

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISILOGIA

VARIAÇÕES HEMODINÂMICAS E RESPIRATÓRIAS NA ANESTESIA
INTRAVENOSA COM EMULSÃO LIPÍDICA DE SEVOFLURANO EM CÃES

LUCIANA BRANQUINHO QUEIROGA

PORTO ALEGRE
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISILOGIA

VARIAÇÕES HEMODINÂMICAS E RESPIRATÓRIAS NA ANESTESIA
INTRAVENOSA COM EMULSÃO LIPÍDICA DE SEVOFLURANO EM CÃES

Autor: **M.V. Luciana Branquinho Queiroga**

Projeto de Mestrado apresentado ao
Curso de Ciências Biológicas: Fisiologia
como requisito parcial para obtenção do
Grau de Mestre em Fisiologia

Orientador: **Prof. PhD Cláudio Corrêa
Natalini**

PORTO ALEGRE
2010

Este trabalho é dedicado a todos os cães que participaram deste experimento, demonstrando genuíno companheirismo ao se entregarem com docilidade e confiança às nossas mãos enquanto pesquisadores.

Dedico também a Sophia, Alexia, Júlia, Sebastian, Alex e Melissa, meus adorados bichinhos, que sempre me inspiraram a exercer minha profissão com amor, carinho e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. PhD. Cláudio Corrêa Natalini pela oportunidade de acompanhar o seu trabalho e por toda a disposição em me receber de braços abertos em sua equipe que, com muito orgulho, tornou-se nossa equipe de trabalho ao longo desses dois últimos anos. Agradeço pela sua participação ativa durante todas as fases desse projeto e por nossas tranquilizadoras conversas no MSN em momentos de desespero.

Agradeço também aos meus colegas de mestrado Ruben Cavalcanti que, apesar de todo o terrorismo antes das provas e apresentações de trabalhos, sempre esteve ao meu lado e foi imprescindível para a realização deste trabalho; e Nadia Crosignani, por me mostrar que a coragem para defender nossos ideais é o fator primordial para alcançarmos nossos objetivos. Sei que os dois terão sempre muito sucesso em qualquer área em que estejam atuando e vão estar para sempre entre meus amigos mais queridos.

Agradeço à minha mãe (Angela), irmão (Flávio) e tia Tere por toda a confiança e incentivo que sempre me ofereceram. Podem ter certeza que grande parte dessa e de todas as conquistas de minha vida é responsabilidade de vocês, pois sem essa família maravilhosa eu não teria forças para lutar pelos meus sonhos. Além disso, sem a colaboração da Dona Angela, os cães que participaram do experimento não teriam um lar para morar.

Agradeço a todos os que trabalharam juntos nas manhãs (que duravam até o final da tarde muitas vezes) na UEA: Priscila, Fabíola, Vasyl, Marta, Carolina, Fernanda. Sem vocês essa etapa nunca seria vencida. Muito obrigada pela colaboração e paciência com as artérias que insistiam em não ser canuladas e com os equipamentos que muitas vezes insistiam em não colaborar.

A minhas estagiárias Andréa e Fernanda, que no momento do desespero largaram suas atividades para não me deixar na mão.

Agradeço a Rose, Mariana e Claupe, da Animal Store, por todo o cuidado que foi dispensado em hospedar os cães durante esse experimento.

Agradeço aos meus grandes amigos: Marilene, Rick e Elaine, por estarem sempre dispostos a escutar minhas intermináveis explicações sobre o mestrado e meus

experimentos, além de sempre me “arrastarem” para uma janta, churrasco ou simplesmente um chopinho no final da tarde para acabar com o estresse e as preocupações, apesar de meus protestos por estar com a corda no pescoço; Simone e Ana Carolina, por serem minha inspiração para continuar no meio acadêmico e por me fazerem acreditar que eu conseguiria passar pela tão temida prova de admissão do mestrado...sem vocês, nada disso seria possível.

Agradeço aos meus amados amigos Luciano e Willian. Vocês sempre estiveram ao meu lado quando precisei. Sem vocês essa estrada teria sido muito mais longa e difícil de ser percorrida. Obrigada por me mostrarem que uma boa risada é sempre o melhor remédio quando tudo parece perdido.

À minha querida amiga, madrinha e afilhada de casamento Priscila, obrigada por me manter em contato com o “mundo” durante o mestrado.

A toda equipe do Mundo Animal, pelo apoio e consideração em mudar a agenda de todos em função dos meus horários malucos.

Aos meus sogros, Antônio e Laura, que já se acostumaram ao mau humor a ausências em função de noites mal dormidas e a minha cunhada, Carlinha, que sempre valorizou a profissão que escolhi.

A todo o pessoal da PPGFISIO e do HCPA, obrigada por todo apoio durante esses dois anos.

À Marilyn Agranonik, do GPPG, que fez a mágica de transformar dados estatísticos aparentemente sem sentido nos resultados dessa longa jornada de pesquisa.

E, finalmente, ao meu marido e amor da minha vida, Ticiano Paludo, que de todas as formas possíveis me incentiva e ser uma pessoa melhor. Obrigada pela confiança, companheirismo, pelas horas despendidas no trânsito infernal para me buscar na UFRGS, pela compreensão pelas ausências e mau humor, pelas aulas de fisiologia que pacientemente foram assistidas antes que eu as apresentasse na graduação. Enfim, obrigada por esse imenso amor que ajudas a manter.

"A única dor fácil de suportar é a dor alheia"

Pablo Othero

*"Você vê somente o que procura ver,
você reconhece somente o que conhece"*

Merril C. Sosmann

RESUMO

A administração intravenosa de anestésicos halogenados pode ser considerada uma via alternativa à via inalatória usual, uma vez que as formulações emulsificadas têm se mostrado seguras e capazes de promover adequados planos anestésicos.

Foi objetivo deste estudo experimental a avaliação das variações hemodinâmicas e respiratórias decorrentes da administração intravenosa de sevoflurano em emulsão lipídica em cães, bem como a determinação da taxa de infusão intravenosa necessária para a obtenção de plano cirúrgico anestésico. Para tanto, foram utilizados seis cães submetidos a dois tratamentos, SEVOV (submetido à anestesia geral inalatória com sevoflurano) e SEVOE (submetido à anestesia geral intravenosa com sevoflurano injetável).

Foram demonstradas médias significativamente menores da concentração expirada de sevoflurano no grupo SEVOE, no qual a taxa de infusão de $0,3\text{ml.Kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ demonstrou-se eficaz na manutenção do plano anestésico. Entretanto, foi instaurado um quadro de acidemia no mesmo grupo a partir dos 30 minutos de anestesia (M1); além de valores médios de concentração arterial de bicarbonato, conteúdo de dióxido de carbono e pH inferiores aos esperados para a espécie estudada.

Não foram demonstradas diferenças significativas entre os grupos SEVOV e SEVOE no que se refere às variações hemodinâmicas.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Representação esquemática dos momentos de preparação dos animais, estabilização anestésica, mensuração das variáveis fisiológicas e colheitas de sangue após infusão intravenosa de sevoflurano ou solução de ringer lactato (RL)..... 40
- Figura 2 - Cateterização da artéria digital dorsal comum para a aferição contínua das pressões sistólica, média e diastólica, além da realização das colheitas de sangue arterial para hemogasometria através de torneira de três vias, eletrodos para a realização de ECG, oxímetro de pulso para mensuração de saturação de Hb e colchão térmico para aquecimento ativo do animal..... 42
- Figura 3 - Sensores acoplados à parte distal do tubo orotraqueal para mensurações das concentrações expiradas de sevoflurano (ETSEVO) e CO₂ (ETCO₂)..... 44
- Figura 4 - Monitor multiparamétrico utilizado para a monitoração das variáveis fisiológicas. Especial atenção para os dados referentes às pressões arteriais sistólica, média e diastólica..... 45
- Figura 5 - Tricotomia da região frontal e posicionamento do eletrodo utilizado para a monitoração do índice bispectral (BIS)..... 46
- Figura 6 - Monitor de índice bispectral (BIS), evidenciando o índice BIS, índice de qualidade de sinal e eletromiografia..... 48
- Figura 7 - Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração expirada de sevoflurano (ETSEVO) nos grupos SEVOE e SEVOV..... 51
- Figura 8 - Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da temperatura retal (TR) nos grupos SEVOE e SEVOV..... 52
- Figura 9 - Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da frequência cardíaca (FC) nos grupos SEVOE e SEVOV..... 53
- Figura 10 - Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos SEVOE e SEVOV..... 54
- Figura 11 - Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão arterial diastólica (PAD) nos grupos SEVOE e SEVOV..... 55

Figura 12 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão arterial média (PAM) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	56
Figura 13 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da frequência respiratória (FR) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	58
Figura 14 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO ₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	59
Figura 15 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO ₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	60
Figura 16 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração expirada de CO ₂ (ETCO ₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	61
Figura 17 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão parcial arterial de CO ₂ (PaCO ₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	62
Figura 18 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) do conteúdo arterial total de CO ₂ (TCO ₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	63
Figura 19 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) do pH arterial nos grupos SEVOE e SEVOV.....	65
Figura 20 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração arterial de HCO ₃ ⁻ (HCO ₃ ⁻) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	66
Figura 21 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) do excesso de bases (EB) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	67
Figura 22 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de alanina-aminotransferase (ALT) nos grupos SEVOE e SEVOV....	69
Figura 23 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de aspartato-aminotransferase (AST) nos grupos SEVOE e SEVOV.	70
Figura 24 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de creatinina-cinase (CK) nos grupos SEVOE e SEVOV.....	71
Figura 25 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de uréia nos grupos SEVOE e SEVOV.....	72

Figura 26 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de gama glutamil transferase (GGT) nos grupos SEVOE e SEVOV.. 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Fatores que alteram ou não a concentração alveolar mínima – CAM.....	21
Tabela 2 – Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da concentração expirada de sevoflurano (ETSEVO), em %, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	50
Tabela 3 – Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da temperatura retal (TR), em graus Celsius, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	51
Tabela 4 – Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da frequência cardíaca (FC) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	53
Tabela 5 – Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	54
Tabela 6 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	55
Tabela 7 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da pressão arterial média (PAM), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	56
Tabela 8 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da frequência respiratória (FR) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	58
Tabela 9 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO ₂) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	59
Tabela 10 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO ₂), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	60
Tabela 11 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da concentração expirada de CO ₂ (ETCO ₂), em %, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	61

Tabela 12 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO ₂), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	62
Tabela 13 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) do conteúdo total de gás carbônico (TCO ₂) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	63
Tabela 14 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) do pH arterial (pH) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	64
Tabela 15 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da concentração arterial de HCO ₃ ⁻ (HCO ₃ ⁻), em mEq/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	65
Tabela 16 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) de excesso de bases (EB) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	66
Tabela 17 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da concentração sérica de alanina-aminotransferase (ALT), em UI/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	68
Tabela 18 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da concentração sérica de aspartato-aminotransferase (AST), em UI/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	69
Tabela 19 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da concentração sérica de creatinina quinase (CK), em UI/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	70
Tabela 20 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da concentração sérica de uréia, em mg/dL, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	71
Tabela 21 - Valores das médias (\bar{x}), desvios-padrão (DP) da concentração sérica de gama glutamil transferase (GGT), em UI/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

®	marca registrada
%	por cento
>	Maior
<	Menor
µmol/L	micromol por litro
µm	Micrometro
°C	graus Celsius
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
ALT	Alanina-aminotransferase
AST	aspartato-aminotransferase
BIS	monitor de índice biespectral
Bpm	batimentos por minuto
CAM	concentração alveolar mínima
CCZ	Centro de Controle de Zoonoses
CK	creatinina quinase
CO	monóxido de carbono
CO ₂	dióxido de carbono
DA ₅₀	dose anestésica média efetiva
DC	débito cardíaco
DE ₅₀	dose terapêutica média
DP	desvio padrão
dL	decilitro
DL ₅₀	dose letal média
EB	excesso de bases
ECG	eletrocardiograma
EEG	eletroencefalograma
ETISO	fração expirada de isoflurano
ETSEVO	fração expirada de sevoflurano
FA	fosfatase alcalina
FC	frequência cardíaca
FiO ₂	fração inspirada de oxigênio
FR	frequência respiratória
FSR	fluxo sanguíneo renal
GABA	ácido gama-aminobutírico
GGT	gama glutamil transferase
H	hora
H ⁺	íon hidrogênio
H ₂ CO ₃	ácido carbônico
H ₂ O	água
Hb	hemoglobina
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IC	índice cardíaco

IV	intravenoso
Kg	quilograma
L	litro
LEC	líquido extracelular
Mg	miligramas
Min	minuto
ml	mililitro
Mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercúrio
Mpm	movimentos por minuto
N	tamanho amostral
O ₂	oxigênio
PA	pressão arterial
PaCO ₂	pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PaO ₂	pressão parcial arterial de oxigênio
PAS	pressão arterial sistólica
pH	potencial hidrogeniônico
PCI	pré-condicionamento isquêmico
PIC	pressão intra craniana
PVC	pressão venosa central
RL	ringer lactato
RVP	resistência vascular periférica
S	segundo
SaO ₂	saturação arterial da oxihemoglobina
SNC	sistema nervoso central
TCO ₂	conteúdo total de CO ₂
TFG	taxa de filtração glomerular
TR	temperatura retal
UEA	Unidade de Experimentação Animal
UI	unidades internacionais
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Vol	volume

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 Histórico.....	18
2.2 Anestesia Geral Inalatória.....	19
2.3 Sevoflurano.....	22
2.4 Farmacodinâmica.....	23
2.4.1 Sistema cardiocirculatório.....	23
2.4.2 Sistema respiratório.....	25
2.4.3 Função Renal.....	26
2.4.4 Função hepática.....	27
2.4.5 Sistema musculoesquelético.....	27
2.4.6 Temperatura corporal.....	28
2.4.7 Sistema nervoso central (SNC).....	29
2.5 Monitor de Índice Bispectral (BIS).....	30
2.6 Uso Intravenoso de Halogenados Voláteis.....	32
3 OBJETIVOS.....	37
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
4.1 Animais.....	38
4.2 Delineamento Experimental.....	38
4.3 Grupo SEVOV.....	40
4.3.1 Preparo dos animais.....	40
4.3.2 Variáveis mensuradas.....	40
4.4 Grupo SEVOE.....	45
4.4.1 Preparo do animais.....	45
4.4.2 Variáveis mensuradas.....	46
4.4.3 Determinação da taxa de infusão intravenosa de sevoflurano em emulsão lipídica.....	46
4.4.4 Determinação da concentração expiratória final de sevoflurano (ETSEVO).....	48
4.5 Análise Estatística.....	49
5 RESULTADOS.....	50
5.1 Efeito da Infusão Intravenosa de Emulsão de Sevoflurano nas Variáveis Fisiológicas em Cães.....	50
5.1.1 Variáveis fisiológicas mensuradas.....	50
6 DISCUSSÃO.....	74
7 CONCLUSÃO.....	82
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
ANEXOS.....	89

1 INTRODUÇÃO

Desde a primeira anestesia utilizando-se halotano pela via intravenosa, descrita por Biber e colaboradores (1982), muitos estudos têm sido realizados no intuito de demonstrar-se a eficácia e segurança do uso de anestésicos voláteis pela via intravenosa (IV), bem como as vantagens da utilização desta via em relação à via usual (COPPEL *et al*, 1990; EGER & MACLEOD, 1995; CHIARI *et al*, 2004; MATHIAS *et al*, 2004; YANG *et al*, 2006; ZHOU *et al*, 2006; LÜ *et al*, 2007; ALMEIDA, 2008).

É sabido que a sala cirúrgica está sujeita à poluição ambiental em decorrência do vazamento de gases anestésicos, uma vez que uma série de estudos epidemiológicos tem sugerido que danos à saúde podem ser provocados pela exposição crônica a baixos níveis de anestésicos inalatórios. Há indícios de que anestesistas apresentam maiores índices de irritabilidade, cefaléia, náuseas, abortos espontâneos e suicídios, além de existir uma incidência maior de nascimentos de crianças com mal-formações filhas de profissionais que permanecem por mais tempo em ambiente cirúrgico (JASTAK & GREENFIELD, 1977; VESSEY & NUNN, 1980).

Em decorrência disso, surgiu o interesse por protocolos anestésicos que diminuam esse risco potencial, seja pela utilização de baixo fluxo de gases nas anestésias inalatórias (SUTTNR & BOLDT, 2000), seja pela busca de drogas passíveis de serem utilizadas pela via intravenosa que ofereçam adequado plano anestésico sem promoverem grandes alterações fisiológicas (ZACHEU, 2004).

Muito embora diversos estudos sobre o uso intravenoso de halogenados emulsificados tenham sido descritos em diversas espécies nos últimos anos (BIBER *et al*, 1982; COPPEL *et al*, 1990; EGER & MACLEOD, 1995; MUSSER *et al*, 1999; MATHIAS *et al*, 2004; YANG *et al*, 2006; ZHOU *et al*, 2006; ALMEIDA, 2008; FAST *et al*, 2008), apenas um reduzido número foi direcionado ao estudo da administração de emulsões

contendo sevoflurano por esta via (FAST *et al*, 2008; SCHROEDER *et al*, 2008; NETO *et al*, 2009). Ainda assim, estes estudos dedicaram especial atenção à determinação de taxas de infusão, além de índices terapêuticos, doses letais e doses terapêuticas desses fármacos, não contemplando de maneira pormenorizada as alterações dos parâmetros fisiológicos ocorridas pela administração IV de sevoflurano emulsificado em cães. Desta maneira, foi interesse deste trabalho a determinação das possíveis alterações hemodinâmicas e respiratórias decorrentes da administração IV de sevoflurano emulsificado em cães em relação à via usual de administração deste agente anestésico, além da determinação da taxa de infusão intravenosa adequada para a obtenção de plano anestésico cirúrgico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico

Uma das grandes preocupações em relação ao ato cirúrgico é a abolição da dor. Por não existirem métodos eficientes que promovessem o adequado alívio da dor, os pacientes eram submetidos a cirurgias por meio de contenção física e por meio de substâncias tais como o álcool, o que tornava o trabalho do cirurgião inexecutável. Não obstante o fato de o éter ter sido descoberto já em 1540 por Valerius Cordus, até o início do século XIX este agente, assim como o óxido nitroso, era usado apenas em festas e reuniões de amigos com o intuito de alegrar os participantes. De forma fortuita, Horace Wells, um dentista de Boston, percebeu que o óxido nitroso possuía propriedades analgésicas e, após seu emprego em alguns pacientes, convidou a comunidade médica para exibição pública no Hospital de Massachusetts. No momento da incisão, o paciente se agitou e a platéia não aprovou o agente. No entanto, William Morton, que conhecia o trabalho de Wells, passou a fazer testes com éter, até que, em 16 de outubro de 1846, apresentou este agente aos médicos do Hospital de Massachusetts, que desta feita foi um grande sucesso (SPINOSA *et al*, 2006).

A partir da experiência bem-sucedida com o éter, diversos anestésicos inalatórios foram desenvolvidos. Vários alcançaram grande sucesso, mas nenhum satisfaz plenamente às exigências clínicas. Assim, o anestésico ideal teria previsibilidade da ação, rapidez de indução e recuperação, ausência de efeitos adversos e de biotransformação, não seria inflamável, apresentaria possibilidade de monitorização da concentração plasmática, estabilidade química, baixo custo e facilidade de administração (CANGIANI *et al*, 2006).

As pesquisas subseqüentes tiveram enfoque nos hidrocarbonetos fluoretados, cujo maior representante era o halotano e, a partir daí, o interesse foi dirigido aos ésteres halogênicos (isoflurano, enflurano, metoxiflurano, desflurano e sevoflurano), os quais apresentavam várias vantagens em relação aos seus antecessores, como menor solubilidade sangüínea, menor depressão miocárdica e poucas alterações na pressão intracraniana e no fluxo sangüíneo cerebral (EGER II, 1984).

2.2 Anestesia Geral Inalatória

O termo anestesia deriva do termo grego *anaesthesia*, significando insensibilidade, sendo utilizado para descrever a perda da sensação de uma parte ou do corpo inteiro (TRANQUILLI *et al*, 2007). A administração da anestesia geral sempre foi impulsionada por três objetivos gerais: minimizar os efeitos diretos e indiretos potencialmente deletérios dos agentes e técnicas anestésicas; manter a homeostase fisiológica durante procedimentos cirúrgicos; além de melhorar os desfechos pós-operatórios pela escolha de técnicas que bloqueiem ou tratem os componentes da resposta ao estresse cirúrgico, que podem deixar seqüelas a curto e longo prazo (BRUNTON *et al*, 2006).

Para que ocorra anestesia é necessária a presença de fatores como hipnose, em que há perda de consciência; analgesia, ocorrendo ausência de respostas reflexas autonômicas frente ao estímulo nociceptivo, e relaxamento muscular. Até o momento, não se dispõe de um anestésico que preencha perfeitamente todos os requisitos supracitados de forma equilibrada, sendo pouco provável que se encontre uma substância que induza anestesia geral com total perda de consciência e suficiente relaxamento muscular sem promover depressão respiratória e cardiovascular importantes (SPINOSA *et al*, 2006).

Dada a necessidade de imobilizar os pacientes, a potência anestésica é habitualmente medida determinando a concentração necessária para impedir os movimentos em resposta à estimulação cirúrgica. A unidade CAM foi descrita em 1963, por Merkel e Eger, como unidade padrão para medir a potência dos anestésicos inalatórios, sendo definida como a concentração alveolar mínima, a uma atmosfera de pressão, necessária para impedir o movimento em resposta à estimulação cirúrgica em 50% dos indivíduos (QUASHA *et al*, 1980). A CAM é fundamentada na habilidade característica dos fármacos inalatórios de produzir imobilidade em virtude de sua ação na medula espinal mais do que em centros superiores e pode ser expressa como a dose anestésica média efetiva (DA_{50}). A potência anestésica é inversamente proporcional a CAM, bem como o índice de partição óleo-gás. Desta maneira, um anestésico potente e com um alto índice de

partição óleo-gás, apresenta uma CAM baixa (TRANQUILLI *et al*, 2007; STOELTING & SIMON, 2007).

As vantagens da CAM como unidade são que as concentrações alveolares podem ser monitoradas continuamente, pela medida de concentração expiratória final do anestésico por meio de espectrometria infravermelha ou espectrometria de massa. A CAM se correlaciona diretamente com a concentração livre do anestésico no seu local de ação no SNC, correspondendo a um critério final de fácil mensuração e que reflete um importante objetivo clínico (BRUNTON *et al*, 2006; SPINOSA *et al*, 2006).

Para a determinação da CAM em pessoas, a incisão de pele inicial é utilizada como o estímulo doloroso padrão. Já para pequenos animais, como ratos e cães, o estímulo padrão é o clampeamento da base cauda (TRANQUILLI *et al*, 2007; QUASHA *et al*, 1980).

A característica singular da CAM é a constância, uma vez que ocorre variação em apenas 10 a 15% dos indivíduos (STOELTING & HILLIER, 2007). Entretanto, alguns fatores fisiológicos e a administração de determinados medicamentos podem alterar a CAM, como mostrado na tabela 1.

Uma ampla variedade de gases e líquidos pode produzir analgesia; contudo, um dos aspectos problemáticos dos agentes inalatórios é sua baixa margem de segurança, uma vez que eles possuem índices terapêuticos (DL_{50}/DE_{50}) que variam entre 2 e 4, o que os coloca entre os mais perigosos fármacos para uso clínico. Idealmente, um agente inalatório produziria uma rápida indução anestésica e uma recuperação imediata após a interrupção de sua administração (BRUNTON *et al*, 2006).

Os anestésicos inalatórios estão entre os poucos fármacos que são administrados como gases. É essencial entender que eles se redistribuem entre os tecidos (ou entre o sangue e o gás) até que ocorra o equilíbrio, obtido quando a pressão parcial do gás é igual nos dois tecidos. É importante notar que, embora a pressão parcial do gás possa ser igual em todos os tecidos, a concentração em cada tecido será diferente. De fato, os coeficientes de partição são definidos como a razão entre as concentrações de anestésico entre dois tecidos quando as pressões parciais nos dois tecidos são iguais. Esses coeficientes de partição mostram que os anestésicos inalatórios são mais solúveis em alguns tecidos como a gordura do que em outros como o sangue (BRUNTON *et al*, 2006).

Tabela 1 – Fatores que alteram ou não a concentração alveolar mínima – CAM (SPINOSA *et al*, 2006)

Fatores que aumentam a CAM	hipertermia hipernatremia drogas estimulantes do SNC
Fatores que não alteram a CAM	duração da anestesia hiperpotassemia hiperosmolaridade magnésio sexo PaCO ₂ (21 a 95mmHg) PaO ₂ (40 a 500mmHg) alcalose metabólica PA > 50mmHg
Fatores que diminuem a CAM	acidose metabólica hipotensão induzida (PA < 50mmHg) hipotermia gestação PaO ₂ < 40mmHg PaCO ₂ > 95mmHg envelhecimento drogas que causem depressão do SNC

Ao considerar a farmacocinética, um importante parâmetro é a velocidade de indução anestésica. A anestesia é produzida quando a pressão parcial do anestésico no cérebro é igual ou maior do que a CAM. Como o cérebro é um tecido bem perfundido, a pressão parcial no cérebro se iguala àquela no gás alveolar (e no sangue) no decorrer de alguns minutos. A eliminação dos anestésicos se dá em grande parte por um processo reverso ao da captação. Para agentes com baixa solubilidade no sangue e nos tecidos, a recuperação anestésica, assim como a indução, deve ocorrer rapidamente, independentemente da duração da administração. Para os inalatórios com alta solubilidade no sangue e nos tecidos, a recuperação será em função da duração da administração do anestésico. Isso ocorrerá porque as quantidades acumuladas nos reservatórios de gordura impedirão que as pressões parciais no sangue (e, portanto alveolares) caiam rapidamente. O

fluxo sanguíneo pelos pulmões e pelos tecidos corporais também influenciará a indução e a recuperação anestésicas. Desta maneira, quanto maior o débito cardíaco, maior é o fluxo sanguíneo pulmonar e mais facilmente ocorre a remoção do anestésico alveolar (TRANQUILLI *et al*, 2007).

2.3 Sevoflurano

O sevoflurano (fluorometil 2,2,3-trifluoro-1-[trifluorometil]etil éter) é classificado como um anestésico halogenado, configurando-se em um líquido claro, incolor e volátil em temperatura ambiente, com pressão de vapor de 170mmHg. Não é inflamável ou explosivo em mistura com ar ou oxigênio. Pode sofrer uma reação exotérmica com o absorvente de dióxido de carbono (CO₂) já dessecado, de modo a produzir queimaduras nas vias respiratórias. A sua reação com o absorvente de CO₂ também pode produzir monóxido de carbono (CO), resultando em lesão grave no paciente. O baixo coeficiente de partição sangue-gás (0,69) e a baixa solubilidade em outros tecidos redundam em imediata indução anestésica, rápida alteração na profundidade da anestesia após alterações na concentração administrada e rápida emergência após a interrupção da administração (BRUNTON *et al*, 2006; STOELTING & HILLIER, 2007).

Cerca de 3% do sevoflurano absorvido sofrem biotransformação, sendo metabolizados no fígado pelo CYP2E1, produzindo hexaiso fluoropropanolol como metabólito. Também ocorre a produção de fluoreto inorgânico pela metabolização hepática, ocorrendo o pico de concentração sérica logo após a anestesia (BRUNTON *et al*, 2006).

O sevoflurano possui pouca estabilidade molecular quando comparado aos outros anestésicos inalatórios, apresentando assim uma maior percentagem de degradação por álcalis como a cal sodada (encontrada nos filtros absorvedores de CO₂ encontrados em sistemas circulares de anestesia) em relação aos outros halogenados. O sevoflurano, quando decomposto pela cal sodada, gera uma olefina conhecida como composto A (pentfluoroisopropenil fluorometil éter), a qual é potencialmente nefrotóxica para animais de experimentação. Entretanto, percebeu-se que a velocidade de decomposição do sevoflurano é proporcional à temperatura gerada no filtro pela passagem de CO₂, sendo encontradas concentrações significativas de olefina somente em temperaturas acima de

65°C, dificilmente alcançadas nos sistemas de anestesia. Quando são empregados baixos fluxos de gases (inferiores a 1L/min) por períodos prolongados, aumenta-se a chance de formação de maiores quantidades do composto A (BRUNTON *et al*, 2006; SPINOSA *et al*, 2006; NATALINI, 2001).

Segundo Brunton *et al* (2006), o sevoflurano é amplamente utilizado tendo em vista seu rápido perfil de recuperação, sendo adequado à indução inalatória anestésica, a qual ocorre em concentrações inaladas de 2 a 4%, porque não é irritante para as vias aéreas.

Para o cão, a CAM do sevoflurano é 2,1, enquanto que para o homem é de 1,58 (TRANQUILLI *et al*, 2007).

2.4 Farmacodinâmica

Todos anestésicos inalatórios contemporâneos alteram de uma maneira ou de outra a homeostasia dos pacientes. Dados obtidos de animais saudáveis e em condições controladas, submetidos a concentrações alveolares equipotentes de anestésicos são utilizados para avaliar tais alterações. Em medicina veterinária, os resultados são obtidos a partir de pacientes anestesiados apresentando respiração espontânea, uma vez que comumente essa modalidade é realizada na clínica veterinária (TRANQUILLI *et al*, 2007).

2.4.1 Sistema cardiocirculatório

Todos os anestésicos voláteis produzem alterações cardiovasculares dose-dependentes e tais mecanismos geralmente incluem depressão direta do miocárdio e diminuição da atividade simpatoadrenal. Anestésicos como o halotano causam maior diminuição do débito cardíaco (DC) em relação a anestésicos mais modernos como o sevoflurano, o qual tende a preservar o DC. Os efeitos sobre o índice cardíaco (IC) também são variáveis em relação à espécie e ao agente. Assim, em humanos, o IC não é substancialmente alterado com o uso de halotano; entretanto, este aumenta com o uso de isoflurano, desflurano ou sevoflurano. É sugerido que, em cães, o aumento no IC está relacionado a variações das atividades vagolíticas dos diferentes agentes anestésicos (TRANQUILLI *et al*, 2007; WENKER, 1999).

Segundo Cangiani *et al* (2006), a depressão da contratilidade do miocárdio relativa ao uso de sevoflurano ocorre provavelmente devido ao influxo dos íons cálcio nas células miocárdicas.

O uso de anestésicos voláteis pode promover o aumento da automaticidade do miocárdio bem como a possibilidade de propagação de impulsos a partir de pontos ectópicos, especialmente provenientes dos ventrículos. Esse tipo de atividade é mais comumente percebida com o uso de halotano, não sendo comumente relacionada ao uso de sevoflurano. Contudo, esse efeito pode ser exacerbado pelo uso concomitante de drogas agonistas adrenérgicas. Mais uma vez, os agentes inalatórios sensibilizam o miocárdio à ação arritmogênica das catecolaminas, sendo esse efeito mais evidente com o uso de halotano e menos efetivo com a administração de sevoflurano (TRANQUILLI *et al*, 2007).

O sevoflurano produz decréscimo dose-dependente sobre a pressão arterial média (PAM) devido principalmente à queda da resistência vascular sistêmica. Ocorre aumento da frequência cardíaca (FC) em concentrações maiores que 1,5 CAM para o homem, não acompanhada de alteração DC ou alteração da pressão venosa central (PVC) (STOELTING & HILLIER, 2007). Tal fenômeno pode ser explicado pela estimulação dos barorreceptores em virtude da queda da PAM (EGER II, 1984).

Os mecanorreceptores ou barorreceptores arteriais são os principais responsáveis pela regulação momento a momento da pressão arterial (PA), sendo constituídos por terminações nervosas livres que se situam na adventícia dos grandes vasos, estando localizados na aorta e na bifurcação das carótidas (AIRES, 2008). Normalmente, a hipotensão arterial inibe os barorreceptores aórticos e carotídeos, provocando diminuição da estimulação vagal e elevação compensatória da FC; entretanto, os anestésicos inalatórios inibem esse processo, sendo que o halotano e o enflurano suprimem mais acentuadamente essa resposta do que o isoflurano e o sevoflurano (CANGIANI *et al*, 2006).

Segundo Stoelting & Hillier (2007), episódios curtos de isquemia miocárdica que ocorrem antes de um período prolongado subsequente oferecem proteção contra disfunção miocárdica e necrose. Isso é chamado de pré-condicionamento isquêmico (PCI). A abertura de canais de K_{ATP} é crítica para os efeitos cardioprotetores benéficos do PCI. Uma exposição breve a anestésicos voláteis (isoflurano, sevoflurano e desflurano) pode ativar os canais de K_{ATP} e resultar em cardioproteção (MICHELINI, 2008).

2.4.2 Sistema respiratório

A anestesia inalatória deprime a função do sistema respiratório, uma vez que os agentes inalatórios causam decréscimo da ventilação de maneira espécie específica. Geralmente, ocorre diminuição do volume minuto e aumento do espaço morto ventilatório, levando a uma diminuição da ventilação alveolar. Ocorre menor produção de CO_2 (devido à diminuição do consumo de oxigênio gerada pela anestesia); entretanto, devido à depressão acentuada da ventilação alveolar, há um aumento da pressão parcial arterial de CO_2 (PaCO_2) (TRANQUILLI *et al*, 2007).

Ocorre depressão ventilatória dose-dependente, caracterizada por diminuição da resposta ventilatória ao CO_2 e por aumento da PaCO_2 . É muito provável que a depressão ventilatória induzida pelo anestésico represente a ação inibidora direta desse fármaco no centro respiratório do bulbo encefálico. A resposta ventilatória à hipoxemia mediada pelos receptores carotídeos fica também bastante diminuída, bem como a capacidade residual funcional (STOELTING & HILLIER, 2007; WENKER, 1999).

Além disso, o sevoflurano também é um potente broncodilatador, promovendo diminuição significativa da resistência das vias aéreas após intubação traqueal (STOELTING & HILLIER, 2007; BRUNTON *et al*, 2006). Acredita-se que esse efeito ocorra, pelo menos em parte, pela diminuição da neurotransmissão colinérgica (TRANQUILLI *et al*, 2007).

Todos os anestésicos inalatórios podem diminuir a resistência vascular pulmonar, além de atenuar o reflexo de vasoconstrição pulmonar hipóxica (WENKER, 1999).

O reflexo de vasoconstrição hipóxica ocorre quando a pressão parcial de oxigênio (PO_2) do gás alveolar é reduzida, gerando a contração das células musculares lisas nas paredes das pequenas arteríolas da região hipóxica. Esse fenômeno tem a capacidade de direcionar o fluxo sanguíneo contido nas regiões hipóxicas dos pulmões para as regiões que contém oxigenação adequada (SWENSON & REECE, 1996).

2.4.3 Função renal

Geralmente, os anestésicos voláteis modernos produzem efeitos similares dose-dependentes, porém suaves e reversíveis, relacionados ao decréscimo do fluxo sanguíneo renal (FSR) e à taxa de filtração glomerular (TFG). Esses efeitos estão ligados à depressão do DC. Em decorrência dessa diminuição, animais submetidos à anestesia (especialmente por longos períodos de tempo) demonstram uma diminuição na taxa de produção urinária e um aumento nas concentrações de uréia, creatinina e fosfato inorgânico. A redução da função renal está estreitamente relacionada ao estado de hidratação e hemodinâmico do animal durante a anestesia. Desta maneira, a manutenção de adequada fluidoterapia IV durante o tempo anestésico e a prevenção do decréscimo do FSR tendem a reverter a redução da função renal (TRANQUILLI *et al*, 2007).

O radical fluoreto é incluído na molécula de todos os anestésicos inalatórios com a finalidade de reduzir a inflamabilidade e, por esse motivo, todos são potencialmente nefrotóxicos (CANGIANI *et al*, 2007).

Entre os anestésicos inalatórios, o metoxiflurano é o mais nefrotóxico devido à formação de um metabólito fluorinado que é responsável por lesões nos túbulos renais. Em humanos, tanto o sevoflurano como o enflurano produzem concentrações séricas de metabólitos fluorinados acima de 50 $\mu\text{mol/L}$, o que é considerado potencialmente nefrotóxico. Todavia, evidências clínicas (histológicas e bioquímicas) de alterações renais relacionadas ao uso desses anestésicos são raramente relatadas (TRANQUILLI *et al*, 2007). Visando explicar esse paradoxo, Mazze *et al* (1977) propuseram que a área da curva concentração metabólito fluorinado *versus* tempo provavelmente é mais importante na determinação da nefrotoxicidade do que o pico de concentração do metabólito. Um vez que o sevoflurano é muito pouco solúvel e rapidamente eliminado pelos pulmões, o tempo disponível para sua biotransformação é bastante limitado.

A nefrotoxicidade produzida por fluoretos é caracterizada por poliúria, hipernatremia, hiperosmolaridade, aumento da creatinina plasmática e incapacidade de concentrar a urina. Entretanto, estudos não demonstraram prejuízo da função renal após a administração de sevoflurano (STOELTING & HILLIER, 2007).

2.4.4 Função hepática

A exposição a anestésicos voláteis pode promover perdas na função hepática bem como lesões hepatocelulares causadas por diminuição do fluxo sanguíneo hepático e no fornecimento de oxigênio (O₂). Esses efeitos podem ser discretos e transitórios ou permanentes, sendo causados por ações diretas ou indiretas dos anestésicos. O halotano e alguns outros anestésicos inalatórios potentes são capazes de inibir substancialmente a capacidade de biotransformação hepática, levando a uma redução do *clearance* hepático, gerando um retardo na eliminação de drogas administradas durante a anestesia ou até mesmo um aumento na sua concentração plasmática no período anestésico (TRANQUILLI *et al*, 2007).

O fluxo sanguíneo hepático durante a administração de sevoflurano se mantém constante, sendo esse fator singularmente importante uma vez que a oferta de O₂ hepático frente à demanda é essencial para evitar a hipóxia do hepatócito, mecanismo significativo na etiologia da disfunção hepática no pós-operatório. O metabolismo do sevoflurano não resulta na formação de proteínas hepáticas trifluoroacetiladas e, portanto, não estimula a produção de anticorpos antotri-fluoroacetil. Logo, ao contrário de todos os outros anestésicos voláteis fluorinados, não se espera do sevoflurano a produção de hepatotoxicidade imunomediada (STOELTING & HILLIER, 2007).

2.4.5 Sistema musculoesquelético

A hipertermia maligna é uma condição patológica de origem farmacogenética descrita principalmente em humanos e suínos; entretanto, recentemente associada a equinos (TRANQUILLI *et al*, 2007). A síndrome é caracterizada pela diminuição da liberação do cálcio no retículo sarcoplasmático necessário à finalização da contração muscular. Em consequência, a contração muscular torna-se sustentada e disso resultam os sinais de hipermetabolismo. Ocorre necrose muscular, febre, acidose metabólica, taquicardia e, eventualmente, arritmias ventriculares (JONES *et al*, 1972).

Todos os anestésicos voláteis contemporâneos (sevoflurano, isoflurano, desflurano) podem iniciar um quadro de hipertermia maligna, contudo o halotano é o agente mais frequentemente envolvido. A síndrome é caracterizada por um rápido aumento na temperatura corporal e na produção de CO₂ que, se não tratado rapidamente, leva à morte (TRANQUILLI *et al*, 2007).

O primeiro indício da hipertermia maligna, em geral, é o aumento da produção de dióxido de carbono, detectável pelo aumento da concentração expiratória final do gás, seguido da redução da saturação arterial de oxigênio. Seguem-se a taquicardia e outras arritmias, rigidez muscular, hipertermia e cianose. A gasometria arterial mostra acidose metabólica e a gasometria venosa reflete a enorme produção de CO₂. Outros dados laboratoriais incluem hiperpotassemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia, elevação acentuada da fosfocreatinoquinase (acima de 1000 UI) e mioglobínúria. Entretanto, o teste que confirma o diagnóstico, contudo, é a biópsia muscular (SOUZA & ELIAS, 2001).

O tratamento da hipertermia maligna consiste em descontinuar o uso do agente anestésico, hiperventilar o paciente, promover hidratação agressiva, uso de diuréticos e de medicação específica (dantrolene sódico), além de resfriar o paciente (STEWART & RASKIN, 1993).

2.4.6 Temperatura corporal

A temperatura corporal é normalmente mantida dentro de um estreito limite em um organismo homeotérmico não anestesiado para que o metabolismo mantenha-se em taxa basal constante. Para isso, existem mecanismos para sustentar o gradiente de temperatura entre os meios externo e interno como: tônus vasomotor, tremor termogênico, sudorese e resposta comportamental. Durante a indução anestésica, ocorrem alterações de tais mecanismos, conhecidos como fenômenos de redistribuição térmica, havendo fluxo de calor central para a periferia, podendo ocasionar perda de calor (COLMAN, *et al*, 2002).

A hipotermia está relacionada a coagulopatias e acidose metabólica. Além disso, o tremor termogênico aumenta as taxas de consumo de oxigênio, podendo levar à sobrecarga cardiocirculatória. Ocorre aumento de catecolaminas circulantes, levando à vasoconstrição e aumentando a pós-carga, podendo levar à sobrecarga cardíaca (HIRSHBERG & MATTOX, 1997). Os anestésicos inalatórios podem interferir na homeostase térmica, uma vez que os efeitos destes agentes podem depender de diversos fatores: depressão miocárdica direta, inibição do tônus autonômico, bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, inibição adrenal, sensibilização dos barorreceptores e diminuição do limiar de resposta ao frio (COLMAN, *et al*, 2002).

2.4.7 Sistema nervoso central (SNC)

Em princípio, pode ocorrer a interrupção da função do sistema nervoso em uma miríade de níveis, incluindo os neurônios sensoriais periféricos, a medula espinal, o tronco e o córtex cerebrais (BRUNTON *et al*, 2006). O efeito dos anestésicos inalatórios no SNC ocorre de diversas maneiras, mas a maioria desses agentes induz a um estado reversível e dose-dependente em que não ocorrem respostas somáticas, motoras, hemodinâmicas e endócrinas a estímulos dolorosos (TRANQUILLI *et al*, 2007).

No nível celular, são produzidos dois importantes efeitos fisiológicos: a hiperpolarização de neurônios e efeitos substanciais sobre a transmissão sináptica e muito menores sobre a geração e propagação do potencial de ação. Ocorre inibição das sinapses excitatórias e excitação das sinapses inibitórias, devido a ações pré e pós-sinápticas. Há um aumento da sensibilidade do receptor GABA_A ao GABA (ácido gama-aminobutírico), intensificando assim a neurotransmissão inibitória e deprimindo a atividade do SNC (BRUNTON *et al*, 2006).

Ocorre diminuição da taxa metabólica cerebral e consumo de O₂, bem como aumento no fluxo sanguíneo cerebral. A pressão intracraniana (PIC) sofre ligeiro acréscimo (TRANQUILLI *et al*, 2007).

2.5 Monitor de Índice Biespectral (BIS)

Durante a evolução da anestesiologia, um dos principais objetivos tem sido avaliar a profundidade anestésica na qual o paciente se encontra. Os primeiros parâmetros determinados por Snow, em 1847, relativos aos cinco estágios da anestesia com éter e, mais tarde, redefinidos por Guedel, são ainda hoje utilizados pelos anestesistas como guia para determinar a profundidade anestésica. Atualmente, na tentativa de complementar essa avaliação, são utilizadas variáveis clínicas e técnicas eletrofisiológicas tais como frequências cardíaca e respiratória, movimentos oculares, diâmetro pupilar e pressão arterial; entretanto, não é possível utilizar esses sinais para se obterem informações determinantes e uniformes da profundidade anestésica para todos os agentes anestésicos. Conseqüentemente foi desenvolvido o monitor de índice biespectral (BIS), tornando-se possível avaliar objetiva e numericamente o estado de sedação ou hipnose do paciente, determinando-se o estado de profundidade anestésica (GUERRERO & NUNES, 2003).

O eletroencefalograma (EEG) é usado para ajudar na identificação de desordens cerebrais patológicas; entretanto, estudos têm demonstrado que a anestesia geral altera os parâmetros do EEG. O sinal (ou onda) do EEG contém dois parâmetros básicos: amplitude e frequência. A amplitude é dada pela altura da onda e é medida em volts, a frequência corresponde ao número de vezes por segundo que a onda cruza o ponto de referência no qual a voltagem é zero. No estado de vigília, as ondas cerebrais geralmente possuem baixa amplitude e alta frequência. Quando ocorrem eventos que levam o cérebro a produzir altas frequências, o EEG é dito ativado, sendo considerado deprimido quando baixas frequências são percebidas (TRANQUILLI *et al*, 2007).

Os diferentes anestésicos não produzem exatamente as mesmas mudanças no EEG quando ocorre aumento da profundidade anestésica; assim, a correlação da dose do anestésico geral com o EEG não é precisa e não existem parâmetros específicos o suficiente para que o EEG seja usado de maneira exclusiva para avaliar a profundidade anestésica (BARD, 2001; TRANQUILLI *et al*, 2007). Para o isoflurano, em concentrações menores que 0,4 CAM, inicialmente ocorre aumento na frequência do EEG. Com aumentos subseqüentes nas concentrações alveolares, ocorre diminuição da frequência e aumento na

amplitude das ondas, que aumenta até um pico em cerca de 1 CAM e, após declina até um sinal isoeletrico em uma CAM superior a 1,5. Para o halotano o sinal isoeletrico ocorre a partir de 3,5 CAM e para o enflurano não ocorre sinal isoeletrico (TRANQUILLI *et al*, 2007). Em cerca de 0,4 CAM, a mudança súbita na atividade de alta voltagem aparece das porções cerebrais posteriores para as anteriores. A demanda metabólica de O₂ pelo encéfalo também inicia subitamente o seu decréscimo a 0,4 CAM. É provável que essas mudanças reflitam a transição da vigília para a inconsciência (STOELTING & HILLIER, 2007).

Devido à necessidade de experiência e treinamento específico para a interpretação, o EEG não tem sido usado na rotina hospitalar com intuito de determinar a profundidade anestésica dos pacientes. Destarte, graças ao desenvolvimento de novas tecnologias e avançados recursos estatísticos, foi desenvolvido o monitor de índice biespectral (BIS), o qual é uma variável derivada da análise biespectral do EEG. O BIS determina tanto os componentes de EEG linear, chamado espectro de potência, os quais compreendem espectro e amplitude das ondas; como do não linear, que compreendem a fase e o ritmo destas. A análise biespectral usa uma combinação de subparâmetros do EEG, os quais foram selecionados depois da análise de mais de 1500 ECGs, provenientes de pacientes que receberam diferentes agentes hipnóticos, a fim de demonstrar limites específicos das fases do efeito anestésico. Posteriormente, estes parâmetros foram combinados e depositados no *software* do equipamento, sendo este último responsável por comparar o registro atual com os já armazenados e lançar um valor final que indicará a associação com determinado estado de hipnose. O BIS é exposto então como um número puro, sem unidade, que varia de 0 a 100; onde 100 significa o paciente acordado, 70 significa sedação profunda, 60 significa anestesia geral, 40 significa hipnose profunda e 0 está relacionado ao EEG isoeletrico (GUERRERO & NUNES, 2003; MARCH & MUIR, 2005).

A relação inversamente proporcional do BIS com o aumento das concentrações expiratórias de agentes anestésicos inalatórios tem sido demonstrada em cães, porcos, cavalos, cabras e gatos (MARCH & MUIR, 2005).

Entretanto, esse índice não deve ser interpretado separadamente, mas sim integrado ao estado anestésico do paciente como um todo. A presença de artefatos eletromiográficos causados por atividade musculares do paciente, baixa qualidade de sinal e artefatos

causados por equipamentos elétricos (como o bisturi elétrico, por exemplo) podem resultar em resultados alterados (BARD, 2001).

Quando fármacos hipnóticos com o isoflurano e o propofol são utilizados como anestésicos primários, apresenta-se uma boa correlação entre as alterações no BIS e a probabilidade de resposta à incisão de pele. Entretanto, quando analgésicos opióides são utilizados previamente em adição aos anestésicos, uma correlação torna-se menos significativa (GUERRERO & NUNES, 2003). Já segundo Katoh *et al* (1998), durante a anestesia com sevoflurano, o conhecimento do BIS não permitiu prever movimentos quando da incisão da pele.

Entretanto, outro estudo em humanos demonstrou que, em centros cirúrgicos a adoção do BIS foi correlacionada com menores doses de sevoflurano e isoflurano para manter a anestesia e com diminuição no tempo de recuperação (GUERRERO & NUNES, 2003). Greene *et al* (2002) determinaram ainda uma melhor correlação entre o BIS e a fração expirada de sevoflurano do que com a fração expirada de isoflurano.

2.6 Uso Intravenoso de Halogenados Voláteis

Devido à eliminação do uso de circuitos anestésicos e do efeito da capacidade residual funcional dos pulmões, postulou-se que o uso de anestésicos voláteis por via IV poderia reduzir consideravelmente o tempo de indução anestésica. Entretanto, inicialmente, o uso intravenoso de anestésicos inalatórios na forma líquida foi relacionado a falhas em vaporizadores, erros médicos ou suicídios. Sutton *et al* (1971) descreveram a ocorrência de edema pulmonar agudo e insuficiência cardíaca direita devido à administração inadvertida de halotano por via IV. Coppel & Dwyer (1990) relataram o óbito de um paciente humano devido à vasculite pulmonar, evoluindo para edema pulmonar agudo e insuficiência cardíaca decorrentes da administração inadvertida de halotano líquido pela via IV.

Vários mecanismos de ação foram sugeridos para explicar a fisiopatogenia das lesões decorrentes do uso de anestésicos halogenados pela via intravenosa. Sandison *et al* (1970), realizaram um estudo no qual, cães recebiam vários volumes de halotano pela via IV, formulando dessa maneira a hipótese de que, devido a sua baixa solubilidade sanguínea,

quando o halotano é administrado diretamente na corrente circulatória, não há dissolução adequada no momento de sua primeira passagem pelos capilares pulmonares. A exposição dos capilares a altas quantidades de halogenado em sua forma líquida causaria efeitos tóxicos na membrana endotelial, levando ao aumento da permeabilidade e destruição celular.

Em outro estudo sobre o efeito da administração IV de halotano em cães, Kawamoto *et al* (1992) concluíram que o edema pulmonar foi ocasionado por danos diretos a vasculatura pulmonar e que a vasoconstrição pulmonar e a disfunção cardíaca esquerda desempenhavam um papel de menor importância em sua fisiopatogenia.

Desta maneira, com base na lipossolubilidade do halotano, Biber *et al* (1982), demonstraram a primeira administração IV de halotano em gatos, a partir de uma formulação do halogenado em emulsão, observando-se a eliminação pulmonar do agente. Essa emulsão era constituída de 2ml do anestésico e 18ml de emulsão lipídica para nutrição parenteral a base de óleo de soja, lecitina de ovo, glicerol e água (Intralipid[®]).

Uma emulsão é um sistema disperso contendo pelo menos duas fases fluidas imiscíveis. A maioria das emulsões convencionais em uso farmacêutico apresenta partículas dispersas que variam em diâmetro desde 0,1 a 100 µm. As emulsões são termodinamicamente instáveis em consequência do excesso de energia livre associado à superfície das gotículas. Portanto, as gotículas livres esforçam-se para permanecer unidas e reduzem a área de superfície. Além desse efeito de floculação, as partículas dispersas podem coalescer ou se fundir, e isso pode resultar na eventual destruição da emulsão. Para minimizar esse efeito, um terceiro componente, o agente emulsificador, é acrescentado ao sistema para melhorar sua estabilidade. Os princípios da emulsificação têm sido extensamente aplicados na formulação de emulsões intravenosas estéreis e estáveis contendo lipídeos, carboidratos e vitaminas em uma mesma preparação (GENNARO, *et al*, 2004).

As emulsões oferecem potencial no *design* de sistemas capazes de fornecer velocidades controladas de liberação de medicamento e de conferir proteção aos medicamentos suscetíveis à oxidação ou hidrólise, podendo proporcionar um meio útil para liberar medicamentos hidrossolúveis através das vias parenteral e enteral (GENNARO, *et al*, 2004). Além disso, esses sistemas têm a capacidade de solubilizar substâncias

hidrofílicas e lipofílicas ao mesmo tempo, melhorando a solubilidade e a estabilidade do fármaco. A presença de emulsionantes aumenta a permeabilidade da membrana celular, o que facilita a absorção do fármaco, possibilitando uma maior biodisponibilidade. Em contrapartida, em função do tamanho de suas partículas, as emulsões possuem pouca estabilidade, ocorrendo rápida dispersão do sistema em duas fases (BAGWE, *et al*, 2001).

A administração de anestésicos inalatórios halogenados vem sendo conseguida através da utilização de emulsões fosfolipídicas estabilizadas, entretanto, anestésicos fluorinados, como o sevoflurano, são parcialmente fluorofílicos, não homogeneizando-se adequadamente em lipídeos não fluorofílicos. Esse efeito limita a concentração máxima de sevoflurano conseguida em emulsões lipídicas estáveis, sendo um fator potencialmente limitante ao uso clínico de tais emulsões (FAST, *et al*, 2008). Além disso, Schroeder *et al* (2008) demonstraram uma profunda liberação de histamina e hipotensão em cães submetidos à infusão IV de uma emulsão estabilizada de sevoflurano em fluoropolímero, a qual não foi observada em ratos, sendo provavelmente uma reação espécie-específica, o que impede o uso de tais emulsionantes nessa espécie.

Inúmeros estudos têm sido realizados no intuito de obter-se uma forma segura de administração parenteral de anestésicos halogênicos. Desta maneira, Fast, *et al* (2008) determinaram a DE_{50} , a DL_{50} e o índice terapêutico em ratos Sprague-Dawley para uma emulsão de sevoflurano 20% vol/vol usando surfactante fluorinado por via IV. A anestesia foi determinada pela ausência de reflexo ao pinçamento da cauda e foram encontrados valores para a dose terapêutica média (DE_{50}) e para dose letal média (DL_{50}) de $0,41 \text{ ml. Kg}^{-1}$ e $1,05 \text{ ml. Kg}^{-1}$, respectivamente; resultando em um índice terapêutico de 2,6.

Musser, *et al* (1999) determinaram variações pulmonares, histopatológicas e hemodinâmicas decorrentes da administração de halotano em emulsão lipídica por infusão contínua pela via IV em seis suínos, encontrando uma CAM de 0,79 para os suínos anestesiados com a emulsão em comparação a CAM de 1,13 para suínos anestesiados com halotano volátil. Este estudo demonstrou ainda alterações mais sutis na PAM e pressão de enchimento ventricular esquerdo nos animais submetidos à anestesia com emulsão lipídica de halotano quando comparados aos animais anestesiados com halotano volátil. Além disso, não foram detectadas alterações histopatológicas pulmonares nos animais submetidos à administração IV da emulsão.

Em outro estudo, Eger & MacLeod (1995) demonstraram seguras indução e manutenção anestésicas através do uso IV de várias concentrações de emulsões de isoflurano em Intralipid® em ratos. Neste estudo, observou-se um menor tempo de indução anestésica em relação ao uso do anestésico inalado, sendo esse evento justificado pelo fato de evitar-se o uso do circuito anestésico e driblar-se a capacidade residual funcional pulmonar.

Além da via IV, novos estudos relatam o uso de halogenados em emulsão pela via epidural. No estudo de Chai *et al* (2008), foi concluído que a administração epidural de uma emulsão de isoflurano a 8% produziu anestesia epidural completa e reversível sem alteração do nível de consciência em coelhos.

Foi ainda descrita a proteção do miocárdio contra infarto após oclusão e reperfusão coronariana em coelhos Nova Zelândia através da administração intravenosa de isoflurano, enflurano e sevoflurano em emulsões lipídicas, obtendo-se esse efeito com concentrações equivalentes a valores de CAM de 0,13, 0,14 e 0,15, respectivamente. Desta maneira foi possível a obtenção do pré-condicionamento isquêmico farmacológico sem que ocorressem sedação ou anestesia nos animais (CHIARI, 2004). O efeito cardioprotetor pelo uso de isoflurano em emulsão lipídica também foi relatado por Rao e colaboradores (2008) como sendo similar ao encontrado pela administração do anestésico volátil em coelhos. Já Lü e colaboradores (2007), reportaram a ocorrência de proteção hepática contra lesões de isquemia e reperfusão em ratos pré-tratados com emulsão lipídica de isoflurano pela via IV, sendo sugerido que esse efeito possa ser mediado pelas células de Kupffer.

Na espécie suína, o uso IV de isoflurano em emulsão lipídica 10% vol/vol, foi descrito como um método seguro, não sendo evidenciadas alterações significativas no DC, na PAM e nos parâmetros ventilatórios, além de promover a diminuição do BIS. Foi ainda demonstrado que a infusão de isoflurano venoso se correlacionou com a sua fração expirada (ETISO), evidenciando a via de eliminação pelo sistema respiratório (MATHIAS *et al*, 2004).

Um estudo comparativo realizado em cães por Yang *et al* (2006) demonstrou menores tempos de indução, para a perda do reflexo palpebral e para intubação durante a indução anestésica com emulsão de isoflurano a 8% em relação à indução anestésica com

isoflurano volátil, bem como um menor volume de isoflurano necessário para a indução anestésica no grupo de animais submetido à infusão IV do anestésico.

3 OBJETIVOS

Este estudo tem por objetivo determinar a concentração expiratória final de sevoflurano (ETSEVO) e a taxa de infusão para a obtenção de plano anestésico cirúrgico com emulsão lipídica Intralip® de sevoflurano a 10% por via intravenosa em cães, além de variações hemodinâmicas e respiratórias em comparação à anestesia volátil convencional com sevoflurano na mesma espécie.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) sob o protocolo de número 08-675, sendo realizado na Unidade de Experimentação Animal (UEA) do mesmo hospital.

4.1 Animais

Foram selecionados 6 cães, provenientes do Centro de Controle de Zoonoses de Porto Alegre (CCZ), sem raça definida, machos e fêmeas, com massa corpórea entre 8,5 e 18Kg ($11,66 \pm 3,35$), previamente castrados, everminados e vacinados, considerados hígidos após exame clínico e bioquímico. Os animais eram mantidos em canis apropriados, recebendo água e ração comercial para cães *ad libitum*. Após o período de experimentação, todos os animais foram doados.

4.2 Delineamento Experimental

Após realização de tricotomia local e cateterização da veia cefálica para a infusão de solução de Ringer Lactato (RL)¹ e da artéria digital comum para a mensuração de pressão arterial e colheita de sangue para hemogasometria e da colocação de sensores para a mensuração de ECG, os cães eram submetidos à indução anestésica com propofol pela via IV. Ato contínuo, era realizada intubação orotraqueal e conectados sensores à extremidade distal do tubo orotraqueal para a monitoração de FR e mensuração das concentrações expiradas de CO₂ e sevoflurano. Procediam-se então colheitas de sangue venoso e arterial para mensurações bioquímicas e hemogasométricas basais, bem como anotações dos parâmetros fisiológicos basais obtidos através do monitor multiparamétrico S/5TM Datex-Ohmeda, GE Medical Systems (M0). Os animais eram mantidos anestesiados por 15 minutos com sevoflurano pela via inalatória para que pudesse ocorrer a estabilização do plano anestésico. A partir desse momento eram iniciados os registros das variáveis fisiológicas e as colheitas de sangue venoso e arterial a cada 30 minutos (M1, M2, M3,

¹ Ringer Lactato – Indústria Farmacêutica Texon LTDA – Viamão, RS

M4), totalizando-se um período de 120 minutos. Após esse período, os cães eram observados por 24 horas.

Os animais foram submetidos a dois tratamentos experimentais descritos a seguir:

GRUPO SEVOV (n = 6) – Os animais foram submetidos à manutenção anestésica com sevoflurano pela via inalatória por 120 minutos, recebendo infusão de RL¹.

GRUPO SEVOE (n = 6) – Os animais foram submetidos à manutenção anestésica através da infusão contínua da emulsão lipídica de sevoflurano por meio de bomba circular peristáltica, sendo interrompida a manutenção por via inalatória.

Todos os cães foram submetidos aos dois tratamentos, observando-se um intervalo de sete dias entre tratamentos, sendo cada cão considerado seu próprio controle.

Em ambos os grupos, as variáveis fisiológicas foram continuamente mensuradas através de monitor multiparamétrico, porém registradas a cada 30 minutos após o início das infusões, durante um intervalo de 120 minutos.

Ao final do período de avaliação, foi descontinuada a manutenção anestésica, observando-se a recuperação de cada animal até o reaparecimento do reflexo de deglutição, registrando-se qualquer reação adversa.

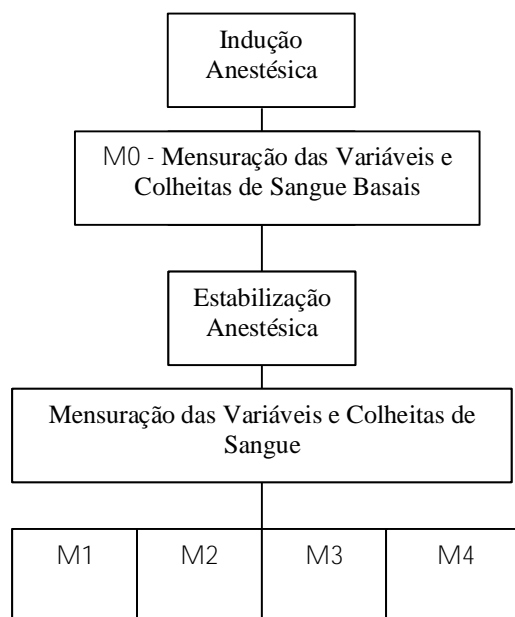


Figura 1. Representação esquemática dos momentos de preparação dos animais, estabilização anestésica, mensuração das variáveis fisiológicas e colheitas de sangue após infusão venosa de sevoflurano ou solução de ringer lactato (RL).

4.3 Grupo SEVOV

4.3.1 Preparo dos animais

Os cães eram submetidos a jejum pré-anestésico por um período de 12 horas tanto para sólidos como para líquidos.

Inicialmente era realizada tricotomia da pele sobre a veia cefálica e da pele sobre a artéria dorsal digital comum para posterior cateterização.

Era então realizada cateterização da veia cefálica com cateter 20G e iniciava-se fluidoterapia com Ringer Lactato¹ na taxa de infusão de 10ml. Kg⁻¹.h⁻¹; procedendo-se em seguida a indução anestésica com propofol 1%², IV, ao efeito. As colheitas de sangue venoso para a realização de exames bioquímicos eram obtidas a partir deste mesmo cateter por meio da utilização de torneira de três vias.

² Propovan – Cristália Produtos Químicos Farmacêutico LTDA – Itapira, SP

A intubação orotraqueal era realizada utilizando-se sonda de Murphy de tamanho compatível com o porte do animal, com auxílio de laringoscópio de lâmina reta para a visualização da epiglote. Imediatamente, a sonda era conectada ao aparelho de anestesia, e a manutenção anestésica era obtida pelo fornecimento de sevoflurano³ diluído em O₂ a 100%, por meio de vaporizador calibrado. Na extremidade cranial da sonda orotraqueal era conectado o sensor do analisador de gases expirados.

A partir desse momento, era realizada a colocação de cateter 22G na artéria digital dorsal comum, o qual era conectado ao monitor multiparamétrico para a aferição contínua das pressões sistólica, média e diastólica, além da realização das colheitas de sangue arterial para hemogasometria (Figura 2). Também eram monitorados continuamente o ECG na derivação II, através da colocação de eletrodos nas regiões axilares e faces mediais dos membros pélvicos, e saturação de hemoglobina (Hb), através da colocação de oxímetro de pulso na língua do animal (Figura 2).

Durante o período anestésico, os animais permaneciam em decúbito lateral sobre colchão térmico para a manutenção da temperatura corporal dentro dos limites fisiológicos (Figura 2).

³ Sevocris – Indústria Farmacêutica Texon LTDA – Viamão, RS

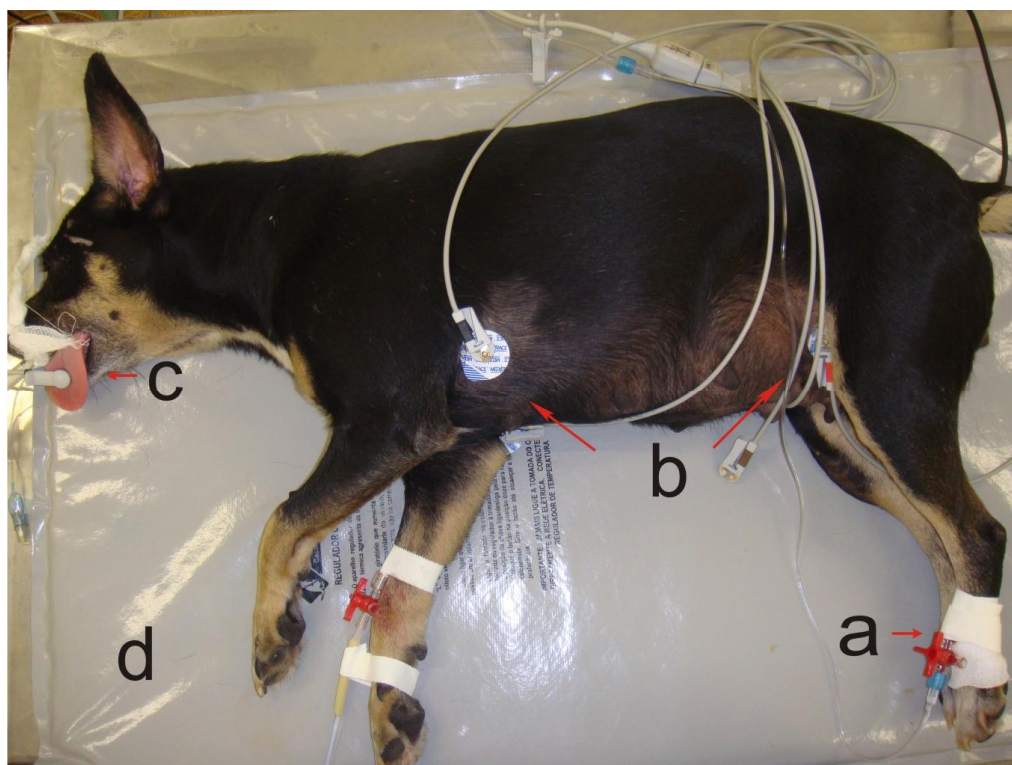


Figura 2. Cateterização da artéria digital dorsal comum para a aferição contínua das pressões sistólica, média e diastólica, além da realização das colheitas de sangue arterial para hemogasometria através de torneira de três vias (a), eletrodos para a realização de ECG (b), oxímetro de pulso para mensuração de saturação de Hb (c) e colchão térmico para aquecimento ativo do animal (d).

A concentração expirada de sevoflurano (ETSEVO, em %) ao final da expiração foi medida por meio de analisador de gases do monitor multiparamétrico OHEMEDA[®], sendo adaptado sensor para análise de gases na extremidade distal da sonda orotraqueal. Essa variável era mensurada de maneira contínua, porém era registrada a cada 30 minutos. Da mesma forma era registrada a concentração expirada de CO₂ (ETCO₂, em mmHg) (Figura 3).

A FC foi determinada através da utilização de ECG presente no monitor multiparamétrico, utilizando-se a derivação bipolar II, com uma velocidade de 25mm/s.

As pressões artérias sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM, em mmHg) foram aferidas continuamente, de maneira invasiva, através de monitor multiparamétrico (Figura 4). Para tal, o transdutor foi posicionado à altura estimada do coração e conectado ao cateter intrarterial.

Foram monitoradas continuamente a saturação de Hb (SaO_2 , em %), através de oxímetro de pulso, e a FR, através monitor de perfil respiratório.

A TR foi monitorada continuamente através de termômetro acoplado ao monitor multiparamétrico.

A partir de quinze minutos da indução anestésica foram realizadas colheitas de sangue venoso, em intervalos de 30 minutos, para a mensuração das concentrações plasmáticas de ALT (alanina-aminotransferase), AST (aspartato-aminotransferase), CK (creatinina quinase), FA (fosfatase alcalina), Uréia e GGT (gama glutamil transferase); e de sangue arterial heparinizado para a realização de hemogasometria arterial. Para tal procedimento, eram realizadas colheitas com o cuidado de evitar a presença de qualquer bolha de ar na amostra, sendo o sangue refrigerado (0 a 3°C) e encaminhado para a análise em um período inferior a trinta minutos após a colheita. Foram avaliados pH arterial, saturação arterial da oxihemoglobina (SaO_2 , em %); pressão parcial arterial de O_2 (PaO_2 , em mmHg); pressão parcial arterial de CO_2 (PaCO_2 , em mmHg); concentração arterial de bicarbonato (HCO_3^- , em mEq/L), excesso de bases (EB) e conteúdo arterial total de CO_2 (TCO_2).



Figura 3. Sensores acoplados à parte distal do tubo orotraqueal para mensurações das concentrações expiradas de sevoflurano (ETSEVO) e CO_2 (ETCO₂).

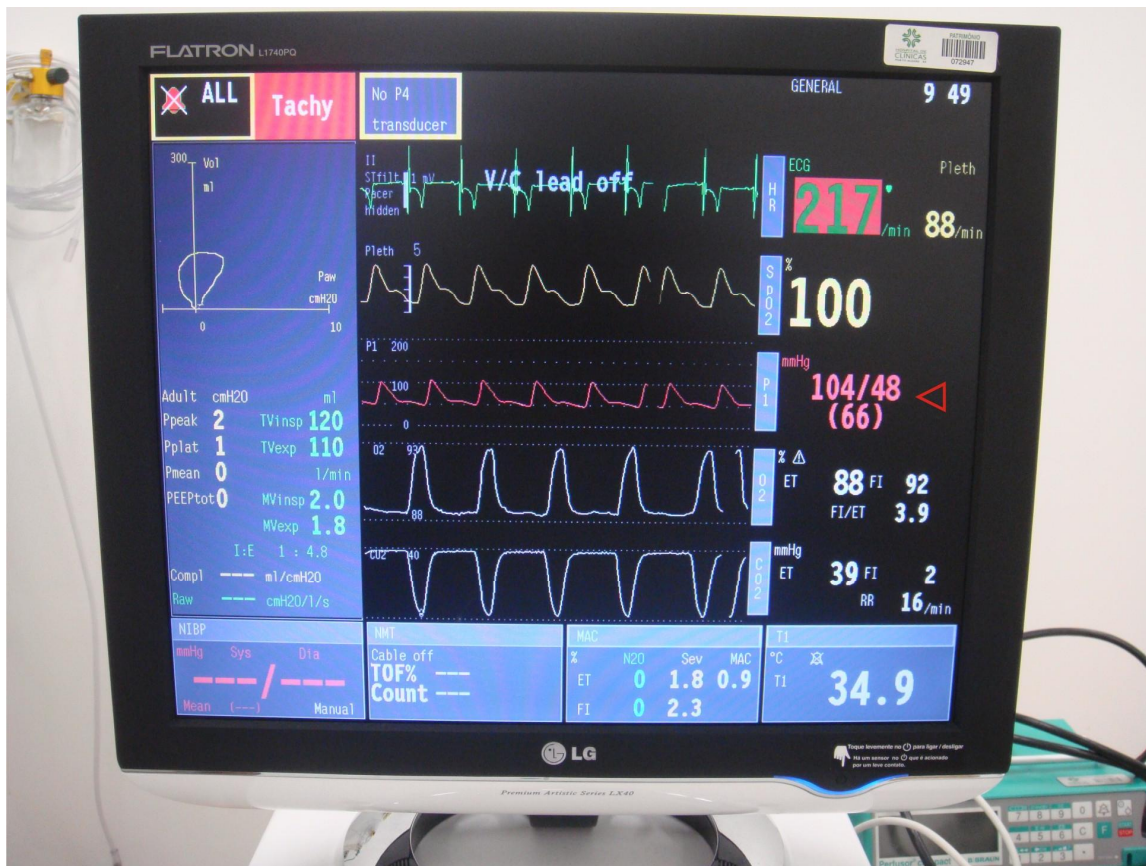


Figura 4. Monitor multiparamétrico utilizado para a monitoração das variáveis fisiológicas. Especial atenção para os dados referentes às pressões arteriais sistólica, média e diastólica.

4.4 Grupo SEVOE

4.4.1 Preparo dos animais

Inicialmente era realizada a tricotomia das regiões frontal e zigomática para a colocação dos eletrodos de mensuração de índice biespectral (BIS), conforme Guerrero e Nunes (2003) (Figura 5).

Os animais eram preparados da mesma maneira como descrito para o grupo SEVOV.



Figura 5. Tricotomia da região frontal e posicionamento do eletrodo utilizado para a monitoração do índice bispectral (BIS).

4.4.2 Variáveis mensuradas

Foram monitoradas as mesmas variáveis descritas para o tratamento SEVOV, além da monitoração do BIS.

4.4.3 Determinação da taxa de infusão intravenosa de sevoflurano em emulsão lipídica

Após preparo dos animais conforme descrito, os mesmos eram submetidos à infusão intravenosa de sevoflurano em emulsão a 10% por meio de bomba de infusão circular

peristáltica, observando-se um intervalo de 15 minutos para que fosse obtida a estabilização anestésica dos pacientes.

Os animais eram mantidos sob ventilação espontânea, sendo fornecido O₂ a 100% em circuito anestésico com reinalação parcial de gases, com fluxo de 60ml.Kg⁻¹.min⁻¹.

A taxa de infusão era regulada para que os animais não demonstrassem reações aversivas ao estímulo nociceptivo de pinçamento da base da cauda com pinça de Maggyl. O pinçamento era realizado a cada 15 minutos, considerando-se como positiva a resposta aversiva e voluntária dos cães, como vocalização e movimentação dos membros.

Foi realizada a monitoração através de BIS, considerando-se como plano anestésico um índice entre 55 e 65, conforme Guerrero e Nunes (2003). Como válidos foram considerados os índices com qualidade de sinal superior a 98 e eletromiografia abaixo de 35 (Figura 6).

Foi utilizado sevoflurano em emulsão lipídica (Intralipid[®]) a 10%, fornecido pela Crsitália Produtos Químicos Farmacêuticos. O produto era acondicionado em frascos-ampolas de 10ml cada, sendo resfriado a temperaturas menores que 20°C, para que não ocorresse inversão de fases (CANNON *et al*, 2008). No momento da utilização, o conteúdo dos frascos era colocado em um frasco estéril vazio, o qual era acoplado ao equipo da bomba de infusão peristáltica, sendo periodicamente agitado a fim de que se evitasse a separação de fases da emulsão.

A taxa de infusão foi determinada para que 50% dos animais não demonstrassem reação aversiva ao estímulo doloroso (pinçamento da cauda), buscando-se ainda manter o valor de BIS entre 55 e 65.

Sempre que ocorria superficialização do plano anestésico, a taxa de infusão era reajustada, observando-se um período de 15 minutos para a estabilização do plano anestésico. A taxa de infusão obtida foi de 0,3ml.Kg⁻¹.h⁻¹ (SCHROEDER *et al*, 2008).



Figura 6. Monitor de índice bispectral (BIS), evidenciando o índice BIS (a), índice de qualidade de sinal (b) e eletromiografia (c).

4.4.4 Determinação da concentração expiratória final de sevoflurano (ETSEVO)

No grupo SEVOE, após preparo e indução dos animais como supracitado, era iniciada a manutenção anestésica com a infusão IV de sevoflurano em emulsão lipídica a 10%.

Após o período inicial de 15 minutos para a obtenção do equilíbrio anestésico, os animais eram submetidos ao clampeamento da base da cauda com pinça de Maggyl a cada 15 minutos, considerando-se como resposta positiva o comportamento aversivo voluntário em relação ao estímulo doloroso.

Sempre que a resposta era negativa, realizava-se a diminuição de 10% na taxa de infusão do anestésico em emulsão, aguardando-se mais uma vez por um período de 15 minutos, para que ocorresse equilíbrio anestésico antes de um novo estímulo nociceptivo.

No momento do pinçamento da cauda, era registrada a ETSEVO (em %) mensurada a partir do sensor conectado a extremidade distal do tubo orotraqueal, utilizando-se para tal o monitor multiparamétrico, conforme descrito por Quasha *et al* (1980).

4.5 Análise Estatística

Os dados obtidos pela mensuração das variáveis foram submetidos a análises estatísticas, sendo as diferenças consideradas significativas quando $p \leq 0,05$ (MONTIANI-FERREIRA *et al*, 2004).

Na detecção de diferenças entre os tratamentos e entre os diferentes momentos dentro de cada tratamento, utilizou-se análise de variância de medidas repetidas (ANOVA de medidas repetidas), seguido do teste de Bonferroni quando necessário.

5 RESULTADOS

5.1 Efeito da Infusão Intravenosa de Emulsão de Sevoflurano nas Variáveis Fisiológicas em Cães

5.1.1 Variáveis fisiológicas mensuradas

Concentração expirada de sevoflurano (ETSEVO)

As análises dessa variável evidenciaram que o grupo SEVOE apresentou valores médios significativamente menores de ETSEVO nos momentos M1, M2, M3 e M4 em relação ao grupo SEVOV. Também foi demonstrada diferença significativa entre os momentos M2 e M4 para o grupo SEVOE (Tabela 2 e Figura 7).

Tabela 2 – Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração expirada de sevoflurano (ETSEVO), em %, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x}) (DP)	0,00 0,000	0,610* 0,0678	0,633* 0,1033	0,50* 0,096	0,383* 0,0753
SEVOV (n = 6)	(\bar{x}) (DP)	0,00 0,000	2,350 0,0548	2,317 0,0753	2,350 0,1049	2,350 0,1049

*Diferença estatisticamente significativa em comparação ao grupo SEVOV. ($p \leq 0,05$, ANOVA de medidas repetidas seguida de teste de Bonferroni).

Diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo M4. ($p \leq 0,05$, teste de Bonferroni).

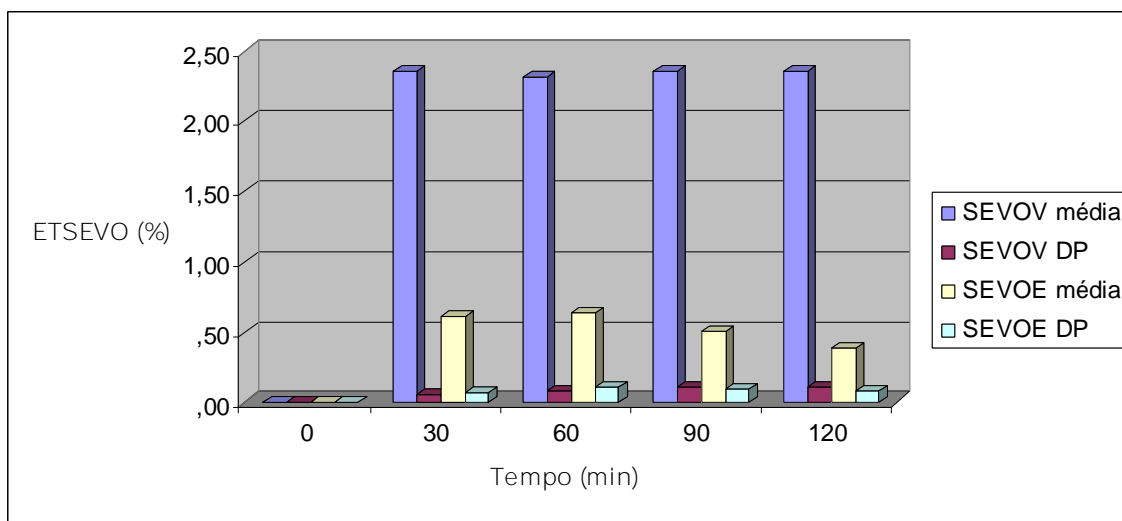


Figura 7 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração expirada de sevoflurano (ETSEVO) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Temperatura Retal (TR)

As análises dessa variável não demonstraram alterações estatísticas significativas ao longo do tempo ou entre os grupos (Tabela 3 e Figura 8).

Tabela 3 – Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da temperatura retal (TR), em graus Celsius, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	37,867	37,233	37,517	37,150	37,017
	(DP)	0,2066	0,3141	0,4119	0,5541	0,2483
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	37,93	37,283	37,517	37,050	37,167
	(DP)	0,163	0,2714	0,4997	0,4889	0,0516

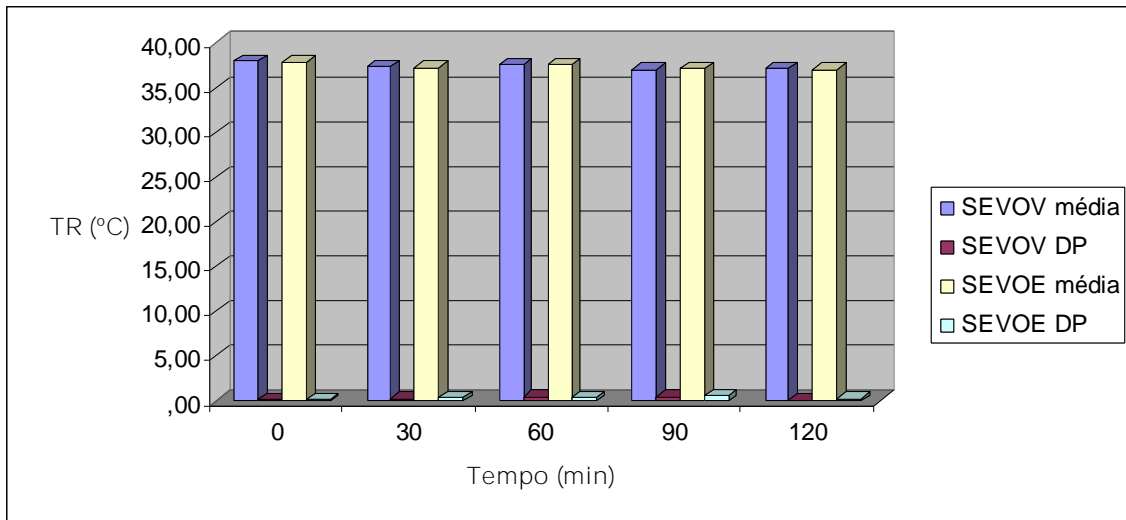


Figura 8 – Representação gráfica dos valores das médias (M) e desvios-padrão (DP) da temperatura retal (TR) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Frequência cardíaca (FC)

A FC manteve-se estável nos dois grupos durante todo o período de anestesia, não havendo diferenças significativas nas médias entre os tempos ou entres os grupos (Tabela 4 e Figura 9).

Pressões artérias sistólica, diastólica e média (PAS, PAD, PAM)

As análises estatísticas dessas variáveis demonstraram que não houve diferença significativa nas médias das PAS, PAD e PAM entre os grupos. Foram demonstradas diferenças significativas entre as médias a PAD nos momentos M2 e M4 em relação ao momento M0 em ambos os grupos (Tabelas 5, 6, 7 e Figuras 10, 11, 12).

Tabela 4 – Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da frequência cardíaca (FC) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	104,50	98,50	98,17	101,67	97,50
	(DP)	10,950	5,010	1,722	10,191	2,429
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	115,50	97,17	97,50	97,00	97,50
	(DP)	15,123	2,317	2,429	2,098	2,429

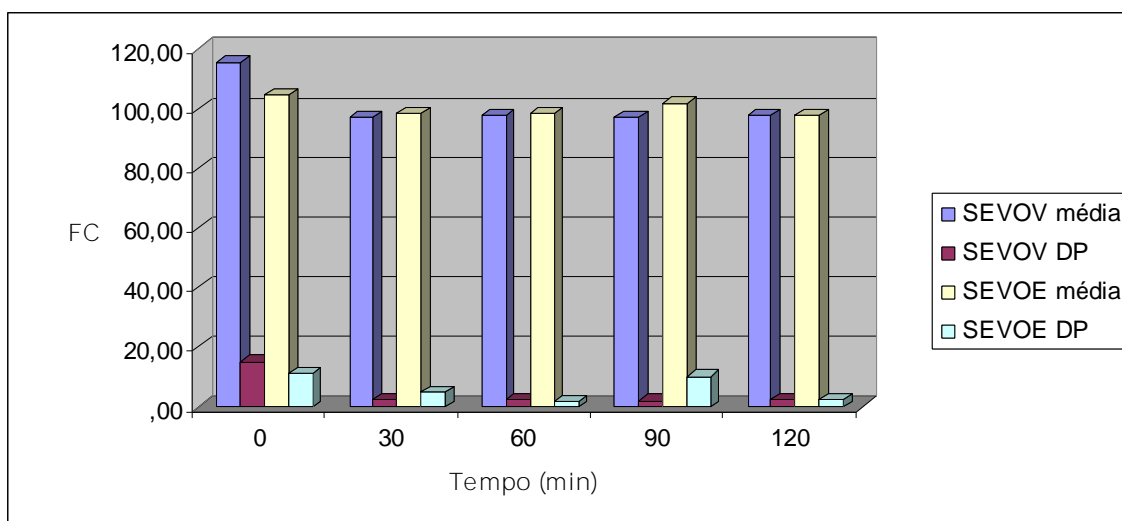


Figura 9 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da frequência cardíaca (FC) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 5 – Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	92,67	99,67	110,83	101,50	112,00
	(DP)	33,566	30,237	24,547	26,387	26,260
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	105,00	96,83	94,00	92,67	93,67
	(DP)	25,108	10,907	15,179	3,615	14,501

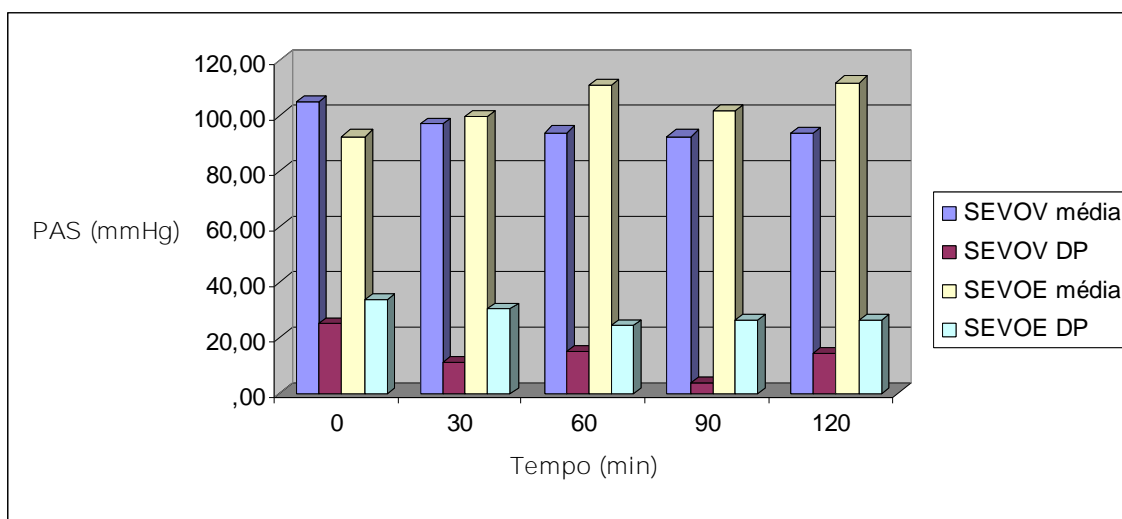


Figura 10 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão arterial sistólica (PAS) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 6 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE	(\bar{x})	76,33	54,17	50,00*	57,33	44,00*
(n = 6)	(DP)	16,096	5,345	12,247	7,339	6,132
SEVOV	(\bar{x})	76,17	54,17	50,00*	57,33	43,33*
(n = 6)	(DP)	10,572	5,345	12,247	7,339	4,320

*Diferença significativa em relação ao momento M1. ($p \leq 0,05$, teste de Bonferroni).

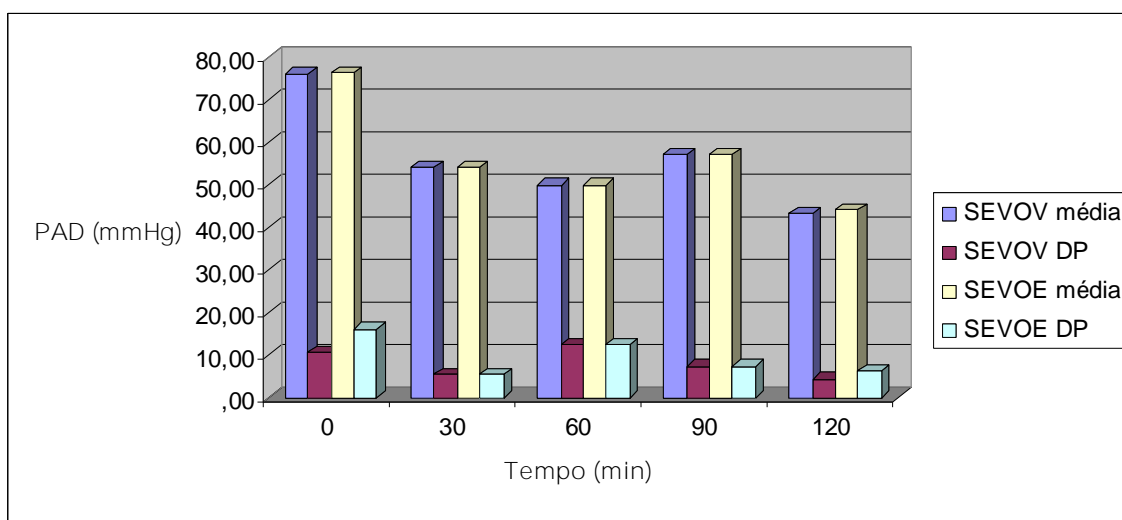


Figura 11 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão arterial diastólica (PAD) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 7 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios padrão (DP) da pressão arterial média (PAM), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE	(\bar{x})	92,67	99,67	110,83	101,50	112,00
(n = 6)	(DP)	33,566	30,237	24,547	26,387	26,260
SEVOV	(\bar{x})	98,33	96,83	94,00	92,67	93,67
(n = 6)	(DP)	19,623	10,907	15,179	3,615	14,501

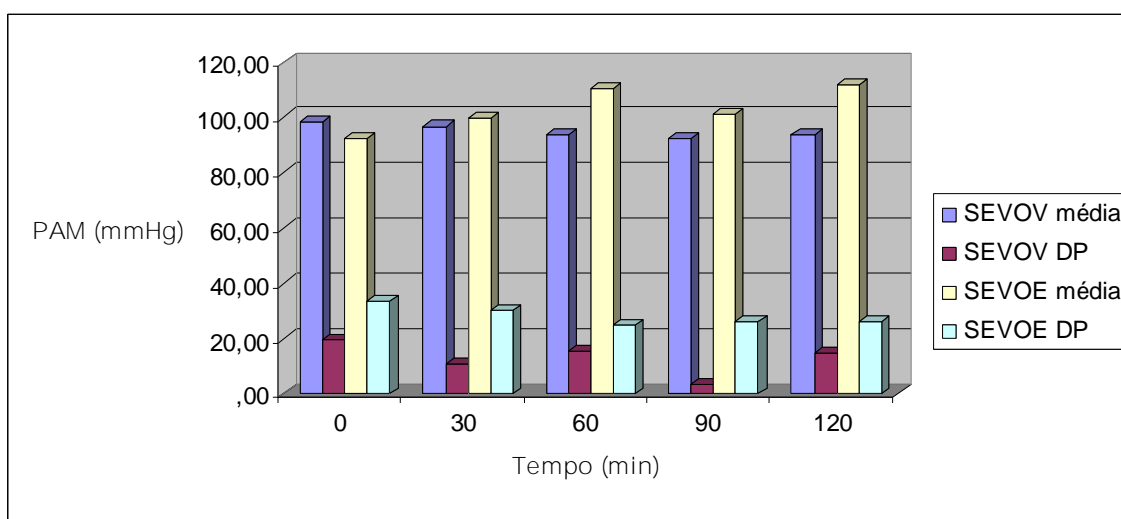


Figura 12 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão arterial média (PAM) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Frequência respiratória (FR)

A FR manteve-se estável nos dois grupos durante todo o período de anestesia, não havendo diferenças significativas nas médias entre os tempos ou entres os grupos (Tabela 8 e Figura 13).

Saturação arterial de oxihemoglobina (SaO_2)

A SaO_2 manteve-se estável nos dois grupos durante todo o período de anestesia, não havendo diferenças significativas nas médias entre os tempos ou entre os grupos (Tabela 9 e Figura 14).

Pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2)

A PaO_2 manteve-se estável nos dois grupos durante todo o período de anestesia, não havendo diferenças significativas nas médias entre os tempos. Houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 10 e Figura 15).

Concentração expirada de CO_2 (ETCO_2)

A ETCO_2 manteve-se estável nos dois grupos durante todo o período de anestesia, não havendo diferenças significativas nas médias entre os tempos ou entre os grupos (Tabela 11 e Figura 16).

Pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2)

A análise estatística da PaCO_2 não demonstrou diferenças significativas nas médias ao longo do tempo ou entre os grupos testados (Tabela 12 e Figura 17).

Conteúdo total de gás carbônico (TCO_2)

A TCO_2 manteve-se estável durante todo o período de anestesia para o grupo SEVOV, mas foi evidenciada diferença significativa nas médias entre os momentos M2, M3 e M4 em relação ao momento M1 para o grupo SEVOE. Não houve diferenças significativas nas médias entre os grupos (Tabela 13 e Figura 18).

Tabela 8 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da frequência respiratória (FR) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	22,50	18,17	17,00	18,00	16,83
	(DP)	8,167	2,714	2,530	2,530	2,714
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	14,33	16,67	15,50	16,33	13,83
	(DP)	3,445	2,066	1,871	1,033	5,193

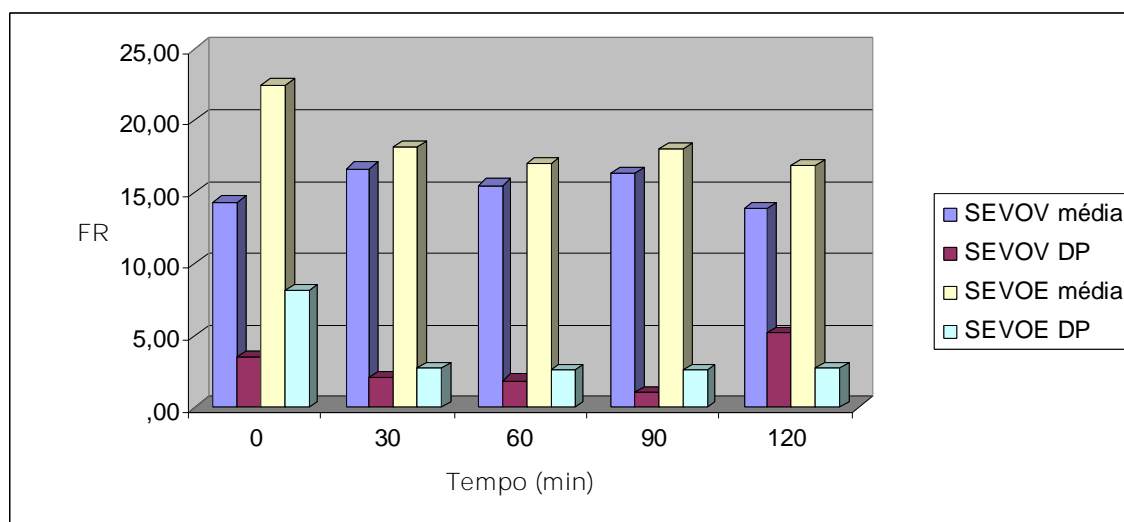


Figura 13 - Representação gráfica das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da frequência respiratória (FR) observadas em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 9 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO₂), em %, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	97,00	95,50	97,00	97,00	97,50
	(DP)	2,366	0,837	2,608	2,098	2,429
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	98,50	97,00	97,50	97,00	97,50
	(DP)	1,975	2,098	2,429	2,098	2,429

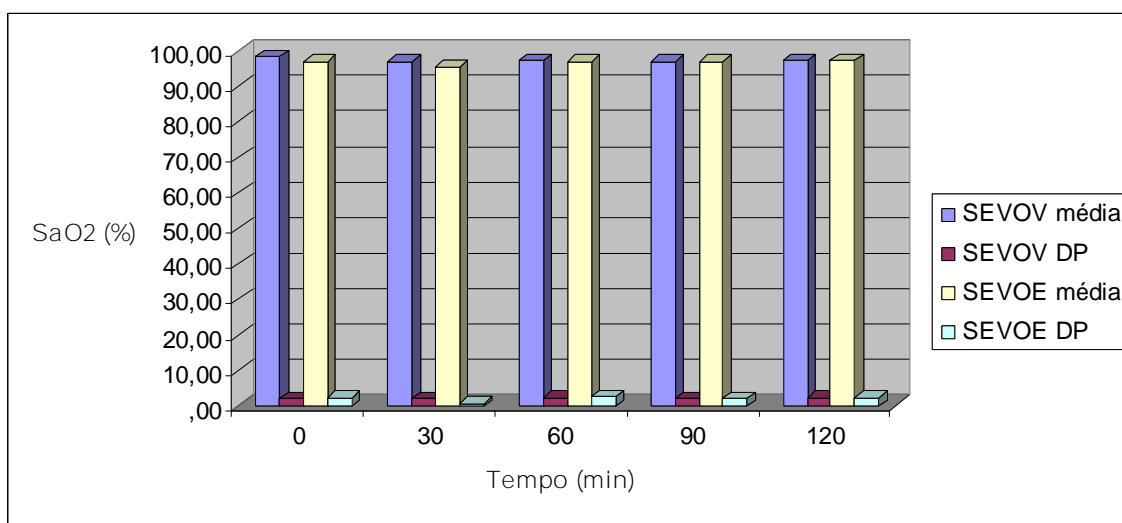


Figura 14 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da saturação arterial de oxihemoglobina (SaO₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 10 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	438,567	453,133	467,533	475,533	405,300
	(DP)	58,5946	90,0638	86,2580	120,3244	126,2256
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	504,233	562,23	535,067	534,30	550,10
	(DP)	38,8954	29,894	31,3336	54,731	28,079

Diferença significativa em relação ao grupo SEVOV. ($p \leq 0,05$, ANOVA de medidas repetidas)

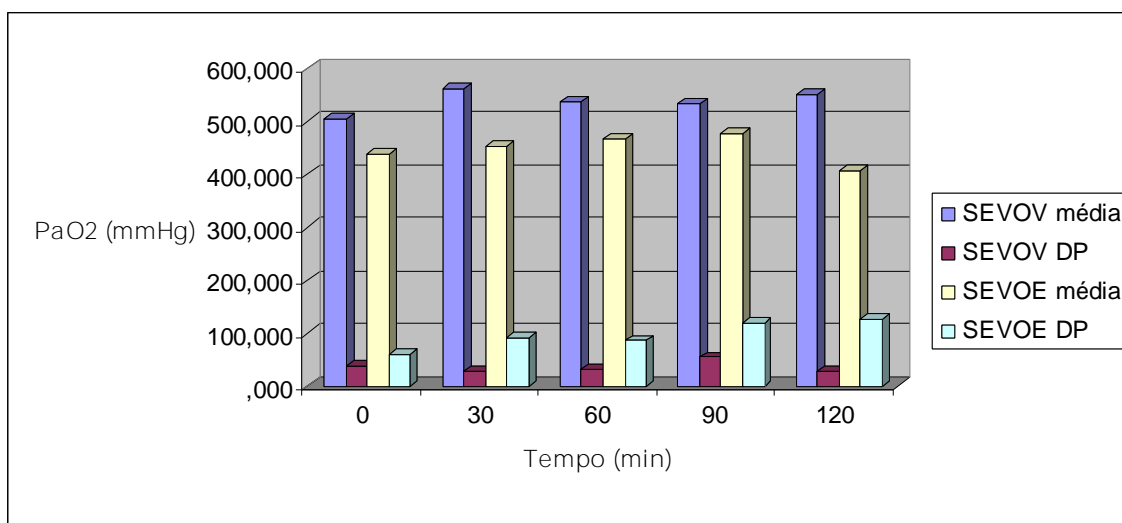


Figura 15 - Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão parcial arterial de O₂ (PaO₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 11 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração expirada de CO₂ (ETCO₂), em %, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	43,50	42,33	37,83	44,00	37,83
	(DP)	3,564	5,854	6,210	7,321	6,210
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	42,17	41,67	39,50	44,00	41,17
	(DP)	1,941	3,327	3,987	7,321	5,154

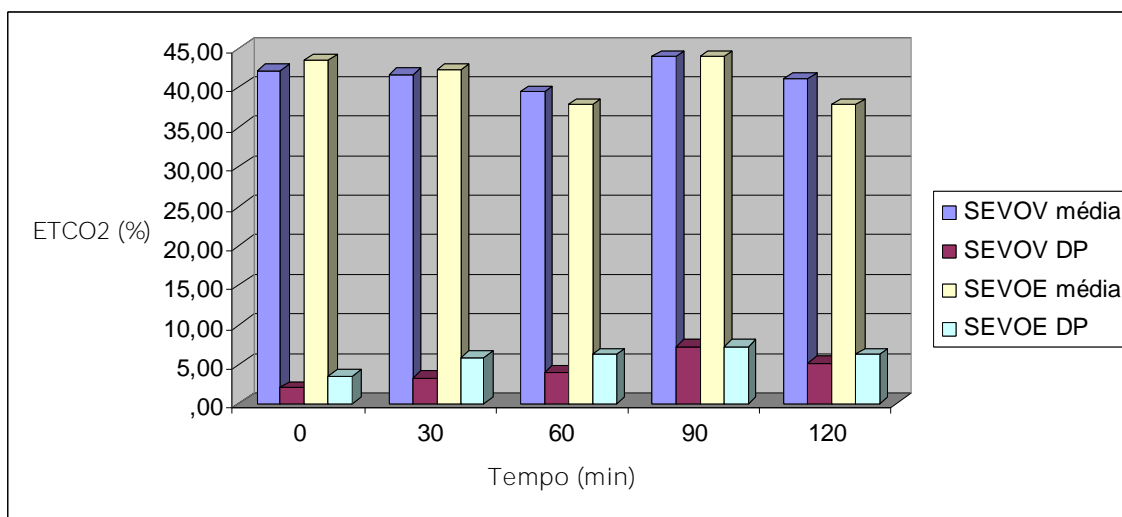


Figura 16 - Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração expirada de CO₂ (ETCO₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 12 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO₂), em mmHg, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE	(\bar{x})	52,600	54,700	54,233	52,100	50,267
(n = 6)	(DP)	6,0425	11,9221	13,6954	11,5686	14,7947
SEVOV	(\bar{x})	44,967	40,467	40,867	42,967	42,967
(n = 6)	(DP)	1,7259	0,9564	1,5706	1,0172	1,0172

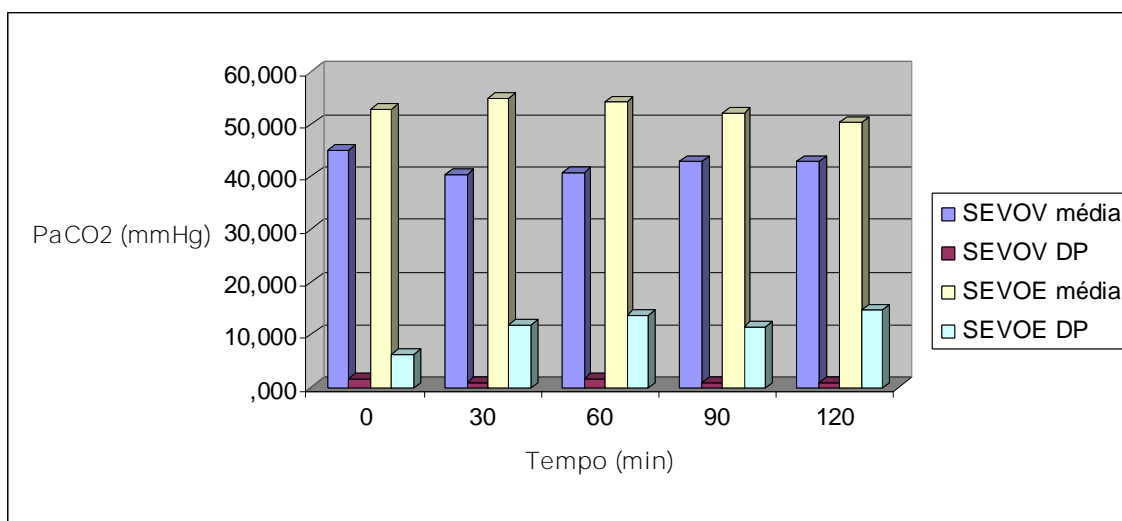


Figura 17 - Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da pressão parcial arterial de CO₂ (PaCO₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 13 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) do conteúdo total de gás carbônico (TCO₂) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE	(\bar{x})	27,433*	21,033	23,533	23,100	22,167
(n = 6)	(DP)	1,4459	3,1728	2,9139	1,4778	1,2785
SEVOV	(\bar{x})	24,000	24,533	24,27	24,633	24,633
(n = 6)	(DP)	0,8626	0,5820	0,781	0,1033	0,1033

* Diferença significativa em relação aos momentos M1, M2, M3 e M4 no grupo SEVOE. ($p \leq 0,05$, teste de Bonferroni).

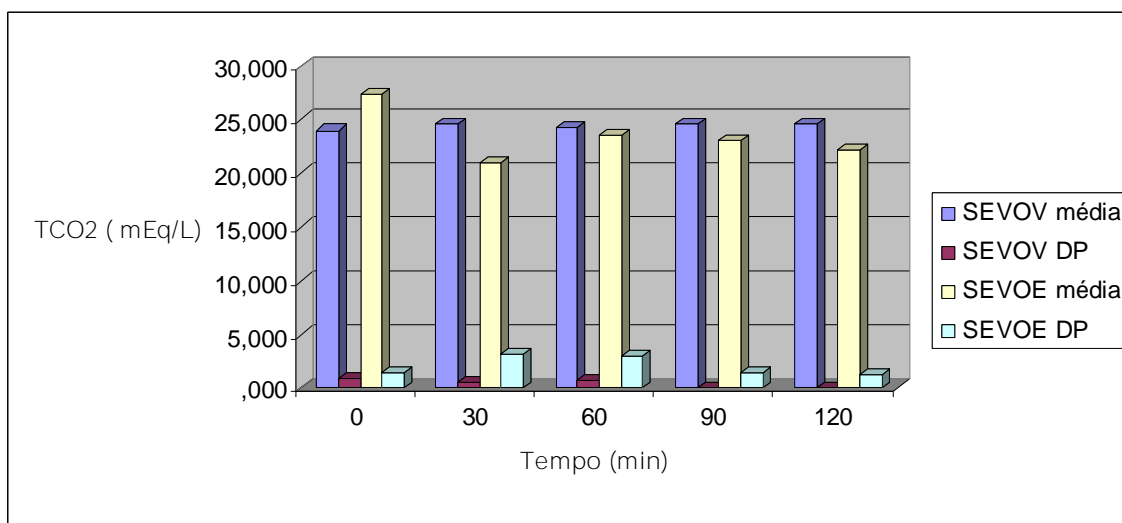


Figura 18 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) do conteúdo arterial total de CO₂ (TCO₂) nos grupos SEVOE e SEVOV.

pH arterial (pH)

A análise dessa variável demonstrou diferenças significativas nas médias entre os grupos, mas não ao longo do tempo (Tabela 14 e Figura 19).

Concentração arterial de HCO_3^- (HCO_3^-)

A análise estatística da HCO_3^- não demonstrou diferenças significativas nas médias entre os grupos testados. Houve diferença significativa da média do momento M0 em relação aos momentos M1, M2, M3 e M4 para o grupo SEVOE (Tabela 15 e Figura 20).

Excesso de bases (EB)

A análise estatística do EB demonstrou diferenças significativas nas médias entre os grupos testados e dos tempos M1 em ambos os grupos em relação aos demais tempos (Tabela 16 e Figura 21).

Tabela 14 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) do pH arterial (pH) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE	(\bar{x})	7,31067	7,1700	7,23633	7,24233	7,23933
(n = 6)	(DP)	0,029084	0,08800	0,083313	0,081860	0,115122
SEVOV	(\bar{x})	7,31967	7,37800	7,36833	7,3540	7,3537
(n = 6)	(DP)	0,001366	0,019980	0,005820	0,01203	0,01067

Diferença significativa em relação ao grupo SEVOV. ($p \leq 0,05$, ANOVA de medidas repetidas, seguida de teste de Bonferroni).

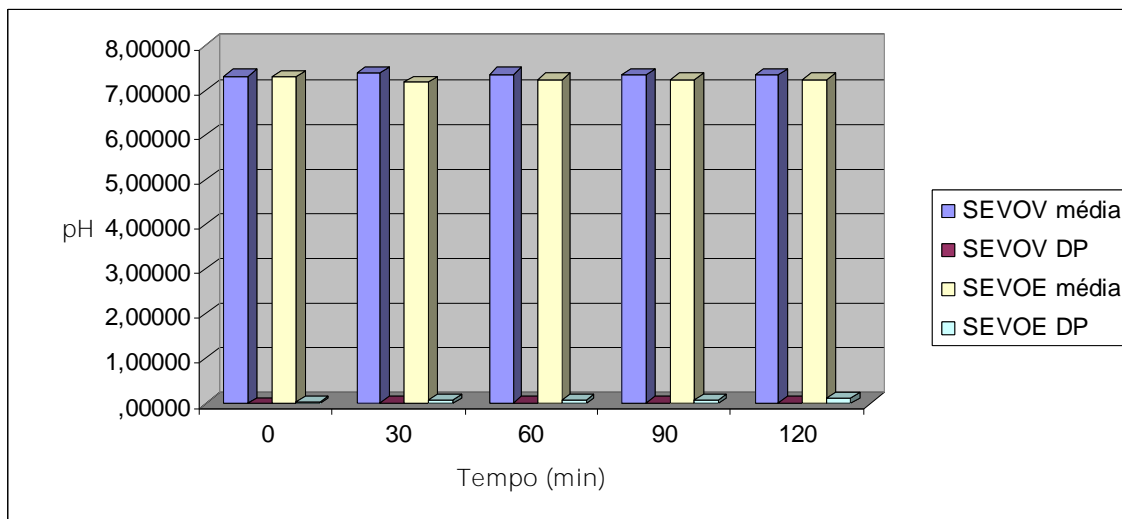


Figura 19 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) do pH nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 15 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração arterial de HCO_3^- (HCO_3^-), em mEq/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	25,800	19,333*	21,767*	21,47*	20,633*
	(DP)	1,3176	3,0885	2,8232	1,167	1,1325
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	22,633	23,300	23,033	22,933	22,867
	(DP)	0,8116	0,5367	0,7448	0,6470	0,6772

* Diferença significativa do momento M1 em relação aos momentos M2, M3, M4 e M5 para o grupo SEVOE. ($p \leq 0,05$, teste de Bonferroni).

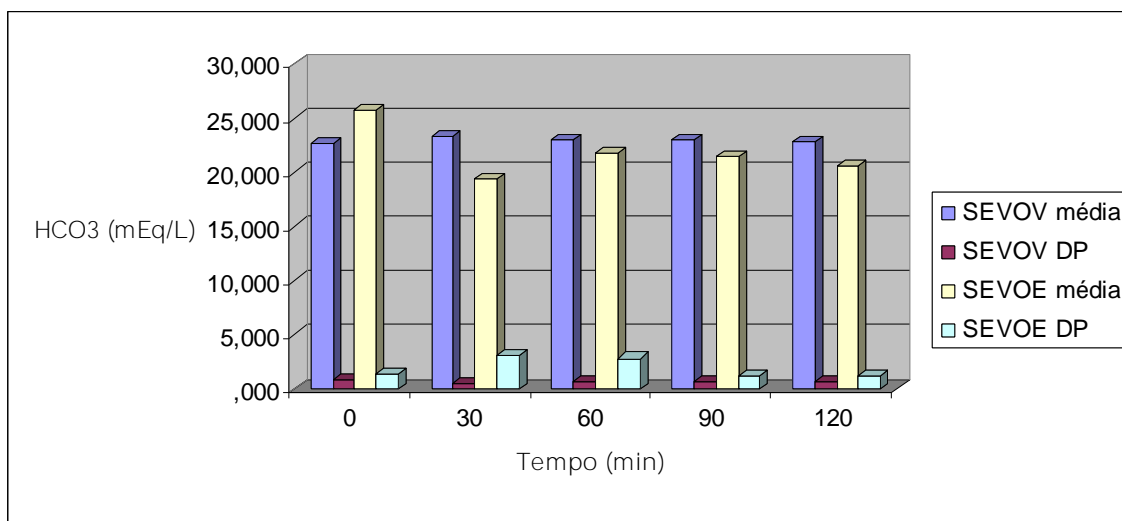


Figura 20 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração arterial de HCO_3^- (HCO_3^-) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 16 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) de excesso de bases (EB) em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	-1,267	-9,433 *	-6,433	-6,267	-6,700
	(DP)	0,5086	3,5892	2,7890	1,3456	2,9651
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	-3,567	-1,700*	-2,167	-2,567	-2,467
	(DP)	0,5750	0,9077	0,5680	0,2733	0,2733

Diferença significativa em relação ao grupo SEVOV ($p \leq 0,05$, ANOVA de medidas repetidas, seguido de teste de Bonferroni).

* Diferença significativa em relação aos demais tempos ($p \leq 0,05$, teste de Bonferroni).

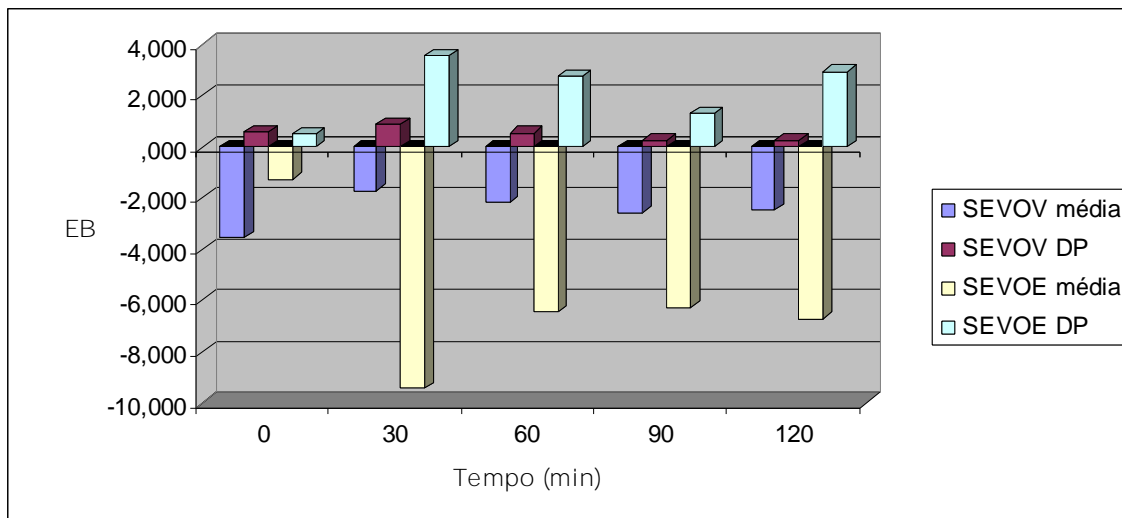


Figura 21 – Representação gráfica dos valores das médias (M) e desvios-padrão (DP) de excesso de base (EB) nos grupos SEVOE e SEVOV.

5.1.2 Variáveis Bioquímicas Mensuradas

Alanina-aminotransferase (ALT)

A análise estatística da ALT não demonstrou diferenças significativas nas médias ao longo do tempo ou entre os grupos testados (Tabela 17 e Figura 22).

Aspartato-aminotransferase (AST)

A análise estatística da AST não demonstrou diferenças significativas nas médias ao longo do tempo ou entre os grupos testados (Tabela 18 e Figura 23).

Creatinina quinase (CK)

A análise estatística dessa variável indicou diferença significativa nas médias entre os grupos SEVOV e SEVOE, não demonstrando variação ao longo do tempo (Tabela 19 e Figura 24).

Uréia

A análise estatística da GGT não demonstrou diferenças significativas nas médias ao longo do tempo ou entre os grupos testados (Tabela 20 e Figura 25).

Gama glutamil transferase (GGT)

A análise estatística da GGT não demonstrou diferenças significativas nas médias ao longo do tempo ou entre os grupos testados (Tabela 21 e Figura 26).

Tabela 17 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de alanina-aminotransferase (ALT), em UI/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	25,150	22,483	22,250	22,350	22,20
	(DP)	6,3893	9,8250	9,5707	8,5355	9,529
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	25,783	28,450	29,617	30,08	30,833
	(DP)	4,3774	12,1949	11,5648	12,057	12,5760

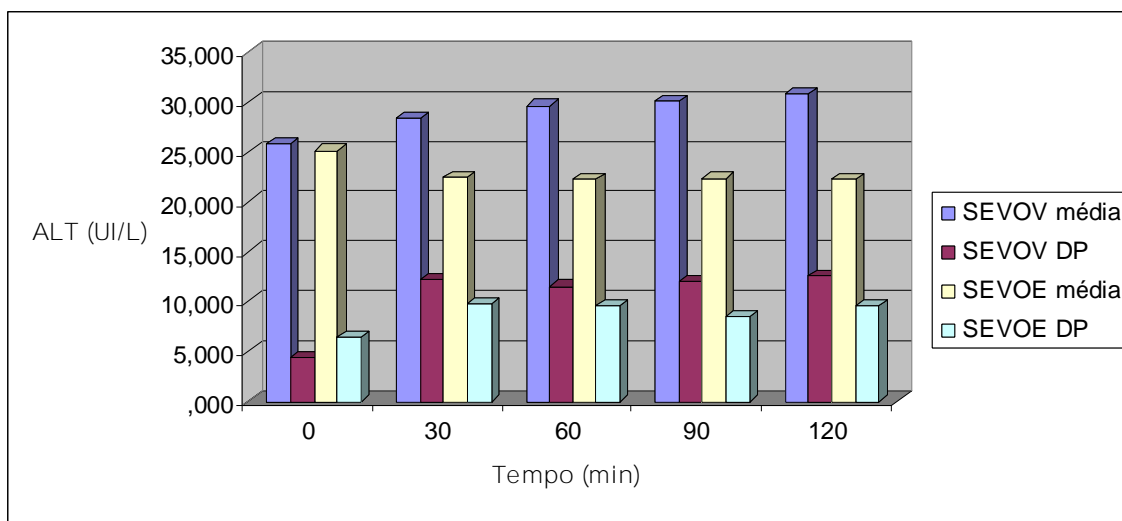


Figura 22 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de alanina-aminotransferase (ALT) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 18 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de aspartato-aminotransferase (AST), em UI/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	17,77	17,350	16,633	17,300	17,950
	(DP)	5,202	4,9375	4,6650	4,4272	3,8130
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	23,033	20,467	18,267	18,367	19,350
	(DP)	1,9876	3,0078	6,1069	5,0015	4,6173

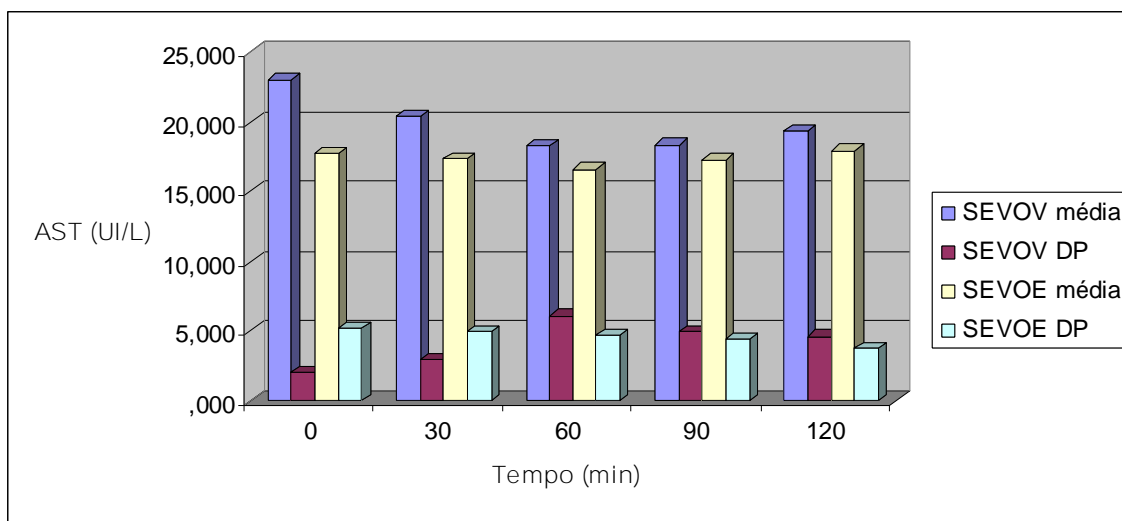


Figura 23 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de aspartato-aminotransferase (AST) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 19 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de creatinina quinase (CK), em UI/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	142,83	78,67	92,50	120,33	216,33
	(DP)	55,029	21,144	16,574	36,258	107,318
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	99,33	97,50	96,67	87,33	91,33
	(DP)	10,289	9,545	13,322	16,281	18,896

Diferença significativa em relação ao grupo SEVOV ($p \leq 0,05$, teste de Bonferroni).

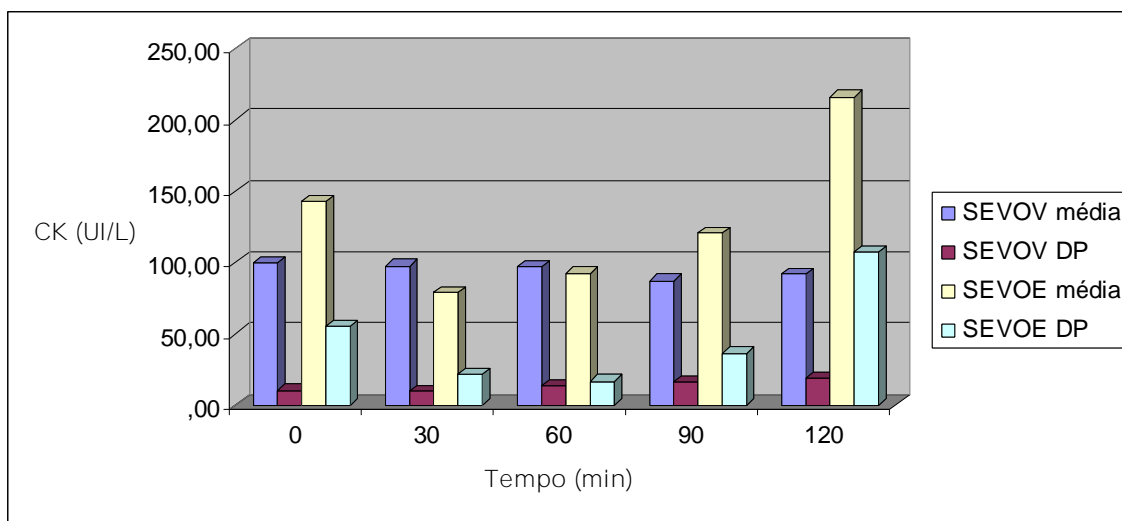


Figura 24 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de creatinina-cinase (CK) nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 20 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de uréia, em mg/dL, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	39,00	36,50	38,33	39,67	38,00
	(DP)	24,356	23,193	22,914	23,475	21,872
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	35,33	33,33	33,50	32,33	32,00
	(DP)	11,343	8,914	9,247	6,743	6,512

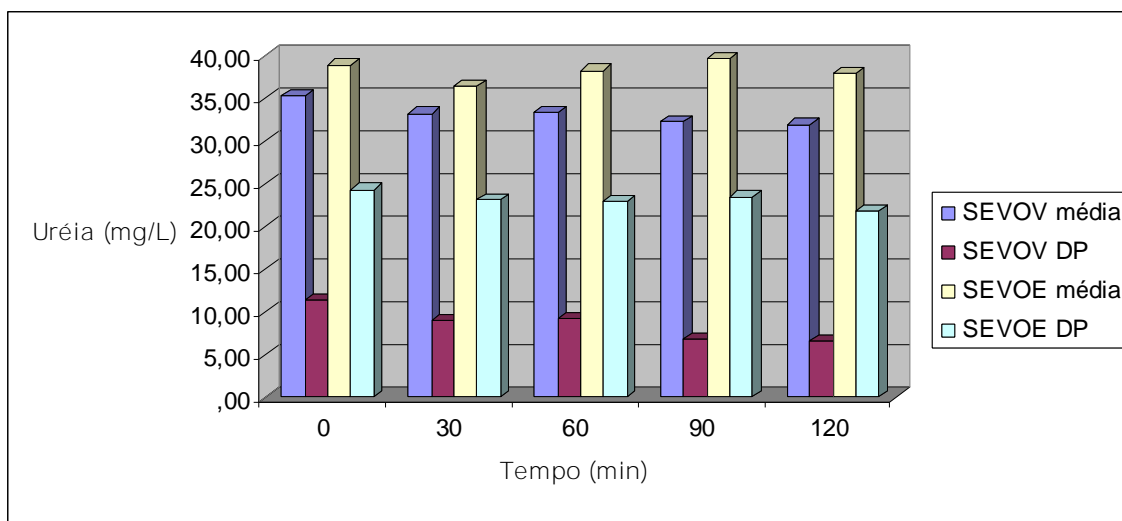


Figura 25 – Representação gráfica dos valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de uréia nos grupos SEVOE e SEVOV.

Tabela 21 - Valores de médias (\bar{x}) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de gama glutamil transferase (GGT), em UI/L, em cães submetidos à anestesia geral com sevoflurano nos grupos SEVOE e SEVOV, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4.

Grupos		M0	M1	M2	M3	M4
SEVOE (n = 6)	(\bar{x})	3,267	3,217	3,350	3,383	3,283
	(DP)	0,3077	0,3061	0,4037	0,3189	0,2787
SEVOV (n = 6)	(\bar{x})	3,217	3,100	3,083	3,100	3,133
	(DP)	0,3971	0,3847	0,3869	0,3521	0,2582

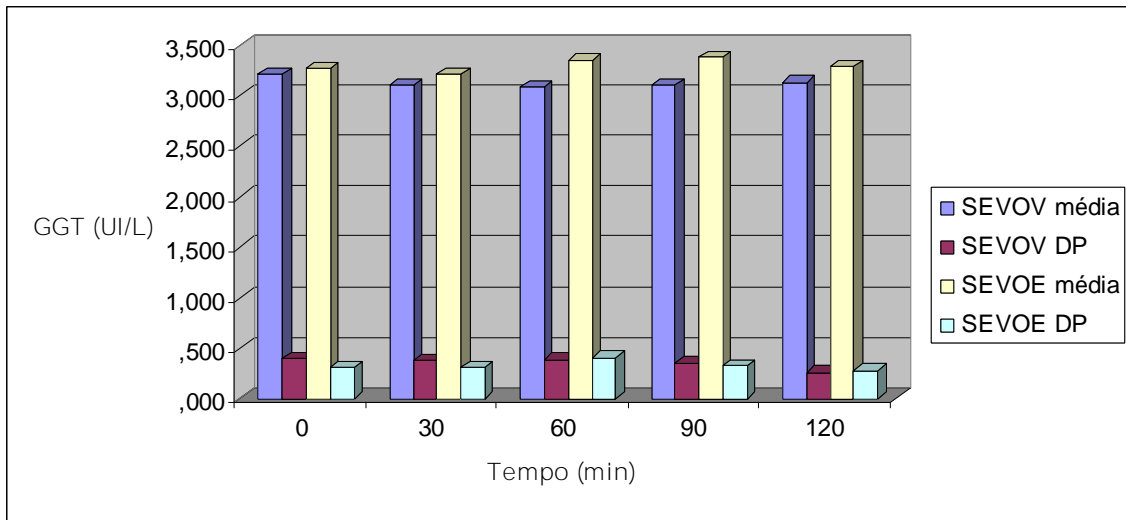


Figura 26 – Representação gráfica dos valores das médias (M) e desvios-padrão (DP) da concentração sérica de aspartato-aminotransferase (AST) nos grupos SEVOE e SEVOV.

6 DISCUSSÃO

Para determinação da taxa de infusão do anestésico emulsificado foram utilizadas técnicas para a averiguação do estado de hipnose e da ausência de respostas autonômicas frente a estímulos nocivos apresentadas pelos animais testados, sendo estes fatores admitidos como determinantes da profundidade anestésica (MARCH & MUIR, 2005; NATALINI, 2007; TRANQUILLI *et al*, 2007).

Dessa maneira, associou-se à determinação da ausência de resposta ao estímulo nocivo (pinçamento da cauda), como indicativo do plano anestésico, o estado de hipnose, sendo este determinado através da monitoração do BIS durante a administração IV de sevoflurano³ em emulsão. O BIS foi inicialmente idealizado para avaliar o nível de hipnose em humanos, sendo registrado como um número puro que varia de 0 a 100, apresentando-se inversamente proporcional ao grau de hipnose e diretamente proporcional à atividade cortical (MARCH & MUIR, 2005).

Apesar de a validação do BIS como ferramenta para a monitoração do plano anestésico em animais ainda ser controversa, diversos trabalhos demonstraram claramente a relação inversa do índice de BIS com a concentração expirada de agentes halogenados (GREENE *et al*, 2002; MATHIAS *et al*, 2004; YANG *et al*, 2006; ALMEIDA, 2008). Guerrero e Nunes (2003) admitiram em estudo experimental que valores médios de BIS entre 55 e 65 eram consistentes com o plano anestésico para cirurgia. Portanto, neste estudo, considerou-se a taxa de infusão IV de sevoflurano em emulsão lipídica apropriada para a manutenção do plano para anestesia cirúrgica quando os valores de BIS encontravam-se dentro da referida variação.

Com base no trabalho desenvolvido por Schroeder *et al* (2008), utilizou-se inicialmente a taxa de infusão de $0,3\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, em bomba de infusão peristáltica circular, visando-se manter a variação do BIS entre 55 e 65, além de observar-se a ausência de respostas aversivas frente ao pinçamento da cauda.

Ainda no que se refere à determinação do plano anestésico obtido através da administração do fármaco emulsificado, não foi objetivo deste trabalho determinar a CAM para o mesmo, muito embora tenha sido demonstrada a eliminação do agente através dos pulmões quando este foi administrado pela via intravenosa (BIBER *et al*, 1984). Yamauchi *et al* (2003) demonstraram a supressão da transmissão sensorial em nível medular através da administração de anestésicos voláteis frente a estímulos nocivos e não-nocivos, propondo como mecanismo de ação a ativação de receptores de GABA e glicina. Uma vez que os anestésicos voláteis causam depressão dos neurônios motores espinhais, a imobilidade pode ser uma consequência deste fator, sem que necessariamente ocorra depressão cortical (RAMPIL & KING, 1996). Além disso, estudos que objetivaram a determinação da CAM para halogenados emulsificados demonstraram que a fração alveolar após a administração IV foi menor do que a obtida após a administração pela via inalatória, apesar de as pressões parciais arteriais terem sido muito próximas. Sendo assim, ao utilizar-se a CAM como método de comparação entre as vias inalatória e intravenosa, os planos anestésicos desta última seriam superestimados (MUSSEY *et al*, 1999; YANG *et al*, 2006). Por essa razão a CAM foi refutada como meio para a mensuração do plano anestésico a partir da infusão IV do anestésico emulsificado.

Tendo como base a relação entre a pequena massa (cerca de 10% da massa corporal) e o intenso fluxo sanguíneo de tecidos como cérebro, rins, sistema porta hepático e coração (75% do débito cardíaco), Tranquilli *et al* (2007) admitiram que um período de 10 a 15 minutos seria suficiente para o estado de equilíbrio entre as pressões parciais dos anestésicos voláteis entre alvéolos, sangue e tecidos. Corroborando com estes autores, foi determinado o período de espera de 15 minutos para que houvesse equilíbrio entre as pressões parciais do anestésico emulsificado entre o sangue e o tecido cerebral sempre que fosse necessária a realização de alterações na taxa de infusão do mesmo.

No presente estudo, foram encontradas concentrações expiradas de sevoflurano significativamente mais baixas para o grupo SEVOE em comparação ao grupo SEVOV. Uma possível explicação para esse dado encontrado está no fato que o processo de emulsificação possibilita que a substância emulsificada torne-se mais solúvel no sangue em

relação ao fármaco original (GENARO, 2004), o que aumentaria o coeficiente de partição sangue-gás e dificultaria a eliminação do agente pela via pulmonar (YANG *et al*, 2006).

Contudo, foram obtidos similares planos anestésicos no grupo SEVOE e no grupo SEVOV, como pode ser comprovado pela manutenção do índice de BIS entre os valores de 55 e 65 (GUERRERO *et al*, 2003) e pela ausência de respostas voluntárias por parte dos animais frente ao estímulo nocivo nos dois grupos experimentais (TRANQUILLI *et al*, 2007; QUASHA *et al*, 1980). Desta maneira, pode-se inferir que as pressões parciais alcançadas no tecido cerebral do grupo SEVOE foram adequadas para a manutenção do plano anestésico cirúrgico, apesar das menores concentrações expiradas do anestésico verificadas neste grupo (MUSSER *et al*, 1999; YANG *et al*, 2006).

Foram encontradas frações expiradas do sevoflurano (ETSEVO) diretamente relacionadas à taxa de infusão de sevoflurano volátil no grupo SEVOV, e estas taxas relacionaram-se de maneira inversa ao valor do BIS, corroborando com o que foi evidenciado em outros estudos utilizando-se halogenados emulsificados por essa via (BIBER *et al*, 1982; BIBER *et al*, 1984; EGER & MACLEOD, 1995; MATHIAS *et al*, 2004; YANG *et al*, 2006; ALMEIDA, 2008).

O emprego de novos fármacos deve ser condizente com mínimas alterações fisiológicas, visando a segurança dos pacientes e a aplicabilidade clínica de tais medicamentos. Sendo assim, nesse estudo, foram avaliadas alterações hemodinâmicas e bioquímicas frente à utilização do anestésico testado.

A pressão arterial (PA) é responsável diretamente pela adequada perfusão capilar, promovendo suprimento tissular de oxigênio, podendo ser definida como um produto entre débito cardíaco (DC) e resistência vascular periférica (RVP). Em cães, a pressão arterial média (PAM) abaixo de 60 mmHg resulta em comprometimento da perfusão de órgãos e tecidos periféricos, podendo levar à insuficiência renal, diminuição da biotransformação hepática de fármacos, agravamento da dissociação ventilação/ perfusão e hipoxemia, além de atraso na recuperação anestésica (GREENE, 2004).

Pacientes anestesiados com sevoflurano podem sofrer diminuição da RVP e depressão da contratilidade miocárdica, levando a hipotensão (EBERT, 1996). Malan *et al* (1995), obteve achados consistentes com hipotensão severa (PAM < 50mmHg) em

pacientes humanos submetidos à anestesia com sevoflurano em concentrações superiores a 2CAM, propondo para tal a diminuição da RVP e a depressão da contratilidade miocárdica.

Nessa pesquisa, ocorreram diminuições significativas das médias da PAD nos momentos M2 e M4 em relação ao momento M0 em ambos os grupos (SEVOV e SEVOE), além disso, a partir do momento M1, tanto para o grupo SEVOV como para o grupo SEVOE, as médias da PAD mantiveram-se abaixo da normalidade para a espécie estudada, corroborando com o encontrado na literatura. Entretanto, as médias das PAS e PAM mantiveram-se dentro da normalidade entre os tempos, não ocorrendo diferenças significativas nem entre os grupos, nem entre os tempos. Uma possível justificativa para o fato de as PAS e PAM terem sido constantes durante o período experimental pode ser devido à manutenção da FC elevada durante todo o experimento, o que compensaria uma possível diminuição da RVP. Segundo Stoelting e Hillier (2007), ocorrem aumentos da FC apenas para concentrações superiores a 1,5CAM (1 CAM = 2,36%) em voluntários saudáveis anestesiados com sevoflurano pela via inalatória. Uma vez que foram encontradas concentrações expiradas de sevoflurano médias de 0,426% e, mesmo assim, houve manutenção das PAS, PAM e FC, pode-se inferir que mesmo em uma CAM muito inferior à referida pela literatura, foi possível a manutenção do plano anestésico sem variações hemodinâmicas consistentes.

O pH do líquido extracelular (LEC) é uma das variáveis mais rigorosamente reguladas do organismo, sendo que a concentração de hidrogênio no LEC relativamente constante é o resultado de um equilíbrio entre ácidos e bases. Esse equilíbrio é obtido, dentre outros mecanismos, através de tampões fisiológicos, como, por exemplo, o sistema tampão bicarbonato (SWENSON & REECE, 1996).

No grupo SEVOE, obtiveram-se médias de pH de 7,24, caracterizando um quadro de acidemia, observando-se também diminuições significativas nas concentrações arteriais de HCO_3^- e TCO_2 , além de valores acentuadamente negativos de EB no grupo SEVOE a partir do momento M1. A PaCO_2 não apresentou diferenças significativas entre grupos ou tempos, mas, apresentou média (52,78mmHg) superior ao limite fisiológico encontrado na espécie canina a partir do momento M1.

A acidose pode ser atingida quando há um excesso de ácidos no meio interno, o que representa a situação patológica mais comum, pois o metabolismo celular normalmente

produz um excesso de ácidos. O ácido prevalente no meio interno é o CO_2 , resultante do metabolismo de glicose e ácidos graxos. A hidratação do dióxido de carbono é catalisada pela enzima anidrase carbônica, presente em diversos tecidos, sobretudo nos eritrócitos, mucosa gástrica e túbulos renais, resultando na formação de ácido carbônico (H_2CO_3). O aumento na concentração de CO_2 , acompanhado do aumento inevitável da PaCO_2 , estimula áreas quimiossensíveis no bulbo, estimulando a respiração, levando à eliminação do CO_2 pelos pulmões. Entretanto, esse processo pode ser dificultado quando há alguma lesão alveolar, como inundação por exsudato ou plasma, ou ainda edema da membrana basal alveolar, depressão respiratória ou aumento do espaço morto fisiológico por ventilação de áreas pulmonares inadequadamente perfundidas (ÉVORA *et al*, 1999; CANGIANI *et al*, 2006; AIRES, 2008).

Uma possível causa para a ocorrência da acidemia observada no grupo SEVOE pode ser a ocorrência de lesões no endotélio da vasculatura pulmonar, as quais originariam uma situação de edema intersticial e diminuiriam a eficiência da hematose pulmonar. Essa hipótese advém de que a emulsão utilizada nesse experimento não manteve-se estável, separando-se em duas fases, havendo a necessidade de agitar o fármaco durante a infusão. Dessa maneira, é aceitável afirmar que pequenas quantidades de sevoflurano não emulsificado tenham sido administradas diretamente no leito vascular, causando edema intersticial pulmonar como descrito por Sandison *et al* (1970), Sutton *et al* (1971), Coppel e Dwyer (1990) e Kawamoto *et al* (1992).

Uma vez que os animais não foram sacrificados após a experimentação, não foram realizados exames histopatológicos pulmonares para a comprovação dessa possibilidade.

Entretanto, essa condição não explica a diminuição na concentração de HCO_3^- e, por conseguinte, do conteúdo total de CO_2 arterial, uma vez que a maior parte de CO_2 arterial encontra-se na forma de bicarbonato. Sabe-se que o ácido carbônico gerado dissociasse em íons hidrogênio (H^+) e bicarbonato (HCO_3^-), portanto, a elevação da PaCO_2 e da formação de H_2CO_3 de fato elevaria a concentração arterial de bicarbonato (SWENSON & REECE, 1996; CANGIANI *et al*, 2006).

Poderia ser cogitada a possibilidade de lesão tubular renal aguda decorrente da administração de sevoflurano emulsificado pela via IV, uma vez que os rins exercem um

importante papel no equilíbrio ácido-básico, através da reabsorção tubular de HCO_3^- e secreção tubular de H^+ (CANGIANI *et al*, 2006).

Toda via, a menor média da concentração de bicarbonato ocorreu no momento M1, não havendo persistência desse valor durante o restante do experimento. Além disso, não foram detectadas concentrações séricas de uréia acima da normalidade em nenhum dos grupos experimentais ao longo do tempo.

Sendo assim, pode ser sugerido que o decréscimo nas concentrações arteriais de HCO_3^- decorram do consumo do bicarbonato como sistema tampão pela formação de ácidos não titulados durante a experimentação.

O aumento da PaCO_2 ou diminuição do pH arterial determina estimulação da ventilação pulmonar de maneira que a taxa de expiração de dióxido de carbono aumente (SWENSON & REECE, 1996). Entretanto, não foram demonstradas maiores médias de FR ao longo do tempo no grupo SEVOV, não ocorrendo dessa maneira compensação respiratória frente ao quadro de acidemia instaurado. Sendo assim, é possível esperar-se que a anestesia intravenosa com sevoflurano emulsificado tenha promovido diminuição da capacidade de ajustes respiratórios frente à acidemia.

A PaO_2 foi superior à variação fisiológica normal em ambos os grupos (SEVOV e SEVOE), apresentando média significativamente menores ao longo do tempo no grupo SEVOE (448,01 mmHg) quando comparadas ao grupo SEVOV (537,18 mmHg).

Essas médias superiores às esperadas podem ser justificadas pela manutenção de uma taxa de fornecimento de O_2 a 100% ($\text{FiO}_2 = 1$), onde se espera uma PaO_2 cerca de 4 a 5 vezes superior à porcentagem de oxigênio inspirado quando não ocorrem anastomoses, desequilíbrio entre a relação de ventilação/ perfusão pulmonar ou impedimento de difusão do O_2 (GREENE, 2004).

Para o grupo SEVOE foram demonstradas menores médias de PaO_2 (448,01 mmHg), quando comparadas ao grupo SEVOV (537,18 mmHg). Essa condição pode ser explicada pelas maiores PaCO_2 encontradas no grupo SEVOE, o que determinaria o deslocamento da curva de dissociação de hemoglobina para a direita, devido ao efeito Bohr, o qual confere menor afinidade da Hb pelo oxigênio na presença de maiores concentrações de CO_2 (AIRES, 2008).

Não foi evidenciada diferença significativa entre grupos ou tempos para as concentrações bioquímicas de ALT, AST, uréia e GGT, as quais mantiveram-se dentro das variações normais para a espécie durante todo o período experimental, indicando ausência de alterações das funções renal e hepática.

Em contrapartida, foram encontradas médias das concentrações plasmáticas de CK significativamente superiores para o grupo SEVOE a partir do momento M1.

A creatinina quinase (CK) é dividida em três isoenzimas clinicamente importantes: CK-MM, predominante na musculatura esquelética, CK-BB, predominante no tecido cerebral e CK-MB, predominante nas células miocárdicas. O aumento da concentração plasmática de cada isoforma pode determinar lesão das células tissulares específicas (BHAYANA & HENDERSON, 1995).

Possivelmente, as maiores concentrações de CK no grupo SEVOE sejam correlacionadas à ocorrência de lesão de células musculares estriadas devido à acidemia também encontrada nesse grupo experimental.

Após o procedimento, todos os animais foram acompanhados até que retornassem a apresentar postura quadrupedal, sendo ainda observadas quaisquer alterações nas 24 horas seguintes ao experimento.

Todos os cães do grupo SEVOV apresentaram edema de face, sendo que 2 apresentaram vômitos em um período inferior a 30 minutos após a recuperação anestésica. Em todos os animais o edema demonstrou remissão espontânea em um período inferior a 120 minutos.

Schroeder *et al* (2008) observou a liberação de histamina em cães anestesiados com emulsão lipídica de sevoflurano pela via intravenosa, sendo relatado o aparecimento de eritema e urticária na região abdominal. No referido trabalho, a liberação de histamina foi atribuída ao fluropolímero utilizado como base para a preparação da emulsão.

É bastante razoável supor-se que os sinais de êmese e angioedema tenha sido decorrentes de liberação de histamina nos animais pertencentes ao grupo SEVOV. Entretanto, o laboratório cedente da emulsão não forneceu a composição da mesma, não sendo possível determinar a substância responsável pela sintomatologia observada.

Os cães do grupo SEVOV apresentaram rápida recuperação anestésica, não sendo evidenciadas quaisquer alterações clínicas em um período de 24 horas após o término da experimentação.

Não foi realizada análise estatística do tempo de recuperação dos animais pertencentes aos diferentes grupos experimentais. Contudo, todos os cães apresentaram recuperação anestésica suave, adotando a posição quadrupedal em um período inferior a 20 minutos.

7 CONCLUSÃO

Com base nas análises das variações hemodinâmicas, respiratórias e bioquímicas em cães submetidos à anestesia inalatória e intravenosa com sevoflurano pode-se concluir que:

- A anestesia geral intravenosa com emulsão de sevoflurano a 10% em Intralip® em cães não promove alterações hemodinâmicas significativas;
- A anestesia geral intravenosa com emulsão lipídica de sevoflurano a 10% em Intralip® em cães promove um quadro de acidemia, com valores arteriais médios de HCO_3^- , pH e TCO_2 inferiores à normalidade e PaCO_2 superiores ao esperado para a espécie;
- A anestesia geral intravenosa com emulsão lipídica de sevoflurano a 10% em Intralip® em cães não demonstra alterações significativas nas concentrações plasmáticas de alanina-aminotransferase (ALT), aspartato-aminotransferase (AST), uréia e gama-glutamilttransferase (GGT);
- A emulsão lipídica de sevoflurano a 10% utilizando como base Intralip® não demonstra ser uma formulação estável, separando-se em duas fases, não sendo possível sua utilização através de infusão contínua de maneira segura;
- A concentração expiratória final de sevoflurano (ETSEVO) para a manutenção anestésica de cães com emulsão lipídica de sevoflurano a 10% em Intralip® foi significativamente inferior à encontrada durante a manutenção anestésica com sevoflurano volátil pela via usual;
- A taxa de infusão intravenosa de $0,3\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de sevoflurano emulsificado a 10% em Intralip® demonstra-se eficaz na obtenção do plano anestésico em cães.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, R. M. Administração intravenosa de emulsão lipídica de isoflurano em cães. 102 p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista Julho de Mesquita Filho. Jaboticabal, 2008.

BHAYANA, V.; HENDERSON, A. R. Biochemical markers of myocardial damage. *Clinical Biochemistry*. v. 28: 1 – 29; 1995.

BAGWE, R. P.; KANICKY, J. R.; PALLA, B. J.; PATANJALI, P. K.; SAHA, D. O. Improved drug delivery using microemulsions: rationale, recent progress, and new horizons. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. V. 18, nº 1: 77 – 140; 2001.

BARD, J. W. The BIS monitor: a review and technology assessment. *American Association of Nurse Anesthetists*. v. 69, nº6:477 – 483; 2001.

BIBER, B.; MARTNER, J.; WERNER, O. Halothane by the I. V. route in experimental animals. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. v. 26: 658 – 659; 1982.

BIBER, B.; JOHANNESSEN, G.; LENNANDER, O.; MARTNER, J.; SONANDER, H.; WERNER, O. Intravenous infusion of halothane dissolved in fat: haemodynamic effects in dogs. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. v. 28: 658 – 659; 1984.

CANGIANI, L. M.; POSSO, I. P.; POTÉRIO, G. M. B.; NOGUEIRA, C. S.(eds) *Tratado de Anestesiologia SAESP*. 6ª ed. São Paulo: Atheneu. 2032 pp. 2006.

CANNON, J. B.; SHI, Y.; GUPTA, P. Emulsions, microemulsions and lipid-based drugs systems for drug solubilization and delivery – part I: parenteral applications. In: Rong Liu (Ed.). *Water-insoluble drug formulation*. 2º ed. Flórida: CRC Press. 2008. p. 195 – 226.

CHAI, Y. F.; YANG, J.; SONG, H. B.; YANG, J. W.; LIU, S. L.; ZHANG, W. S.; WANG, Q. W. Epidural anaesthetic effect of the 8% emulsified isoflurane: a study in rabbits. *British Journal of Anaesthesia*. v. 100, nº1: 109 -115; 2008.

CHIARI, P. C.; PAGEL, P. S.; TANAKA, K.; KROLIKOWSKI, J. G.; LUDWIG, L. M.; TRILLO Jr., R. A.; PURI, N.; KERSTEN, J. R.; WARLTIER, D. C. Intravenous emulsified halogenate anesthetics produce acute and delayed preconditioning against myocardial infarction in rabbits. *Anesthesiology*. v. 101: 1160 – 1166; 2004.

COLMAN, D.; MELO, M. B. F. DE; BRIOSCHI, M. L.; SILVEIRA, F.; JÚNIOR, M. C. Análise da redistribuição de calor com agentes inalatórios, em ratos submetidos à laparotomia e pneumoperitônio, através de termografia infravermelha. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. v. 52, nº 3; 2002.

COPPEL, D. L. & DWYER, R. Intravenous injection of liquid halothane. *Survey of Anesthesiology*. v. 34, nº 4: 268; 1990.

EBERT, T. J. Cardiovascular and autonomic effects of sevoflurane. *Acta anaesthesiologica belgica*. V. 47, nº1: 15 – 21; 1996.

EGER, R. P. & MACLEOD, B. A. Anaesthesia by intravenous emulsified isoflurane in mice. *Canadian Journal of Anaesthesia*. v. 42, nº9: 836 – 837; 1995.

EGER II, E. I. The pharmacology of isoflurane. *British Journal of Anaesthesia*. v. 56, nº1: 71 – 99; 1984.

EVERS, A. S.; CROWDER, C. M.; BALSER, J. R. Anestésicos Gerais. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. p. 305 - 329. 2006.

ÉVORA, P. R. B.; REIS, C. L. ; FERREZ, M. A.; CONTE, D. A.; GARCIA, L. V. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico – uma revisão prática. *Medicina*. v. 32: 451 – 469; 1999.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos Inalatórios. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 119 - 131. 2006.

FAST, J. P; PERKINS, M. G.; PEARCE, R. A.; MECOZZI, S. Fluoropolymer-based emulsions for the intravenous delivery of sevoflurane. *Anesthesiology*. v. 109: 651 – 656; 2008.

GENNARO, A. R. A ciência e a prática farmacológica. 20ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 335 – 347. 2004.

GUERRERO, P. N. H. & NUNES, N. Monitoramento do índice biespectral em cães. *Semina: Ciências Agrárias*. v. 24, nº1: 163 – 170; 2003.

GREENE, S. A. Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor. *Porto Alegre: Artmed*. 447pp. 2004.

GREENE, S. A.; BENSON, G.J.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Bispectral index in dogs anesthetized with isoflurane: comparison with sevoflurane. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. v. 29: 97 – 112; 2002.

HIRSHBERG A, MATTOX KL. Cirurgia emergencial controlada: controle do dano cirúrgico. *Clínicas Cirúrgicas da América do Norte*. v. 4:773-776; 1997.

JASTAK, J. T. & GREENFIELD, W. Trace contamination of anesthetic gases – a brief review. *Journal of the American Dental Association*. V. 95: 751 – 756; 1977.

JONES, E. W.; NELSON, T. E.; ANDERSON, I. L. Malignant Hyperthermia of swine. *Anesthesiology*. v. 36: 42-50; 1972.

KATOH, T.; SUZUKI, A.; IKEDA, K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology*. v. 88, n° 3: 642 – 650; 1998.

KAWAMOTO, M.; SUZUKI, N.; TAKASAKI, M. Acute pulmonary edema after intravenous liquid halothane in dogs. *Anaesthesia and Analgesia*. v. 74: 747 – 752; 1992.

LÜ, H.; YANG, L. Q.; YU, W. F.; LI, Q.; REN, H. M.; ZHU, M.; XU, L. Protection of liver against ischemia/reperfusion injury by Kupffer cell mediated emulsified isoflurane preconditioning: experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. v. 87, n° 35: 2468 – 2471; 2007.

MALAN, T. P. Jr.; DiNARDO, J. A.; ISNER, R. J.; FRINK, E. J. Jr.; GOLDBERG, M.; FENSTER, P. E.; BROWN, E. A.; DEPA, R.; HAMMOND, L. C.; MATA, H. Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*. v. 83, n5: 918 – 928; 1995.

MARCH, P. A.; MUIR, W.W. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. v. 32: 241 – 255; 2005.

MATHIAS, L. A. S. T.; PICCININI FILHO, L.; RITTES, J. C.; SOUZA, F. S.; PEDRO, J. R. P.; CIRILLO, W.; VIEIRA, J. E. Isoflurano em emulsão lipídica por via venosa promove estabilidade cardiovascular respiratória em modelo experimental. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. v. 54, n°5: 650 -652; 2004.

MAZZE, R. I.; CALVERLEY, R. K.; SMITH, N. T. Inorganic fluoride nephrotoxicity: Prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. v. 46: 265 – 271; 1977.

AIRES, M. de M. Fisiologia. 3º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 571 – 593. 2008.

MONTIANNI-FERREIRA, F.; CARDOSO, F. F.; PETERSEN-JONES, S. Basic concepts in statistics for veterinary ophthalmologists. *Veterinary Ophthalmology*. v. 7, nº2: 79 - 85; 2004.

MUSSER, J. B.; FONTANA, J. L.; MONGAN, P. D. The anesthetic and physiologic effects off an intravenous administration halothane lipid emulsion. *Anesthesia and Analgesia*. v. 88: 671; 1999.

NATALINI, C. C. Sevoflurane, desflurane, and xenon new inhaled anesthetics in veterinary medicine. *Ciência Rural*. v. 31, nº1: 177 – 183; 2001.

NATALINI, C. C. Teorias e Técnicas em Anestesiologia. Porto Alegre: ArtMed, 2007. 293 pp.

NETO, A. R.; SUDO, R. T.; ZAPATA-SUDO, G. Administração intravenosa de emulsão lipídica de sevoflurano promove estabilidade hemodinâmica e respiratória em ratos. 41º Congresso de Farmacologia e Terapêutica Experimental. Ribeirão Preto, São Paulo, 17 a 20 de Outubro de 2009. Disponível em: < http://asp.sbftc.org.br/pub/media/Setor09_2006.pdf >.

QUASHA, A. L.; EGER II, E. I.; TINKER, J. H. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology*. v. 53: 315 – 334; 1980.

RAMP, I. J.; KING, B. S. Volatile anesthetics depress spinal motors neurons. *Anesthesiology*. v. 85, nº1: 129 -134; 1996.

RAO, Y.; WANG, Y. L.; ZHANG, W. S.; LIU, J. Emulsified isoflurane produces cardiac protection after ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Anesthesia and Analgesia*. v. 106, nº5: 1346 – 1349; 2008.

SANDISON, J. W.; SIVAPRAGASAM, S.; HAYES, J. A.; WOO-MING, M. O. An experimental study of pulmonary damage associated with intravenous injection of halothane in dogs. *British Journal of Anaesthesia*. v. 42: 419-424; 1970.

SCHROEDER, C. A.; FAST, J. P.; MECOZZI, S.; PEARCE, R. A.; JOHNSON, R. A. A novel intravenous fluoropolymer-based sevoflurane emulsion causes histamine release and hypotension in dogs. Proceedings, meeting of the american college of veterinary anesthesiologists. Phoenix, Arizona, 18 de Setembro de 2008. Disponível em: < http://www.acva.org/professional/abstracts/ACVA_2008_abstracts.doc >.

SOUZA, M. H. L.; ELIOS, D. O. Hipertermia maligna na circulação extracorpórea. Revista Latinoamericana de Tecnologia Extracorpórea. v.8: 1; 2001.

STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. Manual de Farmacologia e Fisiologia na Prática Anestésica. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed. 990pp. 2007.

STEWART TU, RASKIN SA. Malignant Hyperthermia: a review for the cardiac surgical team. Perfusion. V. 8: 203-207; 1993.

SUTTNER, S. W & BOLDT, J. Low-flow anaesthesia: does it have potential pharmacoeconomic consequences? Pharmacoeconomics. v. 17, nº 6: 585 – 590; 2000.

SUTTON, J.; HARRISON, G. A.; HICKIE, J. B. Accidental intravenous injection of halothane: case report. British Journal of Anaesthesia. v. 43: 513 – 520; 1971.

SWENSON, M. J. & REECE, W. O. (Ed.). Dukes – Fisiologia dos Animais Domésticos. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. P. 241 – 268; 1996.

TILLEY L. P. & SMITH, F. W. K. Consulta Veterinária em 5 Minutos – Espécies Canina e Felina. 2º ed. São Paulo: Manole. 1423 pp. 2003.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. (Ed.) Lumb & Jones: Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing. 1095 pp. 2007

VESSEY, M. P. & NUNN, J. F. Occupational hazards of anesthesia. British Medical Journal. v. 281: 696 – 698; 1980.

WENKER, O. C. Review of currently used inhalation anesthetics: part II. The internet journal of anesthesiology. v. 3, nº3; 1999.

YAMAUCHI, M.; OMOTE, K.; NAMIKI, A.; COLLINS, J. G. Inhibitory action of sensory transmission by inhalational anesthetics in spinal cord. Masui. v. 52, nº3: 240 – 250; 2003.

YANG, X.; MA, H.; YANG, Z.; LIU, A.; LUO, N.; ZHANG, W. WANG, L.; JIANG, X.; LI, J.; LIU, J. Comparison of minimum alveolar concentration between intravenous isoflurane lipid emulsion and inhaled isoflurane in dogs. Anesthesiology. v. 104: 482 -487; 2006.

ZACHEU, J. Avaliação da associação de propofol e de cloridrato de alfentanil na manutenção anestésica por infusão contínua em cães pré-medicados com acepromazina.

146p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Federal Paulista, Botucatu. 2004.

ZHOU, J.; LUO, N.; LIANG, X.; LIU, J. The efficacy and safety of intravenous emulsified isoflurane in rats. *Anesthesia & Analgesia*. v. 102: 129 – 134; 2006.

ANEXOS

ANEXO 1

VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS NORMAIS PARA CÃES

Frequência cardíaca (FC)	60 a 180 bpm
Temperatura retal (TR)	37,5 a 39,2°C
Frequência respiratória (FR)	10 a 30 mpm
Pressão parcial arterial de O ₂ (PaO ₂)	85 a 105mmHg
Saturação de oxihemoglobina (SaO ₂)	>95
Pressão parcial arterial de (PaCO ₂)	30 a 44 mmHg
pH arterial	7,36 a 7,46
Bicarbonato	20 a 25 mEq/L
Excesso de bases (EB)	0 a -4
Conteúdo total de gás carbônico (TCO ₂)	16 a 26 mEq/L
Pressão arterial sistólica (PAS)	110 A 160 mmHg
Pressão arterial diastólica (PAD)	60 a 70mmHg
Pressão arterial média (PAM)	90 a 100 mmHg

(TILLEY & SMITH, 2003; NATALINI, 2007).

ANEXO 2

VALORES BIOQUÍMICO NORMAIS PARA CÃES

Alanina-aminotransferase (ALT)	5 a 60 UI/L
Aspartato-aminotransferase (AST)	5 a 55 UI/L
Gama-glutamilttransferase (GGT)	0 a 10 UI/L
Uréia	7 a 27 mg/dL
Creatinina quinase (CK)	10 a 200 UI/L

(TILLEY & SMITH, 2003).