3.7.6 Função plaquetária

A função plaquetária pode ser modulada por β -bloqueadores. Os receptores α_2 e β estão presentes nas membranas celulares das plaquetas. A ativação α_2 estimula a agregação plaquetária, enquanto a estimulação β inibe a agregação plaquetária, mecanismo relacionado ao aumento da atividade da adenil ciclase plaquetária e aumento do AMP cíclico. O estágio secundário da agregação plaquetária estimulada pelas catecolamina ADP (adenosina difosfato), colágeno ou trombina pode ser inibida por β -bloqueadores, que também podem bloquear a liberação de serotonina e inibir a aderência plaquetária ao colágeno (ROYSTER, 2003).

3.7.7 Efeito antiisquêmico

A diminuição na força de contratilidade e frequência cardíaca reduz a demanda de oxigênio no coração, resultando na diminuição da auto-regulação do fluxo sanguíneo do miocárdio (ROYSTER, 2003).

3.7.8 Efeito antiarrítmico

Os bloqueadores têm sido utilizados por muitos anos como terapia adjunta na redução da fibrilação e flutter atrial secundário a diminuição da condução atrioventricular. Embora muitos β -bloqueadores não convertam a fibrilação e flutter atrial em ritmo sinusal, recentemente descreveu-se que o esmolol reverteu 50% dos pacientes com fibrilação atrial aguda para ritmo sinusal. As arritmias ventriculares secundárias ao excesso de estimulação simpática são efetivamente controladas com β -bloqueadores. Os β -bloqueadores são provavelmente subutilizados como antiarrítmicos ventriculares durante o período perioperatório, no qual o estresse e os níveis de catecolaminas são altos (ROYSTER, 2003).

Os β -bloqueadores exercem uma ação eletrofisiológica inibindo competitivamente a ligação de catecolamina nos receptores β , um efeito quase inteiramente devido ao estereoisômero levorrotatório (-) ou ação direta estabilizadora da membrana. Assim, ocorre alteração nos canais de sódio, resultando em depressão da fase zero do potencial de ação cardíaco, um efeito chamado de estabilizador de membrana ou efeito semelhante da quinidina (MILLER & ZIPES, 2003; ROYSTER, 2003). A ação estabilizadora de membrana ocorre quando a concentração de β -bloqueadores encontra-se dez vezes maior do que aquela necessária para provocar β bloqueio e desempenha provavelmente um papel antiarrítmico insignificante. Dessa forma, efeitos principais de β -bloqueadores ocorrerão nas células mais ativamente estimuladas pelas ações adrenérgicas (MILLER & ZIPES, 2003).

Relativamente às arritmias tem sido descrita a utilidade dos agentes α -bloqueadores, pois as drogas desse grupo protegem contra irregularidades cardíacas induzidas pela adrenalina durante a anestesia. Tais efeitos poderiam ser explicados pela prevenção da elevação da pressão arterial, promovida pela catecolamina, mecanismo que, em parte atua no desenvolvimento de complexos ventriculares prematuros (NUNES et al., 1999b).

Como a administração de β -bloqueadores que não apresentam ação direta sobre a membrana evita muitas arritmias resultantes da ativação direta do sistema nervoso

autônomo, considera-se que a ação β -bloqueadora seja responsável por seus efeitos antiarrítmicos. No entanto, a possível importância do efeito direto sobre a membrana de alguns β -bloqueadores não pode ser desconsiderada totalmente, porque β -bloqueadores com ações diretas sobre a membrana podem afetar os potenciais transmembrana de fibras cardíacas doentes em concentrações muito menores do que as necessárias para afetar fibras normais diretamente. Entretanto, as ações indiretas sobre os efeitos arritmogênicos de isquemia podem ser importantes (MEHVAR & BROCKS, 2001).

3.8 CARVEDILOL

O carvedilol é um β -bloqueador não seletivo com propriedades vasodilatadoras mediadas pelo bloqueio de α -receptores e possui efeitos antioxidantes. WENDT (2003) já demonstrou efeitos benéficos do carvedilol na cardiomiopatia dilatada em cães. Embora esse β -bloqueador não seja muito utilizado até o presente momento na medicina veterinária, ele possui algumas propriedades únicas que o tornam um fármaco promissor para pacientes cardíacos (LASTE, 2001).

3.8.1 Seletividade do carvedilol

Em pacientes humanos com insuficiência cardíaca, quando administrado em baixas doses, o carvedilol pode exibir alguma seletividade β_1 , porém em doses maiores ele pode bloquear os três receptores adrenérgicos acoplados à hipertrofia e a outros efeitos biológicos adversos, que contribuem para o remodelamento e a disfunção miocárdica no coração de seres humanos em falência (BRISTOW, PORT & KELLY, 2003). Relata-se em cães que o carvedilol administrado na dose de 0,01 mg/kg provoca redução da taquicardia e que só quando administrado na dose de 0,03 mg/kg encontra-se relação significativa da pressão sanguínea (HÖHER et al., 1989).

3.8.2 Atividade Simpaticomimética Intrínseca (ASI)

O carvedilol não apresenta ASI e possui propriedades estabilizadoras de membrana (COREG, 2002). Os antagonistas β -adrenorreceptores convencionais sem ASI diminuem a frequência cardíaca, contratilidade do miocárdio e pressão sanguínea e por mecanismos compensatórios aumentam a resistência vascular. Desde que a combinação de β -bloqueadores e vasodilatadores tem sido demonstrada ser efetiva em diminuir a pressão sanguínea e manter o débito cardíaco, novos β -bloqueadores com adicional propriedade de vasodilatação como o carvedilol tem sido estudados e desenvolvidos (HÖHER et al., 1989).

3.8.3 Indicações terapêuticas do carvedilol

O carvedilol é indicado para tratamento de hipertensão arterial, isoladamente ou em associação a outros agentes anti-hipertensivos, especialmente diuréticos tiazídicos. O carvedilol também demonstrou eficácia no controle clínico das crises de angina e segurança no uso em pacientes com angina instável e isquemia silenciosa do miocárdio. O carvedilol é indicado para tratamento de pacientes com ICC leve, moderada e grave, de etiologia isquêmica e não isquêmica. Em adição à terapia padrão com inibidores da ECA, diuréticos e digitálicos, o carvedilol demonstrou reduzir a morbidade (hospitalizações cardiovasculares e melhora do bem estar do paciente) e a mortalidade, bem como a progressão da doença. Relata-se que o carvedilol é eficaz e bem tolerado em pacientes com insuficiência cardíaca crônica grave (COREG, 2002). Segundo PICHARDO e colaboradores (2001), o carvedilol tem mostrado ser efetivo melhorando a função ventricular esquerda e a sobrevivência em pacientes com insuficiência cardíaca crônica leve à moderada. O carvedilol melhora os sintomas e a capacidade de exercício, reduzindo a mortalidade em alguns pacientes com insuficiência cardíaca causada por cardiomiopatia dilatada e doença isquêmica cardíaca. Espera-se que o carvedilol seja mais bem tolerado em pacientes com insuficiência cardíaca em virtude de seu efeito vasodilatador (SISSON & KITTLESON, 1999).

3.8.4 Contra-indicações

O carvedilol é contra-indicado em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, que exija terapia inotrópica intravenosa e insuficiência hepática clinicamente manifesta. Como qualquer outro β -bloqueador o carvedilol não deve ser usado em pacientes com asma brônquica ou DPOC com componente broncoespástico; bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau; bradicardia severa; Síndrome do Nódulo Sinusal (incluindo bloqueio sinoatrial); choque cardiogênico e hipotensão severa (COREG, 2002).

3.8.5 Interações medicamentosas

Como ocorre com outros β -bloqueadores, a hipotensão pode ser agravada quando o carvedilol é administrado concomitantemente com outro medicamento com ação hipotensora, tal como, antagonistas de α_1 -receptores, ou que tenham a hipotensão como possível efeito adverso. Casos isolados de distúrbios da condução, raramente com comprometimento hemodinâmico, têm sido observados quando carvedilol e diltiazem são administrados concomitantemente (COREG, 2002).

O carvedilol deve ser usado com cautela em combinação a digitálicos, pois ambas as drogas tornam a condução atrioventricular mais lenta. Após administração concomitante de digoxina e carvedilol, a concentração plasmática de digoxina aumentou aproximadamente 15%. Recomenda-se monitoração dos níveis de digoxina ao iniciar, ajustar ou descontinuar o carvedilol. A administração concomitante de clonidina e β -bloqueadores pode potencializar os efeitos de hipotensão e redução da frequência cardíaca. Os efeitos da insulina e de antidiabéticos orais podem ser aumentados. Os sinais e sintomas de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados especialmente a taquicardia (COREG, 2002).

Atenção especial aos efeitos sinérgicos inotrópico negativo e hipotensor do carvedilol e drogas anestésicas. Administração concomitante do carvedilol e glicosídeos cardíacos pode prolongar o tempo de condução atrioventricular. Pacientes que utilizam β -bloqueadores e agentes que causam diminuição de catecolaminas, tal

como os inibidores da MAO, devem ser observados quanto a sinais de hipotensão e/ou bradicardia severa (COREG, 2002).

3.8.6 Farmacologia geral do carvedilol

BRISTOW, PORT e KELLY (2003) afirmam que o coração em falência possui o sistema adrenérgico ativado para manter um desempenho cardíaco por curto prazo aumentando a contratilidade e a frequência cardíaca. Em contraste, os mesmos afirmam que nenhum apoio adrenérgico em repouso ocorre em ventrículos esquerdos normalmente funcionantes. Múltiplas evidências indicam que é o tônus cardíaco adrenérgico aumentado, além do aumento da adrenalina circulante que, inicialmente, apoiam e, por fim, danificam o coração em falência (BRISTOW, PORT & KELLY, 2003). MEHVAR e BROCKS (2001) definem que o carvedilol é um novo agente a ser usado no tratamento da hipertensão e ICC. Esta última indicação é a única entre os β -bloqueadores disponíveis, para qual a depressão na função miocárdica é normalmente uma contra-indicação ao lado de restrições não cardíacas como obstruções de vias aéreas, alterações lipídicas e diabete melito (MEHVAR & BROCKS, 2001).

A atividade bloqueadora combinada do carvedilol supera as desvantagens das atividades hemodinâmicas de β -bloqueadores seletivos sem perder as propriedades cardioprotetoras. Enquanto que as respostas hemodinâmicas a β -bloqueadores convencionais são principalmente a diminuição na frequência cardíaca e débito cardíaco seguido por vasoconstrição compensatória e um aumento na resistência vascular periférica, a atividade bloqueadora α_1 do carvedilol atenua essa vasoconstrição inicial e melhora o débito cardíaco reduzindo a pós-carga do ventrículo esquerdo (HÖHER et al., 1989).

O carvedilol é bem absorvido após administração oral e é extensivamente metabolizado no fígado produzindo numerosos metabólitos em cães que são excretados primariamente na bile. A maior parte da dose é excretada nas primeiras 24 horas. Os principais metabólitos do carvedilol excretados na bile são formados primariamente por hidroxilação e subsequente conjugação. Devido ao fato da boa

absorção, o ciclo enteroepático do carvedilol e metabólitos após a hidrólise dos conjugados no trato gastrointestinal é provável. Diferenças entre as espécies animais demonstram diferenças no metabolismo do carvedilol, o perfil dos metabólitos para macacos é significativamente mais complicado que para ratos e cães. Os ratos demonstram a oxidação como o principal passo metabólico, porém, macacos, cães e humanos demonstram juntamente com a oxidação a glicuronidação (SCHAEFER et al, 1998). O carvedilol é altamente lipofílico e aproximadamente 99% da molécula liga às proteínas plasmáticas, portanto, pacientes com disfunções hepáticas apresentam alterações estereoseletivas no metabolismo desse fármaco, podendo gerar alterações do equilíbrio entre os efeitos α e β -adrenérgicos (COREG, 2002; DIVELOL, 2001).

O fluxo sanguíneo e a filtração glomerular mantêm-se preservados durante a terapia crônica com carvedilol. A excreção renal de droga inalterada diminui em pacientes com insuficiência renal, embora não ocorram modificações significativas nos parâmetros farmacocinéticos (COREG, 2002).

3.8.7 Efeito anti-hipertensivo

A eficácia anti-hipertensiva do carvedilol em pacientes com hipertensão leve à moderada está bem estabelecida em humanos. Estudos comparativos recentes estão confirmando os achados iniciais e demonstrando que o carvedilol possui uma eficácia equivalente a outros agentes anti-hipertensivos como o atenolol, labetalol, pindolol, metoprolol, nitrendipina, hidroclorotiazida e captopril (DIVELOL, 2001).

O carvedilol reduz a resistência vascular periférica e conseqüentemente a pressão arterial por vasodilatação mediada pelo bloqueio α_1 e suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona devido ao bloqueio β , portanto, a retenção hídrica é uma ocorrência rara (COREG, 2002).

Como o carvedilol é um vasodilatador potente, seu perfil de efeito colateral, no início da terapêutica e durante o aumento da dose, é diferente daqueles fármacos altamente seletivos β_1 de segunda geração, com sintomas ortostáticos sendo mais proeminentes em humanos (BRISTOW, PORT & KELLY, 2003).

3.8.8 Efeito metabólico

O carvedilol não exibiu qualquer efeito clinicamente significativo nos lipídeos plasmáticos em algumas pesquisas (DIVELOL, 2001; COREG, 2002). Apesar de não haver nenhuma alteração significativa nos níveis séricos de colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol e fosfolipídios, a análise de lipoproteínas mostrou em humanos uma pequena redução nos níveis de α -lipoproteínas em um estudo (DIVELOL, 2001).

Deve-se ter cautela ao administrar carvedilol a pacientes com diabetes melito, pois os sinais e sintomas precoces de hipoglicemia podem ser mascarados ou atenuados. Em pacientes com ICC e diabetes, o uso do carvedilol pode associar-se à piora do controle da glicemia. Portanto, monitoração regular da glicemia é necessária nos diabéticos quando o carvedilol for iniciado ou titulado e a terapia hipoglicemiante ajustada adequadamente. Relata-se que o carvedilol, tal como outros β -bloqueadores, pode mascarar os sintomas de tireotoxicose (COREG, 2002).

3.8.9 Efeito antiisquêmico

Em modelos animais o carvedilol se mostra como um potente antioxidante e existe documentação de efeitos protetores renais e antiproliferativos (PICHARDO et al., 2001). Em pacientes com doença arterial coronária, o carvedilol demonstrou efeitos antiisquêmicos. O carvedilol reduz significativamente a demanda de oxigênio pelo miocárdio e a atividade simpática aumentada (COREG, 2002).

3.8.10 Efeito antioxidante

Sugere-se o dano causado por radicais livres oxidantes, moléculas que carregam um ou mais elétrons desemparelhados, pode ser um fator importante na patofisiologia da ICC, arritmias, aterosclerose, isquemia e infarto do miocárdio. A reação dos radicais livres com os principais constituintes moleculares das células pode levar ao desequilíbrio de sistemas biológicos e até a morte celular. As lipoproteínas e ácidos graxos do interior das membranas celulares são especialmente vulneráveis ao ataque

dos radicais livres e a oxidação das lipoproteínas pelos radicais livres pode ser a causa da aterosclerose. O carvedilol é um potente antioxidante e neutralizador de radicais de oxigênio, demonstrado por estudos em animais e em vários tipos de células humanas. Dois metabólitos do carvedilol são antioxidantes extremamente potentes (30 a 80 vezes mais potentes que o carvedilol) (COREG, 2002).

3.8.11 Efeito antiproliferativo

O carvedilol, além de suas propriedades antioxidantes e anti-radicais livres, inibe a proliferação de células musculares lisa vascular induzida por um amplo grupo de mitógenos, como a angiotensina-II, fator de crescimento epidermal, PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas), fator de crescimento de fibroblastos, endotelina-1, e trombina. Os dados que o carvedilol inibe os efeitos mitogênicos indicam que o carvedilol não age ao nível de um simples receptor mitogênico, mas sobre uma via comum de sinais de transdução que leva ao crescimento e proliferação celulares (SUNG et al., 1997).

3.8.12 Efeito antiarrítmico

As arritmias ventriculares secundárias ao excesso de estimulação simpática são efetivamente controladas com β -bloqueadores (ROYSTER, 2003). Adicionalmente, os agentes α -bloqueadores têm sido descritos como protetores de irregularidades cardíacas induzidas pela adrenalina durante a anestesia. Tais efeitos poderiam ser explicados pela prevenção da elevação da pressão arterial, promovida pela catecolamina, mecanismo que, em parte atua no desenvolvimento de complexos ventriculares prematuros (NUNES et al., 1999a; NUNES et al, 1999b). Assim, estima-se que a atividade bloqueadora combinada do carvedilol supere outros β -bloqueadores puros e apresente propriedades cardioprotetoras (DIVELOL, 2001).

Descreve-se a existência de β adrenorreceptores nos músculos lisos vasculares e seu efeito vasodilatador. Levantou-se a hipótese que a inibição desse receptor poderia aumentar a pressão arterial induzida pela adrenalina resultando em potencialização da arritmia. Entretanto, HAYASHI e colaboradores em 1992,

demonstraram que o antagonismo β_2 simpático não estava envolvido na modulação da sensibilização miocárdica pelo halotano. Assim, recomendou-se mais o uso de antagonistas β_1 seletivos para o tratamento dessas arritmias do que β não seletivos (HAYASHI et al., 1992).

Grande benefício dos β -bloqueadores tem sido demonstrado em pacientes com infarto do miocárdio, com melhores taxas de sobrevivência devido à redução de morte súbita e taxa de reinfarto. Devido ao aumento do número de fármacos β -bloqueadores disponíveis com diferentes propriedades como ASI e cardioseletividade, somente os β -bloqueadores sem AIS têm diminuído a mortalidade pós-infarto em humanos. Assim, não é surpresa que o carvedilol, que pertence a esse grupo, reduz os batimentos ventriculares prematuros. Relata-se também que o carvedilol reduz a frequência da arritmia induzida por isquemia ou digitálicos. O pré-tratamento de duas semanas com carvedilol em humanos aboliu o aumento na duração do intervalo QT evidenciado após infusão de adrenalina em voluntários saudáveis. Porém, relata-se que o efeito anti-fibrilatório é independente do efeito antiarrítmico e requer níveis plasmáticos adequados (HÖHER et al., 1989; DIVELOL, 2001).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 LOCAL E PERÍODO

O experimento foi desenvolvido na Clínica Paranaense de Medicina Veterinária. Os exames laboratoriais prévios foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (UFPR). O período para realização da fase experimental da pesquisa foi de dez meses, iniciado em março de 2004 e finalizado em dezembro de 2004.

4.2 GRUPO EXPERIMENTAL

Foram utilizados 15 cães (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758), fêmeas, sem raça definida, adultos, com peso entre 5 e 10 kg, provenientes do Canil Municipal de Curitiba. Após exame físico e constatado higidez, os cães que foram considerados aptos a participar da pesquisa receberam vermífugo¹ e foram submetidos a um período de adaptação por sete dias. Os cães receberam o Tratamento Placebo e posteriormente o Tratamento Carvedilol. Os animais selecionados receberam água *ad libidum* e ração² duas vezes ao dia. Após o experimento, os animais foram mantidos em observação durante sete dias para assegurar sua integridade física. Realizada esta etapa, os cães foram submetidos a ovariectomia e doados a pessoas interessadas em adquirir um cão e que dispunham de condições físicas e financeiras para tal finalidade.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram utilizados como critérios de exclusão:

¹ Dupranel comprimidos® - Laboratório Duprat Ltda. – Rio de Janeiro (RJ)

² Champ® - Masterfoods Brasil Alimentos Ltda. – Mogi Mirim (SP)

- Gestação
- Estro
- Alterações hematológicas e na bioquímica sérica
- Alterações eletrocardiográficas e na PAS anterior ao experimento e após o Tratamento Placebo
- Alterações no exame físico após o Tratamento Placebo

4.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Foram coletados 10ml de sangue por meio de venopunção jugular externa com seringa de 10 ml e agulha 25x7. O hemograma foi realizado segundo o método descrito por JAIN (1986). A análise bioquímica sérica de creatinina³, alanino-aminotransferase⁴ e fosfatase alcalina⁵ foi realizada pelo método cinético por meio de leitura em espectrofotômetro utilizando-se kits comerciais seguindo a orientação do fabricante. Foram coletados 10 ml de urina por meio de cistocentese com seringa de 10 ml e agulha 25x7. A urina foi armazenada em frascos coletores universais e a amostra foi prontamente encaminhada ao serviço laboratorial. A urinálise foi dividida em exame físico; químico por meio de fitas reativas⁶ seguindo a orientação do fabricante e de sedimento (KANTEK, 1996).

4.5 TRATAMENTOS

O Tratamento Placebo constituiu na administração, por via oral, de uma cápsula do padrão farmacotécnico número três de placebo a cada 12 horas por sete dias. No oitavo dia os cães, sob jejum hídrico e alimentar de 12 horas, foram submetidos ao protocolo de indução de arritmia. O Tratamento Carvedilol constituiu na administração, por via oral, de uma cápsula do mesmo tamanho com 0,5 mg/kg de

³ Creatinina - Biosystems S.A. – Costa Brava – Barcelona (Espanha)

⁴ Alanino-amino-transferase - Wiener Lab. – Rosário (Argentina)

⁵ Fosfatase Alcalina - In vitro Diagnostica S.A. - Itabira - MG / Brasil – para Renylab Química e Farmacêutica LTDA – Barbacena - MG

carvedilol a cada 12 horas por sete dias. No oitavo dia os cães, sob jejum hídrico e alimentar de 12 horas, foram submetidos ao protocolo de indução de arritmia. Entre o final do Tratamento Placebo e início do Tratamento Carvedilol estabeleceu-se um período de descanso de uma semana.

4.6 PROTOCOLO ANESTÉSICO

Através de um cateter⁷ fixado na veia cefálica direita, acoplado a uma torneira de três vias⁸, os cães receberam por via intravenosa tiopental sódico⁹, na dose média de 12,5 mg/kg ou aquela necessária para abolir o reflexo laringotraqueal. A primeira metade da dose foi administrada mais rapidamente a fim de diminuir a fase de excitação promovida pelo tiopental. Após a intubação, o traqueotubo foi acoplado ao vaporizador¹⁰ calibrado para administração do halotano¹¹ em circuito valvular semifechado. Os animais foram mantidos sob anestesia com halotano diluído em oxigênio a 100% na concentração de 2,5% por 20 minutos iniciais e posteriormente, ainda sob a anestesia inalatória, foram submetidos ao protocolo de indução de arritmias cardíacas.

4.7 PROTOCOLO DE INDUÇÃO DA ARRITMIA

Para indução da arritmia utilizou-se uma técnica modificada da descrita por NUNES e colaboradores (1999a). Estes iniciaram a dose de infusão contínua de adrenalina em 1 µg/kg/minuto e finalizaram em 3 µg/kg/minuto. Adaptou-se o protocolo de indução de arritmia iniciando em 3 µg/kg/minuto e finalizando em 8

⁶ Tiras Combur® - Roche Diagnóstica Brasil - São Paulo (SP)

⁷ Cateter intravenoso BD Angiocath™ 22GA x 1.00 IN - Becton, Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda. - Juiz de Fora (MG)

⁸ Torneira de três vias Eqflex - Indústria e Comércio de produtos descartáveis Ltda. - Colombo (PR)

⁹ Thiopentax® - Cristália Produtos Farmacêuticos Ltda. - Itapira (SP)

¹⁰ Halotec OFTEC - Indústria de Aparelhos para Anestesia Ltda. - São Paulo (SP)

¹¹ Halotano - Cristália Produtos Farmacêuticos Ltda. - Itapira (SP)

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Após o protocolo anestésico, por meio de bomba de infusão¹², iniciou-se a administração de adrenalina¹³ diluída em solução salina 0,9%¹⁴ na concentração de 0,02 mg/ml, na dose inicial de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. A cada dez minutos do início da administração da solução de adrenalina, a dose foi acrescida em uma unidade até atingir 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, sendo esta última dose administrada também administrada durante dez minutos conforme mostra a tabela 4.7.

TABELA 4.7 – DOSE DE ADRENALINA ADMINISTRADA POR MEIO DE INFUSÃO CONTÍNUA E DURAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO (MINUTOS) DE CADA DOSE

| DOSE DE ADRENALINA | DURAÇÃO (minutos) |
|---|-------------------|
| 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ | 10 minutos |
| 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ | 10 minutos |
| 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ | 10 minutos |
| 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ | 10 minutos |
| 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ | 10 minutos |
| 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ | 10 minutos |

4.8 PROTOCOLOS DE AVALIAÇÃO

4.8.1 Momentos de observação

Os momentos de observação tiveram início antes da administração do Tratamento Placebo e Tratamento Carvedilol (M0); antes da indução anestésica com o tiopental sódico (M1); 15 minutos após o início da administração do halotano (M2) e cinco minutos após administração de cada uma das doses de adrenalina (M3 a M8) conforme mostra a tabela 4.8.

¹² Bomba de Infusão Nutrimat II – Rio de Janeiro (RJ)

¹³ Drenalin[®] - Ariston Indústrias Químicas e Farmacêuticas Ltda. - São Paulo (SP)

¹⁴ Solução Salina 0,9% - Halexistar Indústria Farmacêutica Ltda. – Goiânia (GO)

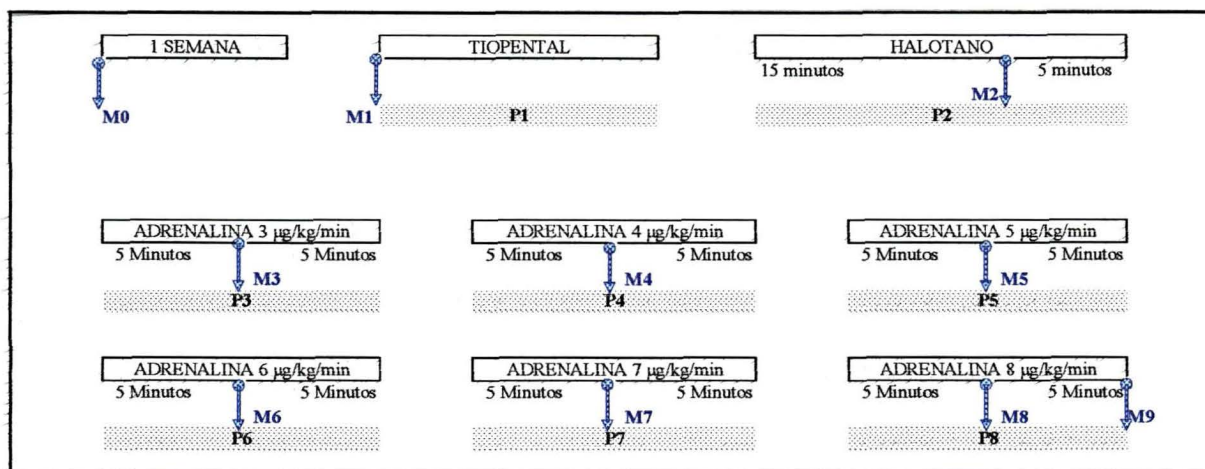
TABELA 4.8 – MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO E FASE CORRESPONDENTE NO EXPERIMENTO

| MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO | FASE DO EXPERIMENTO |
|------------------------|---|
| M0 | Antes do Tratamento Placebo ou Carvedilol |
| M1 | Antes da indução anestésica com tiopental sódico |
| M2 | 15 minutos após o início da administração do halotano |
| M3 | Cinco minutos após o início da administração de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ de adrenalina |
| M4 | Cinco minutos após o início da administração de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ de adrenalina |
| M5 | Cinco minutos após o início da administração de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ de adrenalina |
| M6 | Cinco minutos após o início da administração de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ de adrenalina |
| M7 | Cinco minutos após o início da administração de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ de adrenalina |
| M8 | Cinco minutos após o início da administração de 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ de adrenalina |
| M9 | Cinco minutos após M8 |

4.8.2 Períodos de observação

Quando os cães apresentavam arritmias cardíacas e estas não aconteciam exatamente no momento previamente descrito como M foi atribuída as letra P para o período conforme ilustra a figura 4.8.

FIGURA 4.8 - ESQUEMA DEMONSTRANDO OS MOMENTOS DE OBSERVAÇÃO E PERÍODOS REFERENTES ÀS FASES DO EXPERIMENTO



4.8.3 Avaliação eletrocardiográfica

A monitoração dos animais foi realizada com um monitor cardíaco¹⁵ conectado ao eletrocardiógrafo¹⁶ na derivação DII, velocidade de 50 mm/segundo e calibrado em N (1 mv = 1 cm) para o registro dos traçados em papel milimetrado¹⁷ específico. Quando necessário o eletrocardiógrafo foi calibrado para 2N (1 mv = 1|2 cm).

Foram analisadas as frequências cardíacas por minuto em todos os momentos segundo o Método de 10 ou 20 descritos por TILLEY (1985), EDWARDS (1993) e TILLEY e BURTNICK (2004) e identificada como arritmia cardíaca à observação de onda eletrocardiográfica de origem não sinusal e/ou a presença de distúrbios de condução cardíaca.

¹⁵ Monitor Cardíaco – EMAI Modelo RX-20 - Transmai Equipamentos Médicos Hospitalares - São Paulo (SP)

¹⁶ Eletrocardiógrafo ECG-40 Funbec

4.8.4 Avaliação da Pressão Arterial Sistólica (PAS)

A PAS foi obtida pelo método não invasivo utilizando-se um manguito de esfigmomanômetro¹⁸ e um Doppler vascular¹⁹. Segundo a técnica descrita por LITTMAN (2000), o manguito foi adaptado ao membro torácico esquerdo abaixo da articulação úmero-radio-ulnar e o transdutor do Doppler vascular com interposição de gel era colocado abaixo do coxim carpal para localização das artérias metacárpicas palmares ou digitais comuns palmares. Para assegurar a leitura correta o mesmo observador mensurou e registrou as pressões arteriais sistólicas três vezes seqüenciais (KLEINE, 2004).

4.9 ANALISE ESTATÍSTICA

Os dados de frequência cardíaca e pressão arterial sistólica foram submetidos ao Teste t para os dados pareados, uma vez que cada animal foi utilizado como seu próprio controle. A comparação entre os dois tratamentos para os períodos em que se manifestou a arritmia cardíaca foi realizada pelo Teste de Wilcoxon, pois a variável era do tipo ordinal e os dados foram obtidos de forma pareada.

Para a realização da análise estatística foi utilizado o programa computadorizado Bioestat versão 2.0 (AYRES, et al 2000).

¹⁷ Controles Gráficos Daru S.A. – Rio de Janeiro (RJ)

¹⁸ Missouri Doctor – Japan

¹⁹ Ultrasonic Doppler Flow Detector Model 811-B Parks Medical Electronics Inc – Aloha, Oregon, USA

5 RESULTADOS

As médias das frequências cardíacas e das PAS foram calculadas somente no M0, M1 e M2, pois a partir de M3, muitos cães já apresentaram arritmias cardíacas em ambos os tratamentos. Os valores médios de batimentos por minuto e da PAS encontrados em cada momento estão demonstrados na tabela 5.1.

TABELA 5.1 – VALORES MÉDIOS E DESVIO PADRÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (BPM) E PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) ANTES DA ARRITMIA CARDÍACA NO M0, M1 e M2 NO TRATAMENTO PLACEBO E CARVEDILOL

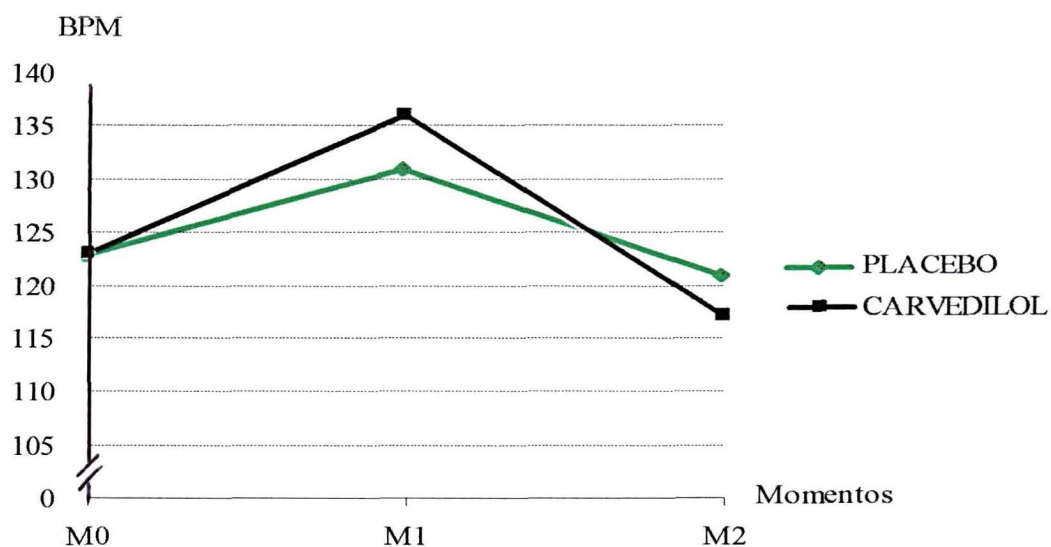
| VARIÁVEIS | TRATAMENTOS | M0 | M1 | M2 |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Frequência cardíaca (BPM) | Placebo | 123±30 ^a | 131±35 ^a | 121±38 ^a |
| | Carvedilol | 123±21 ^a | 136±35 ^a | 117±31 ^a |
| Pressão Arterial Sistólica (mmHg) | Placebo | 125±15 ^b | 122±16 ^a | 86±24 ^a |
| | Carvedilol | 120±11 ^b | 120±14 ^a | 90±26 ^a |

NOTA: Valor expresso em média±desvio padrão

Letras diferentes indicam diferenças significativas entre as médias dos tratamentos em cada uma das variáveis ($p \leq 0,05$)

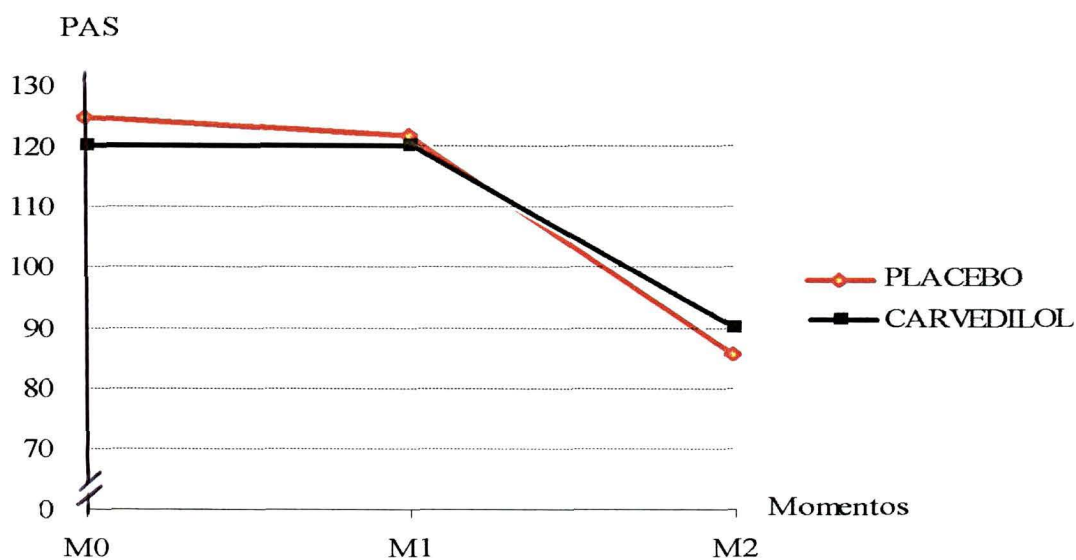
As médias das frequências cardíacas em M0, M1 e M2 demonstram diminuição dos batimentos por minuto a partir do M1 em ambos os tratamentos conforme representa a figura 5.1. Os menores valores de frequência cardíaca foram encontrados durante o M2, sendo que no Tratamento Carvedilol essa diminuição foi mais acentuada.

FIGURA 5.1 – VARIAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DE BPM NOS CÃES SUBMETIDOS AOS TRATAMENTOS PLACEBO E CARVEDILOL NA FASE ANTERIOR À ARRITMIA CARDÍACA



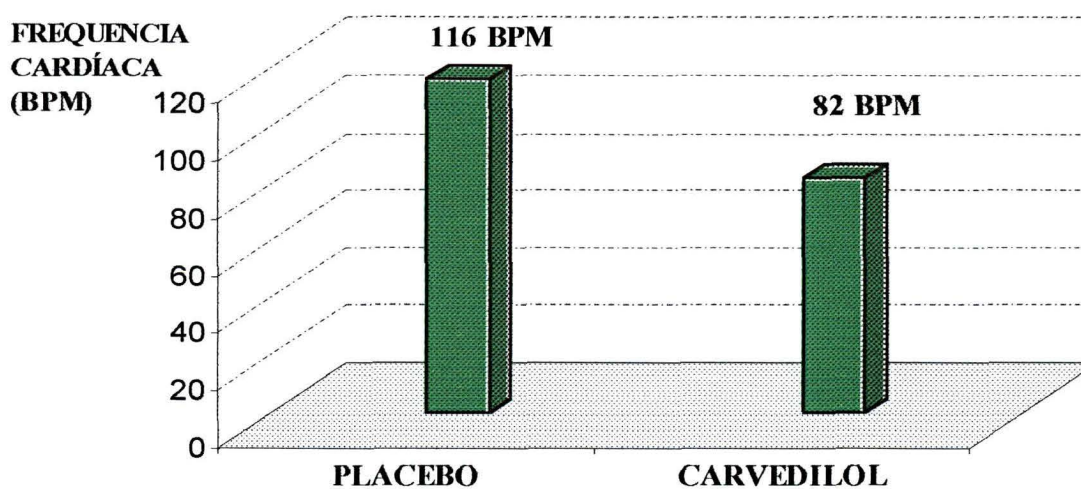
Os gráficos referentes às médias da PAS demonstram discreta variação entre os tratamentos conforme está representado na figura 5.2. Verificou-se que em M0 e M1 a PAS foi maior no Tratamento Placebo quando comparada ao Tratamento Carvedilol. Já no M2, a PAS do Tratamento Carvedilol foi maior conforme mostra a tabela 5.1 e figura 5.2. A análise estatística segundo o Teste t unilateral e bilateral com índice de confiança de 95% e 99% indicou que o grupo placebo apresentou média superior ao grupo que recebeu carvedilol no M0.

FIGURA 5.2 – VALORES MÉDIOS DA PAS (mmHg) E MOMENTOS CORRESPONDENTES NOS TRATAMENTOS PLACEBO E CARVEDILOL



A frequência cardíaca durante a arritmia, independentemente do período de ocorrência, apresentou menores valores durante o Tratamento Carvedilol conforme representa a figura 5.3.

FIGURA 5.3 – MÉDIA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (BPM) DURANTE A ARRITMIA NOS CÃES SOB TRATAMENTO PLACEBO E CARVEDILOL



As tabelas 5.2 e 5.3 descrevem os padrões de arritmias e período de ocorrência durante o Tratamento Placebo e Carvedilol, respectivamente.

TABELA 5.2 – PADRÃO DA ARRITMIA E PERÍODO DE OCORRÊNCIA NOS CÃES DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO

| Cães | Arritmia | Período |
|------|----------|---------|
| 1 | CVP | P3 |
| 2 | RI | P3 |
| 3 | FA | P2 |
| 4 | RI | P3 |
| 5 | TV | P3 |
| 6 | PS | P3 |
| 7 | CVP | P3 |
| 8 | CVP | P3 |
| 9 | RI | P3 |
| 10 | CVP | P1 |
| 11 | TV | P3 |
| 12 | BAV | P3 |
| 13 | CVP | P1 |
| 14 | PS | P3 |
| 15 | CVP | P3 |

TABELA 5.3 – PADRÃO DA ARRITMIA E PERÍODO DE OCORRÊNCIA NOS CÃES DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL

| Cães | Arritmia | Período |
|------|----------|---------|
| 1 | CVP | P3 |
| 2 | RI | P3 |
| 3 | CAP | P2 |
| 4 | RI | P3 |
| 5 | CVP | P5 |
| 6 | RI+BAV | P3 |
| 7 | CVP | P5 |
| 8 | PS | P3 |
| 9 | RI | P3 |
| 10 | RI | P3 |
| 11 | PS | P3 |
| 12 | PS+BAV | P3 |
| 13 | BAV | P2 |
| 14 | PS | P3 |
| 15 | PS | P3 |

No Tratamento Placebo 12 animais apresentaram arritmia durante a infusão da primeira dose de adrenalina (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$), um apresentou durante a administração do halotano e dois apresentaram durante a administração do tiopental. Já no Tratamento Carvedilol dois animais apresentaram arritmia durante a administração de adrenalina na dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, 11 apresentaram durante a dose de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ e dois durante a administração do halotano. Os gráficos 5.4 e 5.5 representam percentualmente os períodos de ocorrência das arritmias no Tratamento Placebo e Carvedilol.

Segundo o Teste de Wilcoxon para duas amostras dependentes para avaliar o momento de manifestação das arritmias o $p = 0,0679$. Apesar de não se ter conseguido comprovar diferença estatística entre os dois tratamentos, o valor $0,05 < p < 0,10$ indica que existe uma tendência do Tratamento Carvedilol apresentar arritmia mais tarde do que o Tratamento Placebo.

FIGURA 5.4 – PERCENTUAL REFERENTE AO PERÍODO DE OCORRÊNCIA DAS ARRITMIAS DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO

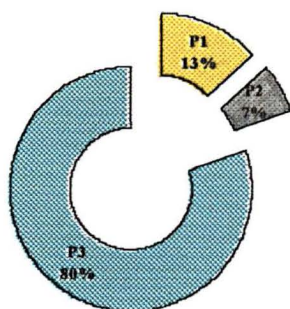
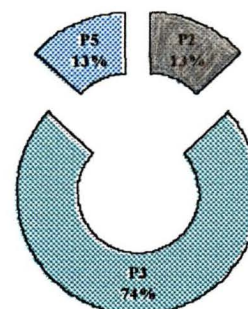


FIGURA 5.5 – PERCENTUAL REFERENTE AO PERÍODO DE OCORRÊNCIA DAS ARRITMIAS DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL



Com relação ao padrão da arritmia, no Tratamento Placebo, observou-se arritmias ventriculares, tais como presença de complexos ventriculares prematuros (CVP) (anexo 1), taquicardia ventricular (TV) (anexo 2) e ritmo idioventricular (RI) (anexo 3); parada sinusal (PS) (anexo 4); bloqueio atrioventricular (BAV) (anexo 5) de primeiro e segundo grau e fibrilação atrial (FA) (anexo 6) conforme está representado no gráfico 5.6. Não pode ser observada a presença de complexos atriais prematuros (CAP) e arritmias mistas.

FIGURA 5.6 - PADRÕES DE ARRITMIAS ENCONTRADAS NO TRATAMENTO PLACEBO

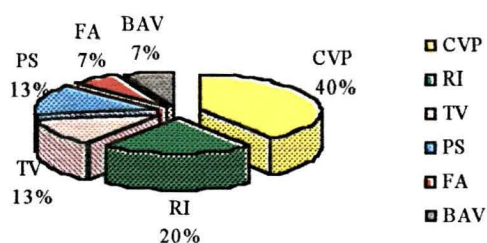
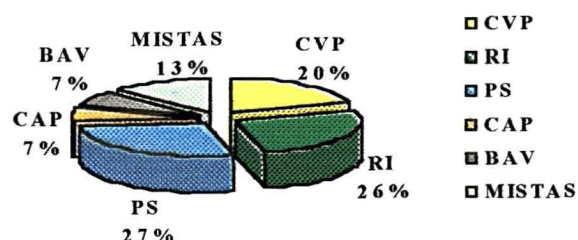


FIGURA 5.7 - PADRÕES DE ARRITMIAS ENCONTRADAS NO TRATAMENTO CARVEDILOL



Os cães quando submetidos ao Tratamento Carvedilol, apresentaram arritmias ventriculares, tais como presença de complexos ventriculares prematuros (CVP) (anexo 7) e ritmo idioventricular (RI) (anexo 8); parada sinusal (PS) (anexo 9); bloqueio atrioventricular (BAV) de primeiro e segundo grau (anexo 10); complexos atriais prematuros (CAP) (anexo 11) e arritmias mistas (anexo 12 e 13) conforme está representado na figura 5.7. Não se observou a presença de fibrilação atrial (FA) e taquicardia ventricular (TV).

6 DISCUSSÃO

Para definição do protocolo de arritmia experimental com tiopental, halotano e adrenalina foi realizado um estudo pré-experimental em dois cães. Seguindo os critérios de exclusão pré-determinados, não foram incluídos dois cães com alterações eletrocardiográficas prévias, um que desenvolveu cinomose durante o experimento e dois outros que estavam gestando, fato verificado durante a ovariectomia. Um cão que apresentou parada respiratória seguida de parada cardíaca durante o protocolo de arritmia do Tratamento Placebo também foi excluído.

Somente o cão número cinco, que apresentou taquicardia ventricular sustentada, precisou receber lidocaína²⁰ na dose de 2mg/kg em *bolus* para reverter a arritmia ventricular. O cão 11 necessitou de atropina²¹ 0,022 mg/kg por via intravenosa durante o Tratamento Carvedilol para reverter a parada sinusal e igualmente o animal 12 para a parada sinusal associada ao bloqueio atrioventricular. Os outros animais retomaram o ritmo sinusal após a interrupção da administração de adrenalina e halotano.

Existem vários protocolos de arritmias experimentais induzidas pela adrenalina em cães. Corroborando com NUNES e colaboradores (1999a), a indução da arritmia cardíaca nessa pesquisa foi realizada por meio da infusão contínua e crescente da adrenalina em cães anestesiados com tiopental e halotano. Os mesmos iniciaram a dose de infusão contínua de adrenalina em 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ e finalizaram em 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Porém, verifica-se que REZENDE e colaboradores (2002) obtiveram melhores resultados iniciando a infusão de adrenalina em 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ e finalizando em 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Assim, adaptou-se o protocolo de indução de arritmia iniciando em 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ e finalizando em 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, porém, verificou-se que nenhum cão precisou mais de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ para apresentar algum tipo de arritmia cardíaca.

Em 1986 estabeleceu-se como DAA aquela necessária para produção de quatro ou mais contrações ventriculares prematuras, intermitentes ou contínuas, em 15 segundos.

²⁰ Lidocaina sem vasoconstritor Ariston. Ariston Industria Química e Farmacêutica São Paulo (SP)

²¹ Sulfato de Atropina. Ariston Industria Química e Farmacêutica Ltda. São Paulo (SP)

Já em 1993, LEMKE e colaboradores redefiniram a DAA como sendo a dose total de adrenalina capaz de induzir pelo menos quatro batimentos ventriculares prematuros, intermitentes ou contínuos, em 15 segundos durante três minutos de infusão ou dentro de um minuto após a finalização da infusão. A identificação de outros padrões de arritmias em períodos anteriores e durante a infusão contínua de adrenalina além das ventriculares descritas pelos pesquisadores, tornou a determinação da DAA e do ponto final do procedimento difícil. Assim, definiu-se como sendo a DAA a dose necessária para provocar qualquer arritmia cardíaca e como o ponto final do experimento, o aparecimento de qualquer arritmia cardíaca independente do período. As arritmias cardíacas foram definidas como a presença de ondas eletrocardiográficas de origem não sinusal e/ou a presença de distúrbios de condução cardíaca.

Em 1989, HAYASHI e colaboradores demonstraram experimentalmente que o tiopental sódico isoladamente sensibilizava o coração a adrenalina, diminuindo a quantidade plasmática de adrenalina necessária para indução de arritmia cardíaca. Atualmente, já foi descrito de maneira ampla na literatura que o tiopental sensibiliza o miocárdio à adrenalina e que sua concentração plasmática constitui um fator importante para tal efeito. Assim, houve no presente estudo, o benefício do tiopental, para o modelo de indução de arritmia. Observa-se que a administração rápida da primeira metade da dose, para evitar a fase de excitação, provocou taquicardia sinusal devido o bloqueio vagal provocado por esse fármaco. Adicionalmente, resultados referentes à frequência cardíaca indicaram que em M1, ou seja, antes da administração do tiopental, a média de batimentos por minuto foi a maior nos dois tratamentos, fato explicado pelo estresse de contenção e para colocação do cateter intravenoso. Durante a administração do tiopental, foi observado que no Tratamento Placebo, dois cães apresentaram imediatamente complexos ventriculares prematuros, o que já era esperado, devido a potencialização do tiopental no desenvolvimento de arritmias ventriculares. Já no Tratamento Carvedilol, nenhum animal apresentou arritmia durante a administração desse fármaco fato que pode ser explicado pelo bloqueio adrenérgico do carvedilol, que ocorre também em receptores α .

Desde que Levy em 1914 demonstrou a indução de fibrilação ventricular após injeções intravenosas de adrenalina em cães sob anestesia com clorofôrmio, outros agentes sensibilizantes como o ciclopropano e o halotano em combinação com a administração de catecolaminas constituem uma importante técnica para indução de arritmias. Muitos dados experimentais relatam que o halotano sensibiliza o miocárdio as catecolaminas, entretanto, o mecanismo exato pelo qual ele contribui para indução de arritmia não foi claramente elucidado. Experimentos comprovam que o halotano promove aumento da automaticidade do miocárdio e conseqüentemente a propagação de impulsos provenientes de focos ectópicos, especialmente no ventrículo. Descreve-se, também, que esse anestésico inalatório pode retardar a condução dos impulsos cardíacos através do nódulo atrioventricular e sistema de His-Purkinje, aumentando a ocorrência de arritmias cardíacas causadas por mecanismos de reentrada, sendo que, a maioria das extra-sístoles e das taquicardias supraventriculares e ventriculares são causadas por esse mecanismo eletrofisiológico.

No Tratamento Placebo um cão apresentou fibrilação atrial durante a administração de halotano. Já durante o Tratamento Carvedilol dois animais apresentaram arritmia, um cão constituiu o mesmo do Tratamento Placebo, porém desenvolvendo contração atrial prematura e outro que apresentou bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Embora vários pesquisadores focados em diferentes propostas tenham tentado comprovar o exato mecanismo de sensibilização do halotano do miocárdio às catecolaminas, o mecanismo parece ser multifatorial. Assim, as arritmias decorrentes da administração do halotano após indução com tiopental já eram esperadas, pois a somatória do efeito sensibilizador do tiopental e do halotano, sem a administração da adrenalina, já seria suficiente para promover arritmias cardíacas.

Após M1, a frequência cardíaca começou a diminuir em decorrência da administração de altas concentrações do halotano e seu efeito depressor sobre o miocárdio e ação bloqueadora dos gânglios simpáticos. Menores valores de batimentos por minuto no M2 foram encontrados durante o Tratamento Carvedilol em decorrência do adicional efeito bloqueador adrenérgico do fármaco sobre o do halotano. Assim, no M2, também foram encontrados os menores valores de PAS, sendo que a causa é

decorrente da queda do débito cardíaco devido à depressão da contratilidade do miocárdio. Verificou-se que durante a administração de halotano 12 animais apresentaram parada respiratória e precisaram de ventilação manual, fato já esperado, devido seu efeito depressor sobre a respiração.

A adrenalina não induziu a taquicardia sinusal anterior ao desenvolvimento da arritmia. Observou-se que os animais apresentavam diminuição brusca da frequência ou até mesmo uma parada cardíaca, mesmo que temporária, com o início da administração ou incremento da dose de adrenalina. Alguns pesquisadores verificam o efeito cardioprotetor da atividade vagal durante as arritmias experimentais induzidas pela adrenalina. O organismo responde com aumento do tônus do vago em consequência do incremento das doses de adrenalina exógena. Porém, verificou-se resposta vagal exacerbada em alguns cães que apresentaram bradicardia sinusal acentuada e até mesmo a parada cardíaca temporária decorrente da administração da adrenalina. Assim, os menores valores de batimentos por minuto foram encontrados durante a administração da primeira dose de adrenalina.

Verificou-se dificuldade em mensurar a pressão arterial sistólica dos cães durante as arritmias devido à extensa oscilação e ausência de medida em determinados momentos. Ainda que as mensurações tenham sido realizadas sempre pelo mesmo observador, concluiu-se que a ausência de um monitoramento contínuo e menos subjetivo seria o método mais adequado para descrevermos a curva de respostas e adaptações do organismo frente à administração de adrenalina e durante as arritmias cardíacas. Os resultados referentes a PAS encontrados durante as arritmias não foram analisados. A média da PAS superior em M0 no grupo Placebo quando comparada ao grupo Carvedilol pode ser explicada pelo intenso estresse e ansiedade que esses animais apresentavam durante a chegada à clínica e eram manipulados e contidos pela primeira vez. Verificou-se que com o tempo, os cães tornavam-se mais calmos e receptivos à manipulação.

Já a conexão do monitor cardíaco com o eletrocardiógrafo, constituiu um método eficiente para avaliação e registro dos traçados. Apesar da monitoração e o

registro contínuo computadorizado ser um método mais fácil e eficiente, não houve problemas para o registro dos eletrocardiogramas.

HAYASHI (1991), NUNES (1999a), REZENDE (2002) e colaboradores e NODA e HASHIMOTO (2004) enfatizam a incidência de arritmias ventriculares, principalmente contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular decorrentes da administração contínua de adrenalina em cães anestesiados com tiopental e halotano. As presenças de outras arritmias raramente eram citadas. Esse trabalho visou além da análise da frequência cardíaca e PAS a avaliação do padrão das arritmias cardíacas encontradas nos dois tratamentos. Chamou a atenção a presença de arritmias atriais, como a contração atrial prematura e fibrilação atrial; ritmos idioventriculares; distúrbios de condução tal como bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau e parada sinusal e arritmias mistas. Comparando os padrões de arritmia encontrados nos dois tratamentos, verificou-se que seis cães apresentaram a mesma arritmia nos dois tratamentos e nove apresentaram diferentes arritmias. Dois animais que apresentavam arritmias importantes no Tratamento Placebo, tais como fibrilação atrial e taquicardia ventricular, evoluíram para formas mais leves da mesma arritmia como complexos atriais e ventriculares prematuros. Dois cães que apresentaram arritmias ventriculares no Tratamento Placebo apresentaram no Tratamento Carvedilol parada sinusal. Durante o Tratamento Carvedilol apareceram arritmias mistas em dois cães, como o bloqueio atrioventricular juntamente com ritmo idioventricular ou parada sinusal. Os outros dois cães que apresentavam complexos ventriculares prematuros evoluíram para ritmos idioventriculares ou bloqueio atrioventricular.

Resultados referentes aos padrões de arritmias cardíacas encontradas podem indicar a existência de respostas particulares frente à ação arritmogênica da adrenalina, pois, os cães não respondem sempre da mesma maneira frente a anestésicos e adrenalina.

A média da frequência cardíaca durante as arritmias indica que o Tratamento Carvedilol induziu arritmias cardíacas mais bradicardicas quando comparado ao Tratamento Placebo. A administração prévia do carvedilol e seus efeitos bloqueadores

sobre os receptores adrenérgicos fizeram com que bradiarritmias, tais como, parada sinusal e bloqueios atrioventriculares associados ou não aparecessem com maior frequência. Assim, a administração desse bloqueador adrenérgico associado ao efeito reflexo vagal possibilitou o aparecimento de frequências cardíacas tão baixas como 40 batimentos na arritmia mista, bloqueio atrioventricular e ritmo idioventricular; 20 batimentos por minuto no bloqueio atrioventricular associado a parada sinusal; 40, 20 e 10 batimentos por minuto nas paradas sinusais; 60 batimentos por minuto no bloqueio atrioventricular nos ritmos idioventriculares.

Com relação ao instante de manifestação das arritmias, verificou-se que o Tratamento Carvedilol possibilitou o aparecimento de arritmias cardíacas mais tardiamente como no P5 e a inexistência de arritmias em P1. A administração prévia do carvedilol e seu efeito bloqueador adrenérgico protegeram o coração contra as arritmias cardíacas induzidas pelo tiopental sódico, pelo fato deste atuar sensibilizando o miocárdio às catecolaminas. Dois cães que apresentaram no Tratamento Placebo contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular no P3, desenvolveram contrações ventriculares prematuras no P5 durante o Tratamento Carvedilol, indicando a proteção exercida pelo bloqueio adrenérgico do carvedilol nas arritmias ventriculares.

As concentrações séricas terapêuticas indicadas para os agentes antiarrítmicos estão embasados em concentrações dos fármacos que exercem efeitos terapêuticos sem efeitos adversos para maioria dos pacientes. HÖHER e colaboradores (1989) já descreveram sobre a dificuldade de dosar corretamente o carvedilol para ele exercer um efeito antiarrítmico e antifibrilatório em arritmias experimentais em suínos e enfatizam que o efeito antifibrilatório é independente do efeito antiarrítmico e requer dosagens mais altas.

MILLER e ZIPES (2003) descrevem que para um indivíduo específico é necessário que se considere resposta ao fármaco tanto do paciente como da arritmia e que a concentração plasmática real frequentemente tem importância secundária. Fatos que explica o porquê concentrações baixas podem exercer efeito terapêutico ou tóxico em alguns pacientes, enquanto concentrações mais altas podem ser necessárias e

toleradas por outros pacientes. Porém, acredita-se que o efeito antiarrítmico do carvedilol contra arritmias experimentais induzidas com adrenalina ocorra em concentrações maiores do que as utilizadas para as outras indicações. Fato explicado pelos resultados dessa pesquisa indicando que a dose de 0,5 mg/kg de carvedilol administradas por via oral duas vezes ao dia não foi suficiente para prevenir contra a arritmia cardíaca induzida experimentalmente pela adrenalina. Outra hipótese seria que o tempo de administração prévia de sete dias foi inferior ao necessário para atingir concentração suficiente de carvedilol no tecido cardíaco e exercer melhor sua função.

7 CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos, pode-se concluir que o carvedilol não previne a arritmia cardíaca induzida pela administração contínua e crescente de adrenalina em cães anestesiados com tiopental e halotano.

A arritmia experimental induzida pela adrenalina manifesta-se mais tardiamente e sob a forma de bradiarritmias quando os cães estão sob o tratamento prévio com o carvedilol nas doses empregadas nessa pesquisa.

A mensuração da pressão arterial sistólica de maneira não invasiva com Doppler vascular não constituiu um método eficiente para avaliar as respostas do organismo frente à infusão contínua de adrenalina e durante as arritmias cardíacas.

São necessários estudos futuros em cães para comprovar as propriedades antiarrítmicas e antifibrilatórias do carvedilol.

REFERÊNCIAS

AYRES, M.; AYRES, JR. M.; AYRES D. L.; SANTOS, A. S. **BioEstat**: Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Manaus: Sociedade Civil Mamirauá/Ministério da Ciência e Tecnologia/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, 2000.

BONAGURA, J. D. Cardiac Arrhythmias. **XI Congresso de Medicina Veterinária**, jun, 2004.

BRISTOW, M. R.; PORT, J. D.; KELLY, R. A. Tratamento da Insuficiência Cardíaca: Métodos farmacológicos. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. Tradução de Nelson Samesina. São Paulo: Editora Roca, 2003. Cap. 18. p. 569-609.

COREG: Carvedilol. Guilherme Neves Ferreira. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2002. Bula.

COSTA, A. R. Estudo COMET – Carvedilol or Metoprolol European Trial. Laboratório Baldacci, 2003.

DANGMAN, K. H. Electrophysiologic mechanisms for arrhythmias. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, S. N. **Textbook of Canine and Feline Cardiology – Principles and Clinical Practice**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999. Cap. 16. p. 291-305.

DIVELOL, 2001 Carvedilol. Monografia. Laboratório Baldacci.

DORLAND. In: **Dicionário Médico Ilustrado**. 28. ed. Tradução de: Nelson Gomes de Oliveira. São Paulo: Editora Manole LTDA, 1999. p. 587.

DZIELSKA-OLCZAK, M.; POLAKOWSKI, P. Evaluation of antiarrhythmic activity of captopril and enalaprilat in experimental cardiac arrhythmias in rabbits. Part II. **Polish Journal of Pharmacology**, Kraków, n. 50. p. 233-237, 1998.

DZIELSKA-OLCZAK, M.; POLAKOWSKI, P.; KUBIK-BOGUCA, E. Evaluation of antiarrhythmic activity of captopril and enalaprilat in experimental cardiac arrhythmias in rabbits. Part I. **Polish Journal of Pharmacology**, Kraków, n. 50. p. 225-231, 1998.

EDWARDS, N. J. Eletrocardiographic measurements. In: _____. **ECG Manual for the Veterinary Technician**. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1993. Cap 6. p. 69-127.

HAYASHI, Y.; SUMIKAWA, HAYASHI, Y.; SUMIKAWA, TASHIRO, C.; YOSHIYA, I. Synergistic interaction of α_1 - e β -adrenoceptor agonist on induction arrhythmias during halothane anesthesia in dogs. *Anesthesiology*, Iowa City, v. 68, n. 6, p. 902-907, jun. 1988.

HAYASHI, Y.; SUMIKAWA, K.; YAMATODANI, A.; KAMIBAYASHI, T.; KURO, M.; YOSHIYA, I. Myocardial epinephrine sensitization with subanesthetic concentrations of halothane in dogs. *Anesthesiology*, Iowa City, v. 74, n. 1, p. 134-137, jan. 1991.

HAYASHI, Y.; SUMIKAWA, K.; YAMATODANI, A.; TASHIRO, C.; WADA, H.; YOSHIYA, I. Myocardial sensitization by thiopental to arrhythmogenic action of epinephrine in dogs. *Anesthesiology*, Iowa City, v. 71, n. 6, p. 929-935, dec. 1989.

HOFFMAN, B. B.; LEFKOWITZ, R. J. Catecolaminas e Drogas Simpaticomiméticas. In: GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. Cap. 10. p. 123-143.

HOFFMAN, B. F.; CRANFIELD, P. F. The physiological basis of cardiac arrhythmias. *American Journal of Medicine*, New York, v. 37, p. 670-684, nov. 1964.

HÖHER, M.; FRIEDRICH, M.; SOMMER, T.; MARTEN, A.; EHMER, B.; HOMBACH, V.; HIRCHE, HJ. Effects of carvedilol on left ventricular function and arrhythmias during repeated short-time myocardial ischemia in experimental pigs. *Kardiologie*. Ulm, n. 78: Suppl. 3, p. 7-15, 1989.

HUNEKE, R.; FASSL, J.; LUCKHOFF, A. effect of volatile anesthetics on cardiac ion channels. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. Scandinavica, n.48, p. 547-561, 2004.

JAIN, N.C. Schalm's veterinary hematology. 4.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.

JONES, R. S. Inhalation Anaesthesia. In: HILBERY, A. D. R. **Manual of anaesthesia for small animal practice**, 3. ed. B. S. A. V. A., 1992. Cap. 7. p. 65-73.

KANTEK, C. E. G. N. Manual de Urinálise Veterinária. 1. ed. São Paulo: Varela, 1996.

KLEINE, K. Conferência Sul-Americana de Medicina Veterinária Rio Vet Trade Show. Rio de Janeiro. 26 a 29 de agosto de 2004.

LABATO, M. A. Cardiopulmonary arrest e resuscitation. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 5. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. Cap. 53, v. 1. p. 189-193.

LASTE, N. J. Cardiovascular Pharmacotherapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 31, n. 6, p. 1231-1252, nov. 2001.

LEMKE, K. A.; TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J.; OLSON, W. A. Alteration in the arrhythmogenic dose of epinephrine after xylazine or medetomidine administration in halothane-anesthetized dogs. **American Journal Veterinary Research**, Illinois, v. 54, n. 12, p. 2132-2138, dec. 1993a.

LEMKE, K. A.; TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J.; OLSON, W. A. Alteration in the arrhythmogenic dose of epinephrine after xylazine or medetomidine administration in isoflurane-anesthetized dogs. **American Journal Veterinary Research**, Illinois, v. 54, n. 12, p. 2139-2144, dec. 1993b.

LITTMAN, M. P. Hypertension. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 5. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000. Cap. 50, v. 1. p. 179-182.

LOWENSTEIN, E.; PARK, K. W.; REIZ, S. Effects of inhalation anesthetics on systemic hemodynamics and the coronary circulation. In: KAPLAN, J. A. **Cardiac Anesthesia**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993. Cap. 14. p. 441-462.

LOPES, T. F. T. **Acupuntura no tratamento de arritmias cardíacas**. Botucatu, 2004. 38 f. Monografia (Especialização em Acupuntura Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

MEHVAR, R.; BROCKS, D. R. Stereospecific Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Beta-Adrenergic Blocker in Humans. **Journal Pharmacology Pharmaceutical Science**, v. 4, n. 2, p. 185-200, 2001. Disponível em: <[http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4\(2\)/R.Mehvar/betablockers.htm](http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4(2)/R.Mehvar/betablockers.htm)> Acesso em: 01 ago 2002.

MILLER, J. M.; ZIPES, D. P. Terapêutica para arritmias cardíacas. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. Tradução de Nelson Samesina. São Paulo: Editora Roca, 2003. Cap. 23. p. 710-788.

MILLER, M. S.; TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. Jr.; FOX, P. R. Electrocardiography. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, S. N. **Textbook of Canine and Feline Cardiology – Principles and Clinical Practice**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999. Cap. 6. p. 67-105.

MILLER, R. D. **Tratado de Anestesia**. São Paulo: Manole, 2 ed., 2525p. 1989.

NEVES, C.A. Propriedades funcionais do coração. Disponível em <http://www.octopus.furg.br/ensino/Teoria/circulacao/coracao.htm>. Acesso em 25 abr. 2005.

NODA, Y.; HASHIMOTO, K. Development of a Halothane-Adrenaline Arrhythmia Model Using In Vivo Guinea Pigs. **Journal of Pharmacological Sciences**, Tóquio, v. 95, p. 234-239, 2004.

NUNES, N.; MASSONE, F.; PÖMPEMAYER, L. G.; PIROLO, J.; CAMACHO, A. A. Atividade antiarritmogênica da levomepromazina em cães submetidos à anestesia pela quetamina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 29, n. 2, p. 291-295, 1999a.

NUNES, N.; SANTOS, P. S. P. dos.; REZENDE, M. L. de.; BOLZAN, A. A. Emprego da levomepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina, em cães anestesiados pelo halotano. **Ars Veterinária**, Jaboticabal, v. 15, n. 3, p. 164-169, 1999b.

PICHARDO, R.; VALDEZ, F.; CASTILLO, R.; DÍAZ, E.; GONZÁLEZ, A.; CORNIEL, P. Efectos del Carvedilol en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva Grado II-IV y Establecimiento de la Morbimortalidad a 12 Meses. **Revista Costarricense de Cardiología**, Costa Rica, v. 3, n. 1, 2001. Disponível em: <http://www.medicos.as.cr/revista/revista4/torigi3.htm> Acesso em: 1 ago. 2002.

RAJANI, V.; HUSSAIN, Y.; BOLLA, B. S.; GUZMAN, F. Q. de; MONTIAGUE, R. R.; IGIÓ, R.; RABITO, S. F. Attenuation of Epinephrine-Induced Dysrhythmias by Bradykinin: Role of Nitric Oxide and Prostaglandins. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 80, n. 3A, p. 153A-157-A, aug. 1997.

REZENDE, M. L. de; FARIAS, A.; BOLZAN, A. A.; FERREIRA, W. L.; LÉGA, E.; NUNES, N. Levomepromazina e acepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo halotano. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 3, p. 433-438, 2002.

REZENDE, M. L. de; SANTOS, P. S. P. dos; NUNES, N.; BOLZAN, A. A. Emprego da levomepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo sevoflurano. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 3, p. 421-424, 2000.

ROYSTER, R. L. Anti-ischemic drug therapy. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY. **Tratado de Medicina Cardiovascular**. Tradução de Nelson Samesina. São Paulo: Editora Roca, 2003. Cap. 3. p. 88-124.

SÁ, R. L. M. da S.; FAGUNDES, M. L. A.; CRUZ, F. E. dos S.; VALVERDE, A.; LOYOLA, L. H.; SILVA, R. Z. M. da; FAGUNDES, R. L.; SÁ, T. do S. da S.; MATIELLO, M. E. E.; RODRIGUES, V. M. A Junção Atrioventricular - Uma Estrutura Multifuncional. **Editorial Laranjeiras**, Rio de Janeiro, n. 3, v. 1, nov. 2003.

SCHAEFER, W. H.; POLITOWSKI, J.; HWANG, B.; DIXON, Jr. F.; GOALWIN, A.; GUTZAIT, L.; ANDERSON, K.; DEBROSSE, C.; BEAN, M.; RHODES, G. R. Metabolism of Carvedilol en Dogs, Rats, and Mice. **Drug Metabolism and Disposition**, Philadelphia, v. 26, n. 10, p. 958-969, oct. 1998.

SISSON, D.; KITTLESON, M. D. Management of the heart failure: Principles of treatment, therapeutic strategies and pharmacology. In: FOX, P. R.; SISSON, D.; MOISE, S. N. **Textbook of Canine and Feline Cardiology – Principles and Clinical Practice**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999. Cap. 12. p. 216 - 249.

SITNIKOVA, M. I. U.; SHLIAKHTO, E. V. Endothelial protection in patients with apparent cardiac failure in long-term therapy by carvedilol. **Klinicheskaiia Meditsina**, Moskva, v. 81, n. 7. p. 44-47, 2003. Resumo.

SMITH, R. D.; PETTWAY, C. E. Absence of sensibilization to epinephrine-induced cardiac arrhythmia and fibrillation in dogs and cats anesthetized with CI 744. **American Journal Veterinary Research**, Illinois, v. 36, n. 5. p. 695-698, 1975.

STEFFEY, E. P. Inhalation anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Veterinary anesthesia**, 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 1999. Cap. 11. p. 297-329.

SUNG, C. P.; ARLETH, A. J.; EICHMAN, C.; TRUNCH, A; OHLSTEIN, E. H. Carvedilol, a multiple-action neurohumoral antagonist, inhibits mitogen-activated protein kinase and cell cycle progression in vascular smooth muscle cells. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Pennsylvania, v. 283, n. 2, p. 910-917, 1997.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Essentials of small animal anesthesia & analgesia**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 1999.

TILLEY, L. P. The Approach to the electrocardiogram. In: _____. **Essentials of canine and feline electrocardiography: Interpretation and treatment**. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1985. Cap. 3. p. 38-53.

TILLEY, L. P.; BURTNICK, N. L. **Eletrocardiografia para o clínico de pequenos animais**. Tradução: Daniel Guimarães Gerardi e Marlos Gonçalves Souza. São Paulo: Editora Roca Ltda., 2004.

VILELA, A. L. M. Sistema Nervoso. **Anatomia & Fisiologia Humanas**. São Paulo, 2004. Disponível em: <http://www.afh.bio.br/nervoso/nervoso1.asp>. Acesso em: 29 de março, 2005.

VITAL, M. A. B. F. Introdução ao sistema nervoso autônomo. In: SPINOSA, H. de SOUZA.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap. 5. p. 43-58.

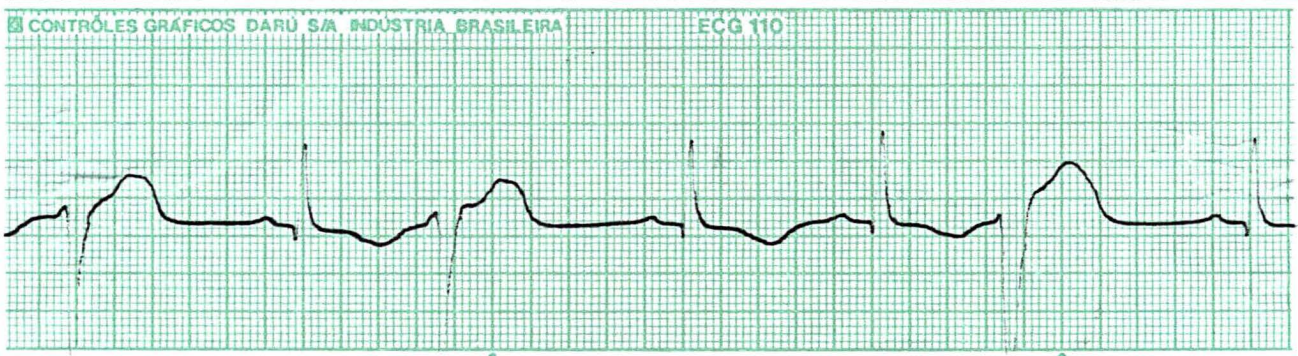
WENDT, H. **Estudo do uso do carvedilol em cães com cardiomiopatia dilatada**. 2003. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

ZHANG S; TODOROKI S; URECHINO H; MOROOKA H; MAKITA T; SHIBATA O; SUMIKAWA K. Role of potassium channels in halothane-epinephrine arrhythmias. **Research Communication Molecular Pathology Pharmacology**, Philadelphia v.100, n. 3, p. 339-50, jun. 1998.

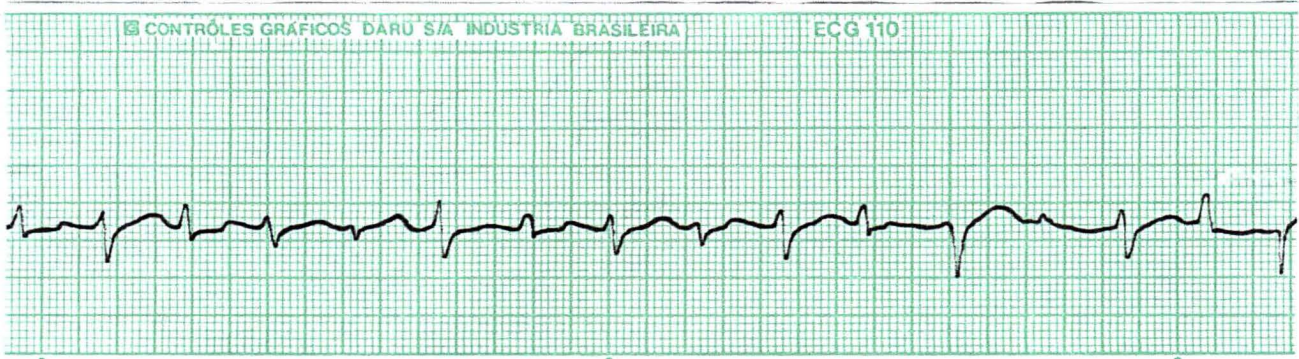
ZUCKERMAN, R. L.; WHEELER, D. M. Effect of halothane on arrhythmogenic responses induced by Sympathomimetic agents in single rat heart cells. **Anesthesia & Analgesia**, San Francisco, v. 72, p. 596-603, 1991.

ANEXO

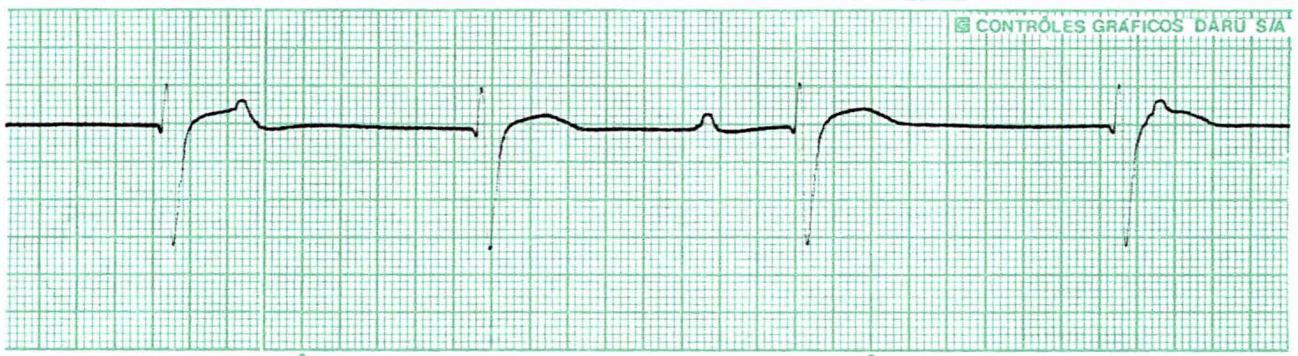
ANEXO 1 COMPLEXOS VENTRICULARES PREMATUROS OBSERVADOS NO ANIMAL 7 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO



ANEXO 2 TAQUICARDIA VENTRICULAR OBSERVADA NO ANIMAL 11 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO



ANEXO 3 RITMO IDIOVENTRICULAR OBSERVADO NO ANIMAL 9 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO



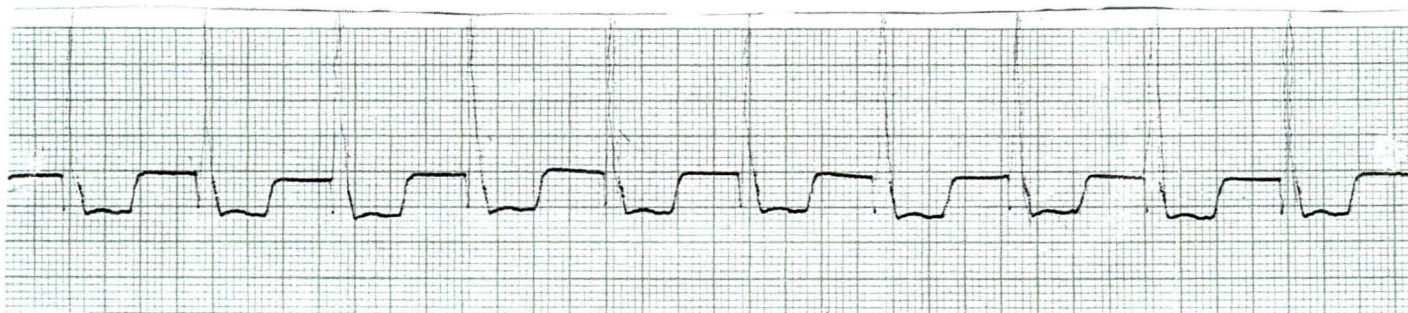
ANEXO 4 PARADA SINUSAL SEGUIDA DE BATIMENTO DE ESCAPE VENTRICULAR OBSERVADA NO ANIMAL 14 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO



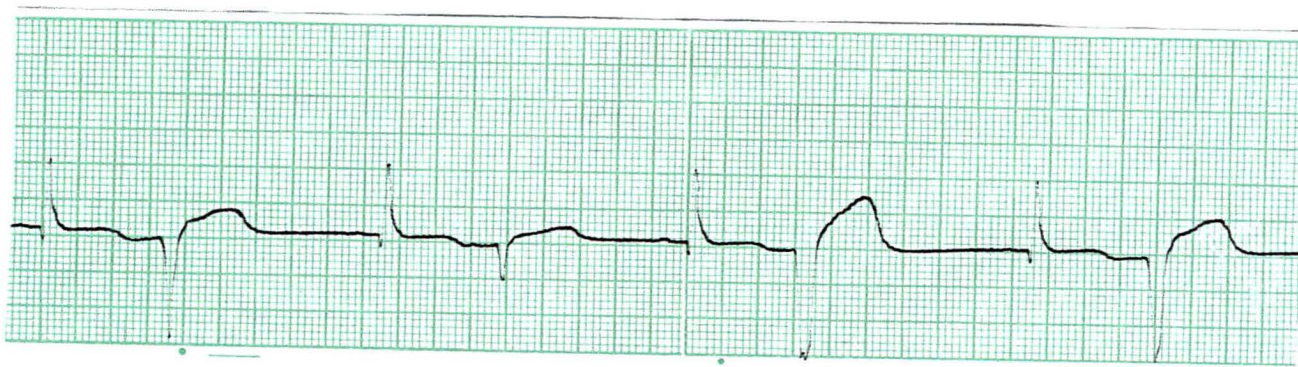
ANEXO 5 BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR DE PRIMEIRO E SEGUNDO GRAU OBSERVADOS NO ANIMAL 12 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO



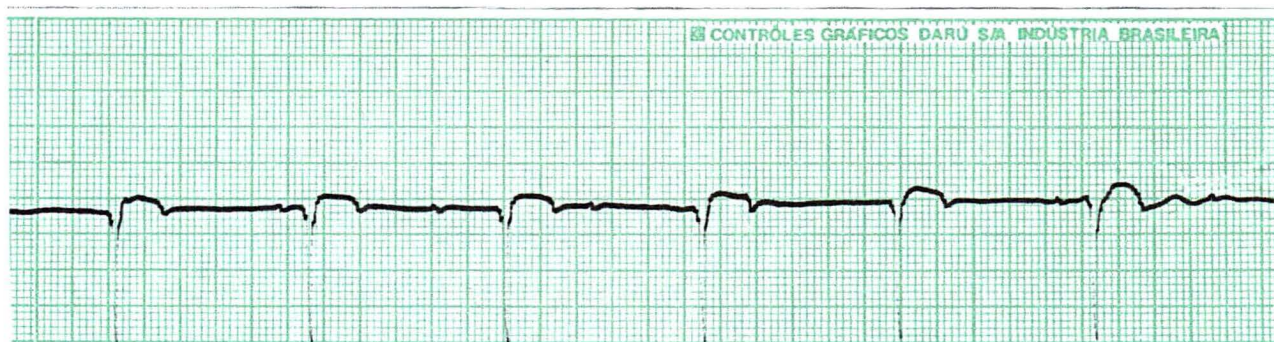
ANEXO 6 FIBRILAÇÃO ATRIAL OBSERVADA NO ANIMAL 3 DURANTE O TRATAMENTO PLACEBO



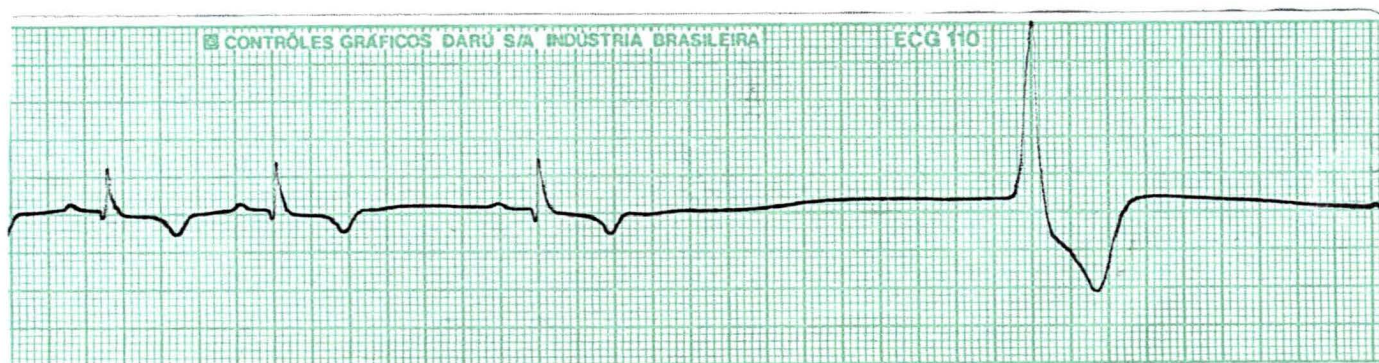
ANEXO 7 COMPLEXOS VENTRICULARES PREMATUROS OBSERVADOS NO ANIMAL 7 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL



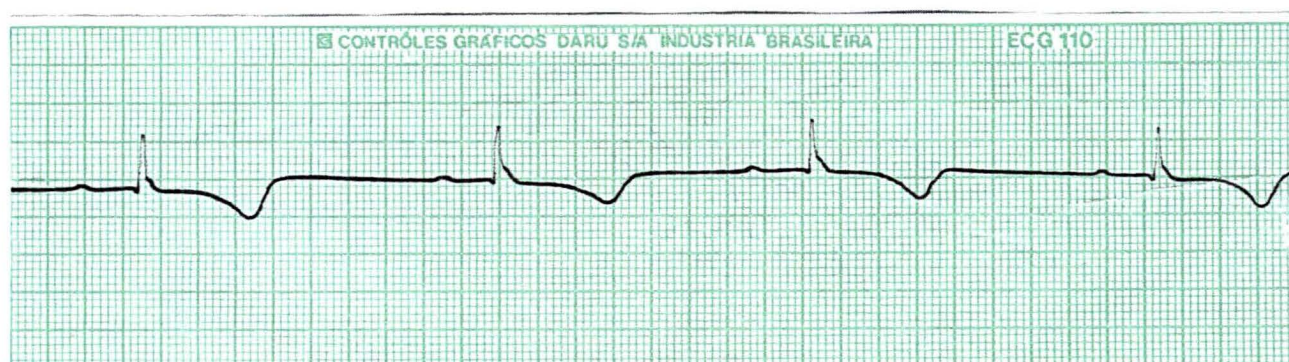
ANEXO 8 RITMO IDIOVENTRICULAR OBSERVADO NO ANIMAL 4 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL



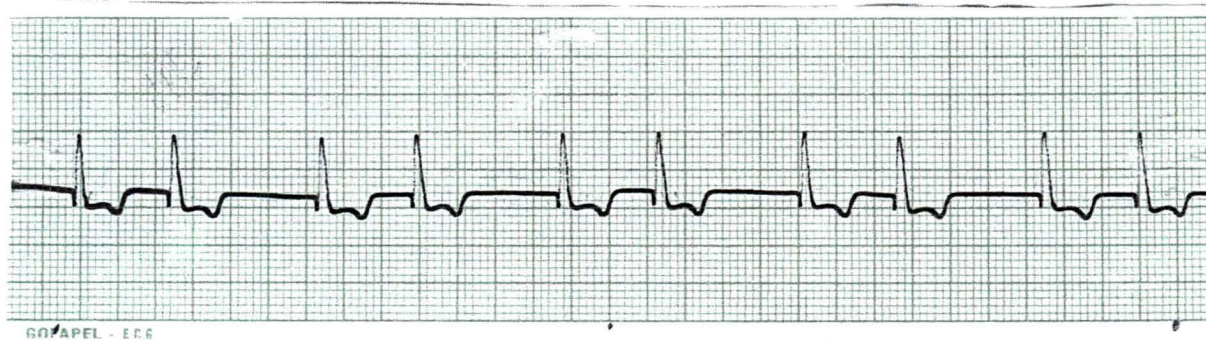
ANEXO 9 PARADA SINUSAL SEGUIDA DE BATIMENTO DE ESCAPE VENTRICULAR OBSERVADOS NO ANIMAL 14 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL



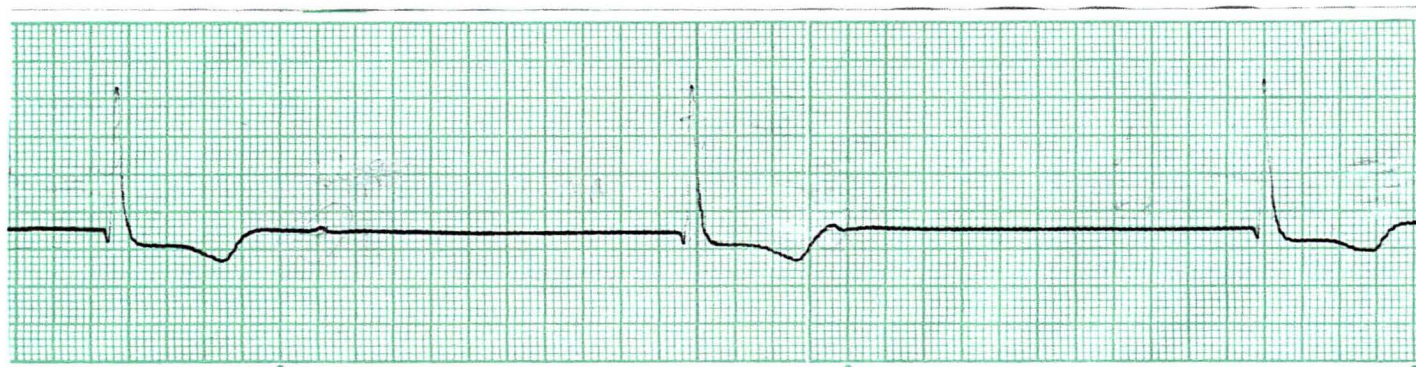
ANEXO 10 BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR DE PRIMEIRO GRAU OBSERVADO NO ANIMAL 13 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL



ANEXO 11 COMPLEXOS ATRIAIS PREMATUROS OBSERVADOS NO ANIMAL 3 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL



ANEXO 12 ARRITMIA MISTA COMPOSTA DE RITMO IDIOVENTRICULAR E BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR DE SEGUNDO GRAU ENCONTRADA NO ANIMAL 6 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL



ANEXO 13 ARRITMIA MISTA COMPOSTA DE PARADA SINUSAL E BLOQUEIO ATRIOVENTRICULAR DE SEGUNDO GRAU, AMBOS SEGUIDOS DE BATIMENTO DE ESCAPE VENTRICULAR, ENCONTRADOS NO ANIMAL 12 DURANTE O TRATAMENTO CARVEDILOL

