

CONSUMO DE O₂ "IN VITRO" POR FATIAS DO MÚSCULO CARDÍACO DE RATOS INJETADOS COM INOVAL(*)

DRA. SALY CABRAL MACHADO (**)

DRA. MARIA MARQUES (***)

AP 2286

No presente trabalho experimental, a administração de Inoval a ratos produziu redução do consumo de O₂ devido à severa depressão respiratória.

Entretanto, este menor aporte de O₂ não produziu alterações irreversíveis no metabolismo da fibra cardíaca, uma vez que não houve modificações apreciáveis na utilização de O₂ pelas fatias de coração incubadas "in vitro".

A associação do Dehidrobenzoperidol-Fentanil na proporção de 50: 1 (Inoval) determina um estado de sedação moderada e de indiferença psíquica (4). Estas propriedades da mistura tem permitido sua ampla utilização em neuroleptoanalgesia, e diversos autores tem registrado a obtenção de satisfatória anestesia com seu emprêgo (4,9).

Em virtude do crescente interêsse pela aplicação de anestésicos venosos, tais como o Inoval, torna-se necessário conhecer melhor seus possíveis efeitos colaterais. Dobkin e col. (5) e Nicoletti e outros (9) observaram que o Inoval causa severa bradicardia, brônquio-constricção, aumento da temperatura retal e da glicemia, e diminuição do potássio plasmático por ação do Inoval (5).

Possuindo este anestésico acentuada ação depressora sobre a respiração, considerou-se conveniente verificar se o menor aporte de O₂ poderia afetar a integridade da fibra cardíaca. O coração, quando em atividade, apresenta baixa

(*) Trabalho realizado no Instituto de Fisiologia Experimental da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, (UFRGS) e apresentado na XXI Reunião SBPC em Porto Alegre.

(**) Professôra Assistente de Fisiologia, Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Medicina de Pelotas, FGS.

(***) Professôra Assistente de Fisiologia, Instituto de Fisiologia Experimental, Faculdade de Medicina, UFRGS.

resistência à anoxia, produzindo-se alterações da função. Estes efeitos podem ser provocados por oclusão das coronárias⁽⁸⁾ ou quando se submete o animal à baixa tensão de O_2 ⁽⁵⁾ ou ao choque hemorrágico⁽³⁾. E, segundo Burdette⁽²⁾, estas alterações podem ser avaliadas através da medida do consumo de O_2 pelo músculo cardíaco "in vitro".

Assim o presente trabalho experimental foi programado para avaliar um possível efeito do Inoval sobre a atividade do miocárdio. Mediu-se inicialmente o consumo de O_2 de ratos injetados com Inoval para confirmar seu efeito depressor sobre a respiração e, posteriormente, procedeu-se a medida de utilização de O_2 por fatias do músculo cardíaco "in vitro".

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizaram-se ratos adultos machos, com peso médio de 230 g, alimentados com a dieta comum do laboratório. Dezoito horas antes do experimento, os animais foram postos em jejum, recebendo apenas água "ad libitum".

Préviamente, foram testadas diferentes doses de Inoval^(R). Observou-se que as doses de 1,17 e 1,80 mg/100 g de peso corporal provocaram, respectivamente, leve ou acentuado estado de hipomotricidade e analgesia, permitindo contudo a conservação da postura. Essas doses foram as utilizadas nos experimentos sendo administradas em injeção intraperitoneal.

O consumo de O_2 foi avaliado aos 30 e aos 60 minutos da administração do Inoval. No primeiro caso foram empregados 3 lotes de animais, constituídos de 10 ratos cada um, e recebendo, respectivamente 1) solução salina fisiológica (testemunha); 2) Inoval — 1,17 mg/100 g de peso corporal e 3) Inoval — 1,80 mg/100 g de peso corporal. Num segundo grupo experimental, foram empregados apenas dois lotes de animais, com 12 ratos cada um, e utilizados para a medida do consumo de O_2 , aos 60 minutos: 4) testemunhas, que receberam solução salina fisiológica e 5) injetados com 1,80 mg de Inoval/100 g de peso corporal.

Para a determinação do consumo de O_2 pelo músculo cardíaco "in vitro" foram constituídos idênticos grupos experimentais. Três grupos de animais foram injetados, respectivamente com solução salina fisiológica, 1,17 e 1,80 mg de Inoval/100 g de peso corporal e, foram sacrificados aos 30 minutos da injeção. Outros dois grupos de ratos foram injetados com solução salina fisiológica e com 1,80 mg de Inoval/100 g de peso corporal e sacrificados aos 60 minutos.

Consumo de O_2 "in vitro" — O consumo de O_2 foi avaliado por meio do aparelho descrito por Richards e Collison (¹¹), modificado por Preger (¹⁰). A câmara respiratória, na qual era colocado o rato, possui em seu interior um recipiente com cal sodada, por onde circula o gás contido no sistema, graças ao auxílio de uma ventoinha. Esta câmara era imersa em água, cuja temperatura era mantida à 25° C por meio de um termo-regulador.

Decorridos 15 minutos da injeção do Inoval ou da solução salina, o animal era colocado na câmara respiratória, onde permanecia pelo espaço de 15 minutos habituando-se às condições experimentais. A partir daí, procedia-se a leitura do consumo de O_2 durante os próximos 15 minutos.

Os animais do 2.º grupo experimental foram colocados na câmara respiratória aos 45 minutos do tratamento e a medida do O_2 consumido foi realizada nos 15 minutos subsequentes.

Os resultados são expressos em litro de O_2 por 100 g de peso corporal e por hora.

Consumo de O_2 pelo músculo cardíaco "in vitro" — Decorridos 30 ou 60 minutos da injeção do Inoval ou da administração da solução salina, os ratos foram anestesiados com 4 mg de Nembutal/100 g de peso corporal e, imediatamente, foi-lhes retirado o coração. Este foi logo imerso em solução de Krebs-Henseleit (¹³), oxigenado, sem glicose, mas com fosfato (0,017 M) e com pH 7,4. Após o completo esvaziamento do sangue e sempre mantido à baixa temperatura, o coração era cortado, transversalmente, em fatias de cerca de 0,4 mm de espessura, a partir do ápice para a base. O tempo decorrido entre a remoção do miocárdio e a obtenção das fatias foi de 5 minutos.

Amostras do tecido cardíaco de cada rato foram distribuídas em dois frascos, cada um contendo 1,9 ml da solução de Krebs-Henseleit. No poço central do frasco adicionou-se 0,1 ml de KOH a 30% para a fixação do CO_2 .

Para a medida de O_2 consumido pelo músculo cardíaco, realizada segundo Bernheim (¹) e Burdete (^{2,3}), utilizou-se o respirômetro de Warburg, que mantém a temperatura constante a 37° C e, realiza 120 oscilações por minuto. Cada frasco foi equilibrado com 100% de O_2 durante 10 minutos e, as leituras do consumo de O_2 foram feitas em intervalos de 20 minutos durante 2 horas.

Os resultados são expressos em ul de O_2 /h/g de tecido úmido. Os dados foram analisados estatisticamente, tendo sido aplicado o teste "t" de Student para o cálculo das diferenças.

RESULTADOS

Consumo de O₂ "in vivo" — Os efeitos do Inoval sôbre o consumo de O₂ de ratos podem ser apreciados na Tabela I. Os animais injetados com 1,17 e 1,80 mg de Inoval por 100 g de pêso corporal apresentaram pequeno decréscimo no consumo de O₂ aos 30 minutos da injeção. A comparação dêstes dados com os obtidos para o grupo testemunha mostram, entretanto, que esta diferença não é estatisticamente significativa.

TABELA I
CONSUMO DE O₂ DE RATOS INJETADOS COM INOVAL

Grupos experimentais	Tratamento	N.º de animais	Dose mg/100 g	Minutos após injeção	Litros de O ₂ /100g/h	Valor de P entre os grupos
1	Sol. Salina	10	—	30	0,188 ± 0,018 *	1 e 2 NS **
2	Inoval	10	1,17	30	0,166 ± 0,01	
3	Inoval	10	1,80	30	0,153 ± 0,010	1 e 3 NS **
4	Sol. Salina	12	—	60	0,191 ± 0,014	4 e 5 < 0,001
5	Inoval	12	1,80	60	0,127 ± 0,008	3 e 5 NS **

* Média e êrro standard.

** NS — diferença não significativa estatisticamente.

Decorridos 60 minutos da injeção de Inoval (1,80 mg por 100 g de pêso corporal) verificou-se uma diminuição do consumo de O₂, sendo esta diferença estatisticamente significativa com valor de P < 0,001.

Consumo de O₂ pelo músculo cardíaco "in vitro" — Os valores de O₂ consumidos por fragmentos de coração incubados "in vitro" estão apresentados na Tabela II. A análise estatística dos dados obtidos para os diferentes grupos experimentais mostram que as diferenças não são estatisticamente significativas. Assim o Inoval nas doses empregadas e nas condições do presente experimento, não modificaram o consumo de O₂ pelo tecido cardíaco de ratos.

TABELA II
 CONSUMO DE O₂ POR FATIAS DE MÚSCULO CARDÍACO
 DE RATOS NÔRMAIS E INJETADOS COM INOVAL

Grupos experimentais	Tratamento	N.º de animais	Dose mg/100 g	Minutos após injeção	µl de O ₂ /h/g de tecido
1	Sol. Salina	10	—	30	1.047 ± 42,3 *
2	Inoval	10	1,17	30	971 ± 49,0
3	Inoval	10	1,80	30	
4	Sol. Salina	10	—	60	1.200 ± 70,6 900 ± 72,9
5	Inoval	10	1,80	60	1.048 ± 87,1

* Média e erro standard.

As diferenças entre os grupos não são estatisticamente significativas.

DISCUSSÃO

As doses de Inoval (5) empregadas no presente trabalho, não correspondem às usadas para o homem ou para o cão. Para se obter um estado satisfatório de neurolepsia e analgesia no rato, foi necessário empregar doses maiores de Inoval (1,17 mg/100 g de peso corporal) administrado via peritoneal. Seu efeito manifestou-se dentro de 5 a 8 minutos e perdurou ao redor de 6 horas, quando ocorreu completa recuperação.

Redução apreciável do consumo de O₂ foi observada nos ratos injetados com Inoval, a qual provavelmente, decorre da persistente depressão respiratória. Este efeito do Inoval sobre os centros respiratórios já foi constatado por outros (5,9,12) e não constitui, entretanto, grave problema, uma vez que seu emprêgo no homem é sempre cercado de cuidados, e se necessário, é empregada a ventilação assistida ou controlada. Nos ratos, porém, mantidos sem êstes cuidados, o Inoval produziu a morte de alguns animais. Na maioria das vezes entretanto, conseguiu-se recuperá-los com o auxílio de um ressuscitador especial.

Nas condições do presente experimento, a injeção de Inoval em dose adequada para provocar neuroleptoanalgesia, em ratos, não produziu modificações na utilização de O₂ por

fatias de fibra cardíaca "in vitro", apesar da observada depressão respiratória. É provável que a redução do aporte de O_2 não tenha sido suficientemente intensa e prolongada para desencadear alterações irreversíveis nos sistemas enzimáticos da fibra. Por outro lado, os resultados obtidos permitem afirmar que esta associação do dehidrobenzoperidol com fentanil, na proporção de 50 : 1, não revelou ação direta sobre o metabolismo desse tecido. Estes resultados concordam com as observações de Dobkin e col. (5) que não encontraram alterações no eletrocardiograma de cães tratados com Inoval.

SUMMARY

OXYGEN CONSUMPTION OF HEART SLICES OF RATS TREATED WITH INNOVAR

Experimental data are presented on the effects of the association of Dehydrobenzoperidol-Phentanyl in a 50: 1 ratio, know as Innovar, upon the oxygen uptake by rat heart slices «in vitro».

In addition oxygen consumption was measured by the intact rats, and found that the Innovar in a doses of 1,80 mg/100 g of body weight elicited a satisfactory neuroleptoanalgesic state in these animals.

A great decrease in the rat oxygen consumption was observed one hour after Innovar administration. However, it was not found any change in the oxygen uptake by myocardial tissue slices «in vitro». Results permit to conclude that the mixture of Dehydrobenzoperidol-Phentanyl in that ratio did not affect the cardiac muscle metabolism.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Paulo Marroni Silveira, Diretor do Instituto de Fisiologia Experimental, a sugestão para a realização deste trabalho. Saly Cabral Machado expressa seus agradecimentos a CAPES pela bolsa que permitiu seu estágio no Instituto de Fisiologia Experimental e, Maria Marques dirige seus agradecimentos ao Conselho Nacional de Pesquisa por sua Bolsa de Pesquisador.

REFERÊNCIAS

1. Bernheim, F. and Bernheim, M. L. C. — The effect of various conditions on the respiration of rat heart muscle in vitro. *Am. J. Physiol.* 142:195, 1944.
2. Burdete, W. J. — Oxygen consumption of cardiac muscle during shock. *Am. J. Physiol.* 168:575, 1952.
3. Burdete, W. J. and Wilhelmi, A. E. — Respiration on heart muscle slices from rats in the terminal stage of hemorrhagic shock. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 61:411, 1946.
4. De Castro, J. and Mundeleer, P. — Anesthésie sans barbituriques. La neuroleptoanalgesia. *Anasth. Analges. et Reanim.* 16:1022, 1959.

5. Dobkin, A. B., Lee, P. K. Y., Byles, P. H. and Israel, J. S. — Neuroleptanalgesic: a comparison of the cardio-vascular, respiratory and metabolic effects of innovan and thiopentone plus methotrimeprazine. *Brit. J. Anaesth.* 35:694, 1963.
6. Fuhrman, F. A., Fuhrman, G. J. and Field, J. — Oxygen consumption of excised rat tissues following acute anoxic anoxia. *Am. J. Physiol.* 144:87, 1945.
7. Fuhrman, G. J., Fuhrman, F. A. and Field, J. — Metabolism of rat heart slices with special reference to effects of temperature and anoxia. *Am. J. Physiol.* 165:642, 1950.
8. Green, H. D. and Wegria, R. — Effects of asphyxia, anoxia and myocardial ischemia on the coronary blood flow. *Am. J. Physiol.* 135:271, 1942.
9. Nicoletti, R. L., Sato, M., Soares, P. M., Lourenço, C. F. e Elias, L. — Uso de associação Fentanil-Dehidrobenzoperidol (Inoval) e procaína para a produção de anestesia geral, neuroleptoanalgesia. *Rev. Bras. Anest.* 14:239, 1964.
10. Preger, C. M. — Ação de algumas sulfoniluréias hipoglicemiantes sobre o consumo de O_2 de ratos normais e tratados com triiodotironina — Tese de Doutorado — Faculdade de Medicina, UFRGS, 1960.
11. Richards, A. and Collison, L. — An apparatus of the recording of the oxygen consumption of small animals. *J. Physiol.* 66:299, 1928.
12. Shaper, W. K. A., Jageneau, A. H. M., Boggard, J. W. — Hemodynamic and respiratory responses to dehydrobenzoperidol, a potent neuroleptic compound in intact anesthetized dogs. *Arzneimittel Foeschung* 13:316, 1963.
13. Umbreit, W. W., Burris, R. H. and Stauffer, J. F. — *Manometric Techniques*. Minneapolis: Burgess, 1957, pág. 149.



XI CONGRESSO LATINO-AMERICANO

Tradução Simultânea.

A Comissão Executiva já firmou contrato com "PONTO COMANDO" para tradução simultânea, para Inglês, Espanhol e Português.