

Suzane Lilian Beier

Infusão alvo-controlada com propofol e remifentanil:  
estudo experimental em cães

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. Flavio Massone**

**Co-orientador: Prof. Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna**

Botucatu – SP  
2007

Suzane Lilian Beier

Infusão alvo-controlada com propofol e remifentanil:  
estudo experimental em cães

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. Flavio Massone**

**Co-orientador: Prof. Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna**

Botucatu – SP

2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP

**Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus**

Beier, Suzane Lilian.

Infusão alvo-controlada com Propofol e Remifentanil: estudo experimental em cães / Suzane Lilian Beier. – Botucatu : [s.n.], 2007.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2007.

Orientador: Flavio Massone

Co-orientador: Pedro Thadeu Galvão Vianna

Assunto CAPES: 50501011

1. Cão - Anestesia - Estudos experimentais 2. Analgesia 3. Anestesia veterinária

CDD 636.7089796

Palavras chave: Cães; Infusão alvo-controlada; Propofol; Remifentanil

## **DADOS CURRICULARES**

**Suzane Lilian Beier**

- Nascimento:** 22/05/1976 – São Bento do Sul / SC
- Filiação:** Alvino Beier  
Maria Giacomini Beier
- 1995 / 1999** Curso de Graduação em Medicina Veterinária  
Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC-  
Lages - SC
- 2000 / 2001** Residência em Medicina Veterinária  
Área de Anestesiologia Veterinária  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia  
Universidade Estadual Paulista - Botucatu
- 2002 / 2003** Mestrado em Anestesiologia  
Área de Segurança em Anestesiologia  
Faculdade de Medicina  
Universidade Estadual Paulista - Botucatu

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Alvino (in memoriam) e Maria*

*Com enorme amor e respeito.*

*Ao meu Amor Tucano*

*Pela ajuda e companheirismo.*

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao Prof. Dr. Flavio Massone e Prof. Dr. Pedro Thadeu Galvão Vianna  
pela orientação e conhecimentos transmitidos, amizade, paciência e  
incentivo.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao **Prof. Antônio José Araújo Aguiar** pelo auxílio imprescindível no desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores e amigos da Anestesiologia Veterinária, **Prof. Francisco José Teixeira Neto e Prof. Stélio Pacca de L. Luna**, pela amizade, profissionalismo e incentivo constante à pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Gilberto De Nucci** pela imensa ajuda na investigação da farmacologia clínica e colaboração na análise farmacocinética deste estudo.

Aos **funcionários** do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina - UNESP – Campus de Botucatu, Neli Aparecida Pavan, Danilo Godoy, Joana Jacirene Costa Teixeira e Sônia Maria Martins.

Ao **Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina – UNESP – Campus de Botucatu** pelo apoio e contribuição durante o curso de pós-graduação.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pela bolsa concedida através do Processo. nº 03/13997-1 e auxílio financeiro durante o programa de doutorado.

Ao **CNPq** pelo auxílio financeiro concedido durante o programa de doutorado.

À **Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos – Ltda** pelo fornecimento do padrão puro de propofol.

À **PremieR Pet** - pelo auxílio no fornecimento da ração.

À **Pfizer** – pela doação das vacinas (Vanguard<sup>®</sup> e Defensor<sup>®</sup>) e do Rimadyl<sup>®</sup>

À **Merial** – pela doação do Frontline<sup>®</sup>

**SUMÁRIO**

|   |     |
|---|-----|
| LISTA DE FIGURAS.....                       | 9   |
| LISTA DE QUADROS.....                       | 14  |
| LISTA DE TABELAS.....                       | 15  |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....         | 17  |
| RESUMO.....                                 | 19  |
| ABSTRACT.....                               | 20  |
| 1. INTRODUÇÃO.....                          | 21  |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA                    |     |
| 2.1 Sistema de Infusão alvo-controlada..... | 24  |
| 2.2 Propofol.....                           | 31  |
| 2.3 Remifentanil.....                       | 38  |
| 2.4 Índice Bispectral.....                  | 42  |
| 3. OBJETIVOS.....                           | 46  |
| 4. HIPÓTESE.....                            | 46  |
| 5. MATERIAL E MÉTODO.....                   | 47  |
| 6. RESULTADOS.....                          | 61  |
| 7. DISCUSSÃO.....                           | 91  |
| 8. CONCLUSÕES.....                          | 108 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....          | 109 |
| APÊNDICE I.....                             | 121 |
| APÊNDICE II.....                            | 128 |
| APÊNDICE III.....                           | 141 |



## LISTA DE FIGURAS

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| <b>Figura 1.</b> Variação dos valores médios e desvios-padrão da FC (bpm) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 63          |
| <b>Figura 2.</b> Variação dos valores médios e desvios-padrão do DC ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ ) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 63          |
| <b>Figura 3.</b> Variação dos valores médios e desvios-padrão do IC ( $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....                              | 64          |
| <b>Figura 4.</b> Variação dos valores médios e desvios-padrão do IS ( $\text{mL} \cdot \text{bat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....                      | 64          |
| <b>Figura 5.</b> Variação dos valores médios e desvios-padrão do IRVS ( $\text{dinas} \cdot \text{seg} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$ ) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos..... | 65          |
| <b>Figura 6.</b> Variação dos valores médios e desvios-padrão da PVC (mmHg) nos momentos avaliados, em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII).....   | 67          |
| <b>Figura 7.</b> Variação dos valores médios e desvios-padrão da PAS (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 67          |

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>Figura 8.</b>  | Varição dos valores médios e desvios-padrão da PAM (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 68 |
| <b>Figura 9.</b>  | Varição dos valores médios e desvios-padrão da PAD (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 68 |
| <b>Figura 10.</b> | Varição dos valores médios e desvios-padrão da PAP <sub>méd</sub> (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....                           | 70 |
| <b>Figura 11.</b> | Varição dos valores médios e desvios-padrão da POAP (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....   | 70 |
| <b>Figura 12.</b> | Varição dos valores médios e desvios-padrão do IRVP (dinas.seg.cm <sup>-5</sup> .m <sup>-2</sup> ) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos..... | 71 |
| <b>Figura 13.</b> | Varição dos valores médios e desvios-padrão da SpO <sub>2</sub> (%) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....                                | 71 |
| <b>Figura 14.</b> | Varição dos valores médios e desvios-padrão do pH em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 73 |

|                   |  |    |
|-------------------|--|----|
| <b>Figura 15.</b> | Variação dos valores médios e desvios-padrão da PaO <sub>2</sub> (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....   | 73 |
| <b>Figura 16.</b> | Variação dos valores médios e desvios-padrão da PaCO <sub>2</sub> (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 74 |
| <b>Figura 17.</b> | Variação dos valores médios e desvios-padrão do HCO <sub>3</sub> (mmol.L <sup>-1</sup> ) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....                                    | 74 |
| <b>Figura 18.</b> | Variação dos valores médios e desvios-padrão do BIS em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....   | 76 |
| <b>Figura 19.</b> | Variação dos valores médios e desvios-padrão da eletromiografia em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....   | 76 |
| <b>Figura 20.</b> | Variação dos valores médios e desvios-padrão da temperatura do sangue (°C) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 77 |
| <b>Figura 21.</b> | Diagrama de dispersão do BIS em relação a EMG em GI e GII. Equação da reta, R <sup>2</sup> = coeficiente de determinação e r = coeficiente de correlação, linha de identidade (linha sólida) e intervalo de confiança 95%..... | 78 |

- Figura 22.** Diagrama de dispersão da concentração medida de propofol no plasma em relação ao BIS em GI e GII. Equação da reta,  $R^2$ = coeficiente de determinação e  $r$  = coeficiente de correlação, linha de identidade (linha sólida) e intervalo de confiança 95%..... 79
- Figura 23.** Variação dos valores médios e desvios-padrão do período de recuperação (tempo em minutos para extubação, movimentos de cabeça, decúbito esternal e posição quadrupedal) nos momentos avaliados, em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII)..... 80
- Figura 24.** Variação dos valores individuais da Performance de Erro – PE (%), em relação ao tempo em cães anestesiados com propofol (GI) em diferentes momentos..... 82
- Figura 25.** Variação dos valores individuais da Performance de Erro – PE (%), em relação ao tempo em cães anestesiados com propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos..... 82
- Figura 26.** Variação dos valores Medianos da Performance de Erro - MDPE (%), em relação ao tempo em cães anestesiados com propofol (GI) em diferentes momentos..... 83
- Figura 27.** Variação dos valores Medianos da Performance de Erro - MDPE (%), em relação ao tempo em cães anestesiados com propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos..... 83
- Figura 28.** Variação dos valores individuais da Performance do Erro – PE (%), em relação a concentração calculada ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ), em cães anestesiados com propofol (GI) em diferentes momentos..... 84

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>Figura 29.</b> | Variação dos valores individuais da Performance do Erro – PE (%), em relação à concentração calculada ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ), em cães anestesiados com propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....   | 84 |
| <b>Figura 30.</b> | Diagrama de dispersão da concentração medida de propofol no plasma em relação a concentração calculada de propofol nos animais do grupo I. Equação da reta, $R^2$ = coeficiente de determinação e $r$ = coeficiente de correlação, linha de identidade (linha sólida) e intervalo de confiança 95%.       | 85 |
| <b>Figura 31.</b> | Diagrama de dispersão da concentração medida de propofol no plasma em relação a concentração calculada de propofol nos animais do grupo II. Equação da reta, $R^2$ = coeficiente de determinação, $r$ = coeficiente de correlação, linha de identidade - (linha sólida) e intervalo de confiança 95%..... | 86 |
| <b>Figura 32.</b> | Resultados individuais obtidos, ilustrando o (A)“melhor”, (B)“médio” e (C)“pior” desempenhos, baseado nos valores da MDAPE, dos animais de GI.....  | 87 |
| <b>Figura 33.</b> | Resultados individuais obtidos, ilustrando o (A)“melhor”, (B)“médio” e (C)“pior” desempenho, baseado nos valores da MDAPE, dos animais de GII.....  | 88 |
| <b>Figura 34.</b> | Concentração plasmática de propofol média ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) durante 120 minutos de manutenção até 12 horas após o término da infusão, nos cães de GI e GII.....   | 90 |

## **LISTA DE QUADROS**

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| <b>Quadro 1.</b> Nomenclatura da Anestesia Intravenosa.....                         | 26          |
| <b>Quadro 2.</b> Parâmetros farmacocinéticos do propofol para a espécie canina..... | 29          |
| <b>Quadro 3.</b> Momentos da colheita de sangue arterial.....                       | 54          |
| <b>Quadro 4.</b> Principais parâmetros validados para o método analítico.....       | 56          |

## LISTA DE TABELAS

|  | Pág. |
|--|------|
| <b>Tabela 1.</b> Valores das médias e desvios-padrão do peso, da $Cp_{50\text{calculada}}$ de indução, dose de indução, $Cp_{50\text{calculada}}$ motora, tempo para determinação da $Cp_{50\text{calculada}}$ motora e dose total infundida em 6 cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII).....   | 61   |
| <b>Tabela 2.</b> Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS) e Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 62   |
| <b>Tabela 3.</b> Valores médios e desvios-padrão da pressão venosa central (PVC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....  | 66   |
| <b>Tabela 4.</b> Valores médios e desvios-padrão da pressão média da artéria pulmonar ( $PAP_{\text{med}}$ ), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), saturação de oxigênio pela hemoglobina ( $SpO_2$ ) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos..... | 69   |
| <b>Tabela 5.</b> Valores médios e desvios-padrão do pH do sangue arterial, da pressão parcial de oxigênio arterial ( $PaO_2$ ), pressão parcial de dióxido de carbono arterial ( $PaCO_2$ ), bicarbonato arterial ( $HCO_3$ ), em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....                                  | 72   |

|                   |   |    |
|-------------------|---|----|
| <b>Tabela 6.</b>  | Valores médios e desvios-padrão do índice bispectral (BIS), da eletromiografia (EMG), e da temperatura do sangue do animal (T°C) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.....                         | 75 |
| <b>Tabela 7.</b>  | Média e desvio-padrão referentes ao período de recuperação em minutos, em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII).....  | 80 |
| <b>Tabela 8.</b>  | Valores da Mediana da Performance do Erro - MDPE (%) e da Mediana Absoluta da Performance de Erro - MDAPE (%) segundo os momentos e grupos estudados. Dados de origem na tabela do apêndice.....  | 81 |
| <b>Tabela 9.</b>  | Valores individuais da Mediana da Performance do Erro – MDPE (%) e Mediana Absoluta da performance do erro – MDAPE (%) nos diferentes grupos, e valores medianos das MDPE e MDAPE (%) dos animais de cada grupo. Dados de origem na tabela do apêndice..... | 81 |
| <b>Tabela 10.</b> | Variáveis farmacocinéticas dos grupos estudados (média ± desvio-padrão).....  | 89 |



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

|                               |   |  |
|-------------------------------|---|--|
| AICC                          | = | anestesia intravenosa controlada pelo computador   |
| BIS                           | = | índice bispectral                                  |
| bpm                           | = | batimentos por minuto                              |
| °C                            | = | graus <i>Celsius</i>                               |
| Cl                            | = | <i>clearance</i>                                   |
| CE50                          | = | concentração efetiva                               |
| Cp <sub>50calculada</sub>     | = | concentração plasmática calculada                  |
| Cp <sub>50medida</sub>        | = | concentração plasmática medida                     |
| CAM                           | = | concentração alveolar mínima                       |
| CO <sub>2</sub>               | = | dióxido de carbono                                 |
| DB                            | = | déficit de bases                                   |
| DC                            | = | débito cardíaco                                    |
| DE <sub>50</sub>              | = | dose efetiva                                       |
| ECG                           | = | eletrocardiograma                                  |
| EEG                           | = | eletroencefalograma                                |
| EMG                           | = | eletromiografia                                    |
| ETCO <sub>2</sub>             | = | tensão de dióxido de carbono no final da expiração |
| FC                            | = | freqüência cardíaca                                |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | = | bicarbonato  |
| IM                            | = | intramuscular                                      |
| IV                            | = | intravenoso  |
| IC                            | = | índice cardíaco                                    |
| IC95%                         | = | intervalo de confiança 95%                         |
| IS                            | = | índice sistólico                                   |
| IRVS                          | = | índice de resistência vascular sistêmica           |
| IRVP                          | = | índice de resistência vascular pulmonar            |
| MDPE                          | = | mediana da performance de erro                     |
| MDAPE                         | = | mediana absoluta da performance de erro            |
| min.                          | = | minuto   |

---

|                                |   |  |
|--------------------------------|---|--|
| mL.kg <sup>-1</sup>            | = | mililitros por quilograma                                |
| mmHg                           | = | milímetro de mercúrio                                    |
| mmol/L                         | = | milimol por litro  |
| MPA                            | = | medicação pré-anestésica                                 |
| mpm                            | = | movimentos por minuto                                    |
| p                              | = | nível de significância                                   |
| PaCO <sub>2</sub>              | = | pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial |
| PaO <sub>2</sub>               | = | pressão parcial de oxigênio no sangue arterial           |
| PAD                            | = | pressão arterial diastólica                              |
| PAM                            | = | pressão arterial média                                   |
| PAS                            | = | pressão arterial sistólica                               |
| PAP <sub>med</sub>             | = | pressão da artéria pulmonar média                        |
| PE%                            | = | performance de erro em percentagem                       |
| pH                             | = | potencial hidrogeniônico                                 |
| POAP                           | = | pressão de oclusão da artéria pulmonar                   |
| PVC                            | = | pressão venosa central                                   |
| r                              | = | coeficiente de correlação                                |
| R <sup>2</sup>                 | = | coeficiente de determinação                              |
| SatO <sub>2</sub>              | = | saturação de oxigênio pela hemoglobina                   |
| SNC                            | = | sistema nervoso central                                  |
| T                              | = | temperatura  |
| TCI                            | = | <i>target-controlled infusion</i>                        |
| t <sub>1/2α</sub>              | = | meia vida de distribuição alfa.                          |
| t <sub>1/2β</sub>              | = | meia vida de distribuição beta                           |
| t <sub>1/2γ</sub>              | = | meia vida de eliminação gama                             |
| t <sub>1/2K<sub>e0</sub></sub> | = | meia vida de equilíbrio plasma-sítio efetor              |
| μg.mL <sup>-1</sup>            | = | micrograma por mililitro                                 |
| Vc                             | = | volume de distribuição no compartimento central.         |
| Vdss                           | = | volume de distribuição no estado de equilíbrio           |

BEIER, S.L. **Infusão alvo-controlada com propofol e remifentanil: estudo experimental em cães**, Botucatu. 2007. 143 Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu.

## RESUMO

Os modernos sistemas de infusão alvo-controlada (TCI), usados para a indução e manutenção da anestesia, permitem que a velocidade de infusão seja ajustada através da utilização de avançados softwares alimentados com parâmetros farmacocinéticos, de modo a assegurar uma adequada profundidade da anestesia e uma rápida e eficiente recuperação. O objetivo inicial deste estudo foi determinar a concentração plasmática calculada de propofol ( $C_{p_{calculada}}$ ) determinada por meio de estimulação elétrica (50V, 50 Hz e 10 ms). Na segunda fase, o objetivo foi investigar a performance do uso de um sistema de infusão alvo-controlada de propofol usado isoladamente ou associado ao remifentanil. Paralelamente foram avaliados as respostas hemodinâmicas e o período de recuperação. A Performance é determinada pela Mediana da Performance do erro (MDPE), e a Mediana Absoluta da Performance do erro (MDAPE), sendo considerada clinicamente aceitável uma MDPE de até 20% e a MDAPE de até 40%. Seis cães adultos saudáveis ( $26,6 \pm 3,6$ kg) foram alocados aleatoriamente em 2 grupos com um intervalo de uma semana entre os experimentos. GI = TCI de propofol e G II = TCI de propofol + remifentanil. Os resultados foram analisados estatisticamente através da análise de variância seguida pelo teste “t-Student”. Foi considerado como significativo um  $p < 0,05$ . Houve uma redução na frequência cardíaca e índice cardíaco em GII, enquanto a pressão venosa central e a pressão de oclusão da artéria pulmonar aumentaram significativamente em GII comparado a GI. Os resultados obtidos para o grupo propofol foram de MDPE = 16,3% e MDAPE = 32,1% e para o grupo propofol+remifentanil foram de MDPE = 6,8% e MDAPE = 36,5%. A  $C_{p_{50calculada}}$  foi de  $2,0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  (GI) e de  $0,9 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  (GII). A avaliação destes parâmetros e do controle da profundidade anestésica alcançada indicou que o sistema TCI Stanpump pode ser considerado clinicamente aceitável. O remifentanil potencializou a  $C_{p_{50calculada}}$  de propofol em 56,74%, entretanto, promoveu alterações hemodinâmicas significativas.

**Palavras-chave:** cães, infusão alvo-controlada, propofol, remifentanil.

BEIER, S.L. **Target-controlled infusion with propofol and remifentanil in dogs.** Botucatu. 2007. 143 Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu.

### **ABSTRACT**

The target-controlled infusion systems (TCI), designed to keep the drug concentration in the bloodstream constant, are controlled by state-of-art software based upon pharmacokinetic models. These models have been designed for each species to produce an adequate anesthetic depth and fast and efficient recover. The aim of this study was to establish the predicted plasmatic concentration ( $C_{p_{\text{predicted}}}$ ) based upon electric stimulus (50V, 50 Hz and 10 ms). In a second phase, the aim was to investigate the anesthetic performance of the TCI of propofol used alone and associated with remifentanil. Moreover, haemodynamic parameters and anesthesia recovery time were evaluated. The performance was established based on the Median Performance error ( $MDPE \leq 20\%$ ) and Absolute Median Performance error ( $MDAPE \leq 40\%$ ). Six clinically normal dogs ( $26.6 \pm 3.6$  kg) were randomly divided in 2 groups with at least one week between experiments. G1 = TCI of propofol alone; G2 = TCI of propofol + remifentanil. The statistical analysis was based on Student's t-distribution test, with alpha set at 0.05. Heart rate (HR) and cardiac index (CI) were significantly decreased after propofol + remifentanil (G2) infusion administration until the end, while central venous pressure (CVP) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) were significantly increased. The G1 group demonstrated MDPE of 16.3% and MDAPE of 32.1%, whereas the G2 group had MDPE of 6.8% and MDAPE of 36.5%. The average  $C_{p_{50\text{predict}}}$  for G1 was  $2,0\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  and for G2 was  $0,9\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . The evaluation of these parameters and the control of the anesthetic depth suggested that the TCI stanpump could be considered clinically acceptable in dogs. The remifentanil enhances the propofol's  $CP_{\text{predict}}$  in an average of 56.7%; however, haemodynamic side effects were detected.

**Key word:** dog, target-controlled infusion. propofol, remifentanil.

## 1. INTRODUÇÃO

Desde a síntese dos primeiros anestésicos intravenosos, a anestesia intravenosa passou por diversas etapas. No início eram poucas opções, bem como pouco conhecimento a respeito das vias e sistemas de administração, metabolismo e eliminação dos fármacos.

Vários agentes intravenosos foram sintetizados desde então, relaxantes musculares, opióides, além de novos agentes hipnóticos como o propofol.

Paralelamente ao surgimento do propofol, sintetizado em 1977 por Kay & Rolly, e a descoberta do seu perfil farmacocinético apropriado para infusão contínua, começaram a surgir diversos estudos ressaltando as vantagens por meio da infusão contínua quando comparadas às suas utilizações em *bolus* ou em *bolus* intermitentes. A vantagem deste método é a possibilidade de se evitar flutuações nas concentrações plasmáticas dos fármacos administrados (White, 2001).

O mais recente avanço em anestesia intravenosa foi a introdução de modelos farmacocinéticos, usando o computador para controlar a bomba de infusão. Este sistema é conhecido como infusão alvo-controlada (**TCI**) (Rigg & Wong, 1981; Shafer et al., 1988; Jacobs & Williams, 1993). Estes programas foram criados para capacitar o anestesiológista a manter constante ou alterar a concentração sanguínea do agente intravenoso, dependendo do grau de profundidade e da anestesia necessária para a realização do procedimento cirúrgico (Gray & Kenny, 1998). Dentre as vantagens da utilização desta técnica anestésica inclui-se: indução anestésica em tempo adequado, manutenção do nível desejado de hipnose com possibilidade de alteração de forma

rápida e fácil, e recuperação previsível e rápida após a interrupção da infusão (White, 2001).

Entretanto, para que todas estas vantagens sejam obtidas é necessário que os fármacos tenham efeitos cumulativos mínimos e eliminação rápida (Miller, 1994).

O propofol tem sido utilizado na indução e manutenção da anestesia geral, apesar do seu perfil farmacocinético favorecer a uma recuperação rápida, altas taxas de infusão devem ser administradas para se induzir um plano cirúrgico de anestesia e bloquear as respostas autonômicas ao estímulo doloroso em animais (Short & Bufalari, 1999). Em altas doses o propofol causa depressão cardiorespiratória significativa e em anestésias por períodos prolongados efeitos cumulativos devido ao acúmulo em tecidos periféricos.

Pode ocorrer alteração da cinética do propofol quando se associa TCI de propofol e opióides (Dixon et al., 1990; Pavlin et al., 1996). O remifentanil parece ser o componente analgésico ideal para qualquer técnica de anestesia total intravenosa em associação com o propofol. Sua via de eliminação é independente da via do propofol e a rápida eliminação favorece a um maior controle na recuperação anestésica (Wietasch et al., 2006).

A infusão alvo-controlada (TCI) tem conquistado grande popularidade em medicina humana, devido aos bons resultados obtidos em comparação aos métodos tradicionais utilizados de anestesia total intravenosa e inalatória.

A farmacocinética do propofol e a sua utilização em anestesia total intravenosa em cães é descrita em vários trabalhos (Nolan & Reid, 1993; Zoran et al., 1993; Beths et al., 2001), entretanto há uma carência de informação na literatura sobre

o uso da infusão alvo-controlada de propofol em cães e seus efeitos na dinâmica cardiovascular.

A anestesiologia apresentou um grande avanço tecnológico com a criação de modernas bombas de infusão e *softwares* de controle anestésico, que resultaram no desenvolvimento da TCI. Esta nova modalidade anestésica pode ser bem utilizada em medicina veterinária como alternativa às demais técnicas empregadas (TIVA, anestesia inalatória), por ter se mostrado segura, confiável e prática em medicina humana. Com a realização de novos estudos a TCI pode se mostrar superior as demais técnicas anestésicas.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Sistema de infusão alvo-controlada (TCI)

Para um determinado fármaco exercer sua atividade terapêutica ele precisa atingir o seu local de ação. O objetivo de qualquer técnica de infusão contínua de anestésicos é atingir a concentração do(s) fármaco(s) na corrente sanguínea, sendo suficiente para produzir a profundidade necessária da anestesia (Bailey & Stanley, 2005). Em função disto existe a necessidade de se determinar as doses requeridas para se atingir o efeito desejado (biofase), essa determinação é feita pela concentração sanguínea.

Kruger-Thiemer (1968) sugeriram um esquema de infusão do anestésico intravenoso denominado BET, ou seja, um *bolus* (B) que preenche todo o compartimento central em nível desejado de concentração, seguido de infusão constante para substituir o fármaco que está sendo eliminado (E) do compartimento central por excreção ou metabolismo. Superposto a isto, ocorre uma infusão que declina exponencialmente para substituir o fármaco que está sendo transferido para os compartimentos periféricos (T). O princípio deste algoritmo (B+E+T), é evitar o acúmulo do fármaco em tecidos periféricos.

Schwilden, (1981), demonstrou a possibilidade de se obter a concentração plasmática desejável de um agente intravenoso, através da utilização de uma bomba de infusão controlada por um computador.

Para se obter a concentração plasmática previsível com níveis aproximadamente constantes, é utilizada a técnica denominada “anestesia intravenosa controlada por computador” (AICC) ou “infusão alvo-controlada” (TCI), a qual consiste



na utilização de programas farmacocinéticos instalados em microcomputadores ligados à bomba de infusão por uma interface. Desse modo, a velocidade da bomba de infusão será comandada pelo computador, sendo este sistema considerado o mais evoluído para se realizar anestesia venosa contínua (Vianna et al., 1995).

Estes sistemas permitem ao anesthesiologista controlar continuamente a concentração sanguínea calculada do fármaco dentro de uma “janela terapêutica”, bem como, administrar anestésicos intravenosos de acordo com o seu perfil farmacocinético.

Ao invés de efetuar a determinação da concentração do fármaco no sangue, o sistema de infusão controlado pelo computador realiza a predição da concentração do fármaco no sangue, permitindo que o anesthesiologista estabeleça a dose intravenosa a ser infundida baseando-se em uma concentração-alvo plasmática, ou no sítio de efeito, a ser atingida (Rigg & Wong, 1981; Jacobs & Williams, 1993; Vuyk et al., 1995).

Com o aperfeiçoamento da tecnologia computadorizada e dos avanços no conhecimento farmacocinético, houve um interesse crescente 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.

O acoplamento de programas farmacocinéticos à bomba de infusão permite a administração do fármaco em velocidade capaz de manter a concentração plasmática constante, resultando na manutenção do efeito hipnótico pelo tempo desejado (Bailey et al., 1996).

Diversas denominações têm sido aplicadas a este tipo de tecnologia, como pode ser observado no Quadro 1.

A terminologia mais recomendada é Infusão Alvo-controlada (TCI – target-controlled Infusion).

**Quadro 1.** Nomenclatura da Anestesia Intravenosa.

|   |   |
|---|---|
| <b>Anestesia intravenosa total assistida por computador</b> | <b>CATIA:</b><br>Computer Assisted Total Intravenous Anesthesia |
| <b>Titulação de agentes intravenosos por computador</b>     | <b>TIAC:</b><br>Titration of Intravenous Agents by Computer     |
| <b>Infusão contínua assistida por computador</b>            | <b>CACI:</b><br>Computer-Assisted Continuous Infusion           |
| <b>Bomba de infusão controlada por computador</b>           | <b>CCIP:</b><br>Computer-Controlled Infusion Pump               |
| <b>Infusão alvo-controlada</b>                              | <b>TCI:</b><br>Target-Controlled Infusion                       |

Fonte: Glass et al., 1997.

Stanpump é um programa farmacocinético desenvolvido por Shafer e colaboradores na Universidade de Stanford (Califórnia-USA). Como o próprio nome sugere, é versátil, porque 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 é executado pelo computador exigindo bombas que apresentem uma interface para a conexão.

O Stanpump também foi aplicado em pesquisas com animais (rato e coelho), apresentando desempenho comparável ao obtido em seres humanos (Gustafsson et al., 1992).

As infusões alvo-controladas por computador podem facilitar a manutenção anestésica embora a relação entre a concentração-alvo e a concentração sanguínea

real dependa das variáveis farmacocinéticas usadas para programar o sistema de administração.

Estes programas foram criados para capacitar o anestesiológico a manter constante ou alterar a concentração sanguínea, dependendo do grau de profundidade anestésico necessário para a realização do procedimento cirúrgico (Gray & Kenny, 1998).

### 2.1.1 Farmacocinética

A farmacocinética dos agentes administrados pela via intravenosa é determinada pelo volume de distribuição do fármaco nos diversos compartimentos e pelo processo de *clearance*.

O *clearance* ou índice de depuração é a capacidade que o organismo tem de remover o fármaco do sangue ou do plasma, e a velocidade de sua remoção depende da concentração plasmática (Shafer & Youngs, 1996). É o conceito mais importante a ser considerado quando se planeja um esquema racional para a administração prolongada de fármacos (Wilkinson, 2001). O volume compartimento central  $V_c$  representa os tecidos nos quais o fármaco inicialmente está dissolvido, incluindo o sangue. Inicialmente o fármaco está presente apenas no volume central  $V_c$ , com o tempo distribui-se para o interior dos volumes periféricos, sendo  $V_2$  o compartimento equilibrado mais rapidamente com o plasma e conseqüentemente denominado de “volume periférico rápido”, e  $V_3$  o volume periférico lento. A soma de todos eles constitui o “volume de distribuição no estado de equilíbrio”  $V_{dss}$ , ou seja, é o volume onde o fármaco está distribuído após o equilíbrio sangue-tecidos. Este volume é sempre

superior ao  $V_c$ , pois é dependente da situação de acúmulo do fármaco, que por sua vez depende da lipossolubilidade (Camu et al., 1996).

As constantes de distribuição intercompartimentais ( $k_{21}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{31}$ ,  $k_{13}$  e  $k_{10}$ ), descrevem a proporção do fármaco que é trocada entre os compartimentos por unidade de tempo. A maioria dos anestésicos, incluindo os opióides e o propofol, se distribui no organismo seguindo um modelo de três compartimentos. O modelo tricompartmental permite prever a distribuição e a eliminação bifásica a partir da colheita de, no mínimo, seis amostras sanguíneas, bem como estimar os parâmetros modelo-dependente de constante de velocidade e respectiva meia-vida para distribuição (fases *alfa e beta*) e eliminação (*gama*). A meia-vida de distribuição *beta*, também é chamada de meia-vida de eliminação rápida, sendo definida pela remoção irreversível do fármaco do organismo por meio de órgãos depuradores. A eliminação lenta (processo *gama* – ou meia-vida terminal), aparece devido à recirculação do fármaco mobilizado de compartimentos de alta afinidade (gordura).

A literatura refere-se à meia-vida terminal como a meia-vida de eliminação. Segundo Shafer & Varvel (1991) e Hugues et al. (1992), a meia-vida terminal é pouco útil para prever a redução da concentração após uma dose em *bolus* ou uma infusão contínua, sendo freqüentemente muito maior que o tempo necessário para as concentrações do fármaco diminuírem 50% após a sua administração. O tempo para a redução desta concentração também depende da duração da administração do fármaco.

Hugues et al. (1992), introduziram o termo “meia-vida contexto sensível” para descrever o tempo de recuperação após infusões anestésicas de duração variada. A

meia-vida contexto-sensível é o tempo necessário para que a concentração do fármaco no compartimento central seja reduzida em 50% após o término da infusão. O contexto está relacionado com a duração da infusão do fármaco antes de ser interrompido. No homem o propofol tem uma meia-vida contexto-sensível inferior a 25 minutos após infusões de até 3 horas e, após infusões mais prolongadas, a meia-vida é de apenas 50 minutos após o término da infusão.

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. A alteração da relação dose-resposta, pode ser influenciada por alterações farmacocinéticas, farmacodinâmicas ou ambas (Hudson et al.,1983).

Os parâmetros farmacocinéticos do propofol para a espécie canina sugeridos por Beths et al. (2001) e incorporados ao *software* STANPUMP estão descritos no quadro 2.

**Quadro 2 . Parâmetros Farmacocinéticos do propofol para a espécie canina.**

|  |        |
|--|--------|
| $V_1$ (L.kg <sup>-1</sup> )                  | 0,780  |
| Cl (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> ) | 54,6   |
| $K_{10}$ (minutos)                           | 0,07   |
| $K_{12}$ (minutos)                           | 0,0365 |
| $K_{21}$ (minutos)                           | 0,0312 |
| $K_{13}$ (minutos)                           | 0,0049 |
| $K_{31}$ (minutos)                           | 0,0011 |

$v_1$  - Volume do compartimento central, C - Clearance,  $K_{10}$  - constante de eliminação,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$ , e  $k_{31}$  – constantes de transferência entre os compartimentos.

**Fonte: Beth et al., 2001**

### **2.1.2 Performance de Erro do Sistema de Infusão Alvo-Controlada (TCI)**

O principal objetivo de qualquer técnica de infusão é o de se administrar o fármaco em uma determinada concentração e velocidade, capazes de produzir uma concentração plasmática constante, resultando na manutenção de um efeito anestésico por um determinado período de duração. A habilidade de um sistema automatizado de administração, de atingir rapidamente e manter constante uma concentração alvo selecionada, constitui uma medida lógica da performance desse sistema.

A validação desses modelos para a administração alvo-controlada pode ser feita pela comparação entre a concentração plasmática real do fármaco, obtida das amostras de sangue colhidas do paciente durante o procedimento, e a concentração plasmática prevista pelo modelo de administração utilizado (Glen, 1998; Glass et al., 2005). Esta diferença é denominada de “Performance de Erro” (**PE**) ou “Porcentagem do erro de previsão”, sendo expressa na forma percentual (Kenny & Sutcliffe, 1996; Glass et al., 2005). O valor mediano da performance de erro para determinado paciente é referido como a “Mediana de Performance de Erro” (**MDPE**) e representa a tendência do sistema em superestimar ou subestimar a concentração sanguínea medida do fármaco. A “Mediana Absoluta de Performance de Erro” (**MDAPE**) é a mediana dos valores absolutos da performance de erro e representa a precisão do sistema (Kenny & Sutcliffe, 1996; Glass et al., 2005).

Segundo Varvel et al. (1992), a Mediana de Performance de Erro (MDPE) e a Mediana Absoluta de Performance de Erro (MDAPE) são índices usados para quantificar o desempenho do sistema de infusão. Considera-se como bom desempenho, uma expectativa de erro da MDPE de até 20% e para a MDAPE entre 20

e 30% (Glass et al., 2005). Entretanto, Swinhoe et al. (1998), consideram o valor da MDAPE até 40%.

## **2.2 Propofol**

O propofol é o anestésico intravenoso mais recentemente introduzido na prática clínica, sendo utilizado pela primeira vez por Kay & Rolly (1977). Desde a sua introdução na clínica anestésica, o propofol tornou-se um anestésico venoso muito usado para procedimentos cirúrgicos ambulatoriais, devido à recuperação previsível e perfil favorável quanto aos efeitos colaterais. Embora o propofol tenha sido inicialmente aprovado como agente hipnótico de indução e manutenção, seu uso clínico expandiu-se bastante, passando a ser indicado não apenas em diferentes tipos de cirurgias, como também para sedação em pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI) (Sebel & Lowdon, 1997).

Durante a cirurgia, as respostas dos pacientes ao propofol variam muito, e a dose e a velocidade de administração deste fármaco devem ser tituladas conforme as necessidades individuais dos pacientes. Os fatores que influenciam as doses necessárias de propofol incluem idade, peso, doenças prévias, tipos de procedimentos cirúrgicos ou tratamentos clínicos concomitantes (Shafer, 1993).

O mecanismo molecular dos efeitos do propofol sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), assim como os outros depressores do SNC (barbitúricos, etomidato), ativa o complexo ionóforo do receptor GABA<sub>A</sub>. (Hara et al., 1993). Hales & Lambert (1991) relataram a ação do propofol também em receptores de glicina, importante neurotransmissor inibidor do SNC, potencializando suas respostas. O propofol também

inibe receptores de glutamato do subtipo NMDA por meio da modulação das aberturas dos canais (Orser et al., 1995).

O propofol é um derivado alquil-fenólico, de baixa solubilidade em água e pH de 7,0 – 8,5 (Shafer & Stanski, 1991), cuja ligação às proteínas plasmáticas no cão, varia entre 96 e 98% (Cockshott et al., 1992; Wooten & Lowrie, 1993). Seu curto período de latência, 20 a 60 segundos, é devido à sua rápida distribuição para o SNC em função de sua elevada lipossolubilidade (Nociti, 2001).

Zoran et al. (1993), relataram que o propofol apresenta período hábil anestésico curto, principalmente, em função da rápida redistribuição do cérebro para outros tecidos e pela eficiente eliminação do plasma pela biotransformação por conjugação hepática, associada ao metabolismo extra-hepático nos pulmões (Langley & Heel, 1988), 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% do propofol administrado é excretado de forma inalterada pela urina e somente 2% são excretados pelas fezes (Simons et al., 1985).

### **2.2.1 Farmacocinética do propofol**

O propofol possui um volume de distribuição no estado estável de equilíbrio ( $V_{dss}$ ) de  $6,5 \text{ L.kg}^{-1}$ , muito semelhante ao do tiopental, porém apresenta uma particularidade muito importante, um *clearance* metabólico (**Cl**) elevado, sendo aproximadamente dez vezes mais rápido que o do tiopental, o qual ultrapassa o fluxo sanguíneo hepático, sustentando a hipótese de que o propofol também é biotransformado em locais extra-hepáticos (Veroli et al., 1992).



Segundo Hughes et al. (1992), o propofol apresenta grande volume de distribuição no estado de equilíbrio, indicando extensa redistribuição do fármaco no tecido muscular, adiposo e em outros de menor perfusão. A capacidade destes compartimentos é muito grande, porém a velocidade de equilíbrio entre estes tecidos e o compartimento central é bastante lenta. Ao término da infusão de propofol, a concentração no compartimento central é muito mais alta que nos compartimentos periféricos; portanto, a redistribuição para outros tecidos continua ocorrendo (White, 2001). Desta forma a concentração no compartimento central diminui tanto pelo metabolismo (eliminação), quanto pela redistribuição contínua entre os demais compartimentos. Uma vez que a capacidade dos compartimentos periféricos é grande, a distribuição do compartimento central pode ocorrer após a administração prolongada do fármaco, resultando na diminuição rápida da concentração para nível inferior ao necessário para produzir hipnose, permitindo o despertar rápido (Barbosa, 2004).

A redistribuição rápida associada ao *clearance* metabólico elevado, incorre para a curta duração de ação do propofol (5-8 minutos). 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 do propofol, observando-se na maioria dos pacientes a perda de consciência dentro de um a dois minutos (Carvalho, 2000).

Os dados de literatura referentes à meia-vida de distribuição ou de eliminação rápida do propofol  $t_{1/2\beta}$  variam entre os autores. Nolan & Reid (1993) observaram uma  $t_{1/2\beta}$  de 322 minutos após uma hora de infusão contínua de propofol na dose de 0,4

mg.kg<sup>-1</sup>.minuto<sup>-1</sup> e Hall et al. (1994) 486 minutos após duas horas de infusão utilizando a mesma taxa de infusão.

No homem a  $t_{1/2\beta}$  é de 1,8 horas, porém a recuperação de seus efeitos clínicos é rápida, mesmo após administração prolongada. O motivo para tal discrepância aparente é que a meia-vida de eliminação lenta  $t_{1/2\gamma}$  pode estar relacionada com a eliminação lenta dos tecidos lipofílicos (ex:tecido adiposo), o que geralmente é irrelevante sobre os efeitos clínicos do fármaco (Shafer & Stanski, 1991).

Os níveis plasmáticos de propofol necessários para a obtenção de anestesia no homem variam de 2 a 5 µg.mL<sup>-1</sup>, enquanto o despertar ocorre com níveis inferiores a 1,5 µg.mL<sup>-1</sup> (Reves et al., 2005). Para se realizar sedações adequadas usando um sistema de infusão alvo-controlado foi necessária uma concentração alvo de 0,9 µg.mL<sup>-1</sup> (Skipsey et al., 1993).

Nolan & Reid, (1993), foram pioneiros no estudo da farmacocinética do propofol para a espécie canina. Neste estudo, utilizaram uma dose de 4 mg/kg para indução anestésica seguida de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup>.minuto<sup>-1</sup> durante uma hora de infusão contínua, e relataram que essas doses correspondiam a uma concentração plasmática de propofol variando de 4-6 µg.mL<sup>-1</sup>. Posteriormente, em outro estudo piloto Nolan e colaboradores (1998), relataram concentrações plasmáticas entre 3-15 µg.mL<sup>-1</sup> para indução e 3-6 µg.mL<sup>-1</sup> para manutenção da anestesia em cães que receberam acepromazina e metadona como medicação pré-anestésica.

Beths et al. (2001), compararam as doses requeridas de indução e de manutenção de cães de diferentes raças em casos de cirurgia dentária. As concentrações-alvo de propofol de 2 a 3 µg.mL<sup>-1</sup> e de 3 a 15 µg.mL<sup>-1</sup>, foram

necessárias para a indução de cães da raça Greyhound e sem raça definida (SRD) respectivamente. Para a manutenção anestésica não houve muita diferença entre os grupos, sendo que as concentrações-alvo variavam entre 2,5 a 4,7 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .

Em cães premedicados com acepromazina e morfina a concentração-alvo de propofol de 3,5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , foi a ideal para produzir uma indução tranqüila e isenta de efeitos adversos (Musk et al., 2005).

Tem sido enfatizado por alguns autores que a farmacocinética do propofol poder ser alterada por alguns fatores, incluindo o sexo, a idade, o peso corporal, as doenças pré-existentes e o uso concomitante de outros fármacos (Shafer, 1993).

Cockshott et al. (1992), constataram que o uso de fentanil e halotano durante a anestesia com propofol alterava a distribuição e a eliminação do mesmo. Os volumes de distribuição do propofol foram significativamente menores em todos os pacientes tratados com fentanil ou halotano.

Segundo Wietasch et al. (2006), os efeitos farmacodinâmicos da associação propofol e remifentanil podem interferir indiretamente na farmacocinética do propofol.

Vuyk, (1998) afirmou que o efeito entre dose de opióide sobre a concentração de propofol pode variar de 10 a 20 % devido à interação farmacocinética desses agentes, de 70 a 80% devido à variabilidade farmacocinética entre os indivíduos e até 400% devido à variabilidade farmacodinâmica entre os indivíduos.

### **2.2.2 Farmacodinâmica do Propofol**

A principal ação farmacológica do propofol sobre o SNC é de hipnose, com atividade dose-dependente. Em doses sub-hipnóticas este fármaco produz sedação e amnésia.

Segundo Rouby et al. (1991), o efeito cardiovascular principal do propofol seria uma redução dose-dependente da pressão arterial média, devido a uma ação depressora mais importante sobre a resistência vascular sistêmica do que sobre a função ventricular e o débito cardíaco (DC). O propofol pode minimizar o reflexo barorreceptor e/ou apresentar efeito vagotônico direto, pois são observados aumentos pouco significativos na frequência cardíaca (FC), simultâneos a qualquer grau de redução da pressão arterial após administração de doses de propofol (Grounds et al., 1985).

Durante a anestesia com propofol foi observado um grau de depressão respiratória maior que o reportado com o tiopental sódico (Blouin et al., 1991), devendo-se efetuar uma suplementação com oxigênio (Weaver & Raptopoulos, 1990). Aguiar et al. (2001), observaram depressão respiratória dose-dependente representada por diminuição da frequência respiratória e aumento de  $\text{ETCO}_2$  e  $\text{PaCO}_2$  e diminuição da  $\text{PaO}_2$ , quando utilizaram propofol em infusão contínua nas velocidades fixas de 0,2, 0,3 e 0,4  $\text{mg.kg}^{-1}.\text{minuto}^{-1}$ .

Na espécie humana alguns autores relataram efeitos adversos após a indução ou durante a manutenção da anestesia com o propofol, tais como: alucinações e opistótomo (Cameron, 1987; Nelson, 1988). Outros sinais também foram observados como: excitação, dor à injeção, mioclonias, apnéia, hipotensão e, raramente,

tromboflebite (Sebel & Lowdon, 1989; Reves et al., 2005). Todas essas manifestações podem ocorrer durante a indução, manutenção ou no período de recuperação (Reilly & Nimmo, 1987; Langley & Heel, 1988).

Davies (1991), também observou em cães alguns fenômenos excitatórios como: taquipnéia, tremores musculares, rigidez, opistótomos, hiperextensão de membros anteriores ou nos quatro membros e movimentos de “remada”.

### **2.2.3 Determinação da Concentração Plasmática Calculada de Propofol – ( $C_{p50}$ calculada)**

O conceito de concentração alveolar mínima (CAM) para os anestésicos voláteis é bem conhecido, sendo uma técnica experimental padrão para definir a potência dos anestésicos inalatórios (Zbiden et al., 1994).

Um conceito similar existe para os anestésicos intravenosos: a Concentração plasmática  $_{50}$  ( $C_{p50}$ ), definida como a concentração plasmática em equilíbrio com o sítio efetor de um agente anestésico intravenoso, capaz de prevenir a resposta motora em 50% dos pacientes submetidos a um estímulo nociceptivo. Este conceito é clinicamente útil e utilizado para prever a concentração de propofol no plasma ou no sítio efetor usando modelos farmacocinéticos (White & Kenny, 1990; Shafer & Gregg, 1992).

Os vários modelos de estimulação dolorosa descritos na literatura para determinação da CAM dos agentes inalatórios, são também descritos e utilizados para a determinação da  $C_{p50}$ , Dose efetiva  $_{50}$  ( $DE_{50}$ ) e da Concentração efetiva  $_{50}$  ( $CE_{50}$ ) dos agentes intravenosos.

Para a determinação da CAM, a metodologia experimental deve atender três pré-requisitos: estímulo nociceptivo supramáximo, resposta motora evidente e concentração expirada do agente halogenado estável (Quasha et al., 1980). No caso dos agentes intravenosos, também se deve manter estável a concentração plasmática entre os tecidos obedecendo as características farmacocinéticas de cada agente.

Segundo Stuart et al. (2000), são necessários no mínimo 12 minutos para o propofol entrar em equilíbrio entre o sangue e o cérebro.

Na literatura referida, alguns autores utilizam outras terminologias para a:  $C_{p50}$ :  $C_{p50calculada}$  (concentração plasmática calculada através do programa),  $CE_{50calculada}$  (concentração efetiva calculada),  $C_T$  (concentração alvo desejada), CAM (concentração alvo mínima) (Stuart et al., 2000; Milne et al., 2003; Kodaka et al., 2004).

Neste estudo padronizou-se a terminologia segundo Stuart et al. (2000), para a concentração plasmática de propofol calculada pelo programa ( **$C_{p50calculada}$** ) e para a concentração plasmática de propofol medida no sangue arterial ( **$C_{p50medida}$** ).

### **2.3 Remifentanil**

Os opióides são componentes-chave da anestesia venosa, sendo importantes na capacidade de controle da dor a uma série de respostas fisiológicas aos estímulos dolorosos. Segundo Brockman et al. (2000), o remifentanil é um opióide capaz de suprimir os efeitos deletérios da resposta hormonal frente à estimulação cirúrgica.

O remifentanil é um opióide agonista  $\mu$ -puro derivado da piperidina, com uma ligação éster (Calderón et al., 2001). A quebra rápida de sua ligação éster por esterases

plasmáticas e teciduais não específicas é responsável por suas características farmacocinéticas únicas. A principal via metabólica do remifentanil é a desesterificação, que forma um metabólito do ácido carboxílico pouco ativo, o GI90291. As hemácias parecem ser o principal local para a via metabólica do remifentanil. Quase 90% do fármaco é recuperado na urina na forma desse metabólito (Glass et al., 1993). Sua biotransformação rápida em metabólitos 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 uma recuperação anestésica rápida (Burkle et al., 1996).

Egan et al. (1993), relataram um *clearance* médio de  $2,9 \pm 0,4 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ , um valor que está bem acima das taxas de fluxo sanguíneo hepático, e do volume de distribuição no estado de equilíbrio de  $31,8 \pm 7,4 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$  o que determina uma meia vida de distribuição e de eliminação extremamente reduzidas. Westmoreland et al. (1993), estudaram a farmacocinética do remifentanil em pacientes submetidos a cirurgias eletivas e observaram que o tempo requerido para a redução de 50% do efeito clínico do remifentanil (3,65 minutos) foi consideravelmente mais baixo que o do sufentanil (33,9 minutos), do alfentanil (58,5 minutos) e do fentanil (262 minutos).

Estudos realizados em cães observaram uma meia-vida de 5,59 minutos, comparada a 19,9 minutos do alfentanil (Hoke et al., 1997).

A diminuição da concentração do remifentanil no sangue total poder ser descrita por um modelo tricompartmental (Egan et al., 1993).

Kapila et al. (1995), determinaram a meia-vida contexto-sensível do remifentanil e do alfentanil em pacientes que receberam infusões contínuas destes

fármacos em concentrações equípotentes, durante um período de três horas. As meias-vidas foram de 3,2 e 47,3 minutos respectivamente. Este fator determina uma recuperação anestésica mais rápida mesmo após infusões prolongadas, o que torna o remifentanil o fármaco de escolha para o uso em infusão contínua, visto que sua meia-vida é independente do tempo de duração de infusão (Michelsen et al., 1996).

Dentre as características farmacodinâmicas destaca-se a capacidade deste em reduzir as respostas hemodinâmicas à intubação orotraqueal (Thompson et al., 1998) e sua atividade analgésica e sedativa potentes (Egan, 1995), além de reduzir significativamente a concentração alveolar mínima (CAM) de anestésicos inalatórios. Michelsen et al. (1996), obtiveram uma redução de 50% da CAM do enflurano em cães, usando uma taxa de infusão de  $0,715 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{minuto}^{-1}$  e observaram também efeitos adversos em taxas superiores a  $1,0 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{minuto}^{-1}$ . Lang et al. (1996) observaram no homem, uma redução de 50% da CAM do isoflurano quando associado à infusão contínua de remifentanil, em concentrações plasmáticas de  $1,37 \text{ ng.mL}^{-1}$ .

Lysakowski et al. (2000), observaram no homem, que os opióides fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil potencializam os efeitos hipnóticos e sedativos do propofol. Quando o remifentanil é associado ao propofol, a perda da consciência dos pacientes ocorre com uma concentração menor de propofol, quando comparado ao seu uso isolado.

Estudos relatados no homem, mostram que os efeitos adversos do remifentanil são similares aos de outros opióides do grupo do fentanil, podendo-se



destacar a depressão respiratória, bradicardia (Egan, 1995) e redução da pressão arterial entre 15 e 20% (Dershwitz et al., 1995).

Em cães anestesiados com enflurano associado a diferentes doses de infusão de remifentanil, ocorre uma redução de 35% da frequência cardíaca em relação aos valores basais (Michelsen et al., 1996).

A depressão respiratória é mais freqüentemente observada com a administração de remifentanil em taxas de infusão superior a  $0,2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{minuto}^{-1}$ , sendo indicado nesses casos o uso de ventilação assistida ou controlada, se necessário (Servin et al., 1999).

Glass et al. (1999) compararam a potência do remifentanil com a do alfentanil, usando como parâmetro de mensuração o grau de depressão respiratória. Concluíram que o remifentanil é aproximadamente 40 vezes mais potente que o alfentanil, levando-se em consideração as concentrações destes fármacos no sangue e a depressão respiratória causada.

Gimenez (2005) estudou os efeitos cardiovasculares e analgésicos de três diferentes taxas de infusão de remifentanil associadas ao propofol em cães submetidos ao estímulo elétrico e observou que as doses de  $0,25 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{minuto}^{-1}$  e  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{minuto}^{-1}$  obtiveram melhor efeito analgésico, sem comprometer de forma significativa, os parâmetros cardiovasculares.

Tradicionalmente a administração de opióides é realizada por aplicações em *bolus* intermitentes. A grande desvantagem deste método de administração é que as concentrações plasmáticas oscilam acima e abaixo do nível requerido para uma

analgesia adequada. Este problema acentua-se principalmente quando se utilizam fármacos de rápida biotransformação (Lemmaens, 1995).

O remifentanil não requer uma dose de *bolus* antes de se iniciar a sua administração por infusão contínua, visto que após 10 minutos de uma infusão constante, a concentração no sítio efetor atinge mais de 80% da concentração necessária ao estado de equilíbrio plasmático, comparado a 30% dos demais opióides (Glass et al., 1999; Drover et al., 2004).

#### **2.4. Índice Bispectral - (BIS)**

Até recentemente os anesthesiologistas não possuíam uma maneira adequada de monitorar a ação dos anestésicos sobre o sistema nervoso central em relação à profundidade da anestesia. Esta monitoração era realizada pela observação das respostas autonômicas como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, que se relacionam com um adequado grau de anestesia.

Os agentes anestésicos gerais atuam no SNC causando depressão e levando à perda momentânea e reversível da consciência (Vianna & Carvalho, 2000; Sebel, 2001). Por causarem essa depressão, a atividade do córtex cerebral poderia ser medida pelo eletroencefalograma (EEG) e seria esperado que algum componente do EEG se relacionasse com um grau adequado de anestesia (Rampil, 1998). Tal relação foi descoberta por Gibbs et al. (1937).

Os agentes anestésicos de uma maneira geral, produzem diferentes padrões no traçado do EEG impedindo a criação de um monitor universal. Para minimizar esse inconveniente, tem sido proposto o EEG processado pelo computador (BIS), que foi

obtido da experiência acumulada em mais de dois mil traçados de EEG de pacientes em estado de vigília e anestesiados com diversos hipnóticos inalatórios e intravenosos (Vianna, 2001).

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 transformação rápida de Fourier para atingir o “bispectrum”. A soma destes parâmetros dá origem ao Índice Bispectral ou simplesmente BIS (Vianna, 2001).

O Índice Bispectral 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).

Diversos subparâmetros estatísticos foram adicionados e combinados de forma a estabelecer um padrão para sedação, anestesia superficial e nível de hipnose cirúrgica, bem como identificação dos componentes do EEG que se correlacionem melhor com a clínica e atividade dos fármacos anestésicos. Os subparâmetros com melhor performance foram submetidos à análise estatística multivariada, sendo posteriormente transformados em escala linear de 100 a zero, originando o Índice Bispectral (Vianna & Carvalho, 2000). O BIS é, portanto, um índice que utiliza uma análise estatística multivariada e incorpora parâmetros de força espectral, de bispectro e de supressão, além de se correlacionar com a atividade hipnótica.

Tem sido relatado uma boa correlação entre perda de consciência, BIS e concentração dos anestésicos utilizados (Glass et al., 1997a; Kearsse et al., 1998).

É importante compreender que o BIS avalia um estado do cérebro e não a concentração de um fármaco em particular (Glass et al., 1997a). Um valor baixo de BIS indica hipnose independente de como ela foi produzida. O BIS pode reduzir durante o sono natural, embora não atinja o padrão de supressão causado por doses elevadas de propofol, tiopental, anestésicos inalatórios, midazolam, etc (Rosow & Manberg, 1998).

O BIS é um bom monitor de resposta, porém, sua utilidade depende da técnica anestésica utilizada. Quando fármacos hipnóticos como propofol ou isoflurano são empregados como anestésicos primários, as alterações do BIS se correlacionam bem com a resposta de incisão da pele. Entretanto, em alguns protocolos onde se utilizou opióides em doses elevadas, não houve uma relação entre o BIS e a probabilidade de movimento. Mesmo utilizando doses mais altas de opióides, foi observada uma redução do movimento em resposta ao estímulo, entretanto, o valor do BIS não se alterava significativamente (Johansen & Sebel, 2000).

O BIS é um monitor que tem uma resposta atrasada de 20 a 30 segundos, tempo este necessário para recalcular e atualizar o valor do BIS. Esse monitor não pode prever se o plano atual de anestesia será suficiente para o próximo estímulo doloroso, ou seja, não antecipa o exato momento de retorno da consciência (Sebel, 2001).

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).

Em planos superficiais de anestesia o valor do BIS pode ser influenciado pela atividade eletromiográfica, o que não é observado em planos profundos ou com o uso de bloqueadores neuromusculares (Greif et al., 2002; Dahaba et al., 2004).

### **3. OBJETIVOS**

- avaliar a eficácia do programa farmacocinético STANPUMP utilizando os parâmetros farmacocinéticos de propofol propostos por Beths et al. (2001), na indução e manutenção da anestesia;
- determinar a concentração plasmática calculada de propofol –  $C_{p50}$  calculada isoladamente ou em associação ao remifentanil em resposta à estimulação nociceptiva supramáxima;
- avaliar os efeitos hemodinâmicos do propofol e da associação propofol+remifentanil;
- avaliar o período de recuperação.

### **4. HIPÓTESE**

A infusão alvo-controlada (TCI) de propofol é uma técnica viável em Medicina Veterinária quando utilizada com fármacos que possuam perfil farmacocinético adequado.

A associação do remifentanil ao propofol reduz a concentração plasmática de propofol necessária para abolição da resposta motora em cães, além de promover estabilidade cardiovascular e evitar efeitos cumulativos.

## 5. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo foi submetido à análise e julgamento da Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp, sendo aprovado sem restrições, sob o Protocolo nº 382.

### Material Biológico

Foram utilizados 6 cães sem raça definida, (3 machos e 3 fêmeas), com peso de  $26.5 \pm 3,6$  kg (média  $\pm$  desvio-padrão), com idade entre 2 e 4 anos, provenientes do biotério central da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp. Cada animal foi submetido a exame clínico, sendo colhidas amostras de sangue e urina para realização de exames laboratoriais (hemograma completo, urinálise, função renal e hepática). Os animais dentro do padrão de normalidade foram castrados e incluídos ao grupo experimental.

Este grupo de animais, durante o período de um ano, permaneceu no canil do Laboratório Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, mantidos em baias individuais com área coberta e solário. A manutenção foi efetuada regularmente através de exames laboratoriais, vacinação<sup>1</sup>, controle de endoparasitas<sup>2</sup> e ectoparasitas<sup>3</sup> e a alimentação balanceada baseada em ração industrial<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Defensor + Vanguard (HTPL 5/CV-L) - Laboratórios Pfizer® Ltda.

<sup>2</sup> Petzi Plus®, Divisão Vetbrands Saúde Animal

<sup>3</sup> Frontline® Topspot, Merial Saúde Animal Ltda

<sup>4</sup> Golden®, Fórmula - Premier, Grandfood Indústria e Comércio Ltda

Os animais foram submetidos a 2 protocolos anestésicos em cada fase com intervalo mínimo de 10 dias entre os experimentos.

O procedimento experimental envolveu duas etapas. A primeira etapa foi determinar a  $C_{p\text{calculada}}$  de propofol<sup>5</sup> pela técnica de infusão contínua alvo-controlada<sup>6</sup> (TCI).

- Grupo I (GI) – propofol (TCI)
- Grupo II (GII) – propofol (TCI) + remifentanil<sup>7</sup> por infusão contínua com bomba de seringa<sup>8</sup> na dose de  $0,3\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .

## FASE I

### Seqüência experimental:

Todos os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas.

- Tricotomia<sup>9</sup> e anti-sepsia da região frontal e atlantooccipital para colocação dos eletrodos do BIS; da região das veias cefálicas e femorais para infusões dos anestésicos; da região da artéria metatarsiana dorsal para avaliação da pressão arterial pelo método invasivo; e da região do nervo ulnar para colocação das agulhas do estimulador elétrico<sup>10</sup>.

---

<sup>5</sup> Propovan® 1%, Cristália

<sup>6</sup> Pump 22 Syringe Pumps – Harvard Apparatus®

<sup>7</sup> Ultiva® 5mg GlaxoWellcome

<sup>8</sup> Samtronic ST - 680

<sup>9</sup> Oster, USA and Foreign Components, EUA.

<sup>10</sup> S48 Stimulator – GRASS - Astromed



- Cateterismo da veia cefálica direita (GI), veia cefálica direita e veia femoral esquerda (GII), com cateter de polietileno<sup>11</sup> (20G) sendo conectado a um adaptador PRN e heparinizados<sup>12</sup> imediatamente.

### **Utilização do sistema TCI**

A bomba de infusão Harvard pump - modelo 22 foi conectada ao computador através de uma interface (porta serial RS - 232C). Após a instalação do programa Stanpump, 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 de ambos os grupos foram induzidos pela técnica TCI com a concentração plasmática de propofol de  $6\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , aumentando-se em  $0,5\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  até a perda do reflexo laringotraqueal permitindo a intubação com sonda endotraqueal<sup>13</sup>, conectando-a ao circuito valvular<sup>14</sup> do aparelho de anestesia<sup>15</sup> para fornecimento de oxigênio a 100% e realização de ventilação controlada a pressão (10cm H<sub>2</sub>O), relação i/e de 1:2, frequência respiratória entre 10-15mpm, mantendo-se a ETCO<sub>2</sub> entre 35 e 45 mmHg.

Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, e o sensor do oxímetro de pulso foi colocado na língua, a frequência e ritmo cardíacos foram monitorados continuamente durante o experimento com o emprego de monitor

---

<sup>11</sup> Cateter Angiocath 20G – Becton Dickinson®

<sup>12</sup> Cellparin, Heparina Sódica 5.000UI/ml Cellofarm Ltda.

<sup>13</sup> Tubo traqueal - Willy Rusch AG

<sup>14</sup> Circuito valvular Smart Vent™ 79000HMEĐA

<sup>15</sup> Excel-Ohmeda Madison USA.

eletrocardiográfico<sup>16</sup> na derivação D II, através de adesivos fixados nos membros dos animais. A artéria metatarsiana dorsal foi cateterizada e o cateter conectado ao transdutor<sup>16</sup> de pressão para mensuração da pressão arterial pelo método invasivo.

Após a indução, a concentração plasmática calculada de propofol foi reduzida à metade da concentração da indução. Caso a resposta motora frente ao estímulo fosse inicialmente negativa, a concentração plasmática calculada era reduzida gradativamente em  $0,5\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  até a observação da resposta positiva frente ao estímulo elétrico, a partir de então a concentração plasmática calculada novamente era aumentada gradativamente em  $0,5\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  até que houvesse novo bloqueio da resposta motora.

No caso de resposta ser positiva inicialmente, os ajustes foram feitos na ordem inversa. O período de intervalo da aplicação de um novo estímulo foi de 15 minutos respeitando o tempo necessário para que o propofol entrasse em equilíbrio entre os tecidos. A  $C_{p\text{calculada}}$  para cada animal foi calculada através da média aritmética entre a maior concentração cuja resposta foi positiva e a menor concentração cuja resposta foi negativa.

A seqüência experimental dos animais do Grupo II foi semelhante ao procedimento anterior, apenas com a adição da infusão contínua de remifentanil na dose de  $0,3\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , com início imediatamente após a indução, e com duração até o final do procedimento. A apresentação comercial do Cloridrato de Remifentanil 5 mg foi diluída em solução fisiológica (50mL), resultando na concentração final de  $0,1\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ .

---

<sup>16</sup> *Datex-Engstrom AS/3 Anaesthesia Monitor*

### **Estímulo nociceptivo**

O estímulo nociceptivo supramáximo utilizado foi o estímulo elétrico segundo Valverde et al., 2003. Um estímulo de 50V, 50Hz, por 10ms aplicado através de duas agulhas hipodérmicas 30 x 7, posicionadas na região do nervo ulnar (tecido subcutâneo), na região do terço distal do rádio do membro torácico esquerdo, paralelas e distantes 5cm entre si. Dois estímulos simples com intervalo de 5s cada foram aplicados, e em seguida mais dois estímulos contínuos de duração de 2 a 3s com intervalo de 5s. Se a resposta positiva do animal fosse obtida antes de se completar o ciclo, o estímulo era cessado imediatamente.

### **FASE II**

Utilizou-se para esta fase a  $C_{p\text{calculada}}$  de propofol individual obtida na primeira etapa do experimento, avaliando-se o comportamento hemodinâmico, bem como as colheitas de amostras sanguíneas para modelagem cinética do propofol.

#### **Instrumentação - Colocação do cateter de Swan Ganz.**

- Tricotomia e antisepsia da região frontal e atlantooccipital para colocação dos eletrodos do BIS, da região das veias cefálicas (direita e esquerda) para infusões dos anestésicos e da fluidoterapia; da região da artéria metatarsiana dorsal para avaliação da pressão arterial pelo método invasivo e da região da veia jugular direita para a introdução do cateter de Swan-Ganz.

- Por meio de uma máscara facial, foi realizada a oxigêniooterapia por 5 minutos com fluxo de  $5L \cdot \text{min}^{-1}$  por meio de circuito circular valvular do aparelho de

anestesia. Em seguida foi realizada a indução anestésica com isoflurano<sup>17</sup> (na concentração de 5%) diluído em oxigênio a 100% com fluxo de 5 L.min<sup>-1</sup>. Após a perda do reflexo laringotraqueal os animais foram intubados e conectados ao circuito valvular do aparelho de anestesia, foi fornecido oxigênio a 100% com um fluxo diluente de 50mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> e isoflurano na concentração de (1,5 a 2,0 CAM), foi realizada ventilação controlada a pressão (10 cm H<sub>2</sub>O), relação i/e de 1:2, frequência respiratória entre 10 e 15mpm, mantendo-se a ETCO<sub>2</sub> entre 35 e 45 mmHg.

O animal foi posicionado em decúbito dorsal, cateterizando as veias cefálicas e femoral com cateter 20G e iniciou-se a fluidoterapia com Ringer Lactato 5mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, a artéria metatarsiana dorsal foi cateterizada com cateter 20G acoplado ao transdutor de pressão do monitor hemodinâmico para mensuração da pressão arterial sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD).

Após uma anti-sepsia cirúrgica na região da veia jugular direita, foi introduzido pelo método de Seldinger o cateter de Swan-Ganz<sup>18</sup> nº 7 F para a mensuração do débito cardíaco pelo método de termodiluição. O cateter foi fixado no pescoço do animal através de bandagem elástica<sup>19</sup>. O anestésico inalatório foi interrompido e com a superficialização do plano anestésico e a recuperação do reflexo laringotraqueal, os animais foram extubados. Padronizou-se o intervalo de no mínimo 60 minutos entre o fim da anestesia inalatória e o início da anestesia intravenosa.

---

<sup>17</sup> Isoforine – Cristália®

<sup>18</sup> Cateter de termodiluição 7F – Baxter Health Care

<sup>19</sup> Vetrap 3M

### **Avaliação hemodinâmica e farmacocinética**

Os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo, sendo a seguir posicionado o eletrodo do BIS, e os eletrodos do eletrocardiograma, bem como conectados todos os cabos ao monitor hemodinâmico para o registro dos valores basais. A mensuração do débito cardíaco só era iniciada quando a PAS fosse menor ou igual a 150 mmHg. Após o registro de todos os valores basais, foram colhidas amostras de sangue arterial para a gasometria e dosagem plasmática de propofol.

Como o propofol foi administrado através da técnica TCI, utilizou-se a concentração plasmática calculada individual determinada na primeira etapa deste estudo. Com os dados inseridos no computador e a bomba de seringa para a infusão do remifentanil já previamente calculada, iniciou-se a infusão de propofol na concentração de  $6\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Após a perda dos reflexos, o animal foi intubado com uma sonda endotraqueal acoplada ao circuito valvular do aparelho de anestesia para fornecimento de oxigênio a 100% e a realização da ventilação controlada a pressão (10 cm H<sub>2</sub>O), relação i/e de 1:2, frequência respiratória entre 10 e 15 mpm, mantendo-se a ETCO<sub>2</sub> entre 35 e 45 mmHg.

A manutenção da anestesia teve a duração de 120 minutos, e foram colhidas amostras de sangue arterial para hemogasometria<sup>20</sup> durante este período.

Nos dois grupos, foram colhidas amostras de 3 mL de sangue arterial para dosagem de concentração sanguínea de propofol nos momentos:

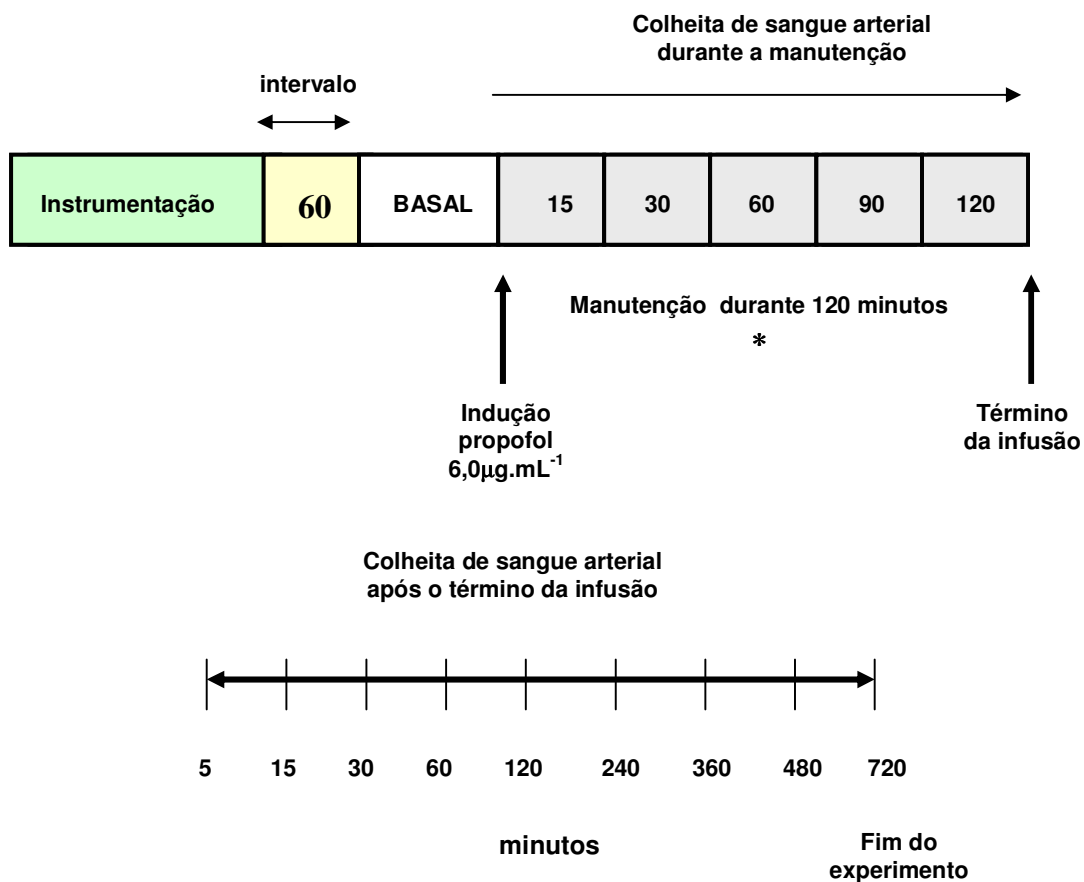
---

<sup>20</sup> Rapidlab 865 Chiron Diagnostics Ltd – United Kingdom

**Quadro 3.** Momentos de colheita de sangue arterial

| <b>Antes da indução anestésica</b> | <b>Após a indução (minutos)</b> | <b>Após o término da infusão (minutos)</b> |
|------------------------------------|---------------------------------|--|
| basal                              | 5                               | 5  |
|                                    | 15                              | 15   |
|                                    | 30                              | 30   |
|                                    | 60                              | 60   |
|                                    | 90                              | 120  |
|                                    | 120                             | 240  |
|                                    |                                 | 360  |
|                                    |                                 | 480  |
|                                    |                                 | 720  |

Após o término das infusões, os animais foram extubados ao reapresentarem os reflexos e verificados o período de recuperação: qualidade de recuperação, tempo para extubação, movimentação de cabeça e decúbito esternal até adotarem a posição quadrupedal. Somente após a última colheita do sangue arterial (aos 720 minutos) o cateter da artéria metatarsiana dorsal foi removido do animal.



**\* grupos estudados**

**G1 – propofol TCI**

**GII – propofol TCI +remifentanil – infusão contínua ( $0,3\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )**

**Análise farmacocinética (Procedimento Analítico)**

Após a colheita, as amostras sanguíneas foram centrifugadas (centrífuga refrigerada<sup>21</sup> a  $4^{\circ}\text{C}$ ) e o plasma congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  até o ensaio. Foram determinadas as concentrações plasmáticas do propofol através do método de cromatografia<sup>22</sup> líquida de alta eficiência com detecção por massa<sup>23</sup>, de acordo com os procedimentos desenvolvidos e validados no laboratório (Centro de bioequivalência da Etapa Analítica

<sup>21</sup> Centrífuga refrigerada 5804 R,- Eppendorf

<sup>22</sup> Cromatógrafo Líquido – Agilent, EUA modelo G1312A

<sup>23</sup> Espectômetro de massa – Micromass- Inglaterra

– Cartesius Analytical Unit – Departamento de Farmacologia –USP), tendo como base o trabalho de BAJPAI et al. (2004).

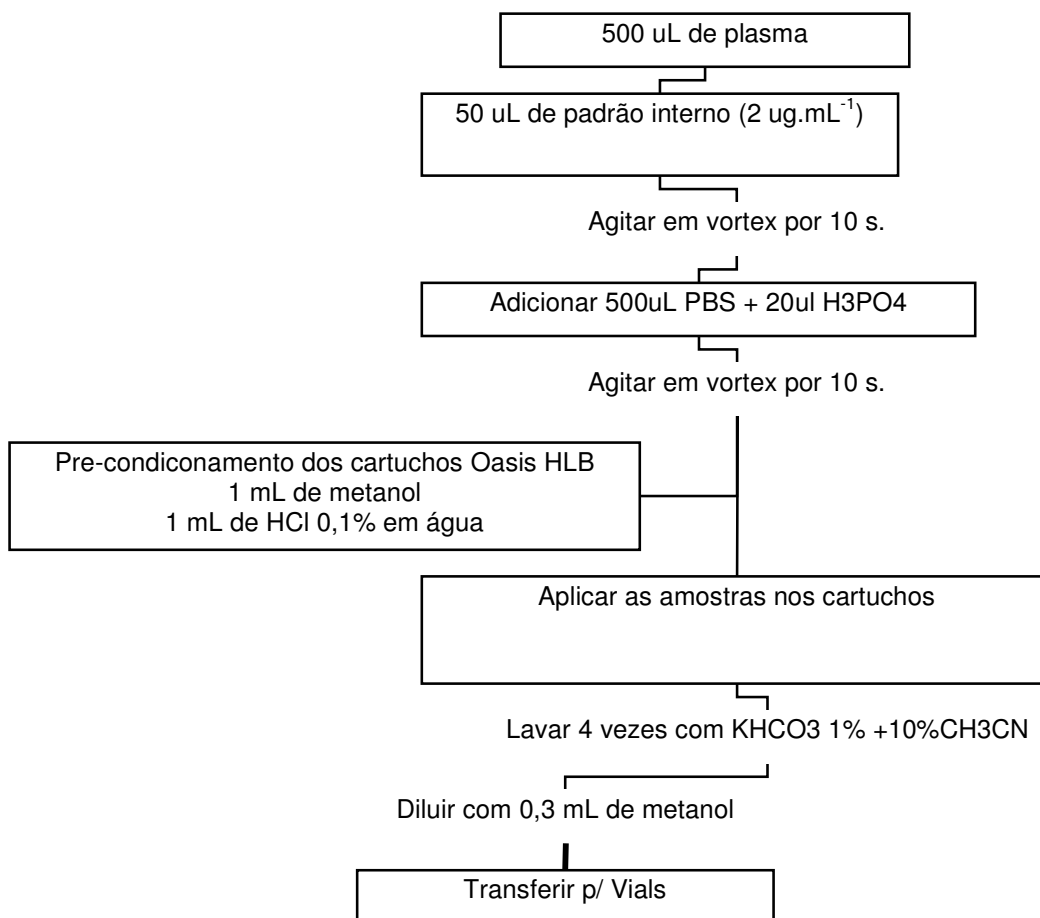
### Validação da metodologia analítica

**Quadro 4.** Principais parâmetros validados para o método analítico:

|   |  |
|---|--|
| <b>Técnica analítica</b>  | Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas |
| <b>Tipo de extração</b>   | Fase sólida  |
| <b>Matrix biológica</b>   | Plasma canino  |
| <b>Tipo de ionização</b>  | Electrospray   |
| <b>Método de detecção</b>   | Monitoramento de Reação Múltipla (MRM)                                       |
| <b>Tipo de coluna</b>   | Genesis C18-11 4µm 150mmx4.6mm   |
| <b>Fase móvel</b>   | Metanol/Água (90/10; v/v) + 13mM de TFA                                      |
| <b>Velocidade de fluxo</b>  | 1,0 mL.min <sup>-1</sup>   |
| <b>Limite inferior de quantificação (LOQ) validado</b>                      | 0,1 µg.mL <sup>-1</sup>  |
| <b>Faixa de linearidade</b>   | 0,1 - 10 µg.mL <sup>-1</sup>   |
| <b>Tipo de equação</b>  | $y = a + bx + cx^2$ (1/x ponderado)  |
| <b>Controle de Qualidade de baixa média e de alta concentração validado</b> | 0,3 µg.mL <sup>-1</sup> - 3,5 µg.mL <sup>-1</sup> - 7,5 µg.mL <sup>-1</sup>  |



## Protocolo de extração de propofol



Padrão interno – timol

PBS-Tampão fosfato contendo NaCl

H3PO4 – ácido fosfórico

metanol

CH3CN – acetonitrila

KHCO3 – carbonato de potássio

## **AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA**

### **Atributos Hemodinâmicos**

01. Frequência cardíaca (FC - bpm)
02. Débito Cardíaco (DC – L.min<sup>-1</sup>):
03. Índice Cardíaco (IC – L.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>):
04. Índice Sistólico (IS – mL.m<sup>-2</sup>):
05. Pressões arteriais sistólica, média e diastólica PAS, PAM e PAD (mmHg)
06. Pressão Venosa Central - (PVC-mmHg)
07. Pressão da Artéria Pulmonar Média (PAP<sub>med</sub> – mmHg)
08. Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (POAP – mmHg)
09. Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS –dinas. seg. cm<sup>-5</sup>.m<sup>-2</sup>)
10. Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP –dinas. seg. cm<sup>-5</sup>.m<sup>-2</sup>)

### **Atributos Respiratórios**

01. Saturação de Oxigênio na Hemoglobina (SpO<sub>2</sub> - %)
02. Pressão Parcial de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> no sangue arterial (PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> – mmHg)

### **Atributos Metabólicos**

01. pH, bicarbonato plasmático (mmol.L<sup>-1</sup>) no sangue arterial
02. Temperatura do sangue (T°C)

### **Grau de Hipnose**

01. Índice Bispectral (BIS)
02. eletromiografia (EMG)

### **Concentração Plasmática de Propofol**

### **Período de Recuperação (minutos)**

01. extubação
02. movimento de cabeça
03. posição esternal
04. posição quadrupedal

### **Análise Estatística**

Foi utilizada análise de variância em um esquema de parcelas subdivididas no tempo seguidas do teste de comparação múltipla tipo (t-Student), de acordo com a opção PDIFF do PROC GLM do SAS v.9.2 para as variáveis paramétricas.

Para a análise da  $Cp50_{calculada}$ , tempo para determinação da  $Cp50_{calculada}$ , dose total infundida, taxa de infusão, e período de recuperação, foi realizada a análise de variância segundo um delineamento em blocos ao acaso, (considerando os animais como bloco e os medicamentos como tratamentos), seguida pelo teste de Tukey.

Para as variáveis (BIS, EMG, concentração calculada e concentração medida) foi realizada uma análise de regressão linear utilizando o programa STATISTICA 6.0, obtendo-se a reta ajustada com o intervalo de confiança de 95%.

Em todas as análises o nível de significância utilizado foi de 5%.

Os dados obtidos foram expressos em tabelas e gráficos sob a forma de médias e desvios-padrão das médias.

### **Cálculo da percentagem de erro de previsão**

O percentual de erro de previsão foi avaliado pela relação entre a concentração plasmática de propofol medida no plasma e a concentração calculada de propofol administrado por infusão alvo-controlada efetuado pela bomba de infusão.

$$PE \% = \frac{\text{Concentração plasmática} - \text{Concentração calculada}}{\text{Concentração calculada}} \times 100$$

A mediana da performance de erro, e a mediana absoluta da performance de erro foram calculadas em todos os animais por momento e por grupo, através da seguinte fórmula:

$$MDPE = \text{mediana } \{PE_{ij}, j=, \dots, N_i\}$$

$$MDAPE = \text{mediana } \{|PE_{ij}|, j=, \dots, N_i\}$$

*i* = número de animais

*j* = número de amostras

## 6. RESULTADOS

### FASE I

**Tabela 1.** Valores das médias e desvios-padrão do peso, da  $Cp_{50\text{calculada}}$  de indução, dose de indução,  $Cp_{50\text{calculada}}$  motora, tempo para determinação da  $Cp_{50\text{calculada}}$  motora e dose total infundida em 6 cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII).

|            | <b>Peso<br/>(kg)</b>           | <b><math>Cp_{50\text{calculada}}</math><br/>Indução<br/>(<math>\mu\text{g.mL}^{-1}</math>)</b> | <b>Dose<br/>Indução<br/>(<math>\text{mg.kg}^{-1}</math>)</b> | <b><math>Cp_{50\text{calculada}}</math><br/>motora<br/>(<math>\mu\text{g.mL}^{-1}</math>)</b> | <b>Duração*<br/>(min)</b>        | <b>Dose total<br/>infundida<br/>(<math>\text{mg.kg}^{-1}</math>)</b> |
|------------|--------------------------------|--|--|---|----------------------------------|--|
| <b>GI</b>  | <b>26,5<math>\pm</math>3,6</b> | <b>5,9<math>\pm</math>0,5</b>  | <b>5,9<math>\pm</math>1,0</b>                                | <b>2,0<math>\pm</math>0,5</b>   | <b>148,3<math>\pm</math>34,8</b> | <b>38,1<math>\pm</math> 14,1</b>                                     |
| <b>GII</b> | <b>26,5<math>\pm</math>3,6</b> | <b>6,1<math>\pm</math>0,3</b>  | <b>6,0<math>\pm</math>0,6</b>                                | <b>0,9<math>\pm</math>0,4**</b>   | <b>141,3<math>\pm</math>27,5</b> | <b>19,3<math>\pm</math>2,7**</b>                                     |

\* Tempo para determinação da  $CP_{50\text{calculada}}$  motora através do estímulo nociceptivo.

\*\* diferença estatística  $p < 0.05$ .

## FASE II

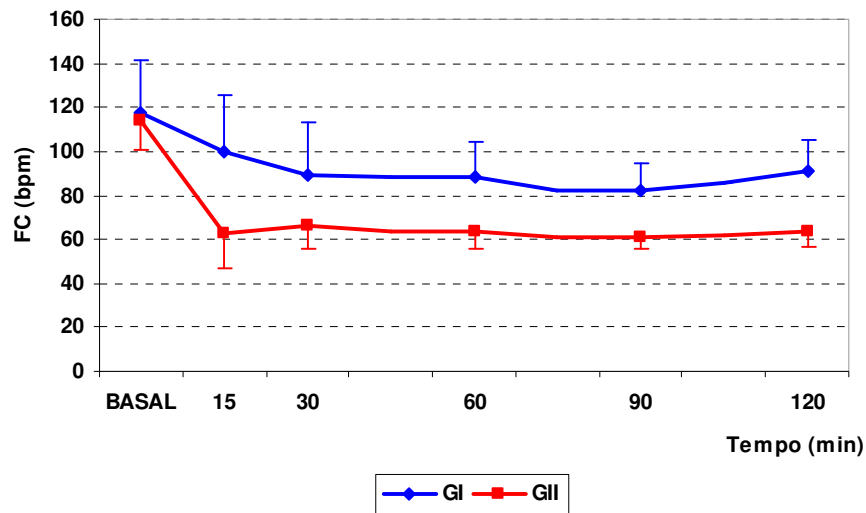
Observou-se uma redução estatisticamente significativa das variáveis FC, DC, IC e IRVS nos dois grupos em relação ao momento basal, sendo mais evidente essa redução no GII, resultando em diferença estatística entre grupos como mostra a Tabela 2. Em relação ao IS houve diferença somente em relação ao momento basal no grupo I.

**Tabela 2.** Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), índice sistólico (IS) e Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

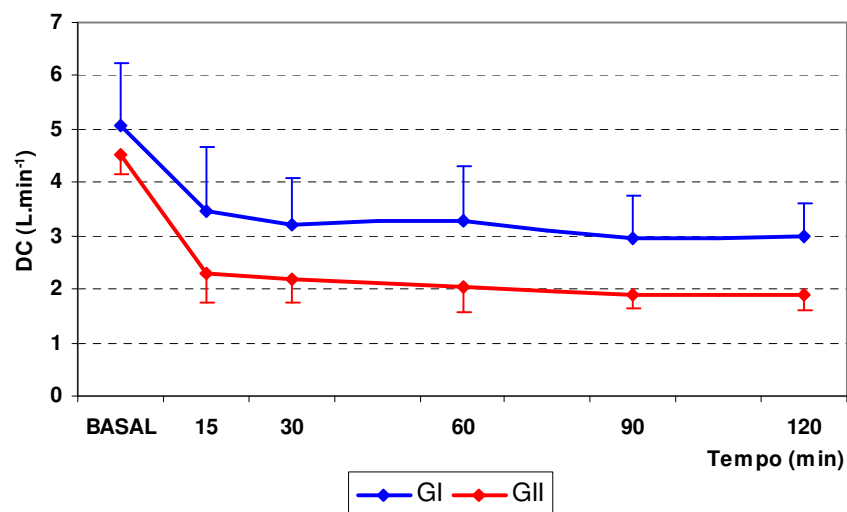
| Variável  | grupo | momentos |                |                |                |                |                |
|---|-------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|   |       | basal    | 15             | 30             | 60             | 90             | 120            |
| FC<br>(bpm)   | GI    | 117±24   | 100±26*        | 90±24*         | 88±16*         | 82±12*         | 91±14*         |
|   | GII   | 114±13   | 63±15*<br>♣    | 66±11*<br>♣    | 64±7*<br>♣     | 61±5*<br>♣     | 64±7*<br>♣     |
| DC<br>(L.min <sup>-1</sup> )                              | GI    | 5,1±1,2  | 3,5±1,2*       | 3,2±0,8*       | 3,3±1,0*       | 2,9±0,8*       | 3,0±0,6*       |
|   | GII   | 4,5±0,4  | 2,3±0,6*<br>♣  | 2,2±0,4*<br>♣  | 2,1±0,5*<br>♣  | 1,9±0,2*<br>♣  | 1,9±0,3*<br>♣  |
| IC<br>(L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )             | GI    | 6,2±1,2  | 4,2±1,3*       | 4,0±1,0*       | 4,0±1,0*       | 3,6±0,9*       | 3,6±0,8*       |
|   | GII   | 5,5±0,6  | 2,8±0,5*<br>♣  | 2,6±0,3*<br>♣  | 2,5±0,4*<br>♣  | 2,3±0,2*<br>♣  | 2,3±0,3*<br>♣  |
| IS<br>(mL.bat <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )            | GI    | 52,7±4,5 | 42,1±5,3*      | 45,1±9,2*      | 44,9±8,1*      | 43,7±8,0*      | 40,5±8,4*      |
|   | GII   | 49,3±8,2 | 46,1±8,9       | 40,6±6,4       | 39,3±4,9       | 38,2±6,0       | 37,0±8,2       |
| IRVS<br>(dinas.seg<br>cm <sup>-5</sup> .m <sup>-2</sup> ) | GI    | 1190±226 | 1459±367*      | 1580±460*      | 1682±294*      | 2005±332*      | 2104±419*      |
|   | GII   | 1370±300 | 2119±446*<br>♣ | 2182±303*<br>♣ | 2475±487*<br>♣ | 2716±473*<br>♣ | 2785±696*<br>♣ |

\* Diferença significativa em relação ao valor basal (p<0,05).

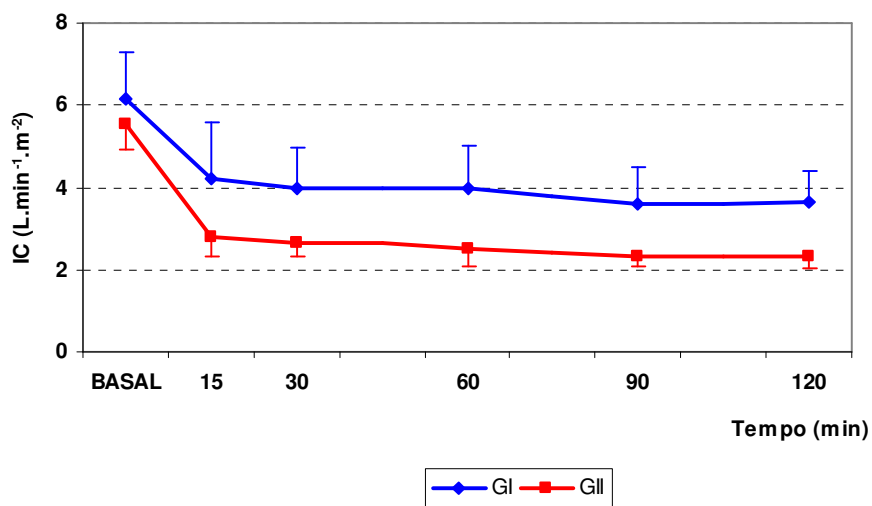
♣ Diferença significativa do grupo II em relação ao grupo I nos diferentes momentos (p<0,05).



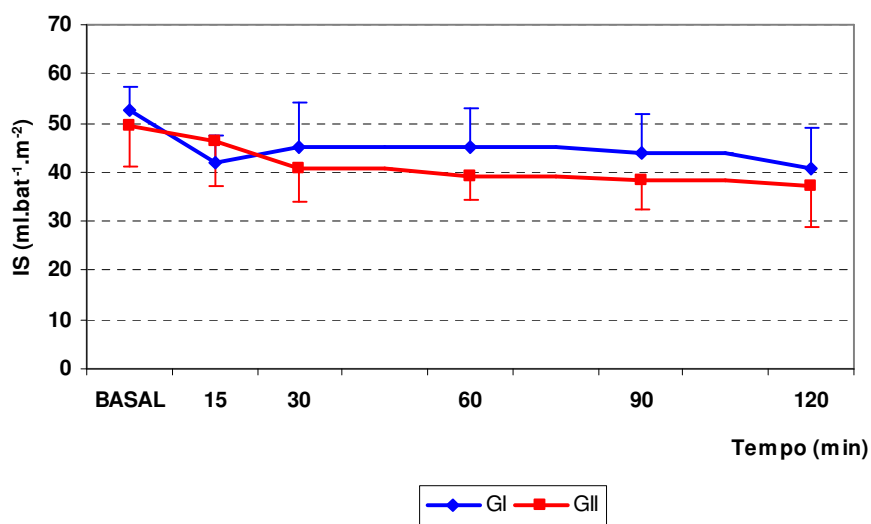
**Figura 1.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da FC (bpm) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 2.** Variação dos valores médios e desvios-padrão do DC (L.min<sup>-1</sup>) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

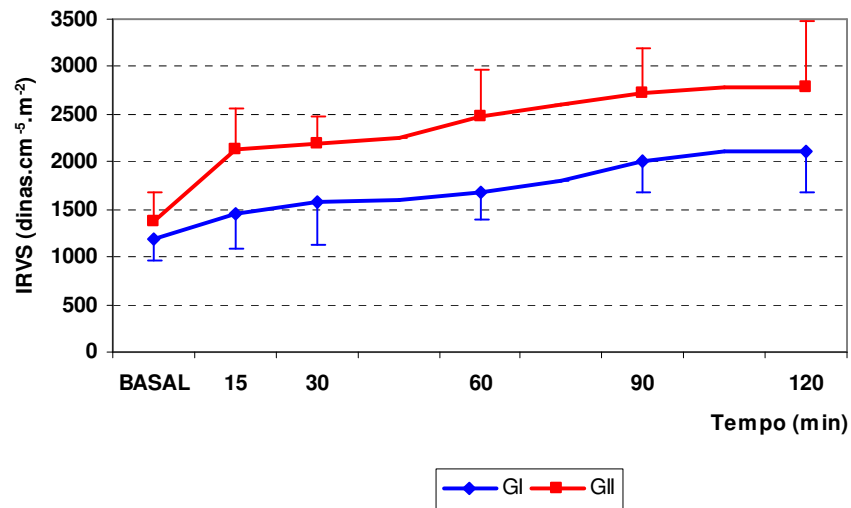


**Figura 3.** Variação dos valores médios e desvios-padrão do IC (L.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 4.** Variação dos valores médios e desvios-padrão do IS (mL.bat<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.





**Figura 5.** Variação dos valores médios e desvios-padrão do IRVS (dinas.seg.cm<sup>-5</sup>.m<sup>-2</sup>) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

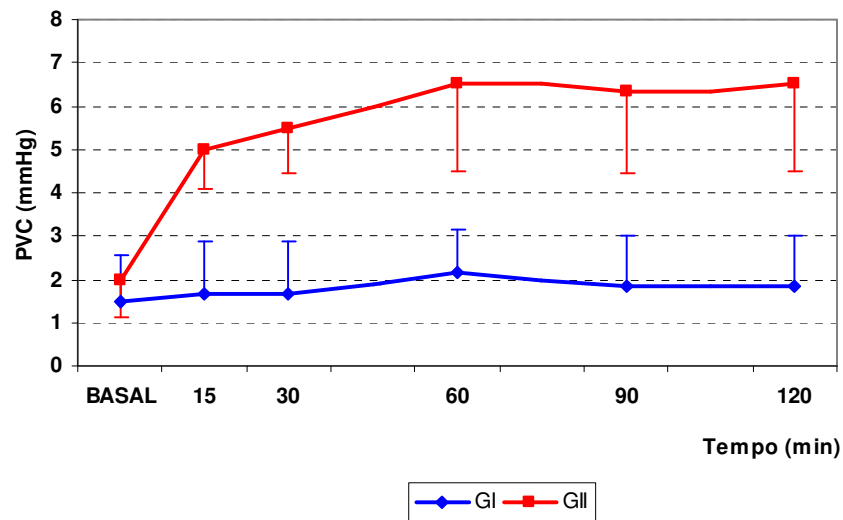
Não foi observada nenhuma diferença significativa na PAS. Em relação a PAM e a PAD observou-se uma redução significativa nos dois grupos em relação ao momento basal. No grupo II a PVC aumentou significativamente em relação ao momento basal e diferiu de GI, que não apresentou nenhuma diferença entre os momentos como mostram a Tabela 3 e a Figura 6.

**Tabela 3-** Valores médios e desvios-padrão da pressão venosa central (PVC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

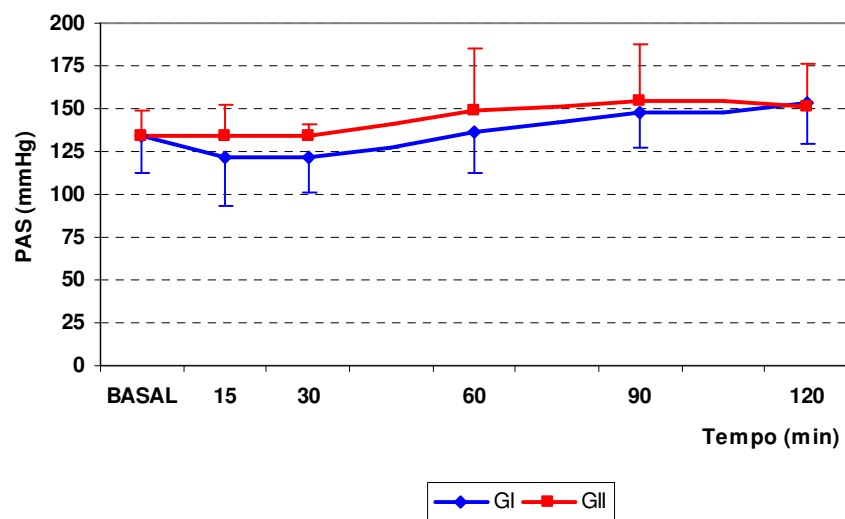
| variável      | grupo | momentos |          |          |          |          |          |
|---------------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|               |       | Basal    | 15       | 30       | 60       | 90       | 120      |
| PVC<br>(mmHg) | GI    | 1,5±1,0  | 1,7±1,2  | 1,7±1,2  | 2,2±1,0  | 1,8±1,2  | 1,8±1,2  |
|               | GII   | 2,0±0,9  | 5,0±0,9* | 5,5±1,0* | 6,5±2,0* | 6,3±1,9* | 6,5±2,0* |
|               |       |          | ♣        | ♣        | ♣        | ♣        | ♣        |
| PAS<br>(mmHg) | GI    | 134± 22  | 122±29   | 121±20   | 136±23   | 148±21   | 153±24   |
|               | GII   | 134±14   | 134±17   | 134±7    | 149±36   | 155±33   | 151±24   |
| PAM<br>(mmHg) | GI    | 91±15    | 75±17*   | 76±13*   | 83±11*   | 90±10*   | 95±14*   |
|               | GII   | 95±11    | 78±10*   | 76±4*    | 82±14*   | 84±12*   | 85±15*   |
| PAD<br>(mmHg) | GI    | 72±13    | 60±13*   | 59±8*    | 64±9,0*  | 71±8     | 76±11    |
|               | GII   | 78±10    | 61±9*    | 58±4*    | 62±11*   | 64±10*   | 65±13*   |

\* Diferença significativa em relação ao valor basal ( $p < 0,05$ ).

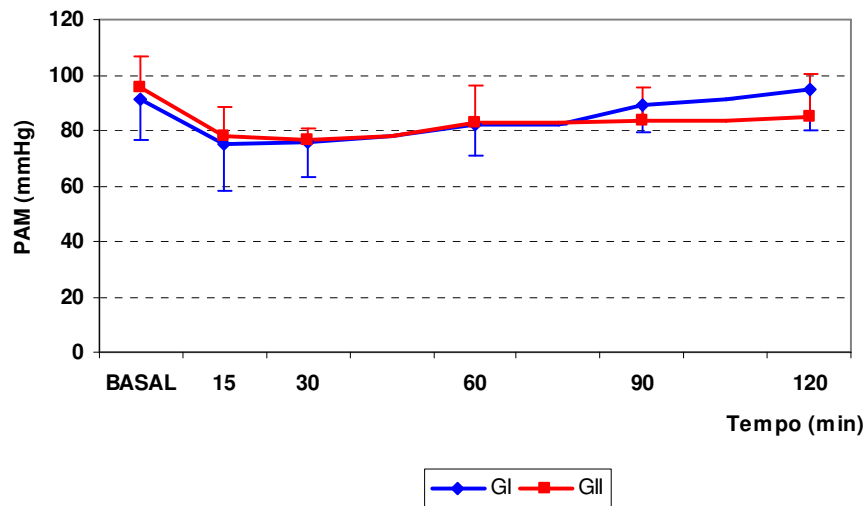
♣ Diferença significativa do grupo II em relação ao grupo I nos diferentes momentos ( $p < 0,05$ ).



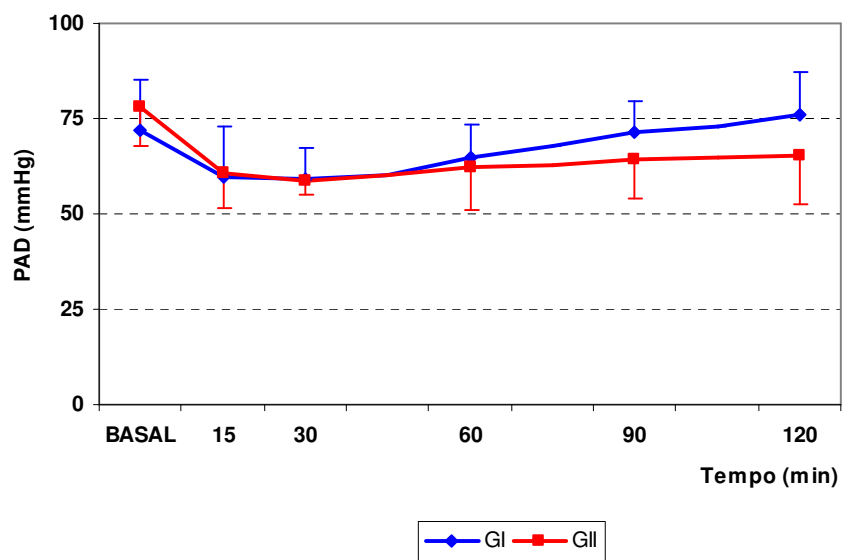
**Figura 6.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da PVC (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 7.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da PAS (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 8.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da PAM (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 9.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da PAD (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

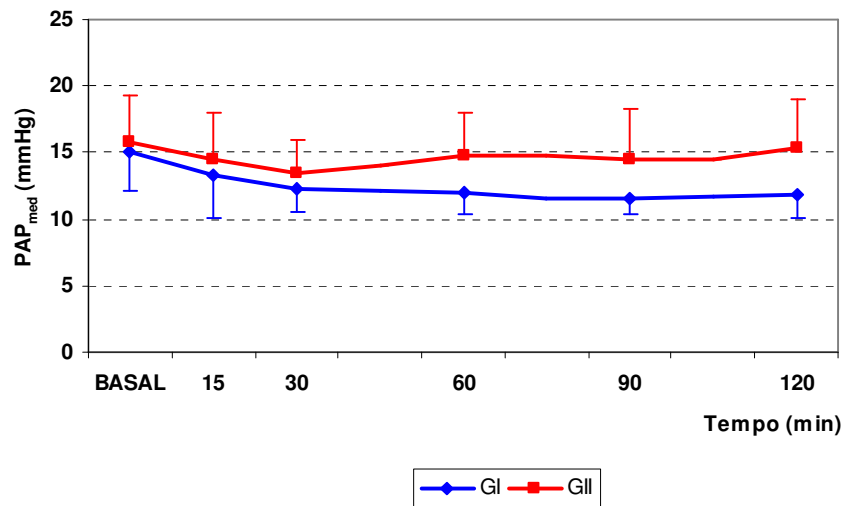
A  $PAP_{med}$  apresentou redução discreta dos seus valores médios, sendo esta diferença significativa somente nos momentos 90 e 120 do grupo I. Por outro lado, houve aumento significativo da POAP no grupo II em relação ao momento basal, diferindo estatisticamente do grupo I como mostram a Tabela 4 e a Figura 11. Os animais do grupo I apresentaram aumento do IRVP logo após o momento basal, no grupo II esse aumento foi significativo nos momentos 60, 90 e 120 minutos (tabela 4, figura 12). Não foi observada nenhuma diferença estatística da  $SpO_2$ .

**Tabela 4.** Valores médios e desvios-padrão da pressão média da artéria pulmonar ( $PAP_{med}$ ), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), saturação de oxigênio pela hemoglobina ( $SpO_2$ ) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

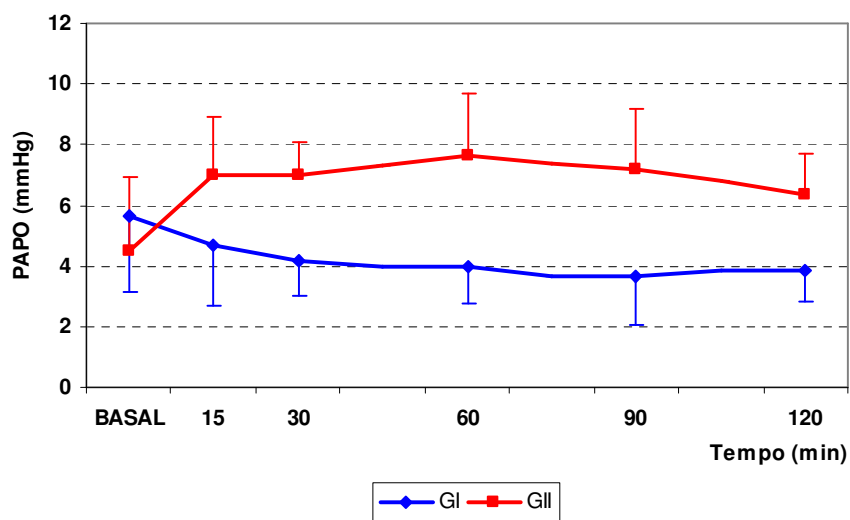
| variáveis                                       | grupo | momentos |               |               |               |               |               |
|---|-------|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|   |       | Basal    | 15            | 30            | 60            | 90            | 120           |
| $PAP_{med}$<br>(mmHg)                           | GI    | 15,0±2,9 | 13,3±3,2      | 12,3±1,8      | 12,0±1,7      | 11,5±1,0*     | 11,8±1,7*     |
|   | GII   | 15,8±3,4 | 14,5±3,4      | 13,5±2,4      | 14,8±3,1      | 14,5±3,7      | 15,3±3,7      |
| POAP<br>(mmHg)                                  | GI    | 5,7±3,0  | 4,7±2,0       | 4,2±1,2       | 4,0±1,3       | 3,7±1,6       | 3,8±1,0       |
|   | GII   | 4,5±2,4  | 7,0±1,9*<br>♣ | 7,0±1,1*<br>♣ | 7,7±2,5*<br>♣ | 7,2±2,8*<br>♣ | 6,3±1,4*<br>♣ |
| IRVP<br>(dinas.seg.<br>$cm^{-5} \cdot m^{-2}$ ) | GI    | 120±17   | 170±43*       | 169±27*       | 166±26*       | 183±48*       | 182±40*       |
|   | GII   | 164±34   | 216±67        | 199±53<br>♣   | 226±59<br>♣   | 258±65*<br>♣  | 318±99*<br>♣  |
| $SpO_2$<br>(mmHg)                               | GI    | 99,8±0,2 | 99,2±0,8      | 98,8±0,4      | 98,7±0,8      | 98,8±0,8      | 99,2±0,8      |
|   | GII   | 99,8±0,2 | 99,2±0,5      | 98,8±0,4      | 98,8±0,4      | 99,0±0,6      | 98,7±0,5      |

\* Diferença significativa em relação ao valor basal ( $p < 0,05$ ).

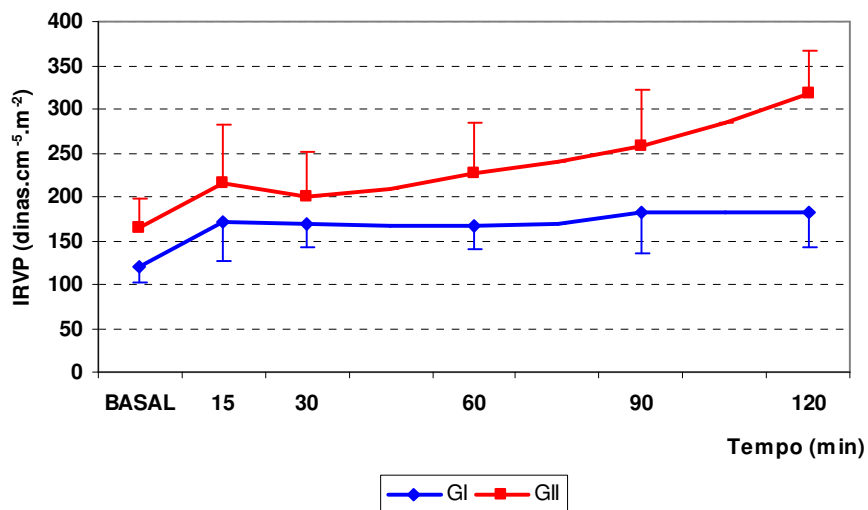
♣ Diferença significativa do grupo II em relação ao grupo I nos diferentes momentos ( $p < 0,05$ ).



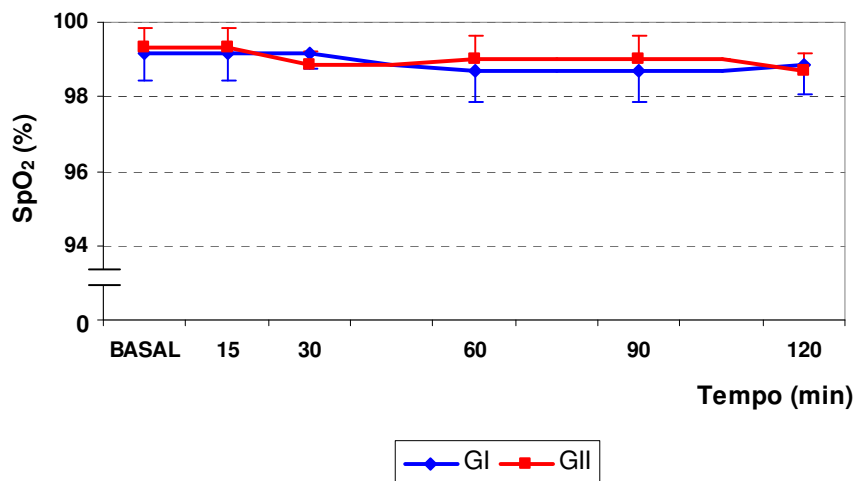
**Figura 10.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da PAP<sub>méd</sub> (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 11.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da POAP (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 12.** Variação dos valores médios e desvios-padrão do IRVP (dinas.seg.cm<sup>-5</sup>.m<sup>-2</sup>) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 13.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da SpO<sub>2</sub>(%) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

Não foi observada nenhuma diferença significativa nas variáveis pH, PaCO<sub>2</sub>, e HCO<sub>3</sub>, apenas houve diferença na PaO<sub>2</sub> dos grupos I e II em relação ao momento basal como mostram a Tabela 5 e a Figura 15.

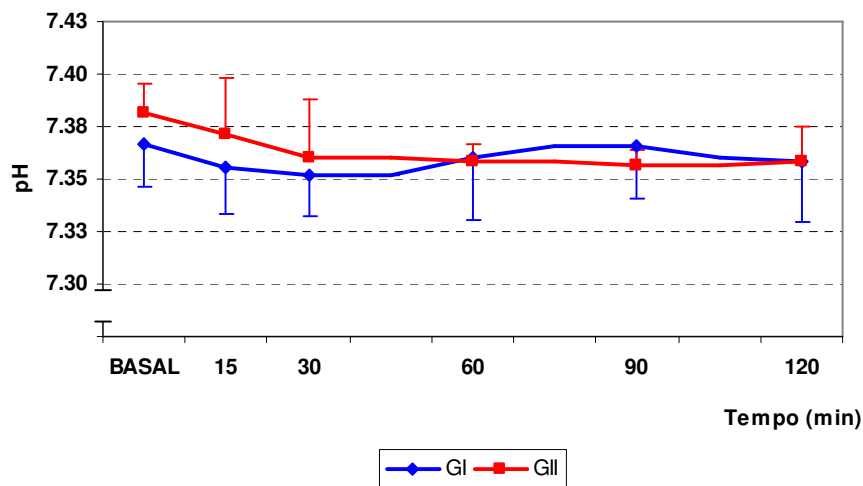
**Tabela 5.** Valores médios e desvios-padrão do pH do sangue arterial, da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO<sub>2</sub>), pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO<sub>2</sub>), bicarbonato arterial (HCO<sub>3</sub>), em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

| variáveis                    | grupo | momentos  |           |           |           |           |           |
|------------------------------|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                              |       | Basal     | 15        | 30        | 60        | 90        | 120       |
| pH                           | GI    | 7,37±0,02 | 7,36±0,02 | 7,35±0,02 | 7,36±0,03 | 7,37±0,02 | 7,36±0,03 |
|                              | GII   | 7,38±0,01 | 7,37±0,03 | 7,36±0,03 | 7,36±0,01 | 7,36±0,01 | 7,36±0,02 |
| PaO <sub>2</sub><br>(mmHg)   | GI    | 89,1±7,0  | 437±20*   | 435±21*   | 451±24*   | 433±32*   | 421±36*   |
|                              | GII   | 88±4,0    | 483±16*   | 474±27*   | 443±20*   | 477±34*   | 449±33*   |
| PaCO <sub>2</sub><br>(mmHg)  | GI    | 37±2,0    | 40±2,0    | 39±2,0    | 40±2,6    | 41±2,6    | 41±3,6    |
|                              | GII   | 36±2,0    | 38±2,4    | 40±2,7    | 41±2,7    | 40±1,5    | 40±0,6    |
| HCO <sub>3</sub><br>(mmol/L) | GI    | 20±0,7    | 21±0,7    | 21±0,8    | 21±1,0    | 21±0,7    | 21±0,8    |
|                              | GII   | 21±0,6    | 22±0,6    | 22±0,7    | 22±0,8    | 22±0,7    | 22±0,8    |

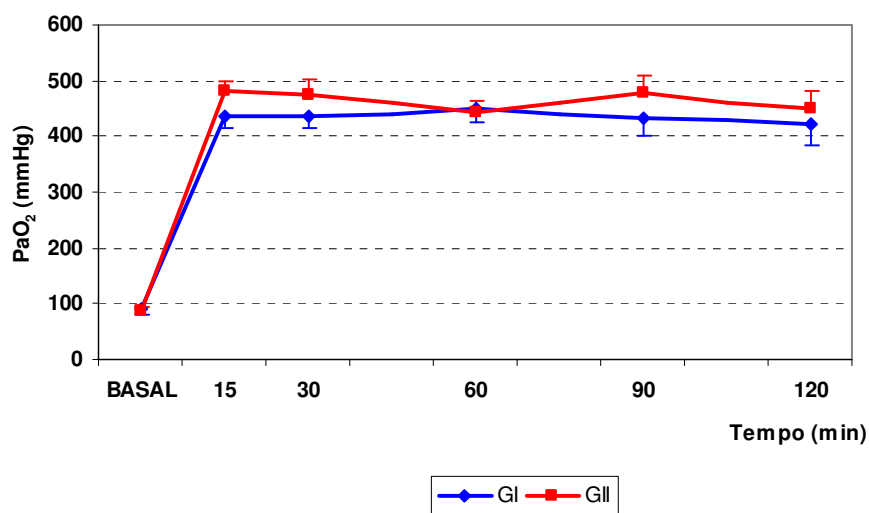
\* Diferença significativa em relação ao valor basal (p<0,05).

♣ Diferença significativa do grupo II em relação ao grupo I. nos diferentes momentos (p<0,05).

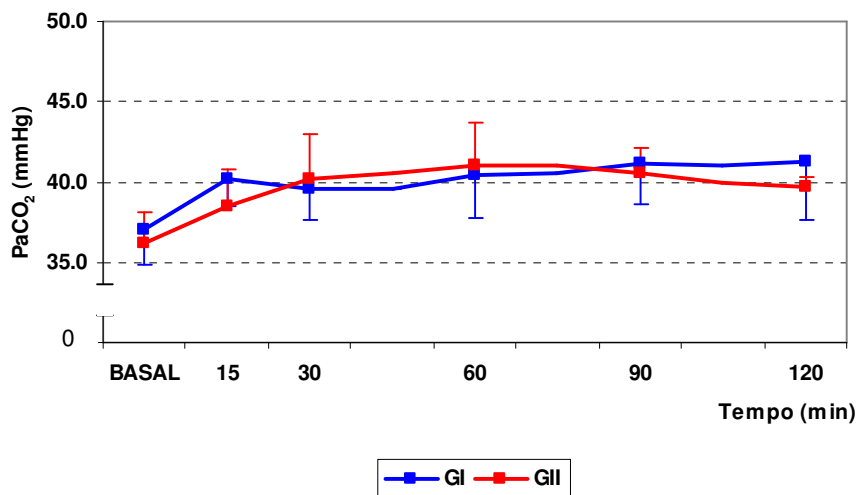




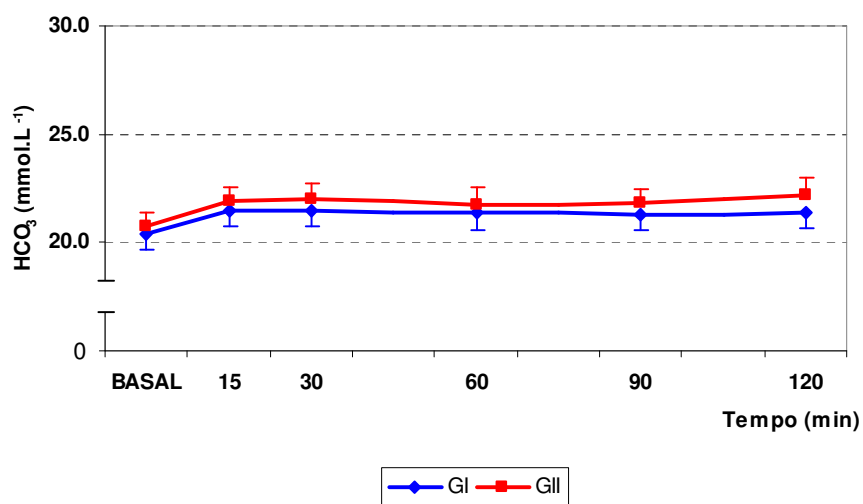
**Figura 14.** Variação dos valores médios e desvios-padrão do pH em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 15.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da PaO<sub>2</sub> (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 16.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da PaCO<sub>2</sub> (mmHg) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



**Figura 17.** Variação dos valores médios e desvios-padrão do HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mmol.L<sup>-1</sup>) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

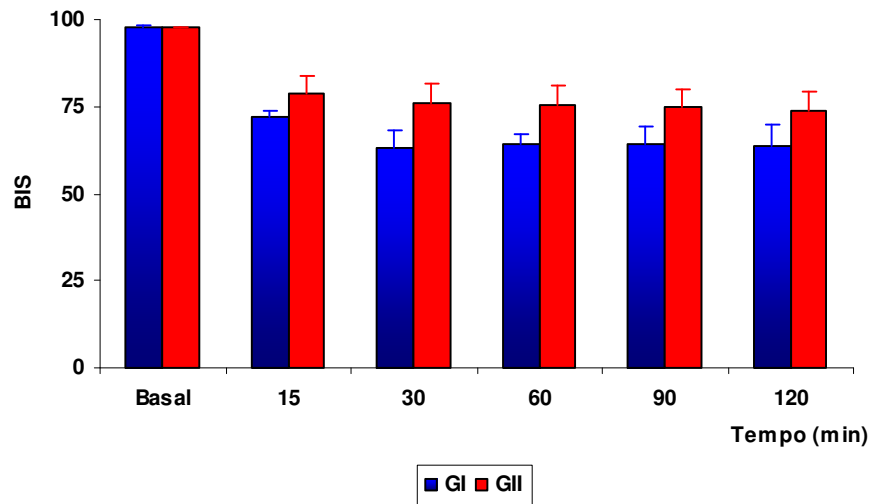
Os valores do BIS apresentaram uma redução logo após o momento basal nos grupos I e II, sendo que essa redução foi menos evidente em GII como mostram a Tabela 6 e a Figura 18. A EMG apresentou resultados semelhantes nos dois grupos, diferindo estatisticamente somente em relação aos momentos basais (Figura 19).

**Tabela 6.** Valores médios e desvios-padrão do índice bispectral (BIS), da eletromiografia (EMG), e da temperatura do sangue do animal (T°C) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

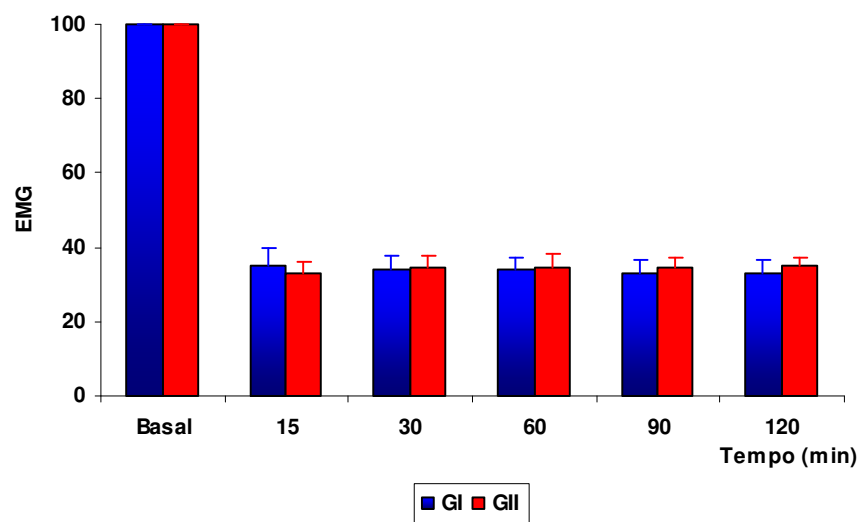
| variáveis | grupos | momentos |              |              |              |              |              |
|-----------|--------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|           |        | M0       | M15          | M30          | M60          | M90          | M120         |
| BIS       | GI     | 98±0,4   | 72±2,3*      | 63±5,2*      | 64±3,1*      | 64±4,8*      | 64±6,3*      |
|           | GII    | 98±0,0   | 79±5,4*<br>♣ | 76±5,3*<br>♣ | 75±5,5*<br>♣ | 75±5,1*<br>♣ | 73±5,9*<br>♣ |
| EMG       | GI     | 100±0    | 40±17*       | 40±25*       | 38±22*       | 39±22*       | 41±27*       |
|           | GII    | 100±0    | 36±25*       | 35±19*       | 36±19*       | 37±23*       | 39±22*       |
| T° C      | GI     | 38,0±0,5 | 37,7±0,6     | 37,8±0,6     | 37,8±0,6     | 38,1±0,4     | 38,2±0,3     |
|           | GII    | 38,2±0,7 | 37,8±0,7     | 37,8±0,7     | 37,8±0,7     | 37,9±0,7     | 37,9±0,6     |

\* Diferença significativa em relação ao valor basal ( $p < 0,05$ ).

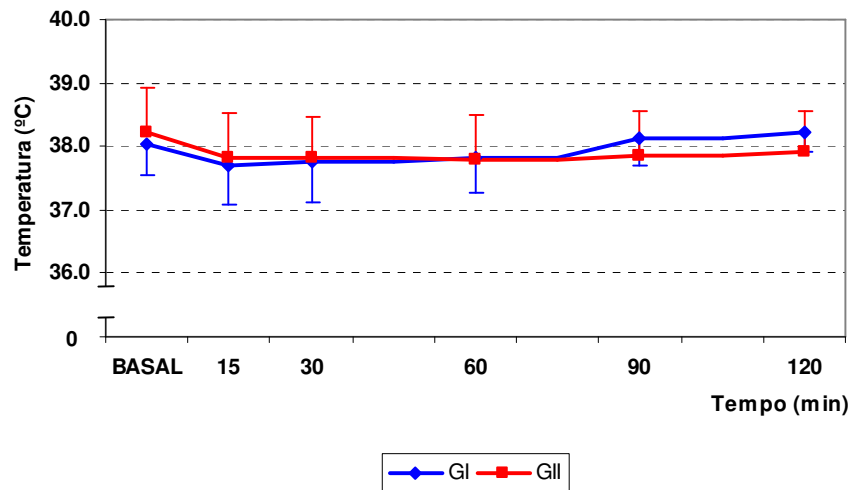
♣ Diferença significativa do grupo II em relação ao grupo I. nos diferentes momentos ( $p < 0,05$ ).



**Figura 18.** Variação dos valores médios e desvios-padrão do BIS em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



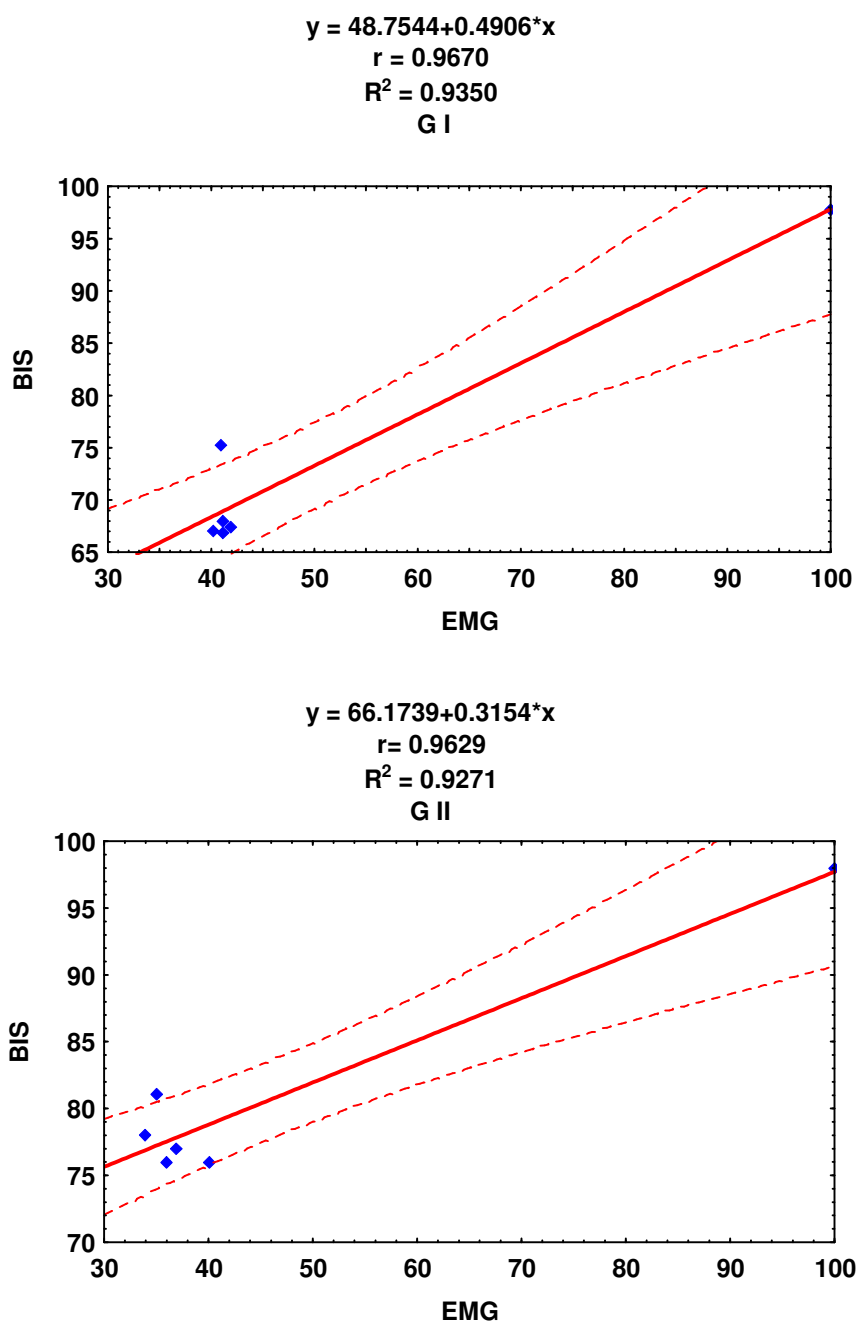
**Figura 19.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da eletromiografia em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



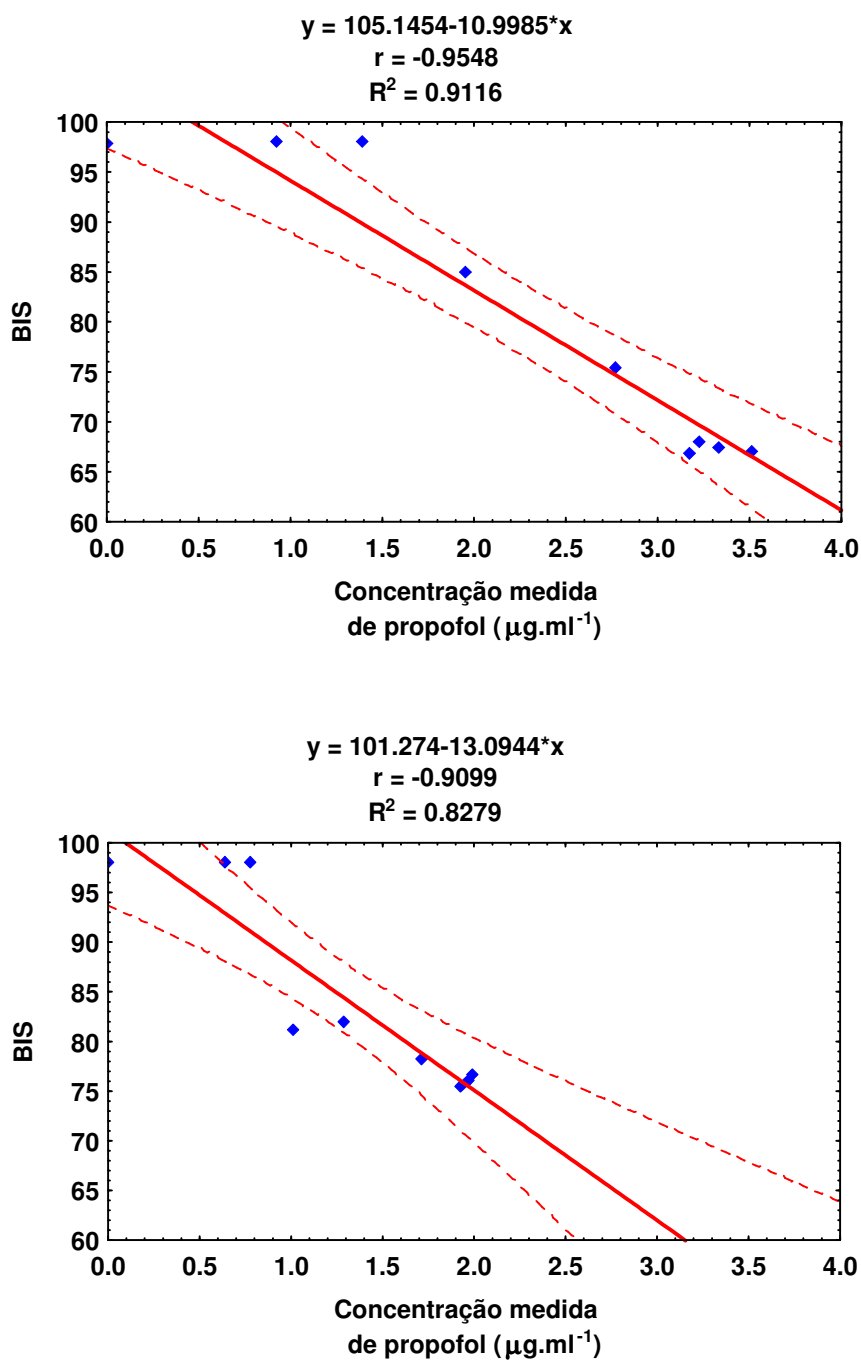
**Figura 20.** Variação dos valores médios e desvios-padrão da temperatura do sangue (°C) em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.

A Figura 21 mostra o diagrama de dispersão entre a variável dependente BIS e a independente EMG. Observou-se uma forte correlação com valor de  $r = 0,967$  e  $0,963$  nos grupos I e II respectivamente. O coeficiente de determinação  $R^2$  é a variação explicada pelo modelo onde  $R^2 = 0,935$  (GI) e  $R^2 = 0,927$  (GII) e pode-se afirmar que a curva apresenta padrão linear.

A Figura 22 mostra o diagrama de dispersão da variável dependente BIS e a independente concentração medida de propofol no plasma. Observou-se uma forte correlação com o valor de  $r = -0,955$  e  $-0,910$  para GI e GII respectivamente. Observa-se através da equação que a inclinação da reta é negativa.



**Figura 21.** Diagrama de dispersão do BIS em relação a EMG em G I e GII. Equação da reta,  $R^2$  = coeficiente de determinação e  $r$  = coeficiente de correlação, linha de identidade (linha sólida) e intervalo de confiança 95% - (linha pontilhada).



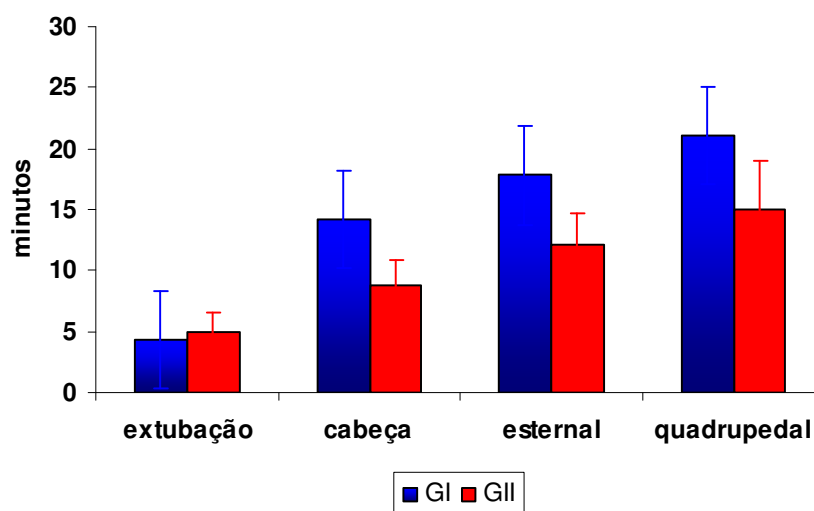
**Figura 22.** Diagrama de dispersão da concentração medida de propofol no plasma em relação ao BIS em GI e GII. Equação da reta,  $R^2$  = coeficiente de determinação e  $r$  = coeficiente de correlação, linha de identidade (linha sólida) e intervalo de confiança 95% - (linha pontilhada).

Após o término da infusão observou-se que o período de recuperação foi mais curto no grupo II, (em relação ao movimento de cabeça, decúbito esternal e posição quadrupedal), com diferença estatística somente em relação ao decúbito esternal. Nenhum animal apresentou êmese e apenas 1 animal apresentou tremores musculares durante o período de recuperação (Tabela 7 e Figura 23).

**Tabela 7.** Médias e desvios-padrão referentes ao período de recuperação (minutos), em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII).

| Período (min) | Grupos   |          | Valor p |
|---------------|----------|----------|---------|
|               | GI       | GII      |         |
| extubação     | 4,3±1,6  | 5,0±1,5  | 0,484   |
| cabeça        | 14,2±8,6 | 8,7±2,1  | 0,138   |
| esternal      | 17,8±6,8 | 12,2±2,5 | 0,030*  |
| quadrupedal   | 21,0±6,2 | 15,0±4,0 | 0,050   |

\* Diferença significativa  $p < 0,05$



**Figura 23** Variação dos valores médios e desvios-padrão do período de recuperação (tempo em minutos para extubação, movimentos de cabeça, decúbito esternal e posição quadrupedal), em cães anestesiados com propofol (GI) e propofol + remifentanil (GII).



**Tabela 8.** Valores da Mediana da Performance do Erro - MDPE (%) e da Mediana Absoluta da Performance de Erro - MDAPE (%) segundo os momentos e grupos estudados. Dados de origem na tabela do apêndice.

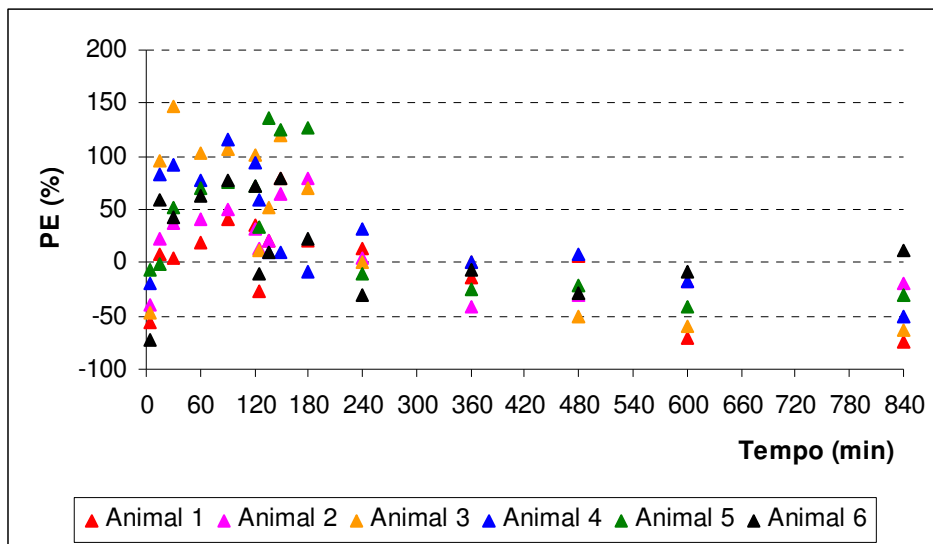
| momentos | GRUPOS   |           |          |           |
|----------|----------|-----------|----------|-----------|
|          | GRUPO I  |           | GRUPO II |           |
|          | MDPE (%) | MDAPE (%) | MDPE (%) | MDAPE (%) |
| 5        | -42,7    | 42,7      | -63,0    | 63,0      |
| 15       | 40,2     | 40,2      | -35,4    | 59,3      |
| 30       | 47,4     | 47,4      | 71,7     | 71,7      |
| 60       | 66,6     | 66,6      | 110,0    | 110,0     |
| 90       | 76,5     | 76,5      | 96,7     | 96,7      |
| 120      | 71,5     | 71,5      | 88,9     | 88,9      |
| 5        | 12,5     | 20,1      | 16,8     | 16,8      |
| 15       | 20,0     | 20,0      | 50,2     | 50,2      |
| 30       | 79,5     | 79,5      | 60,9     | 60,9      |
| 60       | 46,2     | 46,2      | 18,8     | 34,1      |
| 120      | 2,3      | 12,4      | -23,6    | 26,8      |
| 240      | -10,2    | 10,2      | -26,5    | 26,5      |
| 360      | -25,2    | 25,2      | -34,3    | 26,8      |
| 480      | -30,1    | 30,1      | -25,0    | 29,0      |
| 720      | -40,0    | 40,0      | -41,7    | 41,7      |

durante a infusão

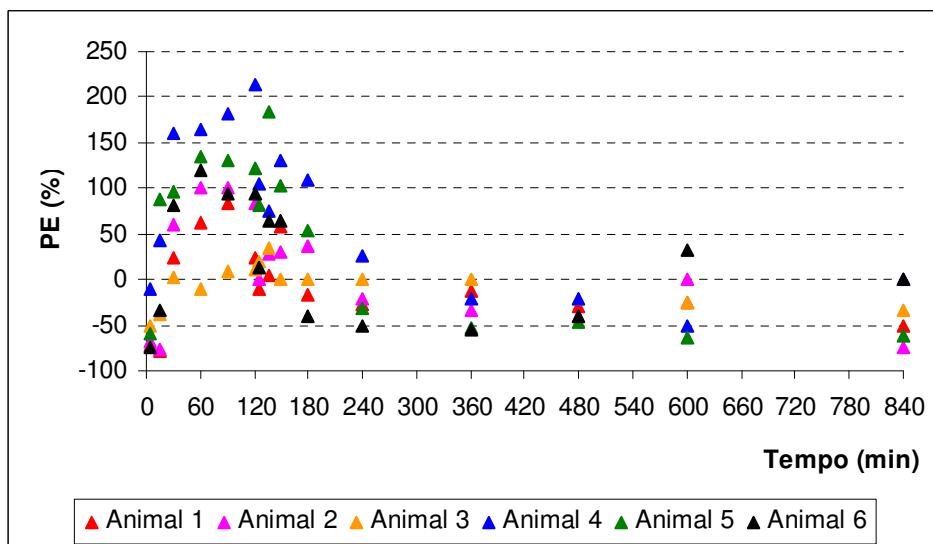
após o término da infusão

**Tabela 9.** Valores individuais da Mediana da Performance do Erro – MDPE (%) e Mediana Absoluta da performance do erro – MDAPE (%) nos diferentes grupos, e valores medianos das MDPE e MDAPE (%) dos animais de cada grupo. Dados de origem na tabela do apêndice.

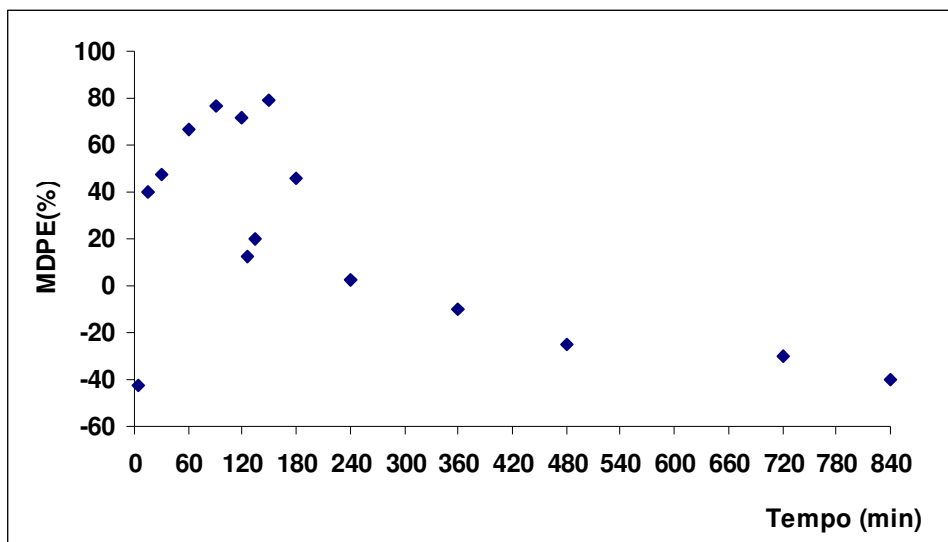
| Animais | GRUPO I |        | GRUPO II |        |
|---------|---------|--------|----------|--------|
|         | MDPE %  | MDAPE% | MDPE %   | MDAPE% |
| 1       | 8,2     | 21,21  | -12,5    | 27,3   |
| 2       | 20,0    | 32,52  | 0        | 40,0   |
| 3       | 52,1    | 62,50  | 0        | 11,8   |
| 4       | 9,2     | 31,82  | 74,1     | 74,1   |
| 5       | 34,3    | 42,11  | 80,8     | 80,8   |
| 6       | 12,5    | 30,43  | 13,5     | 33,0   |
| mediana | 16,3    | 32,17  | 6,8      | 36,5   |



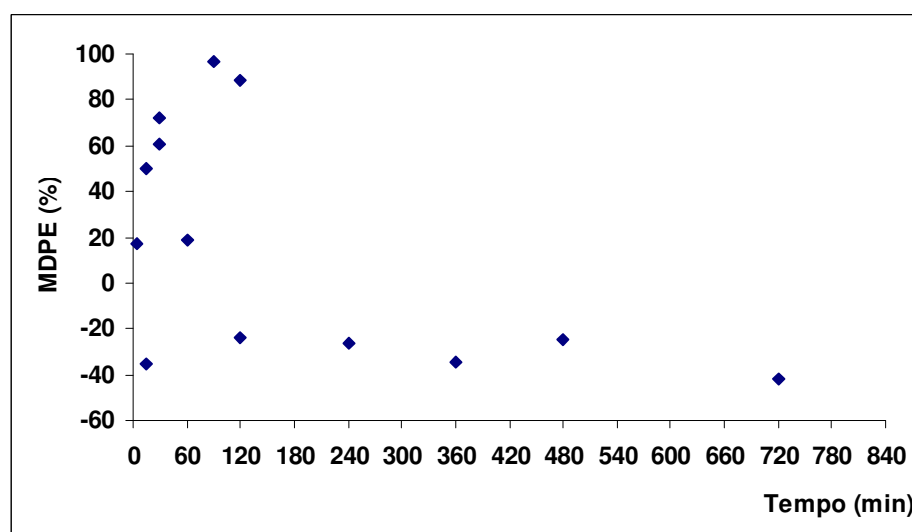
**Figura 24** Variação dos valores individuais da Performance de Erro – PE (%), em relação ao tempo, em cães anestesiados com propofol (GI) em diferentes momentos.



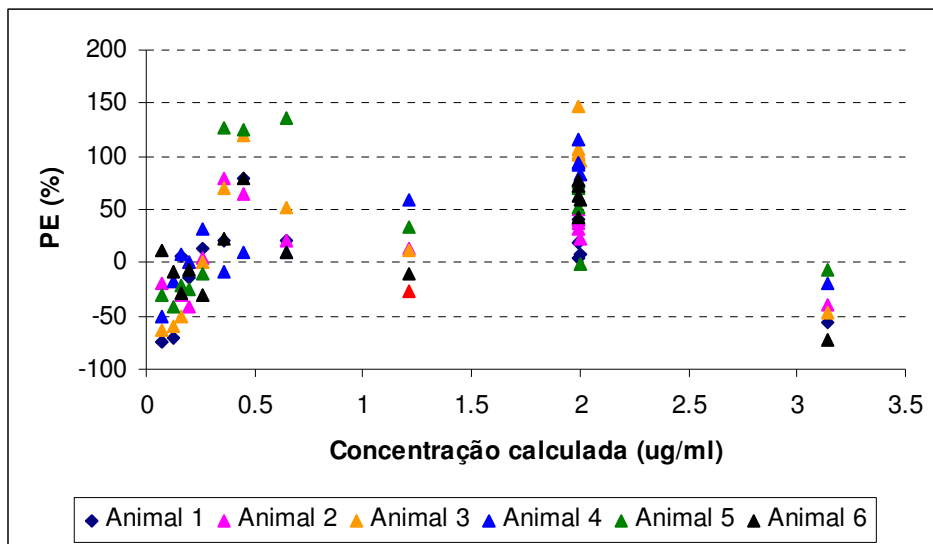
**Figura 25.** Variação dos valores individuais da Performance do Erro – PE (%), em relação ao tempo, em cães anestesiados com propofol + remifentaniol (GII) em diferentes momentos.



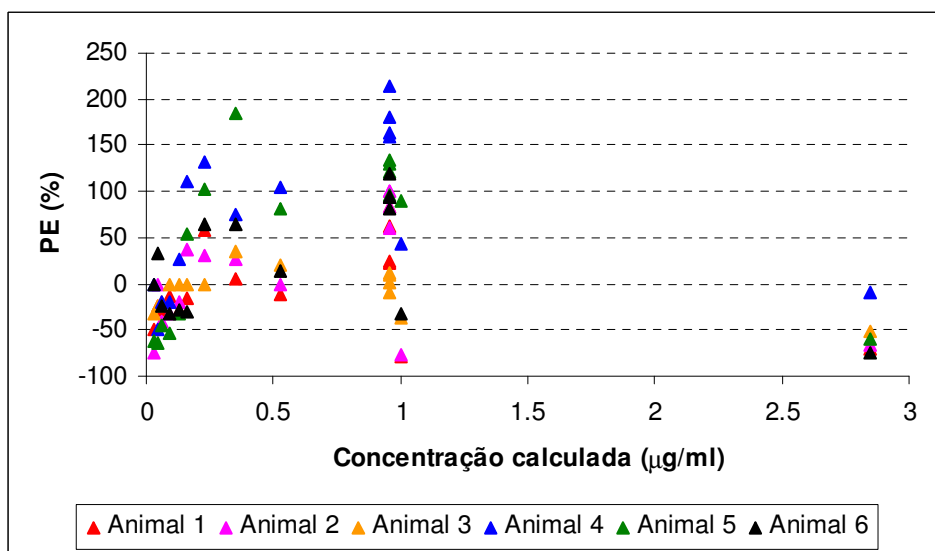
**Figura 26** . Variação dos valores medianos da Performance de Erro - MDPE (%), em relação ao tempo nos animais do grupo I em diferentes momentos.



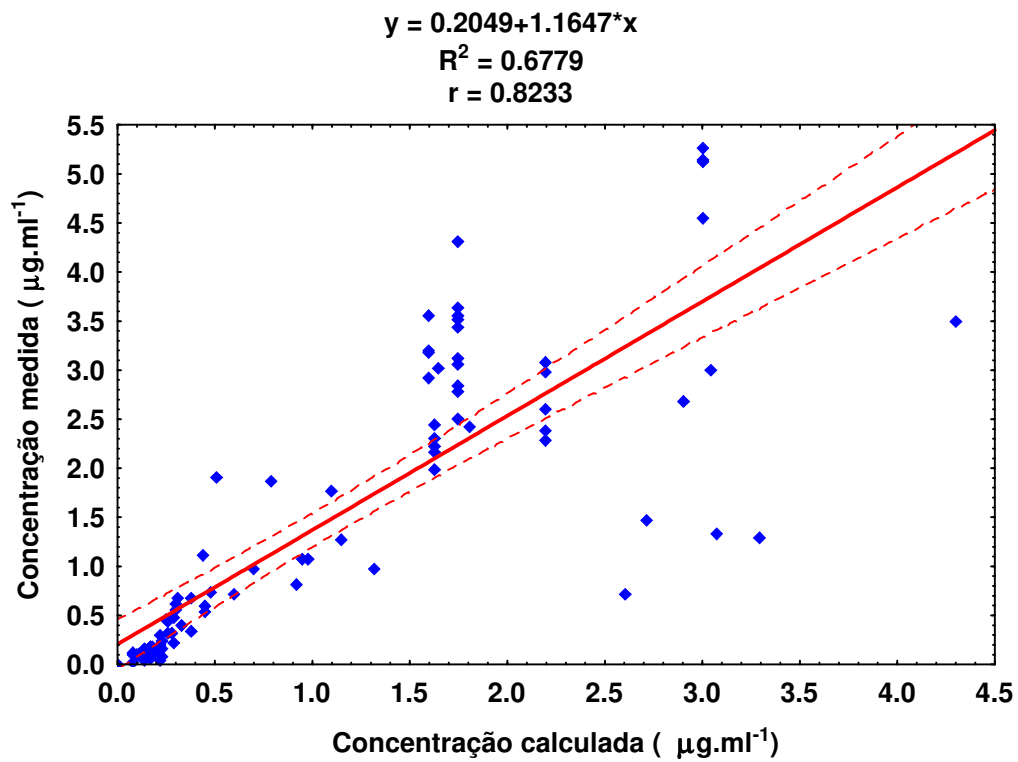
**Figura 27** . Variação dos valores medianos da Performance de Erro - MDPE (%), em relação ao tempo nos animais do grupo II em diferentes momentos.



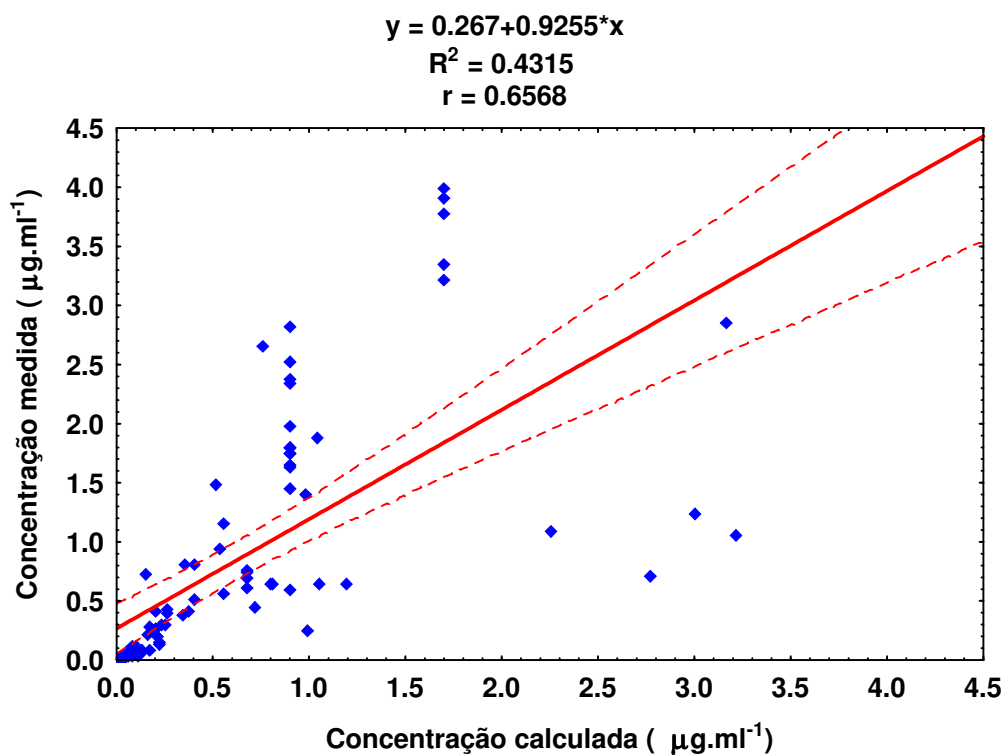
**Figura 28** . Variação dos valores individuais da Performance de Erro – PE (%), em relação à concentração calculada ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), em cães anestesiados com propofol (GI) em diferentes momentos.



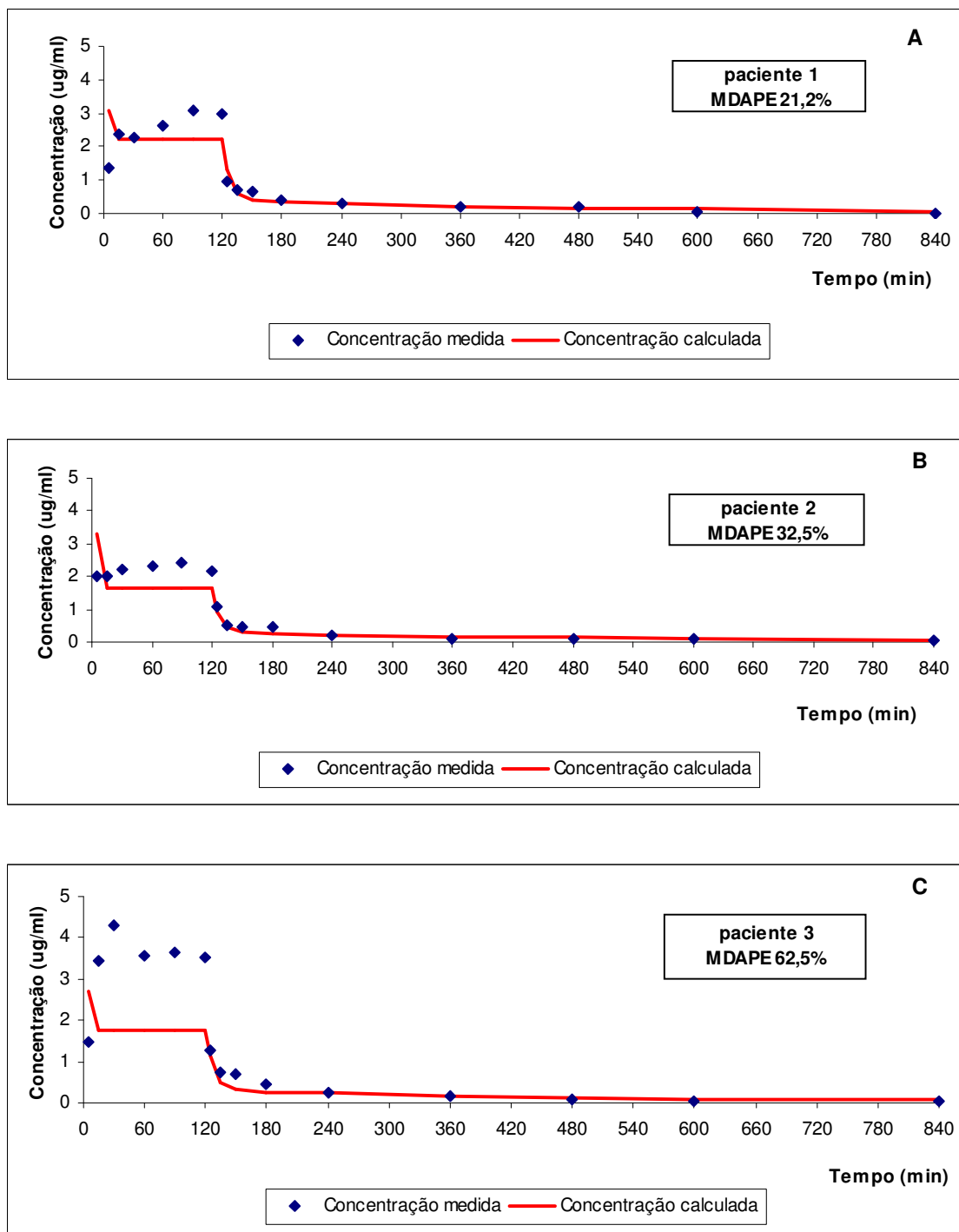
**Figura 29** . Variação dos valores individuais da Performance de Erro – PE (%), em relação à concentração calculada ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), em cães anestesiados com propofol + remifentanil (GII) em diferentes momentos.



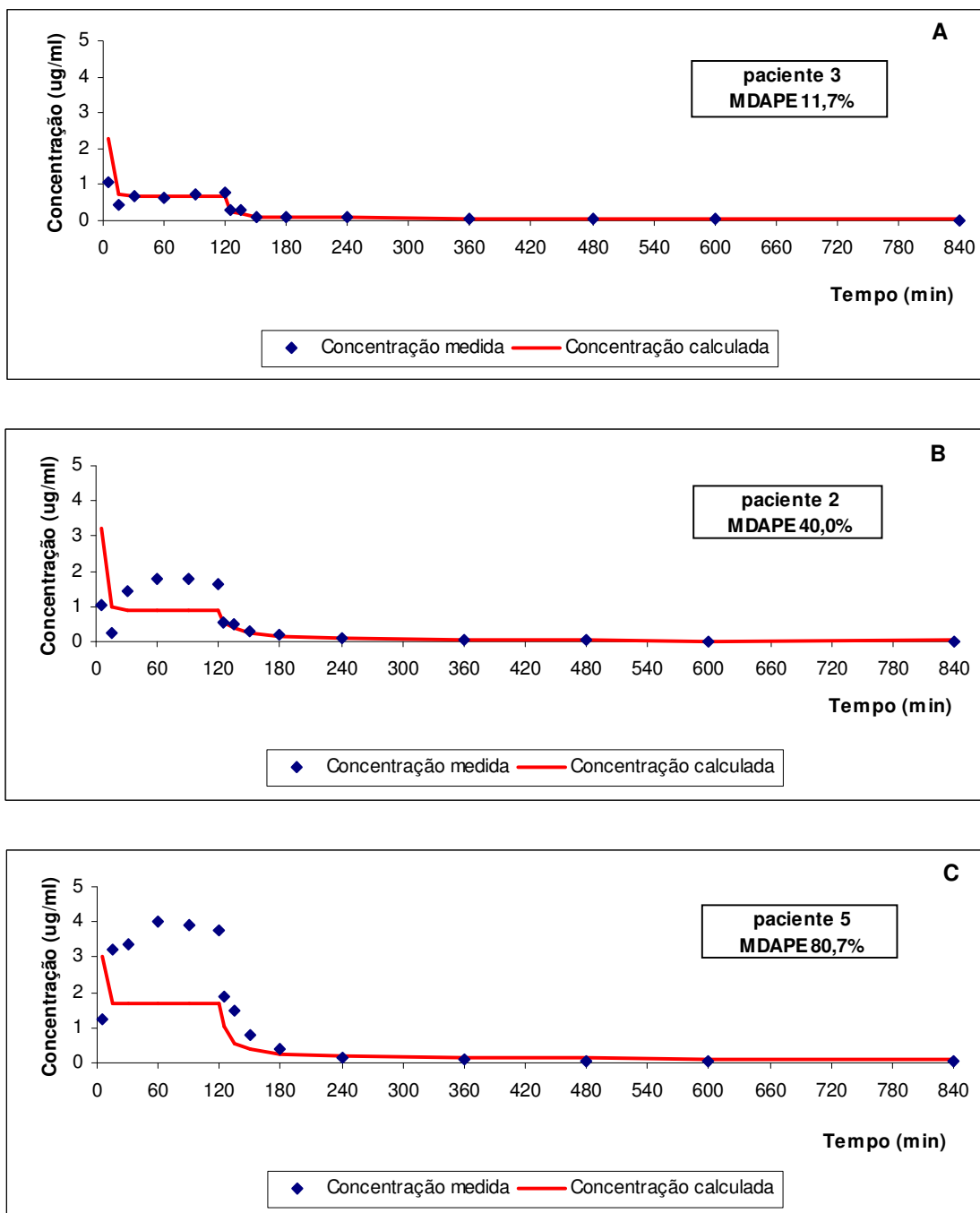
**Figura 30** . Diagrama de dispersão da concentração medida de propofol no plasma em relação à concentração calculada de propofol nos animais do grupo I. Equação da reta,  $R^2$  = coeficiente de determinação e  $r$  = coeficiente de correlação, linha de identidade (linha sólida) e intervalo de confiança 95% - (linha pontilhada).



**Figura 31** . Diagrama de dispersão da concentração medida de propofol no plasma em relação à concentração calculada de propofol nos animais do grupo II. Equação da reta,  $R^2$ = coeficiente de determinação,  $r$  = coeficiente de correlação, linha de identidade - (linha sólida) e intervalo de confiança 95% - (linha pontilhada).



**Figura 32.** Resultados individuais obtidos, ilustrando o (A) “melhor”, (B) “médio” e (C) “pior” desempenhos, baseado nos valores da MDAPE, dos animais de GI.



**Figura 33.** Resultados individuais obtidos, ilustrando o (A) “melhor”, (B) “médio” e (C) “pior” desempenho, baseado nos valores da MDAPE, dos animais de GII.

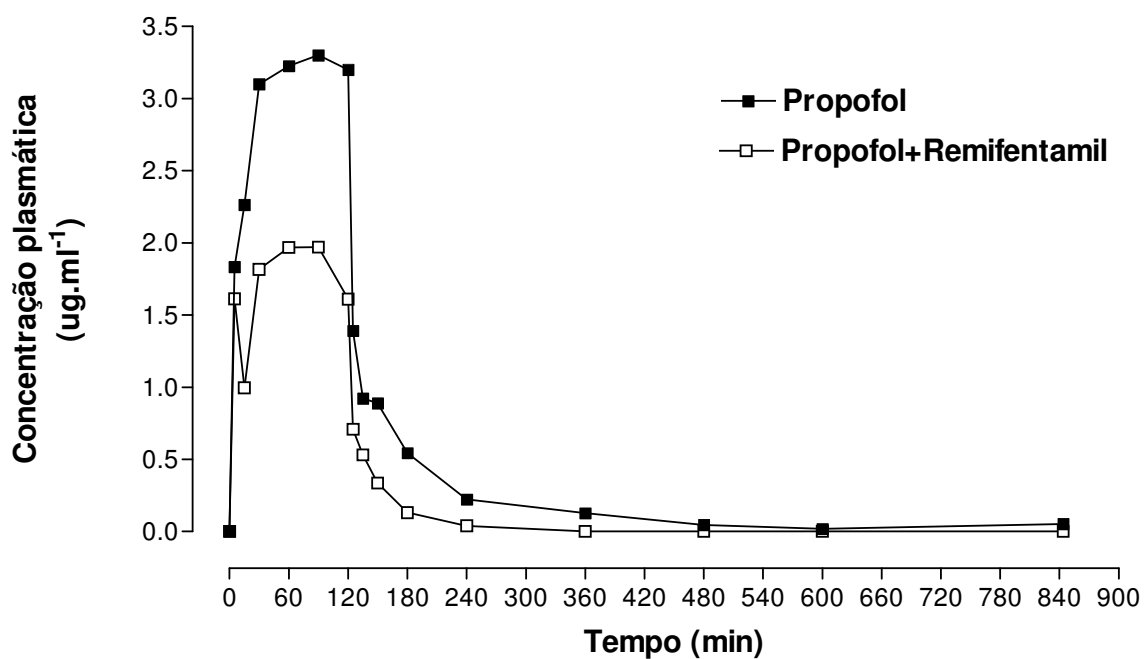


**Tabela 10.** Variáveis farmacocinéticas dos grupos estudados (média  $\pm$  desvio padrão).

| Variável  | n | Propofol            | Propofol+remifentanil |
|---|---|---------------------|-----------------------|
|   |   | Média $\pm$ DP      | Média $\pm$ DP        |
| $C_{ss}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )             | 6 | 3,27 $\pm$ 0,99     | 1,74 $\pm$ 1,09*      |
| CI ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) | 6 | 54,7 $\pm$ 14,7     | 43,4 $\pm$ 10,1*      |
| $V_{d\text{aparente}}$ ( $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ )  | 6 | 19,27 $\pm$ 9,74    | 2,71 $\pm$ 0,50*      |
| AUC ( $\text{min}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )   | 6 | 479,32 $\pm$ 152,19 | 241,65 $\pm$ 155,86*  |
| $t_{1/2\alpha}$ (min)                                     | 6 | 15,43 $\pm$ 7,94    | 7,43 $\pm$ 4,67*      |
| $t_{1/2\beta}$ (min)                                      | 6 | 199,01 $\pm$ 97,24  | 42,62 $\pm$ 5,04*     |
| $K_{e0}$ ( $\text{min}^{-1}$ )                            | 6 | 0,22 $\pm$ 0,12     | 0,99 $\pm$ 0,11*      |
| $t_{1/2K_e}$ (min)  | 6 | 3,15 $\pm$ 2,30     | 0,7 $\pm$ 0,08*       |

$C_{ss}$  -Concentração no estado de equilíbrio, CI – *Clearance*,  $V_{d\text{aparente}}$  – Volume de distribuição aparente, AUC- área sob a curva até o fim da infusão,  $t_{1/2\alpha}$  meia vida de eliminação alfa,  $t_{1/2\beta}$  meia vida de eliminação beta,  $K_{e0}$  – Constante de eliminação plasma-sítio efetor,  $t_{1/2K_e}$  meia vida de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor.

\* Diferença estatística  $p < 0,05$ .



**Figura 34.** Concentração plasmática de propofol média ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) durante 120 minutos de manutenção até 12 horas após o término da infusão, nos cães de GI e GII

## **7. DISCUSSÃO**

Diversos esquemas manuais ou automatizados têm sido propostos com a finalidade de manter a concentração sanguínea do fármaco constante durante a anestesia. Entretanto, os sistemas de infusão alvo-controlada (TCI) têm sido os mais recomendados, pois permitem uma realização mais adequada da estimativa destas concentrações, podendo alcançar a concentração-alvo desejada com maior rapidez e exatidão, quando comparado com aos métodos tradicionais utilizados (Kenny & Sutcliffe, 1996).

A tecnologia do programa Stanpump empregada, utiliza um modelo farmacocinético tricompartmental que controla o ritmo da infusão do fármaco, baseado em parâmetros farmacocinéticos incorporados ao programa da espécie a ser estudada.

Diversos parâmetros farmacocinéticos do propofol têm sido propostos, embora com grande divergência entre os autores. Segundo Shafer, (1993) essa variação se deve a fatores como: espécie, idade, técnica anestésica utilizada, tempo de duração da infusão, material analisado (sangue venoso ou arterial) entre outros. Utilizou-se neste estudo os parâmetros propostos por Beths et al. (2001). Esses autores desenvolveram um modelo final de constantes farmacocinéticas, a partir de várias referências de literatura.

### **FASE I**

Estudos prévios, no homem, avaliando a interação entre propofol e opióides, têm usado a resposta motora (resposta à incisão da pele ou movimentação do paciente), resposta autonômica, BIS ou outros sinais clínicos como indicativos para se avaliar a concentração plasmática ( $Cp_{50}$ ) em equilíbrio com o sítio efector

(biofase), capaz de prevenir a resposta motora em 50% dos pacientes submetidos a um estímulo nociceptivo (Smith et al., 1994; Vuyk et al., 1995).

Respeitando-se os mesmos pré-requisitos para a determinação da CAM, utilizou-se um estímulo nociceptivo supramáximo e uma resposta motora bem definida baseada no trabalho de Valverde et al. (2003), visto que a maioria dos estudos de CAM se baseia em trabalhos clássicos para classificar a resposta motora frente à estimulação nociceptiva.

Outro pré-requisito importante é o tempo necessário para que ocorra o equilíbrio entre os tecidos. Stuart et al. (2000) afirmaram, que o equilíbrio sangue-cérebro do propofol ocorre em 12 minutos no mínimo. Diante dessa evidência o intervalo entre os estímulos foi de 15 minutos.

O remifentanil foi o opióide de escolha, sendo administrado em uma taxa de infusão fixa, não havendo necessidade do uso de dose de *bolus* ou TCI devido ao seu perfil farmacocinético único. A dose de remifentanil empregada ( $0,3\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) foi uma dose intermediária à duas doses avaliadas por Gimenez (2005), que observou que as doses  $0,25$  e  $0,5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  obtiveram melhor efeito analgésico, sem comprometer de forma significativa os parâmetros cardiovasculares.

Beths et al. (2001), observaram concentrações plasmáticas alvo de propofol para a indução variando de 3 a  $15\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  em cães que receberam medicação pré-anestésica (MPA). Segundo Musk et al. (2005) a  $\text{Cp}_{50\text{calculada}}$  de  $3,5\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  em cães com MPA (acepromazina e metadona) foi suficiente para a indução e isenta de efeitos adversos.

A  $\text{Cp}_{50\text{calculada}}$  observada para perda dos reflexos protetores e permitir a intubação orotraqueal foi de  $5,9 \pm 0,5\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e  $6,1 \pm 0,3\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  nos grupos GI e GII respectivamente (Tabela 1). Não houve diferença estatística entre os grupos, uma

vez que a infusão de remifentanil iniciou-se somente após a indução. Como não foi utilizada medicação pré-anestésica observou-se concentrações superiores as encontrada por Musk et al. (2005).

A  $Cp_{50}$  calculada motora de propofol (obtida através da resposta motora) mostrou diferença entre os grupos, nos animais anestesiados somente com propofol (GI) foi de  $2,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$  e na associação propofol e remifentanil (GII) foi  $0,9 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , demonstrando que o remifentanil na dose de  $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  reduziu em 56,74% a  $Cp_{50}$  calculada motora de propofol (Tabela 25 – Apêndice I), da mesma forma que Vuyk et al. (1996), Smith et al. (1994) e Drover et al. (2004) que relataram uma redução de até 63% na concentração plasmática de propofol com o uso de opióides.

As associações de fentanil ou alfentanil com propofol são sinérgicas e sugerem importante interação farmacodinâmica da associação, na resposta do paciente a determinado estímulo. O aumento na dose de opióides resulta em menor concentração de propofol requerido para se manter um nível satisfatório de anestesia (Smith et al., 1994 ; Vuyk et al., 1995; Kazama et al., 1997).

## **FASE II**

### **Avaliação farmacodinâmica**

Houve redução significativa da frequência cardíaca durante a anestesia nos dois grupos estudados em relação ao momento basal. A ocorrência de bradicardia pode estar ligada a uma menor sensibilidade barorreflexa por inibição da atividade simpática (Ebert et al., 1992; Manarino, 2002). A função do barorreflexo é importante para o controle da estabilidade cardiovascular. No homem concentrações plasmáticas de propofol acima de  $5 \mu\text{g.mL}^{-1}$  inibem esse reflexo. Essa inibição pode se manter mesmo após o término da infusão (Sato et al., 2005).

Em GII a redução da FC foi mais evidente e estatisticamente significativa, podendo ser explicada pela adição do remifentanil (Tabela 2). Os opióides possuem alta afinidade a receptores do tipo  $\mu$  e exercem efeitos significativos sobre o sistema cardiovascular. A maioria dos opióides reduz a frequência cardíaca por meio de um mecanismo central, a ligação do opióide aos receptores do bulbo estimula o sistema vagal, levando a bradicardia fato este observado por Fukuda em 2005. Estes efeitos cronotrópicos negativos são influenciados pela dose e pela velocidade de administração (James et al., 1992).

A PAS não apresentou diferença entre os grupos, e nem entre os momentos, os resultados de PAM e de PAD foram semelhantes, com uma pequena redução logo após a indução, mantendo-se constante durante toda a manutenção anestésica (Tabela 3). A redução da pressão ocorrida durante as anestésias com propofol, está relacionada a uma associação de fatores: redução do débito cardíaco, vasodilatação periférica, inibição da atividade barorreflexa e depressão direta sobre o miocárdio (Robertson et al., 1992; Hoka et al., 1998; Manarino, 2002).

Apesar da bradicardia evidente em GII, não houve comprometimento significativo da pressão arterial média mantendo-se sempre acima de 70 mmHg, provavelmente devido ao aumento da resistência vascular sistêmica compensatória.

Por outro lado, o DC e IC apresentaram uma redução significativa nos dois grupos em relação ao valor basal, sendo mais acentuada em GII. Esses resultados devem-se a uma associação de efeitos dos fármacos utilizados. Sabe-se que o propofol promove uma redução dose-dependente do débito e índices cardíacos por sua atividade inotrópica negativa direta (Reves et al., 2005), e pela redução na pré-carga por efeito venodilatador direto (Goodchild & Serraro, 1989), e o remifentanil,

causa bradicardia significativa, resultando em maior redução do DC e IC. (Chanavaz et al., 2005) (Figuras 2 e 3 e Tabela 2).

O aumento no IRVS e IRVP pode ser explicado como um mecanismo compensatório para minimizar a depressão cardiovascular causada tanto pelo propofol, quanto pelo remifentanil e também pela associação deles. Como a redução do DC, IC, FC foi maior no grupo II, justifica os valores significativamente superiores de IRVS e IRVP em GII (Tabelas 2 e 4).

O propofol leva a uma diminuição do volume sistólico (VS - pré-carga x contratilidade/pós-carga) devido à redução da pré-carga (Sear et al., 1994; Nakaigawa et al., 1995). Por outro lado a bradicardia leva a um maior período de enchimento diastólico, resultando em aumento da pré-carga e também da pós-carga como resultado de uma tensão maior de parede (Lei de Laplace). A pós-carga também é dependente RVS, como visto anteriormente o IRVS está aumentado, portanto são dois fatores contribuindo diretamente ao aumento da pós-carga.

Observou-se uma pequena redução do índice sistólico (IS) em relação ao valor basal, sendo significativo apenas em GI (Tabela 2 e Figura 4). Esses resultados sugerem que esta redução no grupo I foi devido à redução na pré-carga (efeito vasodilatador do propofol), já no grupo II, como houve aumento da pré-carga e da pós-carga, sugere-se que a redução do VS e IS pode ter sido ocasionada por um efeito inotrópico negativo, apesar de diversos estudos afirmarem que os opióides exercem pouca influência sobre a força de contração no miocárdio (Arndt et al., 1984; Hamm et al., 1983; Ilkiw et al., 1993), entretanto esse efeito pode ter sido potencializado com o uso da associação remifentanil e propofol.

Os valores encontrados da PVC e da POAP foram significativamente superiores nos animais de GII e como essas variáveis são medidas da pré-carga

cardíaca (Keegan & Greene, 1993) este aumento pode se dever ao aumento da pré-carga como resultado do aumento do retorno venoso pelo maior período de enchimento diastólico causado pela redução significativa da FC (Tabelas 3 e 4 e Figuras 6 e 11).

Por outro lado outros estudos acreditam que o efeito dos opióides no sistema cardiovascular é uma ativação simpática central levando a um aumento na liberação de noraepinefrina de terminações nervosas e redução na recaptação deste neurotransmissor (Montel & Starke, 1973; Rorie et al., 1981; Fukuda, 2005), entretanto segundo Stanley et al. (1980) e Sebel et al. (1981) o fentanil não alterou a concentração de catecolaminas plasmáticas.

A noraepinefrina tem um efeito predominantemente alfa-1, sendo esperado um aumento na resistência vascular pulmonar e sistêmica como observado em GII, entretanto o aumento da pressão arterial e da  $PAP_{media}$  não foram observados (Tabela 3 e 4), pois além do DC estar reduzido em função da bradicardia, os efeitos em receptores alfa-1 podem ter sido anulados devido ao propofol, que possui um efeito vasodilatador, como confirmam os achados de Goodchild & Serraro (1989) e Hammarén & Hynynem (1995) que afirmaram que o propofol é capaz de produzir depressão da  $PAP_{med}$  de forma dose dependente. Os valores de  $PAP_{med}$  diminuíram nos dois grupos em relação ao valor basal, esta redução foi mais evidente em GI visto que é um efeito dose-dependente e a concentração de propofol neste grupo foi superior a GII.

Além do propofol, o remifentanil, assim como outros fármacos opióides com grande afinidade a receptores  $\mu$ , produzem depressão respiratória significativa, sendo este efeito dose-dependente (Glass et al., 1999).



Devido ao grau de depressão respiratória causada pelos fármacos utilizados, instituiu-se a ventilação controlada para se obter uma manutenção ventilatória adequada, através do fornecimento de oxigênio a 100%, com o objetivo de manter a  $ETCO_2$  entre 35 e 45mmHg (Tabelas 41 a 43 – Apêndice II), da mesma forma Weaver & Raptopoulos, (1990) e Aguiar et al. (2001) indicaram o uso de suplementação de oxigênio na anestesia com propofol, devido ao grau de depressão respiratória que o fármaco provoca. Os valores de pH e  $PaCO_2$  não apresentaram nenhuma diferença estatística (Tabela 5), mostrando que a ventilação foi eficiente.

Os parâmetros hemogasométricos:  $HCO_3$ , DB, K, não apresentaram nenhuma diferença estatística (Tabelas 46 a 48 – Apêndice II).

A temperatura do sangue foi avaliada através do termistor do cateter de Swan-Ganz e observou-se uma pequena redução logo após a indução, porém sem diferença estatística e sem importância clínica. Essa pequena redução pode ser explicada pelo efeito inibidor da termorregulação central e efeito vasodilatador periférico do propofol (Thurmon et al., 1996). O uso de solução gelada (0°C) para mensuração do débito cardíaco também pode ter contribuído para essa redução da temperatura. A manutenção da temperatura dentro dos valores de normalidade não seria possível sem a utilização do insuflador de ar aquecido.

O BIS está relacionado com o componente hipnótico da anestesia e indica o potencial de despertar, sem prever movimentos dos pacientes ou resposta hemodinâmica à estimulação dolorosa.

Na primeira fase deste estudo, o BIS foi observado antes e após o estímulo nociceptivo. Apesar de não ser o objetivo, observou-se que nos dois grupos estudados, os valores de BIS após o estímulo nociceptivo foram sempre superiores aos valores anteriores à estimulação (Tabelas 11 a 22 – Apêndice I).

Durante a anestesia, a estimulação nociceptiva pode desencadear o despertar de um estado hipnótico e proporcionar aumento significativo do BIS (March & Muir, 2005). Como se determinou a  $Cp_{50}$  calculada motora de propofol na primeira fase, os animais se encontravam em plano superficial, contribuindo para o aumento da atividade eletromiográfica nos momentos de estimulação nociceptiva, efeito este também observado por Messner et al. (2003), onde as alterações do BIS em indivíduos em plano superficial de anestesia podem ser influenciadas pela atividade eletromiográfica.

Artefatos produzidos por aparelhos (eletrocautérios, eletroestimuladores) ou por aumento da atividade mioelétrica (contrações musculares, movimentação dos eletrodos) podem interferir no sinal do BIS. Frequentemente esses artefatos são atenuados pelo filtro do monitor (Greif et al., 2002), porém algumas frequências podem não ser removidas interferindo no valor real do BIS e mostrando valores mais altos, sendo que este aumento não está relacionado com a perda do estado hipnótico (Johansen & Sebel, 2000).

Na segunda fase do experimento não foi utilizado o eletro-estimulador, porém o animal 2 apresentou, logo após a indução, tremores musculares e hipertonia de membros anteriores chegando até a apresentar opistótomo, efeitos estes devido ao uso de propofol e muito semelhantes aos relatados por Davies, (1991). Segundo esse autor, esses efeitos podem acontecer na indução, durante toda a manutenção, ou apenas na fase de recuperação anestésica. Neste estudo, estes efeitos foram observados durante toda a manutenção da anestesia, interferindo significativamente na eletromiografia, e conseqüentemente, nos valores de BIS, justificando os resultados mais elevados desta variável quando comparados

aos animais que apresentaram uma atividade eletromiográfica baixa (Tabelas 49 e 50 - Apêndice II).

O uso de bloqueadores neuromusculares em pacientes levemente sedados reduz substancialmente o valor de BIS (Greif et al., 2002), porém em pacientes em anestesia profunda esse efeito não foi evidenciado uma vez que o uso nestas circunstâncias não resultou em alterações significativas nos valores de BIS (Greif et al., 2002; Dahaba et al., 2004).

Observou-se uma forte correlação entre eletromiografia e BIS independente do tratamento. Os valores do coeficiente de correlação encontrados foram:  $r = 0,967$  (GI) e  $r = 0,963$  (GII) (Figura 21). Segundo Doria (2000), o coeficiente de correlação é um número puro, usado para classificar a correlação em perfeita ( $=1$ ), forte ( $>0,75$ ), média ( $>0,5$ ), fraca ( $<0,5$ ) e inexistente ( $=0$ ), lembrando-se que, na natureza não existem correlações perfeitas.

Os resultados observados sugerem que o remifentanil potencializou os efeitos do propofol e, devido a seu uso, obteve-se um estado hipnótico com valores de BIS mais elevados com menor concentração de propofol (Tabela 6, Figuras 18 e 19). A adição de opióides resulta em perda da consciência com valores mais elevados de BIS, demonstrando que o opióide não “responde” pelo componente hipnótico da anestesia (Glass et al., 1997; Mi et al., 1999), fato análogo ao observado por Carvalho (2000), que notou que quando se aumentou a dose de sufentanil era necessário menos propofol para se manter o mesmo plano anestésico, resultando em valores mais elevados de BIS.

No homem Kearse et al. (1994) e Glass et al. (1997a) relataram uma boa correlação entre os níveis de consciência, BIS e a concentração sanguínea de propofol.

De acordo com os resultados obtidos (Figura 22), observou-se que houve uma forte correlação entre BIS e  $C_{p_{medida}}$  de propofol, independente do tratamento, com valores de  $r = -0,955$  (GI) e  $r = -0,910$  (GII). A inclinação negativa da reta significa que à medida que a concentração plasmática de propofol diminuiu, os valores de BIS aumentaram.

Reid & Nolan (1992); Estivalet et al. (2002), estudaram o efeito cumulativo do propofol e notaram que este é dose-dependente e evidente em infusões acima de 60 minutos, devido ao acúmulo do fármaco nos tecidos periféricos menos vascularizados, prolongando assim o período de recuperação. Esse efeito também foi observado por Mannarino (2005), que utilizando altas taxas de infusão durante 60 minutos obteve um longo período de recuperação, sendo que como alternativa para se evitar esse efeito cumulativo dos fármacos, utilizam-se taxas de infusões variadas ou TCI (Glass et al., 2005).

Apesar do propofol apresentar uma meia-vida terminal ( $t_{1/2\gamma}$ ) extremamente elevada devido à recirculação do fármaco mobilizado de compartimentos de alta afinidade (gordura), a concentração plasmática não é suficiente para produzir um efeito clínico e retardar o período de recuperação (Shafer & Stanski, 1991). Neste estudo observou que após o término da infusão a concentração plasmática de propofol diminuiu consideravelmente para valores abaixo de  $1,0\mu\text{g.mL}^{-1}$ . Estas concentrações não produziram efeito clínico e proporcionaram uma recuperação rápida, tranqüila e isenta de efeitos adversos (Tabela 7 e Figura 23).

### **Avaliação farmacocinética**

Um estudo multicêntrico realizado por Schüttler & Ihmsen (2000), de avaliação das variáveis farmacocinéticas nos programas de infusão alvo-controlada

de propofol, revelou que a inclusão das variáveis peso e idade melhoram significativamente a performance dos resultados. A análise das variáveis demográficas de peso e superfície corporal (Tabela 54 - Apêndice III) demonstrou que não houve diferença estatística entre os grupos confirmando uma homogeneidade entre os pacientes. Buscou-se selecionar animais com pouca variabilidade de peso corpóreo, para minimizar o efeito desta variável sobre o perfil farmacocinético.

A raça também é uma variável de grande relevância para qualquer estudo farmacocinético. Beths et al. (2001) encontraram valores diferentes da performance do sistema nos grupos de diferentes raças.

Para a realização do presente estudo não havia disponibilidade de animais de raça definida, portanto todo o estudo foi realizado com animais SRD, mesmo sabendo da importância das diferenças interindividuais.

Dentre os sistemas de infusão contínua, a TCI tem sido o mais recomendado, pois é o sistema que permite realizar a melhor estimativa das concentrações sanguíneas do fármaco, além de alcançar a concentração-alvo desejada com maior rapidez e exatidão do que os métodos tradicionais utilizados (Kenny, 1996).

Os índices de desempenho do sistema encontrados foram: MDPE de 16,3% (GI) e 6,8% (GII) (Tabela 9). Os valores positivos da MDPE indicam a tendência da concentração plasmática medida de propofol ser maior do que a concentração calculada pelo programa, ou seja, uma subestimação da concentração plasmática medida de propofol (Li et al., 2005; Wietash et al., 2006). A subestimação da concentração plasmática medida também é descrita no homem (Bailey et al., 1996; Coetzee et al., 1995; Vuyk et al., 1995).

Segundo Swinhoe et al. (1998) a performance de erro tende a ser maior e positiva após a indução ou após um aumento na concentração de propofol, e torna-se negativa após a redução da mesma. Este efeito também foi observado neste estudo, independente do tratamento utilizado, como mostram os valores individuais – PE (Figuras 24 e 25), e valores medianos – MDPE (Figuras 26 e 27).

Embora a MDPE foi positiva, observaram-se valores individuais de PE negativos mesmo em altas concentrações (valores próximos de  $3\mu\text{g.mL}^{-1}$ ), sugerindo que o registro dos dados do computador e a colheita de amostra não foi exatamente no mesmo instante (Figuras 28 e 29).

Por outro lado Beths et al. (2001), utilizando os mesmos parâmetros farmacocinéticos, encontrou valores negativos da MDPE (-12,47%) no grupo de cães da raça Greyhound, e valores positivos da MDPE (1,56%), no grupo SRD demonstrando uma variabilidade entre os indivíduos.

Os valores da MDAPE foram 32,1% e 36,5% para GI e GII, respectivamente (Tabela 9). Segundo Coetzee et al. (1995) valores próximos de 30% são satisfatórios, demonstrando uma precisão bastante aceitável de utilização do sistema farmacocinético e dos parâmetros selecionados para este estudo.

A análise de regressão linear entre a concentração plasmática de propofol medida e a calculada, determinou uma forte correlação  $r = 0,82$  em GI e média  $r = 0,65$  em GII, como mostram os diagramas de dispersão das variáveis (Figuras 30 e 31).

O coeficiente de determinação ( $R^2$ ) mostra a variação explicada pelo modelo (linear). Os valores de  $R^2$  encontrados para GI e GII foram de 0,67 e 0,43 respectivamente, mostrando que o modelo não está sendo bem explicado e que a

equação da reta não tem acurácia em predizer os valores de y baseados nos valores de x (Doria,2000).

As Figuras 32 e 33 mostram os resultados obtidos do melhor, do médio e do pior desempenho do sistema de cada grupo. Observou-se que durante a manutenção anestésica, as diferenças entre as concentrações medidas e as calculadas foram maiores do que após o término da infusão. Também é possível notar que o paciente 3 apresentou desempenhos diferentes em relação aos grupos. Em GI este paciente teve o pior desempenho (MDAPE 62,5%) e em GII foi o melhor desempenho (MDAPE 11,7%) demonstrando que a associação, propofol e remifentanil, interferiu na farmacocinética do propofol provavelmente devido aos efeitos hemodinâmicos.

As interações farmacocinéticas entre os agentes intravenosos são decorrentes de alterações na distribuição e eliminação de cada fármaco. Essas alterações geralmente são ocasionadas por mudanças hemodinâmicas ocorridas durante o procedimento anestésico, alterações na ligação protéica, ou alterações do metabolismo causado pela indução ou inibição enzimática (Vuyk ,1998).

Os resultados das variáveis farmacocinéticas (Tabela 10) mostram valores do *clearance* de  $54,7\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  (GI), valor muito próximo aos encontrados na literatura para a espécie canina. Nolan & Reid (1993), relataram um *clearance* de  $50\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  após uma hora de infusão contínua de propofol.

Estudos prévios em cães observaram um alto *clearance* metabólico  $58,6\text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , que excede o fluxo sanguíneo hepático, sendo um forte argumento de que ocorre também metabolismo extra-hepático. Em GII houve uma redução significativa do *clearance* ( $43,4\text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ), provavelmente devido aos efeitos

hemodinâmicos mais acentuados da associação com conseqüente redução do DC e fluxo sanguíneo hepático (Li et al., 2005).

O volume de distribuição (Vd) é a medida do espaço aparente para conter um fármaco (Langley et al., 1988; Wilkinson, 2001) e relaciona a quantidade deste com a concentração plasmática. O Vd não se refere a um volume fisiológico identificável, mas meramente ao volume líquido que seria necessário para conter o fármaco na mesma concentração que no plasma (Youngs & Shafer, 1996). Portanto, este volume reflete a extensão na qual o fármaco está presente no sistema extravascular e pode variar amplamente, dependendo do grau relativo de ligação às proteínas plasmáticas e teciduais, do coeficiente de partição do fármaco, assim como a idade, sexo, estado físico e presença de alguma patologia (Batlouni, 1999).

Cockshott et al. (1992), relataram que o uso de fentanil e halotano durante a anestesia com propofol alterava a distribuição e a eliminação do mesmo. Os volumes de distribuição do propofol foram significativamente menores em todos os pacientes tratados com fentanil ou halotano. Embora o efeito do remifentanil sobre o Vd ainda não ter sido relatado, observou-se também uma redução significativa do Vd nos animais que receberam remifentanil.

A meia-vida de distribuição rápida ( $t_{1/2\alpha}$ ) é caracterizada pelo decréscimo rápido na concentração plasmática de propofol após o término da infusão (Tabela 10 e Figura 34), sendo resultante tanto da redistribuição do fármaco entre os tecidos quanto do *clearance* metabólico. Durante a TCI esses dois fatores são compensados para tentar manter estável a concentração de propofol no plasma (Youngs & Shafer, 1996).

A redistribuição inicial de propofol parece ter grande relação com a recuperação da consciência após o término da anestesia. Concentrações



plasmáticas de propofol variando entre 0,74 e 1,66 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  são normalmente encontradas no momento da recuperação da consciência no homem após infusão contínua (Gepts et al., 1987). É muito subjetivo avaliar o grau de consciência em cães, neste estudo considerou-se “o estado de recuperação da consciência” como a capacidade de sustentação da cabeça, sendo que as concentrações plasmáticas de propofol obtidas foram 0,92 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $\pm 0,46$ ) em GI e 0,64  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  ( $\pm 0,44$ ) em GII, correspondendo a 14,2 ( $\pm 8,8$ ) e 8,7 ( $\pm 2,1$ ) minutos após o término da infusão para GI e GII respectivamente (Tabela 7). Estes valores são muito próximos aos da  $t_{1/2\alpha}$  (Tabela 10).

A meia-vida de distribuição lenta, também denominada meia-vida de eliminação ( $t_{1/2\beta}$ ), é um parâmetro farmacocinético freqüentemente utilizado na clínica e representa o tempo que o organismo leva para remover a metade do fármaco administrado, do sangue e dos tecidos (Riviere et al., 1988; Wilkinson, 2001), sendo facilmente determinada pelo modelo tricompartmental, a  $t_{1/2\beta}$  é o parâmetro de eliminação inversamente proporcional á depuração. Á medida que o *clearance* plasmático diminui, devido a um processo patológico, por exemplo, seria esperado que a meia-vida aumentasse, contudo, essa relação não é recíproca e só é válida se não houver nenhum fator que altere o volume distribuição (Barbosa, 2004). Como foi observado em GII, apesar da redução significativa do *clearance*, a  $t_{1/2\beta}$  também diminuiu, provavelmente devido a redução significativa no volume de distribuição.

Os valores obtidos para  $t_{1/2\beta}$  em GI (199,01 $\pm$ 97,24 minutos) e GII (42,63 $\pm$ 5,04 minutos) foram inferiores quando comparados aos valores de referência para cães em infusões contínuas acima de uma hora (486,2 $\pm$ 138,1 minutos) (Hall et

al., 1994). Este efeito pode ser atribuído as menores concentrações de propofol administradas.

O *clearance* é a variável mais importante usada para definir a eliminação de um fármaco do organismo pelos mecanismos hepático, renal, respiratório entre outros (Schwinn & Shafer, 2000).

A  $K_{e0}$  é a variável que determina a velocidade na qual o propofol é transferido do plasma para o compartimento de ação (Youngs & Shafer, 1996). Com base nesta variável a bomba de infusão pode calcular quanto tempo deverá transcorrer para que a concentração plasmática seja a mesma do local de ação.

A meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o sítio efetor ( $t_{1/2} K_{e0}$ ) é o tempo que leva para metade deste equilíbrio ocorrer. A  $t_{1/2} K_{e0}$  do propofol observadas foram 3,15 ( $\pm 2,30$ ) e 0,7 (0,08) minutos em GI e GII respectivamente, dados estes não encontrados na literatura ao alcance para o cão. No homem a  $t_{1/2} K_{e0}$  de propofol é de ( $2,9 \pm 2,0$ ) minutos (Youngs & Shafer, 1996).

O equilíbrio entre a concentração plasmática e a concentração dentro do local de ação (Histerese) é dado pela fórmula:  $[t_{1/2} K_{e0} \times 4,32]$ , substituindo o valor encontrado (3,15 minutos) na fórmula, encontrou-se uma histerese de 13,6 minutos. Esse resultado mostra que o período entre os estímulos na primeira fase do experimento (15 minutos) foi suficiente para que ocorresse o equilíbrio entre os tecidos como pré-requisito para a determinação da  $Cp_{50\text{calculada}}$  motora.

Diante dos resultados obtidos ficou evidente que houve uma variação nos parâmetros farmacocinéticos e nos índices de avaliação da performance do sistema. Além da interação entre os agentes, há relatos de que o propofol pode interferir na sua própria farmacocinética dependendo do grau de comprometimento hemodinâmico (Vuyk et al., 1995; Coetzee et al., 1995).

Nenhum modelo farmacocinético existente fornece com acurácia a predição do perfil medido. O sistema TCI fornece, entretanto, uma estimativa do valor, não o valor real. Com o desenvolvimento de novos programas farmacocinéticos, e estudos mais sólidos para a obtenção de parâmetros mais precisos essas variações possivelmente tenderão a diminuir.

## 8. CONCLUSÕES

- A técnica de infusão alvo-controlada de propofol, utilizando o programa farmacocinético STANPUMP com os parâmetros propostos por Beths et al. (2001) é viável para a espécie canina.
- A associação do remifentanil, na dose empregada, com infusão alvo-controlada de propofol, demonstrou que houve sinergismo proporcionando redução substancial no consumo de propofol.
- As alterações hemodinâmicas observadas indicam que houve um comprometimento significativo do sistema cardiovascular e o uso da associação propofol e remifentanil requer um maior cuidado, devido às possíveis alterações hemodinâmicas apresentadas.
- A infusão alvo-controlada de propofol possibilitou o controle do nível de hipnose desejado, com possibilidade de alteração da concentração plasmática calculada de forma rápida e fácil, possibilitando ainda uma recuperação previsível e sem efeitos adversos, fatos que fazem com que a TCI tenha um futuro promissor na Anestesiologia Veterinária.

## **9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Aguiar AJ, Luna SPL, Oliva VNLS, Eugênio FR, Castro GB. Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. *Vet Anaesth Analg.* 2001; 28: 220.

Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. *Vet Res Comun.* 2000; 24: 361-70.

Arndt J, Mikat M, Parasher C. Fentanil's analgesic, respiratory and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology.* 1984; 61:355-61.

Bailey JM. A technique for approximately maintaining constant plasma level of intravenous drugs. *Anesthesiology.* 1993; 78: 116-23.

Bailey JM, Mora CT, Shafer SL. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. *Anesthesiology.* 1996; 84: 1288-97.

Bailey PL, Stanley TH. Narcotic intravenous anesthetic. In: Miller RD, *Anesthesia.* 6<sup>ed</sup>. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.291-388.

Bajpai L, Varshney M, Seubert CN. A new method for the quantification of propofol in human plasma: efficient solid-phase extraction and liquid chromatography /APCI-triple quadrupole mass spectrometry detection. *J Chromatography B.* 2004; 810:291-96.

Barbosa RAG. Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica do propofol em pacientes submetidos à revascularização do miocárdio, com ou sem utilização de circulação extracorpórea. [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina de São Paulo, Universidade de São Paulo; 2004.

Beths T, Glen JB, Reid J, Monteiro AM, Nolan AM. 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.* 2001; 148:198-203.

Blouin RT, Conard PF, Gross JB. Time course of ventilatory depression following induction doses of propofol and thiopental. *Anesthesiology.* 1991; 75: 940-4.

Brockman C, Raasch W, Bastian C. Endocrine stress parameters during tiva with remifentanil or sufentanil. *Anesthesiol Intensivmed.* 2000; 11: 685-91.

- Burkle H, Dunbar S, Aken HV. Remifentanil: a novel, short-acting, u-opioid. *Anesth Analg.* 1996; 83: 646-51.
- Calderón E, Pernia A, De Antonio P, Calderon-Pla E, Torres LM et al. A comparison of two constant-dose continuous infusions of remifentanil for severe postoperative pain. *Anesth Analg.* 2001; 92: 715-9.
- Cameron AE. Opisthotonis again. *Anaesthesia.* 1987; 42: 1124.
- Camu F, Lauwers M, Vanlersberghe C. Anestesia venosa total. In: White PF. *Tratado de anestesia venosa.* Porto Alegre: Artmed; 1996. p. 370-81.
- Carvalho WA. Avaliação de um modelo farmacocinético para infusão alvo-controlada de propofol e das respostas hemodinâmica, endócrina e do índice bispectral à indução e intubação. [Tese] Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2000.
- Cassidy MK, Houston BJ. In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. *Drug Metab Dispos.* 1984; 12: 619-24.
- Chanavaz C, Tirel O, Wodey E, Bansard JY, Senhadji L, Robert JC, Ecoffey C. Haemodynamic effects of remifentanil in children with and without intravenous atropine. *Br J Anaesth.* 2005; 94(1):74-79.
- Cockshott ID, Douglas EJ, Plummer GF, Simons PJ. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals. *Xenobiotica.* 1992; 22: 369-75.
- Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusion of propofol. Assessment of three parameter sets. *Anesthesiology.* 1995;82:1328-45.
- Dahaba AA, Mattweber M, Fuchs A, Zenz W, Rehak PH, List WF, Metzler H. The effect of different stages of neuromuscular block on the bispectral index and bispectral index-xp under remifentanil/propofol anesthesia. *Anaesth Analg.* 2004; 99:781-87.
- Davies C. Excitatory phenomena following the use of propofol in dogs. *J Vet Anaesth.* 1991; 18: 48-51.
- Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragem RJ, Connors PM Librojo ES et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg.* 1995; 81: 619-23.

Dixon J, Roberts FL, Tackley RM. Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth.* 1990; 64: 142-47.

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

Drover DR, Litalien C, Wellis V, Shafer SL, Hammer GB. Determination of the pharmacodynamic interaction of propofol and remifentanil during esophagogastroduodenoscopy in children. *Anesthesiology.* 2004;100:1382-6.

Ebert TJ, Muzi M, Berins R et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology.* 1992; 76: 725-33.

Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 1993; 79: 881-92.

Egan TD. Anestesia venosa total. In: White PF. *Tratado de anestesia venosa.* Porto Alegre: Artmed; 1996. p. 505-12.

Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 29: 80-94.

Estivalet FF, Bagatini A, Gomes CR. Remifentanil associado ao propofol ou sevofluorano para a colecistectomia videolaparoscópica. Estudo comparativo. *Rev Bras Anesthesiol.* 2002;52:385-93.

Fisher DM. Research Design and Statistics in Anesthesia. In: Miller RD. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000 v. 1, chap. 21, p. 753-92.

Fukuda K. Intravenous opioid anesthetics In: Miller RD. *Anesthesia.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.379-438.

Gibbs FA, Gibbs EL, Lenox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med.* 1937;60:154-66.

Gimenes, A.M. Efeitos cardiorespiratórios e analgésico da anestesia intravenosa contínua com propofol e remifentanil em cães após medicação pré-anestésica com acepromazina. Botucatu, 2005. 104p Dissertação de mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

Glass PSA, Bloom M, Kerase L, Rosow C, Sebel P, Mamberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997a; 86: 1430-1.

Glass PSA, Glen JB, Kenny GNC, Schüttler J, Shafer SL. Nomenclature for computer-assisted infusion devices. *Anesthesiology*. 1997; 86: 836-47.

Glass PSA, Shafer SL, Reves J. Intravenous drug delivery systems. In: Miller RD. *Anesthesia*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.439-80.

Glass PSA, Hardman D, Kamyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg*. 1993; 77: 1031-40.

Glass SA, Gan TJ, Howell SA. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg*. 1999; 89, suppl. 4: 7-14.

Glen JB. The development of "Diprifusor": a TCI system for propofol. *Anaesthesia*. 1998; 53: 13-21.

Goodchild CS, Serraro JM. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. *Br J Anaesth*. 1989; 63: 87-92.

Gray JM, Kenny GN. Development of the "Diprifusor" TCI systems. *Anaesthesia*. 1998; 53: 22-7.

Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, Laciny S, Rajek A, Caldwell JE, Sessler DI. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 2002; 94:604-8.

Grounds RM, Twigley AJ, Carli F, Whitwam JG, Morgan M. The haemodynamics effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and propofol. *Anaesthesia*. 1985; 40: 735-40.

Gustafsson LL, Ebling WF, Osaki E, Harapat S, Stanski DR, Shafer SL. Plasma concentration clamping in the rat using a computer controlled infusion pump. *Pharm Res*. 1992; 9: 800-7.

Hales TG, Lambert II. The action of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurons. *Br J Pharmacol*. 1991; 104: 619-28.



Hall LW, Lagerweij E, Nolan AM, Sear JW. Effect of medetomidine on the pharmacokinetics of propofol in dogs. *Am J Vet Res.* 1994; 55: 116-8.

Hamm D, Freedman B, Pellom G, Everson C, Knox J, Wechsler A, Christian C. The effect of fentanyl on left ventricular function. *Anesthesiology.* 1983; 59: A37.

Hammarén E, Hynynen M. Haemodynamic effects of propofol infusion for sedation after coronary artery surgery. *Br J Anaesth.* 1995; 75: 47-50.

Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Propofol activates GABA<sub>A</sub> receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology.* 1993; 79: 781-88.

Hoka S, Yamamura K, Takenaka T. Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. *Anesthesiology.* 1998; 89: 1495-500.

Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil and dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 281: 226-32.

Hudson RJ, Stanski D, Lawrence J, Saidman Meathe E. A model for studying depth of anesthesia and acute tolerance to thiopental. *Anesthesiology.* 1983; 59: 301-8.

Hughs MA, Glass PS, Jacobs Jr A. Context-sensitive half time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology.* 1992; 76: 334-41.

Ilkiw JE, Pascoe PT, Haskins SC, Patz JD, Jaffe R. The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Can J Vet Res.* 1993; 57: 248-53.

Jacobs JR, Williams EA. Algorithm to control "effect compartment" drug concentration in pharmacokinetic model-driven drug delivery. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1993; 40: 993-9.

James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992; 263: 84-91.

Johansen W, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology.* 2000; 93: 1336-44.

- Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, et al. Measured context-sensitive half-time of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology*. 1995; 83: 968-75.
- Kay B, Rolly G. ICI 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1977; 28: 303-16.
- Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology*. 1997; 87:213-27.
- Kearse LA, Manberg P, Debros F, Chamoun N, Sinai V. Bispectral analysis of the electroencephalogram during induction of anesthesia may predict hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994; 90:194-200.
- Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P, Dershwitz M, Denman W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology*. 1998; 88: 25-34.
- Keegan RD, Greene AS. Cardiovascular effects of a continuous two-hour propofol infusion in dog comparison with isoflurane anaesthesia. *Vet Surg*. 1993; 22 (6): 537-43.
- Kenny GNC, Sutcliffe N. Perspectiva européia. In: White PF. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed; 1996. p. 513-21.
- Kodaka M, Okamoto Y, Koyama K, Miiyao H. Predicted values of propofol EC50 and sevoflurane concentration for insertion of laryngeal mask Classic and ProSeal. *Br J Anaesth*. 2004; 92:242-5.
- Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartiment accumulation. *Eur J Pharmacol*. 1968; 4: 317-24.
- Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology*. 1996; 85 (4): 721-28.
- Langley MS, Heel RC. Propofol. A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Use as an Intravenous Anaesthetic Drugs. 1988; 35: 334-72.
- Lemmaens HJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for opioids in balanced anaesthesia. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29(4): 231-42.

- Li Yu-hong, Xu Jian-hong, Yang Jian-jun, Tian Jie, Xu Jian-guo. Predictive performance of “Diprifusor” TCI system in patients during upper abdominal surgery under propofol/fentanyl anesthesia. *JZUS*; 2005;6B(1):43-8.
- López HS, Gallardo NP, Izquierdo P, Medina JAC. Anestesia general con propofol en perros mediante infusión continua. *Exp Clín Vet*. 1994; 25:199-205.
- Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effect of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on sedation, hypnosis and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Eur J Anaesth*. 2000; 17: 82.
- Mannarino R. Determinação da taxa de infusão mínima de propofol e propofol associado a lidocaína em cães (*Cannis familiaris*). [Dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2002.
- Mannarino R. Determinação das taxas de infusões mínimas e estudos hemodinâmico, respiratório e metabólico das associações intravenosas do propofol com lidocaína e cetamina em cães. [Tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2005.
- March PA, Muir WW III. Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res*. 2003; 64:1534-40.
- March PA, Muir WW. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet Anaesth Analg*. 2005; 32: 241-55.
- Messner M, Beese U, Romsto J, Dinkel M, Tschaikowsky K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg*. 2003; 97:488-91.
- Mi WD, Sakai T, Singh H, Kudo T, Kudo M, Matsuki A. Hypnotic endpoints vs. the bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:47-52.
- Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC Jr, Szlam F, Vandermeer D. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology*. 1996; 4: 865-72.
- Miller DR. Intravenous infusion and delivery devices. *Can J Anaesth*. 1994; 41: 639-52.
- Milne SE, Troy A, Irwin MG, Kenny GN. Relationship between bispectral index, auditory evoked potential index and effect-site EC50 for propofol at two clinical end-points. *Br J Anaesth*. 2003; 90:127-31.

- Montel H, Starke K. Effects on narcotic analgesics and their antagonists on the rabbit isolated heart and its adrenergic nerves. *Br J Pharmacol.* 1973; 49: 628-41.
- Musk GC, Pang DSJ, Beths T, Flaherty DA. Target-controlled infusion of propofol in dogs-evaluation of four targets for induction of anaesthesia. *Vet Rec.* 2005; 157: 766-70.
- Nakaigawa Y, Akazawa S, Shimizu R, Ishii R, Yamato R. Effects of graded infusion rates of propofol on cardiovascular haemodynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. *Br J Anaesth.* 1995; 75: 616-21.
- Nelson VM. Hallucinations after propofol. *Anaesthesia.* 1988; 43: 170.
- Nociti JR. Anestesia venosa: farmacologia. In: Yamahita AM, Takaoka F, Auler Jr JOC, Iwata NM. *Anestesiologia.* 5ª.ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.523-38.
- Nolan A, Reid J, Betts T, et al. A preliminary study on target controlled infusion anaesthesia with propofol in dogs. *J Vet Anaesth.* 1998; 25: 61-2.
- Nolan A, Reid J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *Br J Anaesth.* 1993; 70: 546-51.
- Orser BA, Bertlik M, Wang LY, et al. Inhibition by propofol (2,6 di-iso-propulphenol) of the n-methyl D aspartato subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurons. *Br J Pharmacol.* 1995; 116: 1761.
- Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, et al. Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiology.* 1996; 84: 23-37.
- Quasha AL, Eger El II, Tinker JH. Determinations and applications of MAC. *Anesthesiology.* 1980; 53:315-34.
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology.* 1998; 89: 980-1002.
- Reid J, Nolan A. Prolonged recovery following propofol infusion in a dog: a case report. *J Vet Anaesth.* 1992; 19: 61-4.
- Reilly CS, Nimmo WS. New Intravenous anaesthetics and neuromuscular blocking drugs. A Review of their properties and clinical use. *Drugs.* 1987; 34: 98-135.

- Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Intravenous nonopioid anesthetics In: Miller RD. Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.317-78.
- Rigg JRA, Wong TY. A method for achieving rapidly steady-state blood concentration of IV drugs. *Br J Anaesth.* 1981; 53: 1247-57.
- Robertson SA, Johnston S, Beemsterboer J. Cardiopulmonary, anaesthetic and postanaesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non Greyhounds. *Am J Vet Res.* 1992; 53: 1027-32.
- Rorie DK, Muldoon SM, Tyce GM. Effects on fentanyl on adrenergic function in canine coronary arteries. *Anesth Analg.* 1981; 60: 21-7.
- Rosow C, Manberg PJ. Bispectral Index Monitoring. *Anesthesiol. Clin North Am.* 1998; 2: 89-107.
- Rouby JJ, Andreev A, Leger P. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology.* 1991; 75: 32-42.
- Sato M, Tanaka M, Umehara S, Nishikawa T. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. *Br J Anaesth.* 2005; 94: 577-81.
- Schüttler J, Ihmsen H. Population Pharmacokinetics of propofol. *Anesthesiology.* 2000;92:727-38.
- Schwilden HA. General method for calculation the dosage scheme in linear pharmacokinetics . *Eur J Clin Pharmacol.* 1981; 20: 379-86.
- Sear JW, Diedericks J, Foex P. Continuous infusions of propofol administered to dogs: effects on ICG and propofol disposition. *Br J Anaesth.* 1994; 72: 451-5.
- Sebel PS, Bovill JG, Schellemens APM, Hawker CD. Hormonal responses to high-dose fentanyl anaesthesia: a study in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 1981; 53: 941-47.
- Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthesia. *Can J Anaesth.* 1997; 44: 24-30.
- Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology.* 1989; 71: 260-77.
- Sebel PS. Can we monitor depth of anesthesia? *Anesth Analg.* 2001; 92: 94-8.

Servin F, Desmots JM, Watkins WD. Remifentanil as an analgesic adjunct in local/ regional anesthesia and monitored anesthesia care. *Anesth Analg.* 1999; 89 suppl.4: 28-32.

Shafer LS, Stanski DR. New intravenous anesthetics. In: *Refresher courses in anesthesiology.* Philadelphia: ASA; 1991. chap. 19, p.153-63.

Shafer LS, Youngs EJ. Princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos básicos In: White PF. *Tratado de anestesia venosa.* Porto Alegre: Artmed; 1996. p. 27-41

Shafer LS. Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth.* 1993; 5 suppl. 6:14-21.

Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC. Testing computer-controlled infusion pump by simulation. *Anesthesiology.* 1988; 68: 261-6.

Shafer SL, Gregg KM. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992; 20:147-69.

Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology.* 1991; 74: 53-63.

Short CE, Bufalari A. Propofol anaesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1999; 29: 747-78.

Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, et al. Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of (14)C-propofol (Diprivan) to male volunteers. *Postgrad Med J.* 1985; 61: 64.

Skipsey IG, Colvin JR, Mackenzie N, Kenny GN. Sedation with propofol during surgery under local blockade: assessment of target-controlled infusion system. *Anesthesia.* 1993; 48: 210-3.

Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology.* 1994;1:820-8.

Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D. Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations. *Anesthesiology.* 1980; 53: 250-3.

Stuart PC, Scott SM, Millar A, Kenny GNC, Russell D. Cp50 of propofol with and without nitrous oxide 67%. *Br J Anaesth.* 2000; 84: 638-9.

- Swinhoe CF, Peacock je, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a “Diprifusor” TCI system. *Anaesthesia*. 1998; 53:61-67.
- Thompson JP, Hall AP, Russell J, Cagney B, Rowbothom DJ. Effect of remifentanil on the haemodynamics response to orotraqueal intubation. *Br J Anaesth*. 1998; 80: 467-69.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia*. 3<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. cap.8, p.183-209.
- Valverde A, Morey TE, Hernandez J, Davies W. 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*. 2003; 64:957-62.
- Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J. Pharma. and Biopharmaceutics*. 1992; 20:63-93.
- Veroli PO, Kelly B, Bertrand F. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*. 1992; 68: 183-6.
- Vianna PTG, Carvalho WA. Monitor microprocessado (BIS) de profundidade anestésica. *Anestesiologia*. 2000; 1: 7-14.
- Vianna PTG, Ganem ME, Castiglia YMM. Método simplificado para manutenção da concentração plasmática de propofol em nível aproximadamente constante em pacientes pediátricos. *Rev Bras Anesthesiol*. 1995; 45 suppl.19: 72.
- Vianna PTG. Monitor de profundidade da hipnose. A eletroencefalografia bispectral. *Rev Bras Anesthesiol*. 2001; 51: 418-25.
- Vuyk J, Engbers FHM, Burn AGL, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg*. 1995; 81: 1275-82.
- Vuyk J, Engbers FHM, Burn AGL. Pharmacodynamic Interactions between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 1996; 84: 288-99.
- Vuyk J. TCI: supplementation and drug interactions. *Anaesthesia*. 1998; 1:35-51.
- Weaver BMQ, Raptopoulos, D. Induction of anaesthesia in dogs and cats with propofol. *Vet Rec*. 1990; 126:617-20.

Westmoreland C, Hoke JF, Sebel PS. Pharmacokinetic of remifentanil and its major metabolic in patient undergoing elective impatient surgery. *Anesthesiology*. 1993; 79: 893.

White M, Kenny GNC. Intravenous propofol anaesthesia using a computerized infusion system. *Anaesthesia*. 1990; 45:204-9.

White PF. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 121-60.

Wietash JKG, Scholz M, Zinserling J, Kiefer N, Frenkel C, Knüfermann P, Brauer Ute.Hoefft A. The performance of a target-controlled infusion of propofol in combination with remifentanil: A clinical investigation with two propofol formulation. *Anesth Analg*. 2006; 102:430-7.

Wilkinson GR. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE. *The pharmacological basis of therapeutics*. Chicago: McGraw-Hill; 2001.p.3-29.

Wooten TL, Lowrie CT. Comparison of cerebrospinal fluid pressure in propofol and thiopentone anesthetized eucapic dogs. *Vet Surg*. 1993; 22:148-50.

Zbinden AM, Maggiorini M, Peterson-Felix S, Laubes R, Thomson DA, Minder CE. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. *Anesthesiology*. 1994;80:253-60.

Zoran DL, Riedesel DH, Dyer DC. Pharmacokinetics of propofol in mixed breed dogs and greyhounds. *Am J Vet Res*. 1993; 54: 755-60.



**APÊNDICE I**

**FASE I - Determinação da Cp<sub>50</sub>calculada - propofol**

**Legenda: A = antes estímulo; D = depois estímulo**

**Tabela11. ANIMAL 1** Peso: 27kg indução alvo: 6µg.mL<sup>-1</sup> volume: 15,2mL duração da infusão: 116 minutos Volume Total infundido: 774mg  
Concentração alvo mínima 1,75 µg.mL<sup>-1</sup>.

|  | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|--|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 3,0      |     | 2,5      |     | 2,0      |     | 1,5      |     | 2,0      |     |
| BIS                                      | 86       | 93  | 83       | 90  | 85       | 91  | 85       | 97  | 98       | 97  |
| FC (bat/min)                             | 64       | 200 | 74       | 182 | 99       | 179 | 56       | 89  | 60       | 132 |
| PAS (mmHg)                               | 115      | 145 | 116      | 146 | 132      | 160 | 138      | 155 | 161      | 105 |
| PAM (mmHg)                               | 63       | 91  | 77       | 108 | 87       | 120 | 86       | 118 | 116      | 118 |
| PAD (mmHg)                               | 59       | 76  | 63       | 93  | 74       | 102 | 71       | 104 | 101      | 103 |
| SatO <sub>2</sub> (%)                    | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 100 | 100      | 99  | 100      | 99  |
| Estímulo elétrico                        | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Negativo |     |

**Tabela12. ANIMAL 2** Peso: 29kg indução alvo: 5,4µg.mL<sup>-1</sup> volume: 14,412mL duração da infusão: 139 minutos Volume Total infundido: 1034 mg  
Concentração alvo mínima 2,25 µg.mL<sup>-1</sup>,

|  | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|--|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 3,5      |     | 3,0      |     | 2,5      |     | 2,0      |     | 1,5      |     | 2,0      |     | 2,5      |     |
| BIS                                      | 75       | 79  | 66       | 75  | 92       | 94  | 94       | 98  | 95       | 97  | 87       | 93  | 86       | 92  |
| FC (bat/min)                             | 88       | 171 | 74       | 136 | 133      | 197 | 103      | 206 | 122      | 177 | 65       | 157 | 64       | 181 |
| PAS (mmHg)                               | 128      | 161 | 173      | 176 | 160      | 186 | 170      | 181 | 133      | 125 | 166      | 162 | 148      | 176 |
| PAM (mmHg)                               | 82       | 121 | 107      | 123 | 111      | 136 | 114      | 139 | 102      | 91  | 110      | 118 | 96       | 142 |
| PAD (mmHg)                               | 68       | 103 | 89       | 100 | 91       | 122 | 94       | 117 | 86       | 69  | 83       | 99  | 76       | 120 |
| SatO <sub>2</sub> (%)                    | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  | 100      | 99  | 96       | 96  | 100      | 100 | 99       | 99  |
| Estímulo elétrico                        | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Positivo |     | Negativo |     |

Tabela13. ANIMAL 3 Peso: 22 kg indução alvo: 6,5 µg.mL<sup>-1</sup> volume: 15,9 mL duração da infusão: 132 minutos Volume Total infundido: 750,26 mg  
Concentração alvo mínima 1,625 µg.mL<sup>-1</sup>.

|  | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|--|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 3,5      |     | 3,0      |     | 2,5      |     | 2,0      |     | 1,5      |     | 1,25     |     | 2,0      |     |
| BIS                                      | 88       | 91  | 71       | 78  | 69       | 68  | 90       | 92  | 90       | 95  | 92       | 97  | 84       | 93  |
| FC (bat/min)                             | 88       | 102 | 81       | 109 | 79       | 108 | 85       | 113 | 83       | 153 | 108      | 116 | 93       | 122 |
| PAS (mmHg)                               | 102      | 128 | 112      | 110 | 95       | 120 | 95       | 117 | 109      | 132 | 114      | 129 | 101      | 126 |
| PAM (mmHg)                               | 66       | 90  | 76       | 82  | 64       | 87  | 66       | 87  | 73       | 93  | 76       | 87  | 68       | 94  |
| PAD (mmHg)                               | 57       | 76  | 59       | 73  | 53       | 75  | 56       | 75  | 61       | 76  | 62       | 73  | 57       | 78  |
| SatO <sub>2</sub> (%)                    | 100      | 100 | 100      | 100 | 96       | 99  | 97       | 99  | 99       | 99  | 95       | 99  | 94       | 99  |
| Estímulo elétrico                        | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Negativo |     |

Tabela14. ANIMAL 4 Peso: 29 kg indução alvo: 5,09 µg.mL<sup>-1</sup> volume: 14,8 mL duração da infusão: 119 minutos Volume Total infundido: 688 mg  
Concentração alvo mínima 1,75 µg.mL<sup>-1</sup>.

|  | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|--|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 2,5      |     | 2,0      |     | 1,5      |     | 1,0      |     | 1,5      |     | 2,0      |     |
| BIS                                      | 93       | 95  | 98       | 98  | 95       | 98  | 98       | 98  | 81       | 98  | 98       | 96  |
| FC (bat/min)                             | 74       | 120 | 76       | 120 | 65       | 113 | 89       | 125 | 66       | 115 | 74       | 109 |
| PAS (mmHg)                               | 92       | 111 | 109      | 118 | 111      | 121 | 118      | 107 | 122      | 125 | 122      | 132 |
| PAM (mmHg)                               | 63       | 83  | 68       | 85  | 68       | 84  | 79       | 76  | 76       | 90  | 75       | 91  |
| PAD (mmHg)                               | 51       | 69  | 57       | 71  | 57       | 73  | 67       | 65  | 63       | 74  | 62       | 75  |
| SatO <sub>2</sub> (%)                    | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  | 100      | 99  | 99       | 99  | 100      | 99  |
| Estímulo elétrico                        | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Positivo |     | Negativo |     |

**Tabela15. ANIMAL 5** Peso: 30 kg indução alvo: 6,5 µg.mL<sup>-1</sup> volume: 21,7 mL duração da infusão: 191 minutos Volume Total infundido: 1280 mg  
Concentração alvo mínima 1,6 µg.mL<sup>-1</sup>.

|  | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|--|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 3,25     |     | 2,5      |     | 2,0      |     | 1,75     |     | 1,65     |     | 1,55     |     | 1,45     |     | 1,55     |     | 1,65     |     |
| BIS                                      | 85       | 88  | 80       | 89  | 91       | 91  | 92       | 96  | 93       | 96  | 92       | 93  | 94       | 95  | 91       | 91  | 93       | 89  |
| FC (bat/min)                             | 98       | 123 | 93       | 109 | 83       | 113 | 82       | 109 | 88       | 110 | 81       | 86  | 90       | 127 | 80       | 122 | 82       | 131 |
| PAS (mmHg)                               | 86       | 111 | 103      | 122 | 116      | 135 | 131      | 140 | 130      | 149 | 135      | 144 | 141      | 156 | 140      | 174 | 143      | 177 |
| PAM (mmHg)                               | 67       | 91  | 73       | 91  | 79       | 100 | 89       | 103 | 87       | 105 | 90       | 100 | 89       | 107 | 87       | 118 | 95       | 117 |
| PAD (mmHg)                               | 59       | 81  | 62       | 80  | 66       | 85  | 75       | 85  | 72       | 82  | 75       | 89  | 73       | 86  | 71       | 92  | 78       | 98  |
| SatO <sub>2</sub> (%)                    | 99       | 99  | 99       | 99  | 94       | 99  | 100      | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  | 100      | 99  | 100      | 99  | 99       | 99  |
| Estímulo elétrico                        | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Positivo |     | Negativo |     |

**Tabela16. ANIMAL 6** Peso: 21 kg indução alvo: 6,0 µg.mL<sup>-1</sup> volume: 12,7 mL duração da infusão: 193 minutos Volume Total infundido: 1407 mg  
Concentração alvo mínima 3,0 µg.mL<sup>-1</sup>.

|                                      | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |          |     |
|--------------------------------------|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concent. alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 3,5      |     | 4,0      |     | 3,9      |     | 3,8      |     | 3,7      |     | 3,6      |     | 3,5      |     | 3,4      |     | 3,3      |     | 2,9      |     | 3,1      |     |
| BIS                                  | 64       | 64  | 63       | 63  | 62       | 62  | 67       | 75  | 62       | 87  | 68       | 94  | 67       | 77  | 71       | 86  | 84       | 91  | 95       | 97  | 68       | 94  |
| FC (bat/min)                         | 91       | 118 | 92       | 120 | 91       | 115 | 87       | 115 | 87       | 111 | 92       | 117 | 89       | 120 | 88       | 125 | 92       | 111 | 101      | 122 | 92       | 117 |
| PAS (mmHg)                           | 116      | 135 | 132      | 149 | 128      | 157 | 129      | 157 | 141      | 166 | 153      | 161 | 147      | 152 | 143      | 154 | 156      | 168 | 157      | 142 | 53       | 161 |
| PAM (mmHg)                           | 72       | 82  | 81       | 108 | 78       | 111 | 78       | 110 | 84       | 115 | 92       | 109 | 85       | 103 | 92       | 100 | 94       | 111 | 99       | 95  | 92       | 109 |
| PAD (mmHg)                           | 59       | 66  | 65       | 89  | 63       | 93  | 63       | 93  | 97       | 96  | 73       | 89  | 68       | 84  | 78       | 77  | 77       | 86  | 79       | 72  | 73       | 89  |
| SatO <sub>2</sub> (%)                | 98       | 98  | 99       | 99  | 99       | 99  | 98       | 98  | 98       | 98  | 99       | 99  | 97       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  |
| Estímulo elétrico                    | Positivo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Negativo |     |

**FASE I – GRUPO II – Determinação da Cp<sub>50</sub>calculada - propofol da associação propofol e remifentanil.**

**Tabela17. ANIMAL 1** Peso: 27 kg indução alvo: 6,0 µg.mL<sup>-1</sup> volume: 15,2 mL duração da infusão: 156 minutos Volume Total infundido: 523 mg Concentração alvo mínima 0,80 µg.mL<sup>-1</sup>.

|  | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|--|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 2,1      |     | 1,6      |     | 1,1      |     | 0,85     |     | 0,75     |     | 0,65     |     | 0,75     |     | 0,85     |     |
| BIS                                      | 82       | 87  | 81       | 79  | 77       | 84  | 80       | 85  | 81       | 88  | 89       | 92  | 91       | 94  | 88       | 91  |
| FC (bat/min)                             | 56       | 76  | 47       | 84  | 49       | 85  | 42       | 80  | 45       | 96  | 42       | 83  | 42       | 45  | 47       | 63  |
| PAS (mmHg)                               | 117      | 155 | 124      | 171 | 131      | 192 | 145      | 205 | 149      | 210 | 143      | 223 | 161      | 172 | 148      | 200 |
| PAM (mmHg)                               | 74       | 106 | 74       | 108 | 76       | 119 | 77       | 117 | 78       | 137 | 82       | 134 | 79       | 117 | 76       | 116 |
| PAD (mmHg)                               | 61       | 89  | 60       | 90  | 61       | 96  | 60       | 93  | 59       | 106 | 59       | 87  | 59       | 86  | 55       | 89  |
| SatO <sub>2</sub> (%)                    | 97       | 98  | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 100 | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 100 | 99       | 100 |
| Estímulo elétrico                        | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Positivo |     | Negativo |     |

**Tabela18. ANIMAL 2** Peso: 29 kg indução alvo: 6,0 µg.mL<sup>-1</sup> volume: 16,3 mL duração da infusão: 160 minutos Volume Total infundido: 556,8 mg Concentração alvo mínima 0,65 µg.mL<sup>-1</sup>.

|  | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|--|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 2,1      |     | 1,6      |     | 1,1      |     | 0,85     |     | 0,75     |     | 0,65     |     | 0,55     |     | 0,75     |     |
| BIS                                      | 84       | 84  | 81       | 87  | 87       | 88  | 87       | 91  | 87       | 91  | 88       | 93  | 90       | 93  | 87       | 90  |
| FC (bat/min)                             | 75       | 78  | 65       | 69  | 55       | 71  | 50       | 88  | 48       | 89  | 45       | 86  | 51       | 88  | 52       | 77  |
| PAS (mmHg)                               | 130      | 150 | 135      | 159 | 148      | 177 | 172      | 199 | 177      | 208 | 182      | 221 | 200      | 208 | 192      | 202 |
| PAM (mmHg)                               | 74       | 94  | 74       | 85  | 71       | 103 | 82       | 120 | 80       | 122 | 83       | 139 | 91       | 110 | 80       | 125 |
| PAD (mmHg)                               | 59       | 77  | 59       | 69  | 58       | 77  | 62       | 93  | 60       | 96  | 62       | 103 | 68       | 82  | 57       | 94  |
| SatO <sub>2</sub> (%)                    | 98       | 99  | 97       | 98  | 97       | 99  | 98       | 97  | 98       | 99  | 98       | 96  | 98       | 98  | 99       | 99  |
| Estímulo elétrico                        | Positivo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Negativo |     |

Tabela19. ANIMAL 3 Peso: 22 kg indução alvo: 6,0 µg.mL<sup>-1</sup> volume: 13,0 mL duração da infusão: 143 minutos Volume Total infundido: 430,5 mg  
Concentração alvo mínima 0,90 µg.mL<sup>-1</sup>.

|  | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|--|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 2,1      |     | 1,6      |     | 1,1      |     | 0,85     |     | 0,75     |     | 0,85     |     | 0,95     |     |
| BIS                                      | 97       | 95  | 85       | 89  | 81       | 88  | 81       | 95  | 81       | 88  | 77       | 97  | 79       | 89  |
| FC (bat/min)                             | 71       | 115 | 69       | 88  | 72       | 11  | 72       | 88  | 66       | 95  | 75       | 100 | 71       | 105 |
| PAS (mmHg)                               | 92       | 115 | 97       | 115 | 107      | 132 | 115      | 157 | 142      | 157 | 135      | 191 | 147      | 178 |
| PAM (mmHg)                               | 64       | 80  | 62       | 78  | 66       | 86  | 71       | 98  | 75       | 103 | 71       | 110 | 81       | 111 |
| PAD (mmHg)                               | 54       | 67  | 50       | 66  | 56       | 71  | 54       | 77  | 56       | 89  | 52       | 82  | 60       | 80  |
| SatO <sub>2</sub> (%)                    | 98       | 97  | 97       | 97  | 99       | 100 | 97       | 95  | 98       | 98  | 98       | 98  | 99       | 96  |
| Estímulo elétrico                        | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Positivo |     | Negativo |     |

Tabela20. ANIMAL 4 Peso: 29 kg indução alvo: 5,6 µg.mL<sup>-1</sup> volume: 16,1 mL duração da infusão: 173 minutos Volume Total infundido: 463,0 mg  
Concentração alvo mínima 0,375 µg.mL<sup>-1</sup>.

|  | A        | D  | A        | D  | A        | D   | A        | D  | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |          |     |
|--|----------|----|----------|----|----------|-----|----------|----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo (µg.mL <sup>-1</sup> ) | 1,9      |    | 1,4      |    | 0,9      |     | 0,7      |    | 0,6      |     | 0,5      |     | 0,4      |     | 0,35     |     | 0,4      |     |
| BIS                                      | 63       | 68 | 65       | 72 | 70       | 76  | 83       | 87 | 97       | 93  | 97       | 98  | 94       | 98  | 94       | 98  | 98       | 97  |
| FC (bat/min)                             | 56       | 60 | 44       | 50 | 45       | 54  | 47       | 52 | 44       | 73  | 44       | 70  | 38       | 61  | 38       | 74  | 41       | 51  |
| PAS (mmHg)                               |          |    |          |    |          |     |          |    | 127      | 141 | 121      | 151 | 128      | 141 | 137      | 147 | 139      | 147 |
| PAM (mmHg)                               |          |    |          |    |          |     |          |    | 71       | 90  | 70       | 105 | 71       | 92  | 73       | 106 | 77       | 100 |
| PAD (mmHg)                               |          |    |          |    |          |     |          |    | 54       | 72  | 52       | 82  | 51       | 61  | 53       | 85  | 57       | 74  |
| SatO <sub>2</sub> (%)                    | 99       | 99 | 99       | 99 | 99       | 100 | 99       | 99 | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  |
| Estímulo elétrico                        | Negativo |    | Negativo |    | Negativo |     | Negativo |    | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Negativo |     |

Tabela21. ANIMAL 5 Peso: 29 kg indução alvo: 6,5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  volume: 21,7 mL duração da infusão: 106 minutos Volume Total infundido: 523,0 mg Concentração alvo mínima 0,85  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .

|   | A        | D   | A        | D  | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|---|----------|-----|----------|----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | 2,1      |     | 1,6      |    | 1,1      |     | 0,8      |     | 0,9      |     |
| BIS   | 96       | 97  | 97       | 97 | 85       | 87  | 81       | 94  | 98       | 98  |
| FC (bat/min)                                | 70       | 75  | 65       | 70 | 62       | 80  | 65       | 76  | 71       | 78  |
| PAS (mmHg)                                  |          |     |          |    |          |     |          |     |          |     |
| PAM (mmHg)                                  |          |     |          |    |          |     |          |     |          |     |
| PAD (mmHg)                                  |          |     |          |    |          |     |          |     |          |     |
| SatO <sub>2</sub> (%)                       | 99       | 100 | 99       | 99 | 99       | 100 | 99       | 100 | 100      | 100 |
| Estímulo elétrico                           | Negativo |     | Negativo |    | Negativo |     | Positivo |     | Negativo |     |

Tabela22. ANIMAL 6 Peso: 21 kg indução alvo: 6,5  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  volume: 13,5 mL duração da infusão: 98 minutos Volume Total infundido: 528,0 mg Concentração alvo mínima 1,65  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .

|   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   | A        | D   |
|---|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Concentração alvo ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | 3,0      |     | 2,5      |     | 2,0      |     | 1,5      |     | 1,8      |     |
| BIS   | 62       | 59  | 56       | 51  | 60       | 64  | 94       | 73  | 98       | 96  |
| FC (bat/min)                                | 83       | 70  | 70       | 90  | 73       | 87  | 85       | 101 | 96       | 130 |
| PAS (mmHg)                                  | 115      | 145 | 111      | 148 | 116      | 145 | 133      | 143 | 135      | 150 |
| PAM (mmHg)                                  | 73       | 100 | 71       | 104 | 75       | 103 | 87       | 96  | 81       | 96  |
| PAD (mmHg)                                  | 58       | 87  | 59       | 89  | 62       | 91  | 71       | 82  | 60       | 80  |
| SatO <sub>2</sub> (%)                       | 98       | 95  | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  | 99       | 99  |
| Estímulo elétrico                           | Negativo |     | Negativo |     | Negativo |     | Positivo |     | Negativo |     |

Tabela23. Valores individuais da Cp50<sub>calculada</sub> de propofol indução, dose de indução, Cp50<sub>calculada</sub> de propofol motora, duração, dose total infundida e taxa de infusão, em 6 cães anestesiados com propofol (GI).

| Animais | Peso (kg) | Concentração plasmática calculada Indução ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | Dose Indução ( $\text{mg.kg}^{-1}$ ) | Concentração plasmática calculada Motora ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | duração* (min) | Dose total infundida ( $\text{mg.kg}^{-1}$ ) | taxa infusão $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ |
|---------|-----------|---|--------------------------------------|--|----------------|--|--|
| 1       | 27        | 6,00  | 5,63                                 | 1,750  | 116            | 28,7   | 0,20   |
| 2       | 29        | 5,40  | 4,97                                 | 2,250  | 139            | 35,7   | 0,23   |
| 3       | 22        | 6,50  | 7,23                                 | 1,625  | 132            | 34,10  | 0,21   |
| 4       | 29        | 5,09  | 5,10                                 | 1,750  | 119            | 23,73  | 0,16   |
| 5       | 30        | 6,50  | 7,23                                 | 1,600  | 191            | 42,67  | 0,19   |
| 6       | 22        | 6,00  | 5,50                                 | 3,000  | 193            | 63,97  | 0,31   |

Tabela24. Valores individuais da Cp50<sub>calculada</sub> de propofol indução, dose de indução, Cp50<sub>calculada</sub> de propofol motora, duração, dose total infundida e taxa de infusão, em 6 cães anestesiados com propofol e remifentanil (GII).

| Animais | Peso (kg) | Concentração plasmática calculada Indução ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | Dose Indução ( $\text{mg.kg}^{-1}$ ) | Concentração plasmática calculada Motora ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | duração* (min) | Dose total Infundida ( $\text{mg.kg}^{-1}$ ) | taxa infusão $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ |
|---------|-----------|---|--------------------------------------|--|----------------|--|--|
| 1       | 27        | 6,00  | 5,63                                 | 0,800  | 156            | 19,37  | 0,09   |
| 2       | 29        | 6,00  | 5,66                                 | 0,650  | 160            | 19,20  | 0,09   |
| 3       | 22        | 6,00  | 5,91                                 | 0,900  | 143            | 19,57  | 0,10   |
| 4       | 29        | 5,60  | 5,58                                 | 0,375  | 173            | 15,98  | 0,06   |
| 5       | 30        | 6,50  | 7,23                                 | 0,850  | 106            | 17,44  | 0,10   |
| 6       | 22        | 6,50  | 6,14                                 | 1,650  | 98             | 24,01  | 0,19   |

\*Tempo necessário para determinação da Cp50<sub>calculada</sub> de propofol motora

Tabela25. Valores individuais da concentração plasmática de propofol calculada dos animais do grupo I (propofol) e do grupo II (propofol + remifentanil), e a redução da concentração plasmática calculada em percentagem.

| Animais | Peso (kg) | Cp <sub>calculada</sub> G I ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | Cp <sub>calculada</sub> G II ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) | Redução |
|---------|-----------|---|--|---------|
| 1       | 27        | 1,75  | 0,80   | 54,29   |
| 2       | 29        | 2,25  | 0,65   | 71,11   |
| 3       | 22        | 1,63  | 0,90   | 44,62   |
| 4       | 29        | 1,75  | 0,38   | 78,57   |
| 5       | 30        | 1,60  | 0,85   | 46,88   |
| 6       | 22        | 3,00  | 1,65   | 45,00   |

## APÊNDICE II

### Avaliação hemodinâmica

**Tabela 26.** Temperatura Ambiente (°C) dos cães nos momentos e grupos estudados.

#### GRUPO PROPOFOL

| Animal | Basal | 15   | 30   | 60   | 90   | 120  |
|--------|-------|------|------|------|------|------|
| 1      | 23,0  | 22,9 | 22,9 | 23,0 | 22,4 | 23,0 |
| 2      | 22,8  | 23,3 | 23,2 | 23,6 | 23,6 | 23,8 |
| 3      | 22,7  | 23,1 | 23,2 | 23,3 | 23,4 | 23,4 |
| 4      | 23,8  | 23,2 | 23,3 | 23,6 | 23,8 | 23,8 |
| 5      | 23,0  | 22,9 | 23,0 | 23,4 | 23,5 | 23,5 |
| 6      | 21,0  | 21,7 | 21,4 | 21,9 | 22,1 | 22,5 |

#### GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL

| Animal | Basal | 15   | 30   | 60   | 90   | 120  |
|--------|-------|------|------|------|------|------|
| 1      | 23,3  | 23,6 | 25,5 | 23,6 | 23,8 | 24,0 |
| 2      | 19,1  | 19,3 | 19,2 | 19,8 | 19,8 | 20,5 |
| 3      | 23,5  | 24,2 | 24,3 | 24,3 | 24,3 | 24,4 |
| 4      | 20,4  | 21,4 | 21,3 | 21,3 | 21,5 | 21,9 |
| 5      | 21,1  | 21,7 | 21,8 | 21,8 | 22,0 | 22,0 |
| 6      | 21,2  | 22,1 | 22,1 | 22,0 | 22,0 | 22,4 |

**Tabela 27.** Temperatura do sangue (°C) dos cães nos momentos e grupos estudados.

#### GRUPO PROPOFOL

| Animal | Basal | 15   | 30   | 60   | 90   | 120  |
|--------|-------|------|------|------|------|------|
| 1      | 38,8  | 38,6 | 38,6 | 38,5 | 38,6 | 38,6 |
| 2      | 37,5  | 37,1 | 37,0 | 37,3 | 37,6 | 37,9 |
| 3      | 37,6  | 37,0 | 37,1 | 37,3 | 37,6 | 37,8 |
| 4      | 37,9  | 37,6 | 37,7 | 37,4 | 38,2 | 38,4 |
| 5      | 38,3  | 38,2 | 38,2 | 38,3 | 38,4 | 38,5 |
| 6      | 38,1  | 37,7 | 37,9 | 38,2 | 38,3 | 38,2 |

#### GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL

| Animal | Basal | 15   | 30   | 60   | 90   | 120  |
|--------|-------|------|------|------|------|------|
| 1      | 39,3  | 39,1 | 39,1 | 39,2 | 39,2 | 39,1 |
| 2      | 38,8  | 38,0 | 37,7 | 37,6 | 37,7 | 37,9 |
| 3      | 37,6  | 37,0 | 37,3 | 37,4 | 37,4 | 37,4 |
| 4      | 37,8  | 37,3 | 37,4 | 37,4 | 37,9 | 38,0 |
| 5      | 37,7  | 37,7 | 37,7 | 37,7 | 37,7 | 37,7 |
| 6      | 38,2  | 37,8 | 37,7 | 37,5 | 37,3 | 37,3 |



**Tabela 28.** Frequência Cardíaca (bpm) dos cães nos momentos e grupos estudados.

**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 150          | 142       | 124       | 103       | 88        | 99         |
| 2             | 138          | 108       | 100       | 94        | 91        | 97         |
| 3             | 92           | 63        | 58        | 58        | 60        | 66         |
| 4             | 125          | 102       | 93        | 97        | 91        | 98         |
| 5             | 96           | 88        | 66        | 83        | 75        | 82         |
| 6             | 103          | 96        | 96        | 95        | 89        | 104        |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 125          | 76        | 67        | 58        | 67        | 54         |
| 2             | 113          | 67        | 79        | 60        | 64        | 71         |
| 3             | 104          | 55        | 61        | 69        | 59        | 67         |
| 4             | 133          | 83        | 78        | 75        | 63        | 70         |
| 5             | 102          | 42        | 55        | 64        | 56        | 63         |
| 6             | 105          | 53        | 56        | 55        | 55        | 56         |

**Tabela 29.** Pressão Arterial Sistólica (mmHg) dos cães nos momentos e grupos estudados.

**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 150          | 174       | 156       | 175       | 182       | 194        |
| 2             | 103          | 97        | 101       | 114       | 124       | 138        |
| 3             | 132          | 118       | 121       | 118       | 137       | 149        |
| 4             | 157          | 129       | 125       | 146       | 153       | 165        |
| 5             | 115          | 99        | 101       | 121       | 132       | 127        |
| 6             | 150          | 114       | 125       | 144       | 161       | 146        |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 124          | 168       | 141       | 204       | 209       | 183        |
| 2             | 129          | 138       | 134       | 113       | 122       | 124        |
| 3             | 139          | 127       | 140       | 184       | 179       | 179        |
| 4             | 141          | 125       | 122       | 136       | 140       | 142        |
| 5             | 116          | 125       | 135       | 123       | 136       | 131        |
| 6             | 156          | 124       | 133       | 132       | 142       | 148        |

**Tabela 30.** Pressão Arterial Média (mmHg) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 110          | 106       | 93        | 100       | 104       | 121        |
| 2             | 72           | 64        | 67        | 75        | 84        | 89         |
| 3             | 86           | 65        | 71        | 70        | 80        | 88         |
| 4             | 100          | 80        | 74        | 88        | 94        | 100        |
| 5             | 78           | 60        | 60        | 73        | 79        | 80         |
| 6             | 103          | 75        | 89        | 88        | 92        | 90         |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 88           | 89        | 78        | 85        | 91        | 85         |
| 2             | 103          | 91        | 83        | 84        | 81        | 82         |
| 3             | 86           | 68        | 78        | 104       | 101       | 111        |
| 4             | 108          | 80        | 76        | 87        | 88        | 92         |
| 5             | 82           | 68        | 73        | 65        | 70        | 69         |
| 6             | 105          | 71        | 71        | 70        | 71        | 72         |

**Tabela 31.** Pressão Arterial Diastólica (mmHg) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 90           | 83        | 73        | 77        | 83        | 98         |
| 2             | 55           | 52        | 55        | 61        | 67        | 72         |
| 3             | 66           | 50        | 56        | 53        | 62        | 70         |
| 4             | 79           | 64        | 58        | 69        | 76        | 76         |
| 5             | 62           | 49        | 49        | 58        | 65        | 65         |
| 6             | 80           | 61        | 64        | 70        | 76        | 75         |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 69           | 69        | 59        | 61        | 69        | 62         |
| 2             | 88           | 74        | 63        | 68        | 64        | 66         |
| 3             | 67           | 52        | 60        | 76        | 77        | 83         |
| 4             | 89           | 64        | 62        | 71        | 72        | 77         |
| 5             | 70           | 52        | 57        | 47        | 54        | 52         |
| 6             | 85           | 54        | 52        | 52        | 51        | 52         |

**Tabela 32.** Pressão Venosa Central (mmHg) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 3            | 3         | 2         | 3         | 2         | 2          |
| 2             | 0            | 0         | 0         | 1         | 0         | 0          |
| 3             | 2            | 3         | 3         | 3         | 3         | 3          |
| 4             | 2            | 2         | 3         | 3         | 3         | 3          |
| 5             | 1            | 1         | 1         | 1         | 1         | 1          |
| 6             | 1            | 1         | 1         | 2         | 2         | 2          |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 3            | 5         | 5         | 9         | 8         | 8          |
| 2             | 1            | 6         | 7         | 4         | 4         | 5          |
| 3             | 3            | 5         | 6         | 10        | 10        | 11         |
| 4             | 2            | 4         | 5         | 6         | 6         | 6          |
| 5             | 2            | 6         | 6         | 6         | 6         | 5          |
| 6             | 1            | 4         | 4         | 4         | 4         | 4          |

**Tabela 33.** Pressão Média da Artéria Pulmonar - PAP<sub>med</sub> (mmHg) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 20           | 19        | 15        | 15        | 13        | 14         |
| 2             | 15           | 11        | 12        | 11        | 11        | 10         |
| 3             | 14           | 14        | 11        | 12        | 12        | 13         |
| 4             | 15           | 12        | 11        | 12        | 10        | 11         |
| 5             | 15           | 14        | 14        | 12        | 12        | 13         |
| 6             | 11           | 10        | 11        | 10        | 11        | 10         |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 17           | 19        | 15        | 17        | 18        | 17         |
| 2             | 16           | 17        | 16        | 15        | 13        | 15         |
| 3             | 14           | 14        | 14        | 19        | 20        | 21         |
| 4             | 19           | 15        | 14        | 15        | 13        | 13         |
| 5             | 19           | 13        | 13        | 13        | 13        | 16         |
| 6             | 10           | 9         | 9         | 10        | 10        | 10         |

**Tabela 34.** Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar - POAP (mmHg) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 9            | 6         | 6         | 6         | 6         | 4          |
| 2             | 4            | 4         | 4         | 3         | 2         | 3          |
| 3             | 8            | 6         | 5         | 5         | 5         | 5          |
| 4             | 2            | 2         | 3         | 3         | 3         | 3          |
| 5             | 8            | 7         | 4         | 4         | 4         | 5          |
| 6             | 3            | 3         | 3         | 3         | 2         | 3          |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 4            | 7         | 7         | 10        | 8         | 6          |
| 2             | 4            | 10        | 8         | 7         | 5         | 6          |
| 3             | 3            | 7         | 8         | 11        | 12        | 8          |
| 4             | 5            | 7         | 7         | 7         | 7         | 7          |
| 5             | 9            | 7         | 7         | 7         | 7         | 7          |
| 6             | 2            | 4         | 5         | 4         | 4         | 4          |

**Tabela 35.** Débito Cardíaco ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ ) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 6,37         | 5,57      | 4,64      | 4,58      | 4,40      | 3,21       |
| 2             | 5,00         | 3,45      | 3,17      | 2,82      | 2,98      | 3,44       |
| 3             | 4,55         | 2,27      | 2,12      | 2,53      | 2,33      | 2,71       |
| 4             | 6,47         | 4,00      | 3,58      | 4,61      | 3,27      | 3,88       |
| 5             | 3,43         | 2,94      | 3,01      | 2,37      | 2,24      | 2,29       |
| 6             | 4,56         | 2,55      | 2,80      | 2,68      | 2,47      | 2,31       |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 4,99         | 2,49      | 2,57      | 2,12      | 2,00      | 2,19       |
| 2             | 4,50         | 1,71      | 1,63      | 1,40      | 1,45      | 1,45       |
| 3             | 4,75         | 2,28      | 2,30      | 2,40      | 2,10      | 1,80       |
| 4             | 4,41         | 3,28      | 2,70      | 2,70      | 1,86      | 1,90       |
| 5             | 4,50         | 1,80      | 1,71      | 1,64      | 1,83      | 1,80       |
| 6             | 3,91         | 2,33      | 2,13      | 2,09      | 2,05      | 2,18       |

**Tabela 36.** Índice Cardíaco ( $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 7,32         | 6,40      | 5,45      | 5,26      | 5,06      | 3,69       |
| 2             | 6,85         | 4,73      | 4,34      | 3,86      | 4,08      | 4,71       |
| 3             | 5,30         | 2,64      | 2,46      | 2,94      | 2,71      | 3,15       |
| 4             | 7,35         | 4,54      | 4,07      | 5,24      | 3,72      | 4,41       |
| 5             | 4,70         | 4,03      | 4,12      | 3,25      | 3,07      | 3,14       |
| 6             | 5,43         | 3,04      | 3,33      | 3,20      | 2,94      | 2,75       |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 5,73         | 2,86      | 2,95      | 2,43      | 2,30      | 2,51       |
| 2             | 6,16         | 2,34      | 2,23      | 1,91      | 1,98      | 1,98       |
| 3             | 5,52         | 2,65      | 2,67      | 2,79      | 2,44      | 2,09       |
| 4             | 5,01         | 3,72      | 3,06      | 3,06      | 2,11      | 2,15       |
| 5             | 6,16         | 2,47      | 2,34      | 2,25      | 2,51      | 2,47       |
| 6             | 4,66         | 2,77      | 2,54      | 2,49      | 2,44      | 2,60       |

**Tabela 37.** Índice Sistólico ( $\text{mL} \cdot \text{bat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 48,80        | 45,09     | 43,94     | 51,11     | 57,47     | 37,27      |
| 2             | 49,63        | 43,76     | 43,42     | 41,10     | 44,86     | 48,59      |
| 3             | 57,50        | 41,90     | 42,50     | 50,72     | 45,15     | 47,74      |
| 4             | 58,82        | 44,56     | 43,74     | 54,00     | 40,83     | 44,99      |
| 5             | 48,94        | 45,76     | 62,47     | 39,11     | 40,91     | 38,25      |
| 6             | 52,70        | 31,62     | 34,72     | 33,58     | 33,04     | 26,44      |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 45,88        | 37,65     | 44,09     | 42,01     | 34,31     | 46,61      |
| 2             | 54,55        | 34,96     | 28,26     | 31,96     | 31,03     | 27,97      |
| 3             | 53,10        | 48,20     | 43,84     | 40,44     | 41,38     | 31,23      |
| 4             | 37,67        | 44,90     | 39,33     | 40,90     | 33,54     | 30,84      |
| 5             | 60,44        | 58,71     | 42,59     | 35,10     | 44,77     | 39,14      |
| 6             | 44,33        | 52,34     | 45,28     | 45,24     | 44,37     | 46,34      |

**Tabela 38.** Índice de Resistência Vascular Sistêmica ( $\text{dinas.seg.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$ ) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 1146         | 1286      | 1335      | 1473      | 1612      | 2578       |
| 2             | 840          | 1082      | 1233      | 1531      | 1645      | 1509       |
| 3             | 1269         | 1877      | 2205      | 1820      | 2271      | 2156       |
| 4             | 1076         | 1389      | 1454      | 1343      | 2022      | 1813       |
| 5             | 1310         | 1171      | 1144      | 1772      | 2032      | 2013       |
| 6             | 1502         | 1948      | 2110      | 2154      | 2446      | 2557       |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 1184         | 2346      | 1975      | 2493      | 2886      | 2445       |
| 2             | 1322         | 2900      | 2720      | 3334      | 3098      | 3098       |
| 3             | 1201         | 1899      | 2152      | 2692      | 2978      | 3818       |
| 4             | 1690         | 1630      | 1849      | 2110      | 3101      | 3183       |
| 5             | 1037         | 2010      | 2286      | 2099      | 2040      | 2074       |
| 6             | 1786         | 1930      | 2112      | 2120      | 2194      | 2094       |

**Tabela 39.** Índice de Resistência Vascular Pulmonar ( $\text{dinas.seg.cm}^{-5}.\text{m}^{-2}$ ) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 120          | 162       | 132       | 134       | 111       | 217        |
| 2             | 128          | 118       | 147       | 166       | 176       | 119        |
| 3             | 91           | 242       | 195       | 190       | 206       | 203        |
| 4             | 141          | 176       | 157       | 137       | 151       | 145        |
| 5             | 119          | 139       | 194       | 197       | 208       | 204        |
| 6             | 118          | 184       | 192       | 175       | 245       | 203        |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 181          | 335       | 216       | 230       | 348       | 349        |
| 2             | 156          | 239       | 286       | 333       | 322       | 362        |
| 3             | 159          | 211       | 179       | 229       | 262       | 496        |
| 4             | 223          | 172       | 182       | 156       | 227       | 222        |
| 5             | 130          | 194       | 205       | 213       | 191       | 292        |
| 6             | 137          | 144       | 126       | 193       | 196       | 185        |

**Tabela 40.** Saturação de oxigênio na hemoglobina (%) dos cães nos momentos e grupos estudados.

**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 98           | 98        | 99        | 98        | 98        | 98         |
| 2             | 100          | 100       | 99        | 99        | 99        | 99         |
| 3             | 99           | 99        | 99        | 99        | 99        | 100        |
| 4             | 99           | 99        | 99        | 98        | 98        | 98         |
| 5             | 99           | 99        | 99        | 99        | 98        | 99         |
| 6             | 100          | 100       | 100       | 100       | 100       | 99         |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 98           | 99        | 98        | 98        | 98        | 98         |
| 2             | 100          | 100       | 99        | 99        | 99        | 99         |
| 3             | 99           | 100       | 99        | 99        | 100       | 99         |
| 4             | 99           | 99        | 99        | 99        | 99        | 99         |
| 5             | 99           | 99        | 99        | 99        | 99        | 98         |
| 6             | 100          | 99        | 99        | 99        | 99        | 99         |

**Tabela 41.** Frequência Respiratória (mpm) dos cães nos momentos e grupos estudados.

**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 14           | 11        | 15        | 12        | 12        | 12         |
| 2             | 16           | 12        | 10        | 11        | 10        | 10         |
| 3             | 18           | 12        | 12        | 12        | 12        | 12         |
| 4             | 14           | 14        | 16        | 16        | 16        | 10         |
| 5             | 16           | 12        | 14        | 16        | 14        | 14         |
| 6             | 14           | 12        | 12        | 14        | 14        | 14         |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 14           | 12        | 12        | 12        | 12        | 12         |
| 2             | 17           | 12        | 12        | 12        | 12        | 12         |
| 3             | 15           | 12        | 12        | 12        | 12        | 12         |
| 4             | 14           | 14        | 14        | 14        | 14        | 14         |
| 5             | 16           | 12        | 12        | 12        | 12        | 12         |
| 6             | 14           | 14        | 14        | 14        | 14        | 14         |

**Tabela 42.** Concentração de CO<sub>2</sub> no final da Expiração - ETCO<sub>2</sub> (mmHg) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 36           | 35        | 38        | 34        | 35        | 36         |
| 2             | 37           | 41        | 40        | 38        | 37        | 34         |
| 3             | 38           | 35        | 36        | 41        | 41        | 45         |
| 4             | 36           | 39        | 34        | 35        | 35        | 36         |
| 5             | 40           | 35        | 37        | 33        | 33        | 28         |
| 6             | 35           | 35        | 38        | 38        | 35        | 35         |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 38           | 35        | 36        | 38        | 35        | 35         |
| 2             | 36           | 36        | 38        | 38        | 38        | 39         |
| 3             | 40           | 40        | 41        | 42        | 40        | 39         |
| 4             | 37           | 36        | 38        | 38        | 37        | 36         |
| 5             | 36           | 35        | 35        | 36        | 37        | 36         |
| 6             | 35           | 35        | 36        | 38        | 38        | 39         |

**Tabela 43.** Pressão parcial de oxigênio arterial – PaO<sub>2</sub> (mmHg) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 92,9         | 425,4     | 436,0     | 420,1     | 400,1     | 425,2      |
| 2             | 87,3         | 434,7     | 445,6     | 490,2     | 472,7     | 475,4      |
| 3             | 87,8         | 449,4     | 417,8     | 446,3     | 459,4     | 387,3      |
| 4             | 89,3         | 469,3     | 468,2     | 435,4     | 390,1     | 380,1      |
| 5             | 99,9         | 432,9     | 407,2     | 450,1     | 434,2     | 447,8      |
| 6             | 77,5         | 410,2     | 434,5     | 465,7     | 440,1     | 412,2      |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 92,6         | 466,7     | 469,9     | 442,2     | 499,7     | 490,3      |
| 2             | 86,0         | 500,0     | 500,0     | 455,5     | 515,1     | 460,3      |
| 3             | 81,3         | 493,1     | 492,0     | 420,0     | 430,0     | 420,0      |
| 4             | 91,8         | 498,4     | 435,4     | 472,6     | 440,1     | 407,8      |
| 5             | 90,2         | 462,4     | 496,8     | 448,7     | 485,3     | 433,5      |
| 6             | 88,5         | 477,1     | 450,0     | 420,8     | 490,1     | 480,2      |



**Tabela 44.** Pressão parcial de dióxido de carbono arterial – PaCO<sub>2</sub> (mmHg) dos cães nos momentos e grupos estudados

**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 35,5         | 42,6      | 40,8      | 39,6      | 42,7      | 40,6       |
| 2             | 38,5         | 40,6      | 40,6      | 38,2      | 39        | 38,5       |
| 3             | 41,1         | 38,2      | 40,9      | 43,8      | 42,8      | 48,3       |
| 4             | 36,2         | 41,3      | 36,5      | 37,2      | 38,2      | 39,3       |
| 5             | 35,5         | 39,7      | 37,9      | 42,6      | 44,7      | 41,3       |
| 6             | 35,7         | 38,7      | 40,4      | 41,1      | 39,9      | 40,2       |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 34,2         | 41,9      | 42        | 45        | 39,6      | 38,6       |
| 2             | 35,8         | 38,5      | 39,6      | 39,9      | 38,7      | 39,2       |
| 3             | 39,4         | 38,2      | 43,5      | 42,6      | 39,6      | 40,1       |
| 4             | 35,4         | 37        | 39,6      | 40,9      | 42,2      | 40,3       |
| 5             | 34,4         | 35        | 35,5      | 37        | 42,5      | 39,8       |
| 6             | 37,7         | 40,1      | 40,9      | 40,9      | 40,6      | 39,9       |

**Tabela 45.** pH no sangue arterial dos cães nos momentos e grupos estudados.

**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 7,359        | 7,349     | 7,335     | 7,359     | 7,339     | 7,346      |
| 2             | 7,345        | 7,332     | 7,343     | 7,376     | 7,397     | 7,378      |
| 3             | 7,344        | 7,386     | 7,360     | 7,341     | 7,363     | 7,319      |
| 4             | 7,374        | 7,357     | 7,382     | 7,421     | 7,392     | 7,399      |
| 5             | 7,385        | 7,333     | 7,329     | 7,342     | 7,339     | 7,341      |
| 6             | 7,393        | 7,374     | 7,364     | 7,357     | 7,365     | 7,366      |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 7,395        | 7,342     | 7,359     | 7,361     | 7,367     | 7,357      |
| 2             | 7,385        | 7,349     | 7,343     | 7,350     | 7,349     | 7,361      |
| 3             | 7,358        | 7,383     | 7,342     | 7,355     | 7,354     | 7,350      |
| 4             | 7,382        | 7,389     | 7,385     | 7,361     | 7,359     | 7,352      |
| 5             | 7,395        | 7,410     | 7,401     | 7,372     | 7,362     | 7,389      |
| 6             | 7,374        | 7,356     | 7,333     | 7,350     | 7,349     | 7,339      |

**Tabela 46.** Bicarbonato arterial -  $\text{HCO}_3^{-1}$  (mmol.L<sup>-1</sup>) dos cães nos momentos e grupos estudados**GRUPO PROPOFOL**

| Animal | Basal | 15   | 30   | 60   | 90   | 120  |
|--------|-------|------|------|------|------|------|
| 1      | 19,2  | 20,9 | 20,9 | 21,5 | 20,9 | 21,4 |
| 2      | 20,4  | 21   | 21,6 | 21,8 | 21   | 20,8 |
| 3      | 21    | 21,5 | 22,5 | 22   | 22   | 22,5 |
| 4      | 20,5  | 22,5 | 21   | 20   | 20,3 | 20,5 |
| 5      | 20,1  | 20,8 | 20,7 | 20,9 | 21,5 | 21,1 |
| 6      | 21    | 21,9 | 22,3 | 22   | 22   | 22,2 |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| Animal | Basal | 15   | 30   | 60   | 90   | 120  |
|--------|-------|------|------|------|------|------|
| 1      | 20    | 21,7 | 22,1 | 21,8 | 21,8 | 21,8 |
| 2      | 20,7  | 22,9 | 23,8 | 22,4 | 22,5 | 22,7 |
| 3      | 21,6  | 22,2 | 22,7 | 20,8 | 20,8 | 20,8 |
| 4      | 20,4  | 21,5 | 22,3 | 22,8 | 22,1 | 22,6 |
| 5      | 20,5  | 21   | 21,8 | 20,9 | 21,2 | 22,2 |
| 6      | 21,3  | 22   | 22   | 21,9 | 22,4 | 23   |

**Tabela 47.** Déficit de base no sangue arterial –  $\text{DB}_{\text{art}}$  (mmol.L<sup>-1</sup>) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| Animal | Basal | 15   | 30   | 60   | 90   | 120  |
|--------|-------|------|------|------|------|------|
| 1      | -5,9  | -4,9 | -4,6 | -3,6 | -4,8 | -3,9 |
| 2      | -5,1  | -4,9 | -4,2 | -3,3 | -3,7 | -4,1 |
| 3      | -2,6  | -3,6 | -3,0 | -2,6 | -1,6 | -1,9 |
| 4      | -4,6  | -2,8 | -3,9 | -4,3 | -4,4 | -4,8 |
| 5      | -5,4  | -5,3 | -6,4 | -5,0 | -4,5 | -5,5 |
| 6      | -3,6  | -3,2 | -2,9 | -3,0 | -3,1 | -2,9 |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| Animal | Basal | 15   | 30   | 60   | 90   | 120  |
|--------|-------|------|------|------|------|------|
| 1      | -4,3  | -3,5 | -5,1 | -6,2 | -6,5 | -6,1 |
| 2      | -4,0  | -4,1 | -4,1 | -4,0 | -3,8 | -3,7 |
| 3      | -3,8  | -2,8 | -3,0 | -6,9 | -7,2 | -7,1 |
| 4      | -4,5  | -3,5 | -3,4 | -4,7 | -4,8 | -4,1 |
| 5      | -4,3  | -3,8 | -3,8 | -4,2 | -4,8 | -4,0 |
| 6      | -3,6  | -3,5 | -4,6 | -3,6 | -3,3 | -3,1 |

**Tabela 48.** Potássio – K<sup>+</sup> (mmol.L<sup>-1</sup>) dos cães nos momentos e grupos estudados**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 3,56         | 3,78      | 3,90      | 3,98      | 4,14      | 4,36       |
| 2             | 3,50         | 3,21      | 3,32      | 3,51      | 3,49      | 3,66       |
| 3             | 3,54         | 3,51      | 3,50      | 3,58      | 3,80      | 3,81       |
| 4             | 3,50         | 3,50      | 3,50      | 3,62      | 3,80      | 3,93       |
| 5             | 3,96         | 3,75      | 3,85      | 3,98      | 4,10      | 4,35       |
| 6             | 3,96         | 4,05      | 3,82      | 4,05      | 3,99      | 3,97       |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 3,56         | 3,78      | 3,90      | 3,98      | 4,14      | 4,36       |
| 2             | 3,50         | 3,50      | 3,50      | 3,45      | 3,81      | 4,15       |
| 3             | 3,53         | 3,46      | 3,56      | 3,60      | 3,85      | 3,68       |
| 4             | 3,50         | 3,43      | 3,40      | 3,53      | 3,73      | 4,33       |
| 5             | 3,58         | 3,68      | 3,79      | 3,98      | 4,19      | 4,46       |
| 6             | 3,90         | 4,00      | 3,87      | 3,87      | 3,89      | 3,81       |

**Tabela 49.** Índice bispectral - BIS dos cães nos momentos e grupos estudados**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 98           | 70        | 70        | 68        | 70        | 69         |
| 2             | 98           | 92        | 85        | 88        | 93        | 88         |
| 3             | 98           | 72        | 59        | 62        | 60        | 65         |
| 4             | 97           | 70        | 65        | 65        | 68        | 60         |
| 5             | 98           | 72        | 57        | 60        | 59        | 55         |
| 6             | 98           | 75        | 65        | 65        | 65        | 70         |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 98           | 88        | 85        | 75        | 79        | 80         |
| 2             | 98           | 90        | 85        | 80        | 90        | 93         |
| 3             | 98           | 75        | 72        | 70        | 69        | 68         |
| 4             | 98           | 78        | 76        | 83        | 80        | 80         |
| 5             | 98           | 75        | 72        | 70        | 70        | 70         |
| 6             | 98           | 77        | 75        | 78        | 77        | 70         |

**Tabela 50.** Eletromiografia – EMG (%) dos cães nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 100          | 32        | 37        | 36        | 34        | 33         |
| 2             | 100          | 83        | 79        | 82        | 80        | 81         |
| 3             | 100          | 40        | 32        | 35        | 33        | 35         |
| 4             | 100          | 33        | 34        | 34        | 32        | 30         |
| 5             | 100          | 30        | 29        | 29        | 28        | 29         |
| 6             | 100          | 40        | 38        | 37        | 38        | 38         |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Basal</b> | <b>15</b> | <b>30</b> | <b>60</b> | <b>90</b> | <b>120</b> |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1             | 100          | 34        | 33        | 31        | 36        | 35         |
| 2             | 100          | 75        | 69        | 73        | 85        | 89         |
| 3             | 100          | 30        | 31        | 32        | 33        | 33         |
| 4             | 100          | 31        | 36        | 34        | 31        | 33         |
| 5             | 100          | 37        | 39        | 40        | 36        | 36         |
| 6             | 100          | 34        | 33        | 36        | 37        | 38         |

**Tabela 51.** período de recuperação em minutos – (extubação, movimentação de cabeça, decúbito esternal, posição quadrupedal), nos momentos e grupos estudados.**GRUPO PROPOFOL**

| <b>Animal</b> | <b>Extubação</b> | <b>Mov.Cabeça</b> | <b>Decúbito Esternal</b> | <b>Posição quadrupedal</b> |
|---------------|------------------|-------------------|--------------------------|----------------------------|
| 1             | 6                | 7                 | 10                       | 16                         |
| 2             | 4                | 9                 | 11                       | 11                         |
| 3             | 6                | 24                | 24                       | 25                         |
| 4             | 3                | 12                | 21                       | 22                         |
| 5             | 5                | 26                | 26                       | 27                         |
| 6             | 2                | 7                 | 15                       | 25                         |

**GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL**

| <b>Animal</b> | <b>Extubação</b> | <b>Mov.Cabeça</b> | <b>Decúbito Esternal</b> | <b>Posição quadrupedal</b> |
|---------------|------------------|-------------------|--------------------------|----------------------------|
| 1             | 4                | 10                | 11                       | 11                         |
| 2             | 8                | 8                 | 9                        | 14                         |
| 3             | 5                | 9                 | 14                       | 18                         |
| 4             | 4                | 9                 | 14                       | 17                         |
| 5             | 5                | 11                | 15                       | 20                         |
| 6             | 4                | 5                 | 10                       | 10                         |

## APÊNDICE III

### Avaliação farmacocinética

**Tabela 52.** Concentração plasmática de propofol medida no sangue arterial nos momentos e grupos estudados.

#### GRUPO PROPOFOL

| momento | animais |      |      |      |      |      |
|---------|---------|------|------|------|------|------|
|         | 1       | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
| 5       | 1,34    | 2    | 1,46 | 3,5  | 2,68 | 0,72 |
| 15      | 2,38    | 1,99 | 3,44 | 3,01 | 3    | 2,77 |
| 30      | 2,29    | 2,23 | 4,31 | 3,17 | 4,54 | 2,51 |
| 60      | 2,61    | 2,3  | 3,56 | 2,92 | 5,13 | 2,84 |
| 90      | 3,08    | 2,44 | 3,63 | 3,56 | 5,26 | 3,11 |
| 120     | 2,97    | 2,16 | 3,51 | 3,2  | 5,15 | 3    |
| 5       | 0,97    | 1,08 | 1,28 | 1,76 | 2,43 | 0,82 |
| 15      | 0,72    | 0,54 | 0,73 | 1,07 | 1,87 | 0,6  |
| 30      | 0,68    | 0,48 | 0,68 | 0,98 | 1,15 | 0,54 |
| 60      | 0,4     | 0,45 | 0,44 | 0,55 | 1    | 0,32 |
| 120     | 0,32    | 0,23 | 0,23 | 0,29 | 0,34 | 0,16 |
| 240     | 0,19    | 0,1  | 0,18 | 0,17 | 0,22 | 0,14 |
| 360     | 0,18    | 0,09 | 0,07 | 0,15 | 0,18 | 0,1  |
| 480     | 0,04    | 0,09 | 0,04 | 0,09 | 0,11 | 0,1  |
| 720     | 0,01    | 0,04 | 0,03 | 0,04 | 0,07 | 0,09 |

#### GRUPO PROPOFOL + REMIFENTANIL

| momento | animais |      |      |      |      |      |
|---------|---------|------|------|------|------|------|
|         | 1       | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
| 5       | 0,76    | 1,06 | 1,09 | 2,85 | 1,23 | 0,71 |
| 15      | 0,15    | 0,24 | 0,45 | 1,4  | 3,21 | 0,6  |
| 30      | 0,8     | 1,45 | 0,69 | 2,34 | 3,35 | 1,64 |
| 60      | 1,05    | 1,8  | 0,61 | 2,38 | 3,99 | 1,98 |
| 90      | 1,19    | 1,8  | 0,74 | 2,53 | 3,91 | 1,74 |
| 120     | 0,81    | 1,65 | 0,76 | 2,82 | 3,78 | 1,75 |
| 5       | 0,34    | 0,56 | 0,3  | 1,15 | 1,88 | 0,42 |
| 15      | 0,21    | 0,51 | 0,27 | 0,94 | 1,48 | 0,43 |
| 30      | 0,22    | 0,3  | 0,1  | 0,81 | 0,81 | 0,28 |
| 60      | 0,1     | 0,22 | 0,09 | 0,42 | 0,4  | 0,09 |
| 120     | 0,08    | 0,08 | 0,08 | 0,24 | 0,15 | 0,05 |
| 240     | 0,07    | 0,04 | 0,06 | 0,08 | 0,08 | 0,04 |
| 360     | 0,05    | 0,03 | 0,04 | 0,04 | 0,07 | 0,03 |
| 480     | 0,03    | 0,02 | 0,03 | 0,02 | 0,04 | 0,02 |
| 720     | 0,01    | 0,01 | 0,02 | 0,01 | 0,03 | 0,01 |

durante a infusão

após o término da infusão

**Tabela 53.** Valores individuais da Performance do erro (%) e das medianas da performance de erro (MDPE% e MDAPE%) por momento e por animal.

| GI            | animais      |              |              |              |              |              | MDPE %       | MDAPE %     |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
|               | 1            | 2            | 3            | 4            | 5            | 6            |              |             |
| 5             | -56,4        | -39,2        | -46,1        | -18,6        | -7,6         | -72,3        | <b>-42,7</b> | <b>42,7</b> |
| 15            | 8,2          | 22,1         | 96,6         | 82,4         | -1,3         | 58,3         | <b>40,2</b>  | <b>40,2</b> |
| 30            | 4,1          | 36,8         | 146,3        | 92,1         | 51,3         | 43,4         | <b>47,4</b>  | <b>47,4</b> |
| 60            | 18,6         | 41,1         | 103,4        | 77,0         | 71,0         | 62,3         | <b>66,6</b>  | <b>66,6</b> |
| 90            | 40,0         | 49,7         | 107,4        | 115,8        | 75,3         | 77,7         | <b>76,5</b>  | <b>76,5</b> |
| 120           | 35,0         | 32,5         | 100,6        | 93,9         | 71,7         | 71,4         | <b>71,5</b>  | <b>71,5</b> |
| 5             | -26,5        | 13,7         | 11,3         | 60,0         | 34,3         | -10,9        | <b>12,5</b>  | <b>20,1</b> |
| 15            | 20,0         | 20,0         | 52,1         | 9,2          | 136,7        | 9,1          | <b>20,0</b>  | <b>20,0</b> |
| 30            | 78,9         | 65,5         | 119,4        | 8,9          | 125,5        | 80,0         | <b>79,5</b>  | <b>79,5</b> |
| 60            | 21,2         | 80,0         | 69,2         | -8,3         | 127,3        | 23,1         | <b>46,2</b>  | <b>46,2</b> |
| 120           | 14,3         | 4,5          | 0,0          | 31,8         | -10,5        | -30,4        | <b>2,3</b>   | <b>12,4</b> |
| 240           | -13,6        | -41,2        | 0,0          | 0,0          | -24,1        | -6,7         | <b>-10,2</b> | <b>10,2</b> |
| 360           | 5,9          | -30,8        | -50,0        | 7,1          | -21,7        | -28,6        | <b>-25,2</b> | <b>25,2</b> |
| 480           | -71,4        | -18,2        | -60,0        | -18,2        | -42,1        | -9,1         | <b>-30,1</b> | <b>30,1</b> |
| 720           | -75,0        | -20,0        | -62,5        | -50,0        | -30,0        | 12,5         | <b>-40,0</b> | <b>40,0</b> |
| <b>MDPE %</b> | <b>8,2</b>   | <b>20,0</b>  | <b>52,1</b>  | <b>9,2</b>   | <b>34,3</b>  | <b>12,5</b>  |              |             |
| <b>MDAPE%</b> | <b>21,21</b> | <b>32,52</b> | <b>62,50</b> | <b>31,82</b> | <b>42,11</b> | <b>30,43</b> |              |             |

| GII           | animais      |             |             |             |             |             | MDPE %       | MDAPE %      |
|---------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
|               | 1            | 2           | 3           | 4           | 5           | 6           |              |              |
| 5             | -71,4        | -67,1       | -51,8       | -10,1       | -59,0       | -74,4       | <b>-63,0</b> | <b>63,0</b>  |
| 15            | -79,5        | -75,8       | -37,5       | 42,9        | 88,8        | -33,3       | <b>-35,4</b> | <b>59,3</b>  |
| 30            | 23,1         | 61,1        | 1,5         | 160,0       | 97,1        | 82,2        | <b>71,7</b>  | <b>71,7</b>  |
| 60            | 61,5         | 100,0       | -10,3       | 164,4       | 134,7       | 120,0       | <b>110,0</b> | <b>110,0</b> |
| 90            | 83,1         | 100,0       | 8,8         | 181,1       | 130,0       | 93,3        | <b>96,7</b>  | <b>96,7</b>  |
| 120           | 24,6         | 83,3        | 11,8        | 213,3       | 122,4       | 94,4        | <b>88,9</b>  | <b>88,9</b>  |
| 5             | -10,5        | 0,0         | 20,0        | 105,4       | 80,8        | 13,5        | <b>16,8</b>  | <b>16,8</b>  |
| 15            | 5,0          | 27,5        | 35,0        | 74,1        | 184,6       | 65,4        | <b>50,2</b>  | <b>50,2</b>  |
| 30            | 57,1         | 30,4        | 0,0         | 131,4       | 102,5       | 64,7        | <b>60,9</b>  | <b>60,9</b>  |
| 60            | -16,7        | 37,5        | 0,0         | 110,0       | 53,8        | -40,0       | <b>18,8</b>  | <b>34,1</b>  |
| 120           | -27,3        | -20,0       | 0,0         | 26,3        | -31,8       | -50,0       | <b>-23,6</b> | <b>26,8</b>  |
| 240           | -12,5        | -33,0       | 0,0         | -20,0       | -52,9       | -55,6       | <b>-26,5</b> | <b>26,5</b>  |
| 360           | -28,6        | -40,0       | -20,0       | -20,0       | -46,2       | -40,0       | <b>-34,3</b> | <b>26,8</b>  |
| 480           | -25,0        | 0,0         | -25,0       | -50,0       | -63,6       | 33,0        | <b>-25,0</b> | <b>29,0</b>  |
| 720           | -50,0        | -75,0       | -33,3       | 0,0         | -62,5       | 0,0         | <b>-41,7</b> | <b>41,7</b>  |
| <b>MDPE %</b> | <b>-12,5</b> | <b>0,0</b>  | <b>0,0</b>  | <b>74,1</b> | <b>80,8</b> | <b>13,5</b> |              |              |
| <b>MDAPE%</b> | <b>27,3</b>  | <b>40,0</b> | <b>11,8</b> | <b>74,1</b> | <b>80,8</b> | <b>33,0</b> |              |              |

durante a infusão

após o término da infusão

**Tabela 54.** Área da superfície corpórea (BSA), comprimento (comp) e peso (p); Sexo (S).

| <b>Animais</b> | <b>BSA (m<sup>2</sup>)</b> | <b>Comp (cm)</b> | <b>P(kg)</b> | <b>S</b> |
|----------------|----------------------------|------------------|--------------|----------|
| <b>1</b>       | 0,87                       | 105              | 29           | F        |
| <b>2</b>       | 0,73                       | 96               | 22           | F        |
| <b>3</b>       | 0,86                       | 103              | 29           | M        |
| <b>4</b>       | 0,88                       | 106              | 29           | M        |
| <b>5</b>       | 0,73                       | 100              | 21           | M        |
| <b>6</b>       | 0,84                       | 108              | 26           | F        |