

Vinicius Fernando da Luz

**Avaliação do efeito cardioprotetor do fentanil em suínos
submetidos a altas doses de epinefrina**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia
Orientadora: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

São Paulo

2016

Vinicius Fernando da Luz

**Avaliação do efeito cardioprotetor do fentanil em suínos
submetidos a altas doses de epinefrina**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia
Orientadora: Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

© Reprodução autorizada pelo autor

Luz, Vinicius Fernando da

Avaliação do efeito cardioprotetor do fentanil em suínos submetidos a alta doses de epinefrina / Vinicius Fernando da Luz. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia.

Orientadora: Maria José Carvalho Carmona.

Descritores: 1. Epinefrina 2. Fentanila 3. Precondicionamento isquêmico miocárdico 4. Citoproteção 5. Modelos animais

USP/FM/DBD-239/16

Dedicatória

Dedico esta tese à minha mãe, Leila Regina Fernando da Luz, e ao meu pai, Marcos Antônio Ferreira da Luz, que muitas vezes se doaram e renunciaram aos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus.

Aos meus irmãos, Victor Hugo Fernando da Luz e Marcos Alexandre Freitas da Luz, que, mesmo com tantas dificuldades, sempre me apoiaram e me incentivaram.

À Tassiana Paula Fattori, que esteve presente desde o início deste trabalho, me apoiando e estando ao meu lado.

Esta dedicatória se estende também à minha orientadora e professora Dra. Maria José Carvalho Carmona, a quem devo a confiança em minha capacidade como pesquisador, além da paciência e tranquilidade para me transmitir os ensinamentos necessários desde o período da minha especialização em Anestesiologia.

Agradecimentos

Entendendo que o produto desta pesquisa é resultado de anos de ajuda e apoio de diversas pessoas ao meu redor, agradeço a cada um que direta ou indiretamente construiu em um pedaço desta tese comigo.

Agradeço aos meus pais, Leila Regina Fernando da Luz e Marcos Antônio Fernando da Luz, irmãos, Victor Hugo Fernando da Luz e Marcos Alexandre Freitas da Luz, namorada, Tassiana Paula Fattori, e a toda minha família, por estarem ao meu lado nas horas mais difíceis. O convívio e os ensinamentos de vocês me trouxeram até aqui. Foram anos dedicados a serem mais do que tutores e mentores para mim, foram anos de dedicação, amor e paciência em cada momento, em cada obstáculo. Muito obrigado por cada minuto.

Agradeço aos vários professores com quem pude aprender cada vez mais e que me guiaram à luz do conhecimento moderno. Escolheram a áspera arte de ensinar em nosso país como principal ofício de suas vidas. Nem sempre pude agradecer à altura pelos ensinamentos e o tempo concedido. Meu sincero obrigado a todos vocês pelas muitas pessoas que ajudaram a formar assim como eu.

Aos meus amigos e pessoas especiais com os quais convivi e convivo até hoje, em particular aos meus amigos de residência médica em Anestesiologia no HCFMUSP, que muito me auxiliaram durante o trabalho e os vários rodízios durante os três anos de especialização, Luciano Richetti, Bruno Ferraz, Fernando Koji, Rodrigo Miyashiro, Guilherme Bianco, Breno Altero, Bruce Chow, Pedro Reginato, Rafael Inagaki, Julia Mintz, Sheila Tinoco, Flávia Ricci, Ana Laura Kauling, Marta Correia, Jose Mateus Costa, Rafael Nuzzi, Rodrigo Vasconcelos, Arthur Halley, Victor Dantas, Gedeon Alves, Guilherme Magalhães, Carlo Victor, Maria Deneb, Gabriela Tieme e Paula Neves, meu muito obrigado.

Agradeço à professora Maria José Carvalho Carmona, referência em pesquisa na área de Anestesiologia na FMUSP, pelas horas de dedicação e orientação em meus primeiros passos como pesquisador. Obrigado pelo apoio, paciência e por todas as oportunidades criadas.

À Cláudia Alexandria Pereira pela sua carreira dedicada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da FMUSP. Profissional exemplar cuja atuação é

essencial para a manutenção das atividades de pesquisa e da qualidade das teses desenvolvidas pelo programa. Obrigado por muitas vezes ir além de suas obrigações para nos ajudar.

À Denise Aya Otsuki pelos ensinamentos durante os experimentos no laboratório do LIM-8 da FMUSP. Pesquisadora exemplar, a qual foi de vital importância para realização deste trabalho pelo seu amplo domínio em pesquisa experimental, bem como pelo seu notório conhecimento científico.

Ainda relação ao LIM-8, agradeço ao Gilberto pela constante ajuda e apoio com a nossa pesquisa. Dedicado, atencioso e eficiente no suporte aos experimentos. Meu mais sincero obrigado.

À Lívia Stocco Sanches Valentim e à Letícia de Souza Trintoni, que me apoiaram durante a pesquisa, trocando experiências e aprendendo em conjunto.

A todo corpo docente e apoiadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que contribuíram em minha formação como pesquisador e na realização dos experimentos.

Consciente da impossibilidade de listar cada nome e contribuição das pessoas que fazem parte desta caminhada, deixo aqui minhas desculpas a todos que não pude relacionar nessas poucas linhas de agradecimento. Que esta tese seja a concretização de todos os nossos esforços. Que esta conquista seja de cada um de nós. Que esse sonho crie novos sonhos, assim como vocês o criaram em mim.

Vinicius Fernando da Luz

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3. ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de quadros

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
2.1	Objetivo principal	5
2.2	Objetivos secundários	5
3	REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1	Pré e pós-condicionamento cardíaco	7
3.2	Opioides e proteção cardíaca	9
3.3	Epinefrina	12
3.4	Biomarcadores cardíacos	14
3.5	Estudos anatomopatológicos e diagnóstico de apoptose	16
4	MATERIAIS E MÉTODOS	19
4.1	Projeto de pesquisa	19
4.2	Casuística	19
4.3	Métodos	19
4.3.1	Preparo dos animais	19
4.3.2	Procedimento experimental	20
4.3.3	Avaliação hemodinâmica e temperatura	25
4.3.4	Avaliação ecocardiográfica	26
4.3.5	Avaliação laboratorial, gasométrica e eletrólitos	27
4.3.6	Avaliação ventilatória	28
4.3.7	Estudo anatomopatológico	28
4.4	Análise estatística	32
5	RESULTADOS	33
5.1	Caracterização da amostra	34
5.2	Avaliação específica por variáveis	35
5.2.1	Variáveis hemodinâmicas	35
5.3.1	Biomarcadores cardíacos	52
5.3.2	Variáveis ecocardiográficas	60
5.3.3	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo	62
5.3.4	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo	63
5.3.5	Área diastólica do ventrículo esquerdo	64
5.3.6	Área sistólica do ventrículo esquerdo	65
5.3.7	Volume diastólico final do ventrículo direito	66
5.3.8	Área diastólica do ventrículo direito	67
5.4	Variáveis gasométricas e eletrolíticas	68
5.4.1	pH arterial	68
5.4.2	pH venoso	69
5.4.3	pCO ₂ arterial	70
5.4.4	pCO ₂ venoso	71
5.4.5	pO ₂ arterial	73
5.4.6	pO ₂ venoso	74

5.4.7	Saturação arterial de oxigênio	75
5.4.8	Saturação venosa de oxigênio	76
5.4.9	Bicarbonato arterial	77
5.4.10	Bicarbonato venoso	78
5.4.11	Excesso de base arterial	79
5.4.12	Excesso de base venoso	80
5.4.13	Potássio arterial	81
5.4.14	Sódio arterial	82
5.4.15	Lactato arterial	83
5.4.16	Lactato venoso	84
5.5	Variáveis ventilatórias	85
5.5.1	Volume minuto	85
5.5.2	Pico pressórico inspiratório	86
5.5.3	Pressão média de vias aéreas	87
5.5.4	Pressão de platô	88
5.5.5	Volume inspiratório	89
5.5.6	Volume expiratório	90
5.5.7	Complacência pulmonar	91
5.5.8	Fração expirada de gás carbônico	92
5.6	Outras variáveis	94
5.6.1	Hematócrito	94
5.6.2	Temperatura	95
5.6.3	Glicemia	97
5.7	Análise anatomopatológica	98
5.7.1	Microscopia óptica	98
5.7.2	Microscopia eletrônica	99
5.7.3	Imuno-histoquímica	100
5.8	Avaliação Geral	104
6	DISCUSSÃO	117
7	CONCLUSÕES	131
7.1	Conclusão principal	131
7.2	Outras conclusões	131
8	REFERÊNCIAS	132
APÊNDICES		

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância para medidas repetidas
CAM	Concentração Alveolar Mínima
CRF	Capacidade Residual Funcional
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DP	Desvio-padrão da média
FC	Frequência Cardíaca
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GEE	Equações de estimação generalizadas
Ht	Hematócrito
PaCO ₂	Pressão Arterial de Dióxido de Carbono
PAM	Pressão Arterial Média
PaO ₂ /FiO ₂	Relação entre Pressão Arterial de Oxigênio pela Fração Inspirada de Oxigênio
PAPm	Pressão Média de Artéria Pulmonar
PEEP	Pressão Positiva Expiratória Final
POAP	Pressão de Oclusão de Artéria Pulmonar
PVC	Pressão Venosa Central
SC	Superfície Corpórea
SvO ₂	Saturação Venosa de Oxigênio
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Delineamento do estudo.....	24
Figura 2 – Fluxograma do estudo. AESP: atividade elétrica sem pulso.....	33
Figura 3 – Representação gráfica da frequência cardíaca ao longo do tempo (média ± DP)..	36
Figura 4 – Representação gráfica da frequência cardíaca ao longo do tempo (média ± DP).....	37
Figura 5 – Representação gráfica da pressão arterial média ao longo do tempo (média ± DP)..	8
Figura 6 – Representação gráfica da pressão arterial média ao longo do tempo (média ± DP).	39
Figura 7 – Representação gráfica da pressão venosa central ao longo do tempo (média ± DP).	40
Figura 8 – Representação gráfica da pressão venosa central ao longo do tempo (média ± DP).	41
Figura 9 – Representação gráfica da saturação venosa de oxigênio ao longo do tempo (média ± DP).....	42
Figura 10 – Representação gráfica da saturação venosa de oxigênio ao longo do tempo (média ± DP).	43
Figura 11 – Representação gráfica do débito cardíaco ao longo do tempo (média ± DP).	45
Figura 12 – Representação gráfica do débito cardíaco ao longo do tempo (média ± DP).	45
Figura 13 – Representação gráfica da pressão média de artéria pulmonar ao longo do tempo (média ± DP).....	47
Figura 14 – Representação gráfica da pressão média de artéria pulmonar ao longo do tempo (média ± DP).....	47
Figura 15 – Representação gráfica da pressão média de artéria pulmonar ocluída ao longo do tempo (média ± DP).....	49
Figura 16 – Representação gráfica da pressão média de artéria pulmonar ocluída ao longo do tempo (média ± DP).	49
Figura 17 – Representação gráfica do índice cardíaco ao longo do tempo (média ± DP).....	51
Figura 18 – Representação gráfica do índice cardíaco ao longo do tempo (média ± DP).....	51
Figura 19 – Representação gráfica da troponina cardíaca I ao longo do tempo (média ± DP).	52
Figura 20 – Representação gráfica da CK-MB ao longo do tempo (média ± DP).....	54
Figura 21 – Representação gráfica da CPK ao longo do tempo (média ± DP).....	55
Figura 22 – Representação gráfica do FABP ao longo do tempo (mediana ± limites superior e inferior).	56
Figura 23 – Representação gráfica do FABP ao longo do tempo (média ± DP).	57

Figura 24 – Representação gráfica da distribuição da amostra para o tempo basal do FABP. ..	57
Figura 25 – Representação gráfica do BNP ao longo do tempo (mediana \pm limites superior e inferior).	58
Figura 26 – Representação gráfica do BNP ao longo do tempo (média \pm DP).	58
Figura 27 – Representação gráfica da distribuição da amostra para o tempo basal do FABP. ..	59
Figura 28 – Representação gráfica da fração de ejeção ao longo do tempo (média \pm DP).	60
Figura 29 – Representação gráfica do volume diastólico final do ventrículo esquerdo ao longo do tempo (média \pm DP).	62
Figura 30 – Representação gráfica do volume sistólico final do ventrículo esquerdo ao longo do tempo (média \pm DP).	63
Figura 31 – Representação gráfica da área diastólica do ventrículo esquerdo ao longo do tempo (média \pm DP).	64
Figura 32 – Representação gráfica da área sistólica do ventrículo esquerdo ao longo do tempo (média \pm DP).	65
Figura 33 – Representação gráfica do volume diastólico final do ventrículo direito ao longo do tempo (média \pm DP).	66
Figura 34 – Representação gráfica da área diastólica do ventrículo direito ao longo do tempo (média \pm DP).	67
Figura 35 – Representação gráfica do pH arterial ao longo do tempo (média \pm DP). ...	68
Figura 36 – Representação gráfica do pH venoso ao longo do tempo (média \pm DP). ...	69
Figura 37 – Representação gráfica da pCO ₂ arterial ao longo do tempo (média \pm DP). ..	71
Figura 38 – Representação gráfica da pCO ₂ venoso ao longo do tempo (média \pm DP). ..	72
Figura 39 – Representação gráfica da pO ₂ arterial ao longo do tempo (média \pm DP). ..	73
Figura 40 – Representação gráfica da pO ₂ venoso ao longo do tempo (média \pm DP). ..	74
Figura 41 – Representação gráfica da saturação arterial de oxigênio ao longo do tempo (média \pm DP).	75
Figura 42 – Representação gráfica da saturação venosa de oxigênio ao longo do tempo (média \pm DP).	76
Figura 43 – Representação gráfica do bicarbonato arterial ao longo do tempo (média \pm DP)...	77
Figura 44 – Representação gráfica do bicarbonato venoso ao longo do tempo (média \pm DP)...	78
Figura 45 – Representação gráfica do excesso de base arterial ao longo do tempo (média \pm DP).	79
Figura 46 – Representação gráfica do excesso de base venoso ao longo do tempo (média \pm DP)....	80

Figura 47 – Representação gráfica do potássio arterial ao longo do tempo (média ± DP).....	81
Figura 48 – Representação gráfica do sódio arterial ao longo do tempo (média ± DP).	82
Figura 49 – Representação gráfica do lactato arterial ao longo do tempo (média ± DP).	83
Figura 50 – Representação gráfica do lactato venoso ao longo do tempo (média ± DP).....	84
Figura 51 – Representação gráfica do volume minuto ao longo do tempo (média ± DP).	85
Figura 52 – Representação gráfica da pressão de pico inspiratório ao longo do tempo (média ± DP).	86
Figura 53 – Representação gráfica da pressão média de vias aéreas ao longo do tempo (média ± DP).	87
Figura 54 – Representação gráfica da pressão de platô ao longo do tempo (média ± DP).	88
Figura 55 – Representação gráfica do volume inspiratório ao longo do tempo (média ± EP)...	89
Figura 56 – Representação gráfica do volume inspiratório ao longo do tempo (média ± DP). .	90
Figura 57 – Representação gráfica da complacência pulmonar ao longo do tempo (média ± DP).	91
Figura 58 – Representação gráfica da fração expirada de gás carbônico ao longo do tempo (média ± DP).....	93
Figura 59 – Representação gráfica da hematócrito ao longo do tempo (média ± DP)...	94
Figura 60 – Representação gráfica da temperatura ao longo do tempo (média ± DP)...	96
Figura 61 – Representação gráfica da temperatura ao longo do tempo (média ± DP)...	96
Figura 62 – Representação gráfica da glicemia ao longo do tempo (média ± DP).....	97
Figura 63 – Microscopia eletrônica do miocárdio porcino em aumento 8000x.	99
Figura 64 – Microscopia eletrônica do pulmão porcino em aumento 8000x e 5000x.	100
Figura 65 – Representação gráfica da caspase-3.....	101
Figura 66 – Representação gráfica do TUNEL pulmonar.	102
Figura 67 – Representação gráfica do Caspase-3 pulmonar.	103
Figura 68 – Representação gráfica da troponina cardíaca I ao longo do tempo (média ± DP).	106
Figura 69 – Representação gráfica do pH, pCO ₂ , bicarbonato e lactato arteriais ao longo do tempo (média ± DP).	112
Figura 70 – Representação gráfica simplificada do hematócrito, temperatura e glicemia ao longo do tempo (média ± DP).	114
Figura 71 – Representação gráfica da caspase-3 no coração, caspase-3 no pulmão e TUNEL no tecido pulmonar.	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização quanto ao Peso e Área de superfície corpórea (média ± DP).....	34
Tabela 2 – Teste de normalidade (p)	34
Tabela 3 – Análise estatística.	34
Tabela 4 – Frequência cardíaca (média ± DP).....	36
Tabela 5 – Pressão arterial média (média ± DP).....	38
Tabela 6 – Pressão venosa central (média ± DP).....	40
Tabela 7 – Saturação venosa de oxigênio (média ± DP).....	42
Tabela 8 – Débito cardíaco (média ± DP).....	44
Tabela 9 – Pressão média de artéria pulmonar (média ± DP).....	46
Tabela 10 – Pressão média de artéria pulmonar ocluída (média ± DP).....	48
Tabela 11 – Índice cardíaco (média ± DP).	50
Tabela 12 – Troponina cardíaca I (média ± DP).....	52
Tabela 13 – CK-MB (média ± DP).	54
Tabela 14 – CPK (média ± DP).....	55
Tabela 15 – FABP [mediana (1º quartil-3º quartil)].....	56
Tabela 16 – BNP [mediana (1º quartil-3º quartil)].....	58
Tabela 17 – Fração de ejeção (média ± DP).	60
Tabela 18 – Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (média ± DP).....	62
Tabela 19 – Volume sistólico final do ventrículo esquerdo (média ± DP).....	63
Tabela 20 – Área diastólica do ventrículo esquerdo (média ± DP).....	64
Tabela 21 – Área sistólica do ventrículo esquerdo (média ± DP).....	65
Tabela 22 – Volume diastólico final do ventrículo direito (média ± DP).	66
Tabela 23 – Área diastólica do ventrículo direito (média ± DP).....	67
Tabela 24 – pH arterial (média ± DP).....	68
Tabela 25 – pH venoso (média ± DP).....	69
Tabela 26 – pCO ₂ arterial (média ± DP).....	70
Tabela 27 – pCO ₂ venoso (média ± DP).....	72
Tabela 28 – pO ₂ arterial (média ± DP).	73
Tabela 29 – pO ₂ venoso (média ± DP).	74
Tabela 30 – Saturação arterial de oxigênio (média ± DP).....	75
Tabela 31 – Saturação venosa de oxigênio (média ± DP).....	76

Tabela 32 – Bicarbonato arterial (média ± DP).	77
Tabela 33 – Bicarbonato venoso (média ± DP).	78
Tabela 34 – Excesso de base arterial (média ± DP).	79
Tabela 35 – Excesso de base venoso (média ± DP).	80
Tabela 36 – Potássio arterial (média ± DP).	81
Tabela 37 – Sódio arterial (média ± DP).	82
Tabela 38 – Lactato arterial (média ± DP).	83
Tabela 39 – Lactato venoso (média ± DP).	84
Tabela 40 – Volume minuto (média ± DP).	85
Tabela 41 – Pressão de pico inspiratório (média ± DP).	86
Tabela 42 – Pressão média de vias aéreas (média ± DP).	87
Tabela 43 – Pressão de platô (média ± DP).	88
Tabela 44 – Volume inspiratório (média ± DP).	89
Tabela 45 – Volume expiratório (média ± DP).	90
Tabela 46 – Complacência pulmonar (média ± DP).	91
Tabela 47 – Fração expirada de gás carbônico (média ± DP).	92
Tabela 48 – Hematócrito (média ± DP).	94
Tabela 49 – Temperatura (média ± DP).	95
Tabela 50 – Glicemia (média ± DP).	97
Tabela 51 – Média e desvio-padrão dos grupos para a relação ao número de células inflamatórias pulmonares pela área celular no estudo morfológico.	98
Tabela 52 – Caspase-3 (média ± DP).	101
Tabela 53 – TUNEL pulmonar (média ± DP).	102
Tabela 54 – Caspase-3 pulmonar (média ± DP).	103
Tabela 55 – Variáveis hemodinâmicas.	105
Tabela 56 – FABP em ng,dL ⁻¹ [mediana (1º quartil-3º quartil)].	107
Tabela 57 – BNP em pg,dL ⁻¹ [mediana (1º quartil-3º quartil)].	107
Tabela 58 – Variáveis ecocardiográficas.	108
Tabela 59 – Variáveis gasométricas e hidroeletrólíticas I.	110
Tabela 60 – Variáveis gasométricas e hidroeletrólíticas II.	111
Tabela 61 – Variáveis ventilatórias.	113

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Demonstrativo dos grupos e doses de epinefrina.....	23
--	----

RESUMO

Luz VF. *Avaliação do efeito cardioprotetor do fentanil em suínos submetidos a altas doses de epinefrina* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016. 190p.

INTRODUÇÃO E HIPÓTESE: A epinefrina é um potente vasoconstritor com efeitos inotrópico e arritmogênico, é utilizada em protocolos de reanimação cardiopulmonar e como fármaco de primeira escolha em alguns casos de choque. Contudo, o seu uso pode ser seguido por lesões do miocárdio e disfunção cardíaca. Modelos experimentais têm mostrado efeitos cardioprotetores do fentanil por meio de mecanismos antiarrítmicos e anti-isquêmicos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito cardioprotetor do fentanil em suínos expostos a altas doses de epinefrina. **MÉTODOS:** Após aprovação do comitê de ética institucional, 26 porcos Large White e Landrace foram alocados aleatoriamente em três grupos: grupo fentanil (n = 10), no qual os porcos receberam 20 µg/kg de fentanil 5 minutos antes de 5 doses de 20 µg/kg de epinefrina, as quais foram intercaladas por intervalos de 5 minutos entre cada dose; grupo salina (n = 10), no qual os porcos receberam solução salina volume-equivalente ao fentanil 5 minutos antes das 5 doses de epinefrina e grupo Sham (n = 6), que não recebeu fentanil ou epinefrina. Foram coletadas variáveis hemodinâmicas, ecocardiográficas, gasométricas e marcadores cardíacos durante as 6 horas de experimento. Ao final do estudo, o coração e os pulmões dos porcos foram removidos para análise por microscopia óptica, microscopia eletrônica e imuno-histoquímica (caspase-3). Os dados foram analisados usando equações de estimação generalizadas (GEE) e a significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Os níveis de troponina-I entre os grupos foram inicialmente equivalentes. Ao final do experimento, foi observado menor nível de troponina-I no grupo fentanil, em comparação com o grupo salina ($1,91 \pm 1,47$ versus $5,44 \pm 5,35$ ng.ml⁻¹, $p = 0,019$). Adicionalmente, a microscopia eletrônica e a imuno-histoquímica demonstraram menor lesão miocárdica no grupo fentanil. Não houve diferença significativa entre o grupo fentanil e o salina para as variáveis hemodinâmicas, ecocardiográficas e gasométricas. **CONCLUSÃO:** O fentanil promove cardioproteção aos efeitos de altas doses de epinefrina sem prejudicar o efeito hemodinâmico da mesma.

Descritores: Epinefrina; Fentanila; Precondicionamento Isquêmico Miocárdico; Citoproteção; Modelos Animais, Suínos.

ABSTRACT

Luz VF. *Evaluation of the cardioprotective effect of fentanyl in pigs exposed to high-dose epinephrine* [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016. 190p.

INTRODUCTION AND HYPOTHESIS: Epinephrine is a powerful vasopressor with inotropic and arrhythmogenic effects that is used in cardiopulmonary resuscitation protocols and as first choice drug in some cases of shock. However, its use could be followed by myocardial injury and dysfunction. Experimental models have shown cardioprotective effects of fentanyl through antiarrhythmic and anti-ischaemic mechanisms. The objective of this study was to evaluate the cardioprotective effect of fentanyl on myocardial function in swine exposed to high doses of epinephrine. **METHODS:** After institutional ethics committee approval, twenty-six Large White and Landrace pigs were allocated randomly into three groups: Fentanyl group (n=10), which received 20µg/kg of fentanyl five minutes before five doses of 20µg/kg of epinephrine interspersed with 5 minute intervals between each dose; Saline group (n=10), which received saline in a volume-equivalent manner of fentanyl five minutes before 20µg/kg of epinephrine doses; and Sham group (n=6), which did not receive fentanyl nor epinephrine. We assessed hemodynamics, transesophageal echocardiography, cardiac markers, and gasometry for 6 h. At the end of the experiment, the heart and lungs were removed for analysis by optical and electron microscopy and immunohistochemical (Caspase-3) assay. Data was analyzed using generalized estimating equations (GEE) and statistical significance was assumed at $p < 0.05$. **RESULTS:** Troponin levels among the groups were initially equivalent. Fentanyl group showed lower levels of troponin at the end of the sixth hour compared to the saline group (1.91 ± 1.47 vs. 5.44 ± 5.35 ng.mL⁻¹, $p=0.019$). There were no significant difference between fentanyl and saline group for hemodynamic, echocardiographic and gasometrical data. Transmission electron microscopy and immunohistochemistry also showed less myocardial injury in the fentanyl group. **CONCLUSION:** We concluded that fentanyl promotes effective cardioprotection to high-dose epinephrine without blunting the hemodynamic effect of epinephrine.

Descriptors: Epinephrine; Fentanyl; Ischemic Preconditioning, Myocardial; Cytoprotection; Swine; Animals.

1 INTRODUÇÃO

O uso atual dos opioides tem sido ampliado, não estando mais restrito aos centros cirúrgicos, enfermarias e unidades de terapia intensiva (UTI), sendo também utilizado rotineiramente em ambientes ambulatoriais e prontos socorros (1, 2). Tais fármacos possuem efeitos analgésico e sedativo, sendo utilizados para tratamento de dor aguda e crônica, analgesia em diversos procedimentos, sedação e terapia paliativa (3-6).

Além das propriedades mencionadas, os opioides também promovem condicionamento cardíaco e proteção celular (7, 8). Em 1995, Schultz e cols. (9) demonstraram em ratos que o condicionamento tem participação de receptores opioides e que antagonistas, como a naloxona, são capazes de reduzir, ou até mesmo anular esse efeito. O principal subtipo de receptor opioide envolvido na proteção miocárdica é o δ (10). Contudo os demais receptores opioides também estão envolvidos (10, 11).

A ação protetora celular desses fármacos ocorre por meio de mecanismos centrais, bloqueio de receptores opioides periféricos, modulação da atividade simpática e inibição das vias de sinalização intracelulares de apoptose (12-14). Ocorre ativação da proteína G inibitória, com consequente diminuição do AMP cíclico, proteína cinase C e da adenilato ciclase, promovendo ativação do fosfatidilinositol e redução do glicogênio sintase-cinase-3 β . Há, então, diminuição de apoptose por inibição da abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial e da via das caspases (7, 15-19).

O mecanismo de inibição das vias de apoptose pelos opioides está presente em várias células humanas, e não somente no miocárdio, podendo haver proteção celular em outros órgãos. De fato, rins, cérebro e intestinos têm sido relatados como possíveis órgãos beneficiados pela proteção celular associada a esses fármacos (17, 20-24).

Ainda, sobre o pulmão, os receptores opioides estão distribuídos por todo o trato respiratório, principalmente nas paredes alveolares, possibilitando a ação protetora celular também no parênquima pulmonar (12, 19, 25).

O fentanil, dentre os opioides, tem papel atual importante pelo seu uso frequente em Anestesiologia e em várias áreas da medicina (1). Apesar de atuar com maior especificidade sobre os receptores μ , também apresenta efeito cardioprotetor. Em modelo experimental com coração isolado de coelhos, o uso de fentanil reduziu a área de lesão miocárdica após 30 minutos de isquemia global seguidos de 120 minutos de reperfusão (26-28). Outros modelos experimentais também demonstraram a ação cardioprotetora do fentanil por meio de efeitos antiarrítmico e anti-isquêmico (17, 26, 29). Tais efeitos antiarrítmicos parecem estar dissociados dos efeitos anti-isquêmicos de acordo com a dose utilizada. Em modelos experimentais utilizando coelhos, a dose de 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ reduziu o número de episódios de taquicardia ventricular, enquanto uma dose 10 vezes maior obteve efeito anti-isquêmico (12, 30).

Ainda sobre o fentanil, além dos efeitos de proteção celular citados, os estudos têm demonstrado poucos efeitos depressivos hemodinâmicos secundários à administração deste opioide (31, 32). Miller et al., em estudo comparativo do fentanil em altas doses (75 mcg.Kg^{-1}) *versus* alfentanil e sufentanil para indução anestésica, demonstraram maior estabilidade da pressão arterial média, função sistólica e ausência de produção de lactato no grupo fentanil (33). Para o mesmo estudo, no grupo fentanil, não foi observada diminuição de fluxo sanguíneo coronariano, bem como não houve alterações no consumo de oxigênio cardíaco. Corroborando com o descrito no estudo anterior, Rucquoi e Camu também utilizando doses elevadas de fentanil, com 30 mcg.Kg^{-1} , observaram melhora da relação entre a demanda de oxigênio miocárdico e o fornecimento coronariano de oxigênio (34).

A epinefrina é o fármaco de primeira escolha em protocolos de reanimação cardiopulmonar (RCP) (35). Seus efeitos hemodinâmicos, a dose preconizada, bem como lesões miocárdicas e neurológicas associadas à RCP têm sido estudados (36). A epinefrina melhora a perfusão coronariana e cerebral durante as manobras de RCP ao redirecionar o fluxo sanguíneo sistêmico para as circulações cardíaca e cerebral. Tal fato ocorre devido à ação vasoconstritora periférica por mecanismo alfa 1 adrenérgico (37), sendo esse efeito diretamente proporcional à dose utilizada (38). Seu efeito beta 1 agonista está associado ao aumento do cronotropismo e inotropismo cardíacos. Entretanto, este efeito também promove aumento do consumo de oxigênio miocárdico e diminuição do débito cardíaco pós-RCP (39). A epinefrina ainda está associada com a síndrome de Takotsubo pós-ressuscitação cardíaca (36, 40). O seu uso em altas doses ($> 100 \mu\text{g}/\text{kg}$) está relacionado ao aumento da mortalidade nas primeiras 24 horas, independentemente do tempo de ressuscitação, tanto em adultos (41) como em crianças (37).

A cardiotoxicidade das catecolaminas (42-44) e a depressão cardiovascular associada a estes fármacos têm sido descritas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, portadores de feocromocitoma e até mesmo após a injeção subcutânea de epinefrina durante anestesia (45). Em estudo experimental com coelhos, induziu-se disfunção do ventrículo esquerdo com infusão venosa de epinefrina 4 a $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (12, 13).

Além do descrito, as catecolaminas promovem diretamente apoptose em células do miocárdio (46, 47). A ação adrenérgica direta sobre os receptores beta, com estímulo da via de segundos mensageiros associada à proteína G acoplada, transdução do sinal e ativação dos canais de Ca^{2+} tipo L, promovem indução de apoptose celular no miocárdio (48). Ocorre ainda, de forma paralela, estresse celular mitocondrial com ativação da via das caspases e nova indução de apoptose celular (49, 50).

Por fim, tais mecanismos de injúria tecidual associados às catecolaminas não são seletivos para o miocárdio, podendo haver, em demais órgãos, lesão celular com apoptose, fenômeno de remodelamento, indução mecânica de estresse tissular por picos pressóricos arteriais, ruptura de vasos sanguíneos e shunt vascular (43, 51, 52).

Relacionado ainda ao excesso de catecolaminas, os protocolos internacionais de RCP (39, 53) recomendam doses de 1 mg de epinefrina intravenosa em adultos, independentemente do peso, com intervalos de 3 a 5 minutos entre as administrações. Doses mais elevadas não são mais recomendadas, por piora do prognóstico dos pacientes após o retorno da circulação espontânea (54, 55). Contudo, mesmo para as doses usuais, estudos clínicos realizados em pacientes vítimas de parada cardíaca, de população adulta e pediátrica, hospitalizados ou não, demonstraram sobrevida menor nos grupos que receberam altas doses de epinefrina (36, 56).

Assim, considerando-se o uso ainda atual e frequente de epinefrina e outras catecolaminas, é de interesse clínico a investigação de fármacos adjuvantes moduladores sobre os efeitos celulares deletérios associados a tais vasopressores e inotrópicos.

Dessa forma, o fentanil pode ter função protetora celular com possíveis efeitos antiarrítmico e cardioprotetor, além de atenuação da resposta beta 1 adrenérgica e do sistema nervoso autonômico simpático (16, 57, 58). Além disso, o fentanil, como descrito previamente, mesmo em altas doses, apresenta estabilidade hemodinâmica, não promovendo prejuízo significativo da perfusão coronariana e da função sistólica miocárdica (33).

Portanto, o presente estudo tem por hipótese a possibilidade do fentanil conferir proteção cardíaca secundária à administração de altas doses de epinefrina.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

O objetivo principal deste estudo foi avaliar se o fentanil promove efeito cardioprotetor em suínos submetidos a altas doses de epinefrina.

2.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários deste estudo foram avaliar os efeitos hemodinâmicos, ecocardiográficos, metabólicos, gasométricos e ventilatórios em porcos submetidos a altas doses de epinefrina com o uso de fentanil. Ainda, este estudo se propôs a avaliar as alterações imuno-histoquímicas e morfológicas nas células dos tecidos cardíaco e pulmonar.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Doenças coronarianas são a maior causa de morte no mundo (59, 60). Sua principal manifestação é o infarto do miocárdio. Mais de 40% das mortes após 40 anos são devido a eventos cardíacos (61).

Eventos cardíacos estão ligados também ao uso de fármacos vasopressores, estimulação adrenérgica, cirurgias cardíacas ou não, utilização de circulação extracorpórea, ambiente de terapia intensiva, sepse, estresse, entre vários outros fatores predisponentes (62-66).

A habilidade de condicionar o coração para suportar lesões isquêmicas e reperfusão foi primeiro pesquisada por Murry et al., em 1986, demonstrando o efeito de condicionamento cardíaco (67). Neste estudo experimental, Murry et al. observaram redução de até 75% da área de infarto no grupo de intervenção, quando realizadas 4 oclusões coronarianas intercaladas com 5 minutos de reperfusão entre cada uma delas, imediatamente antes da lesão cardíaca proposta. A este fenômeno, foi dado o nome de condicionamento isquêmico.

Modelos farmacológicos de cardioproteção foram desenvolvidos em seguida (17). Schultz et al., em 1993, observaram reversão da proteção isquêmica e aumento da área de infarto miocárdica com uso de naloxone, indicando a participação dos opioides endógenos no fenômeno de condicionamento. Tomai et al. também observaram redução da proteção miocárdica com uso de naloxone (68).

Nos anos seguintes, vários estudos evidenciaram o fenômeno de condicionamento cardíaco associado aos opioides (8, 69). Recentemente, Dorsch et al., em 2016, observaram redução de 64% da área de infarto com uso de morfina (70).

Ainda, o pós-condicionamento cardíaco também foi relacionado aos opioides. Wong et al., observaram redução da área de infarto miocárdico e pós-condicionamento cardíaco com uso de remifentanil (71). Xu et al., em 2015, observaram pós-condicionamento cardíaco, com redução da área de infarto e de troponina I com uso de fentanil (72).

Dessa forma, atualmente, o uso de opioides para proteção cardíaca tem sido estudado com intuito de reduzir comorbidades, melhorar prognóstico dos eventos isquêmicos cardíacos e aumentar a sobrevida dos pacientes.

3.1 Pré e pós-condicionamento cardíaco

Em 1986, Murry et al. realizaram experimento, em cães, de isquemia e reperfusão controlada pré-indução da lesão cardíaca, observando cardioproteção com esta conduta (67). Tal fenômeno é conhecido até hoje como preconditionamento isquêmico.

O preconditionamento isquêmico é também reconhecido em humanos, ocorrendo no coração e demais órgãos como o fígado, rins, intestinos e cérebro (73, 74). Por meio deste método isquêmico, há a criação de duas janelas de proteção cardíaca. A primeira é imediata, permanecendo de 2 a 3 horas após o condicionamento. A segunda janela cardioprotetora é tardia, iniciando de 12 a 24 horas após o condicionamento e durando de 2 até 3 dias (75).

Associado ao preconditionamento cardíaco, de forma fisiológica, o miocárdio é capaz de sintetizar a maior parte dos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas e dinorfinas). Mais ainda, o estímulo dos receptores opioides (μ , κ e δ) seja por moléculas endógenas, ou exógenas, está envolvido no preconditionamento cardíaco (76). O

mecanismo de ação ocorre pela ativação da proteína G, adenilato ciclase, AMP cíclico e creatinina fosfoquinase, inibindo as vias de apoptose (via das caspases e abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial) (76, 77).

Sobre condicionamento cardíaco, mais recentemente, Zhao et al., em 2003, realizaram um estudo experimental em cães, demonstrando redução de 44% da área de infarto com ciclos de 30 segundos de isquemia e reperfusão logo após a lesão miocárdica induzida (78). Este fenômeno ficou conhecido com pós-condicionamento isquêmico. O mecanismo de ação ocorre pela inibição a abertura do PTPm, via inibição da GSK-3 β , com ativação do JAK/STAT, sendo incluída também a ativação dos reguladores de sinais extracelulares ERk1/2 e PI3-K (79).

O pós-condicionamento cardíaco também foi demonstrado com opioides exógenos (71, 80, 81). Tal mecanismo está relacionado principalmente aos receptores κ e δ , que inibem a glicogênio sintase-cinase-3 β (GSK-3 β), evitando a ativação do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (PTPm) durante a reperfusão, inibindo, por fim, a apoptose. Esta via de segundos mensageiros celulares é equivalente à proteção produzida pelo pós-condicionamento isquêmico (16, 71). Também são ativadas vias paralelas inibitórias à abertura do PTPm como a do fosfatidilinositol-3-cinase (PI3-K), junto com a família de segundos mensageiros Akt/ proteína cinase B, bem como a da família da JAK/STAT (Janus cinase/ transdutor de sinal e ativador de transcrição) (79, 82).

Ainda, o condicionamento cardíaco pode ser remoto. Em 1993, Przyklenk et al., com uma amostra de 6 cães, observaram preconditionamento cardíaco por meio do simples garroteamento pressórico de um membro do animal por 5 minutos, repetido 4 vezes seguidas, com intervalo de 5 minutos entres as medições, antes da indução da lesão cardíaca. Estudos subsequentes confirmaram que a isquemia de outros órgãos

como rins, fígado e intestino delgado, também promovem pré e pós-condicionamento isquêmico remoto (20, 69, 83-85).

Do ponto de vista clínico, os primeiros minutos após a lesão cardíaca representam a janela de ação para o pós-condicionamento (86). Futuras aplicações desses estudos apontam para o uso deste curto intervalo de ação com o pós-condicionamento cardíaco em atendimentos de urgência e emergência.

Já o condicionamento nem sempre é possível na prática clínica, uma vez que é difícil prever a ocorrência do evento cardíaco. Situações de alto risco cardíaco como cirurgias de grande porte, pacientes com alto risco cardíaco e mesmo o uso de altas doses de catecolaminas, ou vasopressores adrenérgicos em UTIs podem ter seu efeito deletério miocárdico diminuído com o uso de condicionamento (87).

3.2 Opioides e proteção cardíaca

Os receptores opioides estão associados a endorfinas, encefalinas e peptídeos opioides, sendo divididos em receptores μ , κ e δ . Estão associados à proteína-G, a qual inibe a adenilatociclase pela via de segundos mensageiros celulares. Por sua vez, tais receptores são divididos em subfamílias, κ_1 e κ_2 ; δ_1 e δ_2 ; μ_1 , μ_2 e μ_3 . Estudos recentes com emissão de pósitrons demonstraram que não somente os receptores κ e δ estão presentes no miocárdio (88), como também o receptor μ está presente neste tecido (89).

Classicamente, os receptores δ estão relacionados à atenuação de respostas adrenérgicas (57, 90), redução da função cardíaca (91) e supressão dos mecanismos de ativação dos barorreceptores (92). Estudos demonstram também que o receptor δ está associado diretamente à proteção cardíaca (10, 26, 93). Mais ainda, outros receptores

opioides, como a família κ , estão associados à diminuição de liberação de norepinefrina e à cardioproteção (94).

O tecido miocárdico é local de síntese, armazenamento e estoque de opioides endógenos, estando tais funções aumentadas durante o estresse tecidual, como no caso de eventos isquêmicos, gerando, desse modo, proteção miocárdica fisiológica (95).

Opioides exógenos como fentanil, morfina e remifentanil, promovem condicionamento cardíaco, preservando função e reduzindo a área de infarto do miocárdio (96-99).

De forma mais específica, o fentanil, é um derivado sintético da morfina, 50-100 vezes mais potente, introduzido na prática clínica nos anos 60, atualmente com largo uso em anestesia, urgências médicas e unidades de terapia intensiva (100). Seu uso ocorre em paralelo com outras opções como o alfentanil, remifentanil e o sufentanil (101). Contudo, esses, com o seu uso mais restrito à Anestesiologia. Mesmo a morfina, no âmbito médico da clínica, apresenta uso reduzido pelo receio dos seus efeitos adversos, fenômeno já descrito desde 1986, por Morgan, como fobia a opioide (102).

Ainda sobre o fentanil, este possui alta seletividade pelo receptor μ , promovendo cardioproteção direta e indireta. O efeito indireto da proteção miocárdica ocorre por modulação da atividade simpática, não sendo consequência da analgesia ou dos efeitos depressivos do opioide (12). Importante lembrar também que o fentanil atua sobre os demais receptores opioides κ e δ (103-105). Há ainda ação direta sobre o sistema nervoso central, atuando sobre os núcleos do tronco cerebral correspondentes à região da formação reticular lateral (106, 107).

O mecanismo de ação cardioprotetor do fentanil ocorre tanto por ação periférica por meio dos receptores opioides, quanto por ação central, por mecanismos antiarritmogênicos e modulação autonômica simpática (12). Mesmo a administração

subaracnoidea de opioides, sem estímulo dos receptores periféricos, está relacionada à condicionamento cardíaco (108, 109). A ação central cardioprotetora do fentanil ocorre via estímulo da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) (110). A ação periférica dos receptores opioides ocorre por inibição direta da adenilato ciclase via proteínas G_i/o , diminuindo a produção de AMP cíclico (111). Ao mesmo tempo, os opioides promovem vasodilatação periférica por meio da liberação de óxido nítrico (112), promovendo proteção contra eventos isquêmicos cardíacos (7). O fosfatidilinositol também sofre ativação pelos receptores opioides (113, 114). Sheng et al. demonstraram a ativação e aumento do fosfatidilinositol em coração de ratos, com mobilização intracelular de Ca^{2+} relacionada a esta resposta (114).

A via comum dos receptores opioides está associada à inibição dos canais de K^+_{ATP} , por meio da ativação da proteína G_i (7, 115, 116). A proteína cinase C (PKC) tem papel-chave nesta modulação. Receptores μ associados à proteína G, ao diminuírem o AMP cíclico, reduzem a PKC, inibindo a ativação dos canais de K^+_{ATP} mitocondriais que estão associados à apoptose (8, 76). Outra via celular de segundos mensageiros estudada é o aumento do fosfatidilinositol-3 cinase, por meio do receptor opioide δ , reduzindo a GSK-3 β (117). A inibição do GSK-3 β está no papel central da via de condicionamento promovido pelos opioides (18, 77, 117). Tal redução promove diminuição da abertura dos canais de K^+ e inibição do poro de transição de permeabilidade mitocondrial, diminuindo a apoptose pela via das caspases, promovendo condicionamento celular e cardioproteção (51). Tais mecanismos justificam a cardioproteção relacionada ao fentanil, bem como aos demais opioides, como o sufentanil e o remifentanil (7, 118, 119).

3.3 Epinefrina

A epinefrina, ou adrenalina, é um hormônio relacionado à neurotransmissão e ao sistema nervoso autônomo. Pode ser liberada pelos neurônios pré-sinápticos, ou pela medula das glândulas adrenais em resposta a situações de estresse ou excitação, estando relacionada a mecanismos básicos de sobrevivência.

A epinefrina foi isolada pela primeira vez em 1900 pela Dra. Jokichi Takamine, no Japão (120). Em 1904, passou a ser produzida artificialmente por Friedrich Stolz (121).

Atualmente, o uso de epinefrina e outras catecolaminas simpaticomiméticas são comuns na prática médica em situações de urgência e emergência, dentro e fora do centro cirúrgico, ou mesmo em ambiente extra-hospitalar (122, 123). São exemplos das aplicações clínicas dos fármacos simpaticomiméticos: o benefício do uso em casos de sepse grave (124); em situações de anafilaxia, como fármaco de primeira escolha (125); situações de choque hemodinâmico grave, disfunção cardíaca grave; protocolos de ressuscitação para atendimento em parada cardiorrespiratória, uso como vasoconstrictor em cirurgias otorrinolaringológicas; plásticas e oftalmológicas a fim de diminuir sangramento; uso como fármaco adjuvante em anestésicos locais; entre outros (122).

Sobre o mecanismo de ação, a epinefrina atua diretamente sobre os receptores α_1 , β_1 e β_2 (43), que estão associados a proteínas-G na cascata de segundo mensageiros, sendo esta uma molécula de ação rápida, promovendo efeitos inotrópico e cronotrópico positivos (126).

Contudo, o excesso de catecolamina pode ser prejudicial, aumentando o metabolismo basal celular, a demanda e consumo de oxigênio e mesmo induzindo diretamente a morte celular por apoptose (127, 128). Altas doses de epinefrina e o uso

prolongado, como em unidades de terapia intensiva, estão associados às lesões cardíacas e lesão arterial progressiva (126). O excesso de catecolamina pode ainda promover disfunção cardíaca, por vezes irreversível (50, 129), necrose miocárdica com morte celular dos miócitos (130) e indução de apoptose pelo estímulo beta adrenérgico (49, 131).

De forma mais recente, em 2015, Yang et al. demonstraram, em ratos, os efeitos deletérios do excesso de epinefrina sobre o tecido miocárdico em modelo experimental de PCR. Houve melhora nos grupos com uso de beta bloqueadores adrenérgicos, com diminuição dos níveis de troponina I e pro-BNP, bem como melhora neurológica e de sobrevida nestes grupos (43). Em 2016, Riha et al., utilizaram modelo de injúria cardíaca aguda induzida por catecolaminas (44).

Recentemente, tem-se questionado o uso da epinefrina como fármaco de primeira escolha em protocolos internacionais para o suporte à vida na parada cardiorrespiratória (PCR) (132). Hagihara et al., em 2012, observaram piora neurológica e menor chance de sobrevivência em atendimentos extra-hospitalares em PCR com o uso de epinefrina para 417.188 pacientes no Japão. Dumas et al., em 2014, também observaram menor chance de sobrevivência no atendimento pré-hospitalar em pacientes com PCR que utilizaram epinefrina. Dos 1.556 pacientes, 1.134 (73%) receberam epinefrina, mas somente 194 (17%) tiveram desfecho favorável, contra 255 de 422 pacientes (63%) no grupo que não recebeu epinefrina, $p < 0.001$ (133). Em metanálise recente, concluiu-se não haver diferença tanto para o desfecho neurológico, quanto para alta hospitalar, entre o uso da dose padrão de epinefrina (1 mg) e o uso de placebo, ou altas doses de epinefrina (>1 mg), ou vasopressina, ou mesmo vasopressina em combinação com epinefrina (134).

O excesso de catecolaminas também pode estar ligado à cardiomiopatia de Takotsubo (40, 135, 136). Descrita inicialmente em 1990, por Sato et al. (137), é também conhecida como cardiomiopatia ligada ao estresse, balonamento apical transitório de ventrículo esquerdo, ou síndrome do coração partido. São fatores de risco independentes do gênero feminino, período pós-menopausa, estresse emocional, estresse físico e estímulos simpaticomiméticos excessivos. A fisiopatologia da síndrome de Takotsubo decorre da ação deletéria das catecolaminas, principalmente via estímulo beta adrenérgico (40, 136, 138). Embora anteriormente tida como doença benigna pelo seu caráter transitório, em metanálise atual, foi demonstrada mortalidade intra-hospitalar significativa, em torno de 4,5%, sugerindo o benefício do diagnóstico precoce com ecocardiografia e ventriculografia, além do seguimento de todos os casos (139).

3.4 Biomarcadores cardíacos

As síndromes coronarianas agudas, seja por infarto agudo do miocárdio, seja por angina instável, são as maiores causas de mortalidade e morbidade no mundo (59, 140). Somente na Europa e nos EUA, estima-se que sejam atendidos por ano de 15 a 20 milhões de pacientes com dor torácica aguda (141, 142).

O uso de biomarcadores cardíacos para as síndromes coronarianas agudas e investigação de lesão cardíaca teve início em 1954, com Karmen et al. e a pesquisa da aspartato aminotransferase (AST) (143, 144). Neste estudo, os autores reportaram a liberação sérica de AST por células necrosadas do miocárdio, no artigo descrita como na antiga forma de oxalato-glutamato transaminase (TGO). Posteriormente, observou-se a ausência de especificidade desta enzima para lesão cardíaca, uma vez que esta está presente também no fígado, músculos, entre outros tecidos.

A partir de então, novos marcadores cardíacos começaram a ser pesquisados. Em 1955, Wroblewski e LaDue publicaram seus estudos com a lactato desidrogenase (LDH) e sua possível aplicação no infarto agudo do miocárdio (145). Contudo, tal enzima apresentava caráter ainda mais inespecífico do que a AST para lesão cardíaca.

Em 1960, foi demonstrado o uso da creatinina fosfoquinase (CK) em injúria miocárdica, também ainda de forma inespecífica, estando esta enzima mais relacionada à lesão da musculatura esquelética (146).

A partir de então, até os anos 70, a próxima evolução seriam as isoenzimas, LDH tipo 1 e 2, bem como a fração MB da CK, sem novamente serem obtidos exames de alta especificidade, mesmo com o uso de técnicas de eletroforese (147-149).

Os diagnósticos com biomarcadores passaram a ser confiáveis e precisos somente nos anos 80, após o desenvolvimento de imunoenaios com anticorpos poli e, posteriormente, monoclonais, bem como a melhoria dos processos automáticos laboratoriais no mundo (150, 151). O uso de anticorpos monoclonais permitiu a análise e mensuração da CKMB de massa, gerando diagnósticos mais precoces, contudo com elevado percentual de resultados falso-positivos. Atualmente, este exame ainda é utilizado na rotina de investigação de síndromes coronarianas agudas (151-154).

Apenas no final dos anos 80 e início dos anos 90 a troponina T cardíaca foi introduzida na medicina, com o uso do radioimunoensaio (155, 156). Com sua alta sensibilidade e especificidade, logo passou a ser o biomarcador padrão-ouro nas síndromes coronarianas agudas, sendo também marcador prognóstico (157). Em seguida, em meados dos anos 90, testes do tipo ELISA aumentaram a precisão do exame e a isoforma da troponina I cardíaca foi descoberta (158, 159). O uso da troponina no diagnóstico e avaliação prognóstica do paciente coronariopata está presente nas recomendações atuais das síndromes coronarianas agudas (160, 161).

Atualmente, cada vez mais marcadores têm sido propostos e comparados com intuito de se aumentar ainda mais a precisão diagnóstica e prognóstica no menor tempo possível após o início do evento cardíaco (162).

O peptídeo natriurético atrial (BNP) é um marcador cardíaco neuro-hormonal recente, é um precursor do N-terminal pro-BNP. É secretado pelo miocárdio em resposta ao aumento de enchimento ventricular, tendo valor diagnóstico e prognóstico na insuficiência cardíaca (153, 163). O BNP é secretado também em situações de lesão miocárdica aguda, aumentando a sensibilidade do diagnóstico, quando usado em conjunto com a troponina e a CKMB (164, 165). Seu uso em eventos cardíacos agudos está incluso entre as opções diagnósticas atuais (166).

A proteína ligadora de ácidos graxos cardíaca (H-FABP) tem baixo peso molecular 15KDa, presente no citosol do miocárdio. Por tais características, possui valor diagnóstico e prognóstico após lesão miocárdica, podendo ser detectada precocemente (167, 168). Além disso, o H-FABP em estágios precoces de lesão cardíaca (< 6 horas) é mais sensível e mais específico do que a CKMB e do que as troponinas cardíacas T e I (169). Seu uso em conjunto com a troponina e CKMB aumenta a especificidade e sensibilidade do diagnóstico da síndrome coronariana aguda, sendo recomendado atualmente (153, 170).

3.5 Estudos anatomopatológicos e diagnóstico de apoptose

A morte celular programada é um fenômeno biológico de organismos multicelulares complexos que envolve uma sofisticada via bioquímica de estímulos e segundos mensageiros celulares. Em seu estágio final, a morte celular, ou apoptose, é

observada em diversos tecidos, seja por estresses extrínsecos (lesão tecidual, fármacos), ou por fatores intrínsecos (crescimento, envelhecimento, tumores) (171-173).

Diversos são os métodos de diagnosticar e mensurar a apoptose celular, contudo, alguns métodos já estão bem estabelecidos. A microscopia óptica pode ser usada para observar lesões teciduais e quantificá-las por meio do método de morfometria. De forma mais atual e com maior especificidade, tem-se o uso de microscopia eletrônica, de imuno-histoquímica com caspases e do ensaio de marcação de terminações dUTP mediada por desoxinucleotidil transferase terminal (TUNEL) (174-176).

O TUNEL fornece uma reação imuno-histoquímica para a marcação de núcleos com quebra de DNA no padrão de apoptose (177, 178). Nesta técnica, os terminais livres de DNA criados pelas endonucleases recebem a dUTP marcada, sendo esta visível à luz ou à microscopia fluorescente. Após esta etapa, há seleção padronizada das áreas celulares e contagem da marcação nuclear, criando-se uma relação das células em apoptose, pela área celular observada na microscopia óptica. Utiliza-se a ajuda de softwares para realizar esta tarefa.

Muitas marcações bioquímicas têm sido desenvolvidas para quantificação de apoptose celular. Contudo, em tecidos complexos como o coração, esse número torna-se limitado, sendo o TUNEL indicado no estudo desses casos. Sua sensibilidade varia de 61-90% e sua especificidade varia 70-87% (179). Estão relacionados a estas variações fatores como a variação cinética pela concentração do reagente, fixação do tecido em estudo e proteólise celular associada. Assim, o uso associado de outras técnicas adicionais para detecção de apoptose tem sido recomendado, como a marcação imuno-histoquímica com a caspase-3 (175, 180).

O uso da caspase-3 como marcador tecidual de lesão celular e precursor de apoptose, dentro da cascata de segundos mensageiros tem tido resultados comparáveis a

marcadores confiáveis, como o ensaio com TUNEL (180). A caspase-3 faz parte da família das proteases cisteínicas, de um total de 14 subtipos. Está diretamente relacionada à indução de proteólise intracelular, condensação nuclear, perda de cromatina, fragmentação do DNA e apoptose (181). A marcação e detecção, por imunohistoquímica, de caspase-3, é, portanto, um método reconhecido de avaliação de apoptose celular, sendo usado, por exemplo, em estudos oncológicos (180, 182, 183).

Mais recentemente, o uso de microscopia eletrônica permite observar lesão celular e o processo de apoptose, principalmente por degradação do DNA, alterações na cromatina, desarranjo e edema nucleolar (184). Estão também associados a este processo de apoptose as alterações em organelas com lise, desorganização citoplasmática, visualização de vacúolos, edema e vacuolização mitocondrial, perda das ligações intercelulares e de miofilamentos (185). Alterações nos retículos sarcoplasmáticos e mitocondriais, perda da ultraestrutura celular e edema podem também ser observadas na maioria dos órgãos, como o coração (184, 186).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Projeto de pesquisa

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP nº 340/10), a pesquisa foi realizada no Laboratório de Investigação Médica da Disciplina de Anestesiologia (LIM 08) e no laboratório de Patologia (LIM 59) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os recursos financeiros foram obtidos pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – processo 2011/09885-0.

4.2 Casuística

Foram avaliados 26 suínos adultos, em bom estado de saúde pela avaliação veterinária antes do início dos experimentos, machos, das raças Large White e Landrace. Os animais foram adquiridos de criadouros selecionados e ficaram em jejum desde a véspera do experimento, com livre acesso à água.

4.3 Métodos

4.3.1 Preparo dos animais

Os animais foram tratados respeitando-se as normas éticas para experimentos em animais propostas pelo Colégio Brasileiro de Animais de Experimentação (COBEA).

4.3.2 Procedimento experimental

Na manhã do protocolo, os animais foram sedados com midazolam (0,25 mg/kg) e cetamina (0,5 mg/kg) por via intramuscular, pesados e, após acesso venoso em uma das orelhas com cateter 20G (Abbocath Tplus – Abbott, São Paulo, Brasil), realizou-se indução anestésica com propofol (2,5 mg/kg) e bloqueio muscular com brometo de rocurônio (0,5 mg/kg). Após a intubação orotraqueal, a hipnose foi mantida com administração de sevoflurano por via inalatória a 3,5% de concentração e o relaxamento foi mantido com infusão contínua de rocurônio (30 mcg/kg/min). A hidratação venosa foi mantida com solução de Ringer lactato (2 ml/kg/h). Os animais foram mantidos em circuito ventilatório fechado no aparelho de anestesia Primus® (Dräger, Lubeck, Alemanha), em ventilação controlada mecânica, utilizando-se fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 60%, volume corrente de 9 ml/kg, pausa inspiratória de 10% do tempo inspiratório. O modo ventilatório utilizado foi sob volume controlado com PEEP (pressão positiva no final da expiração) de 5 cmH₂O, objetivando-se manter capnometria entre 35 e 45 mmHg.

Em seguida, os animais foram monitorizados com oxímetro de pulso (Viridia Model 885 – Hewlett Packard) posicionado na cauda, eletrocardiografia (IntelliVue MP50; Philips Medical System, Boblingen, Alemanha) e analisador de gases (Criticare Systems INC, EUA), o qual forneceu de forma contínua a concentração inspirada e expirada de sevoflurano, oxigênio e gás carbônico.

Foi realizada, então, anestesia local com 5 ml de lidocaína a 1% sem vasoconstritor nos pontos de cateterização. Um cateter de polietileno (Abbocath Tplus) de calibre 20G foi introduzido por dissecação da artéria femoral e por meio deste foi monitorizada continuamente a pressão arterial do animal (IntelliVue MP50; Philips

Medical System, Boblingen, Alemanha). Por este mesmo acesso, amostras de sangue arterial foram colhidas para a realização dos exames laboratoriais e gasometrias.

A veia jugular interna direita foi dissecada para a introdução do cateter de Swan-Ganz 7F até o ramo de uma das artérias pulmonares, confirmado pelo aspecto morfológico da curva de pressão obtida (Swan Ganz Thermodilution Catheter Model 131HF7 – Edwards Life Sciences, Irvine, CA, EUA). As gasometrias venosas foram colhidas por este acesso. A monitorização do débito cardíaco foi realizada de forma contínua, utilizando-se computador de débito cardíaco (Viridia Modelo 885 – Hewlett Packard, EUA).

Um transdutor ecocardiográfico foi introduzido no esôfago, sendo mantido durante o experimento para medir o volume e as áreas ventriculares, bem como a função do ventrículo esquerdo (ImagePoint HX Agilent, com transdutor 7,5/5,0 MHz Omniplane II T6210 transducer, Agilent Technologies, Andover, EUA).

A temperatura central foi monitorizada por meio do cateter de Swan Ganz e mantida estável com uso de manta térmica (Medi-therm II; Gaymar Industries, Orchard Park, NY, EUA).

Após o período monitorização e de estabilização do animal, realizou-se a coleta de gasometria arterial inicial, excluindo-se do estudo os animais com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, por risco de presença de doença respiratória pulmonar no animal. Neste caso, os animais excluídos da pesquisa foram devolvidos ao criadouro.

Antes da obtenção dos valores denominados basais (tempo 0), os animais foram alocados randomicamente por meio de sorteio com envelopes opacos fechados por um pesquisador independente do laboratório. Os pesquisadores responsáveis pela coleta dos dados do experimento não tinham conhecimento do grupo ao qual os animais pertenciam.

Após essa etapa inicial, realizou-se a coleta da primeira série dos parâmetros hemodinâmicos, gasométricos, ecocardiográficos e laboratoriais.

Os pesquisadores foram, então, cegados quanto ao uso da solução inicial infundida no tempo inicial (tempo 0), se salina, ou fentanil, por meio de uso de volumes equivalentes e coloração transparente de ambas as soluções, sendo a sua manipulação realizada por um pesquisador independente.

Seguem os grupos:

- **Grupo Fentanil** (Grupo FNT): com 10 animais, no qual foi utilizado fentanil 20 µg/kg, intravenoso, aguardado 5 min e então foram realizadas 5 doses de epinefrina 20 µg/kg, separadas por intervalos de 5 minutos;
- **Grupo Salina** (Grupo SF): com 10 animais, no qual foi utilizada solução fisiológica 0,9% volume-equivalente ao fentanil para o peso do porco. De forma similar, após 5 minutos da infusão da solução fisiológica, foi realizada administração de 5 doses de epinefrina 20 µg/kg, separadas por intervalos de 5 minutos;
- **Grupo Sham** (Grupo Sham): com 6 animais, sem infusão de fentanil, ou epinefrina, destinado à observação do comportamento hemodinâmico dos animais sem injeção de fármacos. O grupo Sham foi necessário pelo fato da anestesia geral e a ventilação controlada mecânica serem condições isoladas que exercem efeitos depressivos hemodinâmicos sobre as funções cardiovasculares, podendo ser fator de confusão no estudo.

Segue no quadro, o delineamento do estudo, quanto aos grupos e doses administradas (Quadro 1):

Quadro 1 – Demonstrativo dos grupos e doses de epinefrina

	0 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min
Grupo FNT	Fentanil 0,005% 20µg/kg	Epinefrina 20 µg/kg				
Grupo SF	Sol. Fisiológica 0,9% (volume- equivalente ao fentanil)	Epinefrina 20 µg/kg				
Grupo Sham	Sem intervenção	Sem intervenção	Sem intervenção	Sem intervenção	Sem intervenção	Sem intervenção

O experimento teve duração total de 360 minutos. O momento basal (tempo 0) ocorreu imediatamente antes da administração da solução inicial (fentanil ou soro fisiológico), conforme explicado anteriormente. Após 5 minutos da infusão da solução, foi realizada a administração de 5 doses de epinefrina, intercaladas por 5 minutos entre cada dose. No grupo Sham, não foi realizado doses de epinefrina, ou solução inicial (fentanil ou soro fisiológico) durante experimento.

As variáveis hemodinâmicas (FC, PAM, DC, SvO₂, PVC, PAPm, PoAPm, IC) e temperatura foram registrados nos tempos 0, 4, 7, 9, 12, 14, 17, 19, 22, 24, 27, 29, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 e 360. As coletas laboratoriais com marcadores cardíacos (BNP, FABP, CPK, CK-MB, troponina I) e glicemia foram realizadas nos tempos 0, 30, 60, 180 e 360 minutos. As coletas gasométricas e hematócrito foram realizadas nos tempos 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos. Análise ecocardiográfica transesofágica foi realizada nos momentos basal, 30, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos. A figura a seguir demonstra o desenho do experimento (Figura 1):

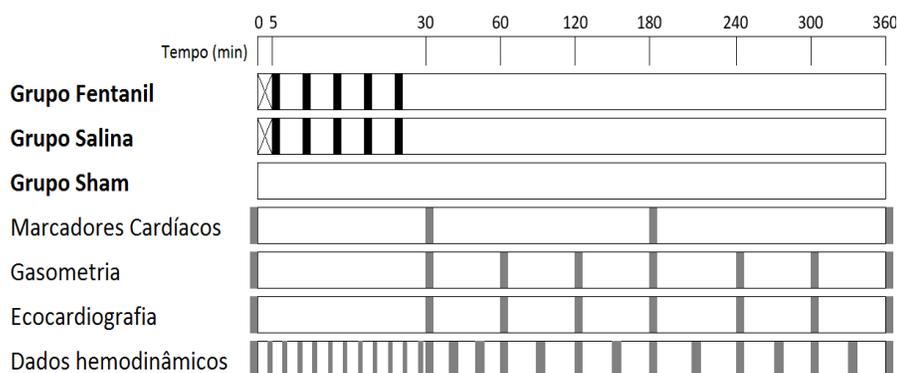


Figura 1 – Delineamento do estudo

Legenda: A marca X indica a administração do fentanil ou soro fisiológico 0,9% em volume-equivalente. As marcas em preto indicam os momentos da infusão de epinefrina. As marcas em cinza indicam os momentos da coleta de dados.

Ao final do experimento, os animais foram sacrificados sob plano anestésico profundo com administração intravenosa de 10 ml de cloreto de potássio a 19,1%. Fragmentos da parede ventricular esquerda do miocárdio e dos pulmões foram retirados adequadamente para estudo em microscopia óptica, imuno-histoquímica e microscopia eletrônica.

Em caso de ocorrência de fibrilação ventricular os animais seriam desfibrilados com carga elétrica sequencial de 3-4-6 J/kg (Desfibrilador GE Medical Systems, Responder 2000, Hannover, Germany). Se necessário, os animais receberiam compressões torácicas. O estudo seria interrompido, caso não houvesse retorno da circulação espontânea após 15 min de massagem cardíaca externa e se persistisse a necessidade de desfibrilação (6 J/kg) a cada 5 min. No caso de ocorrência de fibrilação ventricular, o tempo de reanimação seria anotado, número de choques, carga total e o grau de disfunção miocárdica pós-reanimação seriam comparados entre os grupos.

Os detalhes de cada grupo de variáveis estudadas, das técnicas utilizadas e procedimentos adotados nesta pesquisa estão descritos nos tópicos a seguir.

4.3.3 Avaliação hemodinâmica e temperatura

Os parâmetros frequência cardíaca, pressão arterial média, saturação venosa de oxigênio, débito cardíaco, pressão pulmonar média, pressão de oclusão de artéria pulmonar e temperatura foram coletados nos tempos 0, 4, 7, 9, 12, 14, 17, 19, 22, 24, 27, 29, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 e 360 minutos.

A pressão arterial sistêmica foi obtida por mensuração direta através do cateter da artéria femoral acoplado a um transdutor do monitor de pressão arterial invasiva, obtendo-se desta forma, a pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD).

A pressão venosa central e a temperatura central foram obtidas por mensuração direta com o uso de cateter de artéria pulmonar Swan-Ganz 7F.

Para a obtenção da pressão do átrio direito, foi utilizada a via proximal do cateter de artéria pulmonar e a pressão da artéria pulmonar foram obtidas com o manejo da via distal. Após posicionamento adequado do cateter, confirmado pelo aspecto morfológico da curva de pressão obtida, foi realizada a monitorização contínua (Monitor Baxter Edwards Critical-Care Vigilance, EUA) da pressão média de artéria pulmonar (PAPm), da saturação venosa de oxigênio (SvO₂) e do débito cardíaco (DC). Foi realizada e anotada igualmente a pressão média de oclusão da artéria pulmonar (PoAPm) nos tempos determinados acima, junto com os demais parâmetros.

Para os parâmetros hemodinâmicos indiretos, após a captação dos dados hemodinâmicos diretos, foi calculado o índice cardíaco (IC), por meio da seguinte equação:

$$\text{- Índice cardíaco (IC) = Débito cardíaco (DC)/superfície corpórea (L.min}^{-1}\text{.m}^{-2}\text{);}$$

Para o cálculo da superfície corpórea (SC) do porco foi utilizada a equação:

$$SC = K.P^{2/3}, \text{ onde:}$$

K = constante igual a 0,09 para animais acima de 4 kg

P = peso do porco em quilogramas

4.3.4 Avaliação ecocardiográfica

A avaliação ecocardiográfica transesofágica foi realizada nos momentos basal, 30, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos. Foi utilizado o sistema de ultrassonografia (M2410B – Sistema de Ultrassonografia IMAGE POINT HX – Hewlett Packard) com transdutor transesofágico de 7,5/5,0 MHz posicionado sob plano anestésico profundo e mantido transesofágico durante todo experimento.

As imagens ecocardiográficas foram estudadas nas seguintes posições: (a) com o transdutor na região gástrica (dentro do estômago), foram realizados cortes transversais e longitudinais do ventrículo esquerdo; (b) recuando o transdutor até a porção média do coração, avaliaram-se as quatro câmaras do coração; (c) com o transdutor na base do coração, visualizou-se átrio direito e esquerdo, valva aórtica e tronco da artéria pulmonar.

A análise da função ventricular foi realizada por meio da análise quantitativa do ventrículo esquerdo (VE) e direito (VD), seguindo as recomendações da ASE/SCA – American Society of Echocardiography / Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Foram analisadas: a fração de ejeção (FE), o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE), o volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE), área sistólica do ventrículo esquerdo (ASVE), área diastólica do ventrículo esquerdo (ADVE), volume diastólico final do ventrículo direito (VDFVD), área diastólica ventricular direita (ADVD).

4.3.5 Avaliação laboratorial, gasométrica e eletrólitos

As coletas sanguíneas (3 mL) foram realizadas nos tempos 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos para realização de gasometria, eletrólitos e hematócrito. Nos momentos 0, 30, 60, 180 e 360 minutos foram realizadas as dosagens laboratoriais da proteína ligadora de ácidos graxos (HFABP), peptídeo cerebral natriurético (BNP), CK-MB, troponina I e glicemia.

Os valores de hematócrito foram obtidos por meio do sangue coletado na artéria femoral. A amostra foi centrifugada, sendo realizado método manual de análise.

Os valores de CK-MB e troponina I foram obtidos por meio de dosagem específica, método de quimioiluminescência (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA). A glicemia foi mensurada pelo método enzimático (Dimension RXL (Siemens Healthcare, Newark, DE, EUA). Os materiais foram processados no laboratório clínico do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo.

Para o HFABP e BNP, o sangue heparinizado da linha arterial foi centrifugado e o plasma congelado a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ até o momento da dosagem. O material foi analisado no Instituto Genese de Análises Científicas (IgAc) <<http://www.gendiag.com.br>>.

O lactato, pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), pH e bicarbonato plasmático (HCO_3^-), excesso de base (BE), sódio (Na^+) e potássio (K^+) do sangue arterial e venoso: as coletas de sangue venoso misto foram realizadas por meio da extremidade distal do cateter da artéria pulmonar. A coleta de sangue arterial foi realizada pelo cateter de mensuração da pressão arterial direta. As amostras foram coletadas em seringas heparinizadas e as agulhas foram vedadas com tampa de borracha para evitar o contato do sangue com o ar ambiente. Os valores foram

obtidos por meio do analisador automático de gases sanguíneos e eletrólitos (ABL 555, Radiometer America, EUA) presente na sala do experimento.

4.3.6 Avaliação ventilatória

A avaliação ventilatória foi realizada por meio de monitorização contínua dos dados fornecidos diretamente pelo aparelho de anestesia Primus® (Dräger, Lubeck, Alemanha), sendo coletada nos tempos basal (0), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 180, 210, 240, 270, 300, 330 e 360 minutos:

O volume minuto, pressão de pico, pressão de platô, pressão média das vias aéreas, volume inspirado, volume expirado e complacência pulmonar: foram fornecidos continuamente pelo aparelho de anestesia.

A concentração de dióxido de carbono, oxigênio e sevoflurano foram realizados de maneira contínua pelo analisador de gases (Criticare Systems INC, EUA).

4.3.7 Estudo anatomopatológico

Após o período de observação até 360 min, os animais foram sacrificados sob plano anestésico profundo com administração endovenosa de 10 ml de cloreto de potássio a 19,1%. O coração e os pulmões foram retirados em bloco, pesados e perfundidos com paraformaldeído a 4%. Em seguida, fragmentos miocárdicos da parede anterior do ventrículo esquerdo e do lobo médio do pulmão direito foram retirados com intuito de serem avaliados à microscopia óptica, microscopia eletrônica e imunohistoquímica com o apoio do LIM-59 na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para análise morfométrica com microscopia óptica, foram avaliados fragmentos do lobo médio do pulmão direito provenientes dos animais dos três grupos de estudo. As amostras pulmonares foram lavadas em água corrente, desidratadas em gradiente alcoólico (95° e 100°), diafanizadas em xilol e montadas com lamínula e entellan para análise microscópica. Foram utilizados os preparados histológicos corados pelo método da hematoxilina-eosina. O estudo foi realizado com auxílio do programa de análises de imagens digitais Image Pro-Plus (Media Cybernetics, USA) acoplado a um microscópio de luz Nikon Opitphot.

A área ocupada pelo parênquima pulmonar nas lâminas foi avaliada quantitativamente. Em cada corte histológico foram obtidas imagens digitais de 10 campos aleatórios percorrendo toda a extensão do tecido representada, através do programa Image Pro-Plus (Media Cybernetics, Bethesda, MD, EUA) com auxílio do microscópio de luz com aumento de 400 vezes (objetiva 40x e ocular 10x). Para a análise utilizou-se a ferramenta do programa de marcação e cálculo da área ocupada pelo parênquima.

A microscopia eletrônica avaliou o grau de comprometimento da ultraestrutura da fibra miocárdica e do parênquima pulmonar. Foram selecionados três porcos de cada grupo, por meio de sorteio aleatório com envelopes opacos fechados, realizado por um pesquisador independente. Fragmentos miocárdicos da parede anterior do ventrículo esquerdo e do lobo médio do pulmão direito foram coletados dos três grupos de estudo dos porcos sorteados. Cada fragmento foi entregue diretamente para o laboratório de microscopia eletrônica da faculdade de medicina da Universidade de São Paulo.

Em seguida, o material utilizado na obtenção de preparações para microscopia eletrônica foi processado segundo a rotina do Laboratório de Biologia Celular (LIM 59) da Faculdade de Medicina da USP. Pequenos fragmentos representativos do coração e

pulmão, foram fixados em solução de ácido tânico 1% dissolvido em glutaraldeído 2,0% em tampão fosfato 0,15M, pH 7,2, por 2 horas. A seguir, foram pós-fixados em solução de tetróxido de ósmio 1% em salina e contrastados em solução de acetato de uranila 0,5% em salina, por 12 horas e incluído em resina Araldite. Foram obtidos cortes ultrafinos (de 70nm) em ultramicrotomo Reichert, submetidos à contrastação dupla por acetato de uranila 2% e por citrato de chumbo 0,5%.

Os cortes foram estudados em microscópio eletrônico de transmissão Jeol 1010 JEOL1010 (JEOL, Tokyo, Japão). Os achados ultraestruturais do material foram analisados qualitativamente pela microscopia eletrônica. Os pesquisadores foram cegos quanto ao grupo de cada lâmina por codificação das mesmas, sendo revelado somente após o término da análise de todas as amostras. Foram utilizados como parâmetros para avaliação, sinais de lesão ultraestrutural à microscopia eletrônica, como degeneração mitocondrial, edema mitocondrial, edema nuclear, degeneração nuclear, degeneração miofibrilar, degeneração sarcoplasmática, lesão da ultraestrutura citoplasmática, das junções intercelulares, presença de hemácias extravasculares e lesões estruturais teciduais.

Para a imuno-histoquímica, foram separadas amostras teciduais cardíacas e pulmonares de todos os 26 espécimes do estudo. Tais fragmentos foram imediatamente fixados em paraformaldeído 4% em tampão fosfato pH 7,0, por 24 horas. Após esta etapa foram desidratados em gradiente alcoólico (70° a 100°), diafanizados em xilol e emblocados em parafina. Dos blocos contendo os fragmentos foram obtidos cortes de 3µm em micrótomo para a realização de estudos morfológicos imuno-histoquímicos. Os marcadores de lesão celular aguda e apoptose utilizados foram a caspase-3 e o TUNEL (marcação de núcleos com quebra de DNA padrão apoptose). Os materiais das amostras foram recolhidos em lâminas silanizadas.

A desparafinização deu-se em banho de xilol a quente, em estufa a 60 °C – 65 °C, durante 20 minutos e 3 banhos de xilol frio, por 1 minuto em cada. A hidratação deu-se por banhos em álcool 95° e 70° por 1 minuto e lavagem em água corrente e depois em água deionizada. A peroxidase endógena foi inibida com banhos em água oxigenada 10 volumes durante 5 minutos (5 vezes). A seguir, os cortes histológicos foram lavados em água corrente, em água deionizada e em PBS. As reações inespecíficas foram bloqueadas por meio de banho de leite desnatado 6% por 30 minutos.

As lâminas foram incubadas, em câmara úmida, por 18 horas, com anticorpo primário previamente titulado em albumina bovina 5%, após lavagem em PBS, os cortes histológicos foram incubados com anticorpo secundário biotilado (Vector IgG-goat) durante 1 hora, a 37 °C. A seguir, foram lavados em PBS, deu-se a incubação com o complexo conjugado a peroxidase (Dako L120SAB+) e, finalmente, a reação foi revelada com diaminobenzidina (DAB) por 5 minutos.

Os núcleos foram evidenciados por contracoloração com hematoxilina. Após desidratação em série alcoólica crescente e diafanização em xilol, as lâminas foram examinadas em microscópio de luz.

Para a caspase-3 policlonal IgG (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EUA) e para o ensaio de marcação com TUNEL (In Situ Cell Death Detection Kit, Roche, Alemanha), foi realizada análise de 20 campos por imagem digital de cada lâmina histológica preparada, sob magnificação 400x (40x e 10x na ocular). O pesquisador foi cego quanto à codificação das lâminas e seus grupos. Para a caspase-3 a captação de coloração nuclear marrom, foi considerada positiva para apoptose. Para o ensaio com TUNEL, as células com núcleo marcado com coloração enegrecida foram consideradas em apoptose. O número de células positivas foi contado e dividido pela área total usando o programa ImageJ 1.47v (National Institutes of Health, Bethesda, MD, EUA).

4.4 Análise estatística

Para cálculo do tamanho da amostra, considerou-se como desfecho primário o marcador cardíaco troponina I em ng.ml^{-1} . De acordo com a literatura, os níveis de troponina I após injúria cardíaca, com uso de morfina como agente promotor de condicionamento, foi de $103,3 \text{ ng.ml}^{-1}$, em comparação com $255,5 \text{ ng.ml}^{-1}$ do grupo controle(187). Para o poder do teste de 80% teremos:

Desvio-padrão: 50 %

Nível de significância para erro α : 5%

Diferença esperada: 152,2

Teste de hipóteses: bicaudal

Tamanho da amostra calculado: 10 indivíduos por grupo

Programa de estatística utilizado GRAPHPAD 4.0

As variáveis do estudo foram analisadas quanto à normalidade com o teste de Shapiro-Wilk. As características morfométricas foram comparadas por meio da análise de variância simples (ANOVA). As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos Sham, Salina e Fentanil utilizando-se o teste de equações de estimativas generalizadas (GEE) e, quando necessário, seguidas de análise de comparações múltiplas com o uso do pós-teste de Bonferroni (188). Para a descrição dos dados, as variáveis contínuas foram consideradas normais durante todos os tempos do experimento (188, 189). Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$ e o poder de teste de 80%. Todas as análises foram realizadas por meio do programa estatístico SPSS 21.0, módulo avançado de estatística (IBM, Chicago, IL, EUA).

5 RESULTADOS

A amostra selecionada foi composta por 26 animais divididos nos grupos fentanil (10 porcos), salina (10 porcos) e sham (6 porcos). Nenhum dos animais recrutados foi excluído do estudo. Durante o experimento, dois animais (um do grupo fentanil e um do grupo salina) apresentaram atividade elétrica sem pulso (AESP), seguida de parada cardíaca em assistolia e óbito. Os eventos ocorreram após o término da administração das 5 doses de epinefrina, no tempo de estudo entre 40 e 50 minutos. Segue o fluxograma do estudo (Figura 2):

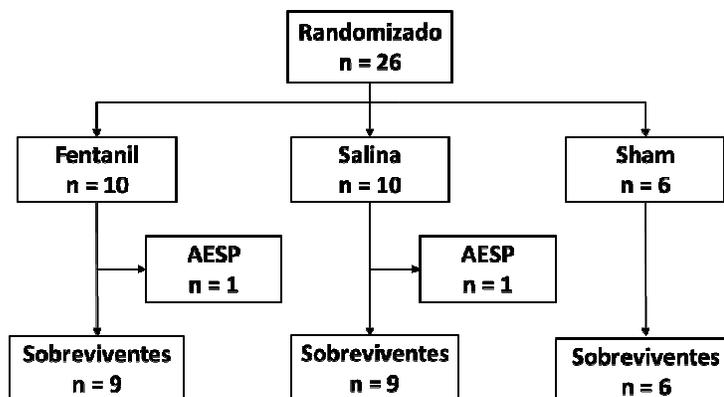


Figura 2 – Fluxograma do estudo. AESP: atividade elétrica sem pulso

5.1 Caracterização da amostra

Os dados referentes às médias e desvios-padrão de peso e área de superfície corpórea dos porcos dos grupos sham, salina e fentanil encontram-se na Tabela 1. O teste de normalidade da amostra e a comparação estatística entre os grupos estão, respectivamente, nas Tabelas 2 e 3. Os dados individuais encontram-se no Quadro I do apêndice.

Os grupos foram comparáveis em relação ao peso e área de superfície corpórea, sem diferença estatisticamente significativa entre eles.

Tabela 1 – Caracterização quanto ao Peso e Área de superfície corpórea (média \pm DP)

	Peso (kg)	ASC (m ²)
Sham	26,05 \pm 1,48	0,79 \pm 0,3
Fentanil	25,07 \pm 2,82	0,77 \pm 0,06
Salina	26,9 \pm 2,83	0,88 \pm 0,06

Tabela 2 – Teste de normalidade (p)

Shapiro-Wilk	Peso (kg)	ASC (m ²)
Sham	0,717	0,846
Fentanil	0,946	0,941
Salina	0,735	0,887

Tabela 3 – Análise estatística

ANOVA	p
Peso (kg)	0,308
ASC (m²)	0,317

5.2 Avaliação específica por variáveis

Os dados apresentados estão caracterizados como média \pm DP. A análise estatística global com GEE está representada pela comparação entre grupos, entre momentos e pela interação grupo *versus* momento. Os momentos com significância estatística nos pós-testes, para a comparação aos pares entre cada grupo, foram assinalados nas tabelas descritivas de cada variável do estudo. Os grupos com significância estatística nos pós-testes, para a comparação aos pares entre os momentos, foram descritos e discriminados para cada variável, quando necessário.

5.2.1 Variáveis hemodinâmicas

Devido ao longo tempo de duração do experimento e à variação não uniforme dos tempos estudados, as variáveis hemodinâmicas foram representadas em dois gráficos. O primeiro representa os 60 minutos iniciais do estudo com maior detalhamento dos dados, principalmente nos primeiros 30 minutos (período de intervenção com epinefrina). O segundo gráfico demonstra o período completo do estudo.

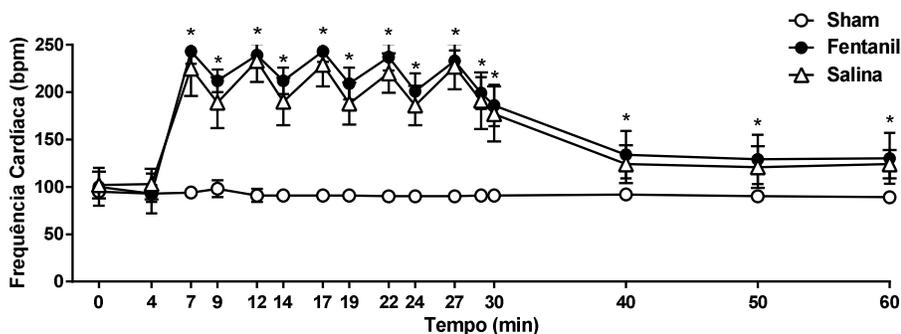
5.2.1.1 Frequência cardíaca

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da frequência cardíaca, em bpm, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 4 e nas Figuras 3 e 4 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro II do apêndice.

Tabela 4 – Frequência cardíaca (média ± DP)

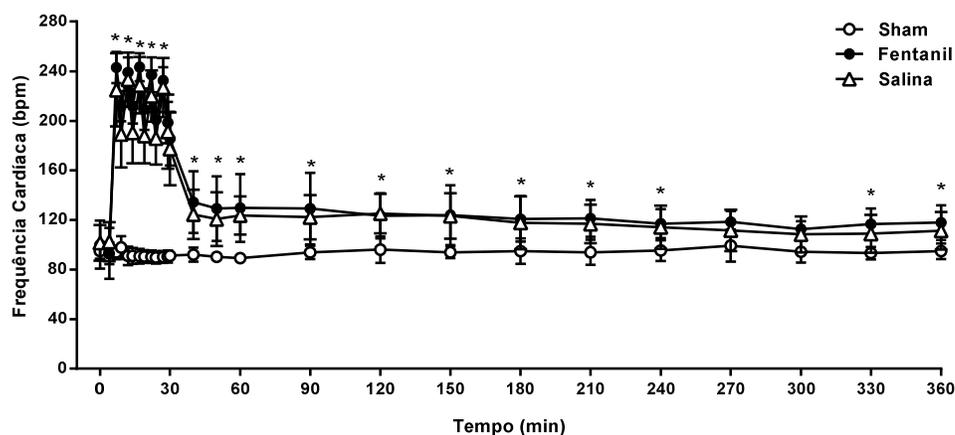
	Sham	Fentanil	Salina
Basal	95 ± 6	100 ± 20	102 ± 14
4 min	93 ± 9	93 ± 21	103 ± 16
7 min	94 ± 5	243 ± 13 ¹	225 ± 29 ¹
9 min	98 ± 9	212 ± 12 ¹	189 ± 27 ¹
12 min	91 ± 7	239 ± 12 ¹	233 ± 22 ¹
14 min	91 ± 6	212 ± 14 ¹	190 ± 25 ¹
17 min	91 ± 6	243 ± 11 ¹	229 ± 23 ¹
19 min	91 ± 5	209 ± 17 ¹	188 ± 22 ¹
22 min	90 ± 5	237 ± 14 ¹	220 ± 21 ¹
24 min	90 ± 5	201 ± 19 ¹	186 ± 21 ¹
27 min	90 ± 5	233 ± 11 ¹	227 ± 24 ¹
29 min	91 ± 5	199 ± 17 ¹	191 ± 30 ¹
30 min	91 ± 4	186 ± 22 ¹	177 ± 29 ¹
40 min	92 ± 6	134 ± 25 ¹	124 ± 20 ¹
50 min	90 ± 4	129 ± 26 ¹	121 ± 22 ¹
60 min	89 ± 4	130 ± 27 ¹	124 ± 15 ¹
90 min	94 ± 5	129 ± 29 ¹	122 ± 18 ¹
120 min	96 ± 11	123 ± 18 ¹	125 ± 16 ¹
150 min	94 ± 5	124 ± 24 ¹	123 ± 19 ¹
180 min	95 ± 10	121 ± 18 ¹	118 ± 21 ¹
210 min	94 ± 10	121 ± 15 ¹	117 ± 16 ¹
240 min	95 ± 8	117 ± 12 ¹	114 ± 18 ¹
270 min	99 ± 13	118 ± 9	112 ± 17
300 min	97 ± 10	113 ± 7	108 ± 15
330 min	93 ± 5	117 ± 13 ¹	109 ± 15 ¹
360 min	95 ± 6	118 ± 14 ¹	111 ± 15 ¹

¹p<0,05 diferença estatisticamente significativa *versus* o grupo Sham.



* p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 3 – Representação gráfica da frequência cardíaca ao longo do tempo (média ± DP)



* $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 4 – Representação gráfica da frequência cardíaca ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	<0,001
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil, $p < 0,05$ nos tempos de 7 a 360, em relação aos valores basais. Para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos 7 a 180 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

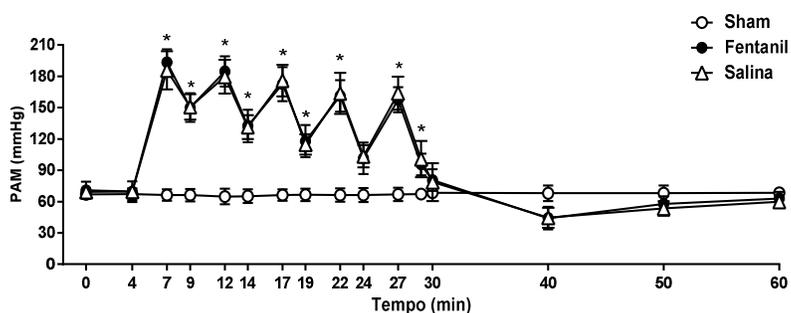
5.2.1.2 Pressão arterial média

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pressão arterial média, em mmHg, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 5 e nas Figuras 5 e 6 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro III do apêndice.

Tabela 5 – Pressão arterial média (média \pm DP)

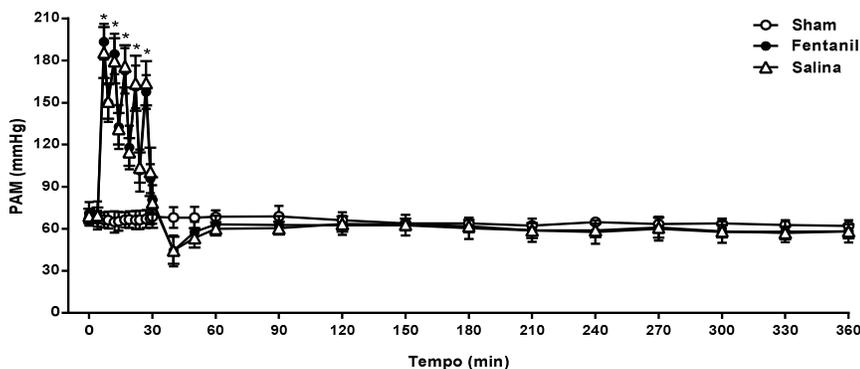
	Sham	Fentanil	Salina
Basal	67 \pm 5	71 \pm 8	69 \pm 5
4 min	67 \pm 6	70 \pm 10	70 \pm 6
7 min	66 \pm 5	193 \pm 13	186 \pm 18
9 min	66 \pm 6	150 \pm 14 ¹	151 \pm 12 ¹
12 min	65 \pm 8	185 \pm 15 ¹	180 \pm 16 ¹
14 min	65 \pm 7	133 \pm 16 ¹	131 \pm 11 ¹
17 min	66 \pm 5	173 \pm 16 ¹	176 \pm 15 ¹
19 min	67 \pm 6	118 \pm 16 ¹	115 \pm 10 ¹
22 min	66 \pm 6	161 \pm 15 ¹	164 \pm 20 ¹
24 min	66 \pm 7	102 \pm 15	104 \pm 11
27 min	67 \pm 6	158 \pm 12 ¹	164 \pm 16 ¹
29 min	67 \pm 4	96 \pm 10 ¹	101 \pm 17 ¹
30 min	69 \pm 5	81 \pm 10	79 \pm 18
40 min	68 \pm 7	44 \pm 11	45 \pm 10
50 min	68 \pm 8	58 \pm 7	53 \pm 7
60 min	69 \pm 5	63 \pm 6	60 \pm 5
90 min	69 \pm 8	63 \pm 6	60 \pm 5
120 min	66 \pm 6	62 \pm 7	63 \pm 6
150 min	64 \pm 3	63 \pm 7	63 \pm 4
180 min	64 \pm 3	60 \pm 8	62 \pm 4
210 min	62 \pm 3	59 \pm 8	59 \pm 5
240 min	65 \pm 2	58 \pm 8	59 \pm 5
270 min	63 \pm 4	60 \pm 9	61 \pm 7
300 min	64 \pm 4	58 \pm 8	58 \pm 4
330 min	63 \pm 4	58 \pm 8	57 \pm 5
360 min	62 \pm 2	58 \pm 8	58 \pm 5

¹p<0,05 diferença estatisticamente significativa *versus* o grupo Sham.



* p<0,05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 5 – Representação gráfica da pressão arterial média ao longo do tempo (média \pm DP)



* $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 6 – Representação gráfica da pressão arterial média ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	<0,001
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil, $p < 0,05$ nos tempos de 7 a 30 minutos, em relação aos valores basais. Para o grupo salina $p < 0,05$ nos tempos 7 a 29 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

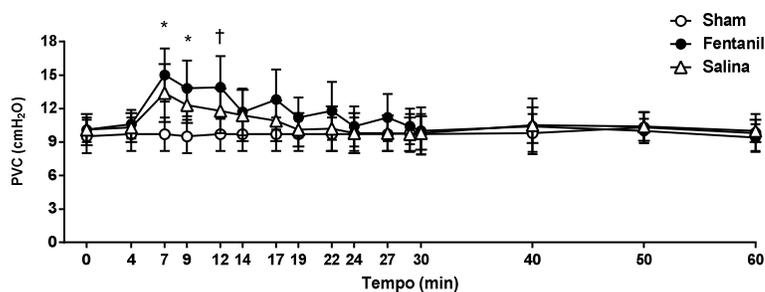
5.2.1.3 Pressão venosa central

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pressão venosa central, em mmHg, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 6 e nas Figuras 7 e 8 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro IV do apêndice.

Tabela 6. Pressão venosa central (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	9,5 \pm 1,5	10,1 \pm 1,1	10,1 \pm 1,4
4 min	9,7 \pm 1,5	10,6 \pm 1,3	10,3 \pm 1,3
7 min	9,7 \pm 1,5	15,0 \pm 2,4 ¹	13,4 \pm 2,6 ¹
9 min	9,5 \pm 1,5	13,8 \pm 2,5 ¹	12,3 \pm 1,6
12 min	9,7 \pm 1,5	13,9 \pm 2,8 ¹	11,8 \pm 2,0
14 min	9,7 \pm 1,5	11,7 \pm 2,1	11,4 \pm 2,3
17 min	9,7 \pm 1,5	12,8 \pm 2,7	10,9 \pm 1,8
19 min	9,7 \pm 1,5	11,2 \pm 1,8	10,1 \pm 1,5
22 min	9,7 \pm 1,5	11,8 \pm 2,6	10,2 \pm 2
24 min	9,7 \pm 1,5	10,4 \pm 1,8	9,8 \pm 1,8
27 min	9,7 \pm 1,5	11,2 \pm 2,1	9,8 \pm 1,6
29 min	9,8 \pm 1,7	10,4 \pm 1,6	9,7 \pm 1,5
30 min	9,7 \pm 1,8	10,0 \pm 2,1	9,8 \pm 1,5
40 min	9,8 \pm 1,7	10,4 \pm 2,5	10,5 \pm 1,6
50 min	10,3 \pm 1,4	10,0 \pm 1,1	10,4 \pm 1,3
60 min	9,8 \pm 1,7	9,4 \pm 1,2	10,0 \pm 1,0
90 min	9,8 \pm 1,7	9,6 \pm 1,1	10,1 \pm 0,8
120 min	9,8 \pm 1,7	10,0 \pm 1,1	10,1 \pm 1,2
150 min	10,0 \pm 1,5	10,0 \pm 1,1	10,4 \pm 1,4
180 min	10,3 \pm 1,9	10,0 \pm 1,1	10,3 \pm 1,3
210 min	9,8 \pm 1,6	9,8 \pm 1,1	10,3 \pm 1,3
240 min	10,2 \pm 1,8	10,2 \pm 1,6	10,7 \pm 1,1
270 min	9,7 \pm 2,0	10,3 \pm 1,2	11,0 \pm 1,7
300 min	10,3 \pm 2,0	10,3 \pm 1,2	11,4 \pm 1,4
330 min	10,3 \pm 1,5	9,9 \pm 1,5	11,2 \pm 1,2
360 min	10,2 \pm 1,5	10,8 \pm 2,2	11,0 \pm 1,1

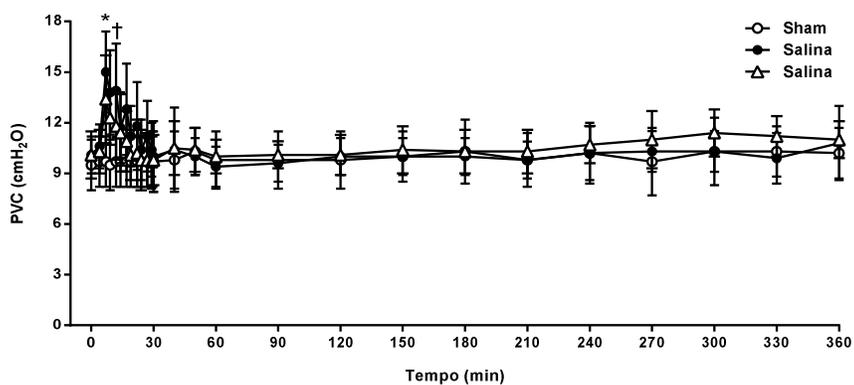
¹p<0,05 diferença estatisticamente significativa *versus* o grupo Sham.



* p<0,05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

† p<0,05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Fentanil.

Figura 7 – Representação gráfica da pressão venosa central ao longo do tempo (média \pm DP)



* $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

† $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Fentanil.

Figura 8 – Representação gráfica da pressão venosa central ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,174
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil, $p < 0,05$ nos tempos de 7 a 12 minutos, em relação aos níveis basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham, ou dentro do grupo salina.

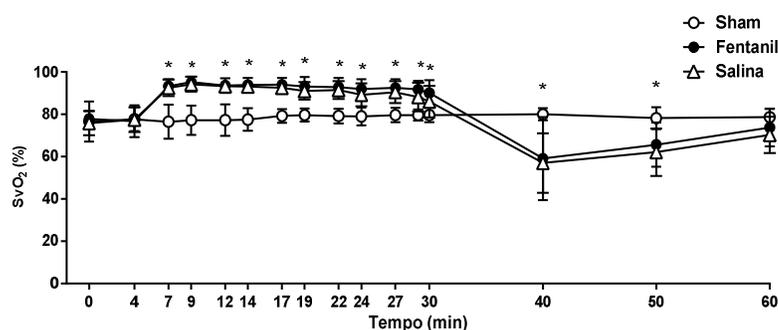
5.2.1.4 Saturação venosa de oxigênio

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da saturação venosa central de oxigênio, em percentual, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 7 e nas Figuras 9 e 10 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro V do apêndice.

Tabela 7 – Saturação venosa de oxigênio (média ± DP)

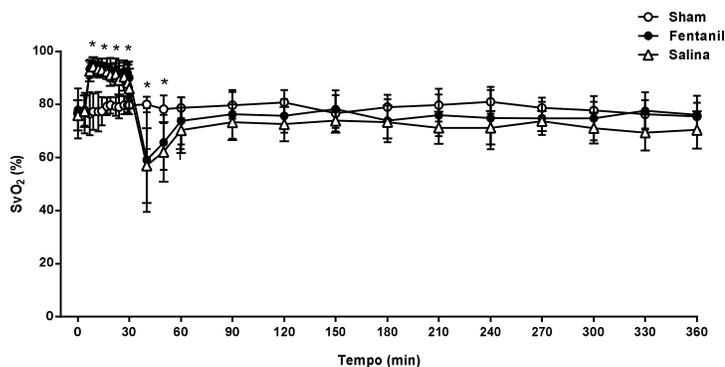
	Sham	Fentanil	Salina
Basal	76,6 ± 9,4	77,9 ± 3,7	75,9 ± 5,7
4 min	77,7 ± 5,7	76,8 ± 7,6	77,5 ± 5,9
7 min	76,5 ± 8,1	93,4 ± 3,4 ¹	92,6 ± 3,9 ¹
9 min	77,3 ± 6,9	95,2 ± 2,6 ¹	94,3 ± 3,5 ¹
12 min	77,3 ± 7,5	93,6 ± 3,5 ¹	93,4 ± 2,7 ¹
14 min	77,5 ± 5,4	93,9 ± 3,4 ¹	93,1 ± 2,7 ¹
17 min	79,3 ± 3,3	94,0 ± 3,3 ¹	92,5 ± 2,8 ¹
19 min	79,7 ± 3,1	93,2 ± 4,4 ¹	91,1 ± 4,1 ¹
22 min	79,2 ± 3,5	92,9 ± 4,4 ¹	91,5 ± 4,2 ¹
24 min	79,0 ± 4,3	92,0 ± 4,7 ¹	89,2 ± 5,4 ¹
27 min	79,7 ± 3,4	92,5 ± 4,2 ¹	90,5 ± 5,3 ¹
29 min	79,7 ± 2,7	91,8 ± 4,2 ¹	88,2 ± 6,8 ¹
30 min	79,7 ± 3,4	90,1 ± 6,0 ¹	86,0 ± 7,5 ¹
40 min	80,0 ± 2,9	59,1 ± 19,6	57,0 ± 14,1
50 min	78,2 ± 5,2	65,7 ± 10,4	62,1 ± 11,3
60 min	78,7 ± 4,0	73,8 ± 8,9	70,3 ± 8,6
90 min	79,7 ± 5,0	76,3 ± 9,2	73,3 ± 6,8
120 min	80,8 ± 4,6	75,7 ± 6,3	72,6 ± 6,5
150 min	76,7 ± 6,9	78,2 ± 7,1	73,9 ± 4,5
180 min	79,0 ± 4,6	73,9 ± 8,1	73,4 ± 6,2
210 min	79,8 ± 6,2	75,9 ± 7,9	71,2 ± 6,1
240 min	81,0 ± 4,4	74,9 ± 11,8	71,2 ± 6,3
270 min	78,7 ± 3,9	74,8 ± 6,3	73,7 ± 3,8
300 min	77,7 ± 3,3	74,8 ± 8,3	71,1 ± 5,8
330 min	76,3 ± 5,3	77,6 ± 7,0	69,4 ± 6,8
360 min	75,5 ± 5,2	76,1 ± 7,2	70,4 ± 7,0

¹p<0,05 diferença estatisticamente significativa *versus* o grupo Sham.



* p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 9 – Representação gráfica da saturação venosa de oxigênio ao longo do tempo (média ± DP)



* $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 10 – Representação gráfica da saturação venosa de oxigênio ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,038
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos de 7 a 30 minutos, em relação aos níveis basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

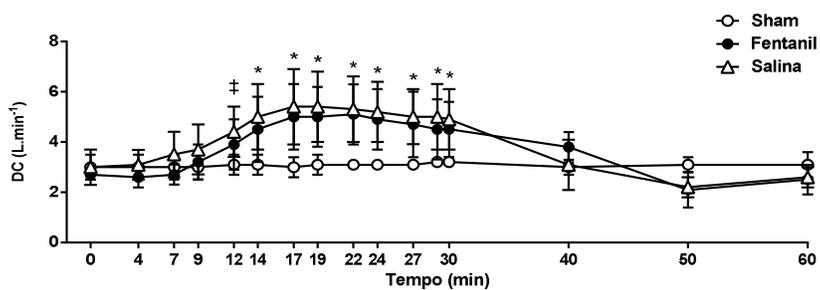
5.2.1.5 Débito cardíaco

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do débito cardíaco, em $L \cdot \text{min}^{-1}$, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 8 e nas Figuras 11 e 12 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro VI do apêndice.

Tabela 8 – Débito cardíaco (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	3,0 \pm 0,5	2,7 \pm 0,2	3,0 \pm 0,7
4 min	3,0 \pm 0,5	2,6 \pm 0,4	3,1 \pm 0,6
7 min	3,0 \pm 0,5	2,7 \pm 0,4	3,5 \pm 0,9
9 min	3,0 \pm 0,5	3,2 \pm 0,7	3,7 \pm 1,0
12 min	3,1 \pm 0,4	3,9 \pm 1,0	4,4 \pm 1,0 ¹
14 min	3,1 \pm 0,4	4,5 \pm 1,3 ¹	5,0 \pm 1,3 ¹
17 min	3,0 \pm 0,4	5,0 \pm 1,3 ¹	5,4 \pm 1,5 ¹
19 min	3,1 \pm 0,4	5,0 \pm 1,2 ¹	5,4 \pm 1,4 ¹
22 min	3,1 \pm 0,2	5,1 \pm 1,2 ¹	5,3 \pm 1,3 ¹
24 min	3,1 \pm 0,2	4,9 \pm 1,2 ¹	5,2 \pm 1,2 ¹
27 min	3,1 \pm 0,2	4,7 \pm 1,3 ¹	5,0 \pm 1,1 ¹
29 min	3,2 \pm 0,2	4,5 \pm 1,2 ¹	5,0 \pm 1,3 ¹
30 min	3,2 \pm 0,2	4,5 \pm 1,1 ¹	4,9 \pm 1,2 ¹
40 min	3,0 \pm 0,3	3,8 \pm 0,6	3,1 \pm 1,0
50 min	3,1 \pm 0,3	2,1 \pm 0,7	2,2 \pm 0,4
60 min	3,1 \pm 0,5	2,5 \pm 0,6	2,6 \pm 0,4
90 min	3,2 \pm 0,5	2,8 \pm 0,7	3,1 \pm 0,5
120 min	3,4 \pm 0,5	2,6 \pm 0,4	3,0 \pm 0,6
150 min	3,3 \pm 0,6	2,8 \pm 0,4	3,0 \pm 0,6
180 min	3,4 \pm 0,5	2,8 \pm 0,5	2,9 \pm 0,5
210 min	3,3 \pm 0,8	2,8 \pm 0,5	2,8 \pm 0,7
240 min	3,3 \pm 0,7	2,8 \pm 0,5	2,8 \pm 0,7
270 min	3,2 \pm 0,7	2,9 \pm 0,4	2,8 \pm 0,6
300 min	3,3 \pm 0,6	2,8 \pm 0,3	2,8 \pm 0,5
330 min	3,1 \pm 0,6	2,8 \pm 0,4	2,7 \pm 0,5
360 min	3,3 \pm 0,6	2,8 \pm 0,4	2,8 \pm 0,6

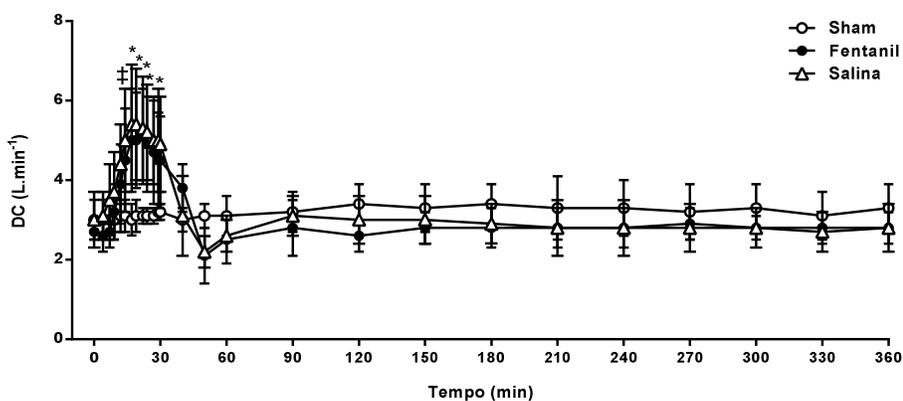
¹p<0,05 diferença estatisticamente significativa versus o grupo Sham.



* $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentaniil.

‡ $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina.

Figura 11 – Representação gráfica do débito cardíaco ao longo do tempo (média \pm DP)



* $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentaniil.

‡ $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina.

Figura 12 – Representação gráfica do débito cardíaco ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,042
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentaniil e para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos de 14 a 30 minutos, em relação aos níveis basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

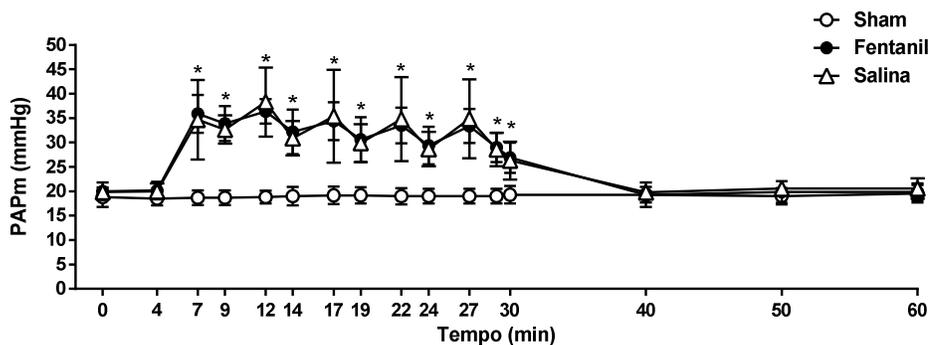
5.2.1.6 Pressão média de artéria pulmonar

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pressão média de artéria pulmonar, em mmHg, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 9 e nas Figuras 13 e 14 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro VII do apêndice.

Tabela 9. Pressão média de artéria pulmonar (média \pm DP)

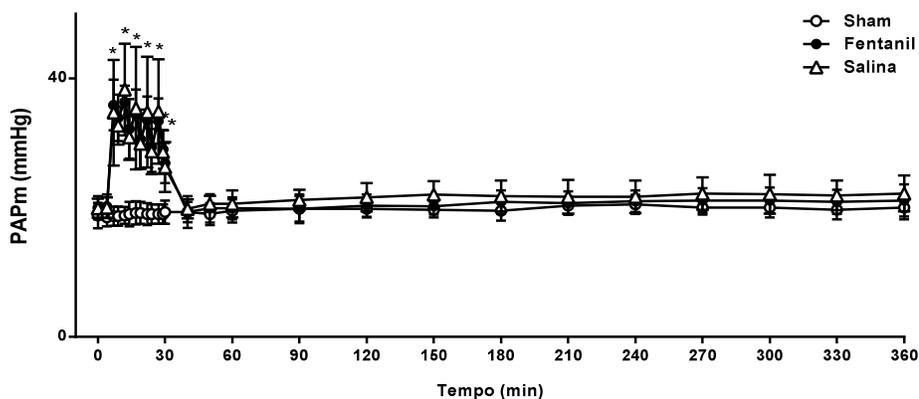
	Sham	Fentanil	Salina
Basal	18,8 \pm 2,0	20,0 \pm 1,8	19,9 \pm 1,5
4 min	18,5 \pm 1,4	20,2 \pm 1,8	20,0 \pm 1,6
7 min	18,7 \pm 1,5	35,9 \pm 3,9 ¹	34,7 \pm 8,2 ¹
9 min	18,7 \pm 1,5	33,9 \pm 3,6 ¹	32,7 \pm 2,9 ¹
12 min	18,8 \pm 1,3	36,4 \pm 2,5 ¹	38,3 \pm 7,1 ¹
14 min	19,0 \pm 1,9	32,2 \pm 4,6 ¹	30,9 \pm 3,5 ¹
17 min	19,2 \pm 1,8	34,4 \pm 3,9 ¹	35,4 \pm 9,5 ¹
19 min	19,2 \pm 1,7	30,6 \pm 4,6 ¹	29,9 \pm 3,9 ¹
22 min	19,0 \pm 1,7	33,5 \pm 3,7 ¹	34,8 \pm 8,6 ¹
24 min	19,0 \pm 1,5	29,4 \pm 3,9 ¹	28,7 \pm 3,5 ¹
27 min	19,0 \pm 1,5	33,4 \pm 3,5 ¹	34,9 \pm 8,1 ¹
29 min	19,0 \pm 1,5	29,0 \pm 3,0 ¹	28,6 \pm 3,4 ¹
30 min	19,3 \pm 1,8	26,9 \pm 3,1 ¹	26,3 \pm 3,9 ¹
40 min	19,3 \pm 1,6	19,3 \pm 2,5	19,8 \pm 1,5
50 min	19,0 \pm 1,7	19,9 \pm 2,2	20,6 \pm 1,3
60 min	19,5 \pm 1,8	19,9 \pm 1,7	20,6 \pm 2,1
90 min	19,8 \pm 2,2	19,8 \pm 2,0	21,2 \pm 1,6
120 min	19,8 \pm 1,3	20,3 \pm 1,7	21,6 \pm 2,2
150 min	19,7 \pm 1,2	20,2 \pm 1,3	22,0 \pm 2,1
180 min	19,5 \pm 1,5	20,9 \pm 1,8	21,8 \pm 2,4
210 min	20,3 \pm 1,4	20,7 \pm 1,8	21,7 \pm 2,6
240 min	20,5 \pm 1,5	21,0 \pm 1,7	21,7 \pm 2,5
270 min	20,0 \pm 1,1	21,1 \pm 1,9	22,2 \pm 2,5
300 min	20,0 \pm 1,5	21,1 \pm 2,0	22,1 \pm 3,0
330 min	19,7 \pm 1,5	20,9 \pm 1,9	21,9 \pm 2,3
360 min	20,0 \pm 1,8	21,1 \pm 2,5	22,2 \pm 2,8

¹p<0,05 diferença estatisticamente significativa *versus* o grupo Sham.



* $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 13 – Representação gráfica da pressão média de artéria pulmonar ao longo do tempo (média \pm DP)



* $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 14 – Representação gráfica da pressão média de artéria pulmonar ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	<0,001
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos de 7 a 29 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

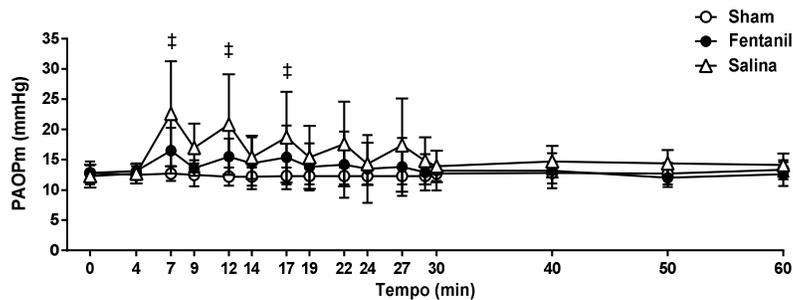
5.2.1.7 Pressão média de artéria pulmonar ocluída

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pressão média de artéria pulmonar ocluída, em mmHg, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 10 e nas Figuras 15 e 16 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro VIII do apêndice.

Tabela 10 – Pressão média de artéria pulmonar ocluída (média \pm DP)

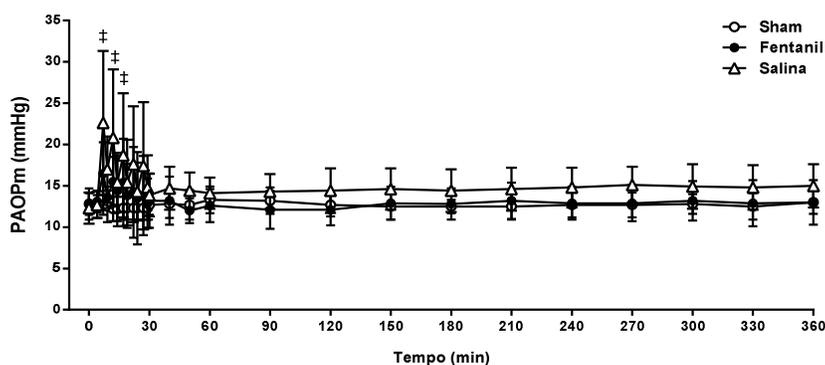
	Sham	Fentanil	Salina
Basal	12,8 \pm 1,9	12,8 \pm 1,3	12,3 \pm 1,9
4 min	12,5 \pm 1,4	13,1 \pm 1,3	12,7 \pm 1,6
7 min	12,7 \pm 1,2	16,5 \pm 3,8	22,6 \pm 8,7 ¹
9 min	12,5 \pm 1,9	13,6 \pm 1,3	17,0 \pm 4,0
12 min	12,2 \pm 1,5	15,5 \pm 3,0	20,8 \pm 8,3 ¹
14 min	12,2 \pm 1,5	14,4 \pm 4,3	15,4 \pm 3,6
17 min	12,3 \pm 1,4	15,4 \pm 5,3	18,7 \pm 7,5 ¹
19 min	12,3 \pm 1,4	13,8 \pm 3,9	15,4 \pm 5,2
22 min	12,3 \pm 1,4	14,2 \pm 5,5	17,6 \pm 7,0
24 min	12,3 \pm 1,4	13,5 \pm 5,6	14,3 \pm 3,5
27 min	12,3 \pm 1,4	13,8 \pm 4,8	17,4 \pm 7,7
29 min	12,3 \pm 1,4	12,9 \pm 3,0	14,8 \pm 3,9
30 min	12,7 \pm 1,2	13,2 \pm 3,3	13,9 \pm 2,6
40 min	12,8 \pm 1,7	13,2 \pm 2,9	14,7 \pm 2,6
50 min	12,7 \pm 1,8	12,0 \pm 1,5	14,4 \pm 2,2
60 min	13,3 \pm 1,6	12,6 \pm 2,0	14,1 \pm 1,9
90 min	13,2 \pm 1,6	12,1 \pm 2,3	14,3 \pm 2,1
120 min	12,7 \pm 1,4	12,1 \pm 1,9	14,4 \pm 2,7
150 min	12,5 \pm 1,6	12,9 \pm 2,0	14,6 \pm 2,5
180 min	12,5 \pm 0,8	12,8 \pm 1,9	14,4 \pm 2,6
210 min	12,5 \pm 1,6	13,2 \pm 2,2	14,6 \pm 2,6
240 min	12,7 \pm 1,5	12,9 \pm 2,0	14,8 \pm 2,4
270 min	12,7 \pm 1,5	12,9 \pm 2,2	15,1 \pm 2,2
300 min	12,8 \pm 1,2	13,2 \pm 2,4	14,9 \pm 2,7
330 min	12,5 \pm 1,6	12,9 \pm 2,8	14,8 \pm 2,7
360 min	13,0 \pm 1,4	13,0 \pm 2,7	15,0 \pm 2,6

¹p<0,05 diferença estatisticamente significativa *versus* o grupo Sham.



‡ $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina.

Figura 15 – Representação gráfica da pressão média de artéria pulmonar ocluída ao longo do tempo (média \pm DP)



‡ $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina.

Figura 16 – Representação gráfica da pressão média de artéria pulmonar ocluída ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,065
Entre Momentos	0,002
Interação Grupo x Momento	0,037

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil, $p < 0,05$ nos tempos de 7, 12 e 17 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham, ou dentro do grupo salina.

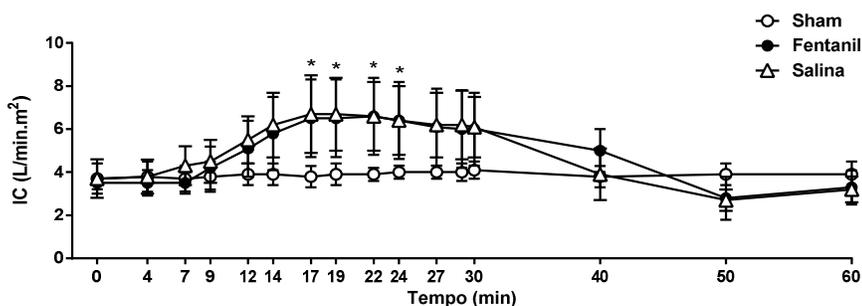
5.2.1.8 Índice cardíaco

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do índice cardíaco, em L/min.m², segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 11 e nas Figuras 17 e 18 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro IX do apêndice.

Tabela 11 – Índice cardíaco (média ± DP)

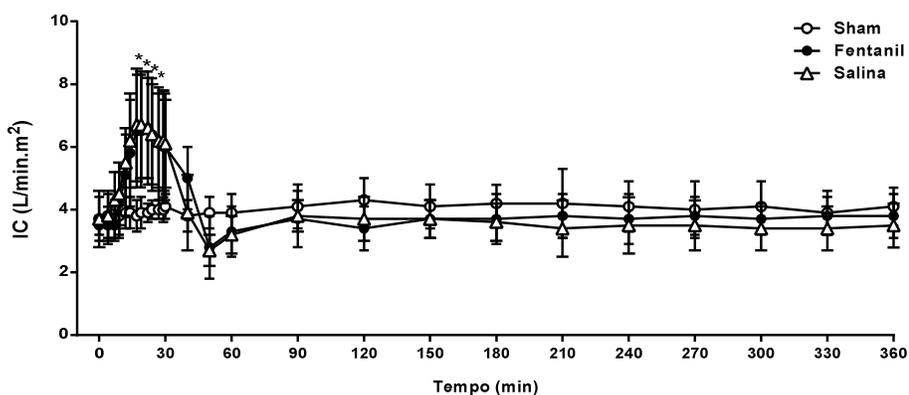
	Sham	Fentanil	Salina
Basal	3,7 ± 0,7	3,5 ± 0,3	3,7 ± 0,9
4 min	3,8 ± 0,7	3,5 ± 0,6	3,8 ± 0,8
7 min	3,7 ± 0,6	3,5 ± 0,5	4,3 ± 0,9
9 min	3,8 ± 0,7	4,2 ± 1,0	4,5 ± 1,0
12 min	3,9 ± 0,5	5,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1
14 min	3,9 ± 0,5	5,8 ± 1,7	6,2 ± 1,5
17 min	3,8 ± 0,5	6,5 ± 1,8 ¹	6,7 ± 1,8 ¹
19 min	3,9 ± 0,5	6,5 ± 1,8 ¹	6,7 ± 1,7 ¹
22 min	3,9 ± 0,3	6,6 ± 1,8 ¹	6,6 ± 1,6 ¹
24 min	4,0 ± 0,3	6,4 ± 1,8 ¹	6,4 ± 1,6 ¹
27 min	4,0 ± 0,3	6,1 ± 1,8	6,2 ± 1,5
29 min	4,0 ± 0,4	6,0 ± 1,8	6,2 ± 1,6
30 min	4,1 ± 0,4	6,0 ± 1,7	6,1 ± 1,4
40 min	3,8 ± 0,5	5,0 ± 1,0	3,9 ± 1,2
50 min	3,9 ± 0,5	2,8 ± 1,0	2,7 ± 0,5
60 min	3,9 ± 0,6	3,3 ± 0,8	3,2 ± 0,6
90 min	4,1 ± 0,7	3,7 ± 0,9	3,8 ± 0,5
120 min	4,3 ± 0,7	3,4 ± 0,7	3,7 ± 0,7
150 min	4,1 ± 0,7	3,7 ± 0,6	3,7 ± 0,6
180 min	4,2 ± 0,6	3,7 ± 0,8	3,6 ± 0,6
210 min	4,2 ± 1,1	3,8 ± 0,7	3,4 ± 0,9
240 min	4,1 ± 0,8	3,7 ± 0,8	3,5 ± 0,9
270 min	4,0 ± 0,9	3,8 ± 0,6	3,5 ± 0,8
300 min	4,1 ± 0,8	3,7 ± 0,5	3,4 ± 0,7
330 min	3,9 ± 0,7	3,8 ± 0,6	3,4 ± 0,7
360 min	4,1 ± 0,6	3,8 ± 0,7	3,5 ± 0,7

¹p<0,05 diferença estatisticamente significativa *versus* o grupo Sham.



* $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 17 – Representação gráfica do índice cardíaco ao longo do tempo (média \pm DP)



* $p < 0.05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 18 – Representação gráfica do índice cardíaco ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,048
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos de 12 a 30 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.3.1 Biomarcadores cardíacos

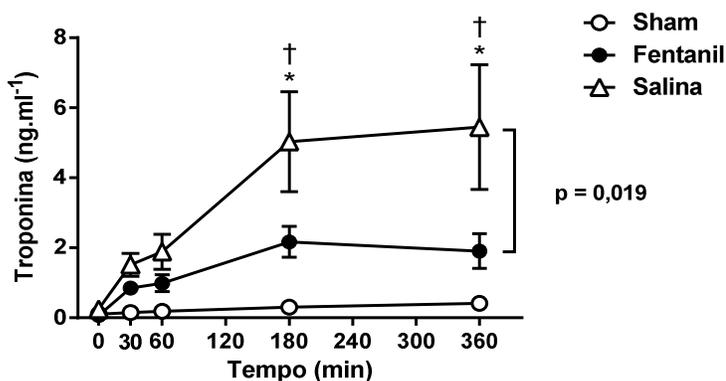
5.3.1.1 Troponina cardíaca I

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da troponina cardíaca I, em $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 12 e na Figura 19. Os dados individuais encontram-se no Quadro X do apêndice.

Tabela 12 – Troponina cardíaca I (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	0,10 \pm 0,11	0,07 \pm 0,06	0,25 \pm 0,41
30 min	0,16 \pm 0,16	0,85 \pm 0,61	1,52 \pm 1,06
60 min	0,19 \pm 0,20	0,99 \pm 0,71	1,89 \pm 1,50
180 min	0,31 \pm 0,36	2,17 \pm 1,31	5,03 \pm 4,28 ^{1,2}
360 min	0,42 \pm 0,50	1,91 \pm 1,47	5,44 \pm 5,35 ^{1,2}

¹ $p < 0,05$ diferença estatisticamente significativa *versus* o grupo Sham. ² $p < 0,05$ diferença estatisticamente significativa *versus* o grupo Fentanil.



* $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina.

† $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Fentanil versus grupo Salina.

Figura 19 – Representação gráfica da troponina cardíaca I ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,007
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	0,001

No pós-teste para o grupo salina *versus* grupo Sham, $p=0,001$ no tempo de 180 minutos e $p<0,001$ no tempo de 360 minutos. Na comparação do grupo salina *versus* o grupo fentanil, $p<0,024$ no tempo de 180 minutos e $p=0,019$ no tempo de 360 minutos.

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, $p<0,001$ nos tempos 180 e 360 minutos, em relação aos valores basais de troponina I. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.3.1.2 CK-MB

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da CK-MB, em $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 13 e na Figura 20 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XI do apêndice.

Tabela 13 – CK-MB (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	6,2 \pm 3,4	3,3 \pm 1,2	6,1 \pm 5,3
30 min	5,8 \pm 3,8	3,9 \pm 1,8	6,8 \pm 5,3
60 min	5,7 \pm 3,2	3,9 \pm 1,5	7,0 \pm 5,3
180 min	5,7 \pm 3,4	4,0 \pm 1,6	7,8 \pm 5,6
360 min	5,4 \pm 2,8	4,1 \pm 1,4	8,0 \pm 5,4

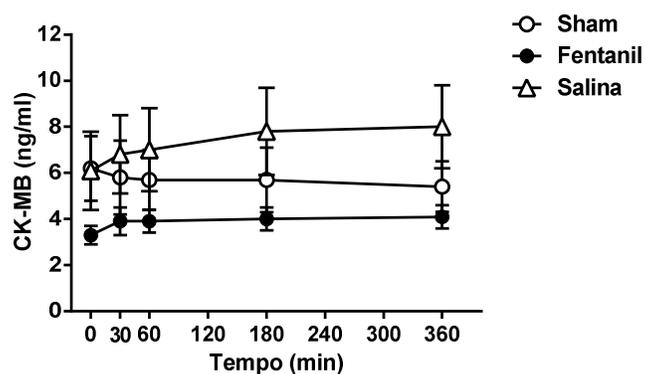


Figura 20 – Representação gráfica da CK-MB ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,183
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	0,235

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo sham, fentanil e salina, $p < 0,05$ nos tempos de 30 a 360 minutos, em relação aos valores basais.

5.3.1.3 CPK

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da CPK, em U,L⁻¹, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 14 e na Figura 21 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XII do apêndice.

Tabela 14 – CPK (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	887,8 ± 419,0	441,3 ± 113,3	620,9 ± 266,2
30 min	912,3 ± 434,7	568,3 ± 125,3	767,9 ± 221,8
60 min	908,2 ± 443,4	512,0 ± 136,8	721,0 ± 210,6
180 min	860,0 ± 425,5	515,7 ± 158,2	704,1 ± 207,1
360 min	888,8 ± 449,6	537,3 ± 225,3	685,1 ± 217,0

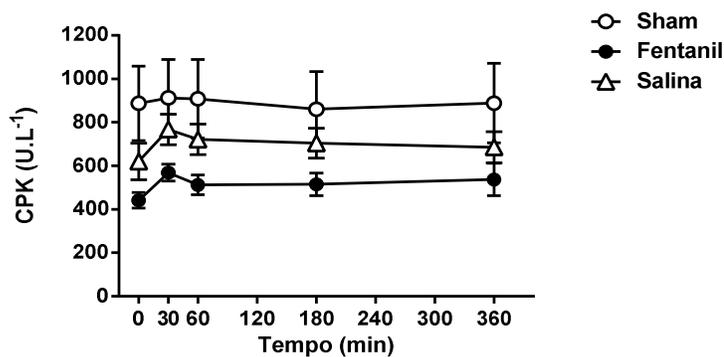


Figura 21 – Representação gráfica da CPK ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,063
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	0,075

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos de 30 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.3.1.4 FABP

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do FABP, em $\text{ng}\cdot\text{dl}^{-1}$, segundo grupos e tempos encontram-se na tabela 15 e nas figuras 22, 23 e 24 a seguir. Os dados individuais encontram-se no quadro XIII do apêndice.

Tabela 15 – FABP [mediana (1° quartil-3° quartil)]

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	0,53 (0,06-6,3)	1,63 (0,23-5,2)	0,16 (0,00-2,69)
30 min	0,36 (0,11-1,9)	1,54 (0,39-2,72)	0,71 (0,11-1,26)
60 min	0,81 (0,22-3,58)	0,59 (0,25-2,09)	0,61 (0,44-1,48)
180 min	0,47 (0,17-4,88)	1,94 (0,99-5,42)	0,76 (0,00-1,23)
360 min	0,47 (0,05-0,96)	0,72 (0,00-1,33)	0,18 (0,00-0,75)

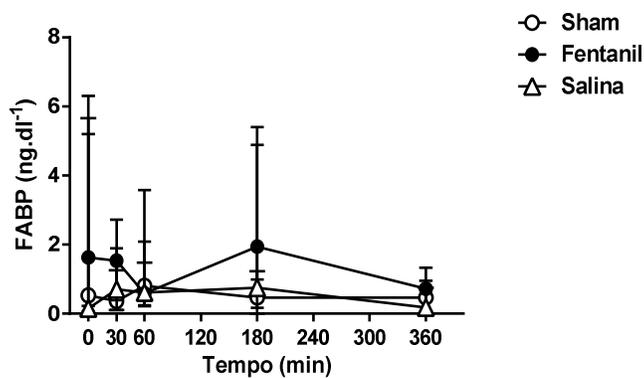


Figura 22 – Representação gráfica do FABP ao longo do tempo (mediana \pm limites superior e inferior)

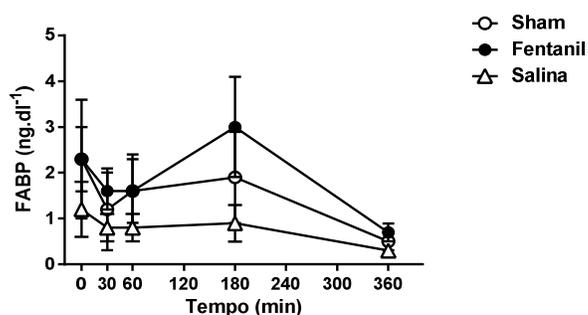


Figura 23 – Representação gráfica do FABP ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

	Shapiro-Wilk	p
Sham		0,010
Fentanil		0,043
Salina		0,001

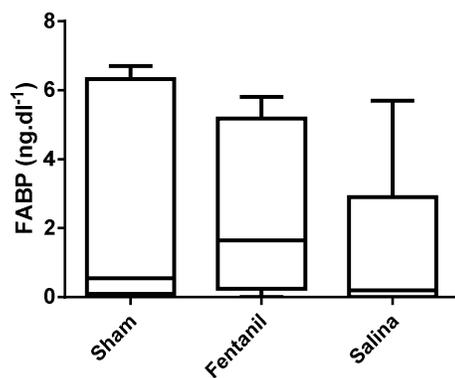


Figura 24 – Representação gráfica da distribuição da amostra para o tempo basal do FABP

	GEE	p
Entre Grupos		0,096
Entre Momentos		0,011
Interação Grupo x Momento		0,897

Na comparação entre momentos do pós-teste, não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro dos grupos sham, fentanil e salina.

5.3.1.5 BNP

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do BNP, em $\text{pg}\cdot\text{dl}^{-1}$, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 16 e nas Figuras 25, 26 e 27 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XIV do apêndice.

Tabela 16 – BNP [mediana (1º quartil-3º quartil)]

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	8,93 (8,40-15,60)	9,67 (8,39-20,58)	8,23 (5,91-15,3)
30 min	9,85 (8,90-15,71)	9,50 (8,31-16,55)	10,46 (7,9-12,87)
60 min	8,73 (8,13-16,13)	10,62 (8,23-25,90)	8,96 (7,60-8,96)
180 min	8,11 (6,77-26,94)	9,68 (8,91-19,41)	8,20 (6,41-11,20)
360 min	8,82 (7,64-14,41)	9,2 (8,55-12,76)	8,08 (5,57-11,17)

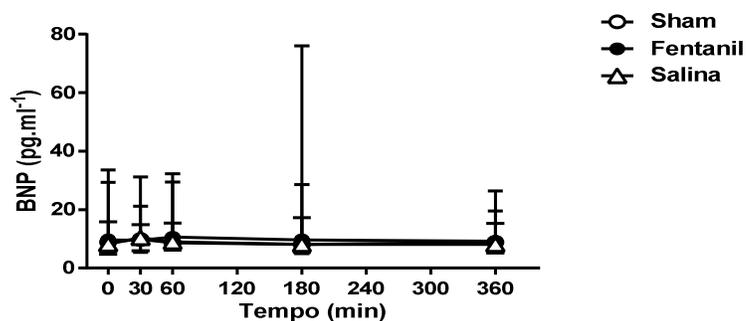


Figura 25 – Representação gráfica do BNP ao longo do tempo (mediana \pm limites superior e inferior)

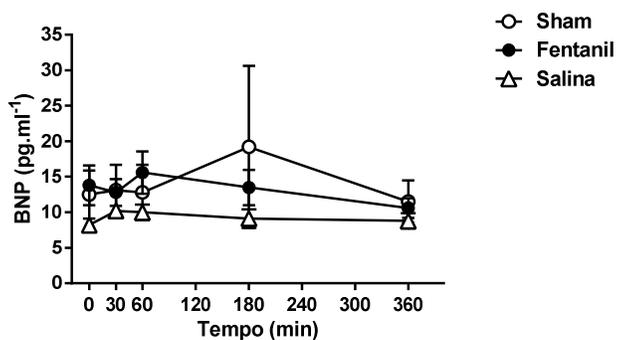


Figura 26 – Representação gráfica do BNP ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

Shapiro-Wilk	p
Sham	<0,001
Fentanil	0,026
Salina	0,044

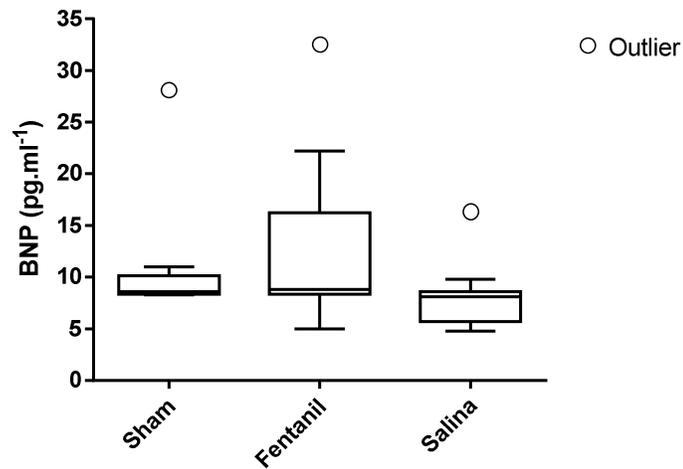


Figura 27 – Representação gráfica da distribuição da amostra para o tempo basal do FABP

GEE	p
Entre Grupos	0,315
Entre Momentos	0,039
Interação Grupo x Momento	0,060

Na comparação entre os momentos e entre os grupos no pós-teste, não houve diferença estatisticamente significativa para os grupos sham, fentanil e salina.

5.3.2 Variáveis ecocardiográficas

5.3.2.1 Fração de ejeção

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da fração de ejeção, em %, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 17 e na Figura 28 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XV do apêndice.

Tabela 17 – Fração de ejeção (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	57,4 \pm 3,1	58,0 \pm 3,3	57,8 \pm 4,0
30 min	56,4 \pm 3,2	48,0 \pm 8,1	47,7 \pm 12,5
60 min	58,7 \pm 3,2	49,2 \pm 4,3	46,4 \pm 12,3
120 min	58,0 \pm 3,9	52,1 \pm 5,4	48,0 \pm 8,6
180 min	56,7 \pm 4,1	51,7 \pm 4,1	49,8 \pm 6,6
240 min	59,7 \pm 2,7	51,8 \pm 5,4	49,0 \pm 6,4
300 min	56,8 \pm 2,7	51,2 \pm 3,6	50,5 \pm 8,6
360 min	57,3 \pm 3,1	51,1 \pm 3,8	50,3 \pm 6,7

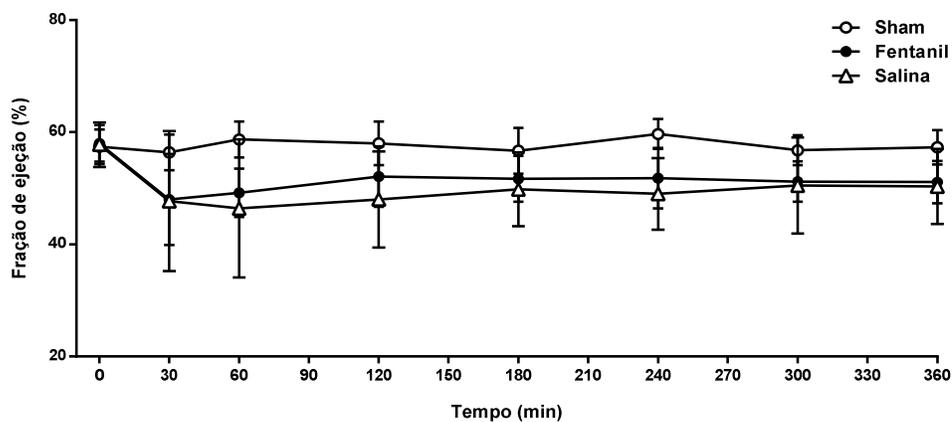


Figura 28 – Representação gráfica da fração de ejeção ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

ANOVA	p
Entre Grupos	0,001
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	0,149

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil, $p < 0,05$ nos tempos de 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos de 30, 60 e 120 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

Na comparação entre grupos do pós-teste, não houve diferença estatisticamente significativa durante os momentos.

5.3.3 Volume diastólico final do ventrículo esquerdo

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, em %, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 18 e na Figura 29 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XVI do apêndice.

Tabela 18 – Volume diastólico final do ventrículo esquerdo (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	32,7 \pm 4,6	31,3 \pm 4,4	37,3 \pm 9,7
30 min	33,0 \pm 6,4	28,0 \pm 8,2	38,5 \pm 13,2
60 min	32,5 \pm 6	30,2 \pm 8,0	42,8 \pm 14,4
120 min	32,5 \pm 5,4	32,1 \pm 7,2	40,9 \pm 12,4
180 min	32,3 \pm 4,9	30,9 \pm 6,8	39,7 \pm 10,8
240 min	32,8 \pm 5,6	30,8 \pm 6,5	39,3 \pm 10,4
300 min	32,2 \pm 6,1	30,3 \pm 6,1	40,3 \pm 13,2
360 min	31,3 \pm 5,0	30,9 \pm 7,4	38,7 \pm 12,1

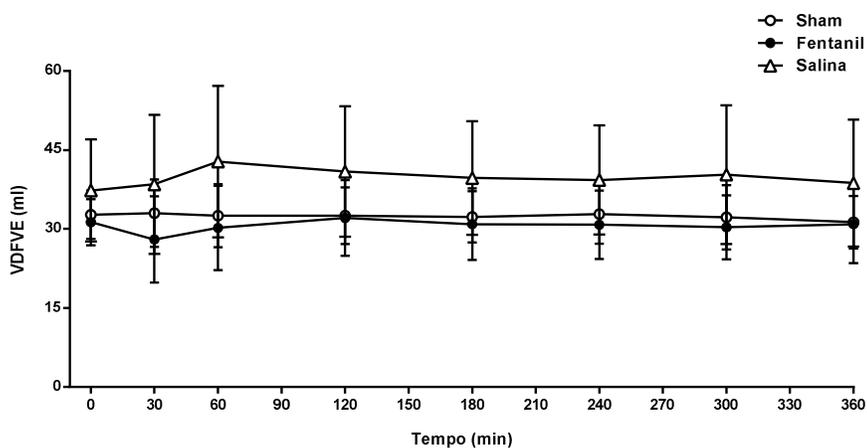


Figura 29 – Representação gráfica do volume diastólico final do ventrículo esquerdo ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,270
Entre Momentos	0,245
Interação Grupo x Momento	0,143

5.3.4 Volume sistólico final do ventrículo esquerdo

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do volume sistólico final do ventrículo esquerdo, em %, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 19 e na Figura 30 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XVII do apêndice.

Tabela 19 – Volume sistólico final do ventrículo esquerdo (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	13,9 \pm 2,6	13,2 \pm 2,4	15,8 \pm 4,9
30 min	14,4 \pm 3,1	14,9 \pm 6,1	20,0 \pm 10,6
60 min	13,5 \pm 3,2	15,4 \pm 4,4	24,9 \pm 16,3
120 min	13,4 \pm 2,9	15,4 \pm 4,1	21,3 \pm 10,4
180 min	14,0 \pm 2,7	15,0 \pm 3,9	19,4 \pm 7,2
240 min	13,5 \pm 2,0	14,9 \pm 3,5	19,5 \pm 7,2
300 min	14,0 \pm 2,7	14,9 \pm 3,3	19,6 \pm 9,0
360 min	13,5 \pm 2,9	15,0 \pm 3,4	18,2 \pm 7,1

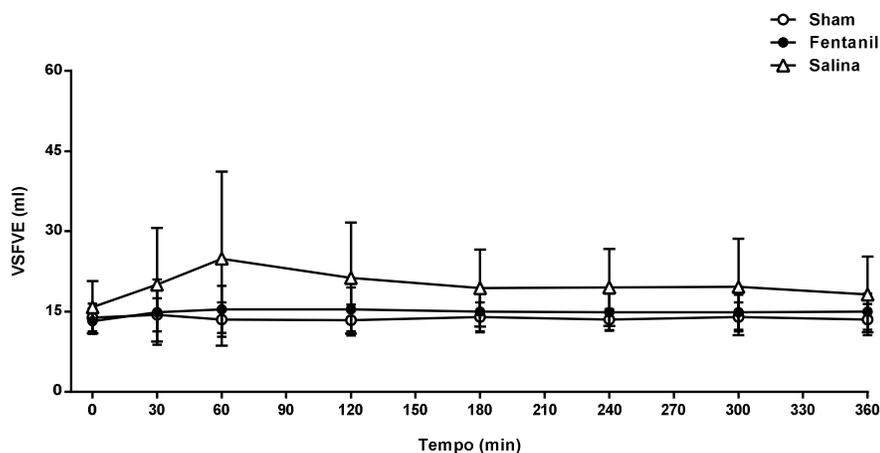


Figura 30 – Representação gráfica do volume sistólico final do ventrículo esquerdo ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,083
Entre Momentos	0,057
Interação Grupo x Momento	0,128

5.3.5 Área diastólica do ventrículo esquerdo

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da área diastólica do ventrículo esquerdo, em cm^2 , segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 20 e na Figura 31 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XVIII do apêndice.

Tabela 20 – Área diastólica do ventrículo esquerdo (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	13,2 \pm 1,2	13,0 \pm 1,4	14,0 \pm 2,5
30 min	13,6 \pm 1,9	12,1 \pm 2,3	14,4 \pm 3,1
60 min	12,9 \pm 1,7	12,5 \pm 2,3	15,6 \pm 3,5
120 min	12,9 \pm 1,5	13,0 \pm 1,8	15,2 \pm 3,0
180 min	13,0 \pm 1,4	12,7 \pm 1,9	15,0 \pm 2,8
240 min	13,2 \pm 1,5	12,8 \pm 1,7	15,0 \pm 2,9
300 min	13,0 \pm 1,7	12,6 \pm 1,5	15,1 \pm 3,6
360 min	13,0 \pm 1,5	12,6 \pm 1,7	14,7 \pm 3,1

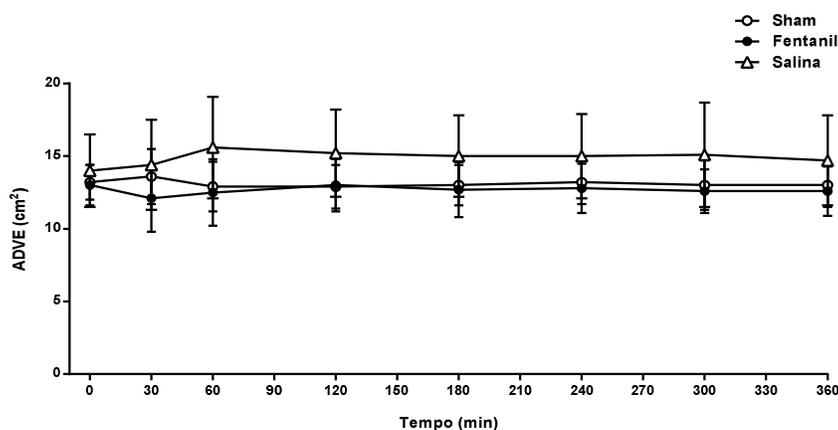


Figura 31 – Representação gráfica da área diastólica do ventrículo esquerdo ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,066
Entre Momentos	0,126
Interação Grupo x Momento	0,150

5.3.6 Área sistólica do ventrículo esquerdo

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da área sistólica do ventrículo esquerdo, em cm^2 , segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 21 e na Figura 32 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XIX do apêndice.

Tabela 21 – Área sistólica do ventrículo esquerdo (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	7,6 \pm 1,0	7,4 \pm 0,8	8,2 \pm 1,8
30 min	7,8 \pm 1,2	8,1 \pm 2,1	9,7 \pm 3,1
60 min	7,3 \pm 1,1	8,0 \pm 1,6	10,4 \pm 3,4
120 min	7,4 \pm 1,1	8,0 \pm 1,3	9,9 \pm 2,8
180 min	7,4 \pm 1	7,8 \pm 1,3	9,6 \pm 2,3
240 min	7,3 \pm 0,7	7,9 \pm 1,2	9,8 \pm 2,4
300 min	7,4 \pm 0,9	8,0 \pm 1,1	9,8 \pm 2,9
360 min	7,4 \pm 1,0	8,0 \pm 1,1	9,5 \pm 2,5

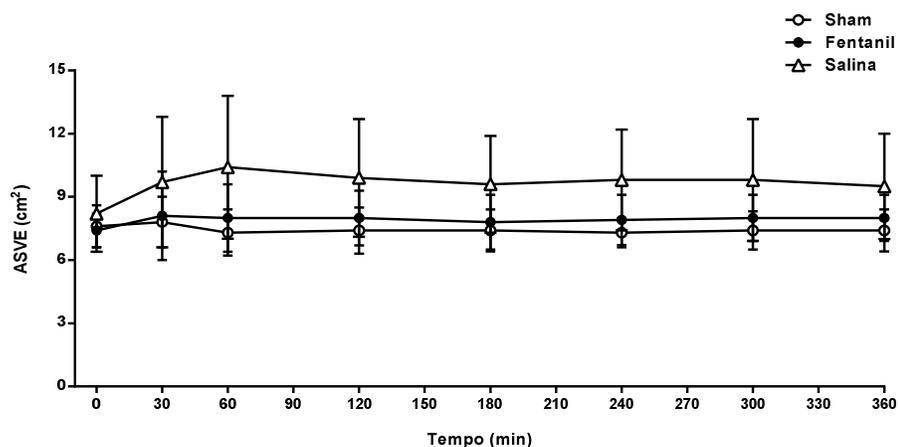


Figura 32 – Representação gráfica da área sistólica do ventrículo esquerdo ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,067
Entre Momentos	0,098
Interação Grupo x Momento	0,090

5.3.7 Volume diastólico final do ventrículo direito

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do volume diastólico final do ventrículo direito, em ml, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 22 e na Figura 33 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XX do apêndice.

Tabela 22 – Volume diastólico final do ventrículo direito (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	13,7 \pm 3,9	11,2 \pm 2,0	13,5 \pm 2,6
30 min	13,2 \pm 4,1	11,4 \pm 2,6	9,1 \pm 2,1
60 min	12,5 \pm 4,7	12,0 \pm 2,6	10,8 \pm 3,4
120 min	12,1 \pm 4,4	9,7 \pm 2,3	13,0 \pm 3,8
180 min	11,0 \pm 2,7	11,4 \pm 1,9	11,4 \pm 3,8
240 min	13,6 \pm 4,0	10,5 \pm 3,1	11,7 \pm 5,7
300 min	12,1 \pm 3,3	11,2 \pm 2,6	10,7 \pm 1,8
360 min	12,3 \pm 1,1	10,9 \pm 3,7	12,5 \pm 3,5

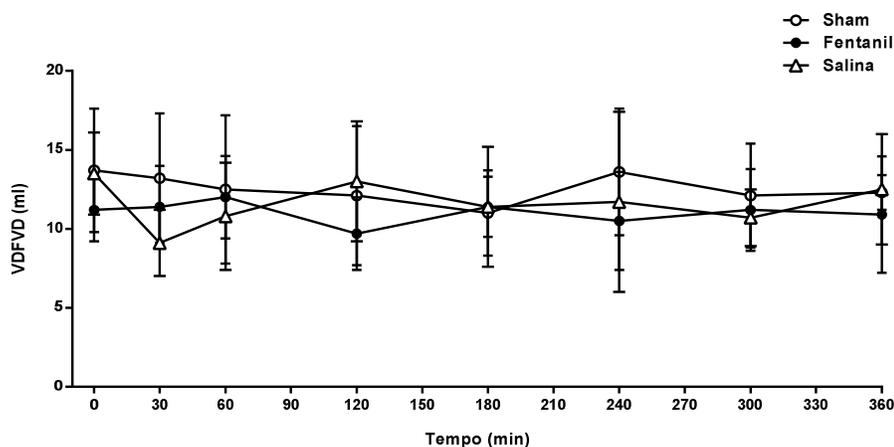


Figura 33 – Representação gráfica do volume diastólico final do ventrículo direito ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,434
Entre Momentos	0,167
Interação Grupo x Momento	0,247

5.3.8 Área diastólica do ventrículo direito

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da área diastólica do ventrículo direito, em cm^2 , segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 23 e na Figura 34 a seguir. Os dados individuais encontram-se no quadro XXI do apêndice.

Tabela 23 – Área diastólica do ventrículo direito (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	7,1 \pm 0,9	6,2 \pm 0,7	7,0 \pm 0,8
30 min	6,8 \pm 1,2	6,3 \pm 0,9	5,5 \pm 0,7
60 min	6,8 \pm 1,5	6,5 \pm 0,7	6,3 \pm 1,2
120 min	6,8 \pm 1,5	6,1 \pm 0,8	6,9 \pm 1,3
180 min	6,3 \pm 0,7	6,3 \pm 0,8	6,3 \pm 1,0
240 min	7,1 \pm 1,0	6,1 \pm 0,8	6,4 \pm 1,3
300 min	6,6 \pm 0,9	6,1 \pm 1,0	5,9 \pm 0,9
360 min	6,9 \pm 0,4	6,2 \pm 1,1	6,7 \pm 1,1

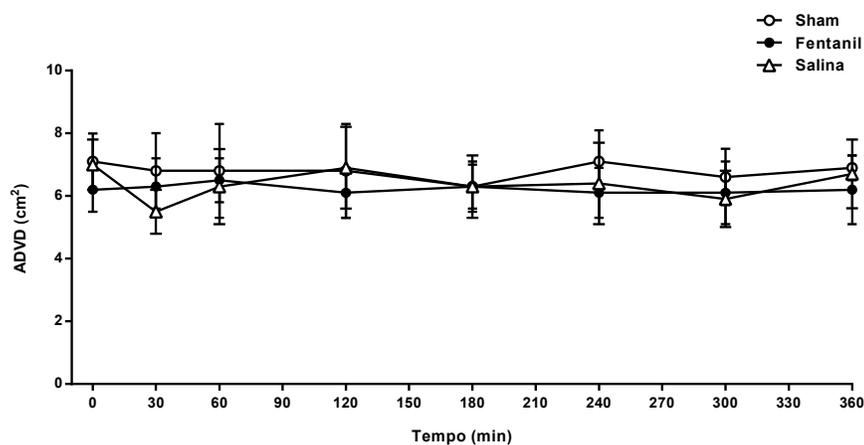


Figura 34 – Representação gráfica da área diastólica do ventrículo direito ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,427
Entre Momentos	0,212
Interação Grupo x Momento	0,640

5.4 Variáveis gasométricas e eletrolíticas

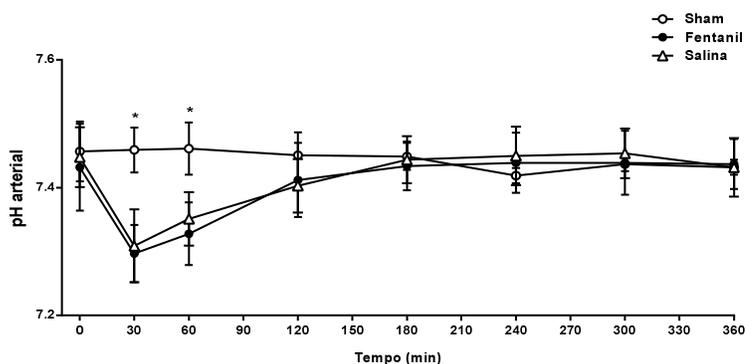
5.4.1 pH arterial

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do pH arterial, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 24 e na Figura 35 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXII do apêndice.

Tabela 24 – pH arterial (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	7,457 ± 0,047	7,432 ± 0,068	7,448 ± 0,047
30 min	7,459 ± 0,035	7,297 ± 0,045 ¹	7,309 ± 0,057 ¹
60 min	7,461 ± 0,041	7,328 ± 0,049 ¹	7,351 ± 0,042 ¹
120 min	7,451 ± 0,036	7,412 ± 0,058	7,403 ± 0,042
180 min	7,449 ± 0,021	7,434 ± 0,038	7,444 ± 0,037
240 min	7,419 ± 0,012	7,439 ± 0,047	7,450 ± 0,046
300 min	7,437 ± 0,011	7,439 ± 0,050	7,454 ± 0,039
360 min	7,432 ± 0,012	7,437 ± 0,039	7,432 ± 0,046

¹p<0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



* p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 35 – Representação gráfica do pH arterial ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,011
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos de 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

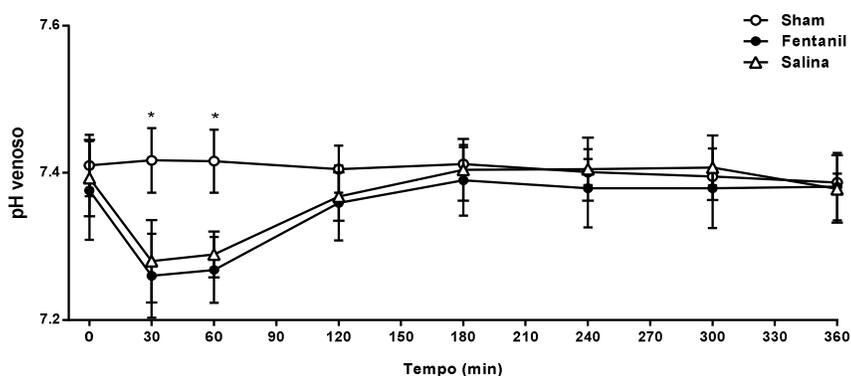
5.4.2 pH venoso

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do pH venoso, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 25 e na Figura 36 a seguir. Os dados individuais encontram-se no quadro XXIII do apêndice.

Tabela 25 – pH venoso (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	7,410 \pm 0,042	7,376 \pm 0,067	7,393 \pm 0,052
30 min	7,417 \pm 0,044	7,260 \pm 0,057 ¹	7,280 \pm 0,056 ¹
60 min	7,416 \pm 0,043	7,268 \pm 0,045 ¹	7,289 \pm 0,031 ¹
120 min	7,405 \pm 0,032	7,359 \pm 0,051	7,368 \pm 0,033
180 min	7,412 \pm 0,023	7,390 \pm 0,048	7,404 \pm 0,042
240 min	7,401 \pm 0,018	7,379 \pm 0,053	7,405 \pm 0,043
300 min	7,395 \pm 0,012	7,379 \pm 0,054	7,407 \pm 0,044
360 min	7,387 \pm 0,012	7,381 \pm 0,046	7,378 \pm 0,046

¹ $p < 0,05$ diferença significativa *versus* grupo Sham.



* $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 36 – Representação gráfica do pH venoso ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,044
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos de 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

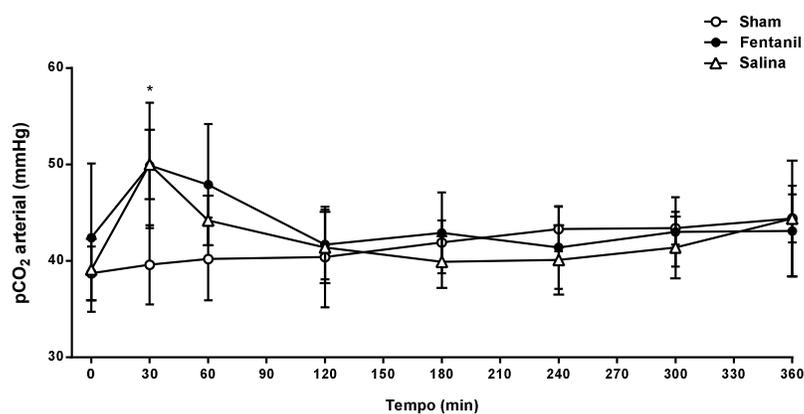
5.4.3 pCO₂ arterial

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pCO₂ arterial, em mmHg, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 26 e na Figura 37 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXIV do apêndice.

Tabela 26 – pCO₂ arterial (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	38,7 ± 2,8	42,4 ± 7,7	39,1 ± 3,2
30 min	39,6 ± 4,1	49,9 ± 6,5 ¹	50,0 ± 3,6 ¹
60 min	40,2 ± 4,3	47,9 ± 6,3	44,2 ± 2,6
120 min	40,4 ± 5,2	41,7 ± 3,6	41,4 ± 3,7
180 min	41,9 ± 2,3	42,9 ± 4,2	39,9 ± 2,7
240 min	43,3 ± 2,3	41,4 ± 4,3	40,1 ± 3,6
300 min	43,4 ± 1,7	43,0 ± 3,6	41,4 ± 3,2
360 min	44,4 ± 2,5	43,1 ± 4,7	44,4 ± 6,0

¹ $p < 0,05$ diferença significativa *versus* grupo Sham.



* $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 37 – Representação gráfica da $p\text{CO}_2$ arterial ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,106
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, $p < 0,05$ no tempo de 30 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

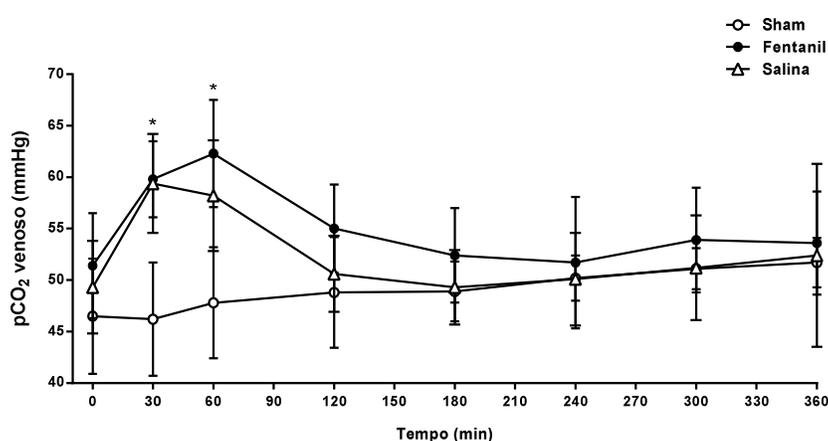
5.4.4 $p\text{CO}_2$ venoso

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da $p\text{CO}_2$ venoso, em mmHg, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 27 e na Figura 38 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXV do apêndice.

Tabela 27 – pCO₂ venoso (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	46,5 ± 5,6	51,4 ± 5,1	49,3 ± 4,5
30 min	46,2 ± 5,5	59,8 ± 3,7 ¹	59,4 ± 4,8 ¹
60 min	47,8 ± 5,4	62,3 ± 5,2 ¹	58,2 ± 5,4 ¹
120 min	48,8 ± 5,4	55,0 ± 4,3	50,6 ± 3,7
180 min	48,9 ± 2,9	52,4 ± 4,6	49,3 ± 3,6
240 min	50,2 ± 2,2	51,7 ± 6,4	50,1 ± 4,5
300 min	51,1 ± 2,0	53,9 ± 5,1	51,2 ± 5,1
360 min	51,7 ± 2,4	53,6 ± 5,0	52,4 ± 8,9

¹p<0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



* p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 38 – Representação gráfica da pCO₂ venoso ao longo do tempo (média ± DP)**Análise estatística**

GEE	p
Entre Grupos	0,018
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, p<0,05 nos tempos de 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.4.5 pO₂ arterial

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pO₂ arterial, em mmHg, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 28 e na Figura 39 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXVI do apêndice.

Tabela 28 – pO₂ arterial (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	251,0 ± 17,5	229,1 ± 52,9	243,1 ± 35,8
30 min	250,5 ± 11,4	205,3 ± 54,6	230,3 ± 11,8
60 min	248,6 ± 12,9	232,6 ± 33,9	237,1 ± 11,4
120 min	238,6 ± 11,9	236,2 ± 13,5	235,4 ± 19,4
180 min	244,6 ± 11,1	240,6 ± 10,2	237,0 ± 13,7
240 min	240,9 ± 10,3	230,1 ± 18,2	233,9 ± 19,3
300 min	235,7 ± 14,6	232,3 ± 18,3	231,4 ± 15,4
360 min	235,5 ± 12,7	235,6 ± 18,5	226,2 ± 25,9

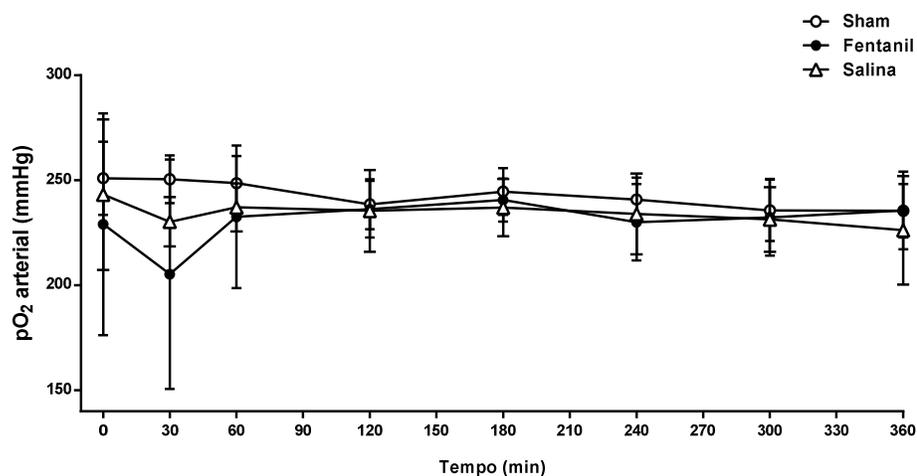


Figura 39 – Representação gráfica da pO₂ arterial ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,056
Entre Momentos	0,520
Interação Grupo x Momento	0,742

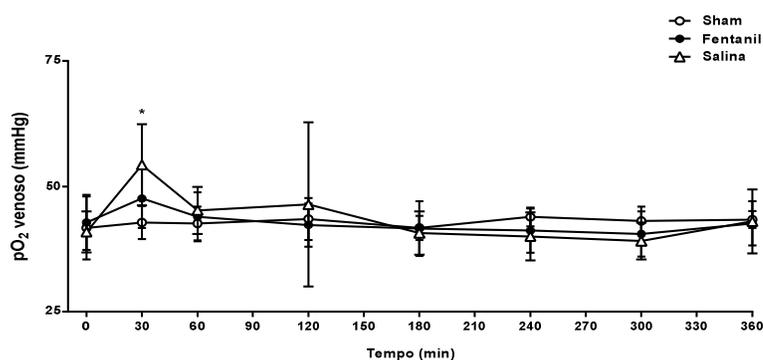
5.4.6 pO₂ venoso

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pO₂ venoso, em mmHg, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 29 e na Figura 40 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXVII do apêndice.

Tabela 29 – pO₂ venoso (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	41,7 ± 6,3	42,8 ± 5,5	40,9 ± 4,1
30 min	42,8 ± 3,3	47,6 ± 5,9	54,3 ± 8,1 ¹
60 min	42,6 ± 3,4	43,9 ± 4,9	45,2 ± 4,7
120 min	43,5 ± 4,2	42,3 ± 4,3	46,4 ± 16,4
180 min	41,7 ± 2,4	41,6 ± 5,5	40,7 ± 4,3
240 min	43,9 ± 1,9	41,2 ± 4,4	40,0 ± 4,8
300 min	43,1 ± 2,9	40,5 ± 4,5	39,1 ± 3,7
360 min	43,4 ± 1,7	42,6 ± 4,4	43,0 ± 6,4

¹p=0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



* p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina.

Figura 40 – Representação gráfica da pO₂ venoso ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,791
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	0,028

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo salina, p<0,05 no tempo de 30 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro dos grupos fentanil e sham.

5.4.7 Saturação arterial de oxigênio

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da saturação arterial de oxigênio, em percentual, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 30 e na Figura 41 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXVIII do apêndice.

Tabela 30 – Saturação arterial de oxigênio (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	99,7 \pm 0,1	99,7 \pm 0,1	99,7 \pm 0,2
30 min	99,7 \pm 0,0	99,2 \pm 1,1	99,6 \pm 0,1
60 min	99,7 \pm 0,1	99,6 \pm 0,1	99,6 \pm 0,1
120 min	99,7 \pm 0,1	99,6 \pm 0,1	99,6 \pm 0,1
180 min	99,7 \pm 0,0	99,7 \pm 0,1	99,7 \pm 0,0
240 min	99,7 \pm 0,1	99,6 \pm 0,1	99,7 \pm 0,1
300 min	99,7 \pm 0,1	99,6 \pm 0,1	99,7 \pm 0,0
360 min	99,7 \pm 0,0	99,6 \pm 0,1	99,6 \pm 0,2

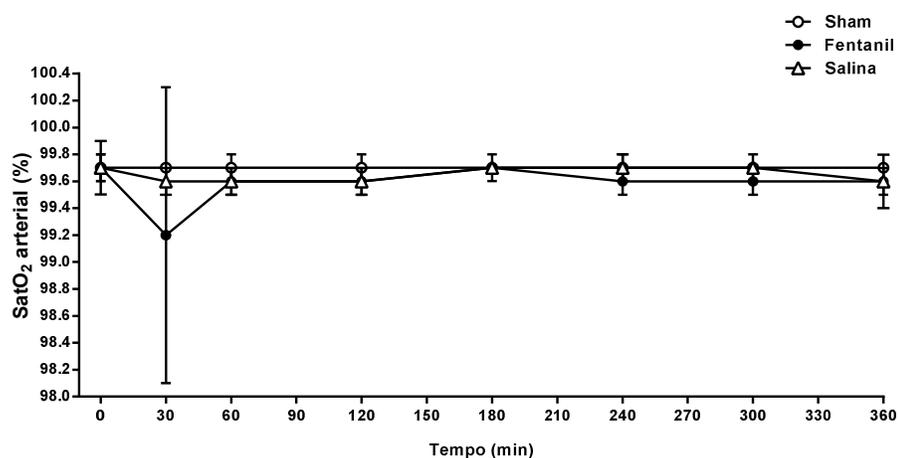


Figura 41 – Representação gráfica da saturação arterial de oxigênio ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,146
Entre Momentos	0,210
Interação Grupo x Momento	0,334

5.4.8 Saturação venosa de oxigênio

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da saturação venosa de oxigênio, em percentual, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 31 e na Figura 42 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXIX do apêndice.

Tabela 31 – Saturação venosa de oxigênio (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	73,2 \pm 10,4	73,4 \pm 6,2	71,7 \pm 7,0
30 min	77,5 \pm 4,3	73,6 \pm 8,5	79,5 \pm 8,5
60 min	76,7 \pm 5,4	68,0 \pm 6,8	71,0 \pm 6,6
120 min	76,4 \pm 7,0	70,6 \pm 4,6	74,7 \pm 10,8
180 min	74,7 \pm 5,7	72,5 \pm 8,0	71,2 \pm 6,5
240 min	76,4 \pm 4,5	71,2 \pm 6,2	72,1 \pm 6,5
300 min	74,7 \pm 4,3	68,3 \pm 7,5	69,2 \pm 6,1
360 min	74,6 \pm 3,4	73,0 \pm 5,4	69,7 \pm 6,3

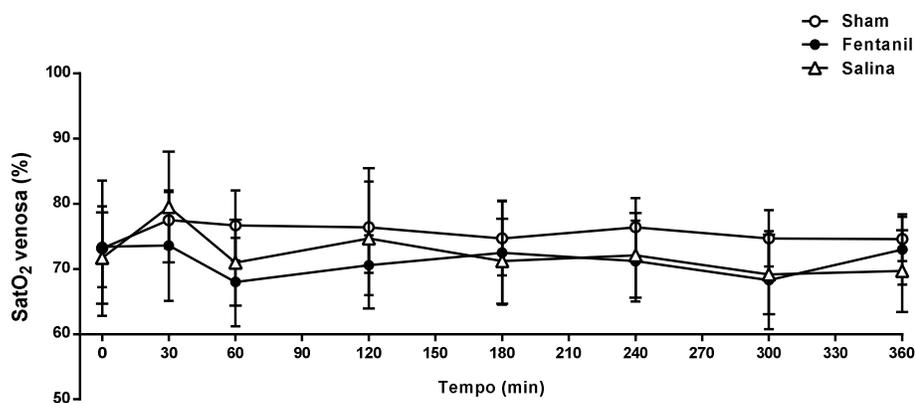


Figura 42 – Representação gráfica da saturação venosa de oxigênio ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,113
Entre Momentos	0,084
Interação Grupo x Momento	0,136

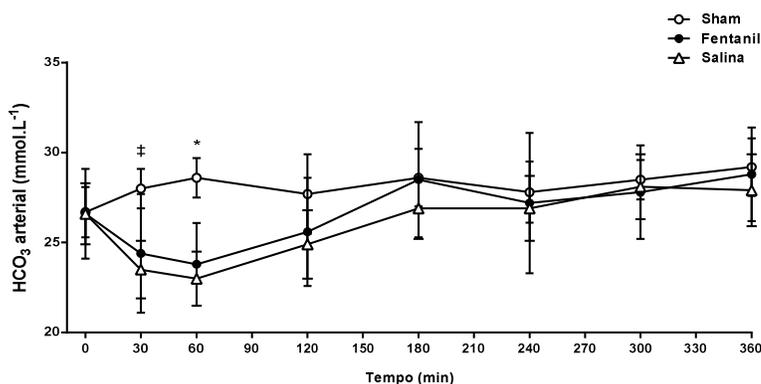
5.4.9 Bicarbonato arterial

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do bicarbonato arterial, em mmol/L, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 32 e na Figura 43 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXX do apêndice.

Tabela 32 – Bicarbonato arterial (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	26,7 ± 1,4	26,6 ± 2,5	26,6 ± 1,7
30 min	28,0 ± 1,1	24,4 ± 3,3	23,5 ± 1,6 ¹
60 min	28,6 ± 1,1	23,8 ± 2,3 ¹	23,0 ± 1,5 ¹
120 min	27,7 ± 2,2	25,6 ± 3,0	24,9 ± 1,9
180 min	28,6 ± 1,6	28,5 ± 3,2	26,9 ± 1,7
240 min	27,8 ± 1,7	27,2 ± 3,9	26,9 ± 1,8
300 min	28,5 ± 1,1	27,8 ± 2,6	28,1 ± 1,8
360 min	29,2 ± 1,6	28,8 ± 2,6	27,9 ± 2,0

¹p=0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



* p<0,05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

‡ p<0,05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina.

Figura 43 – Representação gráfica do bicarbonato arterial ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,030
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, p<0,05 nos tempos de 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.4.10 Bicarbonato venoso

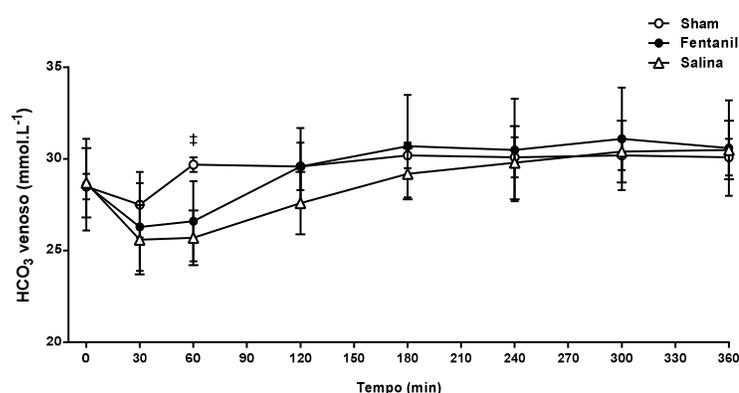
Os valores descritivos de média e desvios-padrão do bicarbonato venoso, em mmol/L, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 33 e na Figura 44 a seguir.

Os dados individuais encontram-se no Quadro XXXI do apêndice.

Tabela 33 – Bicarbonato venoso (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	28,5 \pm 0,7	28,6 \pm 2,5	28,7 \pm 1,9
30 min	27,5 \pm 1,8	26,3 \pm 2,4	25,6 \pm 1,9
60 min	29,7 \pm 0,4	26,6 \pm 2,2	25,7 \pm 1,5 ¹
120 min	29,6 \pm 1,3	29,6 \pm 2,1	27,6 \pm 1,7
180 min	30,2 \pm 0,7	30,7 \pm 2,8	29,2 \pm 1,4
240 min	30,1 \pm 1,1	30,5 \pm 2,8	29,8 \pm 2,0
300 min	30,2 \pm 0,8	31,1 \pm 2,8	30,4 \pm 1,7
360 min	30,1 \pm 1,0	30,6 \pm 2,6	30,5 \pm 1,6

¹p<0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



‡ p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina.

Figura 44 – Representação gráfica do bicarbonato venoso ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,245
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, p<0,05 nos tempos de 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

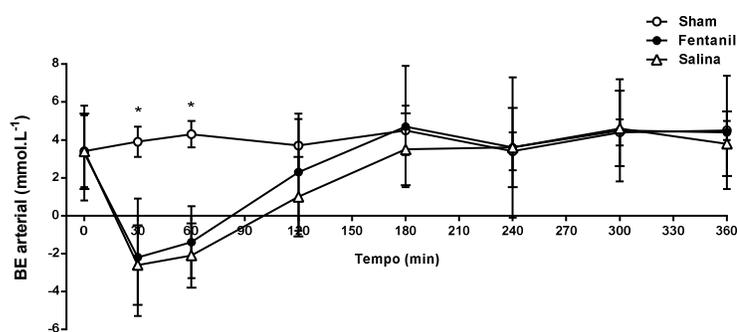
5.4.11 Excesso de base arterial

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do excesso de base arterial, em mmol/L, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 34 e na Figura 45 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXXII do apêndice.

Tabela 34 – Excesso de base arterial (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	3,4 ± 1,9	3,3 ± 2,5	3,4 ± 2,0
30 min	3,9 ± 0,8	-2,2 ± 3,1 ¹	-2,6 ± 2,1 ¹
60 min	4,3 ± 0,7	-1,4 ± 1,9 ¹	-2,1 ± 1,7 ¹
120 min	3,7 ± 1,4	2,3 ± 3,1	1,0 ± 2,1
180 min	4,5 ± 1,3	4,7 ± 3,2	3,5 ± 1,9
240 min	3,4 ± 1,0	3,6 ± 3,7	3,6 ± 2,1
300 min	4,4 ± 0,7	4,5 ± 2,7	4,6 ± 2,0
360 min	4,5 ± 0,5	4,4 ± 3,0	3,8 ± 1,7

¹p<0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



* p<0,05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 45 – Representação gráfica do excesso de base arterial ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,040
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, p<0,05 nos tempos de 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

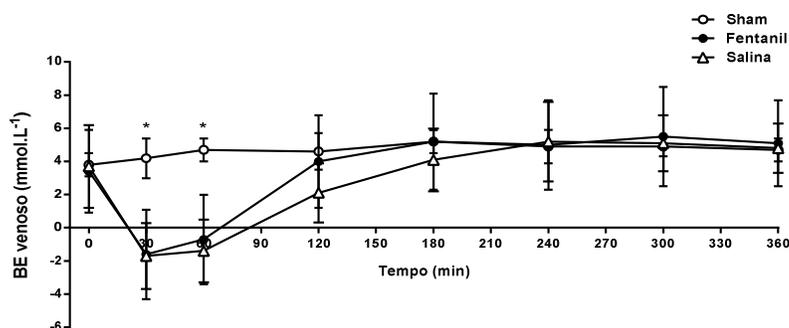
5.4.12 Excesso de base venoso

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do excesso de base venoso, em mmol/L, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 35 e na Figura 46 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXXIII do apêndice.

Tabela 35 – Excesso de base venoso (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	3,8 ± 0,7	3,4 ± 2,5	3,7 ± 2,5
30 min	4,2 ± 1,2	-1,6 ± 2,7 ¹	-1,7 ± 2,0 ¹
60 min	4,7 ± 0,7	-0,7 ± 2,7 ¹	-1,4 ± 1,9 ¹
120 min	4,6 ± 1,1	4,0 ± 2,8	2,1 ± 1,8
180 min	5,2 ± 0,7	5,2 ± 2,9	4,1 ± 1,9
240 min	4,9 ± 1,0	5,0 ± 2,7	5,2 ± 2,4
300 min	4,9 ± 0,6	5,5 ± 3,0	5,1 ± 1,7
360 min	4,7 ± 0,7	5,1 ± 2,6	4,8 ± 1,5

¹p<0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



* p<0,05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 46 – Representação gráfica do excesso de base venoso ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,060
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, p<0,05 nos tempos de 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.4.13 Potássio arterial

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do potássio arterial, em mmol/L, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 36 e na Figura 47 a seguir.

Os dados individuais encontram-se no Quadro XXXIV do apêndice.

Tabela 36 – Potássio arterial (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	4,1 \pm 0,7	3,9 \pm 0,3	3,9 \pm 0,3
30 min	4,4 \pm 0,3	3,1 \pm 0,3	3,3 \pm 0,3
60 min	4,6 \pm 0,5	3,5 \pm 0,3	3,6 \pm 0,4
120 min	4,7 \pm 0,7	4,5 \pm 0,4	4,4 \pm 0,4
180 min	5,0 \pm 0,7	5,3 \pm 0,7	5,0 \pm 0,6
240 min	4,1 \pm 1,0	5,5 \pm 0,9	5,3 \pm 0,9
300 min	4,7 \pm 0,6	5,7 \pm 1,2	5,6 \pm 1,0
360 min	4,7 \pm 0,6	5,6 \pm 1,5	5,7 \pm 0,9

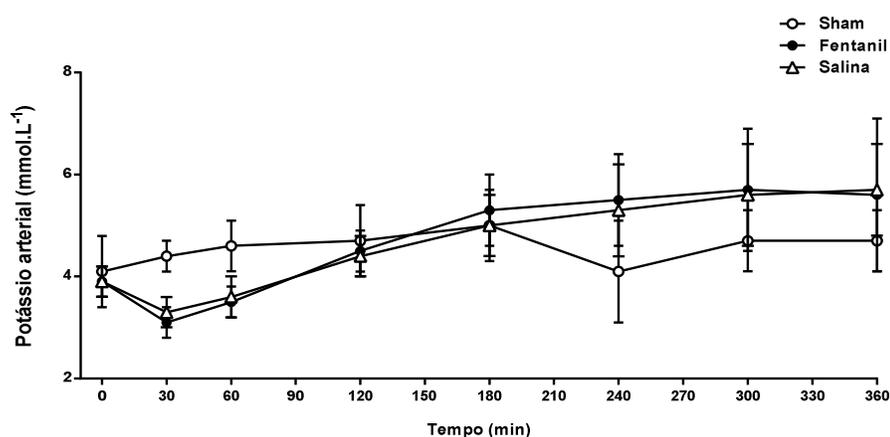


Figura 47 – Representação gráfica do potássio arterial ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,906
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil, $p < 0,05$ nos tempos 30 e 180 a 360 minutos, em relação aos valores basais. Para o grupo salina, $p < 0,05$ nos tempos 180 a 360 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.4.14 Sódio arterial

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do sódio arterial, em mmol/L, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 37 e na Figura 48 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXXV do apêndice.

Tabela 37 – Sódio arterial (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	140,0 \pm 4,5	139,3 \pm 2,8	139,8 \pm 2,8
30 min	139,3 \pm 2,1	140,5 \pm 3,4	140,5 \pm 2,4
60 min	139,2 \pm 2,0	139,7 \pm 2,1	139,9 \pm 4,3
120 min	140,3 \pm 2,3	139,4 \pm 1,9	139,2 \pm 4,5
180 min	138,7 \pm 3,1	138,3 \pm 2,2	138,6 \pm 3,0
240 min	138,2 \pm 2,1	139,3 \pm 4,9	137,7 \pm 3,5
300 min	138,8 \pm 2,5	137,9 \pm 3,9	136,9 \pm 2,8
360 min	138,0 \pm 2,4	139,3 \pm 6,1	136,6 \pm 3,0

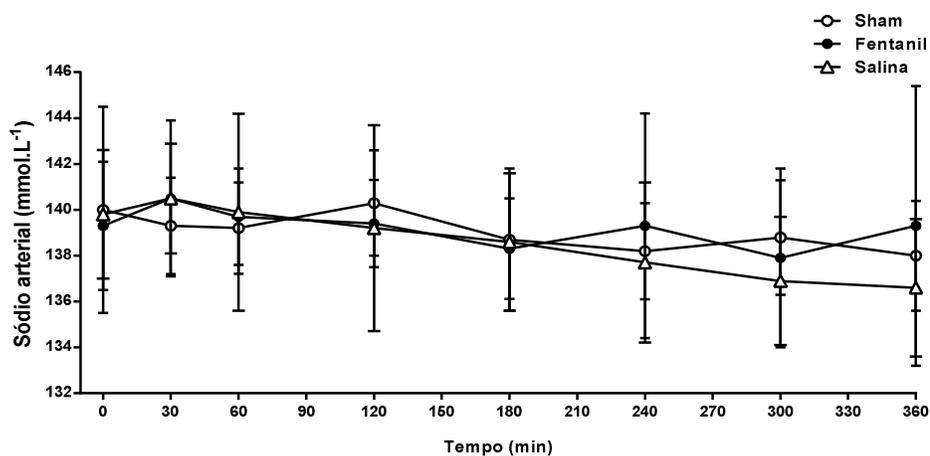


Figura 48 – Representação gráfica do sódio arterial ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

ANOVA	p
Entre Grupos	0,871
Entre Momentos	0,201
Interação Grupo x Momento	0,517

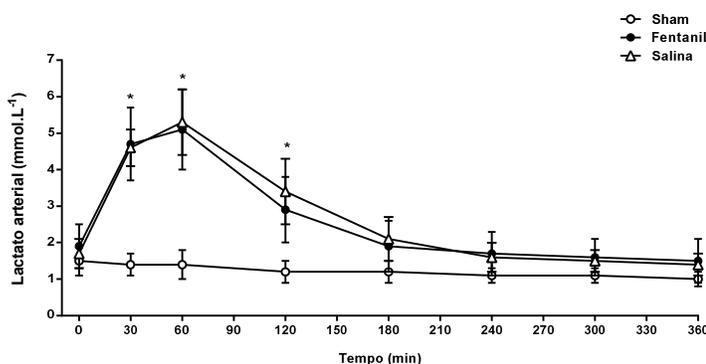
5.4.15 Lactato arterial

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do lactato arterial, em mmol/L, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 38 e na Figura 49 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXXVI do apêndice.

Tabela 38 – Lactato arterial (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	1,5 ± 0,4	1,9 ± 0,6	1,7 ± 0,4
30 min	1,4 ± 0,3	4,7 ± 1,0 ¹	4,6 ± 0,5 ¹
60 min	1,4 ± 0,4	5,1 ± 1,1 ¹	5,3 ± 0,9 ¹
120 min	1,2 ± 0,3	2,9 ± 0,9 ¹	3,4 ± 0,9 ¹
180 min	1,2 ± 0,3	1,9 ± 0,7	2,1 ± 0,6
240 min	1,1 ± 0,2	1,7 ± 0,6	1,6 ± 0,4
300 min	1,1 ± 0,2	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,3
360 min	1,0 ± 0,2	1,5 ± 0,6	1,4 ± 0,3

¹p<0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



* p<0,05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 49 – Representação gráfica do lactato arterial ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

ANOVA	p
Entre Grupos	<0.001
Entre Momentos	<0.001
Interação Grupo x Momento	<0.001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, p<0,05 nos tempos 30 a 120 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

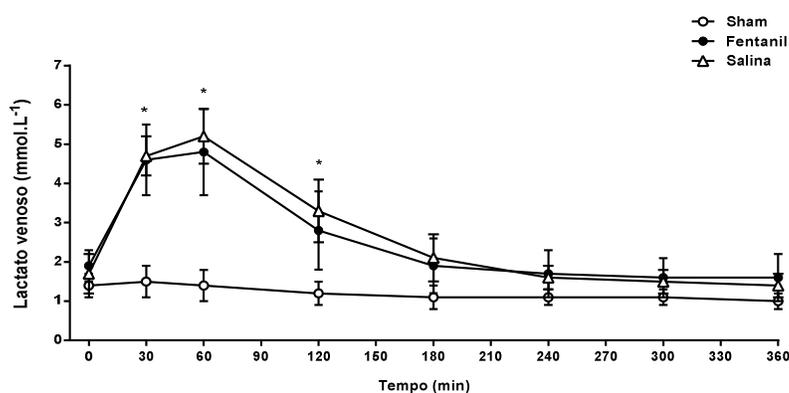
5.4.16 Lactato venoso

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do lactato venoso, em mmol/L, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 39 e na Figura 50 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXXVII do apêndice.

Tabela 39 – Lactato venoso (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	1,4 \pm 0,3	1,9 \pm 0,4	1,7 \pm 0,5
30 min	1,5 \pm 0,4	4,6 \pm 0,9 ¹	4,7 \pm 0,5 ¹
60 min	1,4 \pm 0,4	4,8 \pm 1,1 ¹	5,2 \pm 0,7 ¹
120 min	1,2 \pm 0,3	2,8 \pm 1,0 ¹	3,3 \pm 0,8 ¹
180 min	1,1 \pm 0,3	1,9 \pm 0,7	2,1 \pm 0,6
240 min	1,1 \pm 0,2	1,7 \pm 0,6	1,6 \pm 0,3
300 min	1,1 \pm 0,2	1,6 \pm 0,5	1,5 \pm 0,3
360 min	1,0 \pm 0,2	1,6 \pm 0,6	1,4 \pm 0,3

¹p<0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



* p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 50 – Representação gráfica do lactato venoso ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	<0.001
Entre Momentos	<0.001
Interação Grupo x Momento	<0.001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, p<0,05 nos tempos 30 a 120 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.5 Variáveis ventilatórias

5.5.1 Volume minuto

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do volume minuto, em litros, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 40 e na Figura 51 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXXVIII do apêndice.

Tabela 40 – Volume minuto (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	4,9 \pm 0,4	5,3 \pm 0,7	5,1 \pm 0,7
5min	4,8 \pm 0,4	5,1 \pm 0,5	5,2 \pm 0,7
10 min	4,9 \pm 0,5	5,2 \pm 0,6	5,1 \pm 0,7
15 min	4,8 \pm 0,3	5,2 \pm 0,6	5,2 \pm 0,8
20 min	4,9 \pm 0,4	5,3 \pm 0,7	5,1 \pm 0,6
25 min	4,7 \pm 0,3	5,3 \pm 0,8	5,1 \pm 0,6
30 min	4,7 \pm 0,3	5,2 \pm 0,7	5,1 \pm 0,7
40 min	4,7 \pm 0,3	5,3 \pm 0,7	5,1 \pm 0,6
50 min	4,7 \pm 0,3	5,2 \pm 0,7	5,2 \pm 0,6
60 min	4,7 \pm 0,3	5,5 \pm 0,8	5,5 \pm 0,7
90 min	4,7 \pm 0,3	5,6 \pm 0,7	5,8 \pm 0,5
120 min	4,8 \pm 0,4	5,7 \pm 0,9	5,7 \pm 0,6
150 min	4,9 \pm 0,5	5,6 \pm 0,9	5,8 \pm 0,6
180 min	4,9 \pm 0,5	5,6 \pm 0,9	5,6 \pm 0,8
210 min	4,9 \pm 0,5	5,6 \pm 0,9	5,6 \pm 0,8
240 min	4,9 \pm 0,5	5,6 \pm 0,9	5,7 \pm 0,8
270 min	4,9 \pm 0,5	5,6 \pm 0,9	5,5 \pm 0,9
300 min	4,9 \pm 0,5	5,7 \pm 0,8	5,6 \pm 0,8
330 min	4,9 \pm 0,5	5,7 \pm 0,9	5,6 \pm 0,8
360 min	5,0 \pm 0,5	5,6 \pm 0,9	5,6 \pm 0,8

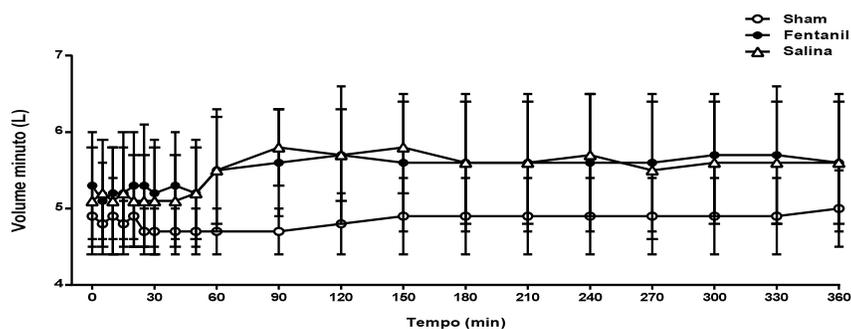


Figura 51 – Representação gráfica do volume minuto ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,149
Entre Momentos	0,084
Interação Grupo x Momento	0,449

5.5.2 Pico pressórico inspiratório

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pressão de pico inspiratório, em cmH₂O, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 41 e na Figura 52 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XXXIX do apêndice.

Tabela 41 – Pressão de pico inspiratório (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	16,2 ± 1,0	16,4 ± 1,3	16,0 ± 1,2
5 min	16,2 ± 1,2	16,8 ± 1,4	16,2 ± 1,1
10 min	16,3 ± 1,0	18,3 ± 1,5	17,3 ± 2,5
15 min	16,2 ± 1,2	18,4 ± 2,6	17,9 ± 2,6
20 min	16,0 ± 1,3	19,2 ± 3,7	17,7 ± 1,9
25 min	15,8 ± 1,5	18,5 ± 2,8	17,3 ± 1,8
30 min	16,0 ± 1,4	17,6 ± 1,2	17,0 ± 1,6
40 min	16,0 ± 1,3	17,4 ± 2,1	16,6 ± 1,6
50 min	16,0 ± 1,3	16,7 ± 0,9	16,3 ± 1,8
60 min	16,2 ± 1,2	16,8 ± 0,8	16,7 ± 1,6
90 min	16,2 ± 1,7	17,2 ± 0,7	16,7 ± 1,6
120 min	16,2 ± 1,2	17,0 ± 1,0	16,7 ± 1,6
150 min	16,2 ± 1,2	16,8 ± 1,1	16,9 ± 1,5
180 min	16,2 ± 1,6	17,2 ± 1,0	16,9 ± 1,5
210 min	16,7 ± 1,2	17,1 ± 1,1	17,0 ± 1,7
240 min	16,7 ± 1,5	17,3 ± 1,0	17,0 ± 1,7
270 min	16,7 ± 1,6	17,6 ± 0,9	17,3 ± 1,5
300 min	16,7 ± 1,6	17,8 ± 1,3	17,4 ± 1,3
330 min	16,7 ± 1,6	17,1 ± 1,3	16,9 ± 1,5
360 min	16,5 ± 1,6	18,0 ± 1,7	17,0 ± 1,2

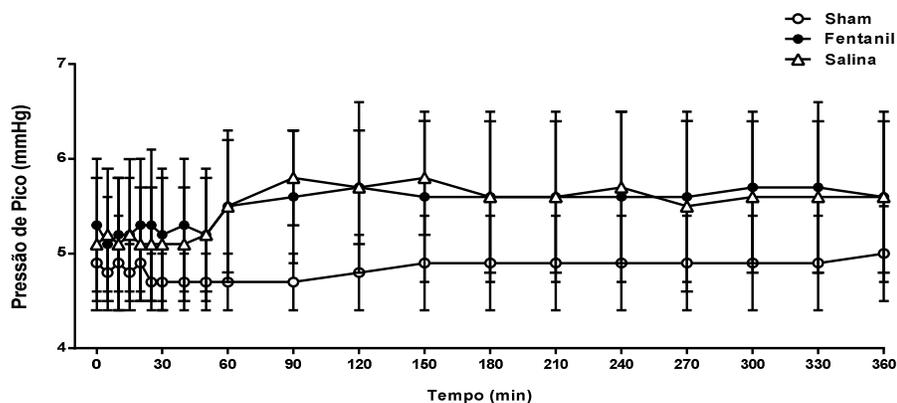


Figura 52 – Representação gráfica da pressão de pico inspiratório ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

	GEE	p
Entre Grupos		0,330
Entre Momentos		0,081
Interação Grupo x Momento		0,122

5.5.3 Pressão média de vias aéreas

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pressão média de vias aéreas, em cmH₂O, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 42 e na Figura 53 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XL do apêndice.

Tabela 42 – Pressão média de vias aéreas (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	7,8 ± 0,4	7,8 ± 0,4	7,6 ± 0,5
5min	7,8 ± 0,4	7,9 ± 0,3	7,7 ± 0,5
10 min	7,8 ± 0,4	8,0 ± 0,0	8,0 ± 0,8
15 min	7,8 ± 0,4	8,0 ± 0,0	8,0 ± 0,8
20 min	7,8 ± 0,4	8,3 ± 0,7	7,9 ± 0,6
25 min	7,8 ± 0,4	8,4 ± 0,7	7,8 ± 0,6
30 min	7,8 ± 0,4	8,0 ± 0,0	7,8 ± 0,4
40 min	7,8 ± 0,4	8,1 ± 0,3	7,7 ± 0,5
50 min	7,8 ± 0,4	8,0 ± 0,0	7,7 ± 0,5
60 min	7,8 ± 0,4	8,0 ± 0,8	7,9 ± 0,3
90 min	7,8 ± 0,4	8,1 ± 0,3	7,9 ± 0,3
120 min	7,8 ± 0,4	8,0 ± 0,0	7,9 ± 0,3
150 min	7,7 ± 0,5	8,0 ± 0,0	8,0 ± 0,5
180 min	7,7 ± 0,5	8,0 ± 0,0	7,9 ± 0,3
210 min	7,7 ± 0,5	8,0 ± 0,0	7,9 ± 0,3
240 min	7,8 ± 0,4	8,1 ± 0,3	8,0 ± 0,5
270 min	7,8 ± 0,4	8,2 ± 0,4	8,0 ± 0,5
300 min	7,7 ± 0,5	8,3 ± 0,7	8,1 ± 0,3
330 min	7,7 ± 0,5	8,0 ± 0,5	8,1 ± 0,3
360 min	7,7 ± 0,5	8,0 ± 0,5	8,0 ± 0,5

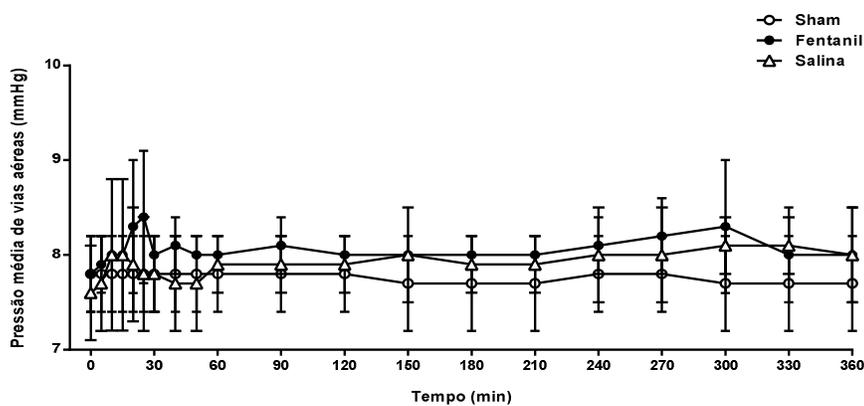


Figura 53 – Representação gráfica da pressão média de vias aéreas ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,282
Entre Momentos	0,336
Interação Grupo x Momento	0,536

5.5.4 Pressão de platô

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da pressão de platô, em cmH₂O, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 43 e na Figura 54 a seguir.

Os dados individuais encontram-se no Quadro XLI do apêndice.

Tabela 43 – Pressão de platô (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	15,2 ± 1,2	15,7 ± 1,5	15,2 ± 1,1
5 min	15,3 ± 1,5	16,1 ± 1,5	15,8 ± 1,0
10 min	15,3 ± 1,0	17,4 ± 1,6	16,7 ± 2,1
15 min	15,3 ± 1,0	17,9 ± 2,9	16,7 ± 1,8
20 min	15,3 ± 1,6	18,4 ± 4,1	16,4 ± 1,7
25 min	15,3 ± 1,2	17,6 ± 2,8	16,6 ± 1,6
30 min	15,0 ± 1,3	16,9 ± 1,5	16,4 ± 1,3
40 min	15,0 ± 1,3	16,7 ± 2,3	15,6 ± 1,3
50 min	15,3 ± 1,5	15,9 ± 1,2	15,6 ± 1,6
60 min	15,3 ± 1,5	15,7 ± 1,7	15,7 ± 1,5
90 min	16,0 ± 1,7	15,9 ± 1,4	15,6 ± 1,5
120 min	15,5 ± 1,4	16,0 ± 1,7	15,4 ± 1,5
150 min	15,7 ± 1,5	16,1 ± 1,5	16,0 ± 1,2
180 min	15,5 ± 1,6	16,3 ± 1,6	16,0 ± 1,3
210 min	15,8 ± 1,5	16,7 ± 1,4	16,1 ± 1,8
240 min	16,0 ± 1,3	15,9 ± 2,2	15,9 ± 1,5
270 min	16,2 ± 1,2	16,7 ± 1,6	16,2 ± 1,0
300 min	16,2 ± 1,2	16,9 ± 1,5	16,4 ± 1,1
330 min	15,2 ± 1,7	16,8 ± 1,8	16,0 ± 1,4
360 min	15,7 ± 1,5	16,6 ± 1,9	16,1 ± 1,4

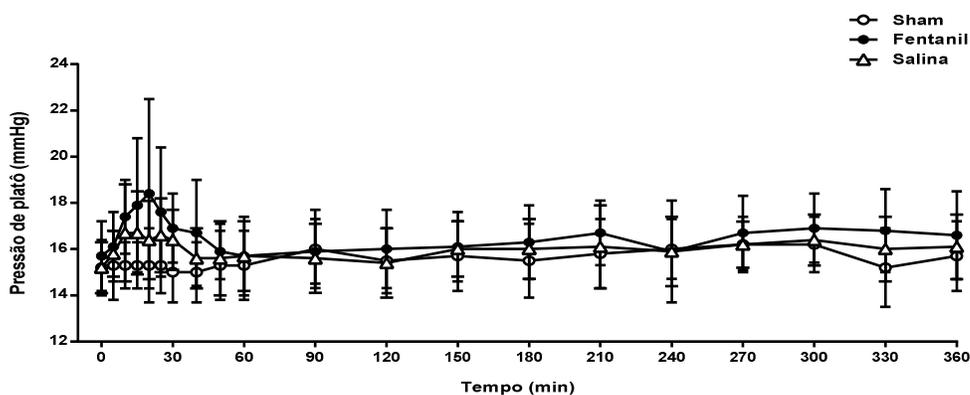


Figura 54 – Representação gráfica da pressão de platô ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

	GEE	p
Entre Grupos		0,425
Entre Momentos		0,112
Interação Grupo x Momento		0,157

5.5.5 Volume inspiratório

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do volume inspiratório, em ml, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 44 e na Figura 55 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XLII do apêndice.

Tabela 44 – Volume inspiratório (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	235 \pm 15	229 \pm 28	246 \pm 30
5min	235 \pm 15	223 \pm 22	246 \pm 30
10 min	235 \pm 15	230 \pm 29	246 \pm 30
15 min	235 \pm 15	226 \pm 23	246 \pm 30
20 min	235 \pm 15	226 \pm 23	246 \pm 30
25 min	235 \pm 15	226 \pm 23	246 \pm 30
30 min	235 \pm 15	226 \pm 23	246 \pm 30
40 min	235 \pm 15	226 \pm 23	246 \pm 30
50 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
60 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
90 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
120 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
150 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
180 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
210 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
240 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
270 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
300 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
330 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32
360 min	235 \pm 15	223 \pm 22	247 \pm 32

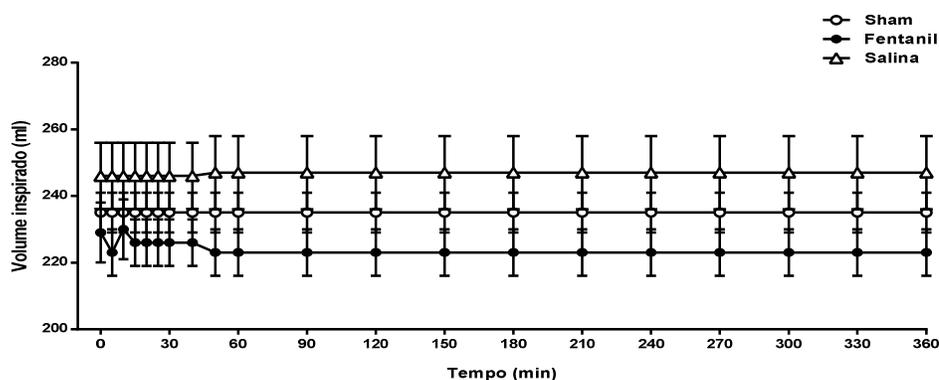


Figura 55 – Representação gráfica do volume inspiratório ao longo do tempo (média \pm EP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,211
Entre Momentos	0,999
Interação Grupo x Momento	1,000

5.5.6 Volume expiratório

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do volume expiratório, em ml, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 45 e na Figura 56 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XLIII do apêndice.

Tabela 45 – Volume expiratório (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	242 \pm 14	239 \pm 35	252 \pm 30
5 min	239 \pm 15	232 \pm 27	254 \pm 35
10 min	240 \pm 16	233 \pm 32	254 \pm 34
15 min	238 \pm 13	231 \pm 19	245 \pm 27
20 min	233 \pm 13	237 \pm 32	253 \pm 36
25 min	238 \pm 16	236 \pm 32	254 \pm 35
30 min	236 \pm 13	228 \pm 22	253 \pm 32
40 min	237 \pm 15	237 \pm 33	253 \pm 34
50 min	235 \pm 13	230 \pm 25	255 \pm 34
60 min	234 \pm 13	227 \pm 25	257 \pm 34
90 min	236 \pm 11	229 \pm 23	255 \pm 31
120 min	236 \pm 13	230 \pm 24	255 \pm 33
150 min	238 \pm 11	230 \pm 22	255 \pm 30
180 min	233 \pm 10	230 \pm 21	257 \pm 36
210 min	236 \pm 12	229 \pm 21	256 \pm 33
240 min	236 \pm 13	231 \pm 22	256 \pm 34
270 min	236 \pm 13	231 \pm 21	255 \pm 35
300 min	234 \pm 9	230 \pm 21	255 \pm 34
330 min	239 \pm 12	230 \pm 21	256 \pm 36
360 min	233 \pm 9	231 \pm 24	257 \pm 33

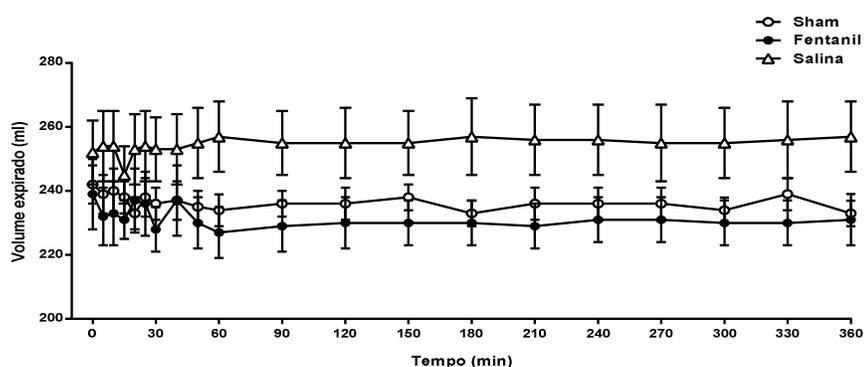


Figura 56 – Representação gráfica do volume inspiratório ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

	GEE	p
Entre Grupos		0,120
Entre Momentos		0,692
Interação Grupo x Momento		0,438

5.5.7 Complacência pulmonar

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da complacência pulmonar, em ml/cmH₂O, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 46 e na Figura 57 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XLIV do apêndice.

Tabela 46 – Complacência pulmonar (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	24 ± 3	23 ± 3	24 ± 4
5min	24 ± 3	21 ± 5	25 ± 3
10 min	24 ± 3	20 ± 4	22 ± 4
15 min	24 ± 2	19 ± 4	22 ± 4
20 min	24 ± 3	19 ± 5	23 ± 4
25 min	24 ± 3	19 ± 4	23 ± 4
30 min	25 ± 4	20 ± 4	23 ± 4
40 min	24 ± 3	21 ± 4	25 ± 3
50 min	24 ± 3	22 ± 4	25 ± 4
60 min	24 ± 3	22 ± 4	25 ± 4
90 min	24 ± 3	22 ± 5	25 ± 3
120 min	24 ± 2	21 ± 4	25 ± 4
150 min	24 ± 3	21 ± 4	24 ± 4
180 min	24 ± 4	21 ± 4	24 ± 3
210 min	23 ± 3	21 ± 4	24 ± 4
240 min	23 ± 3	21 ± 4	25 ± 3
270 min	23 ± 4	21 ± 4	24 ± 3
300 min	22 ± 3	21 ± 4	24 ± 3
330 min	23 ± 3	22 ± 4	25 ± 3
360 min	23 ± 3	22 ± 4	25 ± 3

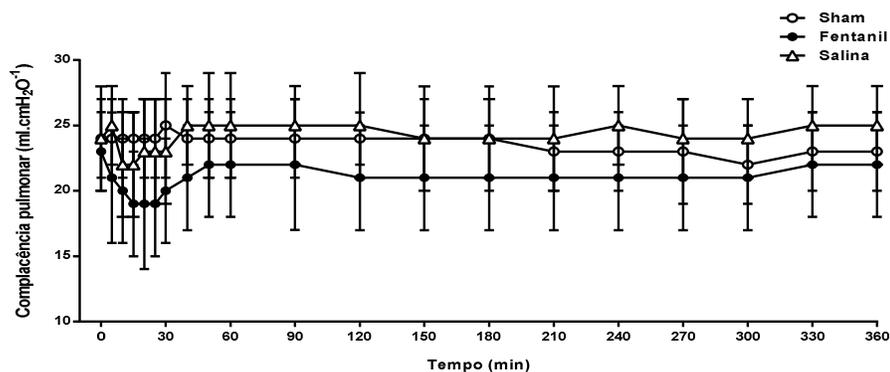


Figura 57 – Representação gráfica da complacência pulmonar ao longo do tempo (média ± DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,175
Entre Momentos	0,003
Interação Grupo x Momento	0,018

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil, $p < 0,05$ no tempo 30 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.5.8 Fração expirada de gás carbônico

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da fração expirada de gás carbônico, em mmHg, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 47 e na Figura 58 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XLV do apêndice.

Tabela 47 – Fração expirada de gás carbônico (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	38 \pm 3	40 \pm 3	41 \pm 3
5min	38 \pm 3	43 \pm 4	40 \pm 3
10 min	39 \pm 3	47 \pm 5	47 \pm 3
15 min	40 \pm 2	47 \pm 8	49 \pm 4
20 min	40 \pm 2	50 \pm 6	51 \pm 4 ¹
25 min	41 \pm 4	51 \pm 6 ¹	53 \pm 5 ¹
30 min	40 \pm 4	53 \pm 4 ¹	54 \pm 4 ¹
40 min	40 \pm 4	42 \pm 12	43 \pm 9
50 min	40 \pm 3	46 \pm 5	45 \pm 2
60 min	40 \pm 4	45 \pm 5	46 \pm 3
90 min	41 \pm 4	44 \pm 4	43 \pm 3
120 min	42 \pm 4	42 \pm 3	42 \pm 3
150 min	41 \pm 2	42 \pm 3	41 \pm 4
180 min	41 \pm 2	41 \pm 3	41 \pm 3
210 min	43 \pm 1	41 \pm 3	41 \pm 3
240 min	43 \pm 1	42 \pm 3	41 \pm 4
270 min	43 \pm 1	43 \pm 2	41 \pm 3
300 min	43 \pm 1	43 \pm 3	42 \pm 4
330 min	43 \pm 1	43 \pm 3	42 \pm 3
360 min	43 \pm 1	43 \pm 2	42 \pm 3

¹ $p < 0,05$ diferença significativa grupo Sham *versus* grupo Sham.

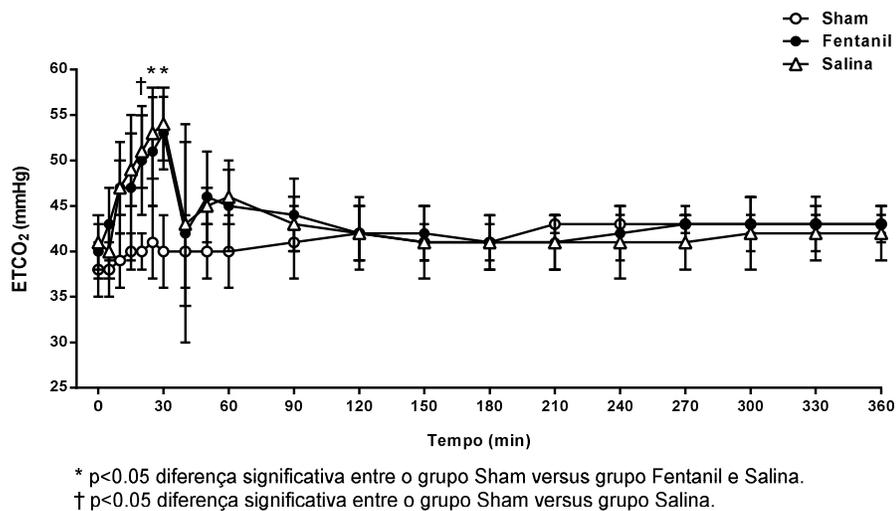


Figura 58 – Representação gráfica da fração expirada de gás carbônico ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,007
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, $p<0,05$ nos tempos 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.6 Outras variáveis

5.6.1 Hematócrito

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do hematócrito, em %, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 48 e na Figura 59 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XLVI do apêndice.

Tabela 48 – Hematócrito (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	28,0 \pm 2,0	28,8 \pm 5,8	26,9 \pm 2,1
30 min	27,7 \pm 2,7	35,9 \pm 3,7	36,1 \pm 2,4
60 min	27,5 \pm 2,7	31,3 \pm 3,7	29,7 \pm 2,9
120 min	26,8 \pm 3,7	30,0 \pm 3,7	28,3 \pm 3,0
180 min	27,3 \pm 1,5	29,7 \pm 3,8	27,9 \pm 2,8
240 min	27,0 \pm 2,1	28,7 \pm 3,9	28,6 \pm 3,1
300 min	26,8 \pm 2,7	28,5 \pm 3,8	28,3 \pm 3,7
360 min	27,3 \pm 2,7	27,6 \pm 4,5	29,3 \pm 3,7

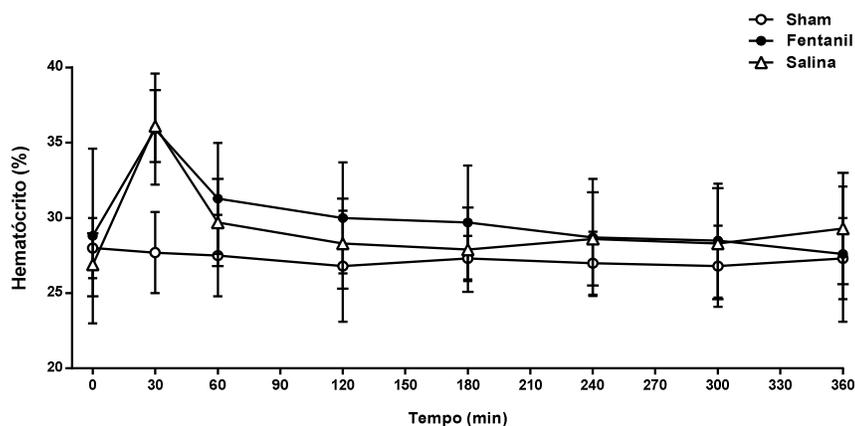


Figura 59 – Representação gráfica da hematócrito ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

	GEE	p
Entre Grupos		0,463
Entre Momentos		0,205
Interação Grupo x Momento		0,657

5.6.2 Temperatura

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da temperatura, em °C, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 49 e nas Figuras 60 e 61 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XLVII do apêndice.

Tabela 49 – Temperatura (média ± DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	37,4 ± 1,0	37,7 ± 0,8	37,7 ± 0,5
4 min	37,4 ± 1,0	37,6 ± 0,7	37,6 ± 0,4
7 min	37,4 ± 1,0	37,6 ± 0,7	37,5 ± 0,4
9 min	37,5 ± 1,0	37,5 ± 0,7	37,4 ± 0,3
12 min	37,4 ± 0,9	37,6 ± 0,6	37,5 ± 0,3
14 min	37,4 ± 0,9	37,6 ± 0,6	37,5 ± 0,3
17 min	37,4 ± 0,9	37,7 ± 0,6	37,7 ± 0,3
19 min	37,4 ± 0,9	37,7 ± 0,6	37,7 ± 0,3
22 min	37,4 ± 0,9	37,9 ± 0,6	38 ± 0,05
24 min	37,4 ± 0,9	37,8 ± 0,6	37,9 ± 0,3
27 min	37,4 ± 0,9	38,0 ± 0,5	38,0 ± 0,4
29 min	37,4 ± 0,9	38,0 ± 0,5	38,0 ± 0,3
30 min	37,4 ± 0,9	38,0 ± 0,6	38,0 ± 0,3
40 min	37,5 ± 0,9	38,2 ± 0,5	38,2 ± 0,4
50 min	37,5 ± 0,9	38,3 ± 0,5	38,2 ± 0,4
60 min	37,5 ± 0,9	38,2 ± 0,6	38,0 ± 0,3
90 min	37,7 ± 0,9	38,2 ± 0,6	38,0 ± 0,3
120 min	37,8 ± 0,8	38,2 ± 0,6	38,1 ± 0,3
150 min	37,8 ± 0,8	38,3 ± 0,6	38,1 ± 0,3
180 min	37,9 ± 0,7	38,2 ± 0,5	38,1 ± 0,4
210 min	37,9 ± 0,7	38,2 ± 0,6	38,2 ± 0,3
240 min	38,0 ± 0,6	38,2 ± 0,7	38,2 ± 0,2
270 min	38,0 ± 0,5	38,4 ± 0,6	38,1 ± 0,2
300 min	38,1 ± 0,4	38,5 ± 0,6	38,2 ± 0,2
330 min	38,2 ± 0,4	38,6 ± 0,6	38,3 ± 0,2
360 min	38,2 ± 0,4	38,5 ± 0,5	38,3 ± 0,2

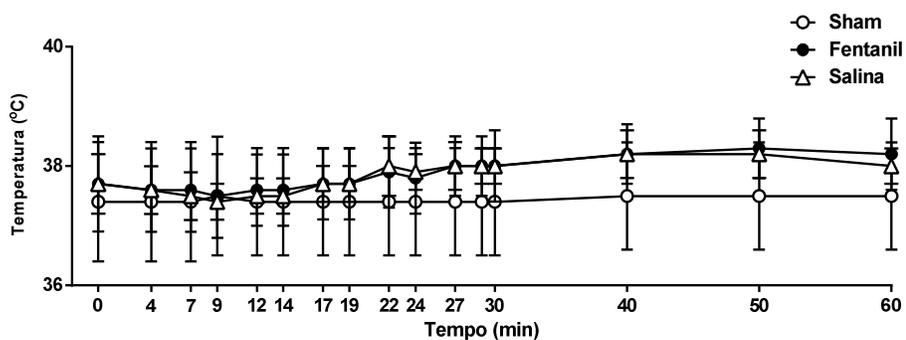


Figura 60 – Representação gráfica da temperatura ao longo do tempo (média \pm DP)

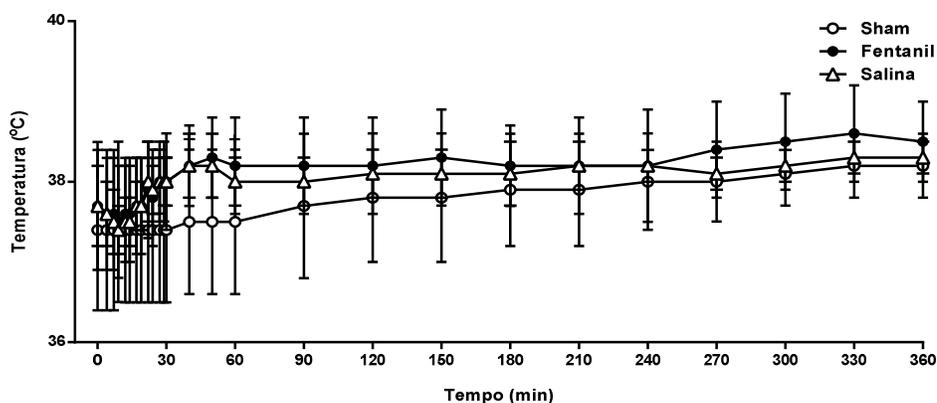


Figura 61 – Representação gráfica da temperatura ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,258
Entre Momentos	0,093
Interação Grupo x Momento	0,905

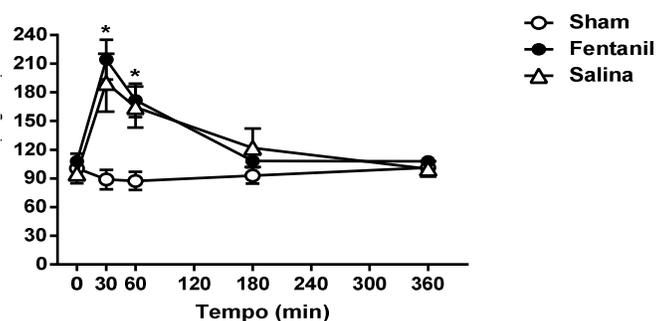
5.6.3 Glicemia

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da glicemia, em $\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}$, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 50 e na Figura 62 a seguir. Os dados individuais encontram-se no Quadro XLVIII do apêndice.

Tabela 50 – Glicemia (média \pm DP)

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	100,5 \pm 38,25	108,1 \pm 16,86	95,1 \pm 20,77
30 min	88,83 \pm 25,15	214,4 \pm 65,69 ¹	190,2 \pm 95,86 ¹
60 min	87,5 \pm 23,7	171,56 \pm 52,52 ¹	164,56 \pm 64,21 ¹
180 min	93,17 \pm 20,55	108,33 \pm 16,52	122,11 \pm 59,58
360 min	101,33 \pm 15,38	108,0 \pm 15,6	100,11 \pm 24,35

¹p<0,05 diferença significativa *versus* grupo Sham.



* p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

Figura 62 – Representação gráfica da glicemia ao longo do tempo (média \pm DP)

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,011
Entre Momentos	<0,001
Interação Grupo x Momento	<0,001

Na comparação entre momentos do pós-teste, para o grupo fentanil e para o grupo salina, p<0,05 nos tempos 30 e 60 minutos, em relação aos valores basais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos dentro do grupo sham.

5.7 Análise anatomopatológica

5.7.1 Microscopia óptica

Foi realizado o estudo morfométrico pulmonar com base na relação entre a contagem do número de células inflamatórias e a área celular de cada lâmina, não sendo visualizado diferença significativa entre os grupos (Tabela 51). Os dados individuais encontram-se no Quadro XLVIX do apêndice.

Tabela 51 – Média e desvio-padrão dos grupos para a relação ao número de células inflamatórias pulmonares pela área celular no estudo morfológico

Grupos	Células inflamatórias/ área celular
Sham	0,89 ± 0,41
Fentanil	1,20 ± 0,71
Salina	1,17 ± 0,48

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,577

5.7.2 Microscopia eletrônica

À microscopia eletrônica, o grupo sham apresentou estruturas miocárdicas normais e preservadas (Figura 63A). No grupo salina, foi observado desarranjo da microarquitetura tanto celular, quanto nuclear, vacuolização e edema mitocondriais, perda da estrutura dos miofilamentos, deformidade das junções intercelulares, edema nuclear e perda da cromatina densa (Figura 63B-D). Em contraste, o grupo fentanil apresentou ausência, ou diminuição de lesão nuclear, mitocondrial, das junções intercelulares e dos miofilamentos (Figura 63E-F).

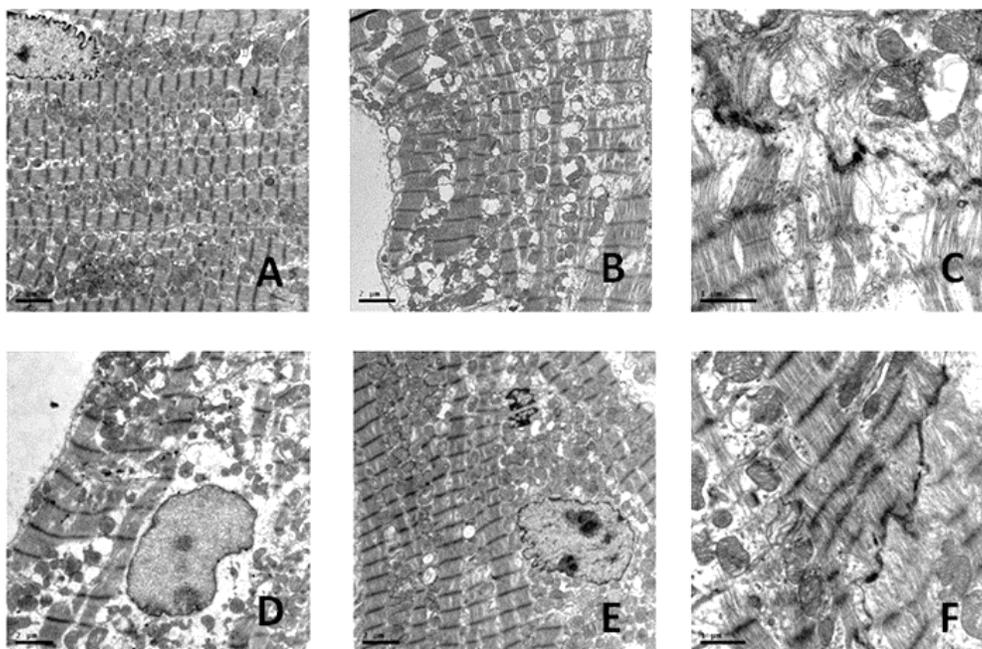


Figura 63 – Microscopia eletrônica do miocárdio porcino em aumento 8000x

O pulmão porcino no grupo salina demonstrou desorganização celular e nuclear, com perda de cromatina densa, vacúolos e edema difuso, além de perda significativa da arquitetura do pneumócito e presença de hemácias, demonstrando lesão capilar (Figuras 64A-C). Em contraste, houve preservação da microarquitetura celular pulmonar, dos núcleos e mitocôndrias no grupo fentanil (Figura 64D) e sham (Figura 64E).

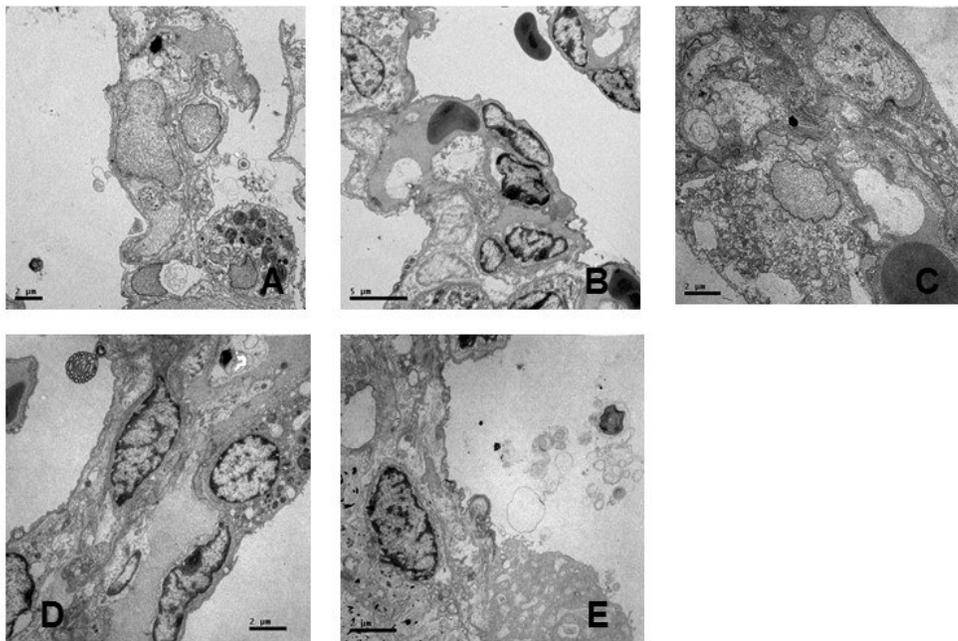


Figura 64 – Microscopia eletrônica do pulmão porcino em aumento 8000x e 5000x

5.7.3 Imuno-histoquímica

Em relação aos marcadores de lesão celular analisados, foram utilizados o TUNEL e a caspase-3 no miocárdio e pulmão. O marcador TUNEL para o miocárdio, mesmo após diferentes titulações, apresentou resultado insatisfatório para a qualidade da marcação celular, inviabilizando a quantificação imuno-histoquímica. Portanto, para análise do tecido miocárdico foi utilizado somente a caspase-3.

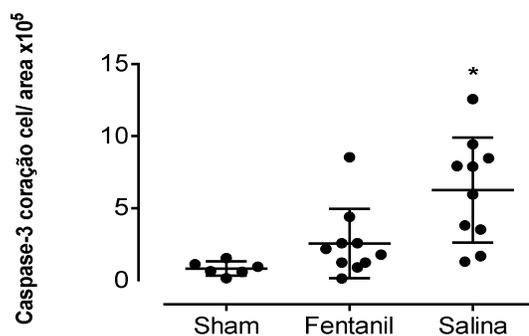
5.7.3.1 Caspase-3 cardíaca

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da caspase-3 em células marcadas/ $\mu\text{m}^2 \times 10^5$, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 52 e na Figura 65 como seguem. Os dados individuais encontram-se no Quadro L do apêndice.

Tabela 52 – Caspase-3 (média \pm DP)

	Caspase-3
Sham	0,82 \pm 0,49
Fentanil	2,55 \pm 2,41
Salina	6,25 \pm 3,64 ¹

¹p<0,05 diferença significativa *versus* grupo sham e fentanil.



*Diferença estatisticamente significativa entre o grupo Salina *versus* grupo Sham e Fentanil, p<0,05.

Figura 65 – Representação gráfica da caspase-3

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	<0,001

5.7.3.2 TUNEL pulmonar

Os valores descritivos de média e desvios-padrão do TUNEL pulmonar, em células marcadas/ $\mu\text{m}^2 \times 10^5$, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 53 e na Figura 66 como seguem. Os dados individuais encontram-se no Quadro LI do apêndice.

Tabela 53 – TUNEL pulmonar (média \pm DP)

TUNEL pulmonar	
Sham	35,84 \pm 13,24
Fentanil	37,85 \pm 16,56
Salina	46,68 \pm 26,59

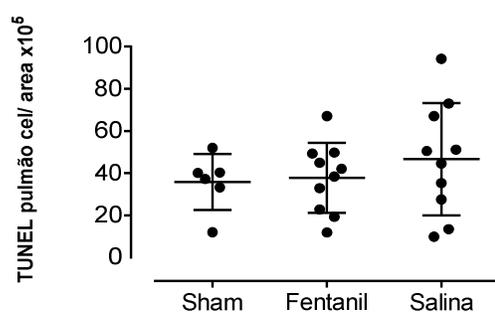


Figura 66 – Representação gráfica do TUNEL pulmonar

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,507

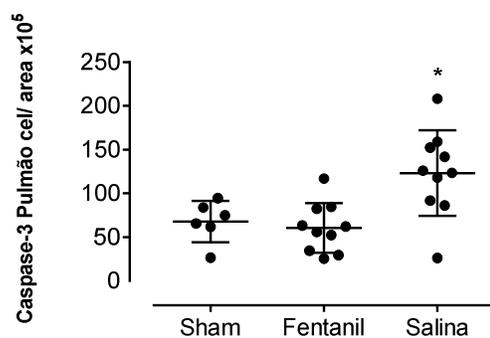
5.7.3.3 Caspase-3 pulmonar

Os valores descritivos de média e desvios-padrão da caspase pulmonar, em células marcadas/ $\mu\text{m}^2 \times 10^5$, segundo grupos e tempos encontram-se na Tabela 54 e na Figura 67 como seguem. Os dados individuais encontram-se no Quadro LII do apêndice.

Tabela 54 – Caspase-3 pulmonar (média \pm DP)

Caspase-3 pulmonar	
Sham	67,92 \pm 23,50
Fentanil	60,73 \pm 28,33
Salina	123,35 \pm 48,88 ¹

¹ p<0,05 diferença significativa versus grupo sham e fentanil.



* p<0,05 diferença significativa versus grupo sham e fentanil.

Figura 67 – Representação gráfica do Caspase-3 pulmonar

Análise estatística

GEE	p
Entre Grupos	0,001

5.8 Avaliação Geral

Os grupos foram comparáveis quanto ao peso ($p = 0,308$) e à área de superfície corporal ($p = 0,317$), não havendo diferença significativa entre os grupos (Tabela 1).

As variáveis hemodinâmicas foram comparáveis entre os grupos no momento basal (Tabela 55). Os grupos fentanil e salina, em relação ao grupo sham, após as doses de epinefrina, durante os primeiros 30 minutos, apresentaram aumento significativo da frequência cardíaca ($p < 0,001$), pressão arterial média ($p < 0,001$), pressão venosa central ($p < 0,001$), saturação venosa central de oxigênio ($p < 0,001$), débito cardíaco ($p < 0,001$), pressão média de artéria pulmonar ($p < 0,001$), pressão média de artéria pulmonar ocluída ($p = 0,037$) e índice cardíaco ($p < 0,001$). Com exceção da frequência cardíaca, as variáveis hemodinâmicas, retornaram aos valores basais em até 60 minutos de experimento, sem diferença significativa entre os grupos fentanil e salina (Tabela 55). Durante o estudo, a frequência cardíaca nos grupos fentanil e salina, em relação ao grupo sham, permaneceu com médias elevadas, não retornando aos valores basais ao final do experimento, $p < 0,001$ (Tabela 4 e Figura 4).

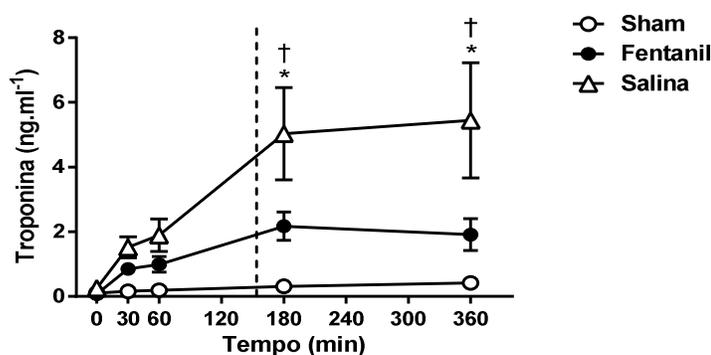
De forma adicional, não houve alterações do segmento ST, ou arritmias após a administração de epinefrina, exceto os dois casos de óbito descritos previamente, para os grupos fentanil e salina (Figura 2). O grupo sham também não apresentou alterações eletrocardiográficas durante o experimento. Não houve necessidade de desfibrilação de nenhuma arritmia apresentada pelos animais durante o experimento.

Tabela 55 – Variáveis hemodinâmicas

	Basal	30 min	60 min	120 min	180 min	360 min
FC (bpm)						
Sham	94,8±6,1	91,2±4,1	89,3±3,9	96,0±10,8	94,8±10,1	94,8±6,2
Fentanil	100,1±19,6	185,5±21,8*	129,7±27,5*	123,4±18,3*	120,8±18,4*	117,9±14,1*
Salina	101,5±14,4	177,4±29,3*	123,6±15,4*	125,2±16,0*	117,7±21,3*	111,3±15,3*
PAM (mmHg)						
Sham	67,0±4,9	68,5±5,0	68,5±4,7	66,0±5,8	63,8±2,6	62,0±1,9
Fentanil	70,8±8,3	80,6±10,4	63,1±6,2	62,4±6,8	60,3±7,7	58,1±8,0
Salina	69,2±5,1	78,6±18,2	59,8±4,8	63,4±5,5	61,9±4,4	58,1±5,1
PVC (cmH₂O)						
Sham	9,5±1,5	9,7±1,8	9,8±1,7	9,8±1,7	10,3±1,9	10,2±1,5
Fentanil	10,1±1,1	10,0±2,1	9,4±1,2	10,0±1,1	10,0±1,1	10,8±2,2
Salina	10,1±1,4	9,8±1,5	10,0±1,0	10,1±1,4	10,3±1,3	11,0±1,1
SvO₂ (%)						
Sham	76,6±9,4	79,7±3,0	78,7±4,0	80,8±4,6	79,0±4,6	75,5±5,2
Fentanil	77,9±3,7	90,1±6,0*	73,8±8,9	75,7±6,3	73,9±8,1	76,1±7,2
Salina	75,9±5,7	86,0±7,5*	70,3±8,6	72,6±6,5	73,4±6,2	70,4±7,0
DC (L.min⁻¹)						
Sham	3,0±0,5	3,2±0,2	3,1±0,5	3,4±0,5	3,4±0,5	3,3±0,6
Fentanil	2,7±0,2	4,5±1,1*	2,5±0,6	2,6±0,4	2,8±0,5	2,8±0,4
Salina	2,8±0,7	4,9±1,2*	2,6±0,5	3,0±0,6	2,9±0,5	2,8±0,6
PAPm (mmHg)						
Sham	18,8±2,0	19,3±2,0	19,5±1,8	19,8±1,3	19,5±1,5	20,0±1,8
Fentanil	20,0±1,8	26,9±3,1*	19,9±1,7	20,3±1,7	20,9±1,8	21,1±2,5
Salina	19,9±1,5	26,3±3,9*	20,6±2,1	21,6±2,2	21,8±2,4	22,2±2,8
PoAPm (mmHg)						
Sham	12,8±1,9	12,7±1,2	13,3±1,6	12,7±1,4	12,5±0,8	13,0±1,4
Fentanil	12,8±1,3	13,2±3,3	12,6±2,0	12,1±1,9	12,8±1,9	13,0±2,7
Salina	12,3±1,9	13,9±2,6	14,1±1,9	14,4±2,7	14,4±2,6	15,0±2,6
IC (L.min⁻¹.m⁻²)						
Sham	3,7±0,7	4,1±0,4	3,9±0,6	4,3±0,7	4,2±0,6	4,1±0,6
Fentanil	3,5±0,3	6,0±1,7	3,3±0,8	3,4±0,7	3,7±0,6	3,8±0,7
Salina	3,7±0,9	6,1±1,4	3,2±0,6	3,7±0,7	3,6±0,6	3,5±0,7

Os dados estão descritos como média ± desvio-padrão. * Diferença estatisticamente significativa para o grupo Sham, p < 0,05.

Para os biomarcadores cardíacos estudados, a troponina I apresentou valores comparáveis entre os grupos no momento basal e diferença estatisticamente significativa nos tempos 180 ($p = 0,024$) e 360 min ($p = 0,019$), para o grupo fentanil *versus* salina (Tabela 12 e Figura 19 e 68). Foi observada uma redução relativa de 64,8% dos níveis de troponina I no grupo fentanil, quando comparado ao grupo salina, no final do experimento. Na comparação do grupo salina *versus* sham, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos momentos 180 ($p = 0,001$) e 360 min ($p < 0,001$). Durante o experimento, em relação à troponina I, não houve diferença significativa entre o grupo fentanil *versus* sham.



* $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina.

† $p < 0,05$ diferença significativa entre o grupo Fentanil versus grupo Salina.

Figura 68 – Representação gráfica da troponina cardíaca I ao longo do tempo (média \pm DP)

Não houve diferença significativa entre os grupos para a CPK e CK-MB (Tabelas 13 e 14, Figuras 20 e 21). O FABP e o BNP não apresentaram distribuição normal no momento basal (Tabelas 56 e 57, Figuras 24 e 27). Durante o experimento, foi observada grande variabilidade dos resultados para tais variáveis, não havendo significância estatística entre os grupos (Tabelas 15, 16, 56 e 57, Figuras 22 e 23, 25 e 26).

Tabela 56 – FABP em ng,dl^{-1} [mediana (1º quartil-3º quartil)]

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	0,53 (0,06-6,3)	1,63 (0,23-5,2)	0,16 (0,00-2,69)
180 min	0,47 (0,17-4,88)	1,94 (0,99-5,42)	0,76 (0,00-1,23)
360 min	0,47 (0,05-0,96)	0,72 (0,00-1,33)	0,18 (0,00-0,75)

Tabela 57 – BNP em pg,dl^{-1} [mediana (1º quartil-3º quartil)]

	Sham	Fentanil	Salina
Basal	8,93 (8,40-15,60)	9,67 (8,39-20,58)	8,23 (5,91-15,3)
180 min	8,11 (6,77-26,94)	9,68 (8,91-19,41)	8,20 (6,41-11,20)
360 min	8,82 (7,64-14,41)	9,2 (8,55-12,76)	8,08 (5,57-11,17)

Com relação às variáveis ecocardiográficas, estas foram comparáveis no momento basal (Tabela 58). Após a administração das doses de epinefrina, foi observado diminuição da fração de ejeção nos grupos fentanil e salina permanecendo até o final do experimento (Tabelas 17 e 60 e Figura 28). Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nesse período, $p = 0,149$ (Tabela 58). Foi observado aumento dos valores até o tempo de 60 minutos somente no grupo salina, sem diferença estatisticamente significativa em relação aos demais grupos, para os volumes diastólico ($p = 0,143$) e sistólico final do ventrículo esquerdo ($p = 0,128$), bem como para a área diastólica ($p = 0,150$) e sistólica do ventrículo esquerdo ($p = 0,09$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos momentos estudados, para o volume diastólico final ($p = 0,247$) e a área diastólica do ventrículo direito ($p = 0,640$). De forma adicional, também não foi observada disfunção segmentar de parede cardíaca nos três grupos estudados.

Tabela 58 – Variáveis ecocardiográficas

	Basal	30 min	60 min	120 min	180 min	360 min
FE (%)						
Sham	57.4±3.1	56.4±3.2	58.7±3.2	58.0±3.9	56.7±4.1	57.3±3.1
Fentanil	58.0±3.3	48.0±8.1	49.2±4.3	52.1±5.4	51.7±4.1	51.1±3.8
Salina	57.8±4.0	47.7±12.5	46.4±12.3	48.0±8.6	49.8±6.6	50.3±6.7
VDFVE (ml)						
Sham	32.7±4.6	33.0±6.4	32.5±6.0	32.5±5.4	32.3±4.9	31.3±5.0
Fentanil	31.3±4.4	28.0±8.2	30.2±8.0	32.1±7.2	30.9±6.8	30.9±7.4
Salina	37.3±9.7	38.5±13.2	42.8±14.4	40.9±12.4	39.7±10.8	38.7±12.1
VSFVE (ml)						
Sham	13.9±2.6	14.4±3.1	13.5±3.2	13.4±2.9	14.0±2.7	13.5±2.9
Fentanil	13.2±2.4	14.9±6.1	15.4±4.4	15.4±4.1	15.0±3.9	15.0±3.4
Salina	15.8±4.9	20±10.6	24.9±16.3	21.3±10.4	19.4±7.2	18.2±7.1
ADVE (cm²)						
Sham	13.2±1.2	13.6±1.9	12.9±1.7	12.9±1.5	13.0±1.4	13.0±1.5
Fentanil	13.0±1.4	12.1±2.3	12.5±2.3	13.0±1.8	12.7±1.9	12.6±1.7
Salina	14.0±2.5	14.4±3.1	15.6±3.5	15.2±3.0	15.0±2.8	14.7±3.1
ASVE (cm²)						
Sham	7.6±1.0	7.8±1.2	7.3±1.1	7.4±1.1	7.4±1.0	7.4±1.0
Fentanil	7.4±0.8	8.1±2.1	8.0±1.6	8.0±1.3	7.8±1.3	8.0±1.1
Salina	8.2±1.8	9.7±3.1	10.4±3.4	9.9±2.8	9.6±2.3	9.5±2.5
VDFVD (ml)						
Sham	13.7±3.9	13.2±4.1	12.5±4.7	12.1±4.4	11.0±2.7	12.3±1.1
Fentanil	11.2±2.0	11.4±2.6	12.0±2.6	9.7±2.3	11.4±1.9	10.9±3.7
Salina	13.5±2.6	9.1±2.1	10.8±3.4	13.0±3.8	11.4±3.8	12.5±3.5
ADVD (cm²)						
Sham	7.1±0.9	6.8±1.2	6.8±1.5	6.8±1.5	6.3±0.7	6.9±0.4
Fentanil	6.2±0.7	6.3±0.9	6.5±0.7	6.1±0.8	6.3±0.8	6.2±1.1
Salina	7.0±0.8	5.5±0.7	6.3±1.2	6.9±1.3	6.3±1.0	6.7±1.1

Os dados estão em média ± desvio-padrão. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os resultados gasométricos demonstraram diminuição do pH arterial e venoso nos tempos 30 e 60 minutos, após as doses de epinefrina, em comparação com o grupo fentanil e sham, $p < 0,001$ para ambas variáveis. Os valores de pH arterial e venoso

retornaram aos valores basais durante o experimento, não havendo diferença entre os grupos ao final do experimento (Tabelas 24, 25 e 59, Figuras 35, 36 e 69). De forma similar, para a $p\text{CO}_2$ e o excesso de bases arteriais e venosas, foi observado, respectivamente, aumento e diminuição estatisticamente significativos, nos momentos 30 e 60 minutos, comparando os grupos fentanil e salina *versus* sham, $p < 0,001$ em todas as comparações (Tabelas 26, 27, 34, 35, 59 e 60, Figuras 37, 38, 45 e 46). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos durante o experimento, para a $p\text{O}_2$ arterial ($p = 0,742$), saturação arterial ($p = 0,334$) e venosa de oxigênio ($p = 0,136$). Contudo, para a $p\text{O}_2$ venosa, houve aumento estatisticamente significativo somente no grupo salina *versus* sham, no momento 30 min, $p = 0,028$ (Tabela 29 e Figura 40). Acompanhando a diminuição de pH e o aumento da $p\text{CO}_2$, na comparação do grupo salina *versus* sham, foi observada diminuição do bicarbonato arterial nos momentos 30 e 60 minutos e diminuição do bicarbonato venoso no momento 60 minutos, $p < 0,001$ para ambas variáveis. Na comparação do grupo fentanil *versus* sham, observou-se diminuição somente no bicarbonato arterial no momento 60 minutos, $p < 0,001$ (Tabelas 32 e 59, Figura 43). Para o potássio arterial, houve diminuição dos valores para os grupos fentanil e salina, em relação aos seus valores basais, no tempo de 30 minutos e aumento dos valores para os mesmos grupos nos tempos de 180 a 360 minutos ($p < 0,001$), sem haver diferença significativa nas comparações entre grupos nos momentos estudados (Tabelas 36 e 60, Figuras 47). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos durante o estudo, para o sódio arterial ($p = 0,517$). Os lactatos arterial e venoso, em relação ao grupo fentanil e salina *versus* sham, permaneceram com diferença significativa nos momentos 30, 60 e 120 minutos, $p < 0,001$ para ambas variáveis (Tabelas 38, 39 e 60, Figuras 49, 50 e 69).

Tabela 59 – Variáveis gasométricas e hidroletrolíticas I

	Basal	30 min	60 min	120 min	180 min	360 min
pH art.						
Sham	7,46±0,05	7,46±0,04	7,46±0,04	7,45±0,04	7,45±0,02	7,43±0,01
Fentanil	7,43±0,07	7,30±0,05*	7,33±0,05*	7,41±0,06	7,43±0,04	7,44±0,04
Salina	7,45±0,05	7,31±0,06*	7,35±0,04*	7,40±0,04	7,44±0,04	7,43±0,05
pH ven.						
Sham	7,41 ± 0,04	7,42 ± 0,04	7,42 ± 0,04	7,41 ± 0,03	7,41 ± 0,02	7,39 ± 0,01
Fentanil	7,37 ± 0,07	7,26 ± 0,06*	7,27 ± 0,05*	7,36 ± 0,05	7,39 ± 0,05	7,38 ± 0,05
Salina	7,39 ± 0,05	7,28 ± 0,06*	7,29 ± 0,03*	7,37 ± 0,03	7,40 ± 0,04	7,38 ± 0,05
pCO₂ art. (mmHg)						
Sham	38,7±2,8	39,6±4,1	40,2±4,3	40,4±5,2	41,9±2,3	44,4±2,5
Fentanil	42,4±7,7	49,9±6,5*	47,9±6,3	41,7±3,6	42,9±4,2	43,1±4,7
Salina	39,1±3,2	50,0±3,6*	44,2±2,6	41,4±3,7	36,9±2,7	44,4±6,0
pCO₂ ven. (mmHg)						
Sham	46,5 ± 5,6	46,2 ± 5,5	47,8 ± 5,4	48,8 ± 5,4	48,9 ± 2,9	51,7 ± 2,4
Fentanil	51,4 ± 5,1	59,8 ± 3,71*	62,3 ± 5,21*	55,0 ± 4,3	52,4 ± 4,6	53,6 ± 5,0
Salina	49,3 ± 4,5	59,4 ± 4,81*	58,2 ± 5,41*	50,6 ± 3,7	49,3 ± 3,6	52,4 ± 8,9
pO₂ art.(mmHg)						
Sham	251,0±17,5	250,5±11,4	248,6±12,9	238,6±11,9	244,6±11,1	235,5±12,7
Fentanil	229,1±52,9	205,3±54,6	232,6±33,9	236,2±13,5	240,6±10,2	235,6±18,5
Salina	243,1±35,8	230,3±11,8	237,1±11,4	235,4±19,4	237,0±13,7	226,2±25,9
pO₂ ven. (mmHg)						
Sham	41,7 ± 6,3	42,8 ± 3,3	42,6 ± 3,4	43,5 ± 4,2	41,7 ± 2,4	43,4 ± 1,7
Fentanil	42,8 ± 5,5	47,6 ± 5,9	43,9 ± 4,9	42,3 ± 4,3	41,6 ± 5,5	42,6 ± 4,4
Salina	40,9 ± 4,1	54,3 ± 8,11*	45,2 ± 4,7	46,4 ± 16,4	40,7 ± 4,3	43,0 ± 6,4
SatO₂ art. (%)						
Sham	99,7 ± 0,1	99,7 ± 0,0	99,7 ± 0,1	99,7 ± 0,1	99,7 ± 0,0	99,7 ± 0,0
Fentanil	99,7 ± 0,1	99,2 ± 1,1	99,6 ± 0,1	99,6 ± 0,1	99,7 ± 0,1	99,6 ± 0,1
Salina	99,7 ± 0,2	99,6 ± 0,1	99,6 ± 0,1	99,6 ± 0,1	99,7 ± 0,0	99,6 ± 0,2
SatO₂ ven. (%)						
Sham	73,2 ± 10,4	77,5 ± 4,3	76,7 ± 5,4	76,4 ± 7,0	74,7 ± 5,7	74,6 ± 3,4
Fentanil	73,4 ± 6,2	73,6 ± 8,5	68,0 ± 6,8	70,6 ± 4,6	72,5 ± 8,0	73,0 ± 5,4
Salina	71,7 ± 7,0	79,5 ± 8,5	71,0 ± 6,6	74,7 ± 10,8	71,2 ± 6,5	69,7 ± 6,3
HCO₃⁻ art. (mmol.L⁻¹)						
Sham	26,7 ± 1,4	28,0 ± 1,1	28,6 ± 1,1	27,7 ± 2,2	28,6 ± 1,6	29,2 ± 1,6
Fentanil	26,6 ± 2,5	24,4 ± 3,3	23,8 ± 2,31*	25,6 ± 3,0	28,5 ± 3,2	28,8 ± 2,6
Salina	26,6 ± 1,7	23,5 ± 1,61*	23,0 ± 1,51*	24,9 ± 1,9	26,9 ± 1,7	27,9 ± 2,0
HCO₃⁻ ven. (mmol.L⁻¹)						
Sham	28,5 ± 0,7	27,5 ± 1,8	29,7 ± 0,4	29,6 ± 1,3	30,2 ± 0,7	30,1 ± 1,0
Fentanil	28,6 ± 2,5	26,3 ± 2,4	26,6 ± 2,2	29,6 ± 2,1	30,7 ± 2,8	30,6 ± 2,6
Salina	28,7 ± 1,9	25,6 ± 1,9	25,7 ± 1,51*	27,6 ± 1,7	29,2 ± 1,4	30,5 ± 1,6

Os dados estão descritos como média ± desvio-padrão. * Diferença estatisticamente significativa para o grupo Sham, p < 0,05.

Tabela 60 – Variáveis gasométricas e hidroeletrólíticas II

	Basal	30 min	60 min	120 min	180 min	360 min
EB art. (mmol.L⁻¹)						
Sham	3,4 ± 1,9	3,9 ± 0,8	4,3 ± 0,7	3,7 ± 1,4	4,5 ± 1,3	4,5 ± 0,5
Fentanil	3,3 ± 2,5	-2,2 ± 3,11*	-1,4 ± 1,91*	2,3 ± 3,1	4,7 ± 3,2	4,4 ± 3,0
Salina	3,4 ± 2,0	-2,6 ± 2,11*	-2,1 ± 1,71*	1,0 ± 2,1	3,5 ± 1,9	3,8 ± 1,7
EB ven. (mmol.L⁻¹)						
Sham	3,8 ± 0,7	4,2 ± 1,2	4,7 ± 0,7	4,6 ± 1,1	5,2 ± 0,7	4,7 ± 0,7
Fentanil	3,4 ± 2,5	-1,6 ± 2,71*	-0,7 ± 2,71*	4,0 ± 2,8	5,2 ± 2,9	5,1 ± 2,6
Salina	3,7 ± 2,5	-1,7 ± 2,01*	-1,4 ± 1,91*	2,1 ± 1,8	4,1 ± 1,9	4,8 ± 1,5
K⁺ art. (mmol.L⁻¹)						
Sham	4,1 ± 0,7	4,4 ± 0,3	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,7	5,0 ± 0,7	4,7 ± 0,6
Fentanil	3,9 ± 0,3	3,1 ± 0,3	3,5 ± 0,3	4,5 ± 0,4	5,3 ± 0,7	5,6 ± 1,5
Salina	3,9 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,6 ± 0,4	4,4 ± 0,4	5,0 ± 0,6	5,7 ± 0,9
Na⁺ art. (mmol.L⁻¹)						
Sham	140,0 ± 4,5	139,3 ± 2,1	139,2 ± 2,0	140,3 ± 2,3	138,7 ± 3,1	138,0 ± 2,4
Fentanil	139,3 ± 2,8	140,5 ± 3,4	139,7 ± 2,1	139,4 ± 1,9	138,3 ± 2,2	139,3 ± 6,1
Salina	139,8 ± 2,8	140,5 ± 2,4	139,9 ± 4,3	139,2 ± 4,5	138,6 ± 3,0	136,6 ± 3,0
Lactato art. (mmol.L⁻¹)						
Sham	1,5±0,4	1,4±0,3	1,4±0,4	1,2±0,3	1,2±0,3	1,0±0,2
Fentanil	1,9±0,6	4,7±1,0*	5,1±1,1*	2,9±0,9*	1,9±0,7	1,5±0,6
Salina	1,7±0,4	4,6±0,5*	5,3±0,9*	3,4±0,9*	2,1±0,6	1,4±0,3
Lactato ven. (mmol.L⁻¹)						
Sham	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2
Fentanil	1,9 ± 0,4	4,6 ± 0,91*	4,8 ± 1,11*	2,8 ± 1,01*	1,9 ± 0,7	1,6 ± 0,6
Salina	1,7 ± 0,5	4,7 ± 0,51*	5,2 ± 0,71*	3,3 ± 0,81*	2,1 ± 0,6	1,4 ± 0,3

Os dados estão descritos como média ± desvio-padrão. * Diferença estatisticamente significativa para o grupo Sham, p < 0,05.

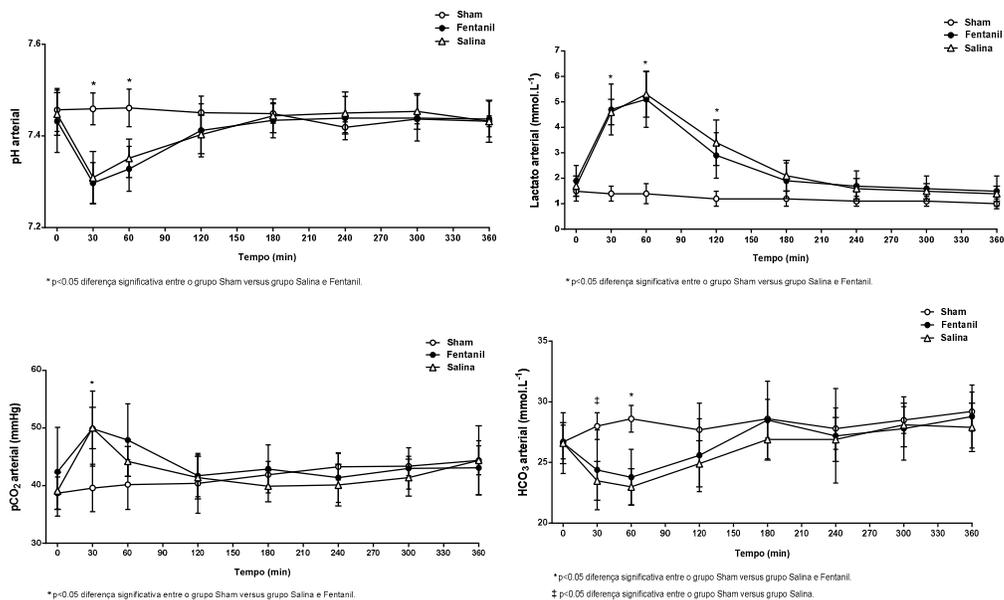


Figura 69 – Representação gráfica do pH, pCO₂, bicarbonato e lactato arteriais ao longo do tempo (média ± DP)

Em relação às variáveis ventilatórias (Tabela 61), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos durante todo experimento, para o volume minuto ($p = 0,449$), pico pressórico inspiratório ($p = 0,122$), pressão média de vias aéreas ($p = 0,536$), pressão de platô ($p = 0,157$), volume inspiratório ($p = 1,00$), volume expiratório ($0,438$). Para a complacência pulmonar, houve diminuição do valor no tempo de 30 minutos no grupo fentaniil, em relação ao seu valor basal ($p = 0,018$), não havendo diferença estatística nas comparações entre os grupos nos momentos estudados (Tabela 46 e Figura 57). Houve aumento da fração expirada de gás carbônico para os grupos fentaniil e salina, em comparação com o grupo sham, entre os 20 e 30 minutos iniciais, durante a ação da epinefrina, $p < 0,001$ (Tabela 47 e Figura 58).

Tabela 61 – Variáveis ventilatórias

	Basal	30 min	60 min	120 min	180 min	360 min
Volume minuto (L.min⁻¹)						
Sham	4,9 ± 0,4	4,7 ± 0,3	4,7 ± 0,3	4,8 ± 0,4	4,9 ± 0,5	5,0 ± 0,5
Fentanil	5,3 ± 0,7	5,2 ± 0,7	5,5 ± 0,8	5,7 ± 0,9	5,6 ± 0,9	5,6 ± 0,9
Salina	5,1 ± 0,7	5,1 ± 0,7	5,5 ± 0,7	5,7 ± 0,6	5,6 ± 0,8	5,6 ± 0,8
PPI (mmHg)						
Sham	16,2 ± 1,0	16,0 ± 1,4	16,2 ± 1,2	16,2 ± 1,2	16,2 ± 1,6	16,5 ± 1,6
Fentanil	16,4 ± 1,3	17,6 ± 1,2	16,8 ± 0,8	17,0 ± 1,0	17,2 ± 1,0	18,0 ± 1,7
Salina	16,0 ± 1,2	17,0 ± 1,6	16,7 ± 1,6	16,7 ± 1,6	16,9 ± 1,5	17,0 ± 1,2
Pressão Média (mmHg)						
Sham	7,8 ± 0,4	7,8 ± 0,4	7,8 ± 0,4	7,8 ± 0,4	7,7 ± 0,5	7,7 ± 0,5
Fentanil	7,8 ± 0,4	8,4 ± 0,0	8,0 ± 0,8	8,0 ± 0,3	8,0 ± 0,0	8,0 ± 0,5
Salina	7,6 ± 0,5	7,8 ± 0,4	7,9 ± 0,3	7,9 ± 0,3	7,9 ± 0,3	8,0 ± 0,5
Pressão Platô (mmHg)						
Sham	15,2 ± 1,2	15,3 ± 1,3	15,3 ± 1,5	15,5 ± 1,4	15,5 ± 1,6	15,7 ± 1,5
Fentanil	15,7 ± 1,5	16,9 ± 1,5	15,7 ± 1,7	16,0 ± 1,7	16,3 ± 1,6	16,6 ± 1,9
Salina	15,2 ± 1,1	16,4 ± 1,3	15,7 ± 1,5	15,4 ± 1,5	16,0 ± 1,3	16,1 ± 1,4
Volume inspiratório (ml)						
Sham	235 ± 15	235 ± 15	235 ± 15	235 ± 15	235 ± 15	235 ± 15
Fentanil	229 ± 28	226 ± 23	223 ± 22	223 ± 22	223 ± 22	223 ± 22
Salina	246 ± 30	246 ± 30	247 ± 32	247 ± 32	247 ± 32	247 ± 32
Volume expiratório (ml)						
Sham	242 ± 14	236 ± 13	234 ± 13	236 ± 13	233 ± 10	233 ± 9
Fentanil	239 ± 35	228 ± 22	227 ± 25	230 ± 224	230 ± 21	231 ± 24
Salina	252 ± 30	253 ± 32	257 ± 34	255 ± 36	257 ± 36	257 ± 33
Complacência (ml.cmH₂O⁻¹)						
Sham	24 ± 3	25 ± 4	24 ± 3	24 ± 2	24 ± 4	23 ± 3
Fentanil	23 ± 3	20 ± 4	22 ± 4	21 ± 4	21 ± 4	22 ± 4
Salina	24 ± 4	23 ± 4	25 ± 4	25 ± 4	25 ± 4	25 ± 3
FECO₂ (ml.cmH₂O⁻¹)						
Sham	38 ± 3	40 ± 4	40 ± 4	42 ± 4	41 ± 2	43 ± 1
Fentanil	40 ± 3	53 ± 1*	45 ± 5	42 ± 4	41 ± 3	43 ± 2
Salina	41 ± 3	54 ± 4*	46 ± 3	42 ± 3	41 ± 4	42 ± 3

Os dados estão descritos como média ± desvio-padrão. * Diferença estatisticamente significativa para o grupo Sham, p < 0,05. PPI, pico pressórico inspiratório. FECO₂, fração expirada de gás carbônico.

Para o hematócrito, temperatura e glicemia, os valores foram comparáveis entre os grupos no momento basal (Tabelas 48, 49 e 50, Figuras 59, 60, 61, 62 e 70). O hematócrito, nos grupos fentanil e salina, em comparação com o grupo sham, apresentou aumento no momento de 30 minutos, sem significância estatística, p = 0,657. A temperatura foi mantida constante e sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos e momentos durante todo o experimento, p = 0,905. Para a glicemia, houve aumento estatisticamente significativo entre os grupos fentanil e salina *versus* sham, nos momentos 30 e 60 minutos, p < 0,001.

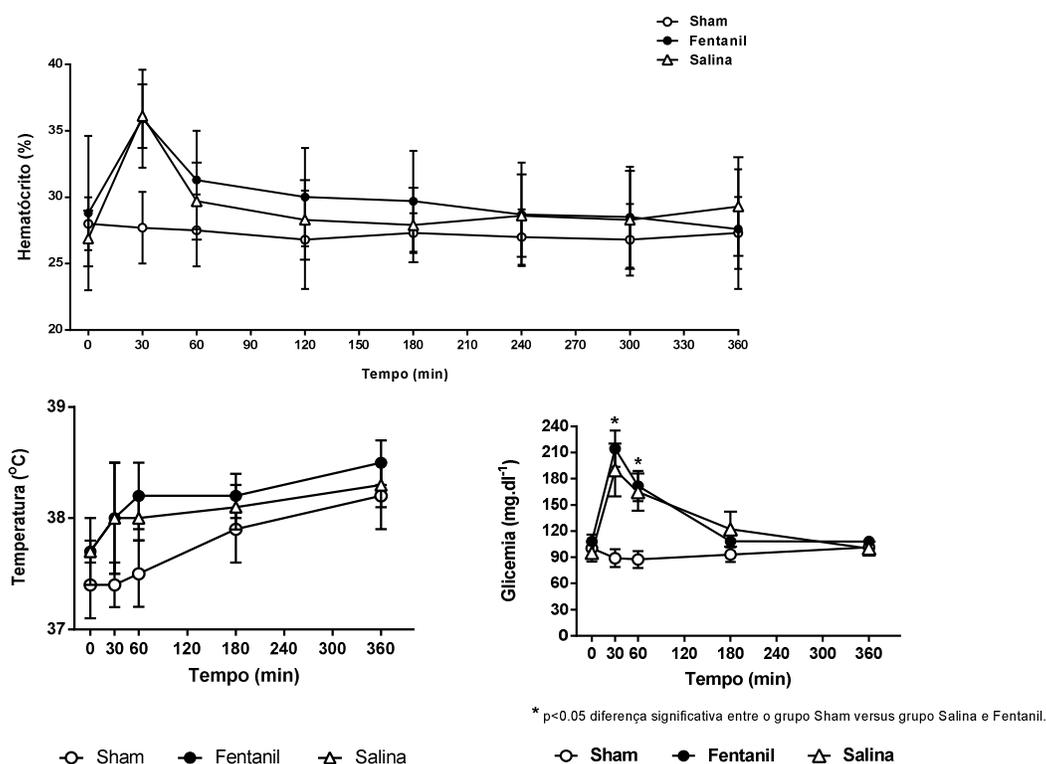


Figura 70 – Representação gráfica simplificada do hematócrito, temperatura e glicemia ao longo do tempo (média ± DP)

O morfometria pulmonar não demonstrou diferença estatisticamente significativa para a quantidade de células inflamatórias por área celular entre os grupos, $p = 0,577$ (Tabela 51).

À microscopia eletrônica, no grupo fentanil, evidenciou proteção das ultraestruturas celulares, diminuição de lesão do núcleo, tanto no pulmão, quanto no coração, em comparação com o grupo salina (Figuras 63 e 64). Para o tecido miocárdico, no grupo salina, foi observado significativo desarranjo da microarquitetura, edema nuclear e mitocondrial e deformidade das junções intercelulares (Figura 63B-D), ao passo que no grupo fentanil foi observado ausência, ou redução das lesões de estruturas intracelulares (Figura 63E-F). O mesmo padrão foi visualizado nas lâminas contendo tecido pulmonar, nas quais o grupo salina apresentou desorganização nuclear,

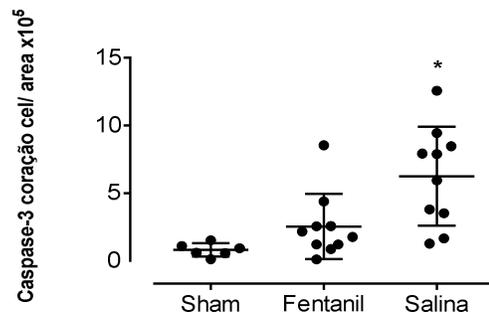
perda de cromatina densa, edema mitocondrial e presença de hemácias (Figura 64A-C). Já o grupo fentanil, assim como no coração, apresentou efeito protetor, com preservação das estruturas celulares e da microarquitetura pulmonar (Figura 64D).

Em relação à imuno-histoquímica, conforme descrito previamente, o marcador TUNEL, mesmo após diferentes titulações, apresentou resultado insatisfatório para a qualidade da marcação celular, inviabilizando a quantificação imuno-histoquímica neste tecido.

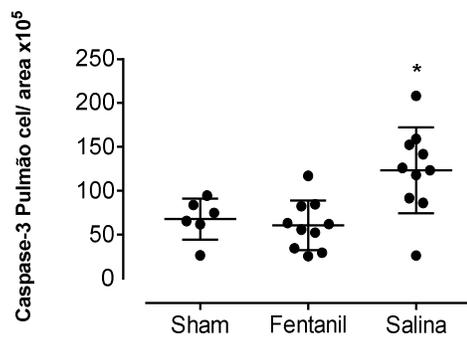
Para a caspase-3 no miocárdio, foi observada maior marcação celular no grupo salina ($6,25 \pm 3,64$ céls/ área celular $\times 10^5$), em comparação com os grupos fentanil e sham ($2,55 \pm 2,41$ e $0,82 \pm 0,48$ céls/ área celular $\times 10^5$, respectivamente), $p = <0,001$ (Tabela 52 e Figura 65 e 71). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo fentanil e sham.

Para o marcador TUNEL no pulmão, o grupo salina ($46,68 \pm 26,59$ céls/ área celular $\times 10^5$), em comparação com os grupos fentanil e sham ($37,85 \pm 16,56$ e $35,84 \pm 13,24$ céls/ área celular $\times 10^5$, respectivamente), não apresentou diferença estatisticamente significativa, $p = 0,507$ (Tabela 53 e Figura 66 e 71).

Para a caspase-3 no pulmão, novamente, o grupo salina apresentou maior marcação celular ($123,35 \pm 48,88$ céls/ área celular $\times 10^5$), em comparação com os grupos fentanil e sham ($60,73 \pm 28,33$ e $67,92 \pm 23,50$ céls/ área celular $\times 10^5$, respectivamente), $p = 0,001$ (Tabela 54 e Figura 67 e 71).



* p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.



* p<0.05 diferença significativa entre o grupo Sham versus grupo Salina e Fentanil.

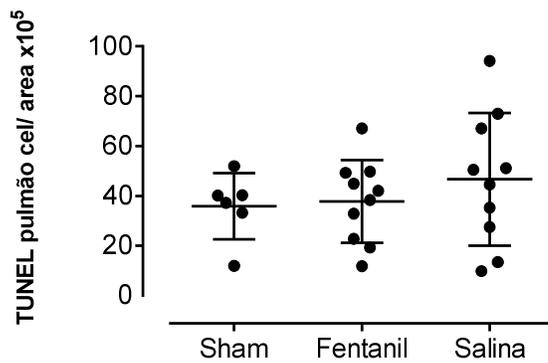


Figura 71 – Representação gráfica da caspase-3 no coração, caspase-3 no pulmão e TUNEL no tecido pulmonar

6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que o fentanil promove cardioproteção contra altas doses de epinefrina. Tal efeito foi evidenciado, principalmente, pelos menores níveis de troponina I plasmática no grupo fentanil em comparação com o grupo salina, após a administração das doses de epinefrina. Ainda, na imuno-histoquímica, a análise da caspase-3 do tecido miocárdico demonstrou menor marcação celular no grupo que recebeu fentanil. À microscopia eletrônica, foi observada preservação da microarquitetura celular, núcleos e mitocôndrias do miocárdio no grupo fentanil em relação ao grupo salina.

Tais resultados encontrados no presente estudo são consistentes com o que foi descrito por outros autores em relação à cardioproteção promovida pelos opioides. Estudos experimentais evidenciaram que os agonistas dos receptores opioides estão associados à diminuição da área de infarto, efeitos antiarrítmicos e anti-isquêmicos (7, 30, 190).

Os opioides estão associados à promoção de condicionamento cardíaco contra o processo de isquemia-reperfusão (7, 17, 19). Tais efeitos podem sofrer redução, ou mesmo serem anulados, quando administrado naloxone (antagonista inespecífico dos receptores opioides), ou naltrindole (antagonista específico do receptor opioide δ), demonstrando que os receptores opioides têm papel importante na proteção cardíaca (15, 68).

No estudo atual, foi utilizado fentanil como fármaco cardioprotetor. Este opioide atua como agonista seletivo do receptor μ , apresentando menor ação sobre os receptores δ e κ (103). Em contraste, a literatura tem descrito a ocorrência do condicionamento cardíaco, não por meio dos receptores opioides μ e, sim, pelos receptores delta (8, 19) e kappa (191). Assim, os resultados de proteção cardíaca encontrados com uso de fentanil

em nosso estudo, sugerem que doses baixas de agonistas dos receptores α e κ podem ser suficientes para promover cardioproteção, ou que o receptor μ possa estar envolvido no mecanismo de condicionamento cardíaco.

Hemodinamicamente, no presente estudo, o fentanil não diminuiu o efeito vasopressor das altas doses de epinefrina. Os resultados demonstraram que, com uso de 20 mcg.kg^{-1} de fentanil no início do experimento, durante e após o efeito simpaticomimético das doses de epinefrina administradas, não houve diferença significativa entre os grupos fentanil e salina, seja para as variáveis hemodinâmicas, seja para as variáveis ecocardiográficas. Em contraste, Pepe et al. evidenciaram que os agonistas dos receptores opioides diminuem o efeito inotrópico positivo das catecolaminas (192). O estudo atual utilizou epinefrina, ao passo que Pepe et al. utilizaram norepinefrina, vasopressor com menor especificidade para o receptor beta-adrenérgico. Ainda, a dose de epinefrina utilizada pelo presente estudo foi elevada (20 mcg.kg^{-1}), o que pode ter sobrepujado a existência de efeito hemodinâmico depressivo relacionado ao fentanil.

A literatura também tem descrito os opioides como moduladores simpáticos (17, 30). Contudo, corroborando com os resultados deste estudo, mesmo altas doses de opioides têm demonstrado poucos efeitos hemodinâmicos depressivos. Rucquoi e Camu, em 1983, utilizaram 30 mcg.kg^{-1} para indução anestésica em pacientes de cirurgia abdominal baixa, repetindo a mesma dose uma hora depois, observando inicialmente bradicardia e diminuição da pressão arterial média, seguidos de ausência de efeitos hemodinâmicos depressivos e melhora da relação entre demanda miocárdica e oferta coronariana de oxigênio (34).

Em nosso estudo, houve aumento significativo da frequência cardíaca nos grupos fentanil e salina, permanecendo elevada até o final do experimento. Este resultado pode estar associado à resposta fisiológica compensatória à lesão miocárdica ocasionada pelas altas doses de epinefrina administradas, a fim de manter o débito cardíaco normal.

De fato, a literatura descreve a epinefrina como fármaco associado à lesão miocárdica por meio de vários mecanismos (43, 44, 193). Como agonista dos receptores β_1 e β_2 , a epinefrina atua por estímulo a receptores acoplados à proteína G (GPCR), acarretando aumento da atividade da adenilato ciclase e levando ao aumento dos níveis de AMP cíclico. Este aumento, por sua vez, promove fosforilação dos canais de cálcio tipo-L, aumentando o Ca^{2+} intracelular (194), o qual inicia várias vias de sinalização, que estão relacionadas à morte da célula miocárdica. O estímulo de receptores beta-adrenérgicos também ativa a proteína cinase A, a qual tem papel definido no mecanismo de apoptose celular (195). A ativação excessiva dos receptores beta-1-adrenérgicos, ou sustentada por longos períodos, promove apoptose das células do miocárdio (43, 196), bem como aumento da demanda de oxigênio pelas células do miocárdio (131, 197, 198). Agonistas β_2 adrenérgicos, por sua vez, podem promover aumento da frequência cardíaca e arritmias supraventriculares, as quais estão associadas a miocardiopatias e disfunção miocárdica (199). Em nosso estudo utilizamos epinefrina, fármaco o qual está associado, em altas doses, à lesão miocárdica e a arritmias (44, 200).

Os efeitos adrenérgicos descritos podem ocasionar diminuição da pressão de perfusão coronariana, redução das chances de retorno da circulação espontânea e piora os parâmetros miocárdicos após o retorno da circulação espontânea (201, 202). Altas doses de epinefrina, como as usadas em protocolos de ressuscitação cardiopulmonar e

estresse intenso persistente estão associados à cardiomiopatia de Takotsubo (36, 40, 135, 138, 139). Tais mecanismos catecolaminérgicos de lesão miocárdica podem gerar instabilidade hemodinâmica, isquemia tecidual, diminuição da liberação sanguínea de oxigênio aos tecidos e aumento de mortalidade (36, 37, 56, 65). Em comparação, no nosso estudo, após a administração das doses de epinefrina, houve dois casos de colapso hemodinâmico, seguido de parada cardíaca em AESP e óbito, sendo um animal do grupo salina e outro do grupo fentanil. Ambos os casos ocorreram entre 40 e 50 minutos de experimento, após as 5 doses de epinefrina.

Sobre a ecocardiografia, no presente estudo, apesar dos grupos fentanil e salina terem ambos apresentado diminuição da fração de ejeção após as doses de epinefrina, apenas o grupo salina apresentou aumento transitório prolongado (até 60 minutos), para os volumes diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo, bem como para as áreas diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo. Na literatura, o condicionamento cardíaco também está associado à manutenção dos valores normais ventriculares (203). Succi e colaboradores demonstraram diminuição da contratilidade ventricular esquerda em pacientes sem condicionamento cardíaco após saída de circulação extracorpórea em cirurgias de revascularização miocárdica (204). Em nosso estudo, o fentanil atuou como cardioprotetor, moderando o efeito simpático e atenuando a disfunção cardíaca promovida pela epinefrina.

Corroborando a proteção cardíaca funcional observada com uso de fentanil, o presente estudo demonstrou menor aumento dos níveis da troponina I no grupo fentanil em comparação com o grupo salina. Liu e colaboradores, após condicionamento com morfina e indução de injúria cardíaca por meio de isquemia e reperfusão, observaram, em coelhos, menor aumento de troponina I, bem como preservação funcional ventricular

(203). De forma similar, Yao e colaboradores, utilizando modelo de choque hemorrágico e uso de 25 mcg.kg^{-1} de fentanil como agente de condicionamento cardíaco, observaram menores níveis de troponina I com uso de opioides (205). Xu e colaboradores demonstraram diminuição de troponina I com uso de fentanil isoladamente, ou em associação com isquemia remota, em ratos expostos a 30 minutos de isquemia cardíaca (72). Wong e colaboradores, em estudo clínico utilizando remifentanil, demonstraram redução dos níveis de troponina I em pacientes submetidos à circulação extracorpórea para cirurgia de revascularização miocárdica (206).

O presente estudo, para os demais biomarcadores cardíacos estudados (CK-MB, CPK, BNP e FABP), não demonstrou diferença entre os grupos durante o experimento. Além disso, foi observada grande variabilidade dos resultados para o FABP e o BNP. Tais resultados estão em contraste com o encontrado na literatura. No mesmo estudo já citado de Wong e colaboradores (206), foi encontrada relação positiva entre condicionamento com remifentanil e redução dos marcadores cardíacos CPK e FABP. Ali e colaboradores, em estudo com 100 pacientes indicados para realizar revascularização miocárdica e condicionamento cardíaco por isquemia remota, observaram redução dos níveis de CK-MB (207). Huang e colaboradores, em estudo com isoflurano, selecionou 120 pacientes candidatos à revascularização miocárdica, observando redução dos níveis plasmáticos de troponina I, FABP e CK-MB com uso do halogenado (208). No nosso estudo, a grande variabilidade dos resultados de FABP e BNP observada pode indicar falhas no armazenamento, ou no processamento das amostras, comprometendo a confiabilidade dos dados obtidos.

Em relação aos dados gasométricos, foi observado, nos grupos salina e fentanil, alteração transitória (até 60 minutos) com diminuição do pH, aumento da pCO_2 ,

diminuição do bicarbonato e do excesso de base, bem como aumento do lactato sérico. Tais alterações são compatíveis com a ativação simpática e aumento metabólico celular promovidos pela epinefrina, descritos na literatura (197, 209, 210). No grupo salina, houve aumento significativo do pO_2 venoso em relação ao grupo sham, não sendo observado o mesmo comportamento no grupo fentanil. Tais resultados podem estar relacionados à modulação simpática do fentanil (8, 17, 72) e diminuição da ativação do estado catabólico associado à epinefrina (198, 210, 211).

Em contraste com o descrito pela literatura em relação à epinefrina, ao estado hiperdinâmico e ao aumento de consumo de oxigênio, não foi observada diferença significativa entre os grupos para a saturação venosa e arterial de oxigênio no presente estudo. O aumento do consumo de oxigênio e do metabolismo celular associados à epinefrina são bem descritos na literatura (41, 123, 197, 212). Dessa maneira, sendo mantida a oferta constante, seria esperada diminuição dos níveis plasmáticos de oxigênio pelo aumento do consumo celular (44, 48, 212). Ainda, poderia haver o resultado inverso, com aumento da saturação venosa de oxigênio por vasoconstricção periférica, shunt vascular e diminuição do tempo de troca gasosa entre as hemácias e as células pelo estado hiperdinâmico promovido pela epinefrina (123, 127, 135, 198, 213).

Em relação aos eletrólitos, o presente estudo não observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o sódio sérico. Uma vez que o sódio está associado ao estado volêmico do corpo, sendo o principal eletrólito relacionado à capacidade oncótica plasmática (214), é possível inferir que não existiram variações significativas do estado hídrico inicial nos grupos estudados.

Em relação aos resultados observados para o potássio sérico, houve diminuição inicial e posterior aumento dos valores nos grupos salina e fentanil. A epinefrina está

diretamente relacionada a esses achados no presente estudo. Já em 1951, Dury descreveu o uso da epinefrina para tratamento da hipercalemia em ratos submetidos à adrenalectomia (215). Posteriormente, em 1986, Vitez revisou o uso de epinefrina para tratamento de hipercalemia e seu efeito redutor dos níveis séricos de potássio (216). Atualmente, beta 2 agonistas permanecem como opção terapêutica em casos de hipercalemia aguda (217). A diminuição inicial dos níveis séricos de potássio, portanto, pode ser explicada pelo efeito beta agonista da epinefrina. O aumento posterior dos níveis séricos de potássio pode estar associado à lesão miocárdica promovida pela epinefrina. Recentemente, em 2016, Grodzinsky e colaboradores demonstraram associação positiva de hipercalemia e infarto do miocárdio em pacientes hospitalizados, com piora de prognóstico associada ao aumento dos níveis séricos de potássio.

Em relação às variáveis ventilatórias do presente estudo, houve aumento transitório da fração expirada de gás carbônico nos grupos salina e fentanil, o qual está associado ao aumento metabólico celular promovido pela epinefrina (41, 44, 198, 212). Ainda, foi observada diminuição transitória da complacência pulmonar no grupo fentanil em relação aos seus valores basais. Na literatura, em 1981, Marty e Desmots observaram em crianças diminuição da complacência pulmonar após uso de 3 mcg.kg⁻¹ de fentanil (218). O mesmo efeito de redução da complacência foi observado em pacientes submetidos à revascularização miocárdica e uso de fentanil (219). Mais recentemente, em 2014, Soares e colaboradores desenvolveram modelo experimental com coelhos para estudar o aumento da rigidez da parede torácica associado ao uso de fentanil, sugerindo que vias centrais dopaminérgicas estariam envolvidas neste fenômeno (220). Por fim, não houve diferença entre os grupos para as demais variáveis ventilatórias. Alterações ventilatórias poderiam acarretar alterações gasométricas por

hiper, ou hipoventilação (221, 222), bem como poderiam promover alterações hemodinâmicas e arritmias, atuando com variáveis de confusão (223-225).

O presente estudo analisou outras possíveis variáveis de confusão que poderiam gerar proteção celular, diminuir o condicionamento cardíaco associado ao fentanil, ou mesmo induzir diretamente lesão miocárdica. Pelo fato da hipotermia estar associada à cardioproteção (226, 227), a temperatura foi monitorizada e controlada durante o estudo, a fim de evitar que a temperatura fosse uma variável de confusão, não havendo diferença significativa entre os grupos durante o experimento. A hiperglicemia está associada à redução do condicionamento cardíaco promovido pelos opioides (228). Contudo, no presente estudo, não houve diferença significativa entre os grupos fentanil e salina em relação à glicemia. Por fim, a anemia poderia promover, ou agravar a lesão tecidual miocárdica relacionada às altas doses de epinefrina por meio da redução da oferta e aumento do consumo celular de oxigênio (229-231). No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos fentanil e salina para o hematócrito.

Ainda, corroborando os dados da literatura, foi observado aumento transitório do hematócrito nos grupos fentanil e salina, após as doses de epinefrina. Em 1995, Kjeldsen e colaboradores descreveram o mesmo aumento transitório do hematócrito promovido pela epinefrina e sugeriram como causa o aumento da viscosidade sanguínea, associado ao aumento da agregação plaquetária e da coagulação sanguínea (232).

Além das variáveis hemodinâmicas e laboratoriais, este estudo realizou análises anatomopatológicas do coração e do pulmão. Este órgão foi estudado, uma vez que os opioides e o condicionamento celular por eles promovido agem por mecanismos celulares e vias sinalizadoras de segundos mensageiros que são comuns a várias células, não sendo específico somente para o coração (17, 22).

Os opioides, na literatura, estão associados à proteção celular pela sua ação sobre os receptores acoplados à proteína G (GPCRs), principalmente via receptor opioide μ , e, de forma menos significativa, via receptor δ (60). Devido ao fato dos receptores opioides e os receptores beta-adrenérgicos serem ambos GPCRs, eles compartilham mecanismos intracelulares de segundos mensageiros e apresentam vias comuns que podem interagir entre si (200, 201). A interação entre os receptores beta-adrenérgicos e os receptores opioides resulta na redução da atividade da adenilato ciclicase, proteína quinase A e do fosfatidilinositol-3-quinase, levando ao decréscimo das correntes dos canais de Ca^{2+} tipo-L, reduzindo a fosforilação das proteínas envolvidas no processo de excitação-contração da célula cardíaca, reduzindo o processo de lesão celular (42, 51, 103, 104, 200, 202). Outro potencial mecanismo de redução de lesão e apoptose celular relacionado aos opioides inclui a ativação da abertura dos canais de K_{ATP} mitocondriais (5). Por tal via, ocorre diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) durante a reperfusão tecidual, diminuição do acúmulo mitocondrial de Ca^{2+} durante a isquemia e, após, melhora da produção energética mitocondrial (203). Os opioides promovem também inativação do glicogênio sintase quinase- β e inibem o poro de transição de permeabilidade mitocondrial associados à ativação da via de apoptose (13, 204). Ainda, o uso de opioides está associado à inibição da caspase-3 (205, 206).

De fato, a literatura descreve o fenômeno de proteção celular associada aos opioides não somente no coração, como também nos rins, cérebro, intestinos e pulmão (7, 17, 21, 24, 25, 233). Em nosso estudo, a morfometria pulmonar não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Entretanto, corroborando com o que foi observado em outros estudos, a microscopia eletrônica, no grupo fentanil,

demonstrou preservação da ultraestrutura celular com diminuição das lesões nucleares e mitocondriais, visualizadas em menor quantidade no grupo fentanil, tanto no tecido miocárdico, quanto no tecido pulmonar. Yao e colaboradores observaram os mesmos resultados no miocárdio, havendo redução das alterações celulares e mitocondriais com uso de fentanil à microscopia eletrônica (205). Ji e colaboradores, com estudo experimental em porcos, observaram redução de lesão miocárdica com microscopia eletrônica ao utilizar solução de shen-fu (234). Zhang e colaboradores, com uso de microscopia eletrônica também em modelos porcinos, observaram diminuição de lesão no tecido pulmonar, novamente com uso de solução de shen-fu (235).

Em nosso estudo, o uso de fentanil também foi associado à diminuição dos marcadores de apoptose celular (caspase-3) no coração e pulmão. Rachmat e colaboradores, em estudo experimental com porcos, também observaram redução da caspase-3 no miocárdio com uso de condicionamento por isquemia (236). Ainda, no presente estudo, em contraste com o observado na literatura, não houve diferença entre os grupos para a marcação pulmonar com TUNEL na imuno-histoquímica. Ding e colaboradores, em modelos porcinos, observaram diminuição de apoptose celular por meio da marcação com TUNEL nos pulmões dos porcos submetidos à condicionamento com morfina na dose de 1 micromol.L⁻¹ (237).

Na prática clínica, frequentemente, pacientes em parada cardiorrespiratória são expostos a altas doses de epinefrina sem associação de nenhuma medicação cardioprotetora. O protocolo internacional de suporte avançado à vida da Sociedade de Cardiologia Americana, na atualização de 2015, manteve a recomendação do uso da dose padrão de 1 mg de epinefrina em casos de PCR (53). Contudo, conforme discutido previamente, o uso de tal dose pode ser prejudicial ao miocárdio, o qual já está sofrendo

com isquemia na maioria dos casos (238). Em 2002, Holmberg et al., em estudo prospectivo com 10.966 pacientes, demonstraram associação da epinefrina como preditor independente para diminuição da sobrevivência 30 dias após a parada cardíaca (54). Mais recentemente, Olasveengen et al., em estudo pré-hospitalar prospectivo e randomizado conduzido com 851 pacientes, demonstraram melhora do retorno da circulação espontânea após o uso de epinefrina em parada cardíaca. Contudo, esta melhora estava associada à menor chance de sobrevivência e piora neurológica dentro do grupo com o uso de epinefrina (239). Em 2012, Hagihara et al. realizaram um grande estudo em ambiente pré-hospitalar com 417.968 pacientes demonstrando que 1 mg de epinefrina para ressuscitação cardíaca está associada à menor chance de sobrevivência e piora neurológica 30 dias após o evento (240). De forma adicional, outros estudos não conseguiram demonstrar melhora da chance de sobrevivência tardia com o uso de epinefrina em paradas cardíacas (241-243).

Outra utilização atual na prática clínica de altas doses de catecolaminas são os pacientes críticos com diagnóstico de choque em unidades de terapia intensiva, os quais estão associados à maior mortalidade e piores desfechos (244). Benbenisthy et al., em estudo prospectivo em UTI com 72 pacientes submetidos a altas doses de catecolaminas, demonstraram que a necessidade do uso de doses de epinefrina, ou norepinefrina, maior do que $0,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, está associada à chance de sobrevivência de apenas 4% (244). Brown et al., em estudo com 443 pacientes com choque grave, usando altas doses de vasopressor, demonstraram associação com chance de sobrevivência baixa de apenas 17% (245). Adicionalmente, no mesmo estudo, entre os sobreviventes, 8% apresentaram necrose digital ou de membro e 5% dos não sobreviventes apresentaram isquemia ou infarto intestinal. Havel et al., em metanálise

comparando diferentes vasopressores, demonstraram não haver diferença entre os desfechos para as diferentes drogas vasoativas de uso clínico (246).

Comparado à prática clínica descrita, este estudo promove suporte experimental para o uso de opioides como fármacos adjuvantes cardioprotetores a altas doses de catecolaminas. Pelo fato do fentanil atenuar a cardiotoxicidade celular associada à epinefrina, bem como não prejudicar a resposta hemodinâmica da mesma, o uso da associação de fentanil com epinefrina pode ser benéfico. Sendo o fentanil o opioide de uso clínico mais comum em ambientes de unidade de terapia intensiva (UTI), especialmente para sedação e intubação, existe a potencial aplicação prática em pacientes com choque hemodinâmico que requeiram altas doses de catecolaminas (247). De forma adicional, o fentanil pode ser usado como fármaco adjuvante para proteção cardíaca durante os protocolos de ressuscitação cardiopulmonar pelo fato deste opioide não prejudicar a resposta hemodinâmica da epinefrina. Este fato é importante, pois reduções hemodinâmicas significativas podem diminuir a pressão de perfusão coronariana, diminuindo também as chances de retorno da circulação espontânea (RCE), piorando funcionalmente o miocárdio no período pós-RCE, aumentando o processo de isquemia e diminuindo a oferta de oxigênio, o que pode contribuir para aumento de lesão miocárdica e mortalidade (201, 202).

O presente estudo apresenta limitações. O tempo do experimento foi curto, com duração de 6 horas, podendo não ter sido observadas, após este período, possíveis disfunções cardíacas tardias, alterações hemodinâmicas, modificações das curvas dos marcadores cardíacos, aumento das lesões celulares à microscopia eletrônica, bem como aumento da marcação celular de caspase-3 para apoptose. Tal fato ocorreu pela limitação do horário de funcionamento do laboratório LIM-8 da FMUSP e da

disponibilidade de recursos humanos nos horários noturnos para a pesquisa. Entretanto, mesmo dentro do tempo das 6 horas de experimento, foram observadas diferenças significativas entre os grupos fentanil e salina. De forma adicional, foi utilizada somente uma única dose de fentanil no início do estudo, contudo, resultando em cardioproteção significativa. O uso contínuo de fentanil, ou a replicação de mais doses durante o experimento, poderia ter promovido resultados diferentes. No presente estudo foram utilizados porcos saudáveis, diferente dos pacientes que utilizam altas doses de epinefrina, os quais, em sua maioria, são cardiopatas e apresentam comorbidades associadas. Dessa forma, as doses de epinefrina podem ter tido efeito superestimado na resistência periférica e no miocárdio, em relação a animais em choque hemodinâmico, nos quais predomina a diminuição acentuada da resistência vascular. Este fato deve ser ponderado ao se extrapolar os resultados obtidos no estudo atual.

Ainda, como limitação estatística, nosso estudo utilizou amostras pequenas, havendo dois óbitos durante o experimento, além de possuir várias variáveis com interdependência e medidas repetidas com intervalos de tempo irregulares. Tais fatos poderiam provocar perda das suposições estatísticas de normalidade multivariada e esfericidade para o uso de testes mais conservadores, como a análise de variâncias univariada para medidas repetidas (ANOVA-RM), a análise de variâncias multivariada (MANOVA) e a análise de covariâncias (ANCOVA) (248-251). Com intuito de aumentar a confiabilidade do teste estatístico, o presente estudo utilizou como teste as equações de estimações generalizadas (Generalized Estimating Equations– GEE), as quais têm demonstrado superioridade em seus resultados, principalmente para amostras pequenas e com presença de perda de dados (188, 252, 253).

Estudos futuros devem comparar o efeito de condicionamento dos opioides com outros fármacos que também promovam proteção celular, seja de forma isolada entre eles, seja em associação para efeito sinérgico. Comparações entre os diferentes tipos de opioides também devem ser realizadas, a fim de definir o opioide mais efetivo para promover condicionamento. Devem-se investigar as doses mínimas necessárias de opioides, a fim de proporcionar proteção celular, evitando-se efeitos adversos. Outros órgãos, além do coração, devem ser investigados para o condicionamento com opioides. É necessário, ainda, utilizarmos modelos clínicos com pacientes cardiopatas e com comorbidades associadas, a fim de validarmos os achados dos estudos experimentais na prática clínica.

Os resultados do nosso estudo indicam que o fentanil promove efeito cardioprotetor em suínos submetidos a altas doses de epinefrina. Ainda, os resultados demonstram proteção celular a vias comuns e mecanismos celulares presentes tanto no miocárdio, quanto em outros órgãos, como o pulmão. Ainda, no presente estudo, as doses de fentanil utilizadas demonstraram não reduzir o efeito inotrópico e vasopressor da epinefrina. Outra importante contribuição deste estudo foi o uso de altas doses desta catecolamina como modelo de injúria miocárdica e pulmonar em animais.

7 CONCLUSÕES

7.1 Conclusão principal

Este estudo concluiu que o fentanil promove cardioproteção contra altas doses de epinefrina sem prejudicar o efeito hemodinâmico da mesma.

7.2 Outras conclusões

O uso do fentanil em animais submetidos a altas doses de epinefrina não promove comprometimento do efeito hemodinâmico catecolaminérgico ou da função cardíaca à ecocardiografia. De forma paralela, o fentanil está associado à redução dos níveis de troponina I após o uso de altas doses de epinefrina, diminuição de ativação da caspase-3 à imuno-histoquímica e preservação das ultraestruturas celulares à microscopia eletrônica nos tecidos cardíaco e pulmonar. Por fim, o fentanil não promoveu alterações gasométricas ou ventilatórias nos animais estudados.

8 REFERÊNCIAS

1. Wilkerson RG, Kim HK, Windsor TA, Mareiniss DP. The opioid epidemic in the United States. *Emerg Med Clin North Am.* 2016;34(2):e1-e23.
2. Friesen KJ, Woelk C, Bugden S. Safety of fentanyl initiation according to past opioid exposure among patients newly prescribed fentanyl patches. *CMAJ.* 2016;188(9):648-53.
3. Galanie S, Thodey K, Trenchard IJ, Filsinger Interrante M, Smolke CD. Complete biosynthesis of opioids in yeast. *Science.* 2015;349(6252):1095-100.
4. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD011008.
5. Lucyk S, Nelson L. Consequences of unsafe prescribing of transdermal fentanyl. *CMAJ.* 2016;188(9):638-9.
6. Minkowitz H, Bull J, Brownlow RC, Parikh N, Rauck R. Long-term safety of fentanyl sublingual spray in opioid-tolerant patients with breakthrough cancer pain. *Support Care Cancer.* 2016;24(6):2669-75.
7. Headrick JP, See Hoe LE, Du Toit EF, Peart JN. Opioid receptors and cardioprotection - 'opioidergic conditioning' of the heart. *Br J Pharmacol.* 2015;172(8):2026-50.
8. Schultz JE, Gross GJ. Opioids and cardioprotection. *Pharmacol Ther.* 2001;89(2):123-37.
9. Schulz R, Cohen MV, Behrends M, Downey JM, Heusch G. Signal transduction of ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res.* 2001; 52(2):181-98.
10. Benedict PE, Benedict MB, Su TP, Bolling SF. Opiate drugs and delta-receptor-mediated myocardial protection. *Circulation.* 1999; 100(19 Suppl):II357-60.
11. Pacher P, Haskó G. Endocannabinoids and cannabinoid receptors in ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):252-62.
12. Lessa MA, Tibiriçá E. Pharmacologic evidence for the involvement of central and peripheral opioid receptors in the cardioprotective effects of fentanyl. *Anesth Analg.* 2006; 103(4):815-21.
13. Flake JW, Flake WK, Bloor BC, Olewine S. Effects of fentanyl naloxone and clonidine on hemodynamics and plasma catecholamine level in dog. *Anesth Analg.* 1983;62(3):305-13.

14. Juma I, W. R. Depression by morphine and levorphanol of activity in sympathetic nerve fibers in anaesthetized rats. *Eur J Pharmacology*. 1984;101(1-2):75-82.
15. Huh J, Gross GJ, Nagase H, Liang BT. Protection of cardiac myocytes via delta(1)-opioid receptors, protein kinase C, and mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(1):H377-83.
16. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circ Res*. 2004;94(7):960-6.
17. Peart JN, Gross ER, Gross GJ. Opioid-induced preconditioning: recent advances and future perspectives. *Vascul Pharmacol*. 2005;42(5-6):211-8.
18. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. The JAK/STAT pathway is essential for opioid-induced cardioprotection: JAK2 as a mediator of STAT3, Akt, and GSK-3 beta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(2):H827-34.
19. Minguet G, Brichant JF, Joris J. Opioids and protection against ischemia-reperfusion injury: from experimental data to potential clinical applications. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2012;63(1):23-34.
20. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*. 1996;94(9):2193-200.
21. Zhang Y, Wu YX, Hao YB, Dun Y, Yang SP. Role of endogenous opioid peptides in protection of ischemic preconditioning in rat small intestine. *Life Sci*. 2001;68(9):1013-9.
22. Shen JT, Li YS, Xia ZQ, Wen SH, Yao X, Yang WJ, Li C, Liu KX. Remifentanyl preconditioning protects the small intestine against ischemia/reperfusion injury via intestinal delta- and mu-opioid receptors. *Surgery*. 2016;159(2):548-59.
23. Chu Sin Chung P, Kieffer BL. Delta opioid receptors in brain function and diseases. *Pharmacol Ther*. 2013;140(1):112-20.
24. Jenkins PO, Mehta MA, Sharp DJ. Catecholamines and cognition after traumatic brain injury. *Brain*. 2016;139(Pt 9):2345-71.
25. Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life Sci*. 2000;66(23):2221-31.
26. Kato R, Foëx P. Fentanyl reduces infarction but not stunning via delta opioid receptors and protein kinase C in rats. *Br J Anaesth*. 2000;84(5):608-14.

27. Kato R, Foëx P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: an update for anesthesiologist. *Can J Anaesth*. 2002;49(8):777-91.
28. Landoni G, Bignami E, Oliviero F, Zangrillo A. Halogenated anaesthetics and cardiac protection in cardiac and non-cardiac anaesthesia. *Ann Card Anaesth*. 2009;12(1):4-9.
29. Yu CK, Li Y-H, Wong GTC, Wong TM, Irwin MG. Remifentanyl preconditioning confers delayed cardioprotection in the rat. *Br J Anaesth*. 2007;99(5):632-8.
30. Lessa MA, Rodrigues E, Tibiricá E. Cardioprotective action of fentanyl in a model of central sympathetic overactivity in rabbits: antiarrhythmic and anti-ischemic effects. *Acta Anesthesiol Scand*. 2004;48(9):1115-22.
31. Penna C, Mancardi D, Rastaldo R, Pagliaro P. Cardioprotection: a radical view free radicals in pre and postconditioning. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1787(7):781-93.
32. Walsh SR, Tang T, Sadat U, Dutka DP, Gaunt ME. Cardioprotection by remote ischaemic preconditioning. *Br J Anaesth*. 2007;99(5):611-16.
33. Miller DR, Wellwood M, Teasdale SJ, Laidley D, Ivanov J, Young P, Madonik M, McLaughlin P, Mickle DA, Weisel RD. Effects of anesthetic induction on myocardial function and metabolism: a comparison of fentanyl, sufentanyl and alfentanil. *Can J Anaesth*. 1988;35(3 (Pt 1)):219-33.
34. Rucquoi M, Camu F. Cardiovascular responses to large doses of alfentanil and fentanyl. *Br J Anaesth*. 1983;55 Suppl 2:223S-30S.
35. Field JM, American Heart Association. Update on cardiac resuscitation for sudden death: International guidelines 2000 and resuscitation and emergency cardiac care. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18(1):14-25.
36. Tang W, Weil M H, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation*. 1995;92(10):3089-93.
37. Perondi MB, Reis AG, Paiva EF, Nadkarni VM, Berg RA. A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;350(17):1722-30.
38. Sardesai SH, Mourant AJ, Sivathandon Y, Farrow R, Gibbons DO. Pheochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure. *Br Heart J*. 1990;63(4):234-7.
39. Hazinksi M, Chameides L, Elling B, Hemphill R. Highlights of the 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Curr Emerg Cardiovasc Care*. 2005;16(4):1-28.

40. Chang AY, Kittle JT, Wu SM. Regenerative Medicine: Potential Mechanisms of Cardiac Recovery in Takotsubo Cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18(3):20.
41. Rivers EP, Wortsman J, Rady MY, Blake HC, McGeorge FT, Buderer NM. The effect of the total cumulative epinephrine dose administered during human CPR on hemodynamic, oxygen transport, and utilization variables in the postresuscitation period. *Chest*. 1994;106(5):1315-6.
42. Jiang JP, Dowing SE. Catecholamine cardiomyopathy: Review and analysis of pathogenetic mechanisms. *Yale J Biol Med*. 1990;63(6):581-91.
43. Yang M, Hu X, Lu X, Wu X, Xu J, Yang Z, Qian J, Sun S, Cahoon J, Tang W. The effects of alpha- and beta-adrenergic blocking agents on postresuscitation myocardial dysfunction and myocardial tissue injury in a rat model of cardiac arrest. *Transl Res*. 2015;165(5):589-98.
44. Riha M, Haskova P, Martin J, Filipsky T, Vanova K, Vavrova J, Holeckova M, Homola P, Vitek L, Palicka V, Simunek T, Mladenka P. Protective Effects of D-Penicillamine on Catecholamine-Induced Myocardial Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5213532.
45. Sato Y, Tanaka M, Nishikawa T. Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy by subcutaneous injections of epinephrine solution in an anesthetized patient. *Anesthesiology*. 2000;92(2):615-9.
46. Chen QM, Tu VC. Apoptosis and heart failure: mechanism and therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002;2(1):43-57.
47. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev*. 2007;59(4):418-58.
48. Xiao RP, Avdonin P, Zhou YY, Cheng H, Akhter SA, Eschenhagen T, Lefkowitz RJ, Koch WJ, Lakatta EG. Coupling of beta2-adrenoceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. *Circ Res*. 1999;84(1):43-52.
49. Dalal S, Foster CR, Das BC, Singh M, Singh K. Beta-adrenergic receptor stimulation induces endoplasmic reticulum stress in adult cardiac myocytes: role in apoptosis. *Mol Cell Biochem*. 2012;364(1-2):59-70.
50. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1320-5.

51. Mozaffari MS, Schaffer SW. Effect of pressure overload on cardioprotection of mitochondrial KATP channels and GSK-3beta: interaction with the MPT pore. *Am J Hypertens.* 2008;21(5):570-5.
52. Rassler B, Marx G, Schierle K, Zimmer HG. Catecholamines can induce pulmonary remodeling in rats. *Cell Physiol Biochem.* 2012;30(5):1134-47.
53. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, Neumar RW, O'Neil BJ, Paxton JH, Silvers SM, White RD, Yannopoulos D, Donnino MW. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132(18 Suppl 2):S444-64.
54. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Low chance of survival among patients requiring adrenaline (epinephrine) or intubation after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation.* 2002;54(1):37-45.
55. Attaran RR, Ewy GA. Epinephrine in resuscitation: curse or cure? *Future cardiol.* 2010;6(4):473-82.
56. Sharman M, Meert KL. What is the right dose of epinephrine? *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(5):592-4.
57. Xiao RP, Pepe S, Spurgeon HA, Capogrossi MC, Lakatta EG. Opioid peptide receptor stimulation reverses beta-adrenergic effects in rat heart cells. *Am J Physiol.* 1997;272(2 Pt 2):H797-805.
58. Ledda F, Mantelli L, Corti V, Fantozzi R. Inhibition of the cardiac response to sympathetic nerve stimulation by opioid peptides and its potentiation by morphine and methadone. *Eur J Pharmacol.* 1984;102(3-4):443-50.
59. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5(1):CD001800.
60. Jentzer JC, Clements CM, Wright RS, White RD, Jaffe AS. Improving Survival From Cardiac Arrest: A Review of Contemporary Practice and Challenges. *Ann Emerg Med.* 2016;16; S0196-0644(16)30202-5. [Epub ahead of print]
61. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;26;133(4):e38-360.

62. Romeo F, Li D, Shi M, Mehta JL. Carvedilol prevents epinephrine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells: modulation of Fas/Fas ligand and caspase-3 pathway. *Cardiovasc Res.* 2000;45(3):788-94.
63. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med.* 2013;368(21):2004-13.
64. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2012;366(1):54-63.
65. Singh K, Communal C, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res.* 2000;45(3):713-9.
66. Raman L, Dalton HJ. Year in Review 2015: Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Respir care.* 2016;61(7):986-91.
67. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124-36.
68. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, Ghini AS, Ferri C, Desideri G, Chiariello L, Gioffr  PA. Effects of naloxone on myocardial ischemic preconditioning in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):1863-9.
69. Luna-Ortiz P, Torres JC, Pastelin G, Martinez-Rosas M. Myocardial postconditioning: anaesthetic considerations. *Arch Cardiol Mex.* 2011;81(1):33-46.
70. Dorsch M, Behmenburg F, Raible M, Blase D, Grievink H, Hollmann MW, Heinen A, Huhn R. Morphine-Induced Preconditioning: Involvement of Protein Kinase A and Mitochondrial Permeability Transition Pore. *PloS one.* 2016;11(3):e0151025.
71. Wong GT, Li R, Jiang LL, Irwin MG. Remifentanyl post-conditioning attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury via kappa or delta opioid receptor activation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(4):510-8.
72. Xu YC, Li RP, Xue FS, Cui XL, Wang SY, Liu GP, Yang GZ, Sun C, Liao X. Kappa-Opioid receptors are involved in enhanced cardioprotection by combined fentanyl and limb remote ischemic postconditioning. *J Anesth.* 2015;29(4):535-43.
73. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev.* 2003;83(4):1113-51.
74. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J.* 2016;26:ehw224. [Epub ahead of print]

75. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(3):1264-72.
76. Gross GJ. Role of opioids in acute and delayed preconditioning. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(7):709-18.
77. Zeng X, Zhao X, Yang Y, Kuai J, Gao C, Yu D, Zhao H, Chai W, Yao L. Opioid delta(1) and delta(2) receptor agonist attenuate myocardial injury via mPTP in rats with acute hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 2011;169(2):267-76.
78. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(2):H579-88.
79. van Vuuren D, Lochner A. Ischaemic postconditioning: from bench to bedside. *Cardiovasc J Afr*. 2008;19(6):311-20.
80. Chang WL, Lee SS, Su MJ. Attenuation of post-ischemia reperfusion injury by thaliporphine and morphine in rat hearts. *J Biomed Sci*. 2005;12(4):611-9.
81. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Acute methadone treatment reduces myocardial infarct size via the delta-opioid receptor in rats during reperfusion. *Anesth Analg*. 2009;109(5):1395-402.
82. Rohilla A, Rohilla S, Kushnoor A. Myocardial postconditioning: next step to cardioprotection. *Arch Pharm Res*. 2011;34(9):1409-15.
83. Noorbakhsh MF, Arab HA, Kazerani HR. Liver ischemia preconditions the heart against ischemia-reperfusion arrhythmias. *Iran J Basic Med Sci*. 2015;18(1):80-8.
84. Kerendi F, Kin H, Halkos ME, Jiang R, Zatta AJ, Zhao ZQ, Guyton RA, Vinten-Johansen J. Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res Cardiol*. 2005;100(5):404-12.
85. Robert R, Vinet M, Jamet A, Coudroy R. Effect of non-invasive remote ischemic preconditioning on intra-renal perfusion in volunteers. *J Nephrol*. 2016;19. [Epub ahead of print]
86. Penna C, Mancardi D, Raimondo S, Geuna S, Pagliaro P. The paradigm of postconditioning to protect the heart. *J Cell Mol Med*. 2008;12(2):435-58.
87. Leone M, Albanese J, Martin C. Positive inotropic stimulation. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(5):395-403.

88. Aitchison KA, Baxter GF, Awan MM, Smith RM, Yellon DM, Opie LH. Opposing effects on infarction of delta and kappa opioid receptor activation in the isolated rat heart: implications for ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2000;95(1):1-10; discussion 11.
89. Villemagne PS, Dannals RF, Ravert HT, Frost JJ. PET imaging of human cardiac opioid receptors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Oct;29(10):1385-8.
90. Maslov LN, Khaliulin I, Oeltgen PR, Naryzhnaya NV, Pei JM, Brown SA, Lishmanov YB, Downey JM. Prospects for Creation of Cardioprotective and Antiarrhythmic Drugs Based on Opioid Receptor Agonists. *Med Res Rev*. 2016 Sep;36(5):871-923.
91. Vargish T, Beamer KC. Delta and Mu receptor agonists correlate with greater depression of cardiac function than morphine sulfate in perfused rat hearts. *Circ shock*. 1989;27(3):245-51.
92. Giles TD, Sander GE, Rice JC, Quiroz AC. Systemic methionine-enkephalin evokes cardiostimulatory responses in the human. *Peptides*. 1987;8(4):609-12.
93. Bell SP, Sack MN, Patel A, Opie LH, Yellon DM. Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2296-302.
94. Gu H, Barron BA, Gaugl JF, Caffrey JL. Dynorphin, naloxone, and overflow of norepinephrine during cardiac nerve stimulation in dogs. *Am J Physiol*. 1992;263(1 Pt 2):H153-61.
95. Eliasson T, Mannheimer C, Waagstein F, Andersson B, Bergh CH, Augustinsson LE, Hedner T, Larson G. Myocardial turnover of endogenous opioids and calcitonin-gene-related peptide in the human heart and the effects of spinal cord stimulation on pacing-induced angina pectoris. *Cardiology*. 1998;89(3):170-7.
96. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res*. 1996;78(6):1100-4.
97. Bayındır S, Gökmen N, Erbayraktar S, Küçükgüçlü S, Yılmaz O, Şahin Ö, Öçmen E, Erdost HA, Sağiroğlu E. Cardioprotective Effects of Remifentanil in a Sympathetic Hyperactivity Model in Rabbits. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2015;43(4):225-31.
98. Zhang Y, Irwin MG, Wong TM. Remifentanil preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology*. 2004;101(4):918-23.
99. Lee YC, Jung J, Park SJ. Remifentanil-induced preconditioning has cross-talk with A1 and A2B adenosine receptors in ischemic-reperfused rat heart. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16(1):64-70.

100. Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet.* 1983;8(5):422-46.
101. Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31(4):275-92.
102. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. *Adv Alcohol Subst Abuse.* 1985;5(1-2):163-73.
103. Maguire P, Tsai N, Kamal J, Cometta-Morini C, Upton C, Loew G. Pharmacological profiles of fentanyl analogs at mu, delta and kappa opiate receptors. *Eur J Pharmacol.* 1992;213(2):219-25.
104. Chen JC, Smith ER, Cahill M, Cohen R, Fishman JB. The opioid receptor binding of dezocine, morphine, fentanyl, butorphanol and nalbuphine. *Life sci.* 1993;52(4):389-96.
105. Magnan J, Paterson SJ, Tavani A, Kosterlitz HW. The binding spectrum of narcotic analgesic drugs with different agonist and antagonist properties. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1982;319(3):197-205.
106. Laubie M, Schmitt H. Origin of the hypotensive and sympathoinhibitory effect of morphinomimetic agents. *Eur J Pharmacol.* 1983;91(4):431-9.
107. Daskalopoulos NT, Laubie M, Schmitt H. Localization of the central sympatho-inhibitory effect of a narcotic analgesic agent, fentanyl, in cats. *Eur J Pharmacol.* 1975;33(1):91-7.
108. Li R, Wong GT, Wong TM, Zhang Y, Xia Z, Irwin MG. Intrathecal morphine preconditioning induces cardioprotection via activation of delta, kappa, and mu opioid receptors in rats. *Anesth Analg.* 2009;108(1):23-9.
109. Wong GT, Ling Ling J, Irwin MG. Activation of central opioid receptors induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *Anesth Analg.* 2010;111(1):24-8.
110. Lu Y, Hu J, Zhang Y, Dong C. Spinal neuronal NOS activation mediates intrathecal fentanyl preconditioning induced remote cardioprotection in rats. *Int Immunopharmacol.* 2014;19(1):127-31.
111. Sharma SK, Klee WA, Nirenberg M. Opiate-dependent modulation of adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(8):3365-9.
112. Fimiani C, Mattocks D, Cavani F, Salzet M, Deutsch DG, Pryor S, Bilfinger TV, Stefano GB. Morphine and anandamide stimulate intracellular calcium transients in human arterial endothelial cells: coupling to nitric oxide release. *Cell Signal.* 1999;11(3):189-93.

113. Bian JS, Wang HX, Zhang WM, Wong TM. Effects of kappa-opioid receptor stimulation in the heart and the involvement of protein kinase C. *Br J Pharmacol*. 1998;124(3):600-6.
114. Sheng JZ, Wong NS, Tai KK, Wong TM. Lithium attenuates the effects of dynorphin A(1-13) on inositol 1,4,5-trisphosphate and intracellular Ca²⁺ in rat ventricular myocytes. *Life sci*. 1996;59(25-26):2181-6.
115. Chen Y, Yu L. Differential regulation by cAMP-dependent protein kinase and protein kinase C of the mu opioid receptor coupling to a G protein-activated K⁺ channel. *J Biol Chem*. 1994;269(11):7839-42.
116. Kevelaitis E, Peynet J, Mouas C, Launay JM, Menasche P. Opening of potassium channels: the common cardioprotective link between preconditioning and natural hibernation? *Circulation*. 1999;99(23):3079-85.
117. Gross ER, Peart JN, Hsu AK, Auchampach JA, Gross GJ. Extending the cardioprotective window using a novel delta-opioid agonist fentanyl isothiocyanate via the PI3-kinase pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(6):H2744-9.
118. Lemoine S, Zhu L, Massetti M, Gerard JL, Hanouz JL. Continuous administration of remifentanyl and sufentanyl induces cardioprotection in human myocardium, in vitro. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(6):758-64.
119. Irwin MG, Wong GT. Remifentanyl and opioid-induced cardioprotection. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29 Suppl 1:S23-6.
120. Saito S, Kamiyama J. Adrenaline: isolated 111 years ago by an energetic Japanese scientist, Jokichi Takamine. *Masui*. 2011;60(11):1331-41.
121. Brucke F. Suprarenin synthesis by F. Stolz. *Wien Klin Wochenschr*. 1954;66(51):975-6.
122. Kanter J, DeBlieux P. Pressors and inotropes. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(4):823-34.
123. Ferguson-Myrthil N. Vasopressor use in adult patients. *Cardiol Rev*. 2012;20(3):153-8.
124. Oba Y, Lone NA. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2014;29(5):706-10.
125. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD006312.

126. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118(10):1047-56.
127. Garcha AS, Cohen DL. Catecholamine Excess: Pseudopheochromocytoma and Beyond. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(3):218-23.
128. Giudice PL, Bonomini M, Arduini A. A Moderate Carnitine Deficiency Exacerbates Isoproterenol-Induced Myocardial Injury in Rats. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(2):119-27.
129. Colucci WS, Sawyer DB, Singh K, Communal C. Adrenergic overload and apoptosis in heart failure: implications for therapy. *J Card Fail*. 2000;6(2 Suppl 1):1-7.
130. Ellison GM, Torella D, Karakikes I, Purushothaman S, Curcio A, Gasparri C, Indolfi C, Cable NT, Goldspink DF, Nadal-Ginard B. Acute beta-adrenergic overload produces myocyte damage through calcium leakage from the ryanodine receptor 2 but spares cardiac stem cells. *J Biol Chem*. 2007;282(15):11397-409.
131. Communal C, Colucci WS. The control of cardiomyocyte apoptosis via the beta-adrenergic signaling pathways. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98(3):236-41.
132. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, Chameides L, Schexnayder SM, Hemphill R, Samson RA, Kattwinkel J, Berg RA, Bhanji F, Cave DM, Jauch EC, Kudenchuk PJ, Neumar RW, Peberdy MA, Perlman JM, Sinz E, Travers AH, Berg MD, Billi JE, Eigel B, Hickey RW, Kleinman ME, Link MS, Morrison LJ, O'Connor RE, Shuster M, Callaway CW, Cucchiara B, Ferguson JD, Rea TD, Vanden Hoek TL. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S640-56.
133. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Lamhaut L, Bougle A, Daviaud F, Morichau-Beauchant T, Rosencher J, Marijon E, Carli P, Jouven X, Rea TD, Cariou A. Is epinephrine during cardiac arrest associated with worse outcomes in resuscitated patients? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):2360-7.
134. Lin S, Callaway CW, Shah PS, Wagner JD, Beyene J, Ziegler CP, Morrison LJ. Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation*. 2014;85(6):732-40.
135. Veillet-Chowdhury M, Hassan SF, Stergiopoulos K. Takotsubo cardiomyopathy: a review. *Acute Card Care*. 2014;16(1):15-22.
136. Mrozek S, Srairi M, Marhar F, Delmas C, Gaussiat F, Abaziou T, Larcher C, Atthar V, Menut R, Fourcade O, Geeraerts T. Successful treatment of inverted Takotsubo cardiomyopathy after severe traumatic brain injury with milrinone after dobutamine failure. *Heart Lung*. 2016;8;S0147-9563(16)30132-7. [Epub ahead of print]

137. Chlus N, Cavayero C, Kar P, Kar S. Takotsubo Cardiomyopathy: Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2016;8(6):e649.
138. Coupez E, Eschalier R, Pereira B, Pierrard R, Souteyrand G, Clerfond G, Citron B, Lusson JR, Mansencal N, Motreff P. A single pathophysiological pathway in Takotsubo cardiomyopathy: Catecholaminergic stress. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(4):245-52.
139. Singh K, Carson K, Shah R, Sawhney G, Singh B, Parsaik A, Gilutz H, Usmani Z, Horowitz J. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1420-8.
140. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2252-7.
141. Safford MM, Parmar G, Barasch CS, Halanych JH, Glasser SP, Goff DC, Prineas RJ, Brown TM. Hospital laboratory reporting may be a barrier to detection of 'microsize' myocardial infarction in the US: an observational study. *BMC Health Serv Res*. 2013;13:162.
142. Jneid H, Alam M, Virani SS, Bozkurt B. Redefining myocardial infarction: what is new in the ESC/ACCF/AHA/WHF Third Universal Definition of myocardial infarction? *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2013;9(3):169-72.
143. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta*. 2006;369(2):179-87.
144. Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest*. 1955;34(1):126-31.
145. Wroblewski F, Ladue JS. Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1955;90(1):210-3.
146. Dreyfus JC SG, Rasnais J, Scebat L. La creatine-kinase sérique dans le diagnostic de l'infarctus myocardique. *Rev Fran Etud Clin Biol*. 1960;5:386-9.
147. Rosalki SB. An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. *J Lab Clin Med*. 1967;69(4):696-705.
148. Shell WE, Kjekshus JK, Sobel BE. Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity. *J Clin Invest*. 1971;50(12):2614-25.

149. Roe CR, Limbird LE, Wagner GS, Nerenberg ST. Combined isoenzyme analysis in the diagnosis of myocardial injury: application of electrophoretic methods for the detection and quantitation of the creatine phosphokinase MB isoenzyme. *J Lab Clin Med.* 1972;80(4):577-90.
150. Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. *Clin Chem.* 1980;26(9):1241-50.
151. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Intern Med.* 1986;105(2):221-33.
152. Adams JE 3rd, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG, Bodor GS, Ladenson JH, Jaffe AS. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med.* 1994;330(10):670-4.
153. Aldous SJ. Cardiac biomarkers in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;164(3):282-94.
154. Yang Z, Min Zhou D. Cardiac markers and their point-of-care testing for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Biochem.* 2006;39(8):771-80.
155. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1987;113(6):1333-44.
156. Mair J, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1992;29(1):31-57.
157. Wu AH, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker for ischemic heart diseases. *Clin Chem.* 1995;41(8 Pt 2):1228-33.
158. Müller-Bardorff M, Hallermayer K, Schröder A, Ebert C, Borgya A, Gerhardt W, Remppis A, Zehelein J, Katus HA. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem.* 1997;43(3):458-66.
159. Bodor GS, Porter S, Landt Y, Ladenson JH. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin Chem.* 1992;38(11):2203-14.
160. Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology, Thygesen K, Jaffe A, Apple F, Mockel M, Venge P, Plebani M, deFillipi C, Frye B, Wallseth A, Lindenau Stokfisch V. Excellence in acute cardiac care: an overview of the seminar proceedings. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(1 Suppl):1-16.

161. Ottinger D, Nash P. Troponin. *Neonatal Netw.* 2013;32(5):365-8.
162. Christenson E, Christenson RH. The role of cardiac biomarkers in the diagnosis and management of patients presenting with suspected acute coronary syndrome. *Ann Lab Med.* 2013;33(5):309-18.
163. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-type natriuretic peptide and its role in diagnosing and monitoring congestive heart failure. *Clin Cornerstone.* 2005;7 Suppl 1:S7-17.
164. Wu AH. Markers for early detection of cardiac diseases. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2005;240:112-21.
165. Brown AM, Sease KL, Robey JL, Shofer FS, Hollander JE. The impact of B-type natriuretic peptide in addition to troponin I, creatine kinase-MB, and myoglobin on the risk stratification of emergency department chest pain patients with potential acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med.* 2007;49(2):153-63.
166. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AH, Christenson RH; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2007;115(13):e356-75.
167. Pelters MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta.* 2005;352(1-2):15-35.
168. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, Nitobe J, Harada M, Suzuki S, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail.* 2007;13(2):120-7.
169. Li CJ, Li JQ, Liang XF, Li XX, Cui JG, Yang ZJ, Guo Q, Cao KJ, Huang J. Point-of-care test of heart-type fatty acid-binding protein for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(3):307-12.
170. Bruins Slot MH, van der Heijden GJ, Stelpstra SD, Hoes AW, Rutten FH. Point-of-care tests in suspected acute myocardial infarction: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5355-62.
171. Barinaga M. Death by dozens of cuts. *Science.* 1998;280(5360):32-4.
172. Chen CY, Liou J, Forman LW, Faller DV. Differential regulation of discrete apoptotic pathways by Ras. *J Biol Chem.* 1998;273(27):16700-9.
173. White MK, Cinti C. A morphologic approach to detect apoptosis based on electron microscopy. *Methods Mol Biol.* 2004;285:105-11.

174. Muppidi J, Porter M, Siegel RM. Measurement of apoptosis and other forms of cell death. *Curr Protoc Immunol*. 2004;Chapter 3:Unit 3.17.
175. Saraste A. Morphologic criteria and detection of apoptosis. *Herz*. 1999;24(3):189-95.
176. Porter AG, Janicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ*. 1999;6(2):99-104.
177. Kyrylkova K, Kyryachenko S, Leid M, Kioussi C. Detection of apoptosis by TUNEL assay. *Methods Mol Biol*. 2012;887:41-7.
178. Loo DT. In situ detection of apoptosis by the TUNEL assay: an overview of techniques. *Methods Mol Biol*. 2011;682:3-13.
179. Saraste A, Pulkki K. Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis. *Cardiovasc Res*. 2000;45(3):528-37.
180. Duan WR, Garner DS, Williams SD, Funckes-Shippy CL, Spath IS, Blomme EA. Comparison of immunohistochemistry for activated caspase-3 and cleaved cytokeratin 18 with the TUNEL method for quantification of apoptosis in histological sections of PC-3 subcutaneous xenografts. *J Pathol*. 2003;199(2):221-8.
181. Slee EA, Adrain C, Martin SJ. Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis. *J Biol Chem*. 2001;276(10):7320-6.
182. Bressenot A, Marchal S, Bezdetnaya L, Garrier J, Guillemin F, Plenat F. Assessment of apoptosis by immunohistochemistry to active caspase-3, active caspase-7, or cleaved PARP in monolayer cells and spheroid and subcutaneous xenografts of human carcinoma. *J Histochem Cytochem*. 2009;57(4):289-300.
183. Wang T, Chen ZW, Streutker CJ. Melanosis coli sparing adenomatous polyps: novel findings using cleaved caspase-3 immunohistochemistry. *Histopathology*. 2013;62(5):819-21.
184. Abbate A, De Falco M, Morales C, Gelpi RJ, Prisco M, De Luca A, Palleiro J, Fedele V, Feroce F, Baldi F, Vetovec GW, Baldi A. Electron microscopy characterization of cardiomyocyte apoptosis in ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 2007;114(1):118-20.
185. Mudhar HS, Wagner BE, Suvarna SK. Electron microscopy of myocardial tissue. A nine year review. *J Clin Pathol*. 2001;54(4):321-5.
186. Ogata T, Yamasaki Y. Ultra-high resolution scanning electron microscopic studies on the sarcoplasmic reticulum and mitochondria in various muscles: a review. *Scanning Microsc*. 1993;7(1):145-56.

187. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, Kossyvakis C, Raisakis K, Driva M, Panagopoulou V, Tsarouchas K, Vavetsi S, Pyrgakis V, Deftereos S. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(1):49-55.
188. Ma Y, Mazumdar M, Memtsoudis SG. Beyond repeated-measures analysis of variance: advanced statistical methods for the analysis of longitudinal data in anesthesia research. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37(1):99-105.
189. Schoder V, Himmelmann A, Wilhelm KP. Preliminary testing for normality: some statistical aspects of a common concept. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(6):757-61.
190. Karck M, Tanaka S, Bolling SF, Simon A, Su TP, Oeltgen PR, Haverich A. Myocardial protection by ischemic preconditioning and delta-opioid receptor activation in the isolated working rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(5):986-92.
191. Zhang SZ, Wang NF, Xu J, Gao Q, Lin GH, Bruce IC, Xia Q. Kappa-opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning. *Anesthesiology.* 2006;105(3):550-6.
192. Pepe S, Xiao RP, Hohl C, Altschuld R, Lakatta EG. 'Cross talk' between opioid peptide and adrenergic receptor signaling in isolated rat heart. *Circulation.* 1997;95(8):2122-9.
193. Navarro-Sobrino M, Lorita J, Soley M, Ramirez I. Catecholamine-induced heart injury in mice: differential effects of isoproterenol and phenylephrine. *Histol Histopathol.* 2010;25(5):589-97.
194. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation.* 1992;85(2):790-804.
195. Cross TG, Scheel-Toellner D, Henriquez NV, Deacon E, Salmon M, Lord JM. Serine/threonine protein kinases and apoptosis. *Exp Cell Res.* 2000;256(1):34-41.
196. Adams JW, Brown JH. G-proteins in growth and apoptosis: lessons from the heart. *Oncogene.* 2001;20(13):1626-34.
197. Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25(10):1693-9.
198. DeWitt ES, Black KJ, Thiagarajan R, DiNardo JA, Colan SD, McGowan FX, Kheir JN. Effects of commonly used inotropes on myocardial function and oxygen consumption under constant ventricular loading conditions. *J Appl Physiol.* 2016;1;121(1):7-14.

199. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 1986;57(8):563-70.
200. Atlee JL, 3rd, Malkinson CE. Potentiation by thiopental of halothane--epinephrine-induced arrhythmias in dogs. *Anesthesiology.* 1982;57(4):285-8.
201. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, Nowak RM. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *Jama.* 1990;263(8):1106-13.
202. Halperin HR, Lee K, Zviman M, Illindala U, Lardo A, Kolandaivelu A, Paradis NA. Outcomes from low versus high-flow cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Am J Emerg Med.* 2010;28(2):195-202.
203. Liu C, Dai R, Yu R, Xu J. Morphine preconditioning, cardioprotection and left ventricular remodelling in rabbits. *Acta Cardiol.* 2011;66(3):341-8.
204. Succi JE, Gerola LR, Succi GM, Almeida RA, Novais LS, Rocha B. Ischemic preconditioning influence ventricular function in off-pump revascularization surgery. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(3):319-24, 39-44.
205. Yao L, Kuai J, Liu X, Yu D, Yang Y, Tao L, Zeng X, Chai W. Pretreatment with fentanyl and propofol attenuates myocardial injury in rabbits with acute hemorrhagic shock. *J Surg Res.* 2009;155(1):25-31.
206. Wong GT, Huang Z, Ji S, Irwin MG. Remifentanyl reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(5):790-6.
207. Ali N, Rizwi F, Iqbal A, Rashid A. Induced remote ischemic pre-conditioning on ischemia-reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass J Coll Physicians Surg Pak. 2010;20(7):427-31.
208. Huang Z, Zhong X, Irwin MG, Ji S, Wong GT, Liu Y, Xia ZY, Finegan BA, Xia Z. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients. *Clin Sci (Lond).* 2011;121(2):57-69.
209. Kolendorf K, Moller BB. Lactic acidosis in epinephrine poisoning. *Acta Med Scand.* 1974;196(6):465-6.
210. Graca FA, Goncalves DA, Silveira WA, Lira EC, Chaves VE, Zanon NM, Garófalo MA, Kettelhut IC, Navegantes LC. Epinephrine depletion exacerbates the fasting-induced protein breakdown in fast-twitch skeletal muscles. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(12):E1483-94.

211. Zhang Q, Li C. Combination of epinephrine with esmolol attenuates post-resuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest. *PloS one*. 2013;8(12):e82677.
212. Revelly JP, Gardaz JP, Nussberger J, Schutz Y, Chiolerio R. Effect of epinephrine on oxygen consumption and delivery during progressive hemorrhage. *Crit Care Med*. 1995;23(7):1272-8.
213. Rivers EP, Rady MY, Martin GB, Fenn NM, Smithline HA, Alexander ME, Nowak RM.. Venous hyperoxia after cardiac arrest. Characterization of a defect in systemic oxygen utilization. *Chest*. 1992;102(6):1787-93.
214. Carlotti AP, Bohn D, Mallie JP, Halperin ML. Tonicity balance, and not electrolyte-free water calculations, more accurately guides therapy for acute changes in natremia. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):921-4.
215. Dury A. Epinephrine protection against fatal hyperkalemia in adrenalectomized rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1951;77(2):199-202.
216. Vitez TS. Treatment of hyperkalemia with epinephrine. *Anesthesiology*. 1986;65(3):350-1.
217. Kim HJ, Han SW. Therapeutic approach to hyperkalemia. *Nephron*. 2002;92 Suppl 1:33-40.
218. Marty J, Desmots JM. Effects of fentanyl on respiratory pressure-volume relationship in supine anesthetized children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1981;25(3):293-6.
219. Ruiz Neto PP, Auler Junior JO. Respiratory mechanical properties during fentanyl and alfentanil anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1992;39(5 Pt 1):458-65.
220. Soares JH, Brosnan RJ, Smith A, Mayhew PD. Rabbit model of chest wall rigidity induced by fentanyl and the effects of apomorphine. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;202:50-2.
221. Ravenscraft SA, McArthur CD, Path MJ, Iber C. Components of excess ventilation in patients initiated on mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1991;19(7):916-25.
222. Lamb KD. Year in review 2014: mechanical ventilation. *Respir Care*. 2015;60(4):606-8.
223. Koh Y, Kim TH, Lim CM, Kim W, Kim YH, Kim DS, Kim WD. Risk factors for the development of hemodynamically significant cardiac arrhythmias in patients with mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2000;15(2):46-51.

224. Tuxen DV, Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(4):872-9.
225. Blanch L, Bernabe F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care.* 2005;50(1):110-23; discussion 23-4.
226. Sun S, Tang W, Song F, Yu T, Ristagno G, Shan Y, Weng Y, Weil MH. The effects of epinephrine on outcomes of normothermic and therapeutic hypothermic cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2175-80.
227. Ye S, Weng Y, Sun S, Chen W, Wu X, Li Z, Weil MH, Tang W. Comparison of the durations of mild therapeutic hypothermia on outcome after cardiopulmonary resuscitation in the rat. *Circulation.* 2012;125(1):123-9.
228. Kim HS, Kim SY, Kwak YL, Hwang KC, Shim YH. Hyperglycemia attenuates myocardial preconditioning of remifentanyl. *J Surg Res.* 2012;174(2):231-7.
229. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* 2015;102(11):1314-24.
230. Bellotto F, Fagioli S, Pavei A, Gregory SA, Cati A, Silverj E, Plebani M, Zaninotto M, Mancuso T, Iliceto S. Anemia and ischemia: myocardial injury in patients with gastrointestinal bleeding. *Am J Med.* 2005;118(5):548-51.
231. Botero C, Smith CE, Morscher AH. Anemia and perioperative myocardial ischemia in a Jehovah's Witness patient. *J Clin Anesth.* 1996;8(5):386-91.
232. Kjeldsen SE, Weder AB, Egan B, Neubig R, Zweifler AJ, Julius S. Effect of circulating epinephrine on platelet function and hematocrit. *Hypertension.* 1995;25(5):1096-105.
233. Pepe S, van den Brink OW, Lakatta EG, Xiao RP. Cross-talk of opioid peptide receptor and beta-adrenergic receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):414-22.
234. Ji XF, Yang L, Zhang MY, Li CS, Wang S, Cong LH. Shen-fu injection attenuates postresuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest. *Shock.* 2011;35(5):530-6.
235. Zhang MY, Ji XF, Wang S, Li CS. Shen-fu injection attenuates postresuscitation lung injury in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation.* 2012;83(9):1152-8.
236. Rachmat J, Sastroasmoro S, Suyatna FD, Soejono G. Ischemic preconditioning reduces apoptosis in open heart surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(3):276-83.

237. Ding WG, Zhou HC, Cui XG, Li WZ, Guo YP, Zhang B, Liu W. Anti-apoptotic effect of morphine-induced delayed preconditioning on pulmonary artery endothelial cells with anoxia/reoxygenation injury. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(14):1313-8.
238. Kronick SL, Kurz MC, Lin S, Edelson DP, Berg RA, Billi JE, Cabanas JG, Cone DC, Diercks DB, Foster JJ, Meeks RA, Travers AH, Welsford M. Part 4: Systems of Care and Continuous Quality Improvement: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S397-413.
239. Olasveengen TM, Wik L, Sunde K, Steen PA. Outcome when adrenaline (epinephrine) was actually given vs. not given - post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Resuscitation*. 2012;83(3):327-32.
240. Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, Nagata T, Wakata Y, Miyazaki S. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2012;307(11):1161-8.
241. Ong ME, Tan EH, Ng FS, Panchalingham A, Lim SH, Manning PG, Ong VY, Lim SH, Yap S, Tham LP, Ng KS, Venkataraman A; Cardiac Arrest and Resuscitation Epidemiology Study Group. Survival outcomes with the introduction of intravenous epinephrine in the management of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 2007;50(6):635-42.
242. Stiell IG, Wells GA, Field B, Spaite DW, Nesbitt LP, De Maio VJ, Nichol G, Cousineau D, Blackburn J, Munkley D, Luinstra-Toohey L, Campeau T, Dagnone E, Lyver M; Ontario Prehospital Advanced Life Support Study Group. Advanced cardiac life support in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2004;351(7):647-56.
243. Olasveengen TM, Sunde K, Brunborg C, Thowsen J, Steen PA, Wik L. Intravenous drug administration during out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA*. 2009;302(20):2222-9.
244. Benbenishty J, Weissman C, Sprung CL, Brodsky-Israeli M, Weiss Y. Characteristics of patients receiving vasopressors. *Heart Lung*. 2011;40(3):247-52.
245. Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, Kuttler KG, Li Y, Carlson R, Miller RR, Hirshberg EL, Grissom CK, Morris AH. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest*. 2013;143(3):664-71.
246. Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Mullner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD003709.
247. Tedders KM, McNorton KN, Edwin SB. Efficacy and safety of analgosedation with fentanyl compared with traditional sedation with propofol. *Pharmacotherapy*. 2014;34(6):643-7.

248. Everitt BS. Analysis of longitudinal data. Beyond MANOVA. *Br J Psychiatry*. 1998;172:7-10.
249. D'Amico EJ, Neilands TB, Zambarano R. Power analysis for multivariate and repeated measures designs: a flexible approach using the SPSS MANOVA procedure. *Behav Res Methods Instrum Comput*. 2001;33(4):479-84.
250. Winkens B, van Breukelen GJ, Schouten HJ, Berger MP. Randomized clinical trials with a pre- and a post-treatment measurement: repeated measures versus ANCOVA models. *Contemp Clin Trials*. 2007;28(6):713-9.
251. Wright DB. Comparing groups in a before-after design: when t test and ANCOVA produce different results. *Br J Educ Psychol*.. 2006;76(Pt 3):663-75.
252. Twisk JW, de Vente W. The analysis of randomised controlled trial data with more than one follow-up measurement. A comparison between different approaches. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(10):655-60.
253. Gueorguieva R, Krystal JH. Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(3):310-7.

APÊNDICES

I - Aprovação do conselho de ética em pesquisa



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **18.04.12**, **APROVOU A MUDANÇA DE PESQUISADOR EXECUTANTE** referente ao Protocolo de Pesquisa nº **340/10** intitulado: "**Avaliação do efeito do fentanil sobre a função miocárdica de suínos submetidos a altas doses de epinefrina**" de: **Ricardo Bittencourt Albuquerque** para **Vinicius Fernando da Luz**, apresentado pelo **Departamento de Cirurgia**, tendo como pesquisador responsável **Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa.

CEP-FMUSP, 18 de abril de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A CEUA do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 17.11.2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 3.40/10 intitulado: "**Avaliação do efeito do fentanil sobre a função miocárdica de suínos submetidos a altas doses de epinefrina**" que utilizará 30 animais suínos adultos, apresentado pelo Departamento de Cirurgia.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, o relatório final sobre a pesquisa, (Lei Procedimentos para o Uso Científico de Animais - Lei No 11.794 -8 de outubro de 2008).

Pesquisador (a) Responsável: Maria José Carvalho Carmona

Pesquisador (a) Executante: Ricardo Bittencourt Albuquerque

CEP-FMUSP, 17 de novembro de 2010.



Dr. Eduardo Pompeu
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais



Prof. Dr. Eduardo Massad
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

II- Processo de fomento à pesquisa



Para uso exclusivo da FAPESP Processo: 2011/09885-0 Data Impressão: 31/10/2011 09:53:26 Folha: _____ Volume: _____ Rubrica: _____
--

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO
TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIOS
PROCESSO 2011/09885-0

<p>Pelo presente instrumento, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com sede na Rua Pio XI, nº 1.500, Alto da Lapa, São Paulo, Capital, inscrita no CNPJ/MF sob nº 43.828.151/0001-45, doravante denominada OUTORGANTE, por meio de seu Conselho Técnico-Administrativo, nos termos do Artigo 14, letra "b", da Lei Estadual nº 5.918, de 18 de outubro de 1960, concede ao OUTORGADO, a seguir qualificado, Auxílio para a realização do Projeto de Pesquisa a seguir especificado, nas instalações e com o apoio da INSTITUIÇÃO SEDE, de acordo com as especificações, cláusulas e condições descritas a seguir e nos Anexos, que passam a ser parte integrante deste Termo.</p>	
1.OUTORGADO:	Maria José Carvalho Carmona CPF: 059.174.158-03 RG: 17760864-SSP/SP
2.Correspondência:	Rua Moncorvo Filho - 73, Butantã, São Paulo/SP, CEP 05507-060 maria.carmona@incor.usp.br
3.Instituição Sede:	Faculdade de Medicina/FM Universidade de São Paulo/USP
4.Projeto de Pesquisa:	Avaliação do efeito do fentanil sobre a função miocárdica de suínos submetidos a altas doses de epinefrina.
5.Linha de Fomento:	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular
6.Área/Subárea:	Medicina Cirurgia
7.Coordenação:	Saúde I
8.Período da Vigência:	01/10/2011 a 30/09/2013
9.Relatórios Científicos:	30/09/2012, 30/10/2013
10.Prestações de Contas:	30/09/2012, 30/10/2013

III – Publicação do artigo referente à tese no NCBI - PubMed

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

Format: Abstract

[Clin Exp Pharmacol Physiol](#), 2015 Oct;42(10):1098-107. doi: 10.1111/1440-1681.12456.

Myocardial protection induced by fentanyl in pigs exposed to high-dose adrenaline.

[da Luz VE](#)¹, [Otsuki DA](#)², [Gonzalez MM](#)³, [Negri EM](#)⁴, [Caldini EG](#)⁴, [Damaceno-Rodrigues NR](#)⁵, [Malbouisson LM](#)¹, [Viana BG](#)⁶, [Vane MF](#)¹, [Carmona MJ](#)¹.

Author information

Abstract

The use of high doses of adrenaline is common in critical patients, especially during cardiac arrest. During these situations, myocardial dysfunction can be a result of multiple factors, including adrenaline use. In addition, opioids have been shown to have anti-arrhythmic and anti-ischemic mechanisms that may confer cardiac protection. This study aimed to evaluate the effects of fentanyl on myocardial function in pigs exposed to high-dose adrenaline. After institutional ethics committee approval, 26 pigs were randomly allocated to receive either 20 µg/kg fentanyl (n = 10; fentanyl group) administered 5 min before five doses of adrenaline (20 µg/kg), equivalent-volume saline (n = 10; saline group) using the same adrenaline dosing protocol, or neither fentanyl nor adrenaline (n = 6; sham group). The fentanyl group showed lower levels of troponin at the end of the sixth hour compared with the saline group (1.91 ± 1.47 vs 5.44 ± 5.35 ng/mL, P = 0.019). Transmission electron microscopy and immunohistochemistry also showed less myocardial injury in the fentanyl group. The conclusion was reached that fentanyl attenuates myocardial injury caused by high-dose adrenaline without blunting the hemodynamic effect of adrenaline.

© 2015 Wiley Publishing Asia Pty Ltd.

KEYWORDS: adrenaline; analgesics; animals; cardioprotection; catecholamines; fentanyl; myocardial preconditioning; opioid; swine

PMD: [26173999](#) DOI: [10.1111/1440-1681.12456](#)

[PubMed - indexed for MEDLINE]

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources

PubMed Commons [PubMed Commons home](#)

 0 comments [How to join PubMed Commons](#)

IV- Dados individuais da pesquisa

Os quadros seguintes apresentam os valores individuais de cada atributo em cada momento do estudo:

Quadro I. Dados demográficos individuais dos animais.

Grupo	Porco	Peso	ASC
Sham	3	27,1	0,81
Sham	8	26,4	0,80
Sham	17	25,6	0,78
Sham	21	23,5	0,74
Sham	25	25,9	0,79
Sham	26	27,8	0,83
Fentanil	2	26,6	0,80
Fentanil	5	29,9	0,87
Fentanil	7	23	0,73
Fentanil	10	24	0,75
Fentanil	14	27	0,81
Fentanil	15	20	0,66
Fentanil	16	24	0,75
Fentanil	18	27,8	0,83
Fentanil	20	24,9	0,77
Fentanil	23	23,5	0,74
Salina	1	25,4	0,78
Salina	4	27,5	0,82
Salina	6	32,16	0,91
Salina	9	29,8	0,87
Salina	11	25,9	0,79
Salina	12	23,3	0,73
Salina	13	29	0,85
Salina	19	27,5	0,82
Salina	22	24,4	0,76
Salina	24	24	0,75

* ASC: área superfície corpórea.

Quadro II. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes a frequência cardíaca em batimentos por minuto.

Grupo	Porco	0	4	7	9	12	14	17	19	22	24	27	29	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	3	85	78	89	113	79	81	82	83	84	83	84	86	90	87	85	85	91	86	86	89	85	90	87	89	89	90
Sham	8	93	92	91	91	91	91	91	91	90	90	91	91	91	98	88	88	87	88	97	87	88	88	100	91	98	94
Sham	17	97	96	95	99	93	93	93	92	92	90	91	92	92	95	92	89	92	91	93	91	91	91	94	92	94	99
Sham	21	103	103	102	102	101	100	99	98	97	97	97	97	96	96	95	94	96	107	98	94	94	108	122	98	91	93
Sham	25	93	90	88	87	87	87	86	86	85	85	85	84	84	83	88	86	103	112	98	115	114	104	105	110	100	105
Sham	26	98	99	97	95	95	94	94	93	94	93	93	93	94	93	94	94	93	92	92	93	92	91	88	86	87	88
FentaniI	2	100	96	252	199	233	219	251	201	257	205	225	214	201	138	129	126	130	130	129	130	124	120	117	114	109	111
FentaniI	5	80	69	242	211	246	222	244	217	218	210	242	187	151	135												
FentaniI	7	89	78	227	201	232	201	229	194	226	179	220	180	160	105	110	111	127	135	134	128	126	119	122	112	106	107
FentaniI	10	90	95	248	225	247	209	248	222	246	210	232	202	196	146	144	145	120	125	107	111	114	107	108	110	107	105
FentaniI	14	152	146	240	216	229	217	222	215	225	214	218	207	200	161	191	197	202	165	183	164	157	141	133	123	127	122
FentaniI	15	105	91	250	201	221	192	248	190	240	191	240	194	190	106	111	111	111	112	111	118	126	127	122	117	135	131
FentaniI	16	92	100	256	217		212	253	219	249	204	241	207	198	102	107	111	108	110	109	109	109	106	108	106	103	103
FentaniI	18	101	84	216	220	241	223	245	222	231	210	233	200	194	153	132	126	136	114	122	105	114	106	127	102	135	144
FentaniI	20	99	87	253	232	262	233	258	232	255	227	250	226	211	124	119	117	115	109	110	113	115	117	118	119	118	128
FentaniI	23	93	85	246	196	242	190	235	181	224	160	224	169	154	174	120	123	133	111	111	109	108	110	111	110	109	110
Salina	1	122	131	221	200	229	207	232	208	216	199	220	200	154	170	167	148	140	142	144	138	145	144	130	127	123	120
Salina	4	104	102	163	140	189	150	190	158	190	160	192	160	158	127	128	126	123	127	118	112	109	109	104	108	104	110
Salina	6	90	89	228	212	242	174	213	168	208	160	210	177	163	110	111	116	128	128	145	134	120	112	113	114	117	120
Salina	9	127	122	253	226	255	226	251	221	205	217	240	211	203	141	141	144	157	152	148	150	135	141	134	132	133	138
Salina	11	106	115	193	166	249	182	252	188	252	204	277	259	244	132												
Salina	12	102	101	210	172	212	180	208	178	209	174	205	170	163	106	99	130	106	121	118	105	110	103	96	93	93	90
Salina	13	83	83	242	198	222	209	239	198	235	188	238	188	181	111	114	124	117	128	106	102	104	101	100	93	95	102
Salina	19	91	92	235	167	239	161	207	156	204	158	214	156	144	127	112	112	122	121	122	126	124	118	134	113	123	124
Salina	22	102	102	258	211	262	211	255	203	246	199	238	192	174	105	101	102	99	97	96	81	96	93	94	94	93	100
Salina	24	88	88	246	200	244	204	240	200	236	199	234	200	190	115	112	110	109	111	112	111	108	105	100	101	99	98

Quadro III. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes a pressão arterial média em mmHg.

Grupo	Porco	0	4	7	9	12	14	17	19	22	24	27	29	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	3	65	66	62	59	53	55	60	58	57	56	58	64	65	61	58	66	65	66	65	64	68	65	69	68	65	
Sham	8	61	60	61	62	61	62	63	64	63	64	65	64	65	61	62	64	58	60	60	60	60	62	65	60	60	60
Sham	17	68	69	68	69	69	69	69	69	68	69	69	69	71	75	74	69	79	61	61	63	58	64	56	63	59	60
Sham	21	74	75	74	74	74	73	74	75	75	75	76	73	76	76	76	75	75	76	68	67	65	67	66	66	66	62
Sham	25	63	62	62	62	62	62	62	63	63	63	63	63	63	62	64	64	65	65	64	66	65	63	63	64	62	62
Sham	26	71	71	71	71	70	70	70	70	71	71	71	71	71	73	74	73	70	68	65	62	62	64	62	60	61	63
FentaniI	2	68	83	179	141	208	141	170	112	180	104	170	98	85	60	53	61	65	68	64	61	51	49	48	49	46	44
FentaniI	5	65	57	220	154	200	153	187	135	179	122	181	91	70	26												
FentaniI	7	76	72	193	161	189	146	173	123	164	106	156	104	88	46	39	66	67	74	74	69	69	68	69	67	65	66
FentaniI	10	58	62	202	164	179	132	205	128	165	100	147	98	95	45	48	50	50	55	51	48	47	49	49	47	51	
FentaniI	14	88	74	187	123	176	110	148	95	161	87	146	80	71	60	71	73	72	59								
FentaniI	15	70	54	199	162	185	118	161	94	139	85	149	86	72	41	54	60	58	58	58	60	61	57	54	57	57	56
FentaniI	16	72	73	186	139		119	167	123	164	98	150	98	77	45	54	65	59	60	58	59	57	58	61	62	59	62
FentaniI	18	78	60	199	151	163	133	181	121	143	106	160	88	79	30	66	64	64	54	59	53	53	61	64	49	64	55
FentaniI	20	66	66	193	164	193	154	178	140	176	127	169	117	98	42	52	63	66	68	69	72	69	69	69	66	64	66
FentaniI	23	67	74	176	141	169	120	157	108	142	81	148	97	71	47	61	66	64	66	67	60	64	62	66	62	62	65
Salina	1	67	67	190	148	170	127	193	110	187	99	185	91	46	54	60	58	60	61	60	59	59	56	55	54	55	55
Salina	4	81	83	181	171	188	136	177	115	174	118	181	131	102	51	60	65	65	68	66	63	63	61	59	62	52	62
Salina	6	68	68	209	171	185	126	197	135	185	121	182	133	111	45	40	50	57	58	71	66	55	54	58	62	62	61
Salina	9	71	73	186	151	179	133	173	119	124	104	150	93	76	42	56	60	67	68	64	67	63	65	63	59	61	60
Salina	11	65	68	139	148	144	135	169	114	158	109	143	90	70	21												
Salina	12	72	70	199	142	196	140	184	120	181	111	177	106	89	43	48	62	52	57	57	54	49	51	52	51	51	53
Salina	13	66	66	187	150	180	143	159	113	149	92	151	87	74	47	58	66	63	74	66	65	67	65	65	63	63	64
Salina	19	65	64	189	132	171	105	149	96	148	90	159	93	70	56	57	62	63	63	62	64	56	59	77	55	57	51
Salina	22	72	72	194	152	203	143	188	117	165	95	150	89	72	41	47	57	58	60	60	57	56	56	56	56	53	53
Salina	24	64	64	183	142	181	125	170	108	166	97	161	94	76	46	55	59	58	62	61	62	61	61	62	62	60	64

Quadro IV. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes a pressão venosa central em cmH₂O.

Grupo	Porco	0	4	7	9	12	14	17	19	22	24	27	29	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	9	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9	10	9	10	11	11	11	11	11	11	11	10	65
Sham	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	12	11	11	12	11	12	11	11	11	11	11	11	60
Sham	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12	11	12	11	12	10	12	11	12	60	
Sham	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	10	9	10	9	10	10	9	9	9	9	9	62	
Sham	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	9	7	7	7	7	7	7	7	6	7	8	62	
Sham	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	11	11	12	12	63	
Fentani	10	10	15	13	14	11	10	10	10	10	9	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	7	44	
Fentani	12	13	17	16	19	15	17	14	17	14	16	14	15	17													
Fentani	9	10	13	13	11	10	10	9	9	8	9	9	8	10	10	9	9	9	9	9	9	9	10	10	9	66	
Fentani	11	12	19	19	17	14	17	13	15	12	11	11	11	10	10	10	10	11	11	11	11	12	12	12	16	51	
Fentani	9	9	12	10	11	9	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	10	10	10	10	11	11	10	11		
Fentani	9	9	12	12	12	10	12	9	10	9	10	9	8	9	9	8	8	9	9	9	8	8	9	9	9	56	
Fentani	11	11	17	15	12	15	13	15	11	12	11	11	10	11	10	10	11	11	11	11	11	11	9	10	10	62	
Fentani	10	10	17	14	14	12	13	12	12	11	12	11	10	11	11	10	10	10	10	10	10	12	11	11	11	55	
Fentani	11	12	14	14	15	14	13	12	12	11	13	11	10	11	12	12	12	12	12	11	12	12	11	11	66		
Fentani	9	10	14	12	12	10	11	10	10	10	10	9	8	9	8	9	9	9	9	9	9	9	10	10	65		
Salina	9	11	15	12	12	11	11	10	9	9	8	8	11	11	11	10	10	10	10	10	10	10	10	11	10	55	
Salina	8	8	15	12	11	10	10	10	10	9	10	10	9	8	8	8	9	9	9	9	9	10	10	10	10	62	
Salina	10	10	18	16	17	16	15	14	15	14	13	13	13	12	12	11	11	11	12	11	11	12	14	14	13	61	
Salina	10	10	13	12	12	10	12	10	10	11	11	10	10	11	10	10	10	10	10	10	10	10	10	12	11	60	
Salina	10	10	12	12	11	11	11	10	11	9	10	10	9	13													
Salina	11	11	12	14	11	12	10	10	10	10	10	10	10	11	12	10	11	12	12	12	12	12	13	13	13	53	
Salina	13	13	13	12	11	10	10	10	10	10	9	10	10	11	11	11	11	10	12	12	12	11	11	11	12	64	
Salina	11	11	16	12	13	15	12	10	11	10	11	10	10	10	10	10	10	11	11	11	11	12	12	12	11	51	
Salina	10	10	19	11	10	10	9	9	8	8	8	8	8	10	11	11	10	10	10	10	10	10	10	10	10	53	
Salina	9	9	10	10	10	9	9	8	8	8	8	8	8	8	9	9	9	8	8	8	8	9	9	10	10	64	

Quadro V. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes a saturação venosa de oxigênio em %.

Grupo	Porco	0	4	7	9	12	14	17	19	22	24	27	29	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	9	59	69	62	65	63	70	78	77	78	77	77	78	79	79	69	73	72	73	66	76	78	82	79	77	74	74
Sham	11	79	75	75	76	79	73	75	78	75	73	76	77	77	76	77	78	81	83	78	79	79	76	78	77	78	78
Sham	11	73,4	75	75	76	76	76	77	76	76	76	77	77	75	78	77	75	76	79	71	72	69	75	73	76	73	73
Sham	9	82	83	83	83	83	82	82	82	82	83	83	82	83	82	83	86	82	82	82	82	83	83	81	81	80	
Sham	7	85	84	84	84	83	84	84	84	84	84	84	83	84	84	82	83	86	84	84	85	87	85	76	73	69	67
Sham	10	81	80	80	80	80	80	81	80	81	81	81	81	80	81	81	81	80	80	79	80	84	85	83	82	83	81
Fentani	10	82	86	98				97	98	98	97	97	97	96	93	78	85	87	88	90	84	79	90	79	84	75	77
Fentani	12	77	66	89	91	87	88	90	85	85	83	84	90	77	29												
Fentani	9	78	76	95	96	92	93	90	92	91	91	91	90	88	60	51	65	72	76	72	72	81	81	75	77	75	79
Fentani	11	80	86	88	98	98	99	98	98	98	97	97	97	96	82	78	85	88	70	67	67	62	49	63	61	79	79
Fentani	9	79	78	93	92	93	92	91	89	90	87	88	83	83	62	67	72	77	67	82	59	82	74	74	82	86	77
Fentani	9	74	65	96	97	96	96	97	95	94	93	93	93	92	50	63	78	70	74	83	80	78	75	76	79	75	73
Fentani	11	82	84	95	97						94	94	92	91	59	61	71	77	79	81	79	70	71	75	71	76	81
Fentani	10	80	75	92	93	93	92	92	91	90	89	91	89	93	36	71	72	76	72	74	71	73	72	78	67	80	60
Fentani	11	70	72	91	95	93	94	94	94	93	92	93	92	91	49	50	58	58	74	73	71	70	75	68	68	64	73
Fentani	9	77	80	97	98	97	97	97	97	97	97	95	94	71	72	78	82	81	82	82	88	87	85	84	88	86	
Salina	9	86	86	94	93	92	91	93	91	92	90	91	89	78	70	77	78	77	75	75	75	77	76	76	78	79	78
Salina	8	82	87	93	96	93	94	92	91	91	89	92	91	90	72	72	79	78	77	75	73	73	74	72	74	69	69
Salina	10	73	74	94	96	95	95	92	93	90	91	90	93	90	64	51	58	72	72	79	77	66	62	68	62	66	68
Salina	10	72	73	96	95	94	94	92	92	92	93	92	91	89	50	61	67	75	76	77	77	71	73	74	70	67	66
Salina	10	67	70	82	85	87	87	86	80	81	75	77	70	69	29												
Salina	11	75	77	93	96	95	96	94	95	93	94	93	93	93	43	50	68	64	66	68	65	73	72	69	62	63	60
Salina	13	81	82	96	97	95	95	95	94	95	92	94	91	90	63	72	81	82	84	79	78	82	81	78	82	80	82
Salina	11	76	77	93	95	93	91	92	91	93	87	89	85	82	70	68	76	80	67	66	81	69	65	79	71	66	73
Salina	10	71	71	92	96	93	94	92	92	91	89	90	88	87	47	45	59	63	63	74	62	61	64	75	71	61	64
Salina	9	76	78	93	94	97	94	97	92	97	92	97	91	92	62	63	67	69	73	72	73	69	74	72	76	74	74

Quadro VI. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao débito cardíaco em L.min⁻¹.

Grupo	Porco	0	4	7	9	12	14	17	19	22	24	27	29	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	
Sham	9	2,2	2,2	2,2	2,3	2,5	2,5	2,6	2,7	2,9	3	3,1	3,1	3,1	2,8	2,7	2,6	2,7	2,8	3	2,8	2,7	2,8	2,7	2,9	2,7	3	
Sham	11	2,6	2,6	2,6	2,6	2,7	2,7	2,6	2,6	2,8	2,8	2,8	2,8	2,9	2,7	2,8	2,8	2,9	3	3,2	3,2	3	3	2,6	2,7	2,6	2,8	
Sham	11	3,3	3,4	3,5	3,7	3,5	3,5	3,4	3,5	3,2	3,3	3,1	3,1	3,1	2,8	2,8	2,5	2,7	3	2,4	2,9	2,5	3	3	3	2,9	3	
Sham	9	3,2	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3	3	3,1	3,1	3,3	3,4	3,5	3,5	3,3	3,4	3,4	3,8	3,3	3,4	3	2,7	2,6	2,8	2,5	2,8	
Sham	7	3,4	3,4	3,1	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,2	3,2	3,2	3,2	3	3,3	3,5	4	4	4,1	4	4,8	4,4	4,3	4,3	3,7	4	
Sham	10	3	3,1	3,2	3,2	3,3	3,2	3,3	3,3	3,3	3,4	3,3	3,4	3,3	3,5	3,5	3,6	3,6	3,5	3,8	3,7	3,7	3,7	3,8	4	3,9		
Fentani	10	2,6	2,6	2,6	2,7	3,5	4,1	6	5,8	5,1	4,7	4,6	4,5	4,5	3,8	2	2,1	2,7	2,7	2,9	2,9	2,7	2,5	2,9	2,9	2,9	2,5	
Fentani	12	2,6	2	2,9	3,7	2,7	3	2,7	2,8	2,6	2,7	2	1,9	2,4														
Fentani	9	2,6	2,6	2,5	2,7	3,1	3,7	4,2	4,3	4,3	4,1	4	3,8	3,8	3,5	3,5	3,5	3,8	3,3	3,2	3,2	3,1	3	3	2,8	2,8	2,8	
Fentani	11	2,5	2,5	2,1	4,9	4,8	4,2	5,3	5,1	5,4	4,9	4,7	4,5	4,3	3,8	2,1	2,1	2,1	2,3	2,4	2,3	2,2	2,3	2,4	2,5	2,3	2,3	
Fentani	9	3,1	3,2	3,2	3,3	4,3	4,9	5,6	5,4	5,2	5,2	5	4,8	4,8	2,7	2,2	2,5	2,8	2,3	2,9	2,7	3	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	
Fentani	9	2,7	2,6	2,3	2,5	3	3,3	4,5	5,1	4,9	4,8	4,6	4,6	4,5	3,9	1,6	1,9	2,2	2,4	2,6	2,7	2,8	2,6	2,7	2,7	2,8	2,9	
Fentani	11	2,5	2,7	3	3,3			4,2	4	4	6,3	6,3	6,2	6,1	6	3,7	2	2,5	2,5	2,6	2,5	2,5	2,4	2,5	2,6	2,7	2,6	2,9
Fentani	10	2,7	2,4	2,4	2,9	3,9	4,9	4,8	4,6	4,4	4,4	4,2	4,2	4,1	3,4	1,3	2,6	2,7	2,4	2,7	2,5	3	2,9	3,3	2,6	2,8	2,8	
Fentani	11	2,7	2,5	2,5	2,6	3,9	4,8	5,2	4,9	5,2	4,8	4,6	4,6	4,5	4,2	1,6	2	2,2	2,1	2,4	2,6	2,6	2,6	2,5	2,7	2,8	2,8	
Fentani	9	2,9	3,3	3,4	3,6	5,7	7,5	7,6	7,5	7,1	7,1	6,7	6,4	6,5	4,9	2,8	3,4	3,9	3,3	3,6	4	3,8	4,1	3,7	3,7	3,8	3,9	
Salina	9	4,5	4,4	4,1	4,4	5,1	5,8	6,1	6	6,1	6,2	6	5,1	2,2	2,8	3,4	3,4	3,5	3,5	3,5	3,6	3,7	3,7	3,5	3,6	3,6	3,6	
Salina	8	2,8	2,9	3,2	4	3,6	3,4	3,7	3,5	3,6	3,4	3,5	3	3,6	2,1	2,4	2,5	2,4	2,7	2,2	2,2	2,1	2,2	2,3	2,6	2,2	2,5	
Salina	10	2,7	2,8	2,5	6	6,1	6,1	5,3	5,8	5,4	5,3	4,7	5,6	5,4	3,3	2,1	2,5	3,2	3,2	3,6	3	2,1	2	2,1	2,2	2,4	2,8	
Salina	10	3,1	2,9	3	3,3	4,8	6	6,3	6	6,2	5,7	5,6	6,3	6,4	3	2,2	2,4	3,4	3,1	3,5	3,3	2,8	2,8	2,9	2,5	2,7	2,6	
Salina	10	2,1	2,5	2,5	2,4	2,5	2,7	2,6	2,9	3	3	3	2,8	2,8	2,5													
Salina	11	2,5	3,2	3,4	3,4	4	4,1	4,1	4,9	5,2	5,2	5,1	5,2	5	3,7	2,1	2,6	3	2,8	2,7	2,7	2,7	2,7	2,6	2,5	2,4	2,4	
Salina	13	3,3	3,3	3,4	3,9	5	6,4	7,6	7,7	7,2	6,7	6,3	6,2	6,4	4,8	2,5	2,9	3,5	3,8	3,4	3,3	3,6	3,6	3,4	3,2	3,3	3,5	
Salina	11	3,3	3,3	3,6	3,4	4	4,4	5,1	5	5,1	5,1	4,9	5	4,6	3,9	2	2,5	3,3	3	3,1	3							
Salina	10	2,4	2,5	2,5	2,7	5,1	5,6	5,7	5,2	5	4,5	4,3	4,2	4,1	2,5	1,4	1,7	2,2	1,7	2,1	2,1	2	2,2	2,3	2,3	2,2	1,9	
Salina	9	3	2,8	2,9	3,1	4	5,6	6,8	6,7	6,4	6,5	6,1	5,8	6	4,2	2,3	2,7	3,1	2,9	3	3,1	3,2	3,3	3,3	3,3	3	3	

Quadro VII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à pressão média de artéria pulmonar em mmHg.

Grupo	Porco	0	4	7	9	12	14	17	19	22	24	27	29	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	
Sham	9	17	17	17	17	18	17	18	18	17	18	18	18	18	18	17	18	18	19	19	19	20	20	20	20	20	19	
Sham	11	19	18	18	18	18	18	18	18	19	18	18	18	18	19	19	19	19	19	19	20	20	20	20	20	20	19	20
Sham	11	19	19	20	20	20	21	22	21	21	21	21	22	21	20	21	23	21	20	20	21	21	20	21	20	21	20	21
Sham	9	16	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	18	18	17	18	18	18	17	17	17	
Sham	7	21	20	20	20	20	21	20	21	20	20	20	20	20	20	21	21	21	21	21	21	22	22	21	21	21	21	
Sham	10	21	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	
Fentani	10	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	
Fentani	12	18	20	30	34	36	41	42	41	40	37	37	33	30	22													
Fentani	9	20	21	39	38	40	34	34	32	33	29	32	29	29	21	21	21	21	21	21	21	21	21	22	22	21	21	
Fentani	11	19	20	36	38	35	32	34	30	31	29	29	28	28	20	20	21	19	21	21	21	21	22	22	22	23	25	
Fentani	9	21	21	39	36	40	33	37	31	37	31	37	31	28	21	21	21	21	21	21	23	23	23	23	23	22	22	
Fentani	9	20	17	32	28	32	25	30	24	30	24	30	25	23	16	17	17	18	19	18	18	18	18	18	18	18	18	
Fentani	11	17	18	30	28			26	29	26	27	24	29	24	21	15	16	17	16	17	18	18	18	18	18	18	17	
Fentani	10	22	19	40	36	37	35	38	33	36	32	37	31	30	18	23	21	21	20	21	20	21	20	21	20	21	22	
Fentani	11	20	22	36	33	35	30	31	29	32	28	31	27	25	18	20	20	21	22	22	23	23	23	23	23	23	23	
Fentani	9	20	21	39	33	36	31	34	29	34	28	35	30	26	20	20	20	21	21	21	21	21	21	21	21	22	21	
Salina	9	21	21	32	32	30	30	28	28	26	26	26	26	20	21	21	17	21	21	21	20	20	21	21	21	22	21	
Salina	8	19	21	29	33	43	34	35	33	36	31	38	33	31	21	21	21	23	22	23	23	23	23	23	24	23	24	
Salina	10	20	19	53	40	53	38	48	39	44	37	46	36	34	22	21	22	23	25	26	25	23	24	26	27	24	25	
Salina	10	21	20	37	33	37	33	34	32	33	30	34	28	27	21	22	22	23	23	24	25	26	26	26	26	26	27	
Salina	10	18	19	20	32	36	25	29	28	30	27	29	29	25	18													
Salina	11	20	20	36	32	35	31	31	30	32	28	31	29	26	19	21	21	20	21	22	22	22	22	22	22	22	23	
Salina	13	23	23	36	34	34	30	30	29	30	30	31	27	27	20	22	23	22	24	22	23	24	23	22	22	22	22	
Salina	11	19	18	33	30	34	29	31	26	33	26	35	27	23	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	
Salina	10	20	21	36	31	34	30	31	27	29	26	28	25	25	20	20	22	21	21	20	20	20	19	19	19	19	20	
Salina	9	18	18	35	30	47	29	57	27	55	26	51	26	25	17	18	18	19	18	19	19	18	19	19	19	19	19	

Quadro VIII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à pressão média de artéria pulmonar ocluída em mmHg.

Grupo	Porco	0	4	7	9	12	14	17	19	22	24	27	29	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	9	10	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Sham	11	16	14	14	14	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Sham	11	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	14	15	15	15	15	13	13	12	11	13	13	14	12	13
Sham	9	13	11	12	10	10	10	10	10	10	10	10	11	10	10	11	11	11	10	12	11	10	11	10	11	10	11
Sham	7	13	14	14	14	15	14	14	14	14	14	14	14	14	14	15	15	15	15	15	14	15	14	14	14	15	15
Sham	10	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	13	12	14	13	12	12	12	14	14	14	13	13	14
Fentani	10	14	13	15	13	16	13	12	13	13	12	13	12	13	13	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	7
Fentani	12	15	14					26	30	24	29	29	27	21	22	20											
Fentani	9	12	13	18	16	20	12	13	13	13	13	12	11	12	13	13	13	12	13	13	12	13	13	13	13	13	12
Fentani	11	12	12	13	13	13	14	13	13	12	13	13	13	13	13	13	13	12	11	12	13	13	15	15	16	16	17
Fentani	9	12	12	13	14	14	14	13	13	13	13	14	13	13	14	13	11	13	11	12	13	13	14	14	13	14	14
Fentani	9	12	12	12	12	14	12	14	12	11	10	10	10	10	11	11	10	10	11	12	14	13	12	12	11	12	13
Fentani	11	14	14	13	12			12	14	10	10	11	13	12	10	12	13	12	12	13	13	12	12	12	12	11	10
Fentani	10	11	12	22	14	15	14	16	14	13	12	13	11	12	15	12	13	12	13	13	12	13	13	13	13	14	13
Fentani	11	14	16	21	15	20	16	16	15	16	13	15	13	13	14	14	16	17	16	17	16	17	16	17	17	16	17
Fentani	9	12	13	18	13	12	12	12	11	11	10	11	12	11	10	13	13	14	12	13	13	13	12	12	14	13	12
Salina	9	9	12	12	14	13	13	13	13	13	13	13	13	13	16	15	13	14	14	14	14	14	14	16	17	16	16
Salina	8	12	12	19	21	28	23	28	20	24	17	23	19	15	16	14	15	16	16	17	18	18	17	16	16	15	16
Salina	10	13	12	43	22	38	20	35	28	34	23	37	23	20	20	19	17	17	20	19	18	18	18	19	20	20	19
Salina	10	11	13	21	16	25	16	21	16	19	14	18	14	14	15	16	15	16	15	16	16	16	17	17	16	17	17
Salina	10	11	11	21	22	26	15	19	16	19	15	18	18	15	14												
Salina	11	14	15	24	20	20	16	17	14	16	14	13	14	15	16	15	14	13	15	14	14	15	15	15	15	15	16
Salina	13	16	16	21	17	16	14	15	13	14	12	14	13	13	14	13	16	16	14	15	15	15	16	15	14	14	15
Salina	11	12	11	16	13	14	13	13	13	12	14	11	11	13	12	11	12	11	12	11	12	12	12	13	12	13	11
Salina	10	13	13	18	13	14	13	14	11	13	12	12	12	12	13	14	14	14	14	13	13	12	13	12	13	12	13
Salina	9	12	12	31	12	14	11	12	12	11	11	12	11	11	10	12	12	11	11	11	11	11	11	12	12	11	11

Quadro IX. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao índice cardíaco em $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$.

Grupo	Porco	0	4	7	9	12	14	17	19	22	24	27	29	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	9	2,7	2,7	2,7	2,8	3,1	3,1	3,2	3,2	3,6	3,7	3,8	3,8	3,8	3,4	3,3	3,2	3,3	3,4	3,7	3,4	3,3	3,4	3,3	3,4	3,3	3,7
Sham	11	3,3	3,3	3,3	3,3	3,4	3,4	3,3	3,3	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,6	3,4	3,5	3,5	3,6	3,8	4,0	4,0	3,8	3,8	3,4	3,3	3,5
Sham	11	4,2	4,3	4,5	4,7	4,5	4,5	4,3	4,5	4,1	4,2	4,0	4,0	4,0	3,6	3,6	3,2	3,5	3,8	3,1	3,7	3,2	3,8	3,8	3,8	3,7	3,8
Sham	9	4,3	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,1	4,1	4,2	4,2	4,5	4,6	4,7	4,7	4,5	4,6	4,6	5,1	4,5	4,6	4,1	3,7	3,5	3,8	3,4	3,8
Sham	7	4,3	4,3	3,9	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,1	4,1	4,1	4,1	3,8	4,2	4,4	5,1	5,1	5,2	5,1	6,1	5,6	5,5	5,5	4,7	5,1
Sham	10	3,6	3,8	3,9	3,9	4,0	3,9	4,0	4,0	4,0	4,1	4,0	4,0	4,1	4,0	4,2	4,2	4,4	4,4	4,2	4,6	4,5	4,5	4,5	4,6	4,8	4,7
Fentani	10	3,2	3,2	3,2	3,4	4,4	5,1	7,5	7,2	6,4	5,9	5,7	5,6	5,6	4,7	2,5	2,6	3,4	3,4	3,6	3,6	3,4	3,1	3,6	3,6	3,6	3,1
Fentani	12	3,0	2,3	3,3	4,3	3,1	3,9	3,1	3,2	3,0	3,1	2,2	2,2	2,8													
Fentani	9	3,6	3,6	3,4	3,7	4,3	5,1	5,8	5,9	5,9	5,6	5,5	5,2	5,2	4,8	4,8	4,8	5,2	4,5	4,4	4,4	4,3	4,1	4,1	3,8	3,8	
Fentani	11	3,3	3,3	2,8	6,5	6,4	5,6	7,1	6,8	7,2	6,5	6,3	6,0	5,7	5,1	2,8	2,8	2,8	3,1	3,2	3,1	2,9	3,1	3,2	3,3	3,1	3,1
Fentani	9	3,8	4,0	4,0	4,1	5,3	6,0	6,9	6,7	6,4	6,4	6,2	5,9	5,9	3,3	2,7	3,1	3,5	2,8	3,6	3,3	3,7	3,5	3,5	3,5	3,2	
Fentani	9	4,1	3,9	3,5	3,8	4,5	5,0	6,8	7,7	7,4	7,2	6,9	6,9	6,8	5,9	2,4	2,9	3,3	3,6	3,9	4,1	4,2	3,9	4,1	4,1	4,2	4,4
Fentani	11	3,3	3,6	4,0	4,4	5,6	5,3	5,3	8,4	8,4	8,3	8,1	8,0	4,9	2,7	3,3	3,3	3,5	3,3	3,2	3,3	3,2	3,3	3,5	3,6	3,5	3,9
Fentani	10	3,3	2,9	2,9	3,5	4,7	5,9	5,8	5,6	5,3	5,3	5,1	5,1	5,0	4,1	1,6	3,1	3,3	2,9	3,3	3,0	3,6	3,5	4,0	3,1	3,4	3,4
Fentani	11	3,5	3,3	3,3	3,4	5,1	5,3	6,8	6,4	6,8	6,3	6,0	6,0	5,9	5,5	2,1	2,6	2,9	2,7	3,1	3,4	3,4	3,4	3,3	3,5	3,6	3,6
Fentani	9	3,9	4,5	4,6	4,9	7,7	10,2	10,3	10,2	9,6	9,6	9,1	8,7	8,8	6,6	3,8	4,6	5,3	4,5	4,9	5,4	5,1	5,6	5,0	5,0	5,1	5,3
Salina	9	5,8	5,7	5,3	5,7	6,6	7,5	7,8	7,7	7,8	7,8	8,0	7,7	6,6	2,8	3,6	4,4	4,4	4,5	4,5	4,5	4,5	4,6	4,8	4,5	4,6	4,6
Salina	8	3,4	3,5	4,8	4,9	4,4	4,1	4,5	4,3	4,4	4,1	4,3	3,7	4,4	2,6	2,9	3,0	2,9	3,3	2,7	2,7	2,6	2,7	2,8	3,2	2,7	3,0
Salina	10	3,0	3,1	5,9	6,6	6,7	6,7	5,8	6,4	5,9	5,8	5,2	6,2	5,9	2,5	2,3	2,7	3,5	3,5	4,0	3,3	2,3	2,2	2,3	2,4	2,6	3,1
Salina	10	3,6	3,4	3,5	3,8	5,5	6,9	7,3	6,9	7,2	6,6	6,5	7,3	7,4	3,5	2,5	2,8	3,9	3,6	4,0	3,8	3,2	3,4	2,9	3,1	3,0	
Salina	10	2,7	3,2	3,2	3,0	3,2	3,4	3,3	3,7	3,8	3,8	3,8	3,6	3,6	3,2												
Salina	11	3,4	4,4	4,6	4,6	5,4	5,6	6,7	6,7	7,1	7,1	6,9	7,1	6,8	5,0	2,9	3,5	4,1	3,8	3,7	3,7	3,7	3,7	3,5	3,4	3,3	3,3
Salina	13	3,9	3,9	4,0	4,6	5,9	7,5	8,9	9,1	8,5	7,9	7,4	7,3	7,5	5,7	2,9	3,4	4,1	4,5	4,0	3,9	4,2	4,2	4,0	3,8	3,9	4,1
Salina	11	4,0	4,0	4,4	4,1	4,9	5,4	6,2	6,1	6,2	6,2	6,0	6,1	5,6	4,8	2,4	3,0	4,0	3,7	3,8	3,7						
Salina	10	3,2	3,3	3,3	3,6	6,7	7,4	7,5	6,9	6,6	5,9	5,7	5,5	5,4	3,3	1,8	2,2	2,9	2,2	2,8	2,8	2,6	2,9	3,0	3,0	2,9	2,5
Salina	9	4,0	3,7	3,9	4,1	5,3	7,5	9,1	8,9	8,5	8,7	8,1	7,7	8,0	5,6	3,1	3,6	4,1	3,9	4,0	4,1	4,3	4,4	4,4	4,4	4,0	4,0

Quadro X. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à troponina I em ng.ml^{-1} .

Grupo	Porco	0	30	60	180	360
Sham	3	0,028	0,076	0,096	0,167	0,172
Sham	8	0,013	0,063	0,082	0,067	0,074
Sham	17	0,143	0,276	0,38	0,601	0,57
Sham	21	0,047	0,037	0,036	0,036	0,055
Sham	25	0,299	0,444	0,505	0,904	1,37
Sham	26	0,091	0,067	0,066	0,111	0,286
Fentanil	2	0,044	0,64	0,713	2,43	1,63
Fentanil	5	0,014	1,18			
Fentanil	7	0,007	0,551	0,842	3,01	3,08
Fentanil	10	0,191	2,1	2,57	4,51	4,95
Fentanil	14	0,04	0,351	0,527	1,65	1,78
Fentanil	15	0,034	0,34	0,371	0,81	0,483
Fentanil	16	0,157	0,437	0,451	1,08	0,631
Fentanil	18	0,108	1,07	1,12	1,37	1,55
Fentanil	20	0,097	1,56	1,63	3,63	2,62
Fentanil	23	0,037	0,269	0,723	1	0,428
Salina	1	0,117	0,823	0,879	1,88	1,57
Salina	4	0,069	2,76	3,54	8,52	5,16
Salina	6	0,047	0,64	1,33	4,17	3,87
Salina	9	0,042	0,62	0,795	2,45	4,95
Salina	11	0,102	2,35	2,67	7,9	10,31
Salina	12	0,166	1,69			
Salina	13	0,354	3,49	4,76	13,43	17,19
Salina	19	0,012	0,248	0,323	0,865	0,805
Salina	22	0,226	1,05	2,02	5,55	4,95
Salina	24	1,37	1,49	0,657	0,521	0,184

Quadro XI. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à CK-MB em ng.ml^{-1} .

Grupo	Porco	0	30	60	180	360
Sham	3	3,37	3,1	3,02	2,79	2,4
Sham	8	2,72	2,29	2,69	2,64	2,64
Sham	17	4,43	3,96	3,9	4,06	4,2
Sham	21	7,56	4,97	6,22	5,55	6,85
Sham	25	7,26	7,93	7,81	7,79	7,28
Sham	26	11,96	12,43	10,78	11,37	9,28
Fentanil	2	1,91	1,92	3,04	3,05	2,68
Fentanil	5	1,64	2,51			
Fentanil	7	2,14	2,25	2,53	2,78	3,65
Fentanil	10	5,05	6,64	5,78	6,55	6,34
Fentanil	14	2,76	3,27	3,28	3,82	3,91
Fentanil	15	2,62	2,84	2,41	2,16	2,82
Fentanil	16	3,41	2,6	3,03	2,72	2,19
Fentanil	18	4,74	6,61	6,81	6,19	5,74
Fentanil	20	4,33	4,48	4,52	4,31	4,06
Fentanil	23	4,01	5,8	3,69	4,83	5,26
Salina	1	2,17	3,2	3,19	4,49	3,41
Salina	4	2,08	3,2	3,07	3,59	4,8
Salina	6	2,17	2,88	2,7	2,84	4,95
Salina	9	15,36	15,62	15,77	15,94	15,2
Salina	11	2,4	3,35			
Salina	12	3	4,25	4,04	4,54	4,84
Salina	13	2,48	2,09	2,71	3,05	2,99
Salina	19	5,7	5,66	6,06	5,92	5,37
Salina	22	13,61	13,78	10,31	13,9	14,51
Salina	24	11,57	13,54	14,89	15,64	15,78

Quadro XII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à CPK em U.L⁻¹.

Grupo	Porco	0	30	60	180	360
Sham	3	519	560	549	544	613
Sham	8	588	520	537	520	474
Sham	17	1019	1090	998	879	979
Sham	21	472	512	514	470	449
Sham	25	1304	1336	1332	1303	1508
Sham	26	1425	1456	1519	1444	1310
Fentanil	2	298	368	422	463	616
Fentanil	5	574	686			
Fentanil	7	446	577	548	655	717
Fentanil	10	374	535	482	462	366
Fentanil	14	513	614	685	794	1011
Fentanil	15	396	511	363	336	323
Fentanil	16	657	828	750	688	615
Fentanil	18	462	558	525	454	360
Fentanil	20	366	551	495	430	408
Fentanil	23	327	455	338	359	420
Salina	1	763	783	877	850	852
Salina	4	316	497	433	401	641
Salina	6	828	972	859	753	267
Salina	9	689	762	641	648	585
Salina	11	1049	1192	1086	1087	1068
Salina	12	718	802			
Salina	13	444	646	577	603	712
Salina	19	773	940	846	801	771
Salina	22	460	558	497	464	670
Salina	24	169	527	673	730	600

Quadro XIII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à FABP em ng.dl⁻¹.

Grupo	Porco	0	30	60	180	360
Sham	3	0,031	0,095	0,261	0,198	0,031
Sham	8	0,992	0,479	1,298	0,351	0,851
Sham	17	6,704	0,116	3,279	4,805	0,746
Sham	21	6,166	5,594	4,463	5,094	1,289
Sham	25	0,064	0,243	0,32	0,587	0,194
Sham	26	0,07	0,7	0,104	0,071	0,056
Fentanil	2	0,084	1,54	0,249	2,293	0
Fentanil	5	1,25	0,848			
Fentanil	7	0	0	0,241	1,172	0
Fentanil	10	5,757	0	2,722	8,539	0,716
Fentanil	14	1,136	0,782	0,59	1,938	0,877
Fentanil	15	2,17	1,344	1,45	1,372	1,443
Fentanil	16	4,965	2,966	1,215	8,569	1,542
Fentanil	18	0,28	4,071	0,194	0	0,33
Fentanil	20	5,724	2,474	7,756	0,824	1,224
Fentanil	23	2,013	1,829	0,269	1,977	0
Salina	1	0,118	0	0,067	0	0
Salina	4	0,163	1,355	0,9	0,757	0,861
Salina	6	0	0,212	0,02	1,162	0
Salina	9	0,465	1,179	2,326	1,043	0,633
Salina	11	0	0,134			
Salina	12	0,151	0	0	0	0
Salina	13	0	0,538	0,258	0	0,176
Salina	19	2,474	2,775	1,453	4,12	0
Salina	22	5,664	0,714	1,497	0	0,285
Salina	24	3,337	0,908	0,613	1,309	0,942

Quadro XIV. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à BNP em pg.dl⁻¹.

Grupo	Porco	0	30	60	180	360
Sham	3	11,04	9,937	10,74	10,58	10,42
Sham	8	8,293	9,762	7,94	4,982	6,339
Sham	17	29,3	31,14	32,3	76,01	26,36
Sham	21	8,55	8,195	8,195	7,959	9,555
Sham	25	8,432	10,56	9,023	8,254	8,077
Sham	26	9,318	9,141	8,432	7,368	8,077
Fentanil	2	4,987	5,38	7,95	5,773	6,153
Fentanil	5	33,66	21,53			
Fentanil	7	8,773	11,81	29,48	28,6	9,293
Fentanil	10	10,57	8,313	8,314	11,45	8,995
Fentanil	14	8,659	8,315	14,03	9,675	9,789
Fentanil	15	22,18	21,26	23,48	22,68	19,55
Fentanil	16	20,05	18,73	28,32	16,15	15,73
Fentanil	18	12,4	14,36	10,62	8,491	8,727
Fentanil	20	8,432	9,496	10,5	8,727	9,2
Fentanil	23	8,254	8,432	8,136	9,555	8,372
Salina	1	6,525	12,86	9,454	5,579	5,57
Salina	4	6,153	7,947	7,425	7,249	5,57
Salina	6	5,176	5,955	6,149	5,38	5,186
Salina	9	4,783	10,78	14,45	12,97	12,85
Salina	11	9,786	9,675			
Salina	12	8,315	10,46	12	8,201	9,453
Salina	13	8,426	7,853	7,969	8,315	8,084
Salina	19	8,786	8,904	7,782	7,841	8,018
Salina	22	8,136	12,88	8,964	9,437	9,496
Salina	24	15,92	14,84	15,44	17,29	15,32

Quadro XV. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à fração de ejeção em %.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3	56,05	54,5	60,95	56,55	58,2	57,95	55,45	58,2
Sham	8	52,8	55,5	56,4	53,4	53,9	56,05	53,45	55,9
Sham	17	60,9	55,7	59,63	60,87	57,87	62,3	59	61,47
Sham	21	61	62,2	61,7	63,37	58,37	62,2	57,63	58,23
Sham	25	57,25	53,15	53,25	54,45	50	61,7	54,65	52,1
Sham	26	56,3	57,63	60,1	59,13	61,63	58,16	60,43	58
Fentanil	2	56,5	53,5	49,2	55,4	49,15	56,55	50,7	48,97
Fentanil	5	61,47	30,7						
Fentanil	7	59,6	45,8	43,05	53,35	46,5	48,47	46	51,83
Fentanil	10	56,2	57,8	44,23	51	47,33	48,93	46,77	44,83
Fentanil	14	59,6	55,8	50	52,83	51,35	41,5	53,9	48,2
Fentanil	15	57,9	44,8	54,9	58,97	56,63	59,77	55,6	56,03
Fentanil	16	52,1	48,53	45,33	47,1	53,17	54,77	49,2	49,3
Fentanil	18	62,73	41,9	49,9	40,67	49,3	48,93	49,9	51,9
Fentanil	20	59,65	46,3	51,23	52,77	53,3	53	53,07	51,97
Fentanil	23	54,15	54,9	54,93	56,37	58,43	54,07	55,8	56,9
Salina	1	61,8					48,87		58,7
Salina	4	55,5	44,4	46,35	48,05	43,2	46,85	44,5	44,95
Salina	6	54,8	28,85	26,45	29,9	45,97	43,23	34,9	46,45
Salina	9	56,83	48,17	38,33	43,6	41,03	40,73	44,17	38,43
Salina	11	58,97	46,13						
Salina	12	52,43	37,37	34,97	47,87	50,67	46,03	53,63	52,8
Salina	13	58,13	37,9	50,37	50,9	50,87	51,8	52,6	53,57
Salina	19	65,93	67,8	62,13	58,97	62,2		59,53	58,8
Salina	22	53,95	58,3	55,2	50,25	51,1	53,23	59	47,43
Salina	24	59,9	60,53	57,27	54,17	53,13	61	55,63	51,87

Quadro XVI. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao volume diastólico final do ventrículo esquerdo em ml.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3	30,7	33,9	30,6	33,15	29,85	30,6	30,9	29,9
Sham	8	31,13	32,05	30	31,35	29,7	28,65	29,8	30,05
Sham	17	28	26	27,23	24,73	27,87	29,67	26,67	24,67
Sham	21	32,1	26,55	27,07	29,2	29,4	28,47	26,37	28,6
Sham	25	32,7	36,25	39	36,25	37,75	42	40,35	36,9
Sham	26	41,53	43	40,97	40,2	39,17	37,4	39,2	37,63
Fentanil	2	32,35	27,05	34,15	32,65	33,4	37,45	29,3	27,5
Fentanil	5	36,8	37,9						
Fentanil	7	34,45	40,35	38	41,6	38,93	39,17	38,3	45,37
Fentanil	10	27,15	22,4	23,17	21,1	21,53	22,7	24,4	24,57
Fentanil	14	23,2	15,85	14,55	24,13	25,4	26,7	34	31,9
Fentanil	15	27,6	20,05	23,63	24,97	21,63	21,37	19	20,3
Fentanil	16	34,43	21,37	32,03	31,83	29,7	29,87	28,03	27,53
Fentanil	18	29,3	32,2	37,9	37,23	38,67	33,43	34,5	32
Fentanil	20	31,65	35,05	34,47	36,83	36,93	37	36,03	38,23
Fentanil	23	35,9	27,33	33,9	38,6	32,2	29,47	29,23	30,47
Salina	1	37,1					33,9		34,65
Salina	4	45,5	48,85	58,8	49,85	47,65	45,75	47,65	52,75
Salina	6	52,57	54,15	56,75	57,23	45,97	38,53	47,9	47,6
Salina	9	42,03	46,87	56,37	51,47	53,43	53,93	60,77	50,87
Salina	11	35,07	45,9						
Salina	12	44,9	51,1	49,2	46,37	44,9	44,43	43,67	41,73
Salina	13	38,1	27,8	40,07	41,57	44,07	46,6	45,17	47,2
Salina	19	32,47	25,33	30,07	26,7	28,87		28,1	26,43
Salina	22	21,45	21,93	23,55	26,2	25,85	23,2	22,75	19,67
Salina	24	23,9	24,2	27,43	27,93	26,6	28,03	26,5	27,07

Quadro XVII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao volume sistólico final do ventrículo esquerdo em ml.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3	13,55	15,25	11,9	14,4	12,4	12,9	13,75	12,5
Sham	8	14,7	14,2	13,05	12,6	13,8	12,6	13,85	13,2
Sham	17	10,28	11,53	11	9,64	11,77	11,38	10,9	9,63
Sham	21	12,6	10,1	10,3	10,77	12,27	12,37	11,77	12
Sham	25	14,1	17	18,35	16,5	18,9	16,3	18,35	17,65
Sham	26	18,17	18,13	16,33	16,37	15	15,6	15,5	15,77
Fentanil	2	14	12,6	17,35	14,55	16,95	16,3	14,37	13,93
Fentanil	5	14,27	26,25						
Fentanil	7	13,95	21,75	21,65	19,4	20,9	20,13	20,63	21,03
Fentanil	10	11,9	9,55	13	10,43	11,33	11,6	12,9	13,6
Fentanil	14	9,36	6,95	7,26	11,33	12,35	15,63	15,65	16,55
Fentanil	15	11,65	11,1	10,63	10,3	9,4	8,61	8,86	8,92
Fentanil	16	16,6	10,97	17,47	16,73	13,93	13,53	14,23	13,97
Fentanil	18	10,6	18,9	19,13	22,03	19,67	17,07	17,3	15,35
Fentanil	20	12,85	18,8	16,83	17,37	17,23	17,47	16,9	18,37
Fentanil	23	16,5	12,37	15,23	16,87	13,37	13,53	12,87	13,17
Salina	1	14,2					17,33		14,35
Salina	4	20,35	16,6	19	16,6	16,15	15,9	17,75	16,85
Salina	6	23,7	38,25	41,75	42,3	26,47	22	31	25,5
Salina	9	18,13	24,27	54,57	29,03	31,47	32,1	33,83	31,33
Salina	11	14,37	24,57						
Salina	12	21,33	31,93	31,9	24	22,13	23,97	20,03	19,7
Salina	13	15,9	17,3	18,27	20,57	21,73	22,5	21,47	21,93
Salina	19	11,06	8,14	11,2	12	12,43		11,9	10,8
Salina	22	9,85	9,11	10,55	13	12,65	10,87	9,25	10,5
Salina	24	9,59	9,61	11,91	12,84	12,43	10,93	11,8	13,03

Quadro XVIII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à área diastólica do ventrículo esquerdo em cm^2 .

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3	13,7	15,25	11,4	12	12	11,9	11,85	11,7
Sham	8	12,77	12,8	12,25	12,95	12,1	12	12,2	13,2
Sham	17	11,73	11,8	11,77	10,93	11,83	12,93	11,73	11,07
Sham	21	12,43	11,4	11,97	12,53	12,4	12,37	11,9	12,36
Sham	25	13,5	14,9	15,4	14,65	15,1	15,75	15,55	14,75
Sham	26	15,2	15,7	14,9	14,63	14,33	14,17	14,83	14,63
Fentanil	2	12,85	11,8	13,2	13,25	12,8	14,2	12,37	12,33
Fentanil	5	14,9	15,45						
Fentanil	7	13,65	14,7	14,45	14,85	14,67	14,87	14,53	15,73
Fentanil	10	12	10,5	10,51	9,99	9,58	10,13	10,5	10,73
Fentanil	14	10,43	8,11	7,765	11,5	10,75	11,9	13,5	12,7
Fentanil	15	12,35	10,04	10,64	11,37	10,67	10,53	9,98	10,06
Fentanil	16	13,77	10,46	12,83	13	13,93	12,43	12,6	11,93
Fentanil	18	12,23	13,17	14,53	13,63	14,43	13,23	13,15	12,75
Fentanil	20	12,9	14,05	14	14,4	14,37	14,53	14,27	14,53
Fentanil	23	14,8	12,8	14,17	15,2	13,5	13,03	12,7	12,97
Salina	1	14,5					14,73		14,65
Salina	4	15,85	16,6	19	16,6	16,15	15,9	17,75	16,85
Salina	6	17,97	18,35	19,15	18,83	17,93	14	16,4	16,2
Salina	9	15,63	16,6	19,13	18,33	18,4	18,93	20,37	18,23
Salina	11	13,9	16,77						
Salina	12	15,4	16,2	16,37	16,07	15	15,83	15,6	15,07
Salina	13	14,2	12,93	15,7	16,33	17,13	18,07	17,47	18,13
Salina	19	12,67	11,67	12,83	12	12,43		11,37	11,67
Salina	22	9,65	9,86	10,45	11	11,25	10,37	10,55	9,42
Salina	24	10,7	10,93	11,9	12,67	11,93	12	11,63	11,83

Quadro XIX. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à área sistólica do ventrículo esquerdo em cm^2 .

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3	8,43	8,08	6,91	7,33	6,71	7,34	7,14	7,11
Sham	8	7,81	7,49	6,94	7,5	7,17	6,75	7,16	7,13
Sham	17	6,09	6,43	6,25	5,79	6,62	6,96	6,44	5,96
Sham	21	6,95	6,6	6,5	6,64	6,9	6,77	6,73	6,95
Sham	25	7,41	8,96	9,05	8,65	9,16	8,45	8,98	8,58
Sham	26	8,95	9,15	8,29	8,32	8,08	7,73	8,08	8,44
Fentanil	2	7,6	7,18	8,96	8,02	8,82	8,86	8,09	8,24
Fentanil	5	7,77	12,1						
Fentanil	7	7,76	9,7	9,73	9,07	9,37	9,48	9,39	9,64
Fentanil	10	6,95	6,095	7,04	6,27	6,16	6,76	7,07	7,55
Fentanil	14	6,01	5,01	5,01	6,6	6,45	8,04	8,6	8,15
Fentanil	15	6,96	6,93	6,3	6,53	6,08	5,66	5,77	5,97
Fentanil	16	8,08	6,65	8,39	8,36	7,57	7,38	7,67	7,44
Fentanil	18	6,77	9,67	9,4	9,64	9,07	8,13	8,33	7,85
Fentanil	20	7,34	9,53	8,87	8,88	8,91	8,83	8,93	9,32
Fentanil	23	9,11	8,08	8,48	8,91	8,12	8,07	8,08	7,84
Salina	1	8,04					9,63		8,5
Salina	4	9,43	11,6	12,25	10,3	11,15	10,55	11,6	11,2
Salina	6	11,1	14,23	15	14,37	11,17	10,05	12,6	11,55
Salina	9	9,68	11,37	13,87	12,67	12,97	12,93	13,77	12,97
Salina	11	7,82	11,2						
Salina	12	9,61	11,8	12,13	10,43	10,07	10,66	9,92	9,42
Salina	13	8,24	9,54	9,98	10,45	10,77	11,73	11,07	11,73
Salina	19	6,7	5,61	6,83	6,61	6,51		6,75	6,55
Salina	22	5,63	5,76	6,35	6,89	7,12	6,1	6,08	6,05
Salina	24	6,09	6,14	6,95	7,29	7,35	6,35	6,91	7,38

Quadro XXII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao pH arterial.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	7,377	7,406	7,405	7,395	7,426	7,409	7,429	7,412
Sham	21	7,454	7,435	7,425	7,436	7,459	7,437	7,432	7,445
Sham	25	7,518	7,500	7,516	7,495	7,483	7,429	7,446	7,429
Sham	26	7,468	7,483	7,484	7,472	7,455	7,412	7,444	7,442
Fentanil	2	7,440	7,279	7,287	7,384	7,425	7,384	7,401	
Fentanil	5								
Fentanil	7	7,430	7,340	7,290	7,370	7,430	7,460	7,450	7,460
Fentanil	10	7,418	7,270	7,357	7,419	7,435	7,475	7,422	7,424
Fentanil	14	7,334	7,215	7,237	7,318	7,347	7,354	7,342	7,360
Fentanil	15	7,309	7,335	7,328	7,375	7,426	7,423	7,418	7,423
Fentanil	16	7,471	7,256	7,353	7,476	7,439	7,480	7,489	7,487
Fentanil	18	7,526	7,358	7,399	7,510	7,484	7,502	7,509	7,438
Fentanil	20	7,500	7,325	7,361	7,433	7,454	7,442	7,469	7,472
Fentanil	23	7,421	7,323	7,336	7,423	7,465	7,428	7,448	7,435
Salina	1	7,481	7,319	7,310	7,395	7,442	7,436	7,460	7,484
Salina	4	7,497	7,433	7,353	7,379	7,444	7,430	7,462	7,422
Salina	6	7,427	7,279	7,309	7,328	7,401	7,410	7,426	7,442
Salina	9	7,369	7,243	7,327	7,390	7,449	7,439	7,444	7,441
Salina	11	7,409	7,254						
Salina	12	7,413	7,274	7,335	7,414	7,382	7,373	7,374	7,392
Salina	13	7,522	7,371	7,329	7,392	7,431	7,449	7,481	7,435
Salina	19	7,447	7,320	7,436	7,416	7,477	7,498	7,500	7,443
Salina	22	7,484	7,313	7,363	7,437	7,497	7,507	7,495	7,339
Salina	24	7,427	7,283	7,397	7,480	7,476	7,507	7,447	7,489

Quadro XXIII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao pH venoso.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	7,356	7,367	7,361	7,351	7,386	7,385	7,385	7,373
Sham	21	7,395	7,374	7,382	7,400	7,413	7,420	7,405	7,401
Sham	25	7,472	7,480	7,476	7,433	7,442	7,417	7,394	7,379
Sham	26	7,440	7,451	7,455	7,436	7,425	7,409	7,408	7,401
Fentanil	2	7,369	7,235	7,221	7,335	7,362	7,347	7,345	
Fentanil	5								
Fentanil	7	7,360	7,270	7,250	7,340	7,380	7,380	7,380	7,420
Fentanil	10	7,347	7,232	7,272	7,356	7,402	7,302	7,323	7,376
Fentanil	14	7,246	7,208	7,184	7,265	7,296	7,311	7,291	7,303
Fentanil	15	7,312	7,250	7,273	7,344	7,367	7,361	7,374	7,377
Fentanil	16	7,407	7,395	7,304	7,426	7,455	7,440	7,430	7,420
Fentanil	18	7,456	7,313	7,331	7,436	7,444	7,443	7,466	7,396
Fentanil	20	7,480	7,246	7,277	7,358	7,393	7,402	7,405	7,428
Fentanil	23	7,393	7,251	7,299	7,374	7,415	7,429	7,401	7,327
Salina	1	7,444	7,319	7,310	7,395	7,442	7,436	7,460	7,424
Salina	4	7,433	7,388	7,314	7,351	7,378	7,387	7,394	7,391
Salina	6	7,352	7,245	7,295	7,317	7,354	7,365	7,362	7,372
Salina	9	7,293	7,206	7,244	7,340	7,376	7,377	7,376	7,363
Salina	11	7,374	7,206						
Salina	12	7,385	7,295	7,268	7,365	7,342	7,337	7,333	7,336
Salina	13	7,470	7,323	7,271	7,361	7,420	7,402	7,410	7,407
Salina	19	7,393	7,276	7,269	7,381	7,431	7,432	7,440	7,403
Salina	22	7,426	7,288	7,284	7,368	7,435	7,445	7,442	7,283
Salina	24	7,363	7,252	7,345	7,430	7,460	7,468	7,445	7,422

Quadro XXIV. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à pressão parcial de CO₂ arterial em mmHg.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	43,1	45,4	46,8	48,0	45,3	47,0	46,2	48,2
Sham	21	38,5	41,5	43,1	40,8	40,8	40,6	42,7	41,0
Sham	25	34,5	33,9	34,8	37,2	40,0	42,6	43,6	46,0
Sham	26	37,7	37,4	38,3	40,2	41,9	43,6	42,4	43,5
Fentanil	2	45,2	54,8	52,7	45,5	47,9	45,5	46,6	
Fentanil	5								
Fentanil	7	41,3	46,5	52,3	42,4	46,5	44,6	44,3	45,3
Fentanil	10	42,8	54,9	44,2	42,1	38,3	39,3	41,9	43,3
Fentanil	14	43,4	37,0	41,2	40,8	40,8	39,3	45,8	42,6
Fentanil	15	62,2	52,1	47,8	45,9	48,4	48,6	48,2	47,8
Fentanil	16	37,9	60,7	60,3	38,0	37,1	35,1	37,2	35,7
Fentanil	18	37,6	49,4	42,7	36,5	43,9	43,3	40,6	50,0
Fentanil	20	36,2	46,9	42,0	38,3	39,8	38,2	39,4	38,2
Fentanil	23	41,4	51,5	48,3	46,2	43,4	38,3	43,4	41,6
Salina	1	35,7	48,3	44,6	42,5	43,2	42,7	42,8	42,6
Salina	4	37,4	45,3	44,3	42,2	39,0	41,3	40,7	44,6
Salina	6	40,6	49,1	48,3	42,4	44,3	42,1	47,4	46,5
Salina	9	42,7	52,5	42,6	43,2	40,3	42,5	41,2	42,8
Salina	11	36,9	51,5						
Salina	12	41,2	50,8	40,7	37,4	42,1	44,5	44,0	43,9
Salina	13	33,0	43,8	47,2	48,6	36,9	38,9	37,9	39,4
Salina	19	40,5	50,1	45,3	35,8	36,8	32,9	36,8	38,5
Salina	22	39,6	52,2	44,2	41,8	38,7	38,7	40,0	59,1
Salina	24	43,1	56,2	41,0	38,8	38,2	37,1	42,0	42,4

Quadro XXV. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à pressão parcial de CO₂ venoso em mmHg.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	53,7	53,5	55,6	56,5	52,9	53,5	52,5	55,1
Sham	21	46,3	49,7	51,1	49,9	47,2	47,3	49,1	49,3
Sham	25	38,9	39,3	40,7	42,4	46,7	50,7	53,7	54,1
Sham	26	41,5	42,1	43,4	47,4	47,4	49,5	48,9	50,5
Fentanil	2	56,1	66,8	70,3	57,3	56,9	57,2	61,7	
Fentanil	5								
Fentanil	7	50,6	57,9	66,7	58,4	55,2	53,5	51,8	59,5
Fentanil	10	55,3	63,4	67,5	53,8	52,4	53,4	56,6	56,3
Fentanil	14	51,7	57,8	60,2	58,4	53,1	54,0	55,7	55,4
Fentanil	15	61,7	61,6	63,7	59,7	59,9	62,2	60,5	56,8
Fentanil	16	48,1	56,7	61,6	48,6	44,2	44,8	46,3	45,9
Fentanil	18	46,4	58,3	54,8	48,3	50,5	52,5	50,5	57,1
Fentanil	20	44,7	54,0	57,3	57,7	49,5	44,5	50,9	47,8
Fentanil	23	50,3	60,2	58,2	53,2	49,9	42,9	51,0	49,7
Salina	1	42,5	52,9	55,0	51,2	52,0	52,8	47,5	52,1
Salina	4	46,3	54,4	52,9	49,4	49,2	48,5	53,0	52,4
Salina	6	52,4	61,7	64,1	57,5	55,4	58,3	60,7	38,7
Salina	9	54,2	65,9	58,2	53,1	51,4	53,5	52,8	57,0
Salina	11	50,6	64,5						
Salina	12	51,5	54,4	54,3	47,0	51,5	52,5	56,3	54,1
Salina	13	40,8	54,5	57,7	49,3	46,3	47,9	48,9	49,2
Salina	19	51,3	61,7	69,1	46,0	45,5	44,6	43,8	46,8
Salina	22	50,5	62,6	59,3	53,7	48,1	48,6	48,4	71,8
Salina	24	52,4	61,8	53,6	47,8	44,4	44,4	49,2	49,8

Quadro XXVI. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à pressão parcial de O₂ arterial em mmHg.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	226,6	242,5	231,5	233,0	234,8	229,2	212,9	212,4
Sham	21	265,3	256,4	258,8	247,3	255,2	247,9	249,6	242,4
Sham	25	253,0	246,9	254,0	248,9	245,2	240,6	235,7	244,0
Sham	26	242,4	270,0	261,7	251,2	241,8	449,7	247,3	246,7
Fentanil	2	237,5	246,2	236,4	236,9	225,7	203,0	225,7	
Fentanil	5								
Fentanil	7	236,9	150,3	151,7	227,1	240,1	217,5	201,6	226,6
Fentanil	10	232,5	228,8	242,0	230,9	241,3	231,5	243,5	249,9
Fentanil	14	230,4	207,4	272,8	217,0	236,6	208,7	230,4	253,0
Fentanil	15	82,8	248,8	233,8	230,0	235,8	238,4	238,3	249,8
Fentanil	16	251,5	93,9	237,1	256,6	261,3	252,6	243,3	236,4
Fentanil	18	274,3	238,7	232,7	252,3	249,2	241,9	255,9	200,2
Fentanil	20	246,9	244,5	261,8	248,8	243,0	253,6	245,6	247,6
Fentanil	23	246,7	244,6	224,8	225,9	232,4	224,1	206,2	221,4
Salina	1	148,0	211,7	212,4	201,5	215,5	196,1	209,7	216,4
Salina	4	228,1	224,3	231,0	231,4	226,4	235,7	227,0	231,0
Salina	6	241,1	223,5	239,1	216,5	231,6	229,9	213,1	230,3
Salina	9	245,2	222,5	237,3	241,3	240,5	244,2	234,0	241,9
Salina	11	268,1	239,5						
Salina	12	260,4	252,6	253,4	256,6	257,1	256,2	252,2	249,9
Salina	13	258,9	242,3	245,7	223,5	224,5	211,6	227,8	235,5
Salina	19	269,0	224,6	232,9	244,7	253,1	252,9	255,8	242,4
Salina	22	260,8	230,8	241,0	262,6	242,7	236,2	229,1	162,5
Salina	24	251,6	231,6	241,3	240,5	241,8	242,5	234,2	225,9

Quadro XXVII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à pressão parcial de O₂ venoso em mmHg.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	44,3	44,5	45,4	44,0	40,9	43,5	43,9	45,0
Sham	21	51,8	48,4	47,6	50,3	45,9	47,2	48,1	45,7
Sham	25	42,3	40,0	41,4	44,1	41,7	43,4	39,6	42,1
Sham	26	41,2	43,0	43,0	44,3	42,6	44,6	43,7	43,8
Fentanil	2	53,2	42,0	42,6	42,2	39,3	40,8	33,6	
Fentanil	5								
Fentanil	7	44,8	38,2	45,7	45,2	43,3	42,5	39,9	39,4
Fentanil	10	39,6	44,9	37,7	36,6	32,1	33,3	34,7	36,5
Fentanil	14	51,0	41,8	51,0	46,9	48,3	49,1	47,0	46,1
Fentanil	15	39,5	45,0	43,1	45,0	46,1	42,0	44,8	44,0
Fentanil	16	41,2	50,6	43,9	39,3	35,3	38,5	39,7	40,4
Fentanil	18	36,2	51,6	42,0	39,4	46,5	40,6	39,7	50,1
Fentanil	20	37,5	55,0	37,7	37,4	39,5	39,5	40,0	39,8
Fentanil	23	43,5	53,9	51,2	48,3	44,2	44,9	45,0	44,6
Salina	1	48,4	52,7	50,1	42,4	46,7	46,1	40,1	43,1
Salina	4	38,3	48,8	41,4	42,2	37,2	35,8	36,3	39,0
Salina	6	42,1	57,2	42,5	41,3	41,5	36,1	39,5	57,2
Salina	9	40,8	58,4	41,1	44,6	42,9	39,8	38,2	36,4
Salina	11	41,9	46,1						
Salina	12	38,1	57,1	43,9	36,6	38,1	38,9	37,5	36,7
Salina	13	38,5	65,4	52,8	89,2	44,9	47,9	43,1	46,2
Salina	19	40,6	40,6	49,7	42,8	39,3	38,4	37,1	39,7
Salina	22	34,2	51,3	39,3	35,0	32,8	33,7	34,0	43,7
Salina	24	46,0	65,8	46,2	43,7	42,9	43,4	46,1	44,6

Quadro XXVIII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à saturação arterial de oxigênio em %.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	99,6	99,7	99,6	99,6	99,7	99,6	99,6	99,7
Sham	21	99,8	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
Sham	25	99,8	99,7	99,8	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
Sham	26	99,7	99,8	99,9	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
Fentanil	2	99,7	99,6	99,6	99,7	99,6	99,6	99,5	99,6
Fentanil	5								
Fentanil	7	99,7	99,7	99,8	99,6	99,7	99,6	99,6	99,7
Fentanil	10	99,7	99,6	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
Fentanil	14	99,6	99,6	99,6	99,5	99,6	99,5	99,6	99,7
Fentanil	15	99,8	99,6	99,6	99,6	99,7	99,7	99,7	99,7
Fentanil	16	99,7	96,3	99,6	99,7	99,8	99,7	99,7	99,7
Fentanil	18	99,8	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,5
Fentanil	20	99,7	99,6	99,6	99,6	99,7	99,6	99,6	99,6
Fentanil	23	99,7	99,6	99,6	99,7	99,6	99,6	99,5	99,6
Salina	1	99,2	99,5	99,5	99,5	99,6	99,5	99,6	99,6
Salina	4	99,7	99,6	99,6	99,6	99,7	99,7	99,7	99,7
Salina	6	99,7	99,6	99,5	99,6	99,7	99,6	99,6	99,7
Salina	9	99,7	99,5	99,6	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
Salina	11	99,8	99,6						
Salina	12	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
Salina	13	99,8	99,7	99,7	99,6	99,6	99,6	99,7	99,7
Salina	19	99,8	99,6	99,6	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
Salina	22	99,7	99,6	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,1
Salina	24	99,7	99,6	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7

Quadro XXIX. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à saturação venosa de oxigênio em %.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	73,4	75,0	75,2	72,0	70,5	74,2	75,5	75,4
Sham	21	85,6	81,8	80,9	83,9	80,9	82,4	81,1	79,6
Sham	25	83,5	81,3	82,3	82,9	78,1	78,1	70,6	72,7
Sham	26	71,9	81,1	80,2	80,0	79,0	78,6	77,5	77,0
Fentanil	2	82,4	74,2	61,3	68,3	65,2	67,2	53,0	
Fentanil	5								
Fentanil	7	78,3	61,8	71,2	75,0	76,2	76,6	72,9	72,3
Fentanil	10	63,0	68,3	53,4	64,9	58,6	58,6	35,0	62,0
Fentanil	14	77,0	59,2	70,7	69,5	79,1	75,6	71,8	71,0
Fentanil	15	59,5	70,8	66,8	74,2	78,3	68,6	72,3	73,4
Fentanil	16	75,0	79,3	72,1	70,7	65,8	70,0	68,8	75,1
Fentanil	18	73,0	83,0	73,5	72,2	82,1	74,4	68,8	81,3
Fentanil	20	71,1	82,9	59,1	63,3	70,0	69,9	71,1	72,8
Fentanil	23	75,5	80,7	77,9	77,2	77,6	79,5	76,7	75,8
Salina	1	85,2	86,0	77,8	77,7	76,8	75,9	74,8	74,2
Salina	4	69,0	79,0	69,8	69,1	65,2	64,4	65,4	69,3
Salina	6	71,1	82,7	64,9	71,2	72,1	68,0	65,3	66,2
Salina	9	64,5	81,2	65,0	74,5	74,4	69,1	66,9	61,7
Salina	11	70,5	65,9						
Salina	12	66,6	81,9	69,1	63,6	63,3	69,7	62,1	61,1
Salina	13	77,7	89,9	80,1	95,8	78,4	80,4	75,3	78,6
Salina	19	73,4	64,5	75,6	83,9	72,4	78,6	69,7	72,5
Salina	22	61,6	77,1	60,9	60,0	60,7	63,3	63,4	67,1
Salina	24	77,1	87,1	75,8	76,7	77,1	79,1	79,9	77,0

Quadro XXX. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao bicarbonato arterial em mmol.L⁻¹.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	24,3	27,5	30,2	29,8	30,4	30,7	30,4	30,8
Sham	21	26,6	27,3	29,6	26,9	28,3	26,8	27,6	27,5
Sham	25	28,2	27,6	28,2	28,6	29,7	27,6	29,2	30,7
Sham	26	27,0	27,8	28,4	28,9	28,7	28,9	28,3	30,4
Fentanil	2	28,3	24,3	23,8	26,6	28,3	26,0	27,7	
Fentanil	5								
Fentanil	7	27,2	29,3	24,6	22,3	30,4	31,3	30,7	32,1
Fentanil	10	26,4	24,3	24,2	26,6	27,6	28,2	26,7	27,3
Fentanil	14	21,9	18,2	18,4	19,8	21,3	20,8	23,5	25,9
Fentanil	15	23,3	26,5	23,9	25,9	30,7	30,2	29,7	30,1
Fentanil	16	27,1	25,7	26,2	27,1	28,2	25,6	27,4	25,9
Fentanil	18	30,8	27,2	25,8	28,9	32,4	33,3	31,6	32,7
Fentanil	20	27,9	23,5	22,8	24,7	27,1	25,3	27,8	27,3
Fentanil	23	26,6	25,5	24,8	28,9	30,5	24,5	25,1	29,0
Salina	1	26,3	23,9	21,6	25,2	28,5	27,6	29,6	26,8
Salina	4	28,6	24,4	24,4	24,0	26,1	26,7	28,4	28,2
Salina	6	25,1	21,6	23,2	24,1	28,0	26,2	30,2	30,8
Salina	9	23,6	21,5	21,5	25,3	27,0	27,6	27,4	28,2
Salina	11	25,5	21,5						
Salina	12	25,6	22,5	20,7	23,1	24,0	24,8	24,6	25,7
Salina	13	27,1	24,6	23,8	24,4	25,0	26,2	26,3	25,9
Salina	19	27,3	24,7	22,6	22,2	26,5	24,6	28,2	25,5
Salina	22	29,0	25,2	24,3	27,3	29,3	30,0	30,1	30,3
Salina	24	27,6	25,3	24,8	28,2	27,4	28,8	28,2	29,5

Quadro XXXI. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao bicarbonato venoso em mmol.L⁻¹.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	28,7	24,5	30,2	29,8	30,4	30,7	30,4	30,8
Sham	21	27,6	28,2	29,5	30,2	29,4	29,9	29,7	30,9
Sham	25	28,2	29,3	30,0	28,1	31,3	31,8	31,7	30,7
Sham	26	27,8	29,0	29,3	31,1	30,5	30,4	30,0	30,4
Fentanil	2	30,9	27,3	27,1	29,0	30,8	30,4	32,0	
Fentanil	5								
Fentanil	7	29,3	26,3	28,3	30,8	32,6	31,0	30,8	33,3
Fentanil	10	29,3	28,3	26,6	29,1	31,6	31,2	32,3	31,6
Fentanil	14	23,8	21,6	21,2	24,9	24,5	25,8	25,3	25,9
Fentanil	15	29,3	28,1	27,9	31,2	32,8	34,0	33,5	31,9
Fentanil	16	29,5	27,0	28,1	30,8	30,1	29,8	29,5	28,6
Fentanil	18	32,3	28,8	28,2	31,9	33,9	34,9	35,4	33,6
Fentanil	20	28,3	25,2	25,4	28,9	29,0	29,6	30,8	30,6
Fentanil	23	25,3	27,6	27,0	29,5	31,0	27,6	30,4	29,2
Salina	1	28,2	24,3	24,2	26,7	28,3	30,5	28,4	31,7
Salina	4	29,9	26,8	25,8	26,3	28,1	28,2	31,3	30,7
Salina	6	27,8	25,5	25,8	28,4	29,9	32,3	33,0	31,8
Salina	9	24,9	24,7	24,1	27,7	29,1	30,2	29,8	31,0
Salina	11	28,2	21,5						
Salina	12	27,8	24,5	23,6	25,8	26,6	26,8	28,5	27,7
Salina	13	29,4	27,3	25,8	26,9	29,1	28,8	29,9	29,9
Salina	19	30,4	27,3	27,4	26,2	29,4	27,9	28,9	28,1
Salina	22	32,0	28,1	26,6	29,6	31,3	32,5	32,0	32,1
Salina	24	28,7	25,8	28,0	30,6	30,6	31,4	31,6	31,2

Quadro XXXII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao excesso de bases arterial.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	0,1	3,1	3,8	3,6	4,6	4,2	5,2	4,9
Sham	21	3,1	3,3	3,4	3,1	4,6	3,0	3,7	3,9
Sham	25	5,4	4,9	5,4	5,4	6,1	3,5	5,2	5,2
Sham	26	3,8	3,9	4,2	4,3	4,6	4,9	4,7	4,6
Fentanil	2	4,6	-2,3	-2,5	2,5	4,4	1,6	3,4	
Fentanil	5								
Fentanil	7	3,2	-0,8	-1,8	2,1	5,7	6,2	6,3	7,8
Fentanil	10	2,2	-2,6	-2,7	2,5	4,5	5,2	3,1	3,5
Fentanil	14	-2,1	-8,9	-4,7	-4,8	-3,0	-3,2	-1,2	-1,4
Fentanil	15	2,6	0,8	-1,5	1,1	6,1	6,0	5,5	5,6
Fentanil	16	4,0	-1,0	1,4	4,4	5,7	3,4	5,0	3,6
Fentanil	18	7,7	1,3	1,3	6,1	8,4	9,5	8,5	7,9
Fentanil	20	5,2	-2,0	-1,6	1,6	3,9	2,2	4,8	4,8
Fentanil	23	2,3	-0,4	-0,5	4,9	6,6	1,2	5,3	3,5
Salina	1	3,5	-1,9	-4,0	1,0	4,8	4,1	5,9	3,1
Salina	4	6,0	-0,7	-0,5	-0,3	2,7	2,9	4,9	3,9
Salina	6	2,3	-4,7	-2,6	-0,7	3,7	2,1	5,7	6,5
Salina	9	-0,7	-5,6	-3,7	0,9	3,5	3,8	3,9	4,5
Salina	11	2,7	-5,1						
Salina	12	1,7	-4,1	-4,0	-0,2	-0,1	0,4	0,2	1,4
Salina	13	4,7	-0,2	-1,7	0,3	2,2	3,1	3,4	2,6
Salina	19	3,7	-1,1	-2,6	-0,8	3,9	2,4	5,6	2,4
Salina	22	6,1	-0,8	-0,5	3,7	6,5	7,2	7,0	3,9
Salina	24	3,6	-1,6	0,5	5,3	4,7	6,2	4,5	6,0

Quadro XXXIII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao excesso de bases venoso.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Sham	3								
Sham	8								
Sham	17	3,0	3,8	4,2	3,8	5,0	5,1	4,9	4,9
Sham	21	3,0	2,6	3,9	4,9	4,5	5,1	4,8	5,3
Sham	25	4,3	5,5	5,9	3,6	6,5	6,5	6,0	5,0
Sham	26	3,7	4,9	5,1	6,4	5,5	5,3	4,9	5,2
Fentanil	2	5,1	-1,7	-1,6	2,8	4,8	4,1	5,4	
Fentanil	5								
Fentanil	7	2,6	-1,1	-0,1	4,1	6,3	4,2	4,5	8,0
Fentanil	10	3,0	-2,9	-0,3	3,0	6,1	5,2	6,4	5,7
Fentanil	14	-2,2	-6,2	-7,2	-2,0	-1,7	-0,3	-1,1	-0,3
Fentanil	15	2,7	0,9	0,3	7,5	6,5	7,5	7,4	6,0
Fentanil	16	4,5	0,3	2,0	6,2	6,3	6,0	5,4	3,6
Fentanil	18	7,4	1,5	1,5	6,8	8,7	9,6	10,5	7,6
Fentanil	20	3,9	-1,4	-1,6	3,2	3,9	4,7	5,7	6,0
Fentanil	23	4,4	0,5	0,4	4,3	5,9	3,6	5,3	4,4
Salina	1	4,5	-2,8	-2,8	1,0	2,9	8,3	3,1	6,6
Salina	4	5,7	0,3	-0,6	0,8	2,8	3,1	5,7	5,2
Salina	6	2,1	-2,5	-2,5	1,4	3,6	5,7	6,4	5,8
Salina	9	-1,5	-4,1	-3,7	1,6	3,6	4,6	4,2	4,9
Salina	11	3,1	-4,4						
Salina	12	2,0	-3,2	-3,3	0,9	1,1	1,0	2,2	1,7
Salina	13	5,5	0,8	-1,3	1,5	4,6	4,1	5,1	5,0
Salina	19	4,9	-0,2	-0,3	1,6	5,1	4,8	5,0	3,6
Salina	22	7,1	0,7	-0,4	3,9	6,7	7,8	7,4	3,8
Salina	24	3,1	-1,9	2,2	6,1	6,8	7,4	6,7	6,4

Quadro XXXIV.

Quadro XXXIV. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao potássio arterial.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Ctrl	3	4,2	4,4	4,3	4,5	4,7	4,8	4,7	4,6
Ctrl	8	4,0	4,1	4,2	3,7	4,4	4,5	4,2	4,3
Ctrl	17	3,9	4,5	4,6	4,8	5,4	5,5	5,6	5,5
Ctrl	21	3,7	4,0	4,1	4,1	4,1	3,9	3,9	3,8
Ctrl	25	5,4	4,9	5,4	5,4	6,1	3,5	5,2	5,2
Ctrl	26	3,6	4,5	5,2	5,4	5,1	2,6	4,5	4,9
FNT	2	4,3	3,3	3,9	4,8	5,7	6,0	6,5	
FNT	5	4,2	3,5						
FNT	7	3,6	3,0	3,2	4,2	4,9	5,2	4,8	4,8
FNT	10	4,2	3,4	3,8	4,9	6,2	6,9	7,5	7,8
FNT	14	4,0	2,6	3,2	4,8	6,2	6,4	7,6	7,8
FNT	15	3,8	3,1	3,1	4,2	5,0	5,4	5,1	5,0
FNT	16	4,0	3,3	4,0	4,8	6,0	5,7	5,3	4,6
FNT	18	3,6	2,8	3,3	4,0	4,7	5,4	5,7	5,6
FNT	20	3,7	3,2	3,2	3,9	4,6	4,6	4,9	5,2
FNT	23	3,6	3,1	3,6	4,5	4,7	3,9	4,1	3,9
SF	1	4,4	3,9	4,6	4,7	5,1	4,8	5,0	5,0
SF	4	4,1	3,3	3,7	4,1	4,5	5,0	5,2	5,6
SF	6	3,8	3,1	3,5	4,0	4,9	6,0	6,8	6,6
SF	9	3,8	3,4	3,5	5,0	6,6	7,3	7,1	7,3
SF	11	4,3	3,6						
SF	12	3,6	3,1	3,1	4,4	4,8	5,5	5,4	5,6
SF	13	3,7	3,0	3,5	4,5	4,6	4,5	4,5	4,4
SF	19	3,9	3,3	3,5	3,8	4,7	4,8	6,6	6,3
SF	22	4,0	2,9	3,6	4,6	4,9	5,4	5,3	6,0
SF	24	3,8	3,0	3,6	4,5	4,9	4,7	4,6	4,7

Quadro XXXV.

Quadro XXXV. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao sódio arterial.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Ctrl	3	143,0	140,0	142,0	141,0	141,0	140,0	140,0	139,0
Ctrl	8	135,0	137,0	138,0	141,0	136,0	135,0	137,0	135,0
Ctrl	17	147,0	141,0	140,0	143,0	140,0	140,0	140,0	141,0
Ctrl	21	137,0	137,0	136,0	138,0	135,0	137,0	135,0	136,0
Ctrl	25	137,0	139,0	139,0	137,0	137,0	137,0	139,0	137,0
Ctrl	26	141,0	142,0	140,0	142,0	143,0	140,0	142,0	140,0
FNT	2	143,0	141,0	143,0	143,0	141,0	140,0	140,0	
FNT	5	135,0	134,0						
FNT	7	138,0	138,0	137,0	137,0	136,0	135,0	137,0	138,0
FNT	10	139,0	140,0	137,0	138,0	138,0	138,0	136,0	135,0
FNT	14	136,0	142,0	140,0	138,0	139,0	136,0	132,0	133,0
FNT	15	140,0	139,0	139,0	138,0	136,0	133,0	133,0	135,0
FNT	16	142,0	145,0	141,0	141,0	141,0	147,0	143,0	148,0
FNT	18	142,0	144,0	140,0	141,0	141,0	139,0	139,0	140,0
FNT	20	137,0	138,0	138,0	139,0	136,0	139,0	138,0	136,0
FNT	23	141,0	144,0	142,0	140,0	137,0	147,0	143,0	149,0
SF	1	135,0	138,0	134,0	135,0	135,0	138,0	134,0	136,0
SF	4	135,0	137,0	133,0	134,0	134,0	132,0	133,0	130,0
SF	6	143,0	143,0	139,0	140,0	138,0	136,0	134,0	134,0
SF	9	142,0	141,0	141,0	138,0	137,0	135,0	138,0	137,0
SF	11	140,0	138,0						
SF	12	139,0	140,0	142,0	139,0	140,0	138,0	140,0	139,0
SF	13	142,0	143,0	142,0	140,0	142,0	139,0	140,0	139,0
SF	19	141,0	140,0	147,0	150,0	143,0	145,0	136,0	137,0
SF	22	141,0	144,0	140,0	139,0	140,0	138,0	140,0	139,0
SF	24	140,0	141,0	141,0	138,0	138,0	138,0	137,0	138,0

Quadro XXXVI. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao lactato arterial.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Ctrl	3	1,6	1,3	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8
Ctrl	8	1,5	1,5	1,5	1,1	1,1	1,0	1,0	0,9
Ctrl	17	1,1	1,1	1,1	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1
Ctrl	21	1,4	1,5	1,3	1,0	1,0	0,8	0,8	0,7
Ctrl	25	2,2	2,0	2,0	1,7	1,8	1,5	1,4	1,2
Ctrl	26	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,2	1,2	1,2
FNT	2	1,5	4,7	5,2	3,3	2,1	2,4	1,9	
FNT	5	3,3	6,9						
FNT	7	1,9	3,5	3,8	2,0	1,4	1,3	1,2	1,2
FNT	10	1,6	4,6	4,8	2,5	1,5	1,6	1,7	2,0
FNT	14	1,2	3,8	4,8	2,5	1,7	1,6	2,1	1,9
FNT	15	2,1	3,6	3,6	1,9	1,8	1,4	1,1	1,0
FNT	16	1,7	5,0	4,7	2,4	1,4	1,2	1,2	1,1
FNT	18	2,0	5,2	7,2	4,8	3,1	2,1	1,8	2,4
FNT	20	2,1	5,5	6,0	3,7	3,2	2,6	2,4	1,9
FNT	23	1,9	4,5	5,5	2,6	1,3	0,9	1,1	0,8
SF	1	1,9	5,1	6,4	3,6	1,9	1,3	1,5	1,3
SF	4	1,7	3,7	5,1	3,8	2,7	2,1	1,5	1,3
SF	6	2,4	4,7	6,1	3,8	2,9	2,1	1,9	1,5
SF	9	2,4	4,4	4,9	3,2	2,1	1,8	1,7	1,7
SF	11	1,4	5,1						
SF	12	1,4	4,3	4,5	2,4	1,6	1,4	1,2	1,2
SF	13	1,4	4,1	5,7	4,2	2,2	1,6	1,2	1,2
SF	19	1,6	4,8	4,5	2,8	1,9	1,3	1,5	1,7
SF	22	1,5	5,2	6,3	4,7	2,6	1,9	1,7	1,9
SF	24	1,5	4,5	4,1	2,0	1,1	1,0	1,0	0,9

Quadro XXXVII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao lactato venoso.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Ctrl	3	1,6	1,2	1,0	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9
Ctrl	8	1,5	1,4	1,6	1,1	1,0	0,9	1,0	0,9
Ctrl	17	1,3	1,2	1,1	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
Ctrl	21	1,5	1,5	1,5	1,2	1,0	0,9	0,9	0,8
Ctrl	25	1,7	2,2	2,0	1,8	1,8	1,4	1,3	1,2
Ctrl	26	1,0	1,2	1,3	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2
FNT	2	1,5	4,7	4,8	3,2	2,2	2,2	1,9	
FNT	5	2,7	6,4						
FNT	7	1,9	3,2	3,5	1,8	1,4	1,2	1,1	1,1
FNT	10	1,7	4,3	4,5	2,4	1,5	1,7	1,8	2,0
FNT	14	1,3	4,6	5,1	2,4	1,7	1,6	1,9	2,0
FNT	15	2,2	3,4	3,5	1,9	1,8	1,5	1,1	1,0
FNT	16	2,1	4,0	4,2	2,4	1,3	1,2	1,2	1,1
FNT	18	1,9	5,2	7,0	4,8	2,9	2,1	1,8	2,5
FNT	20	2,0	5,2	5,6	3,9	3,0	2,9	2,5	2,0
FNT	23	1,9	4,9	5,2	2,5	1,2	0,9	1,2	1,0
SF	1	1,5	5,1	6,1	3,4	1,9	1,4	1,3	1,3
SF	4	1,7	3,6	5,0	3,2	2,6	1,8	1,6	1,2
SF	6	2,3	4,9	6,0	3,9	2,8	2,1	1,9	1,4
SF	9	2,7	4,6	4,8	3,1	2,0	1,8	1,8	1,7
SF	11	1,0	5,0						
SF	12	1,4	4,3	4,3	2,2	1,5	1,3	1,1	1,2
SF	13	1,3	4,4	5,6	4,1	2,3	1,6	1,4	1,3
SF	19	1,7	4,6	5,2	2,9	1,8	1,5	1,3	1,8
SF	22	1,5	5,4	6,0	4,5	2,8	1,7	1,7	1,8
SF	24	1,5	4,7	4,1	2,0	1,1	1,1	1,0	0,9

Quadro XXXVIII.

Quadro XXXVIII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao volume minuto em litros.

Grupo	Porco	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	
Sham	3	5	5	5,2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Sham	8	4,8	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Sham	17	4,6	4,6	4,6	4,6	4,7	4,6	4,7	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Sham	21	5,5	5,5	5,5	5	5,5	4,8	4,8	4,8	4,8	4,7	4,8	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Sham	25	4,9	4,7	4,7	4,7	4,7	4,8	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Sham	26	4,3	4,2	4,2	4,3	4,3	4,3	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2	4,1	4,1	4,1	4,3
Fentanil	2	6,2	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,2	7,5	7,5	7,6	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Fentanil	5	6,1		6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,1	6,2											
Fentanil	7	5,7	5,7	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,6	5,5	5,5	5,5	5,5	5,6	5,6	5,5	5,6	5,6	5,7	5,7	5,6
Fentanil	10		4,6	4,7	4,4	4,4	4,6	4,6	4,6	4,6	4,9	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	5,8	5,7	5,8	5,7	5,7	5,7
Fentanil	14	5	5,1	5	5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,4	6,4	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Fentanil	15	5,7	5,1	5	5,1	5	5	5	5,1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5,2	5,2	5
Fentanil	16	4,4	4,4	4,4	4,6	4,5	4,3	4,3	4,4	4,4	4,4	5,8	5,5	5,5	5,6	5,6	5,7	5,6	5,8	5,7	5,5	5
Fentanil	18	5,1	5	5,1	5,1	5,1	5	5	5,1	5	6,5	6,6	6,4	5,5	5	5	5	5,4	5,6	5	5	5
Fentanil	20	4,6	4,6	4,6	4,7	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	4,8	4,7	4,8	4,8
Fentanil	23	4,8	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,8	4,9	4,9	5	4,9	4,8	4,8
Salina	1	4,9	5	4,9	4,9	5	5	5	5,1	5	5	5	5	5	4,9	5	5	5	5,1	5	5,1	5,1
Salina	4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,3	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3	5,3	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Salina	6	6,4	6,4	6,3	6,8	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,2	6,3	6,5	6,2	6,3	6,4	6,3	6,3	6,3	6,3	6,3	6,1
Salina	9	5,7	5,8	5,7	5,8	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7	6,6	6,5	6,5	6,5	6,8	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	6,7	6,6
Salina	11	4,9	4,9	4,8	4,9	4,8	4,8	5	5													
Salina	12	4,4	4,5	4,5	4,4	4,4	4,4	4,4	4,5	4,4	5,7	5,7	5,6	5,6	4,4	4,4	4,4	4,4	4,5	4,4	4,6	4,6
Salina	13	5,5	5,7	5,7	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,6	6	6	6	6	6,1	6,1	6,1	6,2	6,1	6,1	6,1
Salina	19	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2	5	5	5	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,5	6,4	6,5	6,4	6,5	6,5	6,5
Salina	22	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4	5,2	5,1	5,1	5,1	5,1	5,1	5,2	5,1	5,1	5,1	5,1
Salina	24	4,2	4,2	4,3	4,3	4,3	4,3	4,2	4,4	5,4	5,4	5,5	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	4,2	4,9	4,7	4,7	4,7

Quadro XXXIX.

Quadro XXXIX. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao pico de pressão inspiratório em cmH₂O.

Grupo	Porco	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	
Sham	3	15	15	16	15	15	14	14	15	15	15	14	15	15	14	16	16	15	15	15	15	15
Sham	8	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Sham	17	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18	19	18	18	18	18	19	19	19	19	19	19
Sham	21	16	16	16	16	15	15	16	15	15	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Sham	25	17	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	17	16	17	17	17	17	16
Sham	26	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	18	18	18	18	18	18	18	18
Fentanil	2	18	18	19	19	19	19	19	18	18	18	18	19	19	19	19	19	19	19	19	19	20
Fentanil	5	18		20	25	29	26		23													
Fentanil	7	17	17	19	18	19	18	18	17	17	17	17	17	17	18	18	17	18	18	18	18	18
Fentanil	10	16	19	20	17	18	18	17	16	17	17	18	17	17	17	18	18	18	18	18	17	18
Fentanil	14	14	14	15	15	16	16	16	16	15	15	16	15	16	16	16	16	16	16	16	16	17
Fentanil	15	17	17	18	19	21	18	19	18	17	17	17	17	17	17	17	17	17	18	16	20	20
Fentanil	16	15	17	18	17	17	17	16	16	16	16	17	17	17	17	17	18	18	18	16	17	17
Fentanil	18	16	16	17	17	17	17	17	16	16	17	17	17	16	16	16	16	17	17	17	20	20
Fentanil	20	17	17	19	19	19	19	19	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	16	16	16	16
Fentanil	23	16	16	18	18	17	17	17	17	17	17	18	17	15	18	16	18	18	20	19	16	16
Salina	1	14	15	15	15	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	15	16	16	16	16
Salina	4	16	17	18	18	18	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Salina	6	17	17	17	19	20	20	19	18	18	18	18	18	18	18	18	18	19	19	18	18	18
Salina	9	16	16	17	17	17	17	17	16	16	16	16	16	16	17	17	17	17	17	17	17	17
Salina	11	16	16	14	17	17	18	17	18													
Salina	12	14	14	15	15	15	15	14	14	14	15	15	15	16	15	16	16	16	16	16	16	15
Salina	13	18	18	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	20	20	20	20	20	20	19
Salina	19	16	16	18	18	18	17	17	17	16	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	18
Salina	22	16	16	17	17	17	17	17	16	15	16	16	16	16	16	17	16	17	17	17	15	16
Salina	24	17	17	23	24	21	19	18	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	16	17	17

Quadro XL. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à pressão média de vias aéreas em cmH₂O.

Grupo	Porco	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	3	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7	8	8	7	7	7
Sham	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Sham	17	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Sham	21	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Sham	25	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Sham	26	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Fentanil	2	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Fentanil	5	8		8	8	10	10		9												
Fentanil	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Fentanil	10	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Fentanil	14	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Fentanil	15	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9
Fentanil	16	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9	9	9	9	8
Fentanil	18	8	8	8	8	8	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Fentanil	20	8	8	8	8	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Fentanil	23	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9	8	8	8	8	8	9	10	8
Salina	1	7	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8
Salina	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Salina	6	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Salina	9	7	7	8	8	8	8	8	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7
Salina	11	7	7	8	8	8	7	8	8												
Salina	12	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Salina	13	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9	9	9	9	9
Salina	19	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Salina	22	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Salina	24	8	8	10	10	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Quadro XLI. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à pressão de platô de ventilatória em cmH₂O.

Grupo	Porco	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	3	14	14	14	15	14	14	14	14	14	14	14	14	15	14	15	15	15	15	15	14
Sham	8	14	14	15	14	14	14	14	14	14	14	18	15	14	14	14	15	15	15	15	14
Sham	17	17	18	17	17	18	17	17	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Sham	21	15	15	15	15	14	15	14	14	15	15	15	15	15	15	15	15	16	16	15	15
Sham	25	15	15	15	15	16	16	15	15	15	15	15	15	15	15	16	16	16	16	16	15
Sham	26	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	17	17	17	17	17	17	13	17
Fentanil	2	16	17	17	18	18	17	18	17	17	17	17	17	18	18	18	18	17	18	19	19
Fentanil	5	18		18	25	29	25		22												
Fentanil	7	16	16	20	19	18	16	18	18	17	17	17	17	17	18	18	18	17	17	18	16
Fentanil	10	16	18	19	17	17	18	17	16	16	17	17	17	17	17	17	16	18	17	18	17
Fentanil	14	13	13	14	14	14	15	14	15	13	12	13	12	13	13	14	13	13	14	14	14
Fentanil	15	15	17	18	18	21	18	19	18	16	17	17	17	16	17	17	12	17	18	16	20
Fentanil	16	15	17	18	18	17	17	16	16	16	15	16	16	15	16	17	17	18	17	16	15
Fentanil	18	15	15	16	16	16	16	16	14	16	15	15	15	16	15	15	15	16	16	16	17
Fentanil	20	15	15	17	18	17	17	17	15	16	15	15	16	16	16	16	16	16	16	15	15
Fentanil	23	18	17	17	16	17	17	17	16	16	16	16	17	17	17	18	18	18	18	19	16
Salina	1	13	15	14	14	13	14	14	13	13	13	13	13	14	14	13	13	15	15	15	15
Salina	4	15	17	18	17	16	17	17	16	16	16	16	16	16	17	16	16	16	17	16	17
Salina	6	15	16	17	18	18	18	18	17	17	15	15	16	17	16	16	15	17	17	18	18
Salina	9	15	15	16	16	16	16	16	16	15	16	15	15	16	16	16	16	16	15	16	15
Salina	11	16	16	17	17	17	17	16	15												
Salina	12	14	14	14	14	15	14	15	14	14	14	14	14	15	14	15	15	15	16	15	14
Salina	13	17	17	18	18	19	17	17	18	18	18	18	18	18	18	20	18	18	18	18	18
Salina	19	16	16	16	16	16	17	17	15	16	16	16	15	15	16	16	17	16	16	17	16
Salina	22	15	15	16	17	16	16	16	15	15	16	16	15	16	16	16	16	16	16	16	14
Salina	24	16	17	21	20	18	18	18	16	17	17	17	17	17	17	17	17	17	18	15	16

Quadro XLII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes volume inspiratório em ml.

Grupo	Porco	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	
Sham	3	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
Sham	8	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240
Sham	17	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230
Sham	21	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210
Sham	25	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230
Sham	26	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
Fentanil	2	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240
Fentanil	5	280		218	250																	
Fentanil	7	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210
Fentanil	10	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220
Fentanil	14																					
Fentanil	15	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
Fentanil	16	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220
Fentanil	18																					
Fentanil	20	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230
Fentanil	23	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210
Salina	1	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230	230
Salina	4	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
Salina	6																					
Salina	9																					
Salina	11																					
Salina	12	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210
Salina	13																					
Salina	19	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
Salina	22	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220
Salina	24	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210	210

Quadro XLIII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes volume expiratório em ml.

Grupo	Porco	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	3	259	259	253	250	243	255	248	250	255	250	241	254	251	245	252	255	256	242	259	244
Sham	8	242	245	256	244	245	245	247	255	241	242	241	244	241	239	244	242	242	243	239	239
Sham	17	226	229	226	230	229	229	229	227	225	231	236	228	243	232	239	232	230	233	235	229
Sham	21	227	218	217	218	212	214	215	214	218	212	214	217	219	218	217	218	218	219	228	220
Sham	25	258	233	233	233	228	231	232	231	232	232	239	231	233	227	227	230	233	230	228	229
Sham	26	242	252	252	253	243	251	242	242	241	237	242	240	242	239	239	239	237	237	243	238
Fentanil	2	248	244	246	243	243	244	243	246	248	244	242	250	250	251	243	248	252	252	248	252
Fentanil	5	324		307	248	306	302		310												
Fentanil	7	226	232	226	225	239	233	224	225	229	201	219	220	220	232	221	217	228	222	228	222
Fentanil	10	226	219	227	227	224	226	228	225	227	226	224	226	238	231	240	229	231	223	228	227
Fentanil	14	249	253	250	250	260	260	261	260	260	257	260	258	258	259	258	260	255	258	258	269
Fentanil	15	188	180	184	187	185	178	184	184	182	185	185	182	183	185	185	184	186	186	183	186
Fentanil	16	216	214	214	222	212	223	213	214	214	214	222	229	230	227	222	238	226	227	222	231
Fentanil	18	250	250	231	252	250	250	253	262	261	257	257	249	244	246	243	253	243	247	248	
Fentanil	20	239	271	228	230	231	228	229	230	229	230	228	228	226	225	230	237	225	226	228	228
Fentanil	23	225	224	221	222	222	218	221	222	221	221	220	218	220	218	218	222	222	229	227	216
Salina	1	248	247	242	244	244	246	248	246	249	245	247	248	247	249	246	248	247	247	257	249
Salina	4	271	265	273	268	265	266	261	268	267	264	266	264	266	267	268	271	268	270	265	267
Salina	6	306	323	321	240	320	316	315	317	315	320	309	317	303	325	310	317	313	318	317	308
Salina	9	285	289	283	296	298	299	290	283	287	287	284	281	287	286	287	284	289	284	288	287
Salina	11	242	253	246	240	249	252	239	250												
Salina	12	224	216	217	215	215	217	219	218	220	224	227	223	225	218	219	220	216	218	215	225
Salina	13	266	268	273	271	270	270	273	272	278	273	273	273	273	275	277	273	272	266	272	282
Salina	19	251	253	256	243	244	252	248	249	250	255	254	253	253	253	255	257	258	257	259	258
Salina	22	217	218	215	217	218	217	217	218	222	223	219	220	220	223	222	222	224	221	220	223
Salina	24	211	211	215	214	211	209	221	206	214	215	216	215	223	214	218	215	207	214	209	211

Quadro XLIV. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à complacência pulmonar em $\text{ml.cmH}_2\text{O}^{-1}$.

Grupo	Porco	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	3	26,2	26,2	27,2	26,4	28,2	29,1	30	26,4	28,9	27,3	28,5	26,2	25,7	28,7	25,2	27,3	29,6	26,2	27,6	26,8
Sham	8	27,2	27,2	27,1	26,5	26,6	26,8	26,8	27	27,8	26	25,9	25,9	27,3	27,3	26,3	26,5	25,6	25,4	25,5	25,2
Sham	17	20	19,8	19,8	20,3	19,2	19,7	19,5	19,5	20	19,4	18,5	19,8	20	19,2	18,9	19,4	18,1	18,3	18,2	18,2
Sham	21	23,4	23,4	22,3	23,6	23,2	23,5	23,9	22,7	22,9	22,9	22,1	22,7	23,2	22,2	22,5	21,1	21,2	21	22,3	22,1
Sham	25	24,6	24,6	23,5	23,6	23,7	23,7	24,6	24	23,4	23,6	23,9	24,1	23,6	23	22,6	22,6	22,6	22,6	22,5	24
Sham	26	23,6	23,7	23,7	23,9	22,9	23	22,8	23,2	22,8	22,7	22,3	22,4	22,1	21,3	21	21	21,1	21	20,1	20,5
Fentanil	2	21,2	20,1	19,8	19	19,3	19,6	18,5	20,5	20	20,7	20,6	18,9	19,3	19,1	18,6	18	19	18,5	17,8	17,8
Fentanil	5	24,5		22,5	13	13,4	15,5		19												
Fentanil	7	21,6	19,5	16,2	16,4	17,7	18,8	18,2	17,4	19,4	20,2	18,5	17,4	19,3	18,9	18,1	18,1	17,9	18,7	18,4	22,4
Fentanil	10	20,6	17,8	17	18,8	19	17,4	20,1	20,7	20,4	20,7	20,1	18,6	19,2	19,3	19,5	19,7	18,8	18,6	20,1	21,2
Fentanil	14	29,3	31,4	29,7	28,6	29,5	26,9	28,6	30,3	31,3	30,8	31,4	28,4	30,9	30,1	30,7	30,5	30,4	30,7	30,7	30,5
Fentanil	15	17,3	16,3	15,2	14,1	12,2	14,1	13,1	14,6	16,5	17,3	16,5	16,4	16,3	16,6	16	16,3	16,2	16,1	18,9	15,5
Fentanil	16	22,4	18,7	18,8	18,3	19,1	19,7	19,9	21,1	21,4	21,3	21,4	21,7	21,4	21,5	20,9	21,2	20,1	20,6	20,7	22,3
Fentanil	18	26,5	25,9	22,9	23,2	23,3	22,8	25	26,3	25,4	26,5	25,8	24,3	24,9	24,7	24,8	24,6	23,9	22,7	23,9	
Fentanil	20	23	22,5	18,9	18,6	18,9	18,9	19,4	22,6	22,4	21,7	22,8	22,1	21,8	23	22,3	23,2	21,4	22,2	23,6	24,4
Fentanil	23	21,5	20,4	19,6	19,4	19	19,1	18,8	20,4	20,1	19,9	19,2	19,7	19,6	19,8	20,7	18,9	19,7	21,9	22,6	23,5
Salina	1	17	24,9	22,6	22,4	29,8	28,3	29,2	30,6	30,2	29,5	29,1	30,7	31,5	30	30,3	30,8	29,4	29,1	29,3	30,3
Salina	4	26,1	22,6	22,5	21,4	23,2	22,4	22,2	24,2	24	24,2	24	23,4	23,8	24,1	23,3	23,8	24,1	24,5	23,9	23
Salina	6	29,7	29,2	26,2	23,9	23,6	23,6	24	26,6	27,1	27,9	27,1	27	26,6	27,7	27,4	26,8	27,5	25,7	26	25,8
Salina	9	29,9	29,2	25,4	26,5	26,1	26,7	27,3	30,1	30,5	27,3	27,5	29	26,6	25,3	28,1	26,2	26,2	26,9	27,1	28,6
Salina	11	22,7	22,8	21,2	21,4	20,9	21,5	21,7	23,6												
Salina	12	26,9	27,1	23,6	29,1	28,5	29,4	28,4	26	26,5	24,5	24,8	24,9	23,6	24,3	23,7	23,4	23,8	22,7	22,5	24,7
Salina	13	22,9	22,6	21,4	21,6	20,4	20,4	21,3	22,5	22,8	21,7	22,8	22,5	22,4	22,3	21,4	22,1	22,2	22,3	22,1	22,8
Salina	19	24,6	26,2	24	23	23	23,3	22,3	25	24,2	25,3	25	25	25,3	25,7	25,3	25,7	24,8	25,6	24,8	24,9
Salina	22	23	23,2	19,2	19,5	20,6	21,1	20,8	23,7	23,2	21,7	21,7	22,2	22	21,3	21,9	22,8	22,1	22,1	25,1	22
Salina	24	19,7	19	13,6	13,4	16,1	16,6	17,7	19,5	19,9	18,4	19,3	19	18,6	18,2	18,9	19	18,2	18	21,3	20,6

Quadro XLV. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à fração expirada de gás carbônico em mmHg.

Grupo	Porco	0	5	10	15	20	25	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sham	3	40	40	40	40	41	40	41	40	40	42	43	43	43	44	44	45	44	45	44	44
Sham	8	37	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	39	39	41	42	42	42	42
Sham	17	43	43	44	44	44	48	44	45	45	45	45	47	42	42	43	43	43	44	44	44
Sham	21	39	37	39	40	42	42	43	42	43	44	45	43	41	41	42	41	42	42	42	42
Sham	25	33	34	34	39	39	39	34	35	36	35	37	38	38	39	42	43	43	43	45	45
Sham	26	38	37	38	37	38	37	38	38	38	38	40	40	42	43	43	43	43	43	43	43
Fentanil	2	45	47	52	55	58	60	61	55	53	53	54	46	45	44	43	48	46	46	47	44
Fentanil	5	35		36	31	36	40		12												
Fentanil	7	40	38	44	46	48	47	50	40	40	36	45	44	43	41	40	40	40	40	39	42
Fentanil	10	42	47	50	51	53	53	55	48	45	41	40	38	38	38	38	39	41	41	41	41
Fentanil	14	45	46	53	52	47	47	47	43	45	44	45	45	45	45	45	45	45	47	47	42
Fentanil	15	39	42	51	51	52	54	52	53	39	44	45	45	43	44	45	44	45	45	45	44
Fentanil	16	39	48	46		52	54	56	44	48	50	41	40	38	38	38	39	40	40	40	40
Fentanil	18	38	38	47	49	53	53	54	34	52	44	39	37	39	42	42	44	44	44	43	45
Fentanil	20	38	37	42	40	48	48	49	40	41	44	42	42	41	40	41	41	42	42	41	41
Fentanil	23	41	41	51	52	54	54	55	47	51	51	44	44	45	41	40	41	42	43	44	44
Salina	1	40	38	46	50	51	53	53	46	46	48	46	48	48	45	46	48	47	46	46	47
Salina	4	37	37	42	43	45	47	47	41	41	43	43	44	42	41	41	41	41	42	41	42
Salina	6	42	42	47	47	51	53	56	45	43	47	47	44	46	44	43	43	41	45	44	44
Salina	9	44	43	48	54	56	58	59	45	48	45	45	45	44	42	42	42	42	43	43	45
Salina	11	39	39	45	49	44	51	52	18												
Salina	12	42	42	47	51	53	54	55	42	45	43	39	38	36	44	45	44	44	49	45	43
Salina	13	34	35	40	42	45	44	47	48	42	47	42	41	39	38	38	39	39	38	38	39
Salina	19	43	43	49	52	54	56	56	49	48	50	42	42	39	38	37	36	38	36	39	38
Salina	22	41	41	50	53	55	55	56	44	46	43	44	41	38	37	38	38	38	38	40	38
Salina	24	43	42	51	53	53	58	58	47	44	44	41	38	38	37	37	36	42	42	42	43

Quadro XLVI. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes ao hematócrito em percentual.

Grupo	Porco	0	30	60	120	180	240	300	360
Ctrl	3	27,0	28,0	27,0	27,0	27,0	27,0	28,0	28,0
Ctrl	8	25,0	23,0	23,0	20,0	25,0	24,0	22,0	23,0
Ctrl	17	27,0	31,0	31,0	31,0	29,0		30,0	31,0
Ctrl	21	29,0	27,0	27,0	27,0	27,0	26,0	26,0	26,0
Ctrl	25	30,0	28,0	28,0	28,0	29,0	29,0	27,0	28,0
Ctrl	26	30,0	29,0	29,0	28,0	27,0	29,0	28,0	28,0
FNT	2	27,0		33,0	32,0	32,0	32,0	30,0	
FNT	5	27,0	28,0						
FNT	7	28,0	37,0	29,0	28,0	26,0	27,0		
FNT	10	25,0	36,0	29,0	27,0	27,0	25,0	26,0	27,0
FNT	14	40,0	40,0	39,0	38,0	38,0	37,0	37,0	37,0
FNT	15	26,0	37,0	30,0	30,0	29,0	29,0	27,0	27,0
FNT	16	27,0	37,0	31,0	28,0	29,0	27,0	27,0	24,0
FNT	18	39,0	40,0	35,0	33,0	32,0	29,0	29,0	28,0
FNT	20	24,0	34,0	28,0	27,0	28,0	28,0	27,0	27,0
FNT	23	25,0	34,0	28,0	27,0	26,0	24,0	25,0	23,0
SF	1	24,0	34,0	27,0	25,0	25,0	25,0		
SF	4	24,0	33,0	26,0	25,0	23,0	24,0	23,0	23,0
SF	6	27,0	34,0	28,0	27,0	28,0	28,0	30,0	30,0
SF	9	30,0	34,0	28,0	28,0	29,0	29,0	28,0	28,0
SF	11								
SF	12	26,0	36,0	29,0	27,0	26,0	26,0	25,0	25,0
SF	13	28,0	39,0	33,0	31,0	28,0	33,0	28,0	31,0
SF	19	26,0	38,0	29,0	27,0	29,0	29,0	29,0	31,0
SF	22	28,0	38,0	33,0	33,0	31,0	31,0	34,0	33,0
SF	24	29,0	39,0	34,0	32,0	32,0	32,0	33,0	33,0

Quadro XLVII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à temperatura em °C.

Grupo	Porco	0	4	7	9	12	14	17	19	22	24	27	29	30	40	50	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360			
Sham	9	38,7	38,6	38,6	38,6	38,5	38,5	38,4	38,4	38,4	38,4	38,4	38,3	38,3	38,5	38,5	38,6	38,9	38,8	39	39	39	38,9	38,9	38,9	38,9	38,9			
Sham	11	37,6	37,7	37,6	37,6	37,7	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,6	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,6	37,7	37,8	37,9	38,1	38,2	38,2	38,3			
Sham	11	38,4	38,4	38,4	38,4	38,3	38,3	38,3	38,3	38,3	38,3	38,2	38,3	38,3	38,3	38,3	38,4	38,6	38,5	38,4	38,4	38,3	38,2	38,1	38,4	38,4				
Sham	9	37,2	37,2	37,2	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,3	37,4	37,4	37,5	37,6	37,6	37,5	37,4	37,2	37,4	37,7	38	37,8	37,8			
Sham	7	35,9	35,9	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36,1	36,1	36,1	36,3	36,5	36,6	36,9	37,2	37,5	37,7	37,9	38	38,2			
Sham	10	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	37	37,1	37,3	37,5	37,8	38	37,7	37,7	37,6	37,7	37,7	37,7			
Fentaniil	10	38,4	38,4	38,4	38,5	38,5	38,5	38,5	38,6	38,6	38,6	38,7	38,7	38,7	38,7	38,8	38,7	38,4	38,6	38,9	38,8	38,9	38,9	38,8	38,9	39,1	39,3			
Fentaniil	12	37,4	37,3	37,4	37,4	37,3	37,5	37,6	37,7	37,7	37,7	37,7	37,8	37,8	37,7	37,9														
Fentaniil	9	37,2	37,2	37,1	37	37,2	37,1	37,3	37,3	37,5	37,5	37,7	37,7	37,7	37,7	37,9	37,8	37,8	37,8	37,9	37,4	37,2	37	37	37,2	37,4	37,6			
Fentaniil	11	37,5	37,1	37,4	37,3	37,5	37,4	37,6	37,7	37,9	37,8	37,9	38	38,1	38,1	38,2	38,1	37,7	37,5	37,6	37,7	38	38,2	38,5	38,6	38,6	38,5			
Fentaniil	9	38,6	38,6	38,5	38,2	38,2	38,2	38,3	38,3	38,5	38,5	38,7	38,6	38,7	38,9	38,9	38,8	38,9	38,9	38,8	38,8	38,9	38,9	38,8	38,9	39	39			
Fentaniil	9	38,5	38,5	38,3	38,1	38,2	38	38,2	38,1	38,3	38,3	38,4	38,4	38,4	38,4	38,5	38,4	38,3	38,3	38,3	38,5	38,9	39	39,1	39,1	39	38,5			
Fentaniil	11	37,2	37,2	37,3	37,1		37,2	37,4	37,4	37,6	37,5	37,7	37,7	37,7	38,2	38,3	38,2	38,5	38,4	38,5	38,5	38,6	37,7	38,8	38,9	39	38,7			
Fentaniil	10	36,2	36,3	36,3	36,2	36,4	36,4	36,5	36,5	36,7	36,7	36,9	36,8	36,8	37,2	37,1	37	37	37,2	37,4	37,7	37,8	38	38,2	38,5	38,7	38,6			
Fentaniil	11	37,5	37,4	37,4	37,3	37,4	37,5	37,6	37,6	37,7	37,7	37,8	37,8	37,8	38,1	38,3	38,2	38,3	38,4	38,4	38,1	38,2	38,3	38,4	38,2	38,1	38			
Fentaniil	9	38,2	37,9	37,9	37,7	37,8	37,8	37,9	37,9	38	38,1	38,1	38,1	38,2	38,5	38,6	38,6	38,9	39	38,9	38,1	37,5	37,9	38,2	38,4	38,5	38,5			
Salina	9	37,1	37,1	37,2	37,2	37,3	37,3	37,4	37,5	37,5	37,6	37,7	37,8	37,9	37,8	37,7	37,9	37,8	37,7	37,9	38	38,2	38,4	38,6	38,8	38,6	38,2	38,4	38,5	38,4
Salina	8	37,8	37,4	37,3	37,3	37,4	37,3	37,5	37,5	37,6	37,6	37,7	37,7	37,7	37,7	37,7	37,7	37,6	37,8	38	37,9	37,9	37,9	37,9	38	38	37,9			
Salina	10	38,1	37,8	37,6	37,3	37,4	37,3	37,5	37,4	37,6	37,4	37,7	37,7	37,6	37,9	38	38	37,6	37,4	37,4	37,5	37,7	37,9	38,3	38,4	38,5	38,4			
Salina	10	38,1	37,8	37,6	37,4	37,6	37,5	37,8	37,7	37,8	37,8	38,1	37,9	37,9	38,1	38	37,7	37,7	37,9	38	38,2	37,9	38	38,2	37,8	38,1	38,2	38,4		
Salina	10	38,2	38	38,1	38	38,1	38	38,2	38,2	38,5	38,5	38,7	38,7	38,7	38,8															
Salina	11	37,5	37,5	37,5	37,3	37,5	37,5	37,7	37,6	37,9	37,8	38	37,9	37,9	38,3	38,5	38,1	38,1	38,2	38,3	38,5	38,5	38,4	38,3	38,3	38,3	38,3			
Salina	13	36,5	36,7	36,7	36,7	36,9	37	37,1	37,1	37,4	37,9	37,5	37,6	37,7	37,9	38	37,9	38,1	38	38,1	38,1	38,1	38,2	38,2	38,3	38,3	38,3			
Salina	11	37,6	37,6	37,6	37,4	37,6	37,6	37,7	37,7	37,9	37,9	38	37,9	38	38,1	38,3	38,3	38,2	38,1	38,1	38	38	38	37,9	38,1	38,2	38,2			
Salina	10	38	38	37,9	37,7	37,9	37,9	38,1	38,1	38,3	38,2	38,4	38,4	38,4	38,6	38,8	38,5	38,4	38,4	38,3	38,2	38,2	38,1	38,1	38,2	38,5	38,6			
Salina	9	37,9	37,8	37,7	37,5	37,7	37,6	37,9	37,8	39	38	38,2	38,1	38,1	38,4	38,4	38,4	38,3	38,3	38,3	38,4	38,5	38,4	38,2	38	38,1	38,4	38,4		

Quadro XLVIII. Dados individuais nos momentos do estudo em minutos referentes à glicemia em $\text{mg}\cdot\text{dl}^{-1}$.

Grupo	Porco	0	30	60	180	360
Sham	3	50	58	57	63	77
Sham	8	111	86	85	96	103
Sham	17	153	133	125	117	124
Sham	21	130	97	103	114	108
Sham	25	88	82	81	89	96
Sham	26	71	77	74	80	100
Fentanil	2	90	139	118	118	119
Fentanil	5	99	301			
Fentanil	7	103	226	194	84	79
Fentanil	10	113	235	226	100	108
Fentanil	14	134	293	225	128	136
Fentanil	15	117	243	189	110	110
Fentanil	16	89	130	120	127	106
Fentanil	18	94	238	209	110	99
Fentanil	20	136	226	183	115	115
Fentanil	23	106	113	80	83	100
Salina	1	123	244	230	95	100
Salina	4	71	163	192	190	142
Salina	6	93	298	252	97	94
Salina	9	105	218	169	90	67
Salina	11	112	366			
Salina	12	87	219	169	106	90
Salina	13	61	70	69	95	89
Salina	19	105	100	85	80	79
Salina	22	77	104	109	91	106
Salina	24	117	120	206	255	134

Quadro XLIX. Dados individuais referentes ao estudo morfométrico pulmonar para a relação do número de células inflamatórias pela área celular em $\mu\text{m}^2 \times 10^6$.

Grupo	Porco	Nº Cels Infl no tecido/área parenq) $\times 10^6$
Sham	3	1,64
Sham	8	1,09
Sham	17	0,36
Sham	21	0,70
Sham	25	0,96
Sham	26	0,61
Fentanil	2	3,03
Fentanil	5	1,47
Fentanil	7	1,73
Fentanil	10	0,99
Fentanil	14	1,07
Fentanil	15	0,56
Fentanil	16	0,67
Fentanil	18	0,97
Fentanil	20	1,07
Fentanil	23	0,49
Salina	1	1,79
Salina	4	1,44
Salina	6	1,90
Salina	9	1,19
Salina	11	0,41
Salina	12	1,08
Salina	13	1,16
Salina	19	1,41
Salina	22	0,90
Salina	24	0,42

Quadro L. Dados individuais referentes à caspase-3 cardíaca em células marcadas/ $\mu\text{m}^2 \times 10^5$.

Grupo	Porco	cel/area x 10 ⁵
Sham	3	1,54
Sham	8	0,62
Sham	17	1,11
Sham	21	0,57
Sham	25	0,13
Sham	26	0,94
Fentanil	2	1,77
Fentanil	5	2,58
Fentanil	7	1,23
Fentanil	10	4,40
Fentanil	14	8,54
Fentanil	15	2,56
Fentanil	16	0,88
Fentanil	18	1,23
Fentanil	20	2,18
Fentanil	23	0,12
Salina	1	1,29
Salina	4	7,88
Salina	6	3,80
Salina	9	7,92
Salina	11	12,56
Salina	12	9,44
Salina	13	3,52
Salina	19	8,47
Salina	22	5,95
Salina	24	1,67

Quadro LI. Dados individuais referentes ao TUNEL pulmonar em células marcadas/ $\mu\text{m}^2 \times 10^5$.

Grupo	Porco	cel/area x 10 ⁵
Sham	3	37,25
Sham	8	52,01
Sham	17	40,15
Sham	21	33,33
Sham	25	40,29
Sham	26	12,00
Fentanil	2	11,87
Fentanil	5	42,10
Fentanil	7	49,31
Fentanil	10	22,81
Fentanil	14	67,08
Fentanil	15	49,79
Fentanil	16	32,88
Fentanil	18	44,97
Fentanil	20	38,38
Fentanil	23	19,27
Salina	1	9,87
Salina	4	50,50
Salina	6	44,54
Salina	9	67,06
Salina	11	51,20
Salina	12	73,03
Salina	13	27,55
Salina	19	94,24
Salina	22	13,44
Salina	24	35,35

Quadro LII. Dados individuais referentes à caspase-3 pulmonar em células marcadas/ $\mu\text{m}^2 \times 10^5$.

Grupo	Porco	cel/area x 10 ⁵
Sham	3	74,90
Sham	8	65,65
Sham	17	26,59
Sham	21	83,85
Sham	25	61,96
Sham	26	94,58
Fentanil	2	82,47
Fentanil	5	62,09
Fentanil	7	52,41
Fentanil	10	63,32
Fentanil	14	117,10
Fentanil	15	84,54
Fentanil	16	34,53
Fentanil	18	55,87
Fentanil	20	25,52
Fentanil	23	29,44
Salina	1	152,49
Salina	4	118,24
Salina	6	141,82
Salina	9	91,70
Salina	11	26,24
Salina	12	86,17
Salina	13	208,11
Salina	19	159,18
Salina	22	123,51
Salina	24	126,03