

Eduardo Hatschbach

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE ANESTESIA VENOSA
TOTAL ALVO-CONTROLADA E POR INFUSÃO
CONTÍNUA EM CÃES PRÉ-TRATADOS COM
LEVOMEPRIMAZINA E TRATADOS COM PROPOFOL E
REMIFENTANILA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina da UNESP, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Massone

Botucatu – SP
2007

DADOS CURRICULARES

Eduardo Hatschbach

Nascimento: 12/07/1978 – Curitiba / PR

Filiação: João Marlos Hatschbach
Ingrid Regina Hentzchler Hatschbach

1998 / 2002 Curso de Graduação em Medicina Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária Octávio Bastos –
FEOB – São João da Boa Vista - SP

2003 / 2004 Residência em Medicina Veterinária
Área de Anestesiologia Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária Octávio Bastos –
FEOB – São João da Boa Vista - SP

2004 / 2005 Mestrado em Medicina Veterinária
Área de Anestesiologia Animal
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade Estadual Paulista - Botucatu

DEDICATÓRIA

Aos meus pais:

*João Marlos Hatschbach e Ingrid Regina Hentzchler Hatschbach,
pela educação e ensinamentos.*

À minha noiva:

Paula Regina Lopes dos Santos, pelo companheirismo e incentivo.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Flávio Massone,

meu agradecimento por ter me dado a grande oportunidade de ser seu orientado. O que muito me orgulha, uma vez que tu foste o mestre de muitos grandes mestres. E como diria Edmondo de Amicis “Mestre... depois de pai, é o nome mais nobre que um homem pode dar ao outro”.

AGRADECIMENTOS

Aos amigos e colegas Fernando do Carmo Silva, Suzane Lílian Beier e Alfredo Feio da Maia Lima pelo auxílio imprescindível no desenvolvimento deste trabalho.

A todos os docentes e funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina - UNESP – Botucatu, por nos acolher e apoiar durante todo programa de pós-graduação.

Aos Docentes do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia da FMVZ – UNESP – Botucatu, Prof. Stélio Pacca de L. Luna, Prof. Francisco José Teixeira Neto e Prof. Antônio José Araújo Aguiar, pela convivência, amizade e grande aprendizado.

À Prof^a. Lídia Raquel de Carvalho, pela realização da estatística e enorme paciência durante minhas inúmeras visitas.

À Neli Aparecida Pavan, pela amizade e grande auxílio em todas as questões burocráticas do curso de pós-graduação.

À CAPES e CNPq pela bolsa auxílio e auxílio à pesquisa, respectivamente

Aos amigos, companheiros de república, André Crespilho e José Novais.

EPÍGRAFE

“Sábio é o homem que conhece alguma coisa sobre tudo; e tudo sobre alguma coisa. O mais sábio é aquele que estuda como se fosse viver eternamente, e vive como se fosse morrer amanhã.”

(Anônimo)

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	8
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIMBOLOS	13
RESUMO	15
SUMMARY	16
INTRODUÇÃO	17
REVISÃO DA LITERATURA	19
HIPÓTESES e OBJETIVOS	34
MATERIAL E MÉTODO	35
RESULTADOS	43
DISCUSSÃO	79
CONCLUSÃO	90
REFERÊNCIAS	91
ANEXOS	101

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURA 1:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da temperatura esôfagica em graus Celsius (°C) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) ou infusão contínua (GII).
- FIGURA 2:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) ou infusão contínua (GII).
- FIGURA 3:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão arterial sistólica em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).
- FIGURA 4:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão arterial média em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).
- FIGURA 5:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão arterial diastólica em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).
- FIGURA 6:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da frequência respiratória em movimentos por minuto (mpm) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).
- FIGURA 7:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do volume corrente em ml/min de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).
- FIGURA 8:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do volume minuto em L/min de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).
- FIGURA 9:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da concentração de dióxido de carbono no final da expiração em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).
- FIGURA 10:** Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da saturação de oxigênio em % de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

FIGURA 11: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do índice bispectral (BIS) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

FIGURA 12: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da eletromiografia em % de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

FIGURA 13: Gráfico de dispersão dos valores médios (\bar{X}) da correlação BIS x Eletromiografia em cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI)

FIGURA 14: Gráfico de dispersão dos valores médios (\bar{X}) da correlação BIS x Eletromiografia em cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão contínua (GII).

FIGURA 15: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão parcial de dióxido de carbono arterial em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

FIGURA 16: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão parcial de oxigênio arterial em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

FIGURA 17: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pH do sangue arterial de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

FIGURA 18: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do bicarbonato do sangue arterial em mmol/L de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

FIGURA 19: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do volume total de propofol em ml de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

FIGURA 20: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) dos períodos de recuperação: Extubação, Decúbito esternal e Posição quadrupedal em minutos de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da temperatura esofágica em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 2: Avaliação estatística (análise de variância) da temperatura esofágica com nível de significância de 5%.

TABELA 3: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 4: Avaliação estatística (análise de variância) da frequência cardíaca com nível de significância de 5%.

TABELA 5: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da pressão arterial sistólica em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 6: Avaliação estatística (análise de variância) da pressão arterial sistólica com nível de significância de 5%.

TABELA 7: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da pressão arterial média em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 8: Avaliação estatística (análise de variância) da pressão arterial média com nível de significância de 5%.

TABELA 9: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da pressão arterial diastólica em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 10: Avaliação estatística (análise de variância) da pressão arterial diastólica com nível de significância de 5%.

TABELA 11: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da frequência respiratória em movimentos por minuto (mpm) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 12: Avaliação estatística (análise de variância) da frequência respiratória com nível de significância de 5%.

TABELA 13: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) do volume corrente em ml/min de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 14: Avaliação estatística (análise de variância) do volume corrente com nível de significância de 5%.

TABELA 15: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) do volume minuto em L/min de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 16: Avaliação estatística (análise de variância) do volume minuto com nível de significância de 5%.

TABELA 17: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da concentração de dióxido de carbono no final da expiração em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 18: Avaliação estatística (análise de variância) da concentração de dióxido de carbono no final da expiração

TABELA 19: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da saturação de oxigênio em % de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 20: Avaliação estatística (análise de variância) da saturação de oxigênio com nível de significância de 5%.

TABELA 21: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) do índice bispectral (BIS) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 22: Avaliação estatística (análise de variância) do índice bispectral com nível de significância de 5%.

TABELA 23: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da eletromiografia em % de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 24: Avaliação estatística (análise de variância) da eletromiografia com nível de significância de 5%.

TABELA 25: Avaliação estatística (análise de variância) da correlação entre índice bispectral e eletromiografia com nível de significância de 1%.

TABELA 26: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da pressão parcial de dióxido de carbono arterial em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 27: Avaliação estatística (análise de perfil) da pressão parcial de dióxido de carbono arterial com nível de significância de 5%.

TABELA 28: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) da pressão parcial de oxigênio arterial em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 29: Avaliação estatística (análise de variância) da pressão parcial de oxigênio arterial com nível de significância de 5%.

TABELA 30: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) do pH do sangue arterial de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 31: Avaliação estatística (análise de variância) do pH do sangue arterial com nível de significância de 5%.

TABELA 32: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) do bicarbonato do sangue arterial em mmol/L de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 33: Avaliação estatística (análise de variância) do bicarbonato do sangue arterial com nível de significância de 5%.

TABELA 34: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) do peso, concentração alvo, dose e volume infundido de propofol de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

TABELA 35: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvio padrão (S) dos períodos de recuperação de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BIS	=	Índice bispectral
bpm	=	Batimentos por minuto
$^{\circ}C$	=	Graus <i>Celsius</i>
<i>C</i>	=	“ <i>Clearance</i> ” taxa de depuração metabólica
CAM	=	Concentração alveolar mínima
CO ₂	=	Dióxido de carbono
C _P Calculada	=	Concentração plasmática calculada
ECG	=	Eletrocardiograma
ED ₅₀	=	Dose efetiva
EEG	=	Eletroencefalograma
EMG	=	Eletromiografia
ETCO ₂	=	Tensão de dióxido de carbono no final da expiração
<i>f</i>	=	Frequência respiratória
FC	=	Frequência cardíaca
HCO ₃ ⁻	=	Bicarbonato
Hz	=	Hertz
IM	=	Intramuscular
IV	=	Intravenoso
K _{e0}	=	Constante de eliminação
min.	=	Minuto
mL/kg	=	Mililitros por quilograma
mmHg	=	Milímetro de mercúrio
mmol/L	=	Milimol por litro
M	=	Momento
MPA	=	Medicação pré-anestésica
mpm	=	Movimentos por minuto
ms	=	Milisegundos
<i>p</i>	=	Nível de significância
PaCO ₂	=	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO ₂	=	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAD	=	Pressão arterial diastólica

PAM	=	Pressão arterial média
PAS	=	Pressão arterial sistólica
PEEP	=	Pressão positiva no final da expiração
pH	=	Potencial hidrogeniônico
S	=	Desvio-padrão
SatO ₂	=	Saturação de oxigênio pela hemoglobina
SNA	=	Sistema nervoso autônomo
SNC	=	Sistema nervoso central
SRD	=	Sem raça definida
T	=	Temperatura
TCI	=	“Target-controlled infusion”
t _{1/2} α	=	Meia vida de distribuição alfa.
t _{1/2} K _{e0}	=	Meia vida de equilíbrio plasma-sítio efetor
V	=	Voltz
V _c	=	Volume de distribuição no compartimento central.
V _{dss}	=	Volume de distribuição no estado de equilíbrio
V _M	=	Volume minuto
V _T	=	Volume corrente
\bar{X}	=	Média
μg/mL	=	Micrograma por mililitro

HATSCHBACH, E. **Estudo comparativo entre anestesia venosa total alvo-controlada e por infusão contínua em cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila.** Botucatu. 2007. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu.

RESUMO

A anestesia venosa total possui muitas vantagens, não polui ar ambiente, fácil de usar em lugares remotos, estabilidade cardiovascular e boa qualidade de recuperação. O propofol, devido sua farmacologia, é um dos fármacos mais usados em infusões contínuas. Recentes avanços têm acontecido na anestesia venosa total com a utilização de infusões alvo controlada, baseados em simulações farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos fármacos em tempo real, inclusive na Medicina Veterinária. Em função disto, pretendeu-se colocar em prática este tipo de anestesia, utilizando-a em cadelas para a realização de cirurgias de ovariosalpingohisterectomia. Para isso foram anestesiadas 20 cadelas, após o consentimento livre e esclarecido dos proprietários. Sendo divididos em dois grupos (GI e GII). Em GI, os animais foram pré-tratados com levomepromazina na dose de 0,5mg/kg IV e anestesiados com propofol por infusão alvo controlada na dose de indução de 3,5µg/ml e na dose de manutenção de 1,5 µg/ml IV, através bomba de infusão Harvard pump, associado com remifentanila na dose de 0,3µg/kg/min, através de bomba de seringa. Em GII, os animais receberam o mesmo tratamento de GI, só que ao invés de receberem o propofol por infusão alvo controlada, receberam o propofol a 5mg/kg como dose de indução e como manutenção, receberam o propofol em infusão contínua de velocidade fixa, na dose de 0,2mg/kg/min. Assim, compararam-se as duas técnicas de infusão, a de velocidade fixa e a alvo controlada, concluindo-se que as doses de propofol utilizadas em ambas as técnicas, após o pré-tratamento de levomepromazina e associadas ao opióide, foram eficazes para a realização cirúrgica, promovendo bradicardia e discreta hipotensão, porém estabilidade hemogasométrica e respiratória, além de um bom miorelaxamento, mais evidente na infusão contínua, e boa hipnose. A técnica de anestesia alvo controlada, obteve um menor consumo de anestésico (propofol) com conseqüentes períodos mais rápidos de recuperação.

Palavras-chave: anestesia alvo-controlada, cães, infusão contínua, propofol, remifentanila.

HATSCHBACH, E. **Comparative study between target-controlled-infusion and continuous-infusion anesthesia in dogs treated with levomepromazine and treated with propofol and remifentanil.** Botucatu. 2007. Dissertation (Doctoral) – Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu.

SUMMARY

Total venous anesthesia has many advantages as it does not pollute environmental air, can be easily used in remote sites, provides cardiovascular stability and good recovery quality. Due to its pharmacology, propofol is one of the most frequently used drugs in continuous infusions. Recently, advances have also been observed in total venous anesthesia with the use of target-controlled infusions based on real-time pharmacodynamic and pharmacokinetic drug simulations in Veterinary Medicine. As a result, this study aimed at applying this type of anesthesia by using it in female dogs for the performance of ovariosalpingohysterectomy surgery. To that end, twenty female dogs were anesthetized after free consent was given by their owners. The animals were divided into two groups (GI and GII). In GI, the dogs were pre-treated with methotrimeprazine at a dose of 0.5mg/kg IV and anesthetized with propofol by target-controlled infusion at an induction dose of 3.5µg/ml and a maintenance dose of 1.5 µg/ml IV by means of a Harvard infusion pump associated with remifentanil at a dose of 0.3µg/kg/min by means of a syringe pump. In GII, the animals received the same treatment as that given to GI, except that instead of receiving propofol by target-controlled infusion, they were given propofol at 5mg/kg as an induction dose. As maintenance, they received propofol by single-speed continuous infusion at a dose of 0.2mg/kg/min. Hence, two infusion techniques, fixed-speed infusion and target-controlled infusion, were compared, leading to the conclusion that the doses of propofol used in both techniques, after pre-treated with methotrimeprazine, associated with the opioid were efficient for surgery performance as they promoted bradycardia and discreet hypotension, but hemogasometric and respiratory stability, futher good muscle relaxation, more evident in fixed-speed infusion, and good hypnosis levels. The target-controlled anesthesia technique provided lower anesthetic (propofol) consumption, resulting in faster recovery periods.

Key words: target-controlled anesthesia, dogs, continuous infusion, propofol, remifentanil.

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de anestesia intravenosa surgiram em 1875, com a descoberta do hidrato de cloral. O alto índice de mortalidade evitou que esta modalidade anestésica fosse praticada e após a metade do século XX, com o surgimento dos barbitúricos, a anestesia venosa voltou à baila, não somente como indução, mas como manutenção, apesar dos seus resultados.

Desde a introdução do tiopental, a procura pelo agente hipnótico venoso ideal resultou no desenvolvimento de vários outros fármacos anestésicos venosos, visando características de depressão cardiovascular e respiratória menores como a preocupação no efeito cumulativo. O propofol, criado na metade da década de 80, se tornou o fármaco mais seguro e estável, entre outros, para a manutenção da anestesia pela técnica intravenosa.

A anestesia venosa total tem como vantagem a maior estabilidade hemodinâmica e redução do estresse cirúrgico, além de evitar-se a poluição da sala cirúrgica causada pelos agentes inalatórios. Porém, tem como desvantagens o possível prolongamento do período de recuperação (dependendo do fármaco utilizado) e a possibilidade de existir a variação individual dos pacientes frente à farmacocinética dos anestésicos venosos.

Nas duas últimas décadas, houve grandes avanços na anestesia intravenosa tanto pela inserção de novos fármacos como pelas novas técnicas desenvolvidas, citando como exemplo, a infusão contínua de fármacos com velocidade fixa, através de diversas bombas de infusão além da mais nova técnica de anestesia total intravenosa: a infusão alvo-controlada.

Este sistema requer um controle computadorizado com interface para uma bomba de infusão, no qual o fármaco é administrado de acordo com sua farmacocinética e farmacodinâmica, onde o usuário determina a concentração alvo do fármaco no sangue ou

plasma, que atinge o sistema nervoso central e o sitio efetor, promovendo a atividade e mantendo a concentração alvo pelo tempo que for necessário.

Com o decorrer do tempo a anestesia total alvo-controlada, tornou-se uma técnica eletiva com grande potencial na área Anestesiológica tanto em Medicina Humana como na Medicina Veterinária.

A sua introdução em Medicina Veterinária é recente. Atualmente, surgem novos programas computacionais voltados para a espécie canina, cujos conhecimentos permitirão efetuar anestésias mais seguras, mais rápidas com maior estabilidade paramétrica resultando em recuperações mais rápidas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Levomepromazina

A levomepromazina é uma fenotiazina da série mista, com ações tanto adrenolíticas quanto antihistamínicas (Paradis et al., 1959). Em geral, as fenotiazinas são classificadas como antipsicóticos ou neurolépticos (Hall & Clarke, 1991) e produzem um estado de indiferença aos estímulos exteriores, sem efeito hipnótico e sem perda da consciência (Spinosa et al., 1999).

Os fenotiazínicos promovem efeitos tranqüilizantes, bloqueando no sistema nervoso central, uma gama de neurotransmissores como serotonina e dopamina, bem como por depressão do sistema reticular mesencefálico (Fantoni & Cortopassi, 2002), não sendo possível afirmar sobre a sua habilidade em promover ou potencializar analgesia (Alexander & Hill, 1987).

As fenotiazinas possuem ainda, reações tais como: hipotensão, sedação, sonolência, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, toxicidade cardíaca e agranulocitose, que são mais comuns e severos que os atribuídos aos analgésicos narcóticos. Outros efeitos deste grupo de agentes são: diminuição da agressividade dos animais; inibição das reações vegetativas emocionais; potencialização dos efeitos hipnóticos, dos anestésicos gerais, dos opiáceos, e dos analgésicos antiinflamatórios; e diminuição do limiar convulsivo. Sobre o SNC podem produzir: sonolência, apatia, excitação paradoxal em animais predispostos, diminuição do limiar convulsivo e hipotermia com participação periférica; sobre o SNA promovem hipotensão com taquicardia reflexa (Spinosa et al., 1999).

Tanto os derivados fenotiazínicos como os butirofenônicos são absorvidos tanto pelo trato gastrintestinal como pela via parenteral e uma vez absorvidos, são amplamente distribuídos pelos tecidos (principalmente fígado, pulmões e encéfalo), sofrendo diferentes

processos de biotransformação (oxidação, hidroxilação, conjugação), sendo eliminados pela urina e também pelas fezes (Spinosa et al., 1999).

Quando usados como agentes pré-anestésicos, causam sinergismo diminuindo a quantidade de anestésico geral requerido (Lumb & Jones, 1996; Massone, 2003).

A levomepromazina apresenta uma ação sedativa 75% superior à da clorpromazina e efeito antihistamínico 33% superior ao da prometazina, o que a torna um dos mais potentes antihistamínicos conhecidos (Cailar et al., 1959).

Em cães, a dose indicada é de 0,5 a 1,0 mg/kg pela via intravenosa ou intramuscular. De um modo geral, a injeção intramuscular de levomepromazina provoca dor local, em virtude de seu baixo pH. Quando empregada isoladamente produz discreta redução da temperatura retal, do pulso arterial e da frequência respiratória (Massone, 2003).

A indução anestésica nos animais pré-tratados com levomepromazina é destituída de qualquer excitação e a recuperação é isento de vômitos e excitação, com despertar tranqüilo. É altamente eficiente como potencializadora do pentobarbital sódico, porém reduz o tempo de recuperação dos animais tratados por este fármaco (Massone, 2003).

Rennemo et al. (1982) compararam 0,1 mg/kg de levomepromazina com 0,15 mg/kg de droperidol para indução de neuroleptoanalgesia, num estudo de perspectiva duplo-cego, em 60 pacientes que sofreram cirurgia abdominal superior. No dia seguinte à cirurgia, oito de 30 pacientes (26,7%) que receberam droperidol se lembraram de ter tido ansiedade desagradável, pesadelos, ou experiências apavorantes durante a indução da anestesia, onde um único de 30 pacientes (3,3%) que receberam levomepromazina experimentou tais efeitos adversos desagradáveis. Durante a anestesia, os pacientes induzidos com levomepromazina precisaram de menos fentanila, tiveram menos intensidade de dor durante as primeiras três horas após a cirurgia, e requereram a primeira dose de morfina pós-operatória uma hora e

meia depois que os pacientes que receberam droperidol. Este estudo mostra que a levomepromazina é superior ao droperidol para indução de neuroleptoanalgesia pois apresenta menos efeitos adversos psíquicos, mais analgesia, e sedação mais profunda, que são revertidos facilmente com fisostigmina ao término da anestesia.

Os agentes fenotiazínicos, dependendo da dose, determinam bloqueio α -adrenérgico, com diminuição da regulação vasomotora, levando a hipotensão (Nunes et al., 1995) e taquicardia, possuindo, entretanto, características antiarrítmicas (Short, 1987). Os agentes α -bloqueadores protegem contra irregularidades cardíacas induzidas pela adrenalina durante anestesia. Tais efeitos podem ser explicados pela prevenção da elevação da pressão arterial, promovida pela catecolamina (Hoffman & Lefkowitz, 1991), mecanismo que, em parte atua no desenvolvimento de complexos prematuros ventriculares (Lemke et al., 1994).

Segundo Nunes et al. (1999), após estudarem os efeitos antiarritmogênicos da levomepromazina em cães submetidos à anestesia pela quetamina, concluíram que este fármaco pode ser indicado para o controle dos complexos ectópicos ventriculares induzidos pelas catecolaminas endógenas e exógenas. Rezende et al. (2000), chegaram a mesma conclusão a respeito da ação antiarrítmica da levomepromazina, após estudarem diferentes doses de adrenalina (1 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) em cães anestesiados pelo sevoflurano.

2.2. Propofol

O propofol é um derivado alquil-fenólico de baixa solubilidade em água, por ser uma solução de azeite de soja, fosfolipídeos purificados e lecitina de ovo na concentração de 1% e pH de 7 – 8,5 (Shafer & Stanki, 1991). É o anestésico intravenoso mais recente introduzido na farmacologia anestésica, sendo utilizado pela primeira vez por Kay & Rolly, em 1977.

A ligação do propofol às proteínas plasmáticas no cão, varia entre 96 e 98% (Cockshott et al., 1992; Wooten & Lowrie, 1993). Seu período de latência é curto (20 a 60 segundos), e é causado pela distribuição rápida no SNC em função de sua elevada lipossolubilidade (Nociti, 2001) e seu pico de efeito é visto em 90 a 100 segundos (Rolly et al., 1985).

A redistribuição rápida associada ao “*clearance*” (*C*) ou índice de depuração metabólico elevado, justifica o período hábil anestésico de curta duração do propofol de 5 a 8 minutos. (Zoran et al., 1993). A distribuição rápida do compartimento central combinada com a meia-vida curta de equilíbrio sangue-cérebro ($2,9 \pm 2$ minutos) contribui para uma elevação rápida da concentração do fármaco no sítio de ação. Essas características explicam a instalação rápida do efeito hipnótico, observando perda da consciência dentro de um a dois minutos (Carvalho, 2000).

O propofol possui uma vida média de 322,3 minutos e volume de distribuição em estado estável de 6,5 L/kg. Sua taxa de depuração é de 50,1 ml/kg/min, e o tempo de permanência no organismo é de 131,6 minutos (Nolan & Reid, 1993).

Sua eliminação sofre biotransformação por conjugação hepática, associada ao metabolismo extra-hepático (Langley & Heel, 1988) nos pulmões, parede intestinal e rins (Cassidy & Houston, 1984), produzindo metabólitos inativos (Robertson et al., 1992) eliminados por via renal (López et al., 1994). Menos de 1% é excretado de forma inalterada pela urina e somente 2% são excretados pelas fezes (Simons et al., 1985).

Segundo Rouby et al. (1991), o principal efeito cardiovascular é a redução dose-dependente da pressão arterial média, devido a um efeito depressor mais importante sobre a resistência vascular sistêmica que sobre a função ventricular e o débito cardíaco.

Durante a anestesia com propofol observa-se uma redução da ventilação e aumento na saturação de CO₂, e por isso se aconselha o uso de suplementação com oxigênio (Weaver

& Raptopoulos, 1990). Aguiar et al. (2001), observaram depressão respiratória dose-dependente representada por diminuição da frequência respiratória e aumento de ETCO_2 e PaCO_2 e diminuição da PaO_2 , quando utilizaram propofol em infusão contínua nas velocidades fixas de 0,2, 0,3 e 0,4 mg/kg/minuto.

Smith et al (1994a) citam que a recuperação anestésica do propofol normalmente é rápida, mesmo no caso de administrações prolongadas, já que a redistribuição rápida do fármaco para compartimentos periféricos traduz-se em despertar rápido (Watkins et al., 1987; Hall & Chambers, 1987). Já Robertson et al. (1992), Vieira (1999) e Mannarino (2002) observaram em cães, períodos de recuperação prolongados após infusões contínuas de propofol que excedem 30 minutos, em infusões com velocidades fixas.

A taxa de infusão mínima do propofol isolado, encontrado por Mannarino (2005) foi de 0,51 mg/kg/min. Obtendo uma redução de 0,51 para 0,42 mg/kg/min após administração de lidocaína (1,5 mg/kg seguido de 0,25 mg/kg/min), resultando em uma baixa de 17,46% na taxa de infusão mínima do propofol. Vieira (1999) observou uma taxa de propofol de 1,5 mg/kg/min para produzir anestesia em cadelas pré-tratadas com levomepromazina e submetidas à cirurgia de castração eletiva. Aguiar et al. (2001) por sua vez, não observaram analgesia satisfatória nos testes de sensibilidade cutânea em cães pré-tratados com levomepromazina e anestesiados com 0,4 mg/kg/min de propofol.

Gimenes (2005), avaliou diferentes doses de remifentanila (0,125, 0,25 e 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) na associação com propofol em cães. Para isso os animais foram induzidos com 5 mg/kg de propofol e mantidos com 0,2 mg/kg/min. Concluindo que este protocolo de anestesia intravenosa não produziu resposta endócrina de estresse, causando redução na concentração plasmática de cortisol, durante o período de infusão dos fármacos, sendo um procedimento anestésico bastante adequado para realização de procedimentos cirúrgicos como a ovariosalpingohisterectomia.

A velocidade de administração do propofol para manutenção da anestesia por infusão contínua depende da administração concomitante de fármacos adjuvantes e da intensidade do estímulo cirúrgico (Smith et al., 1994), além de fatores como idade, peso corpóreo e condições clínicas preexistentes (Vianna, 2001).

Níveis plasmáticos para obtenção de anestesia no homem variam de 2 a 5 µg/ml, enquanto o despertar ocorre com níveis inferiores a 1,5 (Reves et al, 2000). Em cães, Wooten & Lowrie (1993) e Nolan et al. (1998) afirmam que concentrações plasmáticas de propofol de 1,88 a 3,93 µg/ml são suficientes para inibir o reflexo palpebral durante a indução anestésica, enquanto Mannarino (2002) observou concentrações plasmáticas variando de 5,03 a 6,74 µg/ml durante infusão contínua de propofol e 3,19 a 3,41 µg/ml com a infusão do propofol associado à lidocaína. Porém concentrações plasmáticas maiores foram observadas por Vieira et al. (1999) durante infusão contínua de propofol associado ou não a quetamina em cães e por Whitwam et al. (2000) que observaram que as respostas aos reflexos de fibras aferentes C e A [delta] são abolidas com concentrações de $24,3 \pm 3,3$ e $29,2 \pm 2,6$ µg/ml, bem como há redução em 55% da pressão arterial média e 26% da frequência cardíaca. Nolan & Reid (1993) também observaram em cães, plano anestésico capaz de permitir procedimentos cirúrgicos com concentrações plasmáticas variando entre 20 e 30 µg/ml.

A meia-vida contexto sensível no homem é de aproximadamente 40 minutos, mesmo após infusões de 8 horas de duração (Hughes et al., 1992), tempo este que pode ser reduzido desde que trabalhando com infusões alvo-controladas e não velocidades fixas. (Vianna, 2000).

Beths et al. (2001), comparam as doses requeridas de indução e manutenção de propofol, por infusão alvo controlada em cães submetidos a cirurgias dentárias. As concentrações de 2 a 3 µg/ml e de 3 a 15 µg/ml, foram suficientes para indução de cães da

raça Greyhound e sem raça definida (SRD) respectivamente. Para a manutenção anestésica não houve diferença entre grupos, sendo que as concentrações variaram entre 2,5 a 4,7 µg/ml.

Beier (2007), em um estudo experimental em cães, utilizando a infusão alvo-controlada com propofol, obteve uma concentração plasmática para perda dos reflexos protetores, a permitir intubação orotraqueal, de $5,9 \pm 0,5$ µg/ml e $6,1 \pm 0,3$ µg/ml em ambos os grupos, infusão alvo-controlada de propofol (GI) e propofol + remifentanila (GII), respectivamente. Já a concentração plasmática motora, ou de manutenção, foi de 2,0 µg/ml no grupo anestesiado somente com propofol, e 0,3 µg/ml no grupo da associação de propofol e remifentanila.

2.3. Remifentanila

A remifentanila é um opióide agonista µ-receptor, derivado da piperidina, de ultra-curta duração (Hoffman et al. 1993). E como todos os opióides, são os únicos, em diferentes escalas, em controlar a dor e uma série de respostas fisiológicas aos estímulos dolorosos. Na prática anestésica moderna, os opióides são essenciais, e na anestesia venosa são elementos-chave.

A fentanila ou seus congêneres (as fenilpiperidinas) dominam como os opióides de escolha para anestesia venosa. A farmacologia desses compostos, quanto às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, tornam tais agentes os mais apropriados de todos os opióides disponíveis para a prática da anestesia venosa. (Bailey, 1993; Egan et al., 1996).

Devido à sua estrutura éster, e sendo o único opióide com esta característica, possui uma biotransformação rápida extra-hepática, por esterases presentes no sangue e tecidos inespecíficos (Egan, 1995). A principal via deste metabólito é a desesterificação, que forma

um metabólico do ácido carboxílico pouco ativo, o GI90291. Quase 90% do fármaco é recuperado na urina na forma deste metabólito (Glass et al., 1993). Sua biotransformação rápida em metabólicos pouco ativos pode estar associada com sua duração curta de ação e ausência de efeito cumulativo, mesmo em doses repetidas ou em infusão contínua, permitindo assim uma recuperação anestésica rápida (Burkle et al., 1996).

Egan et al. (1993), relataram um “*clearance*” médio de $2,9 \pm 0,4$ L/min. Um valor que está bem acima das taxas de fluxo sanguíneo hepático de um adulto comum. Seu volume de distribuição no estado de equilíbrio é de $31,8 \pm 7,4$ L/kg. Estes parâmetros determinam uma meia-vida de distribuição e de eliminação extremamente baixas. Segundo Michelsen et al. (1996), a meia-vida da remifentanila é de 3,2 minutos, independente do tempo de infusão. Tornando assim, o remifentanila a melhor escolha para o uso em infusão contínua.

As alterações das doses geralmente não alteram os perfis farmacocinéticos clássicos dos opióides (Stanki et al 1982). Esse achado sugere que os mecanismos de biotransformação e de excreção não são facilmente saturados pelas doses clínicas de opióides, e a cinética normalmente permanece de primeira ordem (independente da concentração do fármaco). A farmacocinética dos opióides é linear, porque a forma da curva concentração versus o tempo não se modifica com o aumento das doses.

A duração de infusão do fármaco também influencia a subsequente velocidade de declínio das concentrações plasmáticas do opióides depois que sua administração é interrompida, daí o conceito “meias-vidas contexto sensíveis” (Hughes et al, 1992).

A remifentanila possui como características farmacodinâmicas: atividade analgésica potente e sedativa. (Egan, 1995), que reduz as respostas hemodinâmicas à intubação orotraqueal (Thompson et al., 1998), reduz a concentração alveolar mínima (CAM) de

anestésicos inalatórios (Michelsen et al., 1996) e reduz o consumo de propofol quando administrado por infusão alvo-controlada (Beier, 2007).

A associação de opióides em anestésias balanceadas podem levar a um efeito sinérgico ou antagonista de seus componentes (Lemmens, 1995). Entretanto, o objetivo da associação entre um opióide e o propofol é de se obterem efeitos sinérgicos (Volk, 1997)

Quando a remifentanila é associada ao propofol, ocorre perda da consciência em pacientes humanos, com uma menor concentração de propofol, indicando a potencialização dos efeitos hipnótico e sedativo deste fármaco. Por tanto, o efeito do propofol no sistema nervoso central pode ser influenciado pela administração simultânea de opióides (Lysakowski et al., 2000)

A eficácia da associação do propofol com a remifentanila, quando comparada à associação de isoflurano e fentanila, é melhor em qualidade de recuperação anestésica, aumentando a sensação de bem estar do paciente humano, além do menor custo total de anestesia. (Epple et al., 2001)

Os efeitos adversos da remifentanila são semelhantes aos de outros opióides do grupo da fentanila, como por exemplo, depressão respiratória, bradicardia (Egan, 1995) e redução da pressão arterial em 15 a 20% (Dershwitz et al., 1995). Michelsen et al. (1996), observou uma redução de 35% da frequência cardíaca em relação aos valores basais, em cães anestesiados com enflurano associados a diferentes doses de remifentanila.

Em taxas superiores de 0,2 µg/kg/min de remifentanila, a depressão respiratória é mais frequentemente observada, sendo por isso, indicado o uso de ventilação assistida ou controlada (Servin et al., 1999).

A dose de infusão deste agente em cães é de 0,05 a 2 mg/kg/min, com doses adicionais de 1 mg/kg quando necessário (Fantoni & Mastrocinque, 2002). Porém (Bailey et

al., 2000) afirmam que velocidades de infusão de 0,1 a 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ são suficientes para manutenção anestésica, após indução com bolus de 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Gimenes (2005) comparou os efeitos cardiovasculares e analgésicos de três diferentes doses de remifentanila (0,125, 0,25 e 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) associados ao propofol em cães submetidos a estímulos elétricos e observou que as doses de 0,25 e 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ obtiveram melhor efeito analgésico, sem comprometer de forma significativa, os parâmetros cardiovasculares.

Fragen & Fitzgerald (2000) compararam a administração intravenosa de remifentanila através de bomba de infusão contínua com uma técnica de microgotejamento. Segundo os autores, a rápida biotransformação do remifentanila proporciona uma administração segura e efetiva em ambos os casos. Entretanto, as bombas de infusão computadorizadas permitem uma determinada concentração plasmática ideal, proporcionando maior estabilidade paramétrica e recuperação anestésica mais rápida (Lemmens, 1995).

2.4. Infusão Alvo Controlada

A infusão alvo-controlada ou "*Target Controlled Infusion*", na qual se origina sua sigla TCI, é uma forma de administração de fármacos por via intravenosa, na qual consiste na utilização de programas farmacocinéticos instalados em computadores ligados a uma bomba de infusão por uma interface. Deste modo, a velocidade da bomba de infusão é comandada pelo computador, visando obter uma concentração plasmática previsível, com níveis aproximadamente constantes (Vianna et al., 1995)

Esta modalidade de administração vem sendo desenvolvida desde 10 a 15 anos atrás. No início dos anos oitenta, a TCI, na qual, ainda não tinha esta definição, foi primeiramente

relatada por Schuttler et al. (1983). Mais tarde, foi provada por White & Kenny em 1990. Com o aperfeiçoamento da tecnologia computadorizada e dos avanços no conhecimento farmacocinético, houve um grande interesse nos sistemas automáticos de administração venosa, fazendo aumentar o desenvolvimento de vários programas que incorporassem modelos farmacocinéticos executáveis pelo computador e que controlassem a bomba de infusão, permitindo assim, a administração do fármaco em velocidade capaz de manter a concentração plasmática constante, resultando na manutenção do efeito hipnótico pelo tempo desejável (Bailey et al., 1996)

O desenvolvimento de hipnóticos e analgésicos com duração de ação curta e previsível e o melhor entendimento de farmacologia clínica melhoram as perspectivas da TCI (Vianna, et al. 1995)

Pesquisas têm visado alcançar uma maior precisão farmacocinética combinando a atual tecnologia computadorizada das bombas com a farmacologia clínica moderna. Modelos farmacocinéticos de alta resolução têm possibilitado a programação de bombas para controlar a velocidade de infusão de acordo com parâmetros farmacocinéticos do fármaco. Em vez de estabelecer uma velocidade de infusão, como nas bombas calculadoras, o usuário identifica uma concentração plasmática ou no sítio efetor, desta forma a bomba que obedece a um modelo farmacocinético, calcula e ajusta as velocidades de infusão em relação ao tempo para atingir a concentração-alvo (Viviand & Léone, 2001).

O programa farmacocinético, denominado Stanpump, desenvolvido por Shafer e colaboradores na Universidade de Stanford (Califórnia-USA), é versátil, pois pode administrar qualquer anestésico que tenha um modelo farmacocinético adequado, além de permitir a inclusão dos parâmetros farmacocinéticos da espécie a ser estudada (Egan, 1996)

Este programa foi aplicado em pesquisas com ratos e coelhos, apresentando um desempenho comparável ao obtido em seres humanos (Gustafsson et al., 1996). E mais recentes estudos, revelaram que a utilização da técnica de infusão alvo-controlada de propofol, utilizando o programa Stanpump, é viável também para a espécie canina (Beths et al., 2001; Beier, 2007)

O objetivo de qualquer técnica de infusão contínua de anestésicos é atingir a concentração do(s) fármaco(s) na corrente sanguínea suficiente para produzir a profundidade necessária da anestesia (Morgan & Legge, 1989) Em função disto há necessidade de se determinar as doses requeridas para atingir o efeito desejado. O conceito de taxa de infusão mínima para fármacos intravenosos foi introduzido por Sear & Prys-Roberts (1979) para definir a ED₅₀ (concentração de um anestésico intravenoso suficiente para prevenir movimentos em resposta à incisão cirúrgica em 50% dos pacientes)

Diferentemente da CAM de um anestésico inalatório, a taxa de infusão mínima não necessariamente equivale à concentração do anestésico no sangue (Sneyd, 2004). De acordo com Hall & Chambers (1987), a mais acurada técnica para determinação da taxa de infusão mínima está relacionada com a reação e perda de reação à estimulação cirúrgica.

A relação entre dose e resposta pode ser bem distante, e a curva dose resposta é influenciada pela relação da dose resultante da concentração plasmática ou farmacocinética e pela farmacodinâmica. Se a relação dose-resposta mudar, pode ser devido a alterações farmacocinéticas, farmacodinâmicas ou ambas (Hudson et al., 1983).

A variação da farmacocinética e da farmacodinâmica de fármacos venosos entre os indivíduos é conhecida, mas não deve ser um motivo pra recusar a TCI. No entanto, um grau semelhante de variação pode existir para agentes inalatórios, que é resolvido pela alteração da concentração inspirada de anestésicos voláteis. Para os agentes venosos, a mudança da

velocidade de infusão (com métodos manuais de infusão) ou da “concentração-alvo” (com bombas de infusão computadorizadas) é usada pra tratar as diferentes sensibilidades dos pacientes aos efeitos anestésicos. As propriedades farmacocinéticas dos fármacos (relação entre a concentração e o tempo) são alteradas por alterações fisiológicas durante a anestesia, perda sanguínea no período intra-operatório, processos patológicos coexistentes e a resposta aguda de estresse à cirurgia. Os fármacos anestésicos poderão afetar a disposição de outros anestésicos (Gepts et al, 1988), além de sua própria disposição, se produzirem efeitos cardiovasculares acentuados (Henthorn et al, 1989).

A descrição matemática da farmacocinética, usando um modelo uni, bi ou tricompartmental foi estendida para incluir um compartimento efetor, no qual o efeito mensurável poder ser relacionado à concentração teórica do fármaco (sítio-efetor). Esse compartimento efetor é caracterizado pela k_{e0} , a constante de eliminação do compartimento efetor. Se a k_{e0} for grande, o fármaco entrará rapidamente em equilíbrio com o sangue e o sítio efetor ou biofase. Pelo contrário se a k_{e0} for pequeno, este equilíbrio será lento. Os conceitos de modelos são úteis para prever a velocidade inicial do efeito do fármaco na biofase. Após a administração venosa, o início de efeito clínico é governado pela velocidade em que aumenta a concentração no sítio efetor. A $t_{1/2k_{e0}}$ (meia vida para ocorrer o equilíbrio entre as concentrações sanguíneas e as do sítio efetor) é o retardo entre o pico plasmático e o efeito máximo no local de ação (Camu et al, 1996).

O “*clearance*” de distribuição é a medida do movimento do fármaco do compartimento central (tecidos ricamente vascularizados) em tecidos com fluxo sanguíneo menor. Um elevado “*clearance*” de distribuição indica que a distribuição do fármaco é governada pelo débito cardíaco e pelo fluxo sanguíneo regional. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{dss}) é a medida de quanto o fármaco se distribui nos tecidos e depende da lipossolubilidade (Camu et al, 1996).

2.5. Índice Bispectral

A hipnose é um componente anestésico de difícil mensuração, pois as modificações da atividade cerebral verificadas durante o estado de inconsciência induzida geralmente são avaliadas através do eletroencefalograma (EEG). Este método apresenta dificuldades técnicas especialmente quando surgem alterações causadas por efeitos de fármacos sobre o SNC causando dificuldade na sua interpretação (Vianna, 2001).

Para melhor se avaliar melhor a profundidade do plano anestésico, tem-se utilizado no homem e nos animais um monitor de ondas eletroencefalográficas que determina um índice conhecido como índice bispectral (Bispectral Index Scale ou BIS). O cálculo do BIS inicia-se com a colheita de sinais do EEG do paciente, que são digitalizados e filtrados para evitar a interferência de artefatos. Estes sinais sofrem uma biotransformação rápida de Fourier para atingir o “bispectrum”. A soma destes parâmetros dá origem ao índice bispectral ou simplesmente BIS. Este índice é um parâmetro resultante da monitoração contínua do EEG pelas alterações do traçado de baixa amplitude e alta frequência (paciente acordado) ou de alta amplitude e baixa frequência (paciente em anestesia profunda) (Vianna et al., 1995).

Dimensionado em escala variando de 0 a 100, observa-se uma diminuição na escala à medida que o grau de hipnose aumenta (Antognini et al., 2000; Baar et al., 2001; Tsai et al., 2001).

A análise bispectral do eletroencefalograma tem correlacionado de forma eficiente o efeito clínico dose-resposta aos fármacos hipnóticos durante a indução, sendo este um método apropriado para a avaliação da analogia hipnose com plano de profundidade anestésica (Ortolani et al., 2002; Baar et al., 2000).

Convém salientar que o BIS avalia um estado do cérebro e não a concentração de um fármaco em particular.(Glass et al., 1997). Um baixo valor de BIS indica hipnose

independente de como ela foi produzida. O BIS se reduz durante o sono natural, embora não atinja o padrão de supressão causado por doses elevadas de propofol, tiopental, anestésicos inalatórios, midazolam, (Rosow & Manberg, 1998).

Um valor de BIS inferior a 60 está associado com a probabilidade de resposta baixa ao comando verbal, o que é comumente utilizado nas escalas de alerta e sedação. Este comportamento é idêntico para todos os agentes hipnóticos testados, sugere que o BIS pode ser um excelente monitor do nível de sedação e de perda da consciência (Rosow & Manberg, 1998).

Quando fármacos hipnóticos como o propofol ou isoflurano são empregados como anestésicos isolados, as alterações do BIS se correlacionam bem com a resposta de incisão da pele. Entretanto, em alguns protocolos onde se utilizam opióides em doses elevadas, não existe uma relação entre o BIS e a probabilidade de movimento, mesmo com doses mais altas, observando-se um valor do BIS sem alteração significativa (Johansen & Sebel, 2000).

A estimulação nociceptiva pode desencadear o despertar de um estado hipnótico e proporcionar aumento significativo do BIS (March & Muir, 2005). Estudos com ovinos e felinos observaram valores mais elevados de BIS após a estimulação nociceptiva em relação ao momento pré-estimulação (Antognini et al., 2000; March & Muir, 2003).

3. HIPÓTESES

- Tanto a infusão contínua como a alvo-controlada são eficazes. permitindo efetuar ovariectomia
- A associação de propofol e remifentanila, pré-tratada com levomepromazina, reduz a quantidade de anestésico a ser infundido..

4. OBJETIVOS

Os objetivos a serem alcançados foram:

- Determinar a eficácia da dose alvo de propofol para um procedimento cirúrgico.
- Comparar duas técnicas de anestesia intravenosa.
- Correlacionar o BIS com a eletromiografia nas duas técnicas anestésicas utilizadas durante o procedimento cirúrgico
- Avaliar os atributos cardiorrespiratórios destas associações, bem como as características do período de recuperação.

5. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo foi submetido á análise e julgamento da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp, sendo aprovado sem restrições, sob o Protocolo nº497

5.1. Material Biológico

Foram utilizados 20 cães de raças variadas (15 sem raça definida, 2 pitbulls, 1 labrador, 1 pastor alemão e 1 cocker spaniel), fêmeas, com peso médio de $19,8 \pm 2,33$ (Média e Desvio-padrão), com idade de 2 a 8 anos. Estes animais foram trazidos à sala da Anestesiologia Experimental, do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp, através de uma campanha realizada através da Prefeitura Municipal de Botucatu.

Após contato prévio da prefeitura com os proprietários dos animais, foram realizadas visitas a estes proprietários, uma semana antes de cada experimento. Cada animal era avaliado clinicamente e após colheita de sangue, realizava-se a avaliação laboratorial (Hemograma completo, contagem de plaquetas, função renal e hepática). Apenas os animais dentro dos padrões de normalidade clínica e laboratorial, e com o consentimento livre e esclarecido assinado pelos proprietários, eram inclusos no projeto.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos (GI e GII), de 10 animais cada (n=10), sendo submetidos a jejum hídrico de 2 horas e alimentar de 12 horas antes de cada anestesia.

5.2. Procedimento anestésico

O grupo I (GI) recebeu uma pré-tratamento de levomepromazina¹ na dose de 0,5 mg/kg aplicado pela via intravenosa. Após 15 minutos eram realizadas as tricotomias nas regiões das veias cefálicas, femorais, artéria metatarsiana, região frontal, atlantooccipital e região do flanco esquerdo. Em seguida, os animais eram posicionados em decúbito lateral direito sobre uma manta térmica², em uma mesa de experimento.

Logo após anti-sepsia, cateterizava-se, com cateteres de polietileno³ 20 ou 22G, a veia cefálica direita e esquerda, para infusões dos anestésicos, e a veia femoral esquerda para a administração de fluidoterapia. Todos os cateteres eram conectados a um adaptador PRN⁴ e heparinizados⁵. O eletrodo do BIS era também posicionado após anti-sepsia e limpeza com éter na região frontal e atlantooccipital

Após a instalação do programa Stanpump, na bomba de infusão Harvard pump⁶, foram inseridos os dados de cada animal (idade, peso, sexo e concentração alvo desejada) e através de cálculos matemáticos o programa executou uma estimativa das concentrações no plasma em função do tempo.

Os animais foram induzidos com a concentração plasmática de propofol⁷ de 3,5 µg/mL, aumentando-se em 0,5 µg/mL caso não houvesse a perda do reflexo laringotraqueal, permitindo assim a intubação endotraqueal com sonda⁸, conectando-a ao circuito valvular⁹ do aparelho de anestesia¹⁰ para fornecimento de oxigênio a 100% e realização de

¹Neozine 5mg Aventis Pharma Ltda

²Brasmed Veterinária

³BD – Angiocath – Becton, Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda

⁴BD – Adaptador PRN - Becton, Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda

⁵Cellparin, Heparina Sódica 5000UI/ml Cellofarm Ltda.

⁶Pump 22 Syring Pumps – Harvard Apparatus®.

⁷Propovan® 1% Cristália

⁸Tubo traqueal - Willy Rusch AG

⁹Circuito valvular Smart Vent™ 7900OHMEDA

¹⁰Excel-Ohmeda Madison USA.

ventilação controlada a pressão (7 a 10 cm H₂O), relação i/e de 1:2, frequência respiratória entre 10-15mpm, mantendo-se a ETCO₂ entre 35 e 45mmHg.

Após a indução anestésica, posicionava-se o sensor do oxímetro de pulso na língua, introduzindo-se o sensor de temperatura no esôfago e fixando-se os adesivos nos coxins plantares e palmares para a monitoração da frequência e ritmo cardíacos durante o experimento com o emprego de monitor eletrocardiográfico¹¹ (2º derivação de Einthoven),. A artéria metatarsiana foi cateterizada, sendo o cateter conectado a uma torneira de três vias¹², que permitiu a colheita de sangue para as análises hemogasométricas, assim como a mensuração da pressão arterial pelo método invasivo, através de um transdutor¹⁰ de pressão

Quando se chegava à concentração alvo desejada, a concentração plasmática calculada de propofol foi reduzida à metade da concentração da indução. Caso a resposta motora frente ao estímulo cirúrgico fosse positiva, ou houvesse indícios de superficialização da anestesia, observados através dos planos anestésicos (entre o segundo e terceiro plano do IIIº. Estágio de Guedell), a concentração plasmática calculada era aumentada gradativamente em 0,5 µg/mL até que houvesse bloqueio da resposta motora ou plano anestésico adequado. . Caso a resposta fosse negativa inicialmente, e houvesse indícios de profundidade anestésica, a concentração plasmática calculada era reduzida gradativamente em 0,5µg/mL.

Concomitante ao início da indução anestésica, iniciava-se a infusão de cloridrato de remifentanila¹³ na dose de 0,3 µg/kg/min, infundida na veia cefálica oposta a da infusão de propofol através de uma bomba de seringa¹⁴. A Remifentanila 5 mg foi diluída em solução fisiológica (50 mL), resultando na concentração final de 0,1 mg/mL. E a infusão de

¹¹*Datex-Engstrom AS/3 Anaesthesia Monitor*

¹²*ComboJet Biomédica Ltda*

¹³*Ultiva® 5mg GlaxoWellcome*

¹⁴*Samtronic ST - 680*

solução de ringer com lactado de sódio¹⁵ como fluidoterapia, administrado na velocidade de 10 ml/kg/h, na veia femoral, através de uma bomba de infusão¹⁶ de equipo.

O grupo II (GII) recebeu o mesmo pré-tratamento de GI, mas ao invés de receber o propofol pela técnica de infusão alvo controlada (TCI), recebeu o propofol através de infusão contínua por velocidade fixa.

Os animais de GII foram induzidos com propofol na dose de 5mg/kg, administrados lentamente pela via intravenosa, procedendo a seguir com a intubação endotraqueal. A ventilação artificial foi instituída com o mesmo protocolo de GI, sendo iniciada imediatamente após a intubação. Ato contínuo à indução, seguiu-se a manutenção com a administração de propofol, pela via intravenosa por infusão contínua, na dose de 0,2 mg/kg/min. A mesma técnica usada em GI, foi utilizada em GII em relação a resposta motora frente ao estímulo cirúrgico. Onde caso fosse positiva, ou houvessem indícios de superficialização da anestesia, a dose era aumentada gradativamente em 0,1 mg/kg/min, até que houvesse bloqueio da resposta motora ou plano anestésico adequado. No caso da resposta ser negativa inicialmente, e houvesse indícios de profundidade de anestesia, a dose era reduzida gradativamente em 0,1 mg/kg/min.

A mesma taxa de infusão de cloridrato de remifentanila de 0,3µg/kg/min, foi iniciada simultaneamente à indução anestésica, juntamente com a mesma fluidoterapia, aplicada em G I (10ml/kg/h).

Em ambos os grupos foi administrada a buprenorfina¹⁷ na dose de 0,01 mg/kg pela via intramuscular, e meloxicam¹⁸ na dose de 0,2 mg/kg pela via subcutânea, 30 e 15

¹⁵ Áster Produtos Medicinais Ltda

¹⁶ ANNE Anesthesia Infuser,

¹⁷ Tengesis 0,3 mg, Schering-Plough

¹⁸ Movatec 15 mg,

minutos antes do término das infusões, para o controle da analgesia no período pós-operatório.

5.3. Momentos avaliados

A manutenção anestésica, bem como as infusões de remifentanila e de fluidoterapia, em ambos os grupos, tiveram duração de 60 minutos. Em ambos, foi instituído um período de 30 minutos de manutenção anestésica antes do início da cirurgia (ovariosalpingohisterectomia), respeitando no caso de GI, o tempo necessário para que o propofol entrasse em equilíbrio entre os tecidos. E ainda para que houvesse um período hábil para ser conectado todos os cabos ao monitor hemodinâmico para o registro dos valores basais.

Os parâmetros foram mensurados nos seguintes momentos:

M0 = Antes do início da cirurgia

M1 = Incisão de pele

M2 = Incisão de musculatura

M3 = Tração e ressecção do ligamento suspensor do ovário esquerdo

M4 = Tração e ressecção do ligamento suspensor do ovário direito

M5 = Ressecção do corpo uterino.

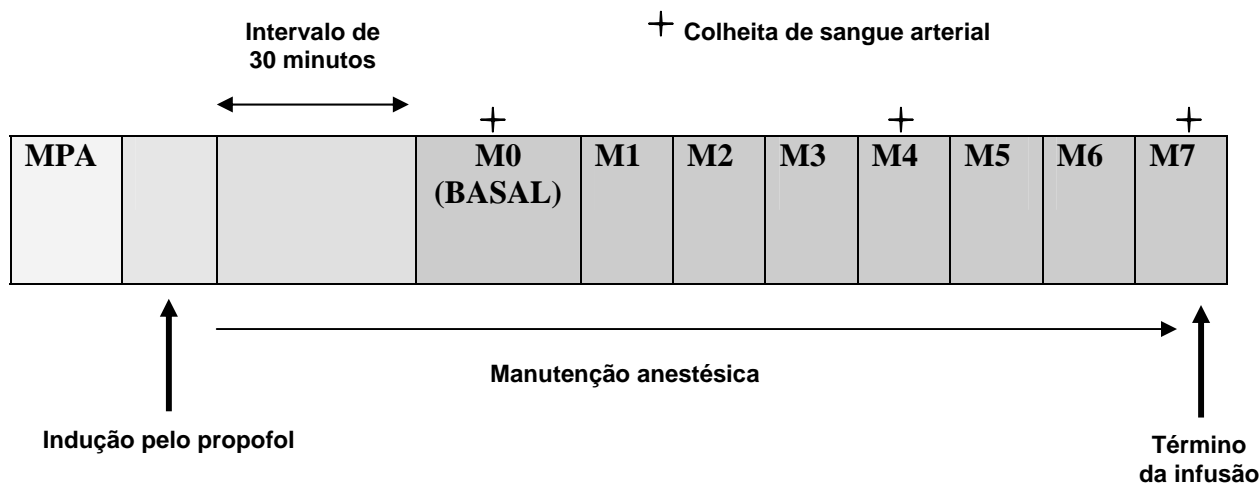
M6 = Laparorráfia

M7 = Sutura de pele

As análises hemogasométricas foram avaliadas em apenas três momentos (M0, M4 e M7), para a certificação de manutenção das pressões parciais de dióxido de carbono e oxigênio.

O volume total de propofol infundido foi avaliado, em ambos os grupos, desde a indução anestésica até o término da manutenção.

Ao final da manutenção anestésica, acompanhou-se a recuperação dos animais, registrando-se o tempo necessário para extubação, decúbito esternal, posição quadrupedal e qualidade de recuperação anestésica (excitação, vocalização, tremores).



5.4. Atributos estudados

Em todos os momentos foram mensurados os seguintes parâmetros:

Temperatura esofágica ($T^{\circ}\text{C}$) – através de um sensor de temperatura¹⁰ localizado na extremidade de um cabo flexível, introduzido no esôfago do animal

Frequência cardíaca (FC) – mensurada em bpm, juntamente com o traçado eletrocardiográfico (ECG), mensurado através de eletrodos fixados nos coxins plantares e palmares nos quais se conectavam os cabos do eletrocardiograma¹⁰

Pressão arterial (PA) – a pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e a pressão arterial diastólica (PAD), foi mensurada em mmHg, pelo método invasivo, obtidas através da colocação de um cateter na artéria metatarsiana, conectada a um transdutor¹⁰ de pressão.

Saturação de oxigênio (SatO_2) – foi mensurada em %, através do sensor de oximetria e pulso cardíaco¹⁰, posicionado na língua do animal.

Frequência respiratória (f) - através do sensor de capnometria¹⁰ conectado ao tubo endotraqueal, evitando-se perda dos gases expirados e inspirados, mensurada em mpm.

Concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO_2) – em mmHg, através do sensor de capnometria¹⁰ conectado ao tubo endotraqueal, evitando-se perda dos gases expirados e inspirados,

Volume corrente (V_T) – em mL/min, através do sensor de capnometria¹⁰ conectado ao tubo endotraqueal, evitando-se perda dos gases expirados e inspirados,

Volume minuto (V_M) - em L/min, através do sensor de capnometria¹⁰ conectado ao tubo endotraqueal, evitando-se perda dos gases expirados e inspirados,

Análise bispectral (BIS) – leitura direta do monitor do aparelho de eletroencefalograma¹⁹ microprocessado, obtida através da colocação de dois eletrodos frontais e um temporal, sendo o resultado numérico avaliado através da escala abaixo discriminada.

BIS = 90 a 100 - acordado

BIS = 70 a 90 – sedação leve a moderada

BIS = 60 a 70 – sedação profunda (hipnose leve)

BIS = 40 a 60 – anestesia geral (hipnose moderada)

BIS = 0 a 40 – hipnose profunda

BIS = 0 – EEG isoeletrico (supressão)

Eletromiografia (EMG) - leitura direta do monitor do aparelho de eletroencefalograma¹⁶ microprocessado (BIS)

Pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$) – em mmHg, mensuradas a partir de amostras de sangue colhidas a partir da artéria metatarsiana, em seringas previamente heparinizadas⁵, e analisadas posteriormente em um analisador de pH e gases sanguíneos²⁰.

Pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) - em mmHg, mensuradas a partir de amostras de sangue colhidas a partir da artéria metatarsiana, em seringas previamente heparinizadas⁵, e analisadas posteriormente em um analisador de pH e gases sanguíneos¹⁷.

pH do sangue arterial (pH) - mensuradas a partir de amostras de sangue colhidas a partir da artéria metatarsiana, em seringas previamente heparinizadas⁵, e analisadas posteriormente em um analisador de pH e gases sanguíneos¹⁷.

Bicarbonato do sangue arterial (HCO_3) – em mmol/L, mensuradas a partir de amostras de sangue colhidas a partir da artéria metatarsiana, em seringas previamente heparinizadas⁵, e analisadas posteriormente em um analisador de pH e gases sanguíneos¹⁷.

¹⁹ *Bispectral Index – BIS Monitor A-2000. Aspect Medical System, Inc - Brasil*

²⁰ *Rapidlab 865 Chiron Diagnostics Ltd – United Kindom*

5.5. Análise estatística

A avaliação estatística foi efetuada, após o término da colheita dos dados. Para as variáveis cujo interesse era comparar grupos foi utilizado o teste t de Student, pois as mesmas apresentavam distribuição normal e homogeneidade de variâncias. Para as demais variáveis, cujo interesse era comparar momentos e grupos, foi utilizada a análise de perfil. (MORRISON, 1967 e CURI, 1980) com nível de significância de 5%, incluindo: os testes das hipóteses de interação entre os grupos e momentos, efeito de grupo em cada momento e efeito de momento dentro de cada grupo.

Foram consideradas as seguintes hipóteses de nulidade:

HO1: Não existe interação momento X grupo ou entre momentos e tratamentos, onde é verificada existência de similaridade entre perfis dos grupos ao longo do tratamento.

HO2: Não existe efeito grupo para o conjunto de todos os momentos, isto é, não existe diferença entre grupos para o conjunto dos momentos, onde se verifica a igualdade ou coincidência dos perfis dos três grupos (igualdade de perfis).

HO3: Não existe efeito de momento para o conjunto de todos os grupos, verificando-se a existência de diferenças entre médias dos momentos para os três grupos.

HO4: Não existe diferença entre os grupos em cada momento individualmente, onde se verifica a diferença entre as médias de cada grupo, para cada momento separadamente.

HO5: Não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

Observação: As hipóteses 2 e 3 serão testadas somente nos parâmetros onde Ho1 não foi rejeitada.

6. RESULTADOS

6.1. Temperatura esofágica

Observou-se uma estabilidade da temperatura esofágica em ambos os grupos. Em G1, houve um ligeiro declínio da temperatura no decorrer dos momentos, em décimos de grau. Já em GII, houve apenas um declínio de 0,1°C de M0 a M1, mantendo-se, nos momentos seguintes, uma média de 37,7°C.

TABELA 1: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da temperatura esofágica em graus Celsius (°C) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	37,4±0,7b A	37,8±0,6a A	37,6±0,7
M1	37,2±0,7b B	37,7±0,5a A	37,5±0,7
M2	37,2±0,7b B	37,7±0,5a A	37,4±0,7
M3	37,1±0,7b B	37,7±0,5a A	37,4±0,7
M4	37,2±0,7b B	37,7±0,5a A	37,4±0,7
M5	37,1±0,7b B	37,7±0,5a A	37,4±0,7
M6	37,0±0,7b B	37,7±0,5a A	37,4±0,7
M7	37,0±0,8b B	37,7±0,5a A	37,3±0,7
\bar{X} Geral entre Grupos	37,1±0,7	37,7±0,5	

Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo

Letras minúsculas comparam médias de grupos em cada momento

TABELA 2: Avaliação estatística (análise de variância) da temperatura esofágica com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	12,21025	4,08	0,059
Momento	7	0,128286	7,40	0,000
Grupo x Momento	7	0,044107	2,54	0,018

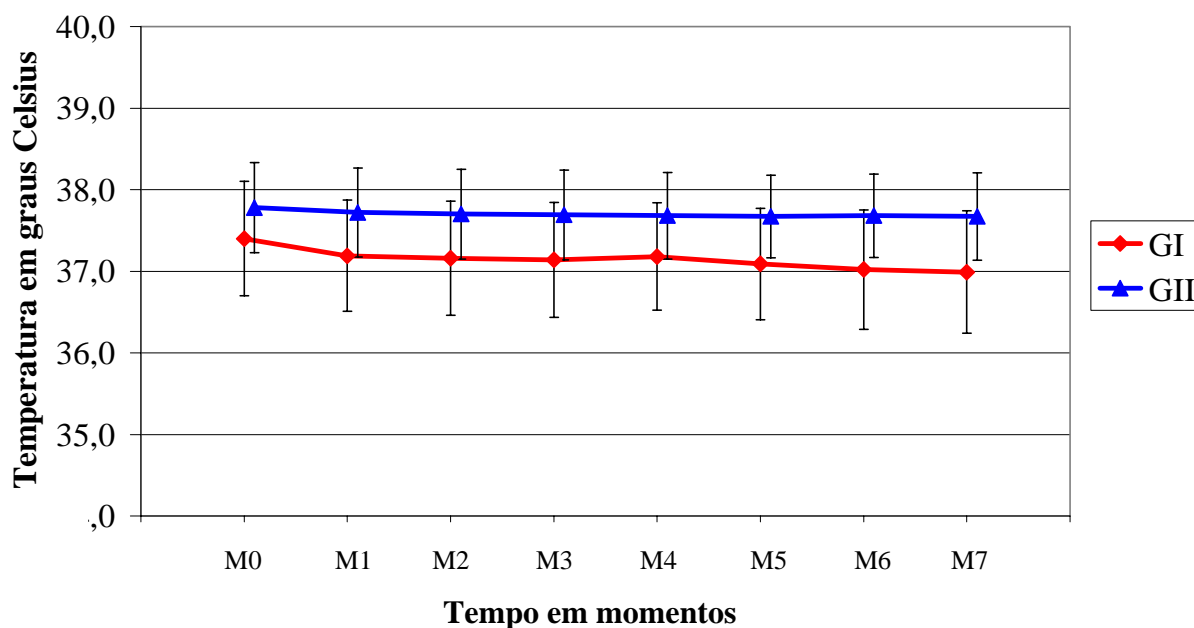


FIGURA 1: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da temperatura esofágica em graus Celsius (°C) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.2. Freqüência cardíaca

A bradicardia foi predominante em todos os momentos de ambos os grupos. Em GII esta bradicardia foi levemente mais acentuada que em GI. Observou-se em GI e GII um aumento da freqüência cardíaca no decorrer dos momentos, atingindo seu valor máximo em M3 e M4, diminuindo posteriormente em M5 e seguindo, com leve aumento até M7.

TABELA 3: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da freqüência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	60,3±16,0	54,6±7,4	57,5±10,1 C
M1	59,6±7,4	55,9±5,9	57,8±9,9 BC
M2	63,1±22,5	58,1±9,7	60,6±11,0 ABC
M3	69,3±22,6	62,7±12,7	65,9±14,3 AB
M4	71,3±17,3	63,3±15,0	67,3±13,3 A
M5	66,6±17,9	56,9±12,0	61,8±14,7 ABC
M6	66,8±17,4	59,7±13,5	63,3±14,5 ABC
M7	70,7±19,8	58,4±11,7	64,6±15,3 ABC
\bar{X} Geral entre Grupos	66,9±18,4	58,7±11,2	

Letras maiúsculas comparam médias entre momentos.

TABELA 4: Avaliação estatística (análise de variância) da frequência cardíaca com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	2095,256	1,48	0,239
Momento	7	260,9706	3,39	0,002
Grupo x Momento	7	37,77053	0,49	0,840

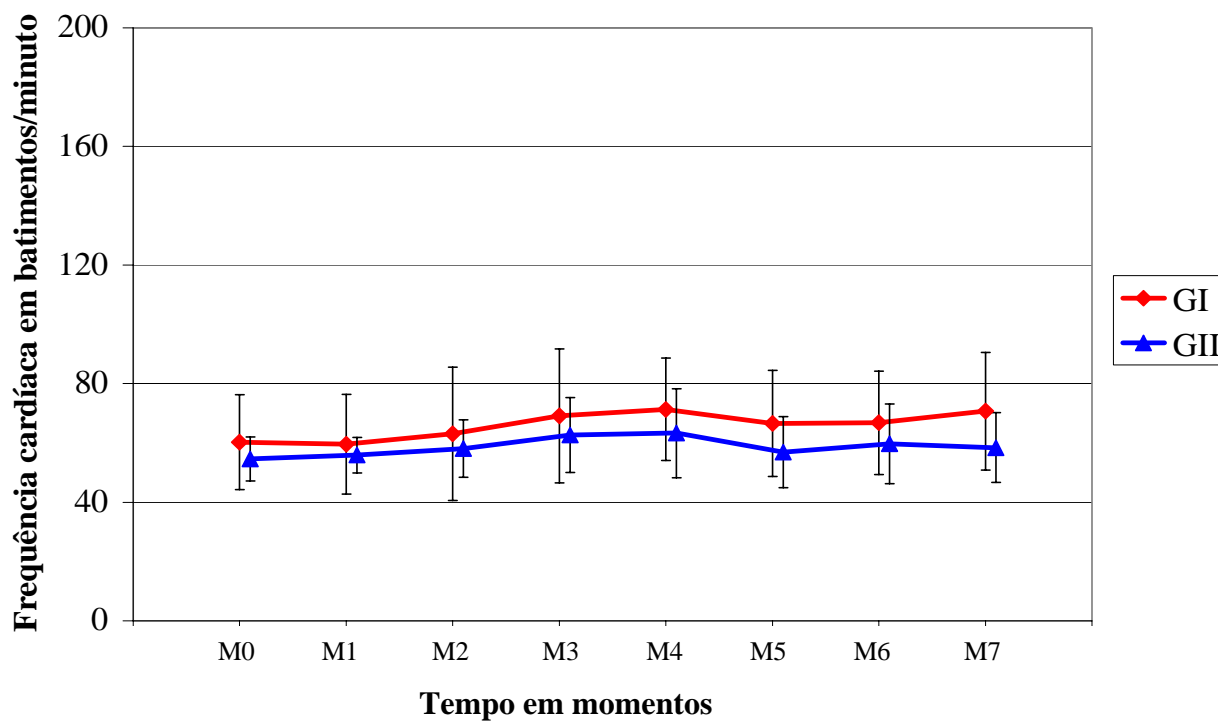


FIGURA 2: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.3. Pressão arterial sistólica

Houve semelhança do comportamento da pressão arterial sistólica entre os grupos. Em ambos a pressão permaneceu estável até M2, havendo um aumento a partir de M3. Os maiores valores, em ambos os grupos, foram em M4, com valores de 146 mmHg em GI e 139 mmHg em GII. Após M4 houve um declínio gradativo até o último momento.

TABELA 5: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da pressão arterial sistólica em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	102,2±19,7	108,0±12,9	105,1±16,7 D
M1	103,2±20,8	105,4±9,8	104,3±16,2 D
M2	108,2±28,3	113,1±9,7	110,7±21,2 D
M3	131,7±23,1	130,4±16,0	131,1±19,6 B
M4	145,7±30,6	138,7±17,7	142,2±25,2 A
M5	135,0±26,6	135,7±19,3	135,4±23,2 C
M6	126,6±22,9	121,4±17,8	124,0±20,7 C
M7	126,7±21,5	120,1±14,3	123,4±18,6 C
\bar{X} Geral entre Grupos	122,4±28,7	121,6±18,6	

Letras maiúsculas comparam médias entre momentos.

TABELA 6: Avaliação estatística (análise de variância) da pressão arterial sistólica, com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	34,225	0,01	0,908
Momento	7	3953,857	32,70	0,000
Grupo x Momento	7	136,3107	1,13	0,350

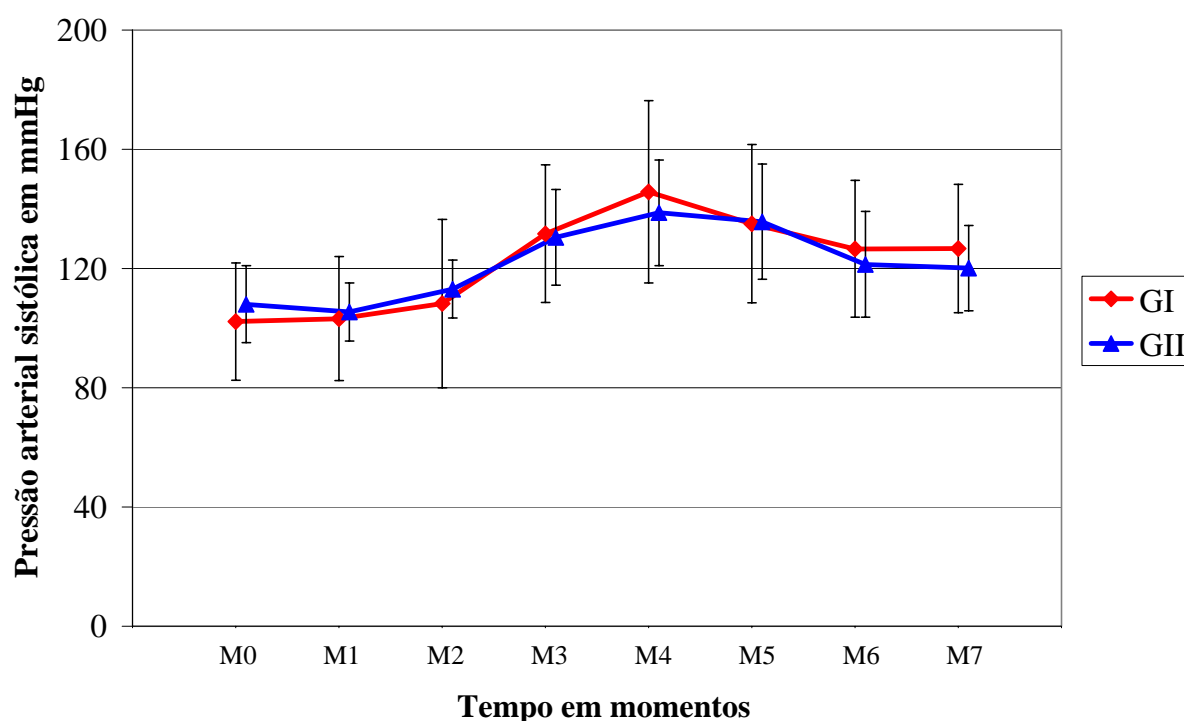


FIGURA 3: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão arterial sistólica em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.4. Pressão arterial média

Em ambos os grupos observaram-se uma leve hipotensão de M0 a M2, com posterior aumento a partir de M3, atingindo valores máximos em M4 e estabilizando posteriormente até M7.

TABELA 7: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da pressão arterial média em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	63,9±7,5	62,4±7,9	63,2±7,7 D
M1	65,3±7,3	65,0±8,6	65,2±7,9 D
M2	68,2±8,7	70,0±7,4	69,1±8,1 D
M3	91,5±13,5	84,3±12,0	87,9±13,1 B
M4	101,3±17,4	93,2±14,2	97,3±16,4 A
M5	90,1±13,2	88,5±16,4	89,3±14,7 C
M6	81,9±12,1	76,0±14,3	79,0±13,6 C
M7	80,7±13,0	75,5±13,5	78,1±13,5 C
\bar{X} Geral entre Grupos	80,4±17,8	76,9±15,6	

Letras maiúsculas comparam médias entre momentos.

TABELA 8: Avaliação estatística (análise de variância) da pressão arterial média com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	490	0,62	0,440
Momento	7	3025,796	54,72	0,000
Grupo x Momento	7	63,88572	1,16	0,333

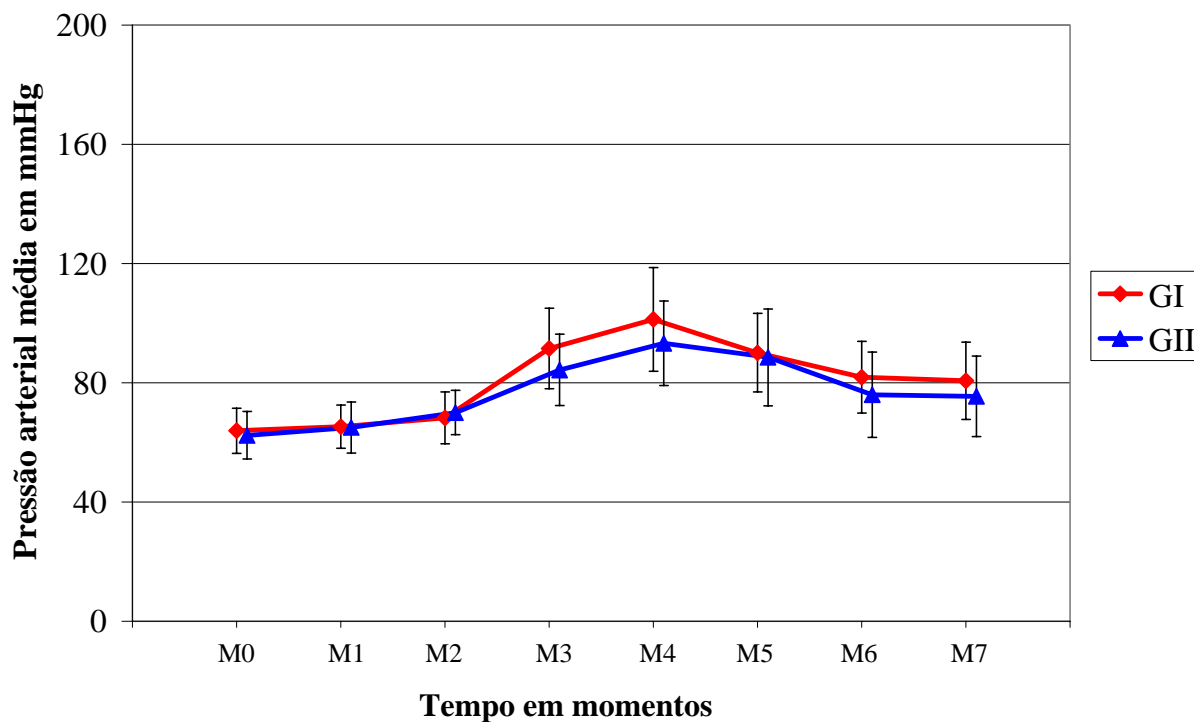


FIGURA 4: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão arterial média em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.5. Pressão arterial diastólica

A pressão arterial diastólica teve um comportamento análogo às pressões sistólica e média. No início houve uma discreta hipotensão até M2, posteriormente, notou-se um aumento a partir de M3, atingindo valores maiores em M4 e diminuição gradativa, mas dentro dos valores fisiológicos, até M7.

TABELA 9: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da pressão arterial diastólica em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	49,9±7,4	51,1±6,7	50,5±7,0 D
M1	52,3±6,7	52,3±9,0	52,3±7,8 D
M2	55,1±7,4	55,8±8,5	55,5±7,9 D
M3	76,6±12,9	69,9±13,2	73,3±13,4 B
M4	86,7±18,7	77,3±14,9	82,0±17,6 A
M5	74,6±14,4	74,8±16,6	74,7±15,4 B
M6	66,8±10,9	62,1±14,9	64,5±13,3 C
M7	65,1±11,6	61,7±14,5	63,4±13,3 C
\bar{X} Geral entre Grupos	65,9±17,4	63,1±15,4	

Letras maiúsculas comparam médias entre momentos.

TABELA 10: Avaliação estatística (análise de variância) da pressão arterial diastólica com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	305,2563	0,36	0,555
Momento	7	2613,735	48,90	0,000
Grupo x Momento	7	77,01339	1,44	0,195

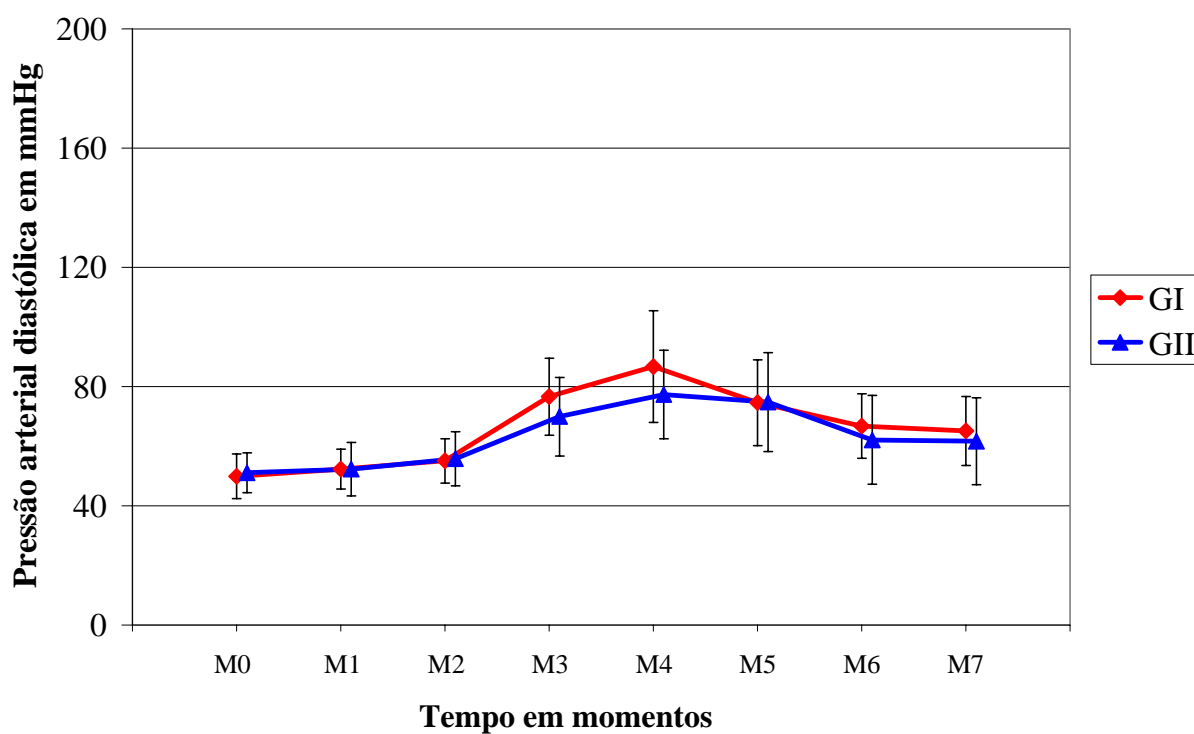


FIGURA 5: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão arterial diastólica em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.6. Frequência respiratória

A frequência respiratória manteve-se estável em todos os momentos e em ambos os grupos.

TABELA 11: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da frequência respiratória em movimentos por minuto (mpm) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	11,0±1,9	11,8±3,0	11,4±2,6
M1	10,8±2,3	11,8±2,4	11,3±2,3
M2	11,0±2,5	11,6±2,5	11,3±2,4
M3	11,2±2,3	11,6±2,5	11,4±2,3
M4	11,4±2,5	11,4±2,7	11,4±2,5
M5	11,2±2,3	11,4±2,7	11,3±2,4
M6	11,0±2,2	11,2±2,9	11,1±2,4
M7	11,0±2,2	11,8±3,2	11,4±2,7
\bar{X} Geral entre Grupos	11,1±2,2	11,6±2,6	

Não houve efeito entre grupos, momentos e da interação grupo x momentos.

TABELA 12: Avaliação estatística (análise de variância) da frequência respiratória com nível de significância de 5%...

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	10,0000	0,21	0,655
Momento	7	0,2143	0,56	0,786
Grupo x Momento	7	0,6286	1,65	0,128

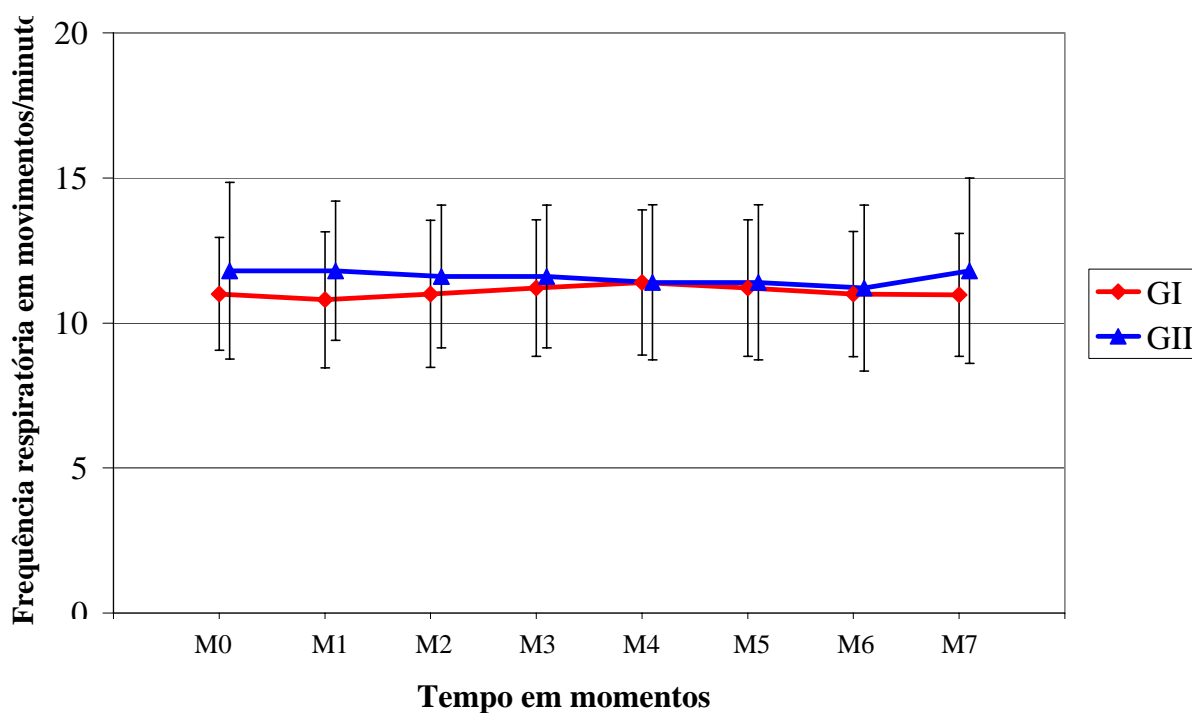


FIGURA 6: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da frequência respiratória em movimentos por minuto (mpm) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.7. Volume corrente

Houve uma semelhança no volume corrente entre os grupos, com valores médios entre 15 e 20 ml/kg. Entre os momentos de GI, com discretas alterações em M2, (14,9 ml/kg). Já os momentos de GII foram mais homogêneos.

TABELA 13: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) do volume corrente em ml/kg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	16,5±4,5a AB	16,1±9,1b A	16,3±6,8
M1	17,7±4,7a AB	17,6±7,7b A	17,6±6,2
M2	14,9±5,6a B	18,0±8,9a A	16,4±7,2
M3	17,4±5,2a AB	17,0±7,9a A	17,2±6,5
M4	16,5±5,3a AB	16,8±7,4a A	16,6±6,3
M5	18,8±5,0a A	17,2±7,1b	18,0±6,0
M6	19,1±4,3a A	15,9±4,9b A	17,5±4,6
M7	19,1±5,2a A	16,1±3,7b A	17,6±4,4
\bar{X} Geral entre Grupos	17,5±4,9	16,8±7,0	

Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo

Letras minúsculas comparam médias de grupos em cada momento

TABELA 14: Avaliação estatística (análise de variância) do volume corrente com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	223128,9	4,05	0,059
Momento	7	5253,035	2,49	0,020
Grupo x Momento	7	7424,492	3,52	0,002

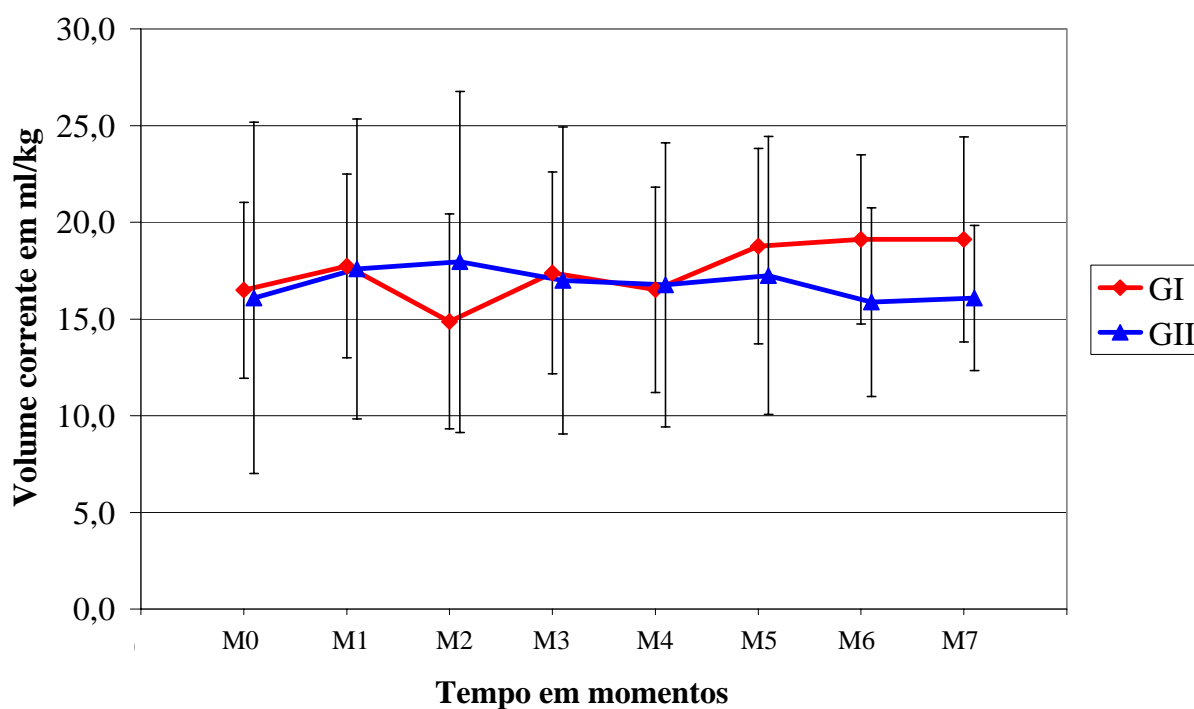


FIGURA 7: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do volume corrente em ml/kg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.8. Volume minuto

Houve uma semelhança entre GI e GII no volume minuto. Apesar dos valores de GI, que foram ligeiramente maiores que em GII. Observou-se uma estabilidade maior em M2, atingindo valores de 3,2 e 3,4 L/min, respectivamente.

TABELA 15: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) do volume minuto em L/min de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	3,6±0,8a AB	3,0±0,9a A	3,3±0,8
M1	3,9±1,0a AB	3,4±0,8a A	3,6±0,9
M2	3,2±0,8a B	3,4±0,9a A	3,3±0,8
M3	3,8±0,7a AB	3,2±0,8a A	3,5±0,7
M4	3,7±0,8a AB	3,1±0,8b A	3,4±0,8
M5	4,2±1,0a A	3,3±1,0b A	3,7±1,0
M6	4,3±1,2a A	3,0±1,0b A	3,6±1,1
M7	4,2±1,1a A	3,3±1,2b A	3,7±1,1
\bar{X} Geral entre Grupos	3,8±0,9	3,2±0,7	

Letras maiúsculas comparam médias de momentos em cada grupo

Letras minúsculas comparam médias de grupos em cada momento

TABELA 16: Avaliação estatística (análise de variância) do volume minuto com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	19,881	3,54	0,076
Momento	7	0,324821	1,48	0,181
Grupo x Momento	7	0,740143	3,37	0,003

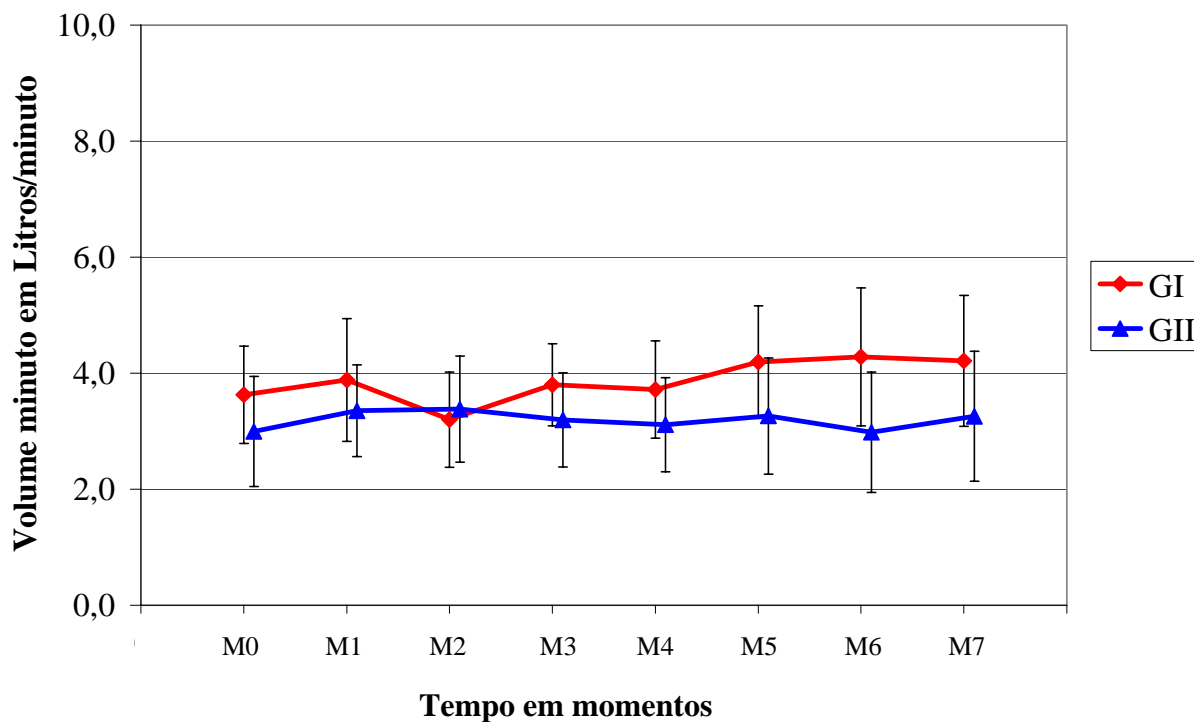


FIGURA 8: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do volume minuto em L/min de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.9. Concentração de dióxido de carbono no final da expiração

A EtCO₂ foi mais estável em todos os momentos em ambos os grupos, permanecendo dentro dos valores fisiológicos normais (entre 35 e 45 mmHg)

TABELA 17: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da concentração de dióxido de carbono no final da expiração em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	40,0±4,1	39,5±4,0	39,8±3,8
M1	40,2±3,3	38,0±3,0	39,1±3,1
M2	40,8±3,0	38,4±3,3	39,6±3,3
M3	42,9±2,8	39,5±2,4	41,2±3,1
M4	41,7±2,8	38,7±3,6	40,2±3,6
M5	39,8±2,9	37,3±3,0	38,6±3,1
M6	39,7±4,0	39,8±3,1	39,8±3,6
M7	41,1±2,7	39,0±2,9	40,1±2,8
\bar{X} Geral entre Grupos	40,8±3,4 a	38,8±3,2 b	

Letras minúsculas comparam médias entre grupos.

TABELA 18: Avaliação estatística (análise de variância) da concentração de dióxido de carbono no final da expiração com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	160,0000	4,68	0,044
Momento	7	12,2143	1,79	0,095
Grupo x Momento	7	7,2000	1,05	0,398

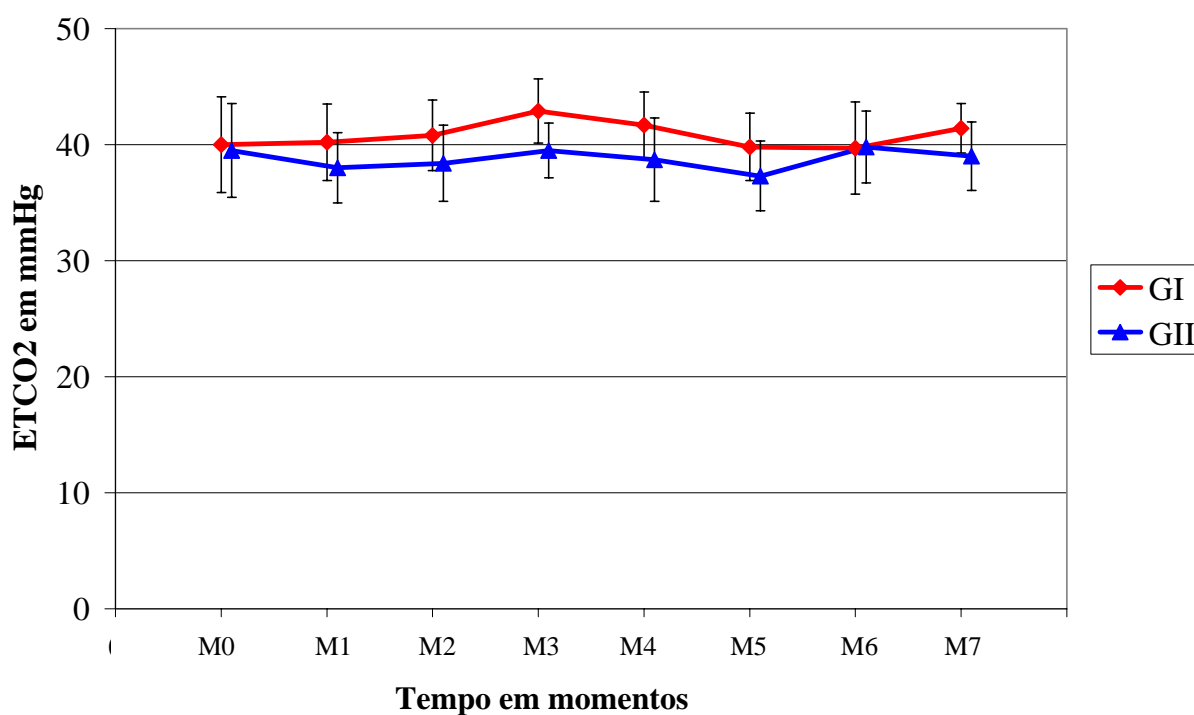


FIGURA 9: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da concentração de dióxido de carbono no final da expiração em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.10. Saturação de Oxigênio

A saturação de oxigênio foi muito semelhante entre os grupos e entre os momentos, obtendo valores médios de 98 a 99.

TABELA 19: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da saturação de oxigênio em % de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	98,2±2,3	98,9±0,6	98,6±0,7 AB
M1	98,4±2,3	99,0±0,9	98,7±1,8 AB
M2	98,2±2,6	99,0±0,8	98,6±2,0 AB
M3	98,6±0,8	98,8±1,3	98,7±1,1 AB
M4	98,5±0,8	98,7±0,9	98,6±0,9 B
M5	98,4±1,4	98,8±0,9	98,6±1,2 AB
M6	98,6±0,8	99,1±0,9	98,9±0,9 A
M7	98,5±1,0	99,2±0,9	98,9±1,0 A
\bar{X} Geral entre Grupos	98,4±1,7	98,9±0,9	

Letras maiúsculas comparam médias entre momentos.

TABELA 20: Avaliação estatística (análise de variância) da saturação de oxigênio com nível de significância de 5%..

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	6,4000	1,67	0,213
Momento	7	5,4536	2,09	0,049
Grupo x Momento	7	1,1714	0,45	0,869

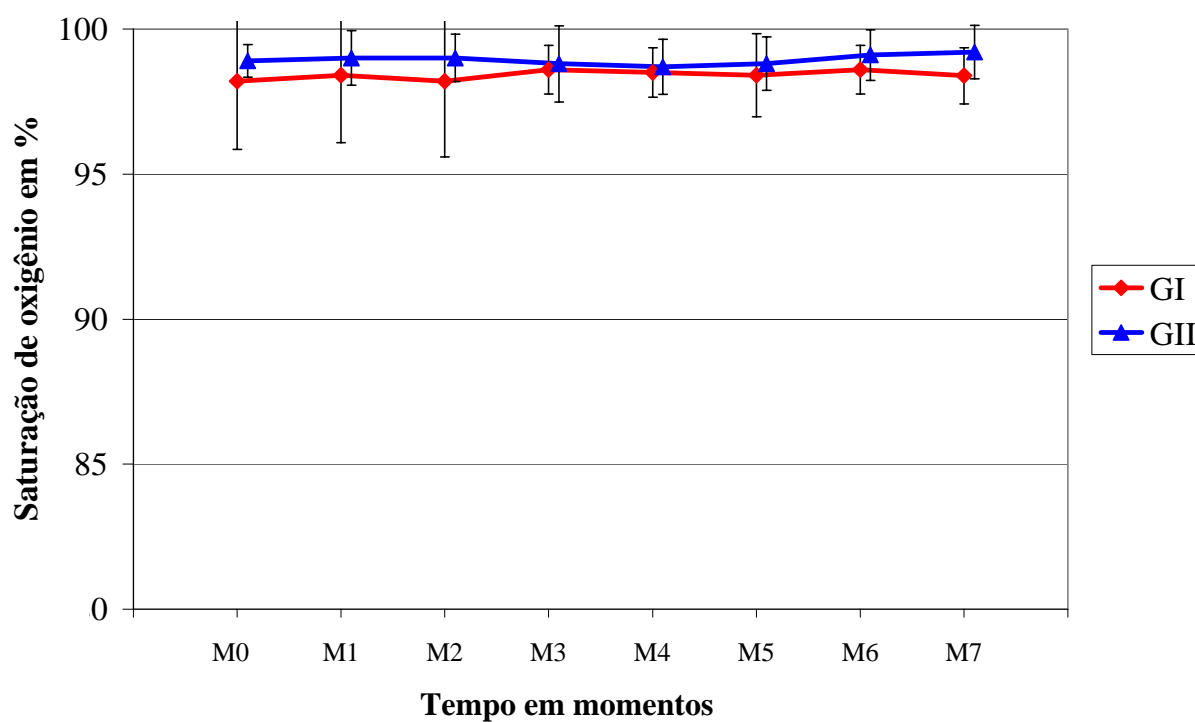


FIGURA 10: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da saturação de oxigênio em % de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.11. Índice bispectral

Não houve variações dignas de nota no índice bispectral em ambos os grupos nos respectivos momentos. Os valores variaram de 72 a 76 em GI e de 73 a 75 em GII.

TABELA 21: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) do índice bispectral (BIS) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	76,0±3,5	73,7±5,3	74,9±4,5 AB
M1	75,7±1,8	73,4±5,1	74,6±4,0 AB
M2	74,8±5,1	74,5±4,2	74,7±4,6 AB
M3	71,5±5,8	72,9±5,7	72,2±5,5 B
M4	73,7±5,6	73,7±4,4	73,7±5,1 AB
M5	76,0±2,5	73,5±4,7	74,8±3,9 AB
M6	76,4±3,3	74,8±2,6	75,6±3,0 A
M7	75,7±4,4	74,5±3,9	75,1±4,1 AB
\bar{X} Geral entre Grupos	75,0±4,3	73,9±4,4	

Letras maiúsculas comparam médias entre momentos.

TABELA 22: Avaliação estatística (análise de variância) do índice bispectral com nível de significância de 5%..

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	48,4000	0,61	0,446
Momento	7	21,9000	2,01	0,049
Grupo x Momento	7	9,4286	0,86	0,536

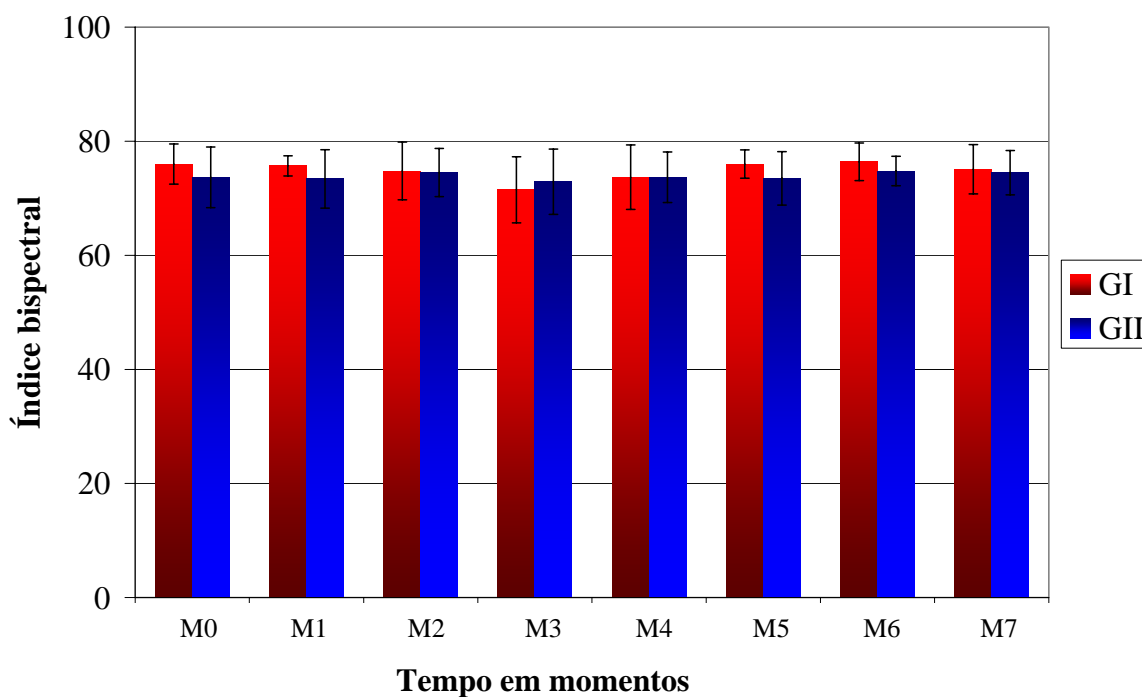


FIGURA 11: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do índice bispectral (BIS) de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.12. Eletromiografia

Os valores da eletromiografia foram superiores em todos os momentos em GI em relação à GII. Apesar desta pequena diferença, ambos os grupos mantiveram valores baixos, atingindo 38% em alguns momentos de GI e 34% em alguns momentos de GII.

TABELA 23: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da eletromiografia em % de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	44,2±11,8	39,6±9,2	41,9±10,8 A
M1	39,0±9,0	35,1±4,0	37,1±7,2 B
M2	39,9±9,0	35,6±4,0	37,8±7,3 B
M3	38,0±9,6	35,1±3,4	36,6±6,7 B
M4	39,3±9,6	34,1±3,0	36,7±7,6 B
M5	38,2±8,5	33,9±3,4	36,1±6,7 B
M6	37,9±8,6	34,1±3,8	36,0±6,8 B
M7	37,8±8,6	34,5±3,5	36,2±6,6 B
\bar{X} Geral entre Grupo:	39,3±9,2	35,3±4,8	

Letras maiúsculas comparam médias entre momentos.

TABELA 24: Avaliação estatística (análise de variância) da eletromiografia com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	652,0563	1,93	0,182
Momento	7	76,89911	5,79	0,000
Grupo x Momento	7	2,65625	0,20	0,985

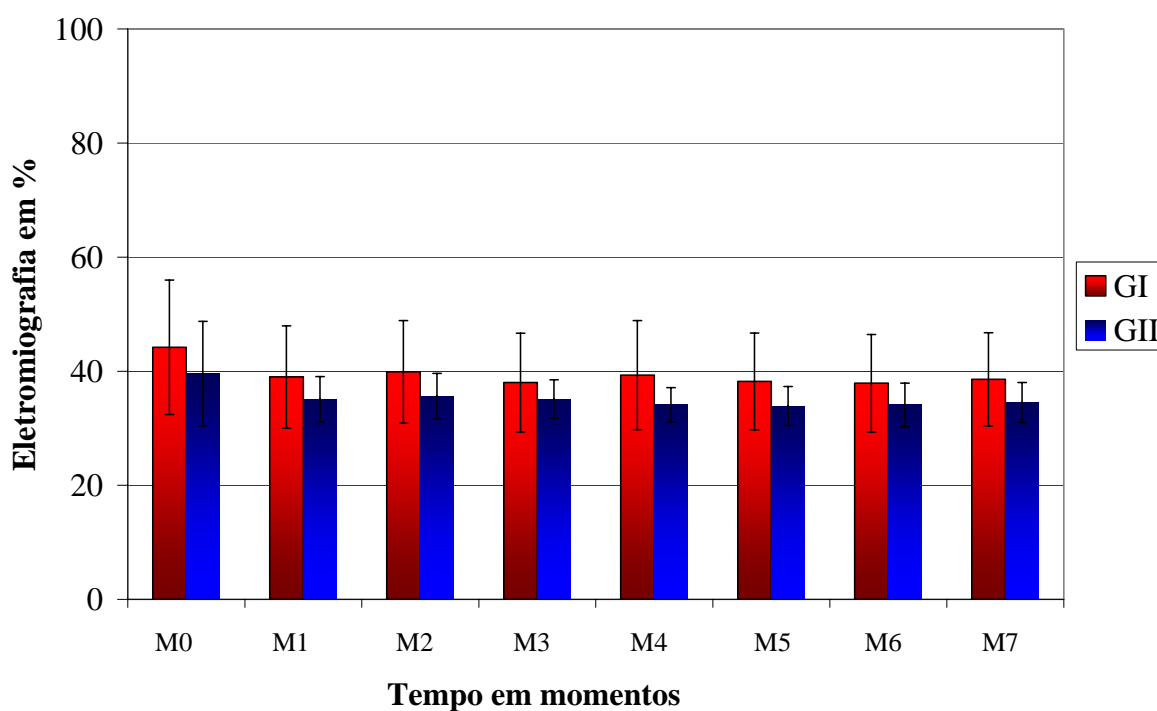


FIGURA 12: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da eletromiografia em % de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.13. Correlação entre o BIS e EMG em GI e GII

TABELA 25: Avaliação estatística (análise de variância) da correlação entre índice bispectral e eletromiografia com nível de significância de 1%.

Comparação	Diferença	q	Valor p	Interpretação
BIS GI vs BIS GII	1.100	2.249	p>0,05	Não sig.
BIS GI vs EMG GI	35.688	72.954	p<0,001	***
BIS GI vs EMG GII	39.725	81.208	p<0,001	****
BIS GII vs EMG GI	34.588	70.705	p<0,001	***
BIS GII vs EMG GII	38.625	78.959	p<0,001	***
EMG GI vs EMG GII	4.038	8.254	p<0,001	*

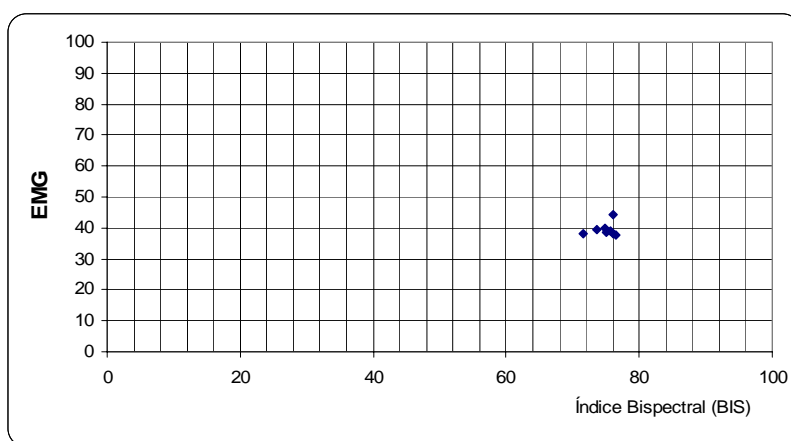


FIGURA 13: Gráfico de dispersão dos valores médios (\bar{X}) da correlação BIS x Eletromiografia em cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI)

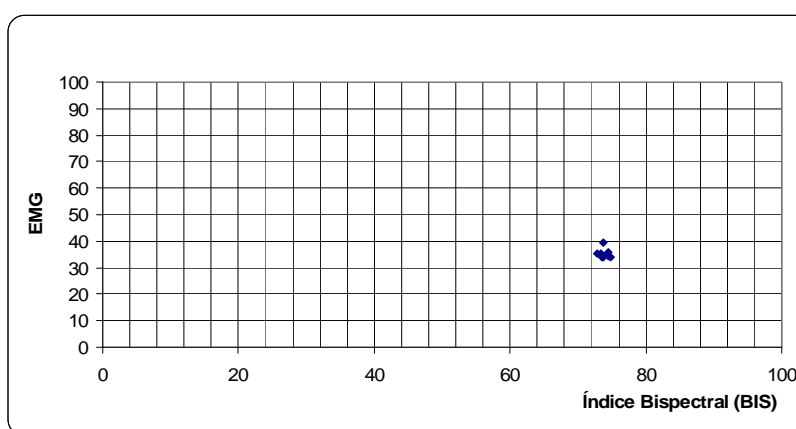


FIGURA 14: Gráfico de dispersão dos valores médios (\bar{X}) da correlação BIS x Eletromiografia em cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão contínua (GII).

6.14. Pressão parcial de dióxido de carbono arterial

Não foi observada nenhuma diferença significativa entre os valores da PaCO₂ entre os grupos e entre os momentos.

TABELA 26: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) da pressão parcial de dióxido de carbono arterial em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	38,7±5,1	38,1±4,0	38,4±4,6
M1			
M2			
M3			
M4	39,0±3,9	37,6±3,8	38,3±3,8
M5			
M6			
M7	38,9±3,8	37,7±4,8	38,3±3,9
\bar{X} Geral entre Grupos	38,9±4,1	37,8±4,1	

Não houve efeito entre grupos, momentos e da interação grupo x momentos.

TABELA 27: Avaliação estatística (análise de variância) da pressão parcial de dióxido de carbono arterial com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	17,3882	0,42	0,524
Momento	2	0,0500	0,01	0,992
Grupo x Momento	2	0,8667	0,13	0,874

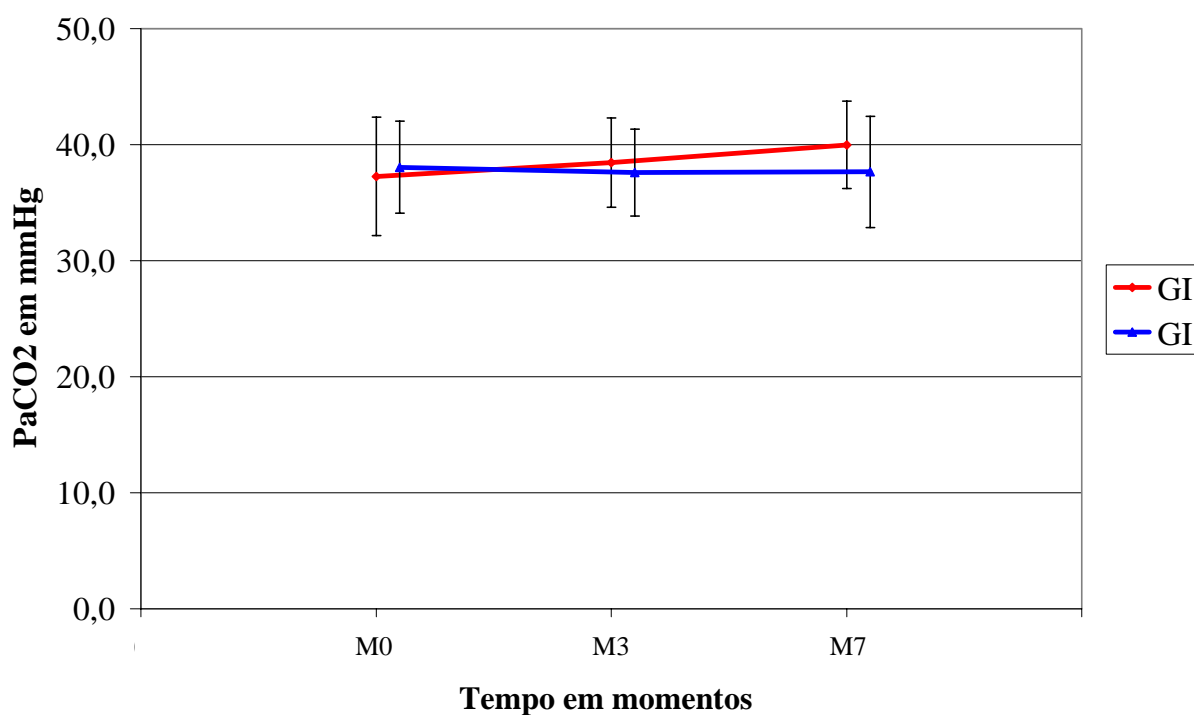


FIGURA 15: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão parcial de dióxido de carbono arterial em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.15. Pressão parcial de oxigênio arterial

Os valores da PaO₂ foram relativamente baixos em ambos os grupos e em seus respectivos momentos. Em GI, houve um aumento gradativo, de 248 mmHg em M0, atingindo 315 mmHg em M7. Já os valores de GII foram mais homogêneos.

TABELA 28: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) e coeficientes de variação (CV) da pressão parcial de oxigênio arterial em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	248,7±49,6	320,2±75,3	284,4±73,8
M1			
M2			
M3			
M4	322,4±55,4	315,9±64,9	319,2±59,3
M5			
M6			
M7	315,3±96,6	330,1±80,5	322,7±72,1
\bar{X} Geral entre Grupos	295,5±75,8	322,1±71,5	

Não houve efeito entre grupos, momentos e da interação grupo x momentos.

TABELA 29: Avaliação estatística (análise de variância) da pressão parcial de oxigênio arterial com nível de significância de 5%..

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	10640,02	1,07	0,314
Momento	2	8942,602	3,14	0,065
Grupo x Momento	2	8121,596	2,85	0,071

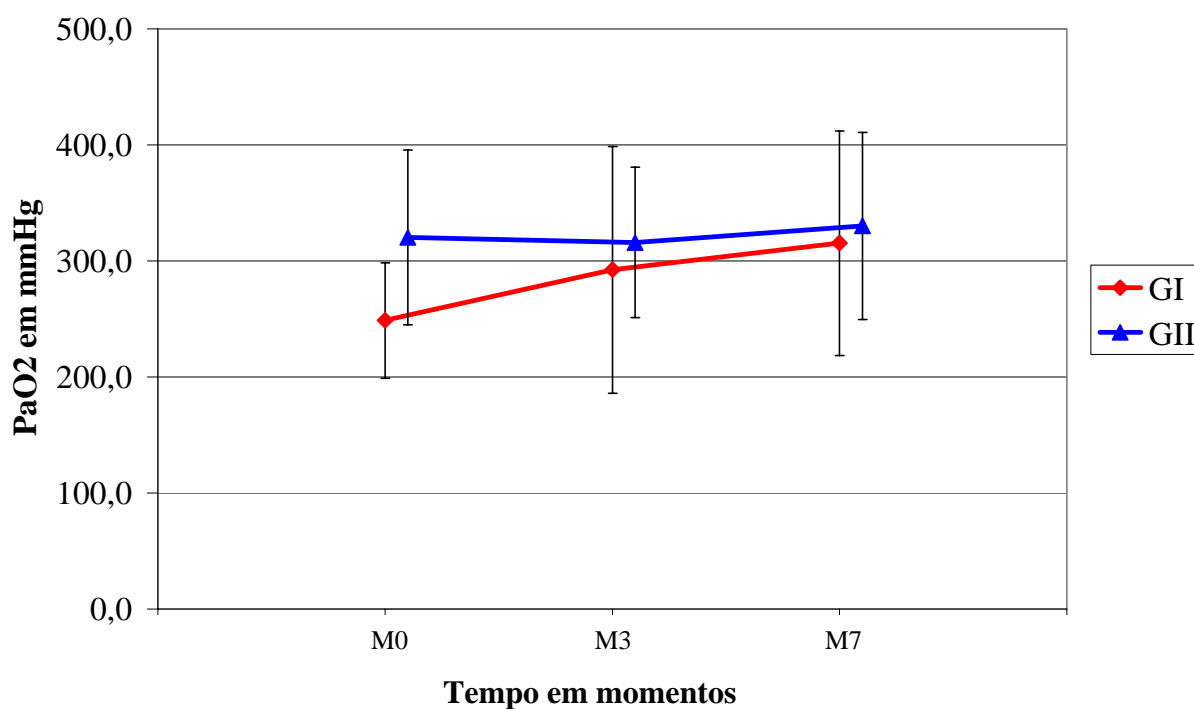


FIGURA 16: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) da pressão parcial de oxigênio arterial em mmHg de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.16. pH do sangue arterial

Não foi observada nenhuma diferença significativa no pH do sangue arterial. Ambos os grupos mantiveram os mesmos valores médios de 7,3.

TABELA 30: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) do pH do sangue arterial de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	7,3±0,1	7,3±0,0	7,3±0,0
M1			
M2			
M3			
M4	7,3±0,0	7,3±0,1	7,3±0,0
M5			
M6			
M7	7,3±0,0	7,3±0,0	7,3±0,0
\bar{X} Geral entre Grupos	7,3±0,0	7,3±0,0	

Não houve efeito entre grupos, momentos e da interação grupo x momentos.

TABELA 31: Avaliação estatística (análise de variância) do pH do sangue arterial com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	0,001402	0,27	0,609
Momento	2	0,000245	0,34	0,711
Grupo x Momento	2	0,000372	0,52	0,598

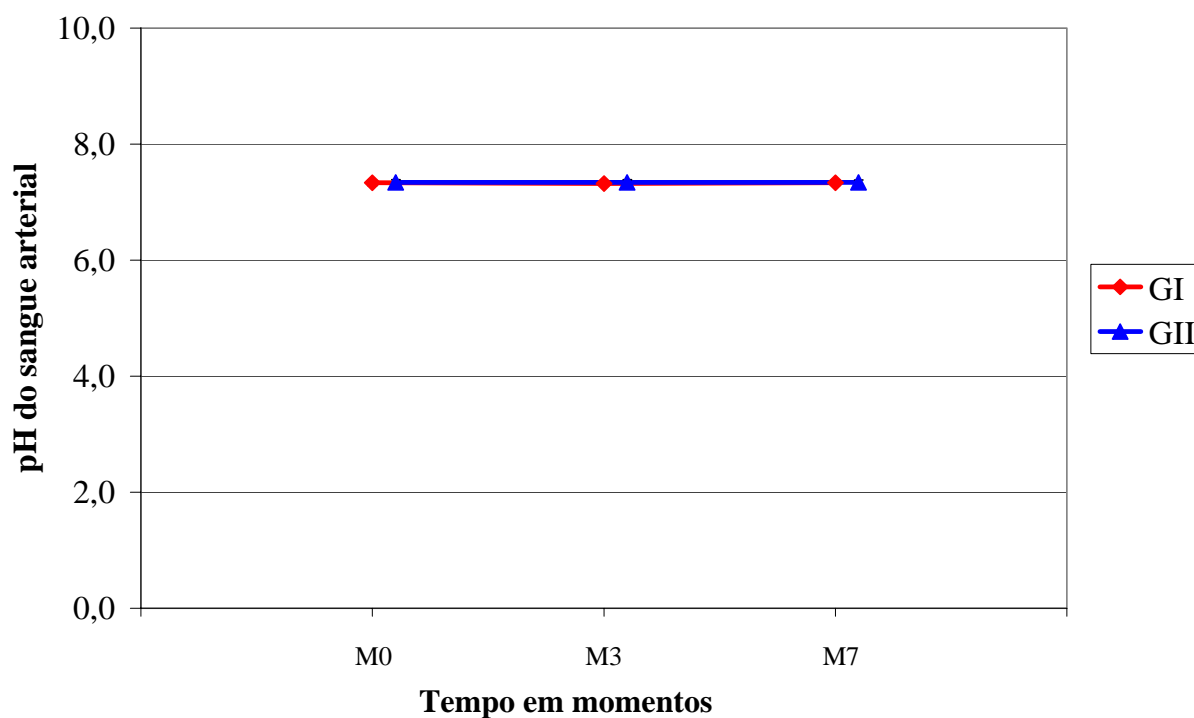


FIGURA 17: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do pH do sangue arterial de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.17. Bicarbonato do sangue arterial

Não se notaram alterações do bicarbonato do sangue arterial em ambos os grupos, havendo entre eles um comportamento igual.

TABELA 32: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) do bicarbonato do sangue arterial em mmol/L de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Momentos	Grupo I	Grupo II	\bar{X} Geral entre momentos
M0	20,5±1,4	19,8±0,8	20,2±1,2
M1			
M2			
M3			
M4	20,4±1,2	19,6±0,9	20,0±1,1
M5			
M6			
M7	20,3±0,9	20,0±0,8	20,1±0,9
\bar{X} Geral entre Grupos	20,4±1,2	19,8±0,8	

Não houve efeito entre grupos, momentos e da interação grupo x momentos.

TABELA 33: Avaliação estatística (análise de variância) do bicarbonato do sangue arterial com nível de significância de 5%.

Causas de variação	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	Valor p
Grupo	1	5,704167	2,17	0,158
Momento	2	0,118500	0,38	0,684
Grupo x Momento	2	0,316167	1,02	0,370

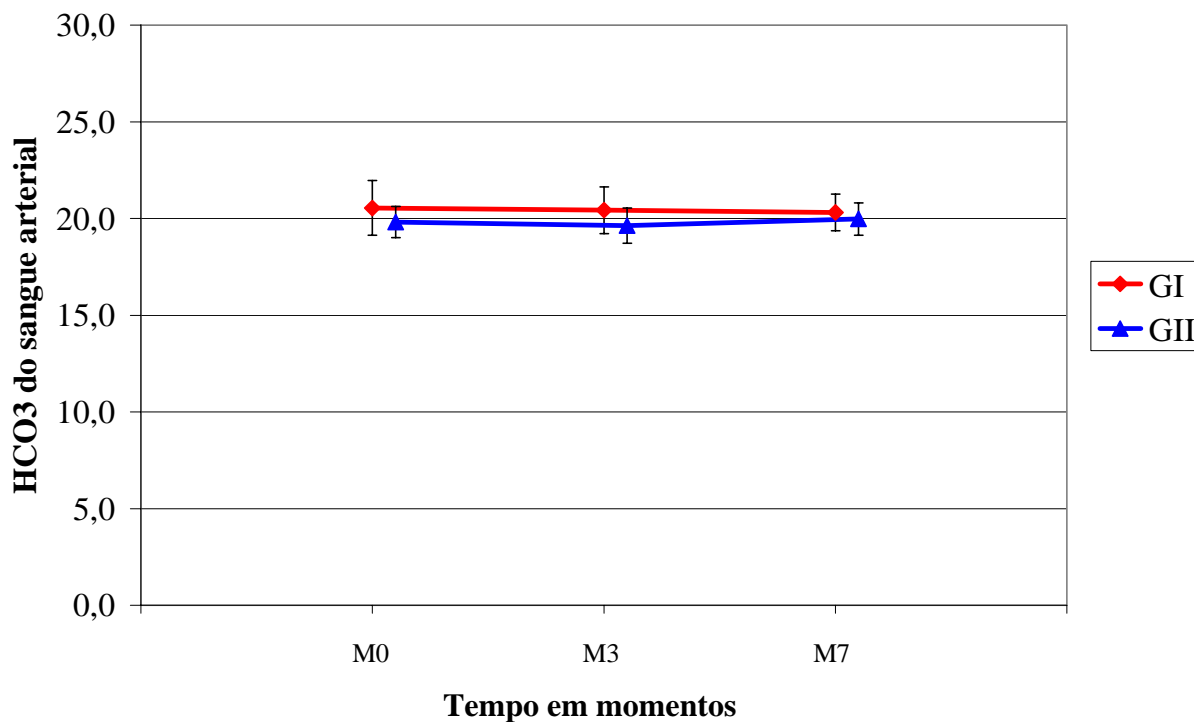


FIGURA 18: Variação dos valores médios(\bar{X}) e desvios-padrão (S) do bicarbonato do sangue arterial em mmol/L de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.18. Peso, Concentração Alvo, Dose e Volume.

O peso pouco variou entre os grupos, houve apenas uma diferença de 3,3kg a mais na média de pesos de GI em relação à GII. Mesmo com a média de pesos acima, o Grupo I, consumiu menos propofol durante todo o procedimento.

TABELA 34: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) do peso, concentração alvo, dose e volume infundido de propofol de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

Grupos	Peso	Concentração Alvo de Indução ($\mu\text{g/ml}$)	Concentração Alvo de manutenção ($\mu\text{g/ml}$)	Dose de indução (mg/kg)	Dose de manutenção (mg/kg/min)	Volume infundido (ml/kg)
GI	21,5±6,7	3,6±0,2	1,7±0,4			26,5±8,2
GII	18,2±7,3			5,0±0,0	0,2±0,1	31,6±13,1
Valor p	0,310					0,310

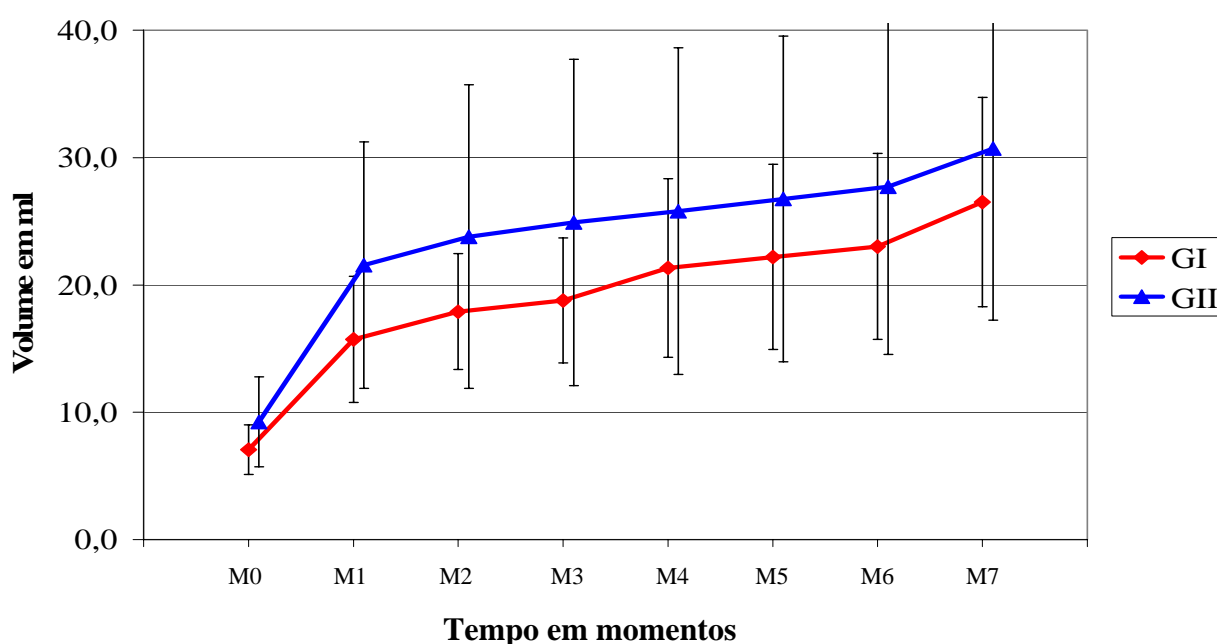


FIGURA 19: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) do volume total de propofol em ml de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

6.19. Períodos de recuperação

Na recuperação, observou-se que em GI houve valores menores que em GII, em todos os períodos estudados. A diferença ficou em dez minutos entre os grupos no período para extubação e para o decúbito esternal, e de dezenove minutos para a posição quadrupedal, notando-se que nas três modalidades de período observados, em GI (alvo-controlada) os períodos sempre foram mais precoces quando comparados com GII.

Verificou-se ainda que em ambos os grupos houve uma recuperação tranqüila, com ausência de efeitos indesejáveis como agitação, vocalização, gemidos, tremores musculares, êmeses ou sialorréia.

TABELA 35: Variação dos valores médios expressos em médias (\bar{X}), desvios-padrão (S) dos períodos de recuperação de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

GRUPOS	Extubação	Decúbito esternal	Posição quadrupedal
GI	7,4±2,4	12,8±5,4	34,3±11,2
GII	12,4±5,2	18,4±5,8	57,6±18,2
Valor p	0,014	0,038	0,003

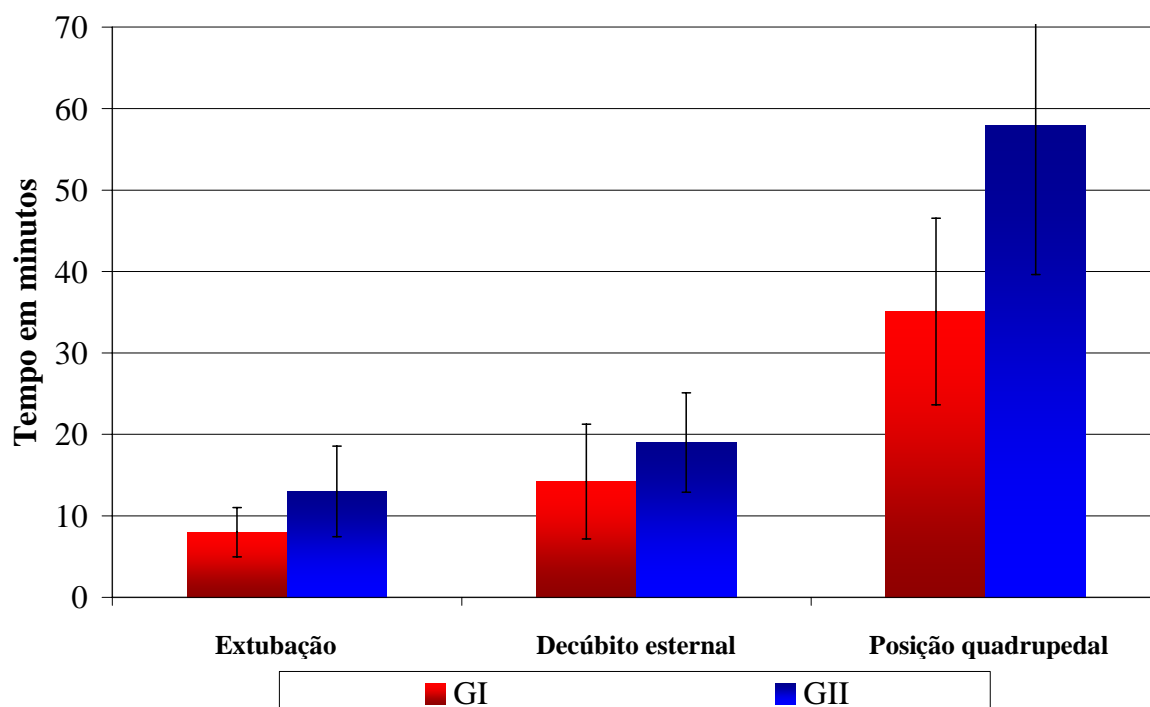


FIGURA 20: Variação dos valores médios (\bar{X}) e desvios-padrão (S) dos períodos de recuperação: Extubação, Decúbito esternal e Posição quadrupedal em minutos de cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila através de infusão alvo-controlada (GI) e infusão contínua (GII).

7. DISCUSSÃO

A principal técnica de anestesia que vem se modernizando com o decorrer do tempo é a anestesia intravenosa. Entre os diversos esquemas de infusões, manuais ou automatizados, a finalidade é de se manter uma concentração sanguínea do fármaco constante durante todo o período trans-anestésico.

Técnicas como a infusão contínua através de bomba de seringa já são bem conhecidas e aplicadas, entretanto, o mais novo sistema de infusão, a alvo-controlada, tem sido motivo de estudos em pesquisas mais recentes, tentando comprovar a eficácia deste sistema tanto no homem como nos cães (Beier, 2007)

Diante disso, procurou-se comparar as duas técnicas, empregando-se o procedimento cirúrgico, estabelecendo-se hipóteses, buscando confirma-las para se obterem melhores resultados.

Quanto à metodologia aplicada, respeitaram-se os resultados obtidos por alguns autores, como Beier (2007), na qual determinou a concentração plasmática calculada do propofol ($C_{p\text{calculada}}$), confirmada através de estimulação elétrica (50V, 50Hz e 10 ms), além da performance do uso da infusão alvo-controlada de propofol associada ou não pela remifentanila em cães, chegando às concentrações plasmáticas alvo de propofol para indução de 6 $\mu\text{g/ml}$ e para manutenção de 3 $\mu\text{g/ml}$.

A concentração alvo de propofol observada para a perda dos reflexos protetores e permitir uma intubação endotraqueal foi em média de $3,6\pm 0,2$ $\mu\text{g/ml}$ (Tabela 34), muito semelhante às concentrações observadas por Musk et al. em 2005 (3,5 $\mu\text{g/ml}$), em cães pré-tratados com acepromazina e metadona. Entretanto, Beths et al. (2001), observaram uma amplitude maior nas concentrações plasmáticas alvo de propofol para indução (3 a 15 $\mu\text{g/ml}$)

A $C_{p\text{calculada}}$, representa a metade da concentração de propofol para indução usada por Beier (2007), conseqüentemente, a dose de manutenção de propofol utilizada por esta autora (3 $\mu\text{g/ml}$), também foi reduzida pela metade neste estudo, chegando-se a um valor médio de $1,7\pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$. Esta redução justifica-se pelo uso da levomepromazina que seguramente causou um sinergismo por potenciação, diminuindo assim a quantidade de anestésico geral requerido (Lumb & Jones, 1996; Massone, 2003).

A concentração plasmática em equilíbrio entre propofol e opióides, no homem, é muito bem avaliada através da resposta motora (resposta à incisão da pele ou movimentação do paciente) e resposta autonômica (índice bispectral, e outros sinais clínicos) (Smith et al. 1994 e Vuyk et al. 1995). Tanto é verdade que Beier (2007) utilizou como indicativo à resposta motora através dos estímulos elétricos, de acordo com o trabalho de Valverde et al. (2003) que respeita os mesmos pré-requisitos para a determinação da CAM.

Baseado nestes estudos determinou-se então a utilização da resposta motora frente aos estímulos cirúrgicos, além do índice bispectral e sinais clínicos como reflexos palpebrais e rotação do globo ocular para se avaliar a concentração plasmática em equilíbrio com o sítio efetor.

Baseado nos estudos de Stuart et al. (2000), o equilíbrio do propofol entre sangue e cérebro é de no mínimo 12 minutos. E diante desta evidência, foi instituído um intervalo de 30 minutos para o início da mensuração, respeitando o período necessário para que ocorresse o equilíbrio entre o plasma, os tecidos mais vascularizados (cérebro, coração, rins, fígado e músculos) e os menos vascularizados (gordura) conforme Youngs & Shafer, em 2001, e para que houvesse um período hábil para a adaptação de todos os cabos necessários para adaptação ao monitor hemodinâmico para o registro dos valores basais, conduta esta mantida para ambos os grupos.

A remifentanila foi o opióide de escolha para o uso na infusão contínua e na alvo-controlada, durante as anestésias efetuadas, devido ao perfil farmacocinético e farmacodinâmico, tão bem descritos por Bailey (1996), Egan (1996), Burkle et al. (1996) e Michelsen et al. (1996)

As doses de remifentanila propostas por Gimenez (2005), de 0,25 e 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, obtiveram melhor efeito analgésico, sem comprometer, de forma significativa, os parâmetros cardiovasculares. Diante destes resultados empregou-se uma dose intermediária de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, uma vez que Beier (2007), utilizando a mesma dose, demonstrou ter um sinergismo na infusão alvo de propofol, capaz de reduzir de maneira substancial o consumo de propofol.

Diante da diversidade de doses de indução e infusão contínua de propofol, proposta pelos diferentes autores (Massone, 2003; Fau et al., 1989) estabeleceu-se a dose de 5 mg/kg de propofol na indução, de acordo com Aguiar et al. (1993), apesar de que estes autores empregaram a levomepromazina na dose de 1 mg/kg. Já na manutenção a dose deste fármaco foi mantida em 0,2 mg/kg/min, já que Carareto (2004) e Gimenez (2005) comprovaram a eficácia desta dose na manutenção anestésica em cães.

A temperatura ideal em cães é de 38 a 39°C (Massone 2003), o que caracteriza frente aos resultados obtidos como uma discreta hipotermia (Tabela 1), justificada tanto pelos efeitos centrais de inibição da termorregulação, além da vasodilatação periférica e miorrelaxamento causados pelo propofol (Fonda, 1991; Thurmon et al., 1996) como pela vasodilatação causada pelos fenotiazínicos que contribuíram para a redução da temperatura corporal (Fantoni & Cortopassi, 2002). Esta discreta hipotermia deveu-se às técnicas utilizadas para reduzir a perda de calor durante a realização do procedimento anestésico, como colchão térmico, fluidoterapia aquecida e insuflador de ar aquecido.

Foram observados em ambos os grupos um predomínio da bradicardia em todos os momentos (Tabela 3), redução esta que pode ser explicada por dois fatores: A princípio, uma menor sensibilidade barorreflexa, por inibição da atividade simpática, pois esta função é justamente a de controlar a estabilidade cardiovascular (Ebert et al. 1992). e segundo Sato et al. (2005), as concentrações de propofol acima de 5 µg/ml podem inibir este reflexo. O segundo e principal fator da bradicardia encontrada, se deve ao opióide usado, pois é sabido que os opióides com alta afinidade pelos receptores do tipo μ , como a remifentanila, exercem efeitos significativos sobre o sistema cardiovascular, reduzindo a frequência cardíaca por meio de um mecanismo central mediado pelo nervo vago.

A remifentanila no bulbo causa estimulação vagal justificando assim a bradicardia, cujos efeitos cronotrópicos negativos são influenciados pela dose e pela velocidade de administração do fármaco (White, 2001), além, nos cães, poder propiciar a redução da frequência cardíaca e a pressão arterial de forma dose-dependente (James et al. 1992).

Os resultados demonstram a bradicardia, porém sem alterações significativas da pressão arterial em ambos os grupos. Isso demonstra que o efeito cronotrópico negativo do opióide não comprometeu os demais parâmetros cardiovasculares, visto que não se optou pela utilização de fármacos anticolinérgicos.

As pressões arteriais, sistólica, média e diastólica, obtiveram um comportamento análogo, sem diferenças significativas entre grupo, com discretas diferenças em relação aos momentos, observados principalmente em M3 e M4, momentos estes em que ocorria a tração e ressecção do ligamento suspensor do ovário esquerdo e direito, com um maior estímulo nociceptivo (Tabelas 5, 7 e 9). Esta tração e ressecção de ligamentos são classificadas como grau três numa escala até quatro graus (Massone, 2003).

A pressão arterial demonstrou ser o parâmetro de maior sensibilidade na avaliação da resposta autonômica aos estímulos cirúrgicos, quando comparada à frequência cardíaca,

variável esta que apresentou diferença estatística entre momentos, porém diferença clínica irrelevante.

Baseado nos resultados obtidos por Gimenez (2005), onde as taxas de infusão média de remifentanila, mesmo nos momentos de maior estímulo nociceptivo, mantiveram-se entre 0,28 e 0,31 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, variações que segundo o autor, controlaram de maneira eficiente as respostas autonômicas causadas pelos estímulos nociceptivos. O aumento significativo nesses momentos representou mais de 20% dos valores basais. Apesar da não utilização deste parâmetro como avaliação do grau de analgesia, observou-se que, ao contrário de Gimenez (2005), a infusão de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de remifentanila, não foram suficientes para abolir por completo as respostas autonômicas causadas pelos estímulos cirúrgicos. A biotransformação rápida extra-hepática da remifentanila, realizada por esterases presentes no sangue e tecidos inespecíficos (Egan, 1995), pode explicar este comportamento, pois nesta taxa de infusão, há um maior período para o equilíbrio plasmático, uma vez que uma fração do fármaco é imediatamente metabolizada antes de atingir seu sítio efetor.

De acordo com a metodologia aplicada, não houve episódios de movimentação de membros, pescoço ou cabeça, de recuperação da ventilação espontânea, ou mesmo de qualquer outro sinal mais evidente de resposta aos estímulos cirúrgicos empregados que evidência-se uma possível recuperação..

É sabido que, não existe um valor único de pressão arterial em cães, pois existe uma variação em função do talhe, raça e da idade dos animais (Bodey & Michell, 1996). Este autor, determinou os valores médios da PAS de 133 mmHg, da PAM, de 98,6 mmHg, e da PAD de 75,5 mmHg..

De acordo com estas médias, nos momentos iniciais, M0, M1 e M2, as pressões arteriais estudadas, mantiveram-se em níveis mais baixos que os normais, dados estes

concordantes com os observados por Rouby et al. (1991), quando estudaram os efeitos vasculares do propofol.

Durante a anestesia com propofol, a discreta hipotensão observada, pode estar relacionada à associação dos seguintes fatores: vasodilatação periférica, redução do débito cardíaco, inibição da atividade barorreflexa e depressão direta sobre o miocárdio fenômenos estes descritos por diferentes autores. (Robertson et al., 1992; Hoka et al., 1998). Além disso, o bloqueio α -adrenérgico determinada pela levomepromazina, pode causar hipotensão pela diminuição da regulação vasomotora (Zanini & Oga, 1994).

Diante da depressão respiratória causada pelo propofol e opióides com afinidade ao receptor μ (Glass et al., 1999) e das indicações do uso de suplementação de oxigênio durante anestesia com estes fármacos (Weaver & Raptopoulos, 1990; Aguiar et al. 2001; Servin et al., 1999 e Russel et al. 1995), justificou-se em todos os animais, de ambos os grupos, o emprego da ventilação controlada a fim de se obter uma boa manutenção ventilatória, através da oferta de oxigênio a 100%, com o objetivo de manter a $ETCO_2$ entre 35 e 45 mmHg. Fato este, que não causou nenhuma alteração na frequência respiratória (Tabela 11), que permaneceu estável durante todos os momentos.

O volume corrente e volume minuto, tiveram algumas diferenças estatísticas, porém clinicamente pouco significativas (Tabelas 13 e 15). Em geral, houve uma estabilidade destes parâmetros em ambos os grupos, isto, devido à utilização da ventilação controlada, não permitindo a diminuição destes parâmetros. A levomepromazina, o propofol e a remifentanila, causam depressão respiratória (Massone, 2003; Aguiar, 2001; Egan, 1995)

As pequenas variações nestas variáveis (V_T e V_M) podem ter sido decorrentes dos constantes ajustes, realizados para manter os valores de capnometria entre 35 e 45 mmHg,

como mudanças na frequência respiratória, na pressão e com a utilização do recurso PEEP (Pressão positiva no final da expiração).

A $ETCO_2$ verifica a adequação da ventilação (Braz, 1996), e os resultados mostram que os ajustes realizados durante as anestésias, foram adequados, pois se mantiveram estáveis em ambos os grupos, permanecendo próximo aos valores fisiológicos (35 e 45 mmHg) (Tabela 17).

A $ETCO_2$ é uma estimativa da $PaCO_2$ (Grosenbaugh & Muir, 1998). Os valores médios da $PaCO_2$ obtidos (38,9 e 37,8 mmHg, em GI e GII, respectivamente) (Tabela 26), confere com Haskins et al. (1986) no qual relataram que em condições normais, os valores da $ETCO_2$ refletem de 1 a 3 mmHg abaixo da $PaCO_2$.

Outros parâmetros hemogasométricos, como pH e HCO_3 , não apresentaram nenhuma diferença estatística, mostrando que a ventilação foi eficiente (Tabelas 30 e 32).

Quanto à relação saturação de oxigênio, os resultados ficaram acima de 98%, em ambos os grupos (Tabela 19), dentro dos limites fisiológicos de 97 e 100% (Futema, 2002). Estes resultados mantiveram-se estáveis durante toda a anestesia, devido ao fornecimento da alta fração inspirada de oxigênio, refletidas também na PaO_2 .

O índice bispectral (BIS), é um dos índices derivado do eletroencefalograma (EEG), amplamente utilizado durante anestésias no homem, para avaliar o grau de depressão do SNC (Rampil, 1998; Rosow & Manberg, 1998) indicando o potencial de despertar, sem prever movimentos dos pacientes ou resposta hemodinâmica à estimulação dolorosa (Beier, 2007). De acordo com Vianna & Carvalho (2000), no homem, a escala numérica do BIS (100 a 0) está relacionada ao grau de hipnose, onde os valores de 90 a 100, representam um estado de vigília (desperto), 80 a 90, sedação leve a moderada, 70 a 80, sedação profunda

(hipnose leve), 60, anestesia geral (hipnose moderada), 40, anestesia geral (hipnose profunda) e 0, EEG isoelétrico (supressão).

Relatos recentes demonstram que este método de avaliação de hipnose, é uma medida quantificável dos efeitos sedativos e hipnóticos de anestésicos no SNC, tanto em cães (Hatschbach et al. 2006), quanto no homem (Rosow & Manberg, 1998; Vianna, 2001).

Apartir dos valores médios obtidos constatou-se uma sedação profunda ou hipnose leve (Vianna & Carvalho, 2000) (Tabela 21), na qual, teoricamente, não seria possível a realização de manipulações cruentas. Apesar disto, foram realizadas com sucesso, não havendo aumento dos valores após estimulação nociceptiva, demonstrando que a associação do propofol e remifentanila, nas doses propostas em ambas as técnicas utilizadas, foram eficazes.

Segundo March & Muir (2005), durante a anestesia, a estimulação nociceptiva pode desencadear o despertar de um estado hipnótico e proporcionar aumento significativo dos valores do BIS. Fato este, observado por Antognini et al. (2000) e March & Muir (2003), no qual relataram valores mais elevados de BIS após a estimulação nociceptiva em relação ao momento pré-estimulação, com ovinos e felinos, respectivamente. Ainda, Beier (2007), ao determinar a $C_{p\text{calculada}}$ do propofol em cães, relatou que os valores do BIS foram superiores após o estímulo nociceptivo (estímulo elétrico), justificado pelo plano superficial em que seus cães se encontravam no momento da estimulação nociceptiva, uma vez que Messner et al. (2003) observou que a atividade eletromiográfica pode influenciar os valores do BIS em indivíduos em plano superficial, fato este, não observado, pois em momento algum houve elevação dos valores tanto do BIS como da EMG, frente as técnicas utilizadas.

Porém, estes valores relativamente altos do BIS não estão relacionados à estimulação nociceptiva, e sim pela utilização da remifentanila, pois segundo Glass et al. (1997) e Mi et al. (1999), os opióides não respondem pelo componente hipnótico da anestesia, onde a

adição de opióides resulta em perda da consciência com valores mais elevados de BIS. Fato este, também observado por Carvalho (2000), que notou que, ao aumentar a dose da sufentanila, era necessário menos propofol para se manter o mesmo plano anestésico, resultando em valores mais elevados de BIS, e Beier (2007), ao relatar o aumento dos valores do BIS quando associou-se a remifentanila com propofol comparado ao propofol isolado em infusão alvo-controlada..

Através da eletromiografia, observou-se certa coerência em relação aos valores do índice bispectral (Tabela 23). Em ambos os grupos, observaram-se porcentagens baixas de atividade muscular, (bom miorelaxamento), durante toda a manutenção.

O que chama a atenção é de que não existe uma correlação estreita entre o BIS e a EMG (Tabela 25), pois o que se observou é que em GII o miorelaxamento foi mais pronunciado quando comparado a GI. Entretanto, o valor de BIS entre grupos foi análogo, o que comprova que na infusão alvo-controlada, apesar do bom miorelaxamento não houve alteração dos reflexos protetores frente aos estímulos nociceptivos.

O que se observou foi de que as técnicas utilizadas são diferentes entre si, pois, na técnica alvo-controlada a massa era medida em $\mu\text{g/ml}$ enquanto que na infusão de velocidade fixa a massa era medida em mg/kg/min .

O volume de anestésico (propofol) total infundido, incluindo os volumes de indução e manutenção, foi baseado na a média de peso, onde em GI obteve-se uma média menor quando comparada com GII (Tabela 34). O que vale dizer que GI empregou-se um menor volume de propofol, após o término da anestesia, atingindo-se um valor médio de 26,5 ml/kg quando comparado com GII ($31,6 \pm 13,1$ ml/kg de propofol) resultando numa redução de 16,2% de propofol em relação a infusão de velocidade fixa.

Este fato pode ser explicado pelo mecanismo em que a infusão alvo-controlada trabalha, pois nesta técnica, o propofol não é infundido em período constante, mas sim em

infusão intermitente, respeitando a concentração plasmática desejada, onde a meia vida de distribuição rápida ($t_{1/2\alpha}$) e o “*clearance*” metabólico são compensados para tentar manter estável a concentração de propofol no plasma conforme as afirmações de Youngs & Shafer, em 2001..

Russel et al. (1995), após compararem as duas técnicas de infusão de propofol, a manual e a alvo-controlada, concluíram que houve um maior consumo de propofol na técnica de infusão alvo-controlada. A justificativa dos autores perante este resultado, foi que a flexibilidade e a facilidade do uso desta técnica (alvo), encorajaram os anestesiastas, participantes da pesquisa, a manterem níveis de anestésias mais profundos, consumindo assim, maior volume de anestésico o que deve ser visto com certo resguardo.

Suttner et al. (1999), compararam três tipos de anestesia em relação ao seu custo final: a infusão alvo-controlada de propofol, a infusão padrão de propofol (velocidade fixa) e a anestesia inalatória com isofluorano.

Os autores relataram que a anestesia com infusão alvo-controlada de propofol associada a infusão de remifentanila, obteve o maior custo por paciente e maior custo por minuto de anestesia. Porém, esta técnica promoveu uma melhor recuperação com efeitos colaterais reduzidos no pós-operatório. Conseqüentemente, o período de permanência dos pacientes nas unidades de recuperação anestésica foi reduzido, resultando em economia pós-cirúrgica.

Quanto ao período de recuperação, observaram-se em ambos os grupos, que os animais recuperavam a respiração espontânea em aproximadamente três minutos após o final das infusões, demonstrando o término rápido dos efeitos do opióide (remifentanila). Por isso, foi administrada a buprenorfina na dose de 0,01mg/kg pela via intramuscular, e meloxicam na dose de 0,2 mg/kg pela via subcutânea, 30 e 15 minutos antes do término das

infusões, respectivamente, a fim de oferecer um suporte analgésico adequado no período pós-operatório.

Foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos em relação ao período de recuperação (Tabela 35). Nota-se que a técnica de infusão alvo-controlada obteve os períodos mais curtos de recuperação, pois os animais anestesiados por esta técnica, recuperaram o reflexo laringo-traqueal num período médio de 5 minutos a menos que os animais anestesiados pela infusão de velocidade fixa. A mesma diferença foi observada em relação ao decúbito esternal. Já a diferença da recuperação até a posição quadrupedal, foi de 23,3 minutos.

Estas diferenças significativas podem ser explicadas pelo efeito cumulativo do propofol, justificadas por Reid & Nolan (1992) e Estivalet et al. (2002), devido ao acúmulo do fármaco nos tecidos periféricos menos vascularizados, prolongando assim o período de recuperação. Mannarino (2005) também observou este efeito após altas taxas de infusão do propofol durante 60 minutos, daí o fato de Glass et al. (2005) sugerirem a anestesia alvo-controlada como alternativa para se evitar estes efeitos cumulativos.

Beier (2007) observou valores mais curtos de recuperação (15 minutos) para a posição quadrupedal em animais anestesiados com propofol e remifentanila por infusão alvo-controlada. Esta recuperação mais tardia observada nesta pesquisa pode ser atribuída à aplicação prévia da levomepromazina, já que o mesmo pré-tratamento não foi empregado por Beier, em 2007.

8. CONCLUSÃO

- A dose de propofol utilizada tanto na técnica de infusão alvo-controlada, como na técnica de infusão de velocidade fixa, foram eficazes para procedimentos de ovariosalpingohisterectomia em cadelas, desde que, associada com infusão de remifentanila e pré-tratadas com levomepromazina.
- Ambas as técnicas de infusões de propofol, com suas devidas associações, podem ser amplamente aplicadas, porém a técnica de infusão alvo-controlada proporciona menor consumo deste fármaco.
- A infusão de propofol associado à remifentanila, nas doses propostas em ambas as técnicas, promovem um bom miolorrelaxamento, mais evidente na infusão contínua, e boa hipnose.
- Estas associações promovem bradicardia e discreta hipotensão, merecendo boa monitoração, porém, promovem uma estabilidade hemogasométrica e respiratória, perante as técnicas utilizadas.
- A recuperação dos animais em ambas as técnicas, é tranqüila e sem qualquer efeito colateral, porém a recuperação dos animais tratados pela técnica de infusão alvo-controlada é mais rápida em relação aos animais tratados pela infusão de velocidade fixa.

REFERÊNCIAS²¹

- AGUIAR, A.J.A. *Avaliação do propofol e do tiopental sódico como agentes de indução anestésica em cães após medicação pré-anestésica com levomepromazina*. Dissertação (mestrado) – Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1992.
- AGUIAR, A.J.; et al. Propofol and thiopentone sodium as anaesthetic agents in levomepromazine premedicated dogs. *J. Vet. Anaesth.*, v.20, p.50-51. 1993.
- AGUIAR, A.J.; et al. Contínuos infusion of propofol in dogs premedicate with methotrimeprazine. *Vet. Anaesth. Analg.*, v.28, p.220, 2001.
- ANTOGNINI J.F.; WANG, X.W.; CARSTENS, E. Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. *Vet Res Commun*. v.24, p.361-70, 2000.
- ALEXANDER, J.I.; HILL, R.G. *Postoperative pain control*. London: Blackwell Scientific Publications, 1987. p.92.
- BAAR, G.; et al. Effects on the bispectral index during medium-high dose of fentanyl induction with or without propofol supplement. *Acta anesthesiol. Scand*, v. 44, n.7, p. 807-811, 2000
- BAAR, G.; et al. Being awake intermittently during propofol-induced hypnosis: a study of BIS explicit and implicit memory. *Acta anesthesiol. Scand*, v.45, n.7, p. 834-838, 2001.
- BAILEY J.M. A technique for approximately maintaining constant plasma level of intravenous drugs. *Anesthesiology*, v.78, p.116-123,1993.
- BAILEY, J.M.; MORA, C.T.; SHAFER, S.L. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. *Anesthesiology*,v.84, p.1288-1297, 1996.
- BAYLEY, P.L.; EGAN, T.D.; STANLEY, T.H. Intravenous opióide anesthetics. In: MILLER, R.D. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. Cap.10, p.273-376.
- BAILEY, P. L., STANLEY, T. H. Intravenous opioid anesthetics. In: MILLER, R. D. *Anesthesia*. 3ed. New York: Churchill Livingstone, 1985. v.1, cap.10, p. 281-366.
- BAILEY, P. L.; STANLEY, T. H. Narcotic intravenous anesthetic. In: MILLER, R. D. *Anesthesia*. 4.ed. New York: Churchill Livingstone, 1994. Cap12, p.291-388.
- BEIER, S.L. *Infusão alvo-controlada com Propofol e remifentanila: estudo experimental em cães*. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2007.

²¹ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação – Referências – Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 22p.
BIOSIS. **Serial sources for the BIOSIS preview database**. Philadelphia, 1996. 468p.

- BERENBAUM, M. C. What is synergy? *Pharmacol Rev.*, v.41, p.93-141, 1989.
- BERTHOUD, M. C.; REILLY, C. S. Adverse effects of general anesthetics. *Drug Safety*, v.7, p.434-459, 1992.
- BETHS T.; et al. Evaluation and optimization of target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthesia technique during dental surgery. *Vet. Rec.*, v.148, p.198-203, 2001.
- BRAZ, J.R.C. Monitorização da oxigenação e da ventilação. *Rev. Brás. Anestesol.*, v.46, n.3, p.223-240, 1996.
- BODEY, A.; MICHELL, A. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *Small Anim. Pract.* v..37, p.116-125, 1996.
- BURKLE H.; DUNBAR S.; AKEN H.V. Remifentanila: a novel, short-acting, u-opioid. *Anesth. Analg.*, v.83, p.646-651, 1996.
- CAILAR, J.; DECOURT, A.; RIOUX, J. Intérêt de la lévomépromazine (7044 R.P.) en anesthésiologie. *Presse Med.*, v.67, p.1645-6, 1959.
- CAMU, F.; LAUWERS. M.; VANLERSBERGHE, C. *Anestesia venosa total*. In: WHITE, P.F. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed, 1996. p. 370-381.
- CARARETO, R. *Avaliação da associação de propofol e citrato de alfentanil na manutenção anestésica por infusão intravenosa contínua em cães após medicação pré-anestésica com acepromazina*. 2004. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2007.
- CARVALHO, W.A. *Avaliação de um modelo farmacocinético para infusão alvo-controlada de propofol e das despostas hemodinâmica, endócrina e do índice bispectral à indução e intubação*. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2000
- CASSIDY, M.K.; HOUSTON, B.J. In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. *Drug Metab. Dispos.*, 1984; 12: 619-24.
- CAZALÀ, J. B.; FOUGÈRE, S.; BARRIER, G. Les appareils életriques de perfusion. *Ann Fr Anesth Réanim.* v.13, p.350-359, 1994.
- COCKSHOTT, I.D.; et al. The pharmacokinetics of Propofol in laboratory animals. *Xenobiotica.* v.22, p.369-375, 1992.
- CURI, P.R. Análise de medidas repetidas em modelos biológicos. *Rev. Brás. Estat.*, v.41, p.137-150, 1980.
- DERSHWITZ, M. et al. Initial clinical experience with remifentanila, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg*, v.81, p.619-623, 1995.

DORIA, U. *Introdução a Bioestatística*. São Paulo: Negócio Editora, 2000.

EBERT, T.J. et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*, v.76, p.725-733, 1992.

EGAN, T.D. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin. Pharmacokinet.*, v.29, n.2, p.80-94, 1995.

EGAN, T.D. Anestesia venosa total. In: WHITE, P.F. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed, 1996. p. 505-512.

EGAN, T.D.; LEMMENS, H. J. M.; FISET, P. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers, *Anesthesiology*, v.79, p. 881-892, 1993.

EPPLE, J. et al. Comparative analysis of costs of total intravenous anesthesia with Propofol and remifentanil vs balanced anaesthesia with isoflurane and fentanyl. *Eu. J. Anaesthesiol.*, v.18, n.1, p.20-28, 2001.

ESTIVALET, F.F.; BAGATINI, A.; GOMES, C.R. Remifentanil associado ao propofol ou sevoflurano para a colecistectomia videolaparoscópica. Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol.*, v.52, p.385-393, 2002.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, p.152-153, 2002.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.11, p.117-128.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Editora Roca, 2002. Cap.31, p. 323-336

FAU, D.; et al Utilisation chez le chien d'un nouvel anesthésique: le Propofol, 2 résultats après administration continue du produit. *Rev. Méd. Vét.*, v.140, p.891-898, 1989.

- FONDA, D. Continuous infusion anesthesia with Propofol in dogs: clinically optimized dosages. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF ANAESTHESIA, 4., 1991, Utrecht. *Proceedings...* Utrecht: State University of Utrecht, 1991. p.43
- FRAGEN, R.J.; FITZGERALD, P.C. Is an infusion pump necessary to administer remifentanil? *Anesth. Analg.*, v.90, n.3, p.713-716, 2000.
- FUTEMA, F. Avaliação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002, Cap. 5, p.59-63.
- GEPTS, E.; JONCKHEER, K.; MAES, V. Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia*, v.43, p.8-13, 1988.
- GIMENES, A.M. *Efeitos cardiorespiratórios e analgésico da anestesia intravenosa contínua com propofol e remifentanil em cães após medicação pré-anestésica com acepromazina*. 2005. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2005.
- GLASS, S.A.; GAN, T.J.; HOWELL, S.A. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*, v.89, supl. 4: p.7-14, 1999.
- GLASS, P.S.A.; HARDMAN, D.; KAMIYAMA, Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamic of an ultra short acting opioid: remifentanil. *Anesthesiology*, v.77, p. 1031-1040, 1993.
- GLASS, P.S.A.; SHAFER, S.L.; REVES, J. Intravenous drug delivery systems. In: MILLER, R.D. *Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. p.439-480.
- GLASS, P.S.A.; et al. Nomenclature for computer-assisted infusion devices. *Anesthesiology*, v.86, p.836-847, 1997.
- GROSENBAUGH, B.A.; MUIR, W.W. Accuracy of noninvasive oxyhemoglobin saturation, and tidal carbon dioxide concentration, and blood pressure monitoring during experimentally induced hypoxemia, hypotension or hypertension in anesthetized dogs. *Am J. Vet. Res.*, v.59, p. 205-212, 1998.
- GUSTAFSSON, L.L.; et al. Plasma concentration clamping in the rat using a computer controlled infusion pump. *Pharm Res.*, v.9, p.800-807, 1992.
- HALL, L.W.; CHAMBERS, J.P. A clinical trial of propofol infusion anesthesia in dogs. *J. Small Anim. Pract.*, v.28, p.623-37, 1987.
- HALL, L.W.; CLARKE, K.W. Medicação pré-anestésica. In: -----, *Veterinary Anaesthesia*. 9.ed. London: Baillière Tindall, 1991, p.50-51.
- HALL, J.E.; et al. Sedative, amnesic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth. Analg.*, v.90, p.699-705, 2000.
- HASKINS, S.C.; et al. Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam – ketamine. *Am. J. Vet. Res.*, v. 47, p. 795 – 798. 1986.

HATSCHBACH, E.; et al. Parametria da associação do midazolam ou diazepam em cães pré-tratados pela atropina e tratados pela dexmedetomidina e quetamina. *Ciênc. Rural*, v.36, n.2, p.536-543, 2006.

HENTHORN, T. K.; ACRAM, M. J. The relation ship between alfentanil distribution kinetics and cardiac output. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 45, p. 56-65, 1989.

HOFFMAN, C.; LEFKOWITZ R.J. Catecolaminas e drogas simpatomiméticas. In: GILMAN A.G.; et al. *Goodman&Gilman: as bases farmacológicas da terapeutica*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1991. p.123-143.

HOFFMAN W.E.; et al. Effects of remifentanila, a new short-acting opióide, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure indogs anesthetized with isofluorano and nitous oxide. *Anesthesiology*, v.79, n.1, p.107-113, 1993.

HOKA, S.; YAMAMURA, K.; TAKENAKA, T. Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. *Anesthesiology*, v.89, p.1495-1500, 1998.

HUDSON, R. J.; et al. A model for studying depth of anaesthesia and acute tolerance to thiopental. *Anesthesiology*, v. 59, p. 301-308, 1983.

HUGHS, M. A.; GLASS, P. S. A.; JACOBS Jr, Contest-sensitive half time in multicompartament pharmacokinetic models for intravenous anaesthetic drugs. *Anesthesiology*, v. 76, p. 334-341, 1992.

JAMES, M.K.; et al. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther.*,v.263, p.84-91, 1992.

JOHANSEN, J.W.; SEBEL, P.S. Development and clinical application of electroencephalographic bispectral monitoring. *Anesthesiology*, v.93, p.1336-1344, 2000.

KAY, B.; ROLLY, G. ICI 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg.*, v.28, p.303-16. 1997.

LANGLEY, M.S.; HEEL, R.C. Propofol. A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Use as an Intravenous *Anaesthetic*. *Drugs*, v 35, p.334-372, 1988..

LEMMMAENS, H.J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for opioids in balanced anaesthesia. *Clin Pharmacokinet.*, v.29, n.4, p.231-242, 1995.

LEMKE, K.A.; et al. Influence of cholinergic blockade on the development of epinephrine induced ventricular arrhythmias in halothane and isofluorano anesthetized dogs. *Vet Anesth.* v.23, p.61-66, 1994.

LOGAN, M.; FARMER, J.G. Anaesthesia and the ozone layer. *Br. J. Anaesth.*, v.63, p.645-647, 1989.

- LÓPEZ, H.S.; et al. Anestesia general con propofol en perros mediante infusión continua. *Exp Clín Vet.*, v.25, p.199-205, 1994.
- LYSAKOWSKI, C.; et al. Effect of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on sedation, hypnosis and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Eur J Anaesth.*, v.17, p.82, 2000.
- LUMB, W.V.; JONES, E.W. *Veterinary anesthesia*. 3.ed. Philadelphia: Williams&Wilkins, 1996. 693 p.
- LUNDY, J.S. Balanced anaesthesia. *Min.Med.*, v.9, p.399-404, 1926.
- MANNARINO, R. *Determinação da taxa de infusão mínima de propofol e propofol associado à lidocaína em cães (Canis familiaris)*. 2002. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2002.
- MANNARINO, R. *Determinação das taxas de infusões mínimas e estudos hemodinâmico, respiratório e metabólico das associações intravenosas do propofol com lidocaína e a cetamina em cães*. 2005. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2005.
- MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, 326p.
- MARCH, P.A.; MUIR, W.W. III. Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res.*, v.64, p.1534-1540, 2003.
- MARCH, P.A.; MUIR, W.W. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet Anaesth Analg.*, v.32, p.241-255, 2005.
- MESSNER, M.; et al. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg.*, v.97, p.488-491, 2003.
- MI, W.D.; et al. Hypnotic endpoints vs. the bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl. *Eur J Anaesthesiol.*, v.16, p.47-52, 1999.
- MICHELSSEN, L.G.; et al. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology*, v.4, p.865-872, 1996.
- MILLER, D.R. Intravenous infusion and delivery devices. *Can J Anaesth.*, v.41, p. 639-652, 1994.
- MORGAN, D.W.T.; LEGGE, K. Clinical evaluation of Propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet. Rec.*, v.124, p.31-33, 1989.
- MORRISON, D.F. *Multivariate statistical methods*. New York: McGraw-Hill Books, 1967.388p.

- MUIR, W.W. Drugs Used for Preanesthetic Medication. In MUIR, W.W.; HUBBEL, J.A.E *Handbook of Veterinary Anesthesia*. 2.ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1995. Cap.3, p 20-33.
- MUIR, W.W. Introduction to anesthesia. In MUIR, W.W.; HUBBEL, J.A.E *Handbook of Veterinary Anesthesia*. 2.ed. St. Louis: Mosby Year Book, 1995. Cap.1, p. 1-7.
- MUSK, G.C.; et al. Target-controlled infusion of propofol in dogs-evaluation of four targets for induction of anaesthesia. *Vet. Rec.* v.157, p.766-770, 2005.
- NASCIMENTO, P.R.L. *Alterações eletrocardiográficas em cães (canis familiares) utilizando tiopental sódico, propofol e etomidato durante a indução anestesiológica com e sem pré-oxigenação*. 1995. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 1995..
- NOCITI, J.R. Anestesia venosa: farmacologia. In: YAMAHITA, A.M.; et al. *Anestesiologia*, 5ª e. São Paulo: Atheneu; 2001. p.523-38.
- NOLAN, A.; REID, J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *Br. J. Anaesth.*, v.70, p.546-551, 1993.
- NOLAN, A.; et al. A preliminary study on target controlled infusion anaesthesia with Propofol in dogs. *J. Vet. Anaesth.*, v.25, p.61-62, 1998.
- NUNES, N.; et al. Emprego do metarimino no bloqueio da hipotensão produzida pela levomepromazina em cães. *Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.*, v.32, n.3, p.120-124, 1995
- NUNES, N.; et al. Atividade antiarritmogênica em cães submetidos à anestesia com quetamina. *Rev. Ciênc. Rural*, v.29, n.2, p.291-195. 1999
- ORTOLANI, O.; et al. ECG signal processing in anesthesia. Use of neural network, technique for monitoring depth anesthesia. *Br. J. Anesth.*, v.88, n.5, p.644-648, 2002.
- PARADIS, B.; PLANTE, G.; AUBUT, J. La lévomépromazine (Nozinan ou 7044 R.P.). Étude clinique, pharmacologique et biochimique portant sur 1.000 observations. *Laval. Med.*, v.28, p.433-447, 1959.
- PERSON, M. P.; NILSON, A.; HARTVIG, P. Pharmacokinetic of alfentanil in total Intravenous anesthesia. *Br J. Anaesth.*, v.60, p.755-761, 1988.
- REID, J.; NOLAN, A. Prolonged recovery following propofol infusion in a dog: a case report. *J. Vet. Anaesth.*, v.19, p.61-64, 1992.
- RAMPIL, I.J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, v.89, p. 980-1002, 1998.
- RENNEMO, F.; LARSEN, R.; BREIVIK, H. Avoiding psychic adverse effects during induction of neurolept anaesthesia with levomepromazine. A double-blind study of levomepromazine and droperidol. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, v.26, n.2, p.108-111, 1982.

REVES, J.G.; GLASS, P.S.A.; LUBARSKY, D.A. Intravenous nonopioid anesthetics In: MILLER, R.D. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. p.317-378.

REZENDE, M.L. et al. Emprego da levomepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo sevoflurano. *Ciênc. Rural*, v.30, n.3, p.421-424, 2000.

REILLY, C.S.; NIMMO, W.S. New Intravenous anaesthetics and neuromuscular blocking drugs. A Review of their properties and clinical use. *Drugs*, v.34,p.98-135, 1987.

ROBERTSON, S.A.; JOHNSTON, S.; BEEMSTERBOER, J. Cardiopulmonary, anaesthetic and postanaesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non Greyhounds. *Am. J. Vet. Res.*, v.53, p.1027-32, 1992.

ROSOW, C.; MANBERG, P.J. Bispectral Index Monitoring. *Anesthesiol. Clin. North Am.*, v.2, p.89-107, 1998.

ROUBY, J.J.; ANDREEV, A.; LEGER, P. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology*, v.75,;p.32-42, 1991.

RUSSELL, D.; et al. Manual compared with target-controlled infusion of Propofol. *Br. J. Anesth.*, v.75, p.562-566, 1995.

SATO, M.; et al. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. *Br J Anaesth.*, v.94, p.577-581, 2005.

SCHUTTLER, J.; SCHWILDEN, H.; STOECKEL, H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*, v.53, p.53-56, 1983.

SCHUTTLER, J.; SCHWILDEN, H. Present state of close-loop drug delivery in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol. Belg.*, v.50, p.187-191, 1999.

SEAR J.W.; PRYS-ROBERTS, C. Dose-related haemodynamic effects of continuous infusions of Althesin in man. *Br.J. Anaesth.*, v.51, p.867-93, 1979.

SERVIN, F.; DESMONTS, J.M.; WATKINS, W.D. Remifentanila as an analgesic adjunct in local/ regional anesthesia and monitored anesthesia care. *Anesth Analg.*, v.89, supl.4, p.28-32, 1999.

SHAFER, L.S.; STANSKI, D.R. New intravenous anesthetics. In: ----- . Refresher courses in anesthesiology. Philadelphia: ASA; 1991. Chap.19, p.153-63.

SHORT, C.F. *Principles & Pratices in Veterinary Anesthesia*. Baltimore: Willians&Wilkins, 1987. 669p.

SIMONS, P.J.; et al. Blood concentration, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of (14) C-propofol (Diprivan) to male volunteers. *Posgrad. Med. J.*, v.61, p.64, 1985.

- SMITH, C.; MCEWAN, A.I.J.; HAVERI, R. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*, v.1, p.820-828, 1994.
- SNEYD, J.R. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, v.93, n.5, p.725-736, 2004.
- SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. Tranqüilizantes e relaxantes musculares de ação central. In: ----- . *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p.140-142.
- STANSKI, D. R.; HUG. Jr. C. C. Alfentanil a kinetically predictable narcotic analgesic. *Anesthesiology*, v.57, p. 435-438, 1982.
- STUART, P.C.; et al. Cp50 of propofol with and without nitrous oxide 67%. *Br. J. Anaesth.*, v.84, p.638-639, 2000.
- SUTTNER, S.; et al. Cost analysis of target-controlled infusion-based anesthesia compared with standart anesthesia regimens. *Anest. Analg.*, v.88, p.77-82, 1999.
- THOMPSON, J.P.; et al. Effect of remifentanil on the haemodynamics response to oro-traqueal intubation. *Br J Anaesth.*, v.80, p.467-469, 1998.
- THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. Cap.8, p.183-209.
- TSAI, P.S.; et al. Effects of bispectral index during elective caesarean section: a comparison of propofol and isoflurane. *Acta. Anesthesiol. Sin.* v.39, n.1, p.17-22, 2001.
- VALVERDE, A.; et al. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am J Vet Res.*, v.64, p.957-962, 2003..
- VIANNA PTG. Monitor de profundidade da hipnose. A eletroencefalografia bispectral. *Rev Bras Anesthesiol.*,v.51, p.418-425, 2001.
- VIANNA, P.T.G.; CARVALHO, W.A. Monitor microprocessado (BIS) de profundidade anestésica. *Anestesiologia*, v.1, p.7-14, 2000.
- VIANNA, P.T.G.; GANEM, M.E.; CASTIGLIA, Y.M.M. Método simplificado para manutenção da concentração plasmática de propofol em nível aproximadamente constante em pacientes pediátricos. *Rev Bras Anesthesiol*, v.45, suppl. 19, p.17.,1995.
- VIEIRA, E.A.F. *Comparação entre propofol e propofol/quetamina na indução e manutenção anestésica por infusão contínua intravenosa após medicação pré-anestésica com levomepromazina em cães*. 1999. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1999..

VUYK, J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between opioids and Propofol. *J. Clin. Anesth.*, v.9, suppl. 6, p.23-26, 1997.

VUYK, J.; et al. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg.*, v.81, p.1275-1282, 1995.

VIVIAND, X.; LÉONE, M. Induction and maintenance of intravenous anaesthesia using target-controlled infusion systems. *Best Prac. Res. Clin. Anaesthesiol.*, v.15, n.1, p.19-33. 2001.

WATKINS, S.B.; HALL, L.W.; CLARKE, K.W. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *Vet Re.*, v.120, p.326-29,1987.

WEAVER, B.M.Q.; RAPTOPOULOS, D. Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. *Vet. Rec.*, v.126, p. 617-620, 1990.

WEMORELAND, C.; HOKE, J.F.; SEBEL, P S. Pharmacokinetic of remifentanil and its major metabolite in patient undergoing elective outpatient surgery *Anesthesiology*, v.79, p.893, 1993.

WHITE, P.F. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed, 2001. p. 121-160.

WHITE, M.; KENNY, G.N.C. Intravenous propofol anaesthesia using a computerized infusion system. *Anaesthesia*, v.45, p.204-209, 1990..

WHITWAM, J.G.; GALLETLY, D.C.; CHAKRABARTI, M.K. The effects of Propofol on heart rate, arterial pressure and A[delta] and C somatosympathetic reflexes in anesthetized dogs. *Eur. J. Anaesthesiol.*, v.17, n.1, p.57-63, 2000.

WOODBIDGE, P. D. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology*, v.18, p.536, 1957.

WOOTEN, T.L.; LOWRIE, C.T. Comparison of cerebrospinal fluid pressure in Propofol and thiopentone anesthetized eucaptic dogs. *Vet. Surg.*, v.22, p.148-150, 1993.

YOUNGS, M.; SHAFER, S.L. Princípios Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos Básicos. In: WHITE, P.F. *Tratado de Anestesia Venosa*. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. Cap.2, p.27-41.

ZANINI, A.C.; OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 1994. p.161-162.

ZORAN, D.L.; RIEDESEL, D.H.; DYER, D.C. Pharmacokinetics of Propofol in mixed breed dogs and greyhounds. *Am. J. Vet. Res.* v.54: p.755-760, 1993.

ANEXOS

TABELA : Variação dos valores individuais da temperatura esofágica (°C)

GI

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	37,9	37,6	37,6	37,4	37,4	37,4	37,3	37,3
2	37,2	36,4	36,4	36,3	36,3	36,3	36,1	35,9
3	37,4	36,5	36,4	36,4	36,7	36,2	36,2	36,2
4	38,3	38,1	38,1	38,1	38,1	38	37,9	37,9
5	37,3	37,3	37,3	37,4	37,4	37,4	37,4	37,3
6	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,8	37,8	37,8
7	35,9	36,2	36,1	36,1	36,2	36,2	35,9	35,9
8	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,1	37,2	37,3
9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,9	36,8	36,8	36,8
10	38,1	37,9	37,8	37,8	37,8	37,7	37,6	37,5

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	37,3	37,2	37,1	37,1	37,1	37,2	37,2	37,1
2	38,4	38,3	38,3	38,3	38,3	38,3	38,3	38,3
3	38,5	38,4	38,4	38,4	38,4	38,3	38,3	38,4
4	37,1	37,1	37,1	37,1	37,2	37,2	37,3	37,3
5	37,9	37,9	37,9	37,9	37,8	37,8	37,8	37,7
6	37,9	37,8	37,8	37,7	37,7	37,7	37,6	37,6
7	37,5	37,5	37,5	37,5	37,5	37,4	37,4	37,4
8	38,2	38,1	38	38	37,9	37,9	37,9	37,9
9	36,9	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8	36,8
10	38,1	38,1	38,1	38,1	38,1	38,1	38,2	38,2

TABELA : Variação dos valores individuais da frequência cardíaca (FC) em bpm**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	90	91	117	115	109	89	91	100
2	65	70	67	75	66	68	64	78
3	41	40	36	61	84	74	54	63
4	71	69	66	65	74	64	68	64
5	52	54	54	86	71	58	63	60
6	57	59	63	71	76	83	74	74
7	67	58	59	77	62	85	96	103
8	43	40	49	37	45	38	44	48
9	43	41	43	38	55	38	44	42
10	74	74	77	66	71	69	70	75

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	54	48	49	66	64	60	61	45
2	43	48	57	47	50	44	33	39
3	59	54	57	78	60	63	58	60
4	49	52	54	72	85	62	72	59
5	61	63	69	81	83	82	79	78
6	66	65	64	57	54	54	55	53
7	50	54	48	53	60	42	50	52
8	46	59	45	47	43	44	51	60
9	58	55	75	54	52	56	73	68
10	60	61	63	72	82	62	65	70

TABELA : Variação dos valores individuais da pressão arterial sistólica (PAS) em mmHg**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	95	95	116	145	148	130	128	122
2	90	106	98	114	115	102	126	134
3	74	72	68	133	150	128	120	121
4	96	102	106	113	136	135	112	110
5	90	78	79	105	121	116	107	118
6	111	115	119	157	179	164	158	155
7	120	124	125	151	147	136	130	129
8	132	133	168	169	208	185	170	165
9	129	123	117	127	149	153	123	124
10	85	84	86	103	104	101	92	89

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	102	100	100	112	125	120	106	110
2	91	91	96	102	100	109	99	98
3	107	106	125	146	143	150	143	142
4	114	111	119	128	139	137	116	119
5	103	90	113	121	143	148	103	104
6	99	108	115	141	153	146	130	121
7	120	122	118	143	151	147	145	138
8	137	114	106	120	136	110	111	123
9	101	105	124	146	132	123	117	114
10	106	107	115	145	165	167	144	132

TABELA : Variação dos valores individuais da pressão arterial média (PAM) em mmHg**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	60	61	72	98	94	82	80	78
2	57	66	66	94	93	81	84	85
3	54	56	59	104	134	104	82	73
4	60	62	64	73	94	93	70	67
5	67	62	64	90	98	78	74	80
6	69	73	74	106	110	106	101	102
7	77	76	72	101	97	95	90	89
8	68	72	86	99	119	102	97	95
9	71	70	70	85	105	95	80	80
10	56	55	55	65	69	65	61	58

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	51	62	63	72	84	79	68	68
2	58	62	67	71	74	74	65	66
3	65	73	76	97	101	104	98	95
4	65	64	67	73	90	86	66	65
5	55	52	70	84	99	100	82	80
6	61	74	76	96	104	97	75	75
7	80	79	77	91	102	99	90	91
8	63	56	54	69	82	62	55	55
9	59	59	75	91	77	72	67	68
10	67	69	75	99	119	112	94	92

TABELA : Variação dos valores individuais da pressão arterial diastólica (PAD) em mmHg**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	47	47	61	81	77	66	64	63
2	43	50	49	83	80	60	69	67
3	44	45	49	90	121	88	66	57
4	47	48	50	59	71	73	56	53
5	54	53	54	76	84	64	63	67
6	58	60	61	91	107	93	85	82
7	65	64	58	81	84	82	75	75
8	53	58	69	84	99	93	79	79
9	42	54	56	69	89	76	63	63
10	46	44	44	52	55	51	48	45

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	49	50	50	61	72	67	55	54
2	48	51	56	58	54	63	54	52
3	52	59	63	84	86	92	84	81
4	50	47	53	52	75	72	52	51
5	48	41		69	85	85	70	68
6	49	62	64	83	88	83	60	61
7	68	67	64	79	88	84	75	78
8	46	42	39	54	65	47	39	40
9	45	45	48	71	59	56	50	51
10	56	59	65	88	101	99	82	81

TABELA : Variação dos valores individuais da frequência respiratória (f) em mpm**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	12	14	14	14	14	14	14	14
2	14	14	14	14	14	14	14	14
3	10	8	8	10	10	10	10	10
4	12	10	10	10	10	10	10	10
5	8	8	8	8	8	8	8	8
6	12	12	14	14	14	14	12	12
7	12	12	12	12	14	12	12	12
8	10	10	10	10	10	10	10	10
9	8	8	8	8	8	8	8	8
10	12	12	12	12	12	12	12	12

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	10	10	10	10	10	10	10	10
2	10	10	10	10	10	10	10	10
3	10	10	10	10	10	10	10	10
4	12	12	12	12	12	12	12	12
5	12	12	12	12	12	12	12	12
6	12	12	12	12	12	12	12	12
7	12	12	12	12	12	12	12	12
8	10	12	10	10	8	8	8	8
9	20	18	18	18	18	18	18	20
10	10	10	10	10	10	10	8	12

TABELA : Variação dos valores individuais da volume corrente em ml (Vt)**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	340	292	310	320	300	300	340	315
2	230	340	230	280	300	360	360	360
3	245	214	202	281	182	279	294	286
4	290	430	410	380	410	440	420	320
5	350	320	330	340	350	360	340	410
6	270	290	280	260	270	350	340	320
7	340	380	280	300	310	430	550	550
8	540	530	260	490	450	550	530	490
9	520	500	430	570	510	450	490	580
10	280	340	230	300	280	290	270	290

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	230	276	260	230	260	260	250	250
2	170	190	160	170	160	160	170	170
3	320	460	420	390	420	460	260	430
4	280	300	294	280	260	290	270	290
5	240	230	280	250	240	240	260	230
6	200	290	300	300	280	290	290	290
7	370	330	350	330	300	380	450	460
8	200	270	260	260	280	260	250	250
9	160	170	190	180	190	180	190	180
10	450	420	470	430	410	410	300	270

TABELA : Variação dos valores individuais da volume corrente em ml/kg (Vt)**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	14,3	12,3	13,0	13,4	12,6	12,6	14,3	13,2
2	13,5	20,0	13,5	16,5	17,6	21,2	21,2	21,2
3	19,1	16,7	15,8	22,0	14,2	21,8	23,0	22,3
4	17,1	25,3	24,1	22,4	24,1	25,9	24,7	18,8
5	26,3	24,1	24,8	25,6	26,3	27,1	25,6	30,8
6	10,3	11,0	10,6	9,9	10,3	13,3	12,9	12,2
7	11,7	13,1	9,7	10,3	10,7	14,8	19,0	19,0
8	17,9	17,5	8,6	16,2	14,9	18,2	17,5	16,2
9	18,6	17,9	15,4	20,4	18,2	16,1	17,5	20,7
10	16,1	19,5	13,2	17,2	16,1	16,7	15,5	16,7

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	15,1	18,2	17,1	15,1	17,1	17,1	16,4	16,4
2	18,9	21,1	17,8	18,9	17,8	17,8	18,9	18,9
3	11,1	15,9	14,5	13,5	14,5	15,9	9,0	14,9
4	18,7	20,0	19,6	18,7	17,3	19,3	18,0	19,3
5	16,0	15,3	18,7	16,7	16,0	16,0	17,3	15,3
6	9,8	14,1	14,6	14,6	13,7	14,1	14,1	14,1
7	11,6	10,3	10,9	10,3	9,4	11,9	14,1	14,4
8	8,8	11,8	11,4	11,4	12,3	11,4	11,0	11,0
9	11,2	11,9	13,3	12,6	13,3	12,6	13,3	12,6
10	39,8	37,2	41,6	38,1	36,3	36,3	26,5	23,9

TABELA : Variação dos valores individuais da volume minuto em L/min (V_M)**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	4,1	4,1	4,3	4,5	4,2	4,2	4,8	4,3
2	3,2	4,8	3,2	3,9	4,2	5,0	5,0	5,0
3	2,5	1,7	1,6	2,8	1,8	2,8	2,9	2,9
4	3,5	4,3	4,1	3,8	4,1	4,4	4,2	3,2
5	2,8	2,6	2,6	2,7	2,8	2,9	2,7	3,3
6	3,2	3,5	3,9	3,6	3,8	4,9	4,1	3,8
7	4,1	4,6	3,4	3,6	4,3	5,2	6,6	6,6
8	5,4	5,3	2,6	4,9	4,5	5,5	5,3	4,9
9	4,2	4,0	3,4	4,6	4,1	3,6	3,9	4,6
10	3,4	4,1	2,8	3,6	3,4	3,5	3,2	3,5

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	2,3	2,8	2,6	2,3	2,6	2,6	2,5	2,5
2	1,7	1,9	1,6	1,7	1,6	1,6	1,7	1,7
3	3,2	4,6	4,2	3,9	4,2	4,6	2,6	4,3
4	3,4	3,6	3,5	3,4	3,1	3,5	3,2	3,5
5	2,9	2,8	3,4	3,0	2,9	2,9	3,1	2,8
6	2,4	3,5	3,6	3,6	3,4	3,5	3,5	3,5
7	4,4	4,0	4,2	4,0	3,6	4,6	5,4	5,5
8	2,0	3,2	2,6	2,6	2,2	2,1	2,0	2,0
9	3,2	3,1	3,4	3,2	3,4	3,2	3,4	3,6
10	4,5	4,2	4,7	4,3	4,1	4,1	2,4	3,2

TABELA : Variação dos valores individuais da concentração de CO₂ no final da expiração (ETCO₂) em mmHg

GI

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	46	44	43	40	41	42	39	42
2	43	45	46	47	41	43	38	39
3	33	41	40	43	46	39	35	40
4	45	35	36	40	36	35	35	42
5	37	36	37	44	43	44	48	42
6	41	43	43	45	43	37	39	44
7	39	39	39	47	45	39	37	37
8	36	38	41	41	40	37	41	42
9	38	40	40	40	40	41	42	43
10	42	41	43	42	42	41	43	43

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	35	36	37	40	38	37	39	40
2	36	36	37	37	37	36	37	38
3	45	36	35	38	34	35	39	37
4	38	37	38	38	39	37	38	38
5	38	40	42	43	42	41	41	42
6	43	42	41	39	38	37	40	41
7	38	40	38	42	43	37	38	36
8	41	34	35	37	35	35	36	37
9	46	43	45	43	45	44	45	45
10	35	36	36	38	36	34	45	36

TABELA : Variação dos valores individuais da saturação de O₂ na hemoglobina (SatO₂) em %

GI

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	92	99	99	98	99	99	99	98
2	100	100	100	100	99	100	99	99
3	97	92	91	99	99	99	99	99
4	99	99	99	99	98	96	99	99
5	99	98	98	97	97	96	97	96
6	99	99	99	99	99	100	100	99
7	100	100	100	99	98	99	98	99
8	99	99	98	98	98	98	98	98
9	98	99	99	98	98	98	98	98
10	99	99	99	99	100	99	99	99

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	99	100	99	100	98	99	99	99
2	99	98	99	99	98	98	97	97
3	99	97	97	96	97	98	99	99
4	99	99	99	99	99	99	99	99
5	99	99	99	97	98	97	99	100
6	98	99	99	99	99	99	99	99
7	98	99	99	99	99	99	99	99
8	99	100	100	100	100	100	100	100
9	100	100	100	100	100	100	100	100
10	99	99	99	99	99	99	100	100

TABELA : Variação dos valores individuais do índice bíspectral (BIS)**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	70	74	72	65	74	77	79	73
2	81	78	79	74	78	80	82	75
3	80	75	80	77	78	77	75	77
4	73	73	71	63	70	72	70	73
5	72	77	76	74	78	76	76	76
6	76	76	78	64	60	74	73	65
7	79	75	63	72	74	77	77	81
8	77	78	78	77	73	74	78	79
9	76	77	75	79	79	79	78	77
10	76	74	76	70	73	74	76	75

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	75	64	71	63	66	63	69	69
2	69	71	68	65	70	69	75	72
3	62	69	69	70	73	76	76	78
4	69	74	74	75	74	71	75	75
5	78	79	75	74	75	76	77	78
6	77	78	81	82	83	78	77	79
7	75	76	77	78	77	78	77	78
8	77	77	77	76	73	76	76	74
9	77	78	79	72	74	75	72	68
10	78	68	74	74	72	73	74	74

TABELA : Variação dos valores individuais da eletromiografia (EMG) em %**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	45	40	40	40	40	30	30	38
2	40	30	30	30	30	35	37	37
3	40	35	35	35	37	35	35	36
4	40	35	35	30	30	35	30	30
5	70	50	50	40	50	40	40	40
6	35	33	35	34	33	34	35	33
7	33	32	35	33	35	35	35	35
8	53	53	53	53	53	53	53	53
9	54	51	54	53	54	54	53	53
10	32	31	32	32	31	31	31	31

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	40	40	40	40	40	40	40	40
2	40	40	40	40	35	35	35	35
3	40	35	35	35	32	33	37	38
4	50	35	38	37	36	37	37	37
5	60	40	40	35	35	30	30	31
6	31	31	30	31	31	30	29	30
7	31	31	30	31	31	30	29	30
8	34	31	34	32	31	34	34	34
9	33	31	32	33	33	33	33	33
10	37	37	37	37	37	37	37	37

TABELA : Variação dos valores individuais da pressão parcial de CO₂ arterial (PaCO₂) em mmHg

GI

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1				40,2				30,4
2	37,5			45,2				42,2
3	37,1			35,5				36,2
4	35,7			30,7				38
5	34,1			39,1				37,8
6	38,2			40,4				40,5
7	40,3			38,2				37,8
8	37,1			39,8				43,5
9	33,4			38,9				40,6
10	42			42,1				41,6

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1				35,5				33,8
2	31,7			35,9				36,6
3	35,4			35,4				34,8
4	36,8			36,7				33,2
5	37,2			35,3				32,4
6	36,9			39,1				39,7
7	40,4			36,5				39,7
8	38,2			36,9				38,9
9	38			47,8				48,8
10	47,3			36,9				38,6
	38,6							

TABELA : Variação dos valores individuais da pressão parcial de O₂ arterial (PaO₂) em mmHg

GI

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	259,3			366,9				105,5
2	175,5			242,7				299,7
3	226,8			406,3				431,2
4	216,4			356				351,4
5	311,2			344,2				418,2
6	302,7			326				332
7	200,2			33,4				314
8	256,4			259				225,4
9	319,7			343,7				387,8
10	218,6			245				287,8

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	288,8			371,7				460
2	273,3			231,7				205,9
3	310,4			337,6				380,2
4	367,9			373				334,2
5	500,6			427,7				373,9
6	351,1			343,9				365,5
7	328,6			303,6				402,3
8	246,6			255,5				253,5
9	288,1			259				272,3
10	246,6			255,6				253,5

TABELA : Variação dos valores individuais do pH do sangue arterial**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	7,31			7,30				7,43
2	7,24			7,27				7,30
3	7,30			7,35				7,35
4	7,39			7,40				7,38
5	7,39			7,33				7,35
6	7,35			7,32				7,33
7	7,37			7,35				7,35
8	7,33			7,29				7,28
9	7,36			7,32				7,31
10	7,27			7,27				7,27

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	7,41			7,37				7,38
2	7,36			7,35				7,36
3	7,32			7,32				7,32
4	7,36			7,38				7,39
5	7,32			7,34				7,37
6	7,32			7,33				7,33
7	7,35			7,35				7,33
8	7,38			7,39				7,31
9	7,23			7,21				7,24
10	7,34			7,35				7,34

TABELA : Variação dos valores individuais de bicarbonato do sangue arterial (HCO_3) em mmol/L

GI

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1								
2	20,1			20,4				20,0
3	21,7			20,4				20,6
4	20,5			19,4				19,9
5	21,6			21,7				22,0
6	20,6			20,5				20,7
7	20,7			20,7				21,2
8	23,3			23,0				20,6
9	19,2			19,0				19,4
10	18,7			20,0				20,0
	19,0			19,2				18,6

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1								
2	19,8			20,5				19,7
3	19,7			19,8				20,0
4	18,6			18,3				18,0
5	20,7			21,2				21,0
6	18,8			19,0				19,3
7	20,7			20,4				20,5
8	20,7			19,2				20,4
9	19,3			19,3				20,2
10	19,4			18,6				20,3
	20,5			20,0				20,3

TABELA : Variação dos valores individuais de volume de propofol infundido em ml**GI**

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	6,4	12,3	17,9	18,7	24,5	25,3	26	26,9
2	5,6	11,3	13	14,1	17,2	18	18,7	21
3	5	10,2	13,3	13,7	14,4	14,5	15,7	16,9
4	5,7	13,6	17,5	18,5	18,9	19	19,2	20,9
5	4,5	12,3	13,4	13,7	14,1	15,1	15,9	14,4
6	8,3	21,1	22,4	23,7	34,9	35,6	36,1	37,5
7	9,2	21,4	22,4	22,7	22,8	23,4	24,4	26,3
8	9,6	22,4	24,7	26,8	29,4	31,8	33	35,8
9	9,6	20,6	21,3	22,4	23,1	24,2	25,5	32,4
10	6,8	12,0	13,2	13,6	14,0	15,0	15,7	17,8

GII

Animal	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
1	7,6	20,6	22,6	23,6	24,1	25,6	26,6	28,6
2	4,5	12,5	14,5	15,5	16,5	17,5	18,5	19,5
3	13,4	26,0	30,0	34,0	35,0	36,0	38,0	39,0
4	9,5	24,0	26,0	27,0	28,0	28,5	29,0	31,0
5	7,5	22,0	23,0	24,0	24,5	25,0	25,5	27,5
6	10,3	18,3	20,3	20,8	22,3	23,3	23,8	24,3
7	16,0	31,0	31,5	32,0	33,0	33,5	35,0	38,0
8	5,6	12,6	14,1	14,6	15,6	16,6	17,1	18,1
9	7,2	12,2	12,6	13,2	14,2	15,2	16,2	17,2
10	11,0	19,0	20,0	21,0	21,5	23,0	24,0	25,0

TABELA : Variação dos pesos individuais de cada animal em kilograma (kg)**GI**

Animal	Peso
1	23,8
2	17,0
3	12,8
4	17,0
5	13,3
6	26,3
7	29,0
8	30,2
9	28,0
10	17,4

GII

Animal	Peso
1	15,2
2	9,0
3	26,9
4	15,0
5	15,0
6	20,5
7	32,0
8	22,8
9	14,3
10	11,3

TABELA : Variação individual dos períodos de recuperação em minutos**GI**

Animal	Extubação	Decúbito esternal	Posição quadrupedal
1	9	10	39
2	5	5	14
3	6	12	22
4	13	27	117
5	5	10	31
6	9	18	43
7	4	10	29
8	8	14	34
9	12	25	52
10	9	11	45

GII

Animal	Extubação	Decúbito esternal	Posição quadrupedal
1	14	17	48
2	18	24	70
3	76	79	100
4	13	16	60
5	7	14	43
6	10	11	58
7	10	17	50
8	9	16	62
9	7	19	29
10	24	32	98