

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**A INFUSÃO CONTÍNUA DE REMIFENTANIL NÃO
ALTERA A FUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA
VENTRICULAR ESQUERDA, EM CÃES ANESTESIADOS
COM PROPOFOL**

Marcel Gambin Marques

Médico Veterinário

ARAÇATUBA - SP

2017

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**A INFUSÃO CONTÍNUA DE REMIFENTANIL NÃO
ALTERA A FUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA
VENTRICULAR ESQUERDA, EM CÃES ANESTESIADOS
COM PROPOFOL**

Marcel Gambin Marques
Orientador: Prof. Ass. Dr. Paulo Sergio Patto dos Santos
Coorientador: Prof. Ass. Dr. Wagner Luis Ferreira

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais).

ARAÇATUBA – SP

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da FMVA / UNESP

M357i Marques, Marcel Gambin
A infusão contínua de remifentanil não altera a função sistólica e diastólica ventricular esquerda, em cães anestesiados com propofol / Marcel Gambin Marques. – Araçatuba: [s.n.], 2017.
49 f. : tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba.
Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos
Coorientador: Prof. Dr. Wagner Luis Ferreira

1. Diástole 2. Ecocardiografia 3. Miocárdio 4. Opioide 5. Sístole I. Título.

CDD 636.0895



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: A infusão contínua de remifentanil não altera a função sistólica e diastólica ventricular
esquerda, em cães anestesiados com propofol

AUTOR: MARCEL GAMBIN MARQUES
ORIENTADOR: PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS
COORIENTADOR: WAGNER LUIS FERREIRA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. WAGNER LUIS FERREIRA
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Dr. FERNANDO AZADINHO ROSA
Doutor em Medicina veterinária pela Faculdade de Ciências Agrária e Veterinárias - Campus de Jaboticabal/Unesp

Prof. Dr. GUILHERME DE PAULA NOGUEIRA
Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Araçatuba, 05 de junho de 2017.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

MARCEL GAMBIN MARQUES – nascido em Votuporanga – SP, no dia 26 de outubro de 1989, ingressou no curso de Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Araçatuba – SP em 2008. Durante a graduação, realizou estágios nas áreas de Técnica Cirúrgica e Reprodução Animal, Radiologia Veterinária, Anatomia Patológica Especial Veterinária, Anatomia Patológica Geral Veterinária e Clínica Médica de Pequenos Animais. Em 2011, foi bolsista de iniciação científica FAPESP na área de Enfermidades Parasitárias. Em 2012, realizou estágio curricular supervisionado na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (UNESP), Jaboticabal – SP, na área de Clínica Médica de Pequenos Animais; na clínica veterinária Galera dos Bichos, Votuporanga – SP, e na Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba (UNESP), na área de Clínica Médica de Pequenos Animais. Em 2013, iniciou o programa de Residência em Clínica e Cirurgia, com ênfase em Clínica Médica de Pequenos Animais, no Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira”, da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – SP (UNESP). Durante a residência, realizou estágio no Serviço de Cardiologia Veterinária e no Curso de Aperfeiçoamento em Cardiologia Veterinária ambos na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (UNESP), Jaboticabal – SP. Após terminar a residência em 2015, ingressou como aluno de mestrado no programa de pós-graduação em Ciência Animal na área de concentração Fisiopatologia Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais. Durante o programa, foi o pós-graduando responsável pela rotina hospitalar no Setor de Cardiologia Veterinária do Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira”, da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – SP (UNESP), ministrou palestras e cursos de curta duração na área de Cardiologia Veterinária na mesma e em outras instituições, além de ministrar aulas teóricas e práticas para alunos da graduação da mesma instituição.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida e por guiar meus passos ao longo de minha trajetória.

Ao meus pais Alvimar e Mailda, por serem minha referência de vida, por não medirem esforços para conduzir minha educação, que até hoje é o que carrego de mais valioso comigo. À minha irmã Juliana, por ceder sua companhia desde minha infância, até os dias atuais. Minha família é o meu alicerce.

À minha amada esposa Ana Elisa, fiel companheira, confidente, sempre me incentivando e me mostrando o caminho a seguir. Sua presença constante torna os dias mais belos e cheios de luz.

Aos professores Patto e Wagner, pela orientação constante, fundamental para execução e conclusão desta etapa profissional. Os admiro pelo profissionalismo e caráter, me espelho em vocês para alcançar meus objetivos.

Ao professor Marlos, por estar sempre disposto a ajudar, com suas visões diferenciadas e por toda colaboração científica.

À Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – UNESP, por toda estrutura física e científica cedida, a qual foi primordial para o surgimento e andamento do experimento.

A todos os professores e funcionários do Hospital Veterinário “Luiz Quintiliano de Oliveira”, por me acolherem após a graduação, no programa de residência e por ceder sua estrutura e recursos.

À CAPES e FAPESP (processo nº 2015/01806-4) pelo apoio financeiro.

À professora Juliana, coordenadora do programa de pós-graduação, pela disposição e seriedade para conduzir o programa.

Ao meu amigo Carlos, pelo auxílio indispensável nas anestésias de todos os animais e pelos momentos de descontração proporcionados.

Às alunas de iniciação científica, Carol e Bruna, pelo empenho e dedicação, os quais foram fundamentais para a execução do experimento, além da amizade que foi construída.

À professora Silvia, que me auxiliou grandemente na execução das análises estatísticas, etapa crucial do projeto.

Aos beagles Aladin, Asterix, Ágata, Açucena, Alice e Anastácia, por serem tão pacientes e colaborarem em tempo integral durante a fase experimental, sinto saudades.

A todos que de alguma forma colaboraram direta ou indiretamente para o desenvolvimento do projeto.

Confie no Senhor de todo o seu coração e não se apoie em seu próprio entendimento. Reconheça o Senhor em todos os seus caminhos, e Ele endireitará as suas veredas.

Provérbios 3:5,6

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	11
Referências	16
CAPÍTULO 2 – A INFUSÃO CONTÍNUA DE REMIFENTANIL NÃO ALTERA A FUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA, EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL	25
Resumo	25
Summary	26
Introdução	27
Material e Métodos	28
Animais	28
Protocolo experimental	29
Exame ecocardiográfico	30
Análise estatística	32
Resultados	32
Discussão	35
Conclusão	39
Referências	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA = análise de variância

Bat = batimentos

DIVEd = diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole

DIVEs = diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole

ETCO₂ = fração de dióxido de carbono ao final da expiração

FC = frequência cardíaca

FEC = fração de encurtamento

FEJ = fração de ejeção

GP = grupo propofol

GPR = grupo propofol e remifentanil

ICD = índice cardíaco Doppler

i/e = relação inspiração/expiração

IED = índice de ejeção Doppler

IRVP = índice de resistência vascular periférica

M₂₀ = momento 20 minutos

M₄₀ = momento 40 minutos

M₆₀ = momento 60 minutos

M_B = momento basal

PAD = pressão arterial diastólica

PAM = pressão arterial média

PAS = pressão arterial sistólica

SpO₂ = saturação de oxigênio na hemoglobina

TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico

VTI = integral tempo-velocidade

VVE_d = volume ventricular esquerdo em diástole

VVE_s = volume ventricular esquerdo em sístole

A INFUSÃO CONTÍNUA DE REMIFENTANIL NÃO ALTERA A FUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA, EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL

RESUMO – Devido às suas características farmacológicas atrativas, o remifentanil é muito utilizado na medicina humana para sedação e anestesia de pacientes críticos, principalmente cardiopatas. A maioria dos estudos mostram que este opioide é capaz de promover analgesia satisfatória sem produzir alterações hemodinâmicas significativas, preservando a função sistólica e diastólica. Entretanto, outros autores relatam que dependendo da forma como é utilizado, os pacientes podem apresentar diminuição da frequência cardíaca, débito cardíaco e da pressão arterial, resultando em instabilidade hemodinâmica. Na medicina veterinária, há poucos estudos investigando os efeitos cardiovasculares do remifentanil, limitando o seu emprego de maneira mais segura na rotina clínica. Com o aumento da longevidade dos cães, houve um crescimento proporcional do número de pacientes cardiopatas, que necessitam de protocolos anestésicos seguros. Dentro deste cenário, o remifentanil pode se tornar uma excelente opção, caso se demonstre seguro do ponto de vista cardiovascular. Até o momento, não há trabalhos utilizando técnicas ecocardiográficas para avaliação da função sistólica e diastólica em cães tratados com remifentanil. Isto posto, com este experimento, objetivou-se avaliar os efeitos da infusão contínua de remifentanil na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em cães anestesiados com propofol.

Palavras-chave: diástole, ecocardiografia, miocárdio, opioide, sístole

**CONTINUOUS INFUSION OF REMIFENTANIL DOES NOT IMPAIR LEFT
VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION, IN DOGS
ANESTHETIZED WITH PROPOFOL**

SUMMARY – Because of its attractive pharmacological characteristics, remifentanil is widely used in human medicine for sedation and anesthesia in critically ill patients, mainly in cardiovascular diseases. Most studies report that this opioid promotes satisfactory analgesia without significant hemodynamic changes, preserving systolic and diastolic function. However, other authors report that depending on the way it is used, remifentanil administration can decrease heart rate, cardiac output and blood pressure, resulting in hemodynamic instability. In veterinary medicine, there are few studies investigating the cardiovascular effects of remifentanil, limiting its safety in the clinical routine. As the increased longevity of dogs, there was a proportional increase in the number of critically ill patients, including patients with cardiovascular diseases, who required safe anesthetic protocols. Therefore, remifentanil may become an excellent option if it is shown to be safe from a cardiovascular point of view. To date, there are no reports using echocardiographic techniques to assess systolic and diastolic function in dogs treated with remifentanil. The aim of this experiment was to evaluate the effects of continuous infusion of remifentanil on left ventricular systolic and diastolic function in dogs anesthetized with propofol.

Keywords: diastole, echocardiography, myocardium, opioid, systole

CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

Na prática clínica, a associação dos opioides aos protocolos anestésicos tem como finalidade proporcionar analgesia e estabilidade hemodinâmica. Dentre vários opioides, devido às suas particularidades, o remifentanil tem sido cada vez mais estudado e utilizado na medicina humana. Trata-se de um derivado da piperidina com grande afinidade para receptores μ (JAMES et al., 1992), que possui uma estrutura éster a qual lhe confere um perfil farmacocinético único, com rápido início de ação e curta duração, independentemente do tempo de administração (EGAN, 1995; GLASS et al., 1993; WESTMORELAND; HOKE; SEBEL, 1993). Assim, sua utilização em infusão contínua proporciona recuperações mais rápidas quando comparada a outros opioides (HOKE et al., 1997; KAPILA et al., 1995). O remifentanil é amplamente empregado em pacientes críticos submetidos às intervenções cardiovasculares, procedimentos diagnósticos pouco invasivos e na manutenção de pacientes nas unidades de terapia intensiva (OLIVER et al., 2000; RENNA et al., 2009; TAN; HO, 2009).

Alguns exames complementares requerem anestesia ou sedação para serem realizados. Dependendo das características dos fármacos utilizados, pode ocorrer aumento do tempo de recuperação, além de analgesia e hipnose inadequadas, impossibilitando a concretização do exame (RUGGERI et al., 2011). Renna et al. (2009) investigaram a eficácia do remifentanil em pacientes submetidos a ecocardiografia transesofágica, observando sedação adequada e rápida recuperação imediatamente após o término do exame.

A maioria dos pacientes de unidades de terapia intensiva são mantidos sob ação de opioides para que haja controle da dor, relaxamento adequado, redução da ansiedade e aceitação da ventilação mecânica (RUGGERI et al., 2011). Devido às suas características, a morfina e o fentanil podem induzir a depressão respiratória, retardando o tempo de recuperação (TAN; HO, 2009). Um estudo comparando a infusão contínua de remifentanil e propofol com a de

midazolam e fentanil, mostrou que nos pacientes tratados com remifentanil o tempo de hospitalização foi inferior, reduzindo as complicações (MUELLEJANS et al., 2006).

Durante os procedimentos cirúrgicos a instabilidade hemodinâmica desencadeada por estímulos dolorosos deve ser evitada, já que a taquicardia e as elevações da pressão arterial podem causar e/ou potencializar a isquemia miocárdica, principalmente nos portadores de doenças coronarianas e hipertrofia ventricular esquerda (RUGGERI et al., 2011). Por isso, utiliza-se os opioides em infusão contínua associados às concentrações baixas de um anestésico inalatório ou intravenoso, para que se possa alcançar estabilidade hemodinâmica e mínimas respostas aos estímulos dolorosos (STEINLECHNER et al., 2007). Entretanto, devido aos efeitos cumulativos de alguns opioides, os pacientes podem apresentar depressão respiratória, aumentando o tempo de recuperação e as taxas de insucesso (LISON; SCHILL; CONZEN, 2007).

Graças ao seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico únicos, o remifentanil tornou-se um dos opioides de escolha para pacientes especiais, inclusive cardiopatas (BORGEAT; AGUIRRE, 2009; MILLER et al., 1988; SNEYD, 2004). Este opioide é capaz de controlar instantaneamente o estímulo doloroso e ao mesmo tempo proporcionar menor tempo de ventilação assistida e de hospitalização (GERLACH et al., 2002; GUGGENBERGER et al., 2006; LEHMANN et al., 2000; LISON; SCHILL; CONZEN, 2007; MYLES; MCILROY, 2005). A anestesia local associada à infusão isolada de remifentanil, são utilizadas com segurança no implante transcater da valva aórtica e no reparo valvar mitral (COVELLO et al., 2010; USSIA; BARBANTI; TAMBURINO, 2010). Outros autores mostram que a associação de propofol e remifentanil melhora o controle da dor e proporciona estabilidade hemodinâmica nestes pacientes (FREDERIKSEN et al., 2014; LENA et al., 2006). Apesar de inicialmente existir uma preocupação com relação aos efeitos negativos do remifentanil na função cardiovascular (DeSOUZA; LEWIS; TERRIET, 1997; ELLIOT et al., 2000), estudos o consideram ideal para pacientes com disfunção cardíaca, incluindo

aqueles com redução severa da função ventricular esquerda (COVELLO et al., 2010; LEHMANN et al., 1999).

Steinlechner et al. (2007) mostraram que a taxa de infusão de 0,3 a 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ associada ao propofol, resultou em analgesia satisfatória, sem interferir significativamente na hemodinâmica do paciente. Bauer et al. (2004) já haviam postulado que a taxa de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ associada ao propofol foi capaz de inibir completamente a liberação de epinefrina e cortisol durante a cirurgia, garantindo estabilidade cardiovascular. A ação conjunta destes fármacos mostra-se segura para procedimentos cirúrgicos cardiovasculares no homem (GEISLER et al., 2003). Além disso, o remifentanil pode reduzir significativamente as necessidades do propofol, aumentando sua concentração durante os 15 primeiros minutos de infusão (SERVIN, 2003).

Embora sua utilização e seus efeitos sejam muito reconhecidos no homem, existem poucos estudos avaliando as interações hemodinâmicas do remifentanil em cães. Musk e Flaherty (2007) não observaram alterações cardiovasculares importantes quando associaram o remifentanil ao propofol para correção da persistência do ducto arterioso em um cão que apresentava insuficiência cardíaca congestiva esquerda e déficit sistólico do ventrículo esquerdo. Outros autores demonstraram que este opioide é o mais adequado para associação ao propofol em cães quando comparado a outros com propriedades semelhantes (MURRELL; VAN NOTTEN; HELLEBREKERS, 2005). Pei et al. (2014) mostraram que esta associação reduziu as complicações no momento da intubação orotraqueal. Entretanto, alguns autores encontraram instabilidade hemodinâmica em alguns animais que receberam remifentanil (ELLIOTT et al., 2000; JOSHI et al., 2002; KAZMAIER et al., 2000).

Assim como os demais opioides, alguns autores demonstraram que doses elevadas do remifentanil podem deprimir o sistema cardiovascular, levando a redução da frequência cardíaca, débito cardíaco e da pressão arterial média (KAZMAIER et al., 2000; KOMATSU et al., 2007). Semelhantemente, Chanavaz et al. (2005) evidenciaram através de estudos ecocardiográficos, redução significativa do índice cardíaco em crianças submetidas a infusão contínua de

remifentanil, sendo tais efeitos resultantes da redução pronunciada da frequência cardíaca. Segundo Kojima et al. (2013), concentrações clínicas relevantes de remifentanil produzem alterações mínimas no nodo sinoatrial, mostrando que não há interação direta na automaticidade intrínseca do coração. Portanto, acredita-se que a bradicardia causada pelo remifentanil decorra do predomínio do tônus parassimpático sobre o simpático (MARUYAMA et al., 2010). Sabe-se que os opioides com alta afinidade para receptores μ podem reduzir a frequência cardíaca através de um mecanismo central mediado pelo nervo vago (BEIER et al., 2015; GIMENES et al., 2011; MURRELL; VAN NOTTEN; HELLEBREKERS, 2005; MUSK; FLAHERTY, 2007). Em alguns casos estes efeitos sobre a condução cardíaca podem ser pronunciados causando distúrbios do ritmo, como o bloqueio atrioventricular (GILANI; RAZAVI, 2013).

No cão, autores mostram que a associação propofol e remifentanil também levou à bradicardia e discreta hipotensão (FRANCIS et al., 2008; HATSCHBACH et al., 2008; MURRELL; WESSELINK VAN NOTTEN; HELLEBREKERS, 2005). Entretanto, James et al. (1992) atribuem que os efeitos cardiovasculares em cães anestesiados são influenciados diretamente pela taxa de administração do remifentanil. Gimenes et al. (2011) confirmaram estas informações mostrando que a frequência cardíaca foi diretamente influenciada por taxas crescentes do opioide em cães anestesiados com propofol.

Além disso, estudos anteriores mostraram que o remifentanil pode afetar a contratilidade cardíaca por meio de sua ligação direta a receptores localizados no miocárdio (XIAO et al., 1993; XIAO et al., 1997). Villemagne et al. (2002) identificaram, por meio de tomografia por emissão de pósitrons, quantidades significativas de receptores μ no miocárdio humano. Alguns experimentos sugerem que os cardiomiócitos são regulados por estes receptores, que sob estimulação direta e/ou indireta proporcionam alterações funcionais no miocárdio (BARRON, 1999; BOLTE; NEWMAN; SCHULTZ, 2009). Outros autores mostraram que alguns opioides podem reduzir a contratilidade cardíaca por diminuir a quantidade de cálcio intracelular disponível para contração e por dessensibilizar os cardiomiócitos a este íon (KANAYA; MURRAY; DAMRON,

1998). Em um estudo *in vitro*, verificou-se que há um aumento da sinalização dos receptores kappa e delta no miocárdio enfermo, tornando-o mais sensível aos efeitos depressores diretos dos opioides (BOLTE; NEWMAN; SCHULTZ, 2009). Beier et al. (2015), encontraram valores reduzidos de volume sistólico em cães anestesiados com infusão alvo controlada de propofol associado ao remifentanil, sugerindo que esta alteração teria ocorrido devido ao efeito inotrópico negativo do opioide.

Todavia, em 1984, um estudo já havia postulado que os opioides não influenciam na atividade inotrópica (ARNDT; MIKAT; PARASHER, 1984). Posteriormente, estudos *in vitro* utilizando tecido atrial humano, mostraram que o remifentanil não possui efeito direto na contratilidade (DUMAN et al., 2003; HANOUIZ et al., 2001). Ogletree, Sprung e Moravec (2005), demonstraram que este opioide não exerceu efeito inotrópico negativo no miocárdio humano com déficit contrátil. Além disso, um estudo experimental utilizando corações de ratos mostrou que tanto o fentanil quanto o remifentanil demonstraram efeitos inotrópicos positivos (GÜRKAN; BIRGÜL; ZIYA, 2005). Portanto, há divergências sobre os potenciais efeitos que o remifentanil pode causar na contratilidade cardíaca, tornando-se necessário estudos que possibilitem a avaliação da dinâmica miocárdica durante a sua utilização. Provavelmente, estes resultados discrepantes estejam relacionados às diferenças entre as espécies, os modelos experimentais empregados e às taxas de infusão utilizadas (BARRON, 1999; BOLLIGER et al., 2011).

Isto posto, o presente estudo objetivou investigar os efeitos da infusão contínua de remifentanil na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de cães anestesiados com propofol. Para isso, parte-se da hipótese que, na taxa de 0,3 µg/kg/minuto, o opioide não produziria alterações clínicas relevantes nas variáveis ecocardiográficas de função sistólica e diastólica ventricular esquerda.

Referências

ARNDT, J.; MIKAT, M.; PARASHER, C. Fentanyl's analgesic, respiratory and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. **Anesthesiology**, v. 61, p. 355-361, 1984.

BARRON, B.A. Opioid peptides and the heart. **Cardiovascular Research**, v. 43, p. 13-16, 1999.

BAUER, M.; WILHELM, W.; KRAEMER, T.; KREUER, S.; BRANDT, A.; ADAMS, H.A.; HOFF, G.; LARSEN, R. Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. **Anesthesiology**, v. 101, p.1096-1104, 2004.

BEIER, S.L.; MATTOSO, C.R.S.; AGUIAR, A.J.A.; VIANNA, P.T.G.; MASSONE, F. Hemodynamic effects of target-controlled infusion of propofol alone or in combination with a constant-rate infusion of remifentanyl in dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 79, p. 309-315, 2015.

BOLLIGER, D.; SEEBERGER, M.D.; KASPER, J.; SKARVAN, K.; SEEBERGER, E.; LURATI BUSE, G.; BUSER, P.; FILIPOVIC, M. Remifentanyl does not impair left ventricular systolic and diastolic function in young healthy patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 106, p. 573-579, 2011.

BOLTE, C.; NEWMAN, G.; SCHULTZ, J.E.J. Kappa and delta opioid receptor signaling is augmented in the failing heart. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 47, p. 493-503, 2009.

BORGEAT, A.; AGUIRRE, J. Sedation and regional anesthesia. **Current Opinion in Anesthesiology**, v.22, p. 678-682, 2009.

CHANAFAZ, C.; TIREL, O.; WODEY, E.; BANSARD, J.Y.; SENHADJI, L.; ROBERT, J.C.; ECOFFEY, C. Haemodynamic effects of remifentanil in children with and without intravenous atropine. An echocardiographic study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94, p. 74–79, 2005.

COVELLO, R.D.; RUGGERI, L.; LANDONI, G.; GUARRACINO, F.; BIGNAMI, E.; GONFALINI, M.; VIRZO, I.; MICHEV, I.; COLOMBO, A.; ZANGRILLO, A. Transcatheter implantation of an aortic valve: Anesthesiological management. **Minerva Anestesiologica**, v.76, p. 100-108, 2010.

DeSOUZA, G.; LEWIS, M.C.; TERRIET, M.F. Severe bradycardia after remifentanil. **Anesthesiology**, v.87, p.1019-1020, 1997.

DUMAN, A.; SAHIN, A.S.; ATALIK, K.E.; ÖGÜN, C.O.; ULUSOY, H.B.; DURGUT, K.; ÖKESLI, S. The in vitro effects of remifentanil and fentanyl on isolated human right atria and saphenous veins. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, p. 465-469, 2003.

EGAN, T.D. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 29, p. 80-94, 1995.

ELLIOTT, P.; O'HARE, R.; BILL, K.M.; PHILLIPS, A.S.; GIBSON, F.M.; MIRAKHUR, R.K. Severe cardiovascular depression with remifentanil. **Anesthesia & Analgesia**, v. 91, p. 58-61, 2000.

FRANCIS, R.C.E.; REYLE-HAHN, M.S.; HÖHNE, C.; KLEIN, A.; THERUVATH, I.; DONAUBAUER, B.; BUSCH, T.; BOEMKE, W. The haemodynamic and catecholamine response to xenon/remifentanil anesthesia in Beagle dogs. **Laboratory Animals Ltd**, v. 42, p. 338–349, 2008.

FREDERIKSEN, C.A.; JUHL-OLSEN, P.; KREMKE, M.; RASMUSSEN, L.A.; LORENZEN, A.G.; SLOTH, E.; JAKOBSEN, C.J. Remifentanil and sufentanil preserve left ventricular systolic and diastolic function in patients with ischemic heart disease-a randomized comparative study. **Journal Anesthesia & Clinical Research**, v.5, p. 1-7, 2014.

GEISLER, F.E.A.; LANGE, S.; ROYSTON, D.; DEMEYERE, R.; DUTHIE, D.J.R.; LEHOT, J.J.; ADT, M.; DUPEYRON, J.P.; MANSFIELD, M.; KIRKHAM, A.J.T. Efficacy and safety of remifentanil in coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind dose comparison study. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, p. 60-68, 2003.

GERLACH, K.; UHLIG, T.; HÜPPE, M.; KRAATZ, E.; SAAGER, L.; SCHMITZ, A.; DÖRGES V.; SCHMUCKER, P. Remifentanil-clonidine-propofol versus sufentanil-propofol anesthesia for coronary artery bypass surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.16, p. 703-708, 2002.

GILANI, M.T.; RAZAVI, M. Mobitz type II atrioventricular block followed by remifentanil in patient with severe aortic stenosis. **Case Reports in Anesthesiology**, v. 2013, p. 3, 2013.

GIMENES, A.M.; AGUIAR, A.J.A.; PERRI, S.H.V.; NOGUEIRA, G.P.N. Effect of intravenous propofol and remifentanil on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 54-62, 2011.

GLASS, P.S.A.; HARDMAN, D.; KAMYAMA, Y.; QUILL, T.J.; MARTON, G.; DONN, K.H. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid: remifentanil (Gl87084B). **Anesthesia & Analgesia**, v. 77, p. 1031-1040, 1993.

GUGGENBERGER, H.; SCHROEDER, T.H.; VONTHEIN, R.; DIETERICH, H.J.; SHERNAN, S.K.; ELTZSCHIG, H.K. Remifentanil or sufentanil for coronary surgery: Comparison of postoperative respiratory impairment. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 23, p. 832-840, 2006.

GÜRKAN, A.; BIRGÜL, Y.; ZIYA, K. Direct effects in isolated rat hearts of fentanyl and remifentanil. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 8, p. 140-144, 2005.

HANOUZ, J.L.; YVON, A.; GUESNE, G.; EUTRASTIADES, C.; BABATASI, G.; ROUET, R.; DUCOURET, P.; KHAYAT, A.; BRICARD, H.; GÉRARD, J.L. The in vitro effects of remifentanil, sufentanil, fentanyl and alfentanil on isolated human right atria. **Anesthesia & Analgesia**, v. 93, p. 543-549, 2001.

HATSCHBACH, E.; SILVA, F.C.; BEIER, S.L.; LIMA, A.F.M.; MASSONE, F. Comparative study between target-controlled infusion and continuous-infusion anesthesia in dogs treated with methotrimeprazine and treated with propofol and remifentanil. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 23, p. 65-72, 2008.

HOKE J.F.; CUNNINGHAM, F.; JAMES, M.K.; MUIR, K.T.; HOFFMAN, W.E. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil and dogs. **J Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 281, p. 226-232, 1997.

JAMES, M.K.; VUONG, A.; GRIZZLE, M.K.; SCHUSTER, S.V.; SHAFFER, J.E. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.263, p. 84–91, 1992.

JOSHI, G.P.; WARNER, D.S.; TWERSKY, R.S.; FLEISHER, L.A. A comparison of the remifentanil and fentanyl adverse effect profile in multicenter phase IV study. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 14, p. 494-499, 2002.

KANAYA, N.; MURRAY, P.A.; DAMRON, D.S. Propofol and ketamine only inhibit intracellular Ca²⁺ transients and contraction in rat ventricular myocytes at supraclinical concentrations. **Anesthesiology**, v. 88, p. 781-791, 1998.

KAPILA, A.; GLASS, P.S.; JACOBS, J.R.; MUIR, K.T.; HERMANN, D.J.; SHIRAIISHI, M.; HOWELL, S.; SMITH, R.L. Measured context sensitive half-time of remifentanil and alfentanil. **Anesthesiology**, v. 83, p. 968-975, 1995.

KAZMAIER, S.; HANEKOP, G.G.; BUHRE, W.; WEYLAND, A.; BUSCH, T.; RADKE, O.C.; ZOELFFEL, R.; SONNTAG, H. Myocardial consequences of remifentanil in patients with coronary artery disease. **British Journal of Anaesthesia**, v. 84, p. 578-583, 2000.

KOJIMA, A.; ITO, Y.; KITAGAWA, H.; MATSUURA, H.; NOSAKA, S. Remifentanil has a minimal direct effect on sinoatrial node pacemaker activity in the guinea pig heart. **Anesthesia Analgesia**, v. 113, p. 1072-1077, 2013.

KOMATSU, R.; TURAN, A.M.; ORHAN-SUNGUR, M.; MCGUIRE, J.; RADKE, O.C.; APFEL, C.C. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. **Anaesthesia**, v. 62, p. 1266-1280, 2007.

LEHMANN, A.; BOLDT, J.; ZEITLER, C.; THALER, E.; WERLING, C. Total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for implantation of cardioverter-defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 13, p. 15-19, 1999.

LEHMANN, A.; ZEITLER, C.; THALER, E.; ISGRO, F.; BOLDT, J. Comparison of two different anesthesia regimens in patients undergoing aortocoronary bypass grafting surgery: Sufentanil-midazolam versus remifentanilpropofol. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.14, p. 416-420, 2000.

LENA, P.; MARIOTTINI, C.J.; BALARAC, N.; ARNULF, J.J.; MIHOUBI, A.; MARTIN, R. Remifentanil versus propofol for radio frequency treatment of atrial flutter. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 53, p. 357-362, 2006.

LISON, S.; SCHILL, M.; CONZEN, P. Fast-track cardiac anesthesia: Efficacy and safety of remifentanil versus sufentanil. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 21, p. 35-40, 2007.

MARUYAMA, K.; NISHIKAWA, Y.; NAKAGAWA, H.; ARIYAMA, J.; KITAMURA, A.; HAYASHIDA, M. Can intravenous atropine prevent bradycardia and hypotension during induction of total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil. **Journal of Anesthesia**, v. 24, p. 293–296, 2010.

MILLER, D.R.; WELLWOOD, M.; TEASDALE, S.J.; LAIDLEY, D.; IVANOV, J.; YOUNG, P.; MADONIK, M.; MCLAUGHLIN, P.; MICKLE, D.A.; WEISEL, R.D. Effects of anesthetic induction on myocardial function and metabolism: a comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 35, p. 219–233, 1988.

MUELLEJANS, B.; MATTHEY, T.; SCHOLPP, J.; SCHILL, M. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: A randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. **Critical Care**, v.10, p. 1-9, 2006.

MURRELL, J.C.; VAN NOTTEN, R.W.; HELLEBREKERS, L.J. Clinical investigation of remifentanil and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. **Veterinary Record**, v. 156, p. 804-808, 2005.

MUSK, G.C.; FLAHERTY, D.A. Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanil for anesthesia of a dog with patent ductus arteriosus. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 359-364, 2007.

MYLES, P.S.; MCILROY, D. Fast-track cardiac anesthesia: Choice of anesthetic agents and techniques. **Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v.9, p. 5-16, 2005.

OGLETREE, M.L.; SPRUNG, J.; MORAVEC, C.S. Effects of remifentanil on the contractility of failing human heart muscle. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 19, p. 763-767, 2005.

OLIVER, P.; SIRIEIX, D.; DASSIER, P.; D'ATTELLIS, N.; BARON, J.F. Continuous infusion of remifentanil and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: a new approach for scheduled early extubation. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 14, p. 29-35, 2000.

PEI, Z.; MAO, Y.; WANG, S.; TANG, X. Continuous infusion of remifentanil combined with target-controlled infusion of propofol for tracheal intubation in dogs. **Veterinary Record**, v. 175, p. 119, 2014.

RENNA, M.; CHUNG, R.; LI, W.; MAGUIRE, C.; MULLEN, M.J.; CHAMBERS, J.; HENEIN, M.Y. Remifentanil plus low-dose midazolam for outpatient sedation in transesophageal echocardiography. **International Journal of Cardiology**, v.136, p. 325-329, 2009.

RUGGERI, L.; LANDONI, G.; GUARRACINO, F.; SCOLLETTA, S.; BIGNAMI, E.; ZANGRILLO, A. Remifentanil in critically ill cardiac patients. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 14, p. 6-12, 2011.

SERVIN, F.S. Remifentanil: An update. **Current Opinion in Anesthesiology**, v.16, p. 367-372, 2003.

SNEYD, J.R. Recent advances in intravenous anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 93, p. 725–36, 2004.

STEINLECHNER, B.; DWORSCHAK, M.; BIRKENBERG, B.; LANG, T.; SCHIFERER, A.; MORITZ, A.; MORA, B.; RAJEK, A. Low-dose remifentanil to suppress haemodynamic responses to noxious stimuli in cardiac surgery: a dose-finding study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, p. 598-603, 2007.

TAN, J.A.; HO, K.M. Use of remifentanil as a sedative agent in critically ill adult patients: A meta-analysis. **Anaesthesia**, v. 64, p. 1342-1352, 2009.

USSIA, G.P.; BARBANTI, M.; TAMBURINO, C. Feasibility of percutaneous transcatheter mitral valve repair with the MitraClip system using conscious sedation. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 75, p. 1137-1140, 2010.

VILLEMAGNE, P.S.R.; DANNALS, R.F.; RAVERT, H.T.; FROST, J.J. PET imaging of human cardiac opioid receptor. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 29, p. 1385-1388, 2002.

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

XIAO, R.; PEPE, S.; SPURGEON, H.A.; CAPOGROSSI, M.C.; LAKATTA, E.G. Opioid peptide receptor stimulation reverses β -adrenergic effects in rat heart cells. **American Journal of Physiology**, v. 272, p. H797-805, 1997.

XIAO, R.; SPURGEON, H.A.; CAPOGROSSI, M.C.; LAKATTA, E.G. Stimulation of opioid receptors on cardiac ventricular myocytes reduces L type Ca^{2+} channel current. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 25, p. 661-666, 1993.

CAPÍTULO 2 – A INFUSÃO CONTÍNUA DE REMIFENTANIL NÃO ALTERA A FUNÇÃO SISTÓLICA E DIASTÓLICA VENTRICULAR ESQUERDA, EM CÃES ANESTESIADOS COM PROPOFOL

RESUMO – Com o estudo objetivou-se avaliar os efeitos da infusão contínua de remifentanil na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo de cães anestesiados com propofol. Foram utilizados seis cães da raça Beagle, dois machos e quatro fêmeas, não castrados, com idade de cinco anos, com peso médio de $13,0 \pm 2,5$ kg. Os mesmos cães foram submetidos a dois grupos experimentais com intervalo mínimo de sete dias. No primeiro grupo realizou-se infusão contínua de propofol (GP) na taxa de 0,6 mg/kg/minuto, já no segundo utilizou-se infusão contínua de propofol e remifentanil (GPR) nas taxas de 0,6 mg/kg/minuto e 0,3 µg/kg/minuto, respectivamente. As principais variáveis analisadas foram: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), índice de resistência vascular periférica (IRVP), índice cardíaco Doppler (ICD), fração de encurtamento (FEC), fração de ejeção (FEJ), onda S', relação E/A e relação E'/A'. Avaliou-se antes da administração dos fármacos (M_B) e após 20, 40 e 60 minutos (M_{20} , M_{40} e M_{60}). Houve redução semelhante dos índices de função sistólica (FEC, FEJ e onda S') e da PAM em ambos os tratamentos. Entretanto, os valores permaneceram dentro da normalidade para cães anestesiados. Nos animais tratados com remifentanil houve diminuição significativa da FC e ICD. No TPR, a relação E/A permaneceu acima 1,80, todavia, a avaliação Doppler tecidual pulsado (relação E'/A') mostrou padrão de relaxamento normal. Por meio deste estudo observou-se que o remifentanil na taxa de 0,3 µg/kg/min não alterou a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em cães hígidos anestesiados com propofol, mostrando-se seguro, sob o ponto de vista cardiovascular.

Palavras-Chave: diástole, ecocardiografia, miocárdio, opioide, sístole

**CONTINUOUS INFUSION OF REMIFENTANIL DOES NOT IMPAIR LEFT
VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION, IN DOGS
ANESTHETIZED WITH PROPOFOL**

SUMMARY – The aim of this study was to evaluate the effects of continuous infusion of remifentanil on systolic and diastolic function in dogs anesthetized with propofol. Six beagle dogs, two males and four females, aged five years, with a mean weight of $13,0 \pm 2,5$ kg were used. The same dogs were submitted to two experimental groups with a minimum interval of seven days. In the first group, continuous infusion of propofol (GP) at the rate of 0.6 mg/kg/minute was performed; in the second group, continuous infusion of propofol and remifentanil (GPR) at rates of 0.6 mg/kg/minute and 0.3 μ g/kg/minute, respectively. The main variables analyzed were: heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), peripheral vascular resistance index (PVRI), Doppler cardiac index (DCI), shortening fraction (FS), ejection fraction (EF), S' wave velocity, E/A ratio and E'/A'. It was evaluated prior to administration of the drugs (basal) and after 20, 40 and 60 minutes. There was a similar reduction in systolic function (FS, EF and S' wave) and MAP in both groups. However, the values remained within normal range for anesthetized dogs. In animals treated with remifentanil there was significant decrease in HR and of DCI. In the GPR, the E/A ratio remained above 1,80, however, the pulsed tissue Doppler evaluation (E'/A' ratio) showed normal relaxation pattern. This study showed that remifentanil at a rate of 0,3 μ g/kg/min did not impair the left ventricle systolic and diastolic function in healthy dogs anesthetized with propofol, and it was shown to be safe from the cardiovascular point of view.

Keywords: diastole, echocardiography, myocardium, opioid, systole

Introdução

Na década de 80, a maioria das intervenções cardiovasculares no homem eram realizadas sob a administração de doses elevadas de um opioide (BOVILL et al., 1984). Entretanto, devido aos seus efeitos cumulativos, os pacientes apresentavam depressão respiratória, prolongando o período de recuperação anestésica (CARTWRIGHT et al., 1983; LISON; SCHILL; CONZEN, 2007). Com o intuito de facilitar a recuperação pós-operatória e manter a estabilidade hemodinâmica e a performance miocárdica, o opioide ideal deve possuir caráter não cumulativo, exercendo seus efeitos de maneira titulada, podendo ser utilizado por longos períodos, de acordo com as necessidades intrínsecas de cada paciente (HOWIE et al., 2003).

Devido a sua estrutura éster, o remifentanil possui um perfil farmacocinético único, sendo não cumulativo, com rápido início de ação e curta duração de seus efeitos, independentemente do tempo de administração (EGAN, 1995; GLASS et al., 1993; HOKE et al., 1997; KAPILA et al., 1995; WESTMORELAND; HOKE; SEBEL, 1993). Devido à estas características, tem sido muito utilizado em medicina humana para sedação e anestesia de cardiopatas críticos (MILES et al., 2016; MUSIAL et al., 2017; RUGGERI et al., 2011). Estudos apontam que além de reduzir o tempo de recuperação anestésica, confere estabilidade cardiovascular, principalmente, quando utilizado em infusão contínua (MYLES; MCILROY, 2005; STEINLECHNER et al., 2007).

Contudo, o remifentanil pode levar a instabilidade hemodinâmica devido às reduções pronunciadas da frequência cardíaca, gerando menor débito cardíaco e hipotensão (CHANAVAZ et al., 2005; KAZMAIER et al., 2000). Além disso, estudos indicam que os cardiomiócitos podem ser diretamente regulados por receptores opioides presentes no coração, produzindo alterações funcionais na dinâmica miocárdica, influenciando no inotropismo e lusitropismo (BARRON, 1999; BOLTE; NEWMAN; SCHULTZ, 2009; LECOMTE et al., 2006; VILLEMAGNE et al., 2002). Dessa forma, têm-se utilizado recursos ecocardiográficos para investigar as interações do remifentanil na performance

miocárdica. Em seres humanos autores destacam que sua utilização não produz alterações clínicas relevantes na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, de pacientes saudáveis e até mesmo de cardiopatas (BOLLIGER et al., 2011; FREDERIKSEN et al., 2014; LINDHOLM et al., 2014).

Os avanços na medicina veterinária proporcionaram aumento na longevidade dos cães, tornando a abordagem anestésica do paciente idoso e cardiopata parte da rotina do anestesiólogo veterinário. Devido à necessidade de fármacos que interfiram o mínimo possível no sistema cardiovascular, o remifentanil pode ser uma excelente opção nestas circunstâncias. Apesar de alguns autores terem demonstrado redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco (BEIER et al., 2015; HATSCHBACH et al., 2008), outros não relataram comprometimento significativo (GIMENES et al., 2011; MUSK; FLAHERTY, 2007). Entretanto, até o momento os autores não encontram estudos na literatura veterinária que avaliaram a função sistólica e diastólica ventricular esquerda, por meio da ecocardiografia em cães submetidos à infusão de remifentanil. Dentro deste contexto, o presente estudo objetivou investigar, os efeitos da infusão contínua de remifentanil na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, em cães anestesiados com propofol. Para isso, parte-se da hipótese que na taxa de 0,3 µg/kg/minuto o opioide não produziria alterações clínicas relevantes nas variáveis ecocardiográficas de função sistólica e diastólica ventricular esquerda, de cães adultos saudáveis.

Material e Métodos

Animais

Foram utilizados seis cães da raça Beagle, dois machos e quatro fêmeas, não castrados, com idade de cinco anos, com peso médio de 13,0 ± 2,5 kg. Os cães foram considerados saudáveis com base no exame físico geral, hemograma completo, bioquímica sérica (creatinina e alanina aminotransferase), exame ecocardiográfico e eletrocardiográfico. Os animais permaneceram em

canil com alojamentos individuais, alimentados com ração comercial seca super premium duas vezes ao dia e água *ad libitum*. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da instituição, sob processo FOA nº 2015-00316.

Protocolo experimental

Antes de cada procedimento, os animais foram privados de alimento e água por um período de 12 e duas horas, respectivamente. Os mesmos cães foram submetidos a dois grupos experimentais com intervalo mínimo de sete dias, sendo: GP – infusão contínua de propofol (0,6 mg/kg/minuto) e solução salina 0,9% (5 mL/kg/h); GPR – infusão contínua de propofol (0,6 mg/kg/minuto) e remifentanil¹ (0,3 µg/kg/minuto).

Após 30 minutos de ambientação, os animais eram induzidos à anestesia por meio de máscara com isofluorano na concentração de 5V%, diluído em oxigênio a 100% (fluxo de 5 L/min), para permitir a obtenção do acesso arterial. Posteriormente à perda do tônus mandibular e reflexo laringotraqueal, os cães foram intubados e conectados ao mesmo circuito anestésico fornecendo oxigênio a 100% com um fluxo diluente de 50 mL/kg/minuto, ajustando o isofluorano a uma concentração de 1,5 a 2,0 V%.

Com os animais mantidos sob anestesia inalatória, introduziu-se um cateter na artéria metatarsiana dorsal para monitoração da pressão arterial. Posteriormente, introduziu-se um cateter na veia cefálica para posterior infusão dos fármacos. Os cateteres foram ocluídos com adaptador e preenchidos com solução contendo heparina. O isofluorano era então descontinuado e com a recuperação do reflexo laringotraqueal, os animais eram extubados, respeitando-se um período de 30 minutos para eliminação dos efeitos residuais do isofluorano.

Após esse período, as variáveis de interesse eram obtidas antes da administração do(s) fármaco(s) (M_B) e 20, 40 e 60 minutos após o início da

¹ Ultiva 5mg GlaxoSmithKline Brasil Ltda

infusão contínua (M_{20} , M_{40} e M_{60} , respectivamente). Posteriormente à colheita das variáveis no M_B , os cães foram induzidos à anestesia com propofol (7 mg/kg), intubados e conectados ao circuito valvular do aparelho de anestesia para fornecimento de oxigênio a 100% e ventilação mecânica com pressão positiva intermitente, com pico de pressão de 10 cm H₂O e relação i/e de 1:2. A frequência respiratória foi ajustada de modo a permitir valores de fração expirada de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) entre 35 e 45 mmHg. Com o auxílio de duas bombas de seringa² iniciou-se a infusão contínua do(s) fármaco(s) conforme estabelecido para cada grupo.

Os avaliadores desconheciam o tratamento administrado. A frequência cardíaca (FC) foi avaliada por detecção da frequência de pulso, em monitor multiparamétrico³. A determinação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foi realizada pelo método invasivo por meio de leitura direta em monitor multiparamétrico, cujo transdutor foi acoplado ao cateter previamente alocado na artéria metatarsiana dorsal e posicionado no nível do coração, considerado referência “zero” para calibração do aparelho. O índice de resistência vascular periférica (IRVP) foi calculado através da fórmula: $IRVP = (PAM/ICD) \times 80$. A saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO₂) foi avaliada por meio de pulsoxímetro conectado ao monitor multiparamétrico, cujo sensor foi posicionado no prepúcio ou prega vulvar no M_B e na língua nos demais momentos, mantendo-se acima de 97% durante o estudo. A temperatura retal foi avaliada em graus Celsius (°C), inserindo-se a extremidade de um termômetro clínico digital na porção distal do reto do animal. Ao longo do experimento, a temperatura foi mantida entre 36,5 - 38,5°C, com auxílio de um insuflador de ar⁴.

Exame ecocardiográfico

Os exames ecocardiográficos foram realizados e analisados sempre pelo mesmo indivíduo, sendo que este desconhecia o tratamento aplicado aos

² Syringe pump BSS 200-Biosensor, São Paulo, Brazil

³ Cardiocap 5, Datex Ohmeda, Helsinki, Finland

⁴ Warm Air Blower Unit TC3000, Gaymar Industries

animais. Utilizou-se ecodopplercardiógrafo⁵ com transdutor multifrequencial de 1 a 4 MHz, com registro simultâneo do traçado eletrocardiográfico, sendo os dados armazenados para posterior realização das medidas e cálculos.

As medidas ecocardiográficas do ventrículo esquerdo em modo-M foram adquiridas de acordo com as recomendações padrão para cães (BOON, 2011). A partir da visualização bidimensional do ventrículo esquerdo em eixo transversal, no plano cordal, foram mensurados o diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole (DIVEd) e em sístole (DIVEs) (SAHN et al., 1987). De posse desses valores, calculou-se o volume ventricular esquerdo em sístole (VVEs) e em diástole (VVEd) (TEICHHOLZ et al., 1976).

Subsequentemente, a partir da imagem apical quatro câmaras, mensurou-se o pico de velocidade do enchimento ventricular esquerdo precoce (onda E) e de contração atrial (onda A). Posteriormente, na imagem apical cinco câmaras, por meio do Doppler pulsado, com a visualização do espectro do fluxo aórtico, mensurou-se a integral tempo-velocidade (VTI) aórtica. Para mensuração do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), o cursor do Doppler pulsado foi posicionado equidistante entre a via de saída do ventrículo esquerdo e o fluxo transmitral, sendo determinado o tempo desde o término do fluxo transaórtico até o início da onda E.

O estudo da movimentação tecidual anular mitral foi realizado através da ferramenta Doppler tecidual pulsado, a partir do corte apical quatro câmaras, com amostra de volume posicionada à margem lateral do anel mitral. Dessa forma, foram obtidos dois picos negativos de velocidade tecidual: um na fase de enchimento precoce do ventrículo esquerdo (onda E') e outro na fase de contração atrial (onda A'). Além disso, obteve-se um pico positivo na fase sistólica, denominado onda S'. De posse de todas as medidas ecocardiográficas, foram calculadas: fração de ejeção (FEJ) e de encurtamento (FEC), índice de ejeção Doppler (IED), índice cardíaco Doppler (ICD), relações E/A e E'/A' (BOON, 2011).

⁵ MyLabTM 30 VET Gold

Análise estatística

Todas as variáveis apresentaram distribuição normal de acordo com o teste de Shapiro-Wilk. Essas foram submetidas à análise de variância Two-way (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre momentos, grupos e interação momento e grupo, seguido dos testes de comparações múltiplas. O teste de Dunnett foi utilizado para comparar cada momento com o momento basal de cada grupo e o teste de Tukey para comparar entre os grupos em cada momento. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de $P < 0,05$. As análises estatísticas foram efetuadas com o programa computacional SAS® (Statistical Analysis System) versão 9.3.

Resultados

Os resultados obtidos estão representados nas Tabelas de 1 e 2. No GP a FC não apresentou redução significativa ao longo dos momentos, já no GPR houve diminuição significativa de 32% em relação ao M_B . No GP, os valores de PAS, PAD e PAM apresentaram redução significativa de 31%, 35% e 35%, respectivamente. Já no GPR as reduções foram de 40%, 46% e 42%, respectivamente. Entretanto não houve diferença entre grupos. Em ambos os grupos o IED apresentou redução significativa de 17% comparado ao M_B . No GPR, o ICD mostrou redução de 38%, resultando em diferença entre os grupos. Com relação ao IRVP, houve redução significativa apenas no GP, no M_{60} .

Houve redução significativa do DIVEd apenas no GPR no M_{20} e M_{40} . O DIVEs não apresentou alterações significativas em ambos os grupos. A FEC e FEJ mostraram redução significativa de 22% e 12%, respectivamente em ambos os grupos, todavia sem representar diferença entre eles. A velocidade de movimentação sistólica do miocárdio (onda S') sofreu diminuição significativa semelhante nos dois grupos (27% e 29% no GP e GPR, respectivamente).

Houve redução significativa da onda E em ambos os grupos comparado ao M_B . Já a onda A, sofreu redução de 30% e 40% no GP e GPR, respectivamente. As relações E/A e E'/A' foram comparadas com os valores de

normalidade para a espécie (BOON, 2011). No GP, a relação E/A manteve-se dentro dos valores de normalidade para a espécie canina ($1 < E/A < 1,80$). Já no GPR, a partir do M₂₀, houve um aumento da relação E/A, mantendo-se acima de 1,80 até o M₆₀. Na relação E'/A', tanto no GP quanto no GPR, o comportamento foi semelhante, permanecendo dentro dos valores de normalidade ($E'/A' \geq 1$). No GP houve aumento de duração do TRIV comparado ao M_B. Já no GPR, este aumento só foi significativo a partir do M₄₀. Não houve diferença significativa entre grupos.

Tabela 1 –Variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas (média ± desvio padrão) de seis cães submetidos a infusão contínua de propofol (GP) e propofol + remifentanil (GPR) em diferentes momentos

VARIÁVEL	GRUPO	MOMENTO (min)			
		Basal	20	40	60
FC (bpm)	P	113 ± 24	101 ± 18 ^a	101 ± 19a	101 ± 18a
	PR	111 ± 23	75 ± 13 ^{*b}	74 ± 13 ^{*b}	74 ± 14 ^{*b}
PAS (mmHg)	P	144 ± 27	97 ± 19 [*]	100 ± 10 [*]	100 ± 12 [*]
	PR	156 ± 30	93 ± 7 [*]	95 ± 9 [*]	93 ± 12 [*]
PAD (mmHg)	P	82 ± 12	55 ± 7 [*]	52 ± 9 [*]	53 ± 6 [*]
	PR	82 ± 10	45 ± 2 [*]	43 ± 3 [*]	44 ± 4 [*]
PAM (mmHg)	P	103 ± 10	68 ± 7 [*]	67 ± 8 [*]	66 ± 6 [*]
	PR	97 ± 6	57 ± 2 [*]	56 ± 4 [*]	57 ± 5 [*]
DIVEd (mm)	P	32,00 ± 3,35	30,67 ± 3,50	30,50 ± 3,78	30,50 ± 3,39
	PR	32,00 ± 3,63	29,17 ± 3,60 [*]	29,67 ± 4,55 [*]	30,17 ± 3,71
DIVEs (mm)	P	18,67 ± 1,75	20,00 ± 2,76	20,17 ± 3,31	20,17 ± 2,86
	PR	19,00 ± 2,45	19,67 ± 2,80	20,00 ± 3,16	20,17 ± 2,93
FEC (%)	P	43 ± 3	34 ± 4 [*]	35 ± 2 [*]	34 ± 4 [*]
	PR	43 ± 4	33 ± 2 [*]	33 ± 3 [*]	33 ± 2 [*]
FEJ (%)	P	73 ± 2	65 ± 4 [*]	65 ± 4 [*]	64 ± 5 [*]
	PR	72 ± 5	64 ± 5 [*]	63 ± 5 [*]	63 ± 5 [*]
S' (m/s)	P	0,15 ± 0,03	0,10 ± 0,01 [*]	0,12 ± 0,02 [*]	0,11 ± 0,01 [*]
	PR	0,14 ± 0,02	0,10 ± 0,02 [*]	0,10 ± 0,01 [*]	0,10 ± 0,02 [*]
IED (ml/bat x m ²)	P	46,54 ± 2,01	37,15 ± 5,44 [*]	39,26 ± 5,38 [*]	38,79 ± 2,88 [*]
	PR	48,59 ± 4,94	40,21 ± 5,26 [*]	40,14 ± 3,07 [*]	41,75 ± 3,64 [*]
ICD (L/minuto x m ²)	P	4,41 ± 0,79	3,74 ± 0,86 ^a	3,93 ± 0,92a	4,09 ± 0,79a
	PR	4,75 ± 0,87	2,99 ± 0,74 ^{*b}	2,98 ± 0,64 ^{*b}	3,17 ± 1,03 ^{*b}
IRVP (dyn x s/cm ⁵ x m ²)	P	1896 ± 198	1546 ± 536	1441 ± 461	1352 ± 384 [*]
	PR	1713 ± 319	1604 ± 370	1548 ± 285	1558 ± 449

* P < 0,05 em relação ao momento basal.

a,b Médias seguidas de letras diferentes, na coluna, diferem entre si pelo teste de Tukey (P < 0,05).

FC – Frequência cardíaca; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PAM – pressão arterial média; DIVEd – diâmetro interno do ventrículo esquerdo em diástole; DIVEs – diâmetro interno do ventrículo esquerdo em sístole; FEC – fração de encurtamento; FEJ – fração de ejeção; S' – pico sistólico da velocidade de movimentação miocárdica anular mitral lateral; IED – índice de ejeção Doppler; ICD – índice cardíaco Doppler; IRVP – índice de resistência vascular periférica.

Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas (média ± desvio padrão) utilizadas para avaliar a função diastólica do ventrículo esquerdo de seis cães submetidos a infusão contínua de propofol (GP) e propofol + remifentanil (GPR) em diferentes momentos

VARIÁVEL	GRUPO	MOMENTO (min)			
		Basal	20	40	60
Onda E (m/s)	P	1,00 ± 0,15	0,74 ± 0,09*	0,73 ± 0,09*	0,71 ± 0,07*
	PR	0,91 ± 0,05	0,73 ± 0,11*	0,72 ± 0,07*	0,70 ± 0,09*
Onda A (m/s)	P	0,71 ± 0,07 a	0,51 ± 0,03*a	0,54 ± 0,08*a	0,44 ± 0,12*
	PR	0,63 ± 0,09 b	0,35 ± 0,09*b	0,39 ± 0,09*b	0,39 ± 0,10*
E/A	P	1,40 ± 0,08	1,46 ± 0,17	1,37 ± 0,15	1,47 ± 0,17
	PR	1,47 ± 0,24	2,16 ± 0,43	1,90 ± 0,31	1,84 ± 0,32
E'/A'	P	1,52 ± 0,26	1,49 ± 0,21	1,37 ± 0,12	1,39 ± 0,17
	PR	1,38 ± 0,24	1,82 ± 0,32	1,65 ± 0,29	1,75 ± 0,34
TRIV (ms)	P	48 ± 7	54 ± 3*	56 ± 6*	59 ± 6*
	PR	49 ± 6	51 ± 3	53 ± 4*	54 ± 3*

* P < 0,05 em relação ao momento basal.

a,b Médias seguidas de letras diferentes, na coluna, diferem entre si pelo teste de Tukey (P < 0,05).

Onda E – pico de velocidade do enchimento ventricular esquerdo rápido; Onda A - pico de velocidade do enchimento ventricular esquerdo lento; E/A – relação entre onda E e onda A; E'/A' – relação entre onda E' e onda A'; TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico.

Discussão

Mediante a literatura consultada, este é o primeiro estudo envolvendo variáveis ecocardiográficas para verificar os efeitos do remifentanil na dinâmica miocárdica de cães hípidos anestesiados com propofol. Com este experimento observou-se que o remifentanil na taxa de 0,3 µg/kg/minuto não produziu alterações na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, em cães anestesiados ao longo de 60 minutos. As alterações hemodinâmicas observadas, embora sem relevância clínica, ocorreram devido aos efeitos depressores do propofol.

A infusão somente de propofol na velocidade de 0,6 mg/kg/minuto não foi suficiente para produzir efeitos significativos sobre a FC. Conforme postulado por outros autores, a diminuição da sensibilidade barorreflexa causada pelo propofol, pode variar de acordo com a velocidade de administração (EBERT et al., 1992). Já nos animais tratados com propofol e remifentanil, a FC apresentou

redução importante. Estudos anteriores apontam que infusões de remifentanil associadas ou não ao propofol, podem levar à bradicardia (BEIER et al., 2015; GIMENES et al., 2011; PEI; MAO; TANG, 2014). Sabe-se que os opioides com alta afinidade para receptores μ ligam-se ao núcleo central vagal, aumentando a atividade parassimpática (FAKUDA et al., 2005). Todavia, os efeitos cronotrópicos negativos são proporcionais à taxa de administração (GIMENES et al., 2011). Portanto, a velocidade de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ foi capaz de reduzir a FC. Isto posto, a utilização do remifentanil associado ao propofol exige monitoração criteriosa da FC, já que diminuições consideráveis podem alterar o débito cardíaco e a pressão arterial prejudicando a hemodinâmica do paciente.

Dentro deste contexto, devido à redução da FC os animais tratados com remifentanil apresentaram diminuição significativa do ICD. Apesar disso, os valores da PAS, PAD e PAM, mantiveram-se adequados para cães anestesiados (HASKINS, 2014), provavelmente por ação dos mecanismos de barorreflexo que não foram totalmente inibidos pela taxa de propofol utilizada, conforme observado pelo IRVP. Estes resultados estão de acordo com os de Francis et al. (2008), onde a infusão deste opioide em taxas superiores (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$) também não produziu hipotensão, apesar das reduções do débito cardíaco. Segundo estes autores, isso ocorreu devido à liberação de hormônios vasopressores em resposta a diminuição do débito. Assim, as reduções da PAS, PAD e PAM atribuem-se principalmente, à diminuição da função global do ventrículo esquerdo, já que o IRVP não apresentou reduções clinicamente significativas.

Apesar da redução dos índices de função sistólica, não houve diferença entre grupos. Estes resultados refletem a ação do propofol no sistema cardiovascular, mostrando que o remifentanil, na taxa utilizada, não influenciou negativamente na função sistólica. Outros autores já relataram que a infusão contínua deste opioide não produziu alterações clínicas relevantes na função sistólica do ventrículo esquerdo, tanto em pessoas saudáveis quanto em cardiopatas (BOLLIGER et al., 2011; FREDERIKSEN et al., 2014; LINDHOLM et al., 2014). Steinlechner et al. (2007) destacam que seus efeitos são dose-

dependentes, e que taxas de 0,3 e 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ são utilizadas com frequência sem proporcionar repercussões hemodinâmicas relevantes. Mesmo diminuídos, é importante ressaltar que os índices ecocardiográficos de função sistólica permaneceram dentro da normalidade para a espécie canina em ambos os grupos (BROWN et al., 2003; CHETBOUL et al., 2005; SERES et al., 2008). Isso mostra que a associação propofol e remifentanil não produziu alterações clínicas relevantes na dinâmica miocárdica de cães hípidos.

Portanto, as reduções da FEC, FEJ e da velocidade da onda S', ocorreram principalmente pela ação inotrópica negativa do propofol e não do remifentanil, já que a pré-carga, avaliada a partir do DIVEd, não apresentou alterações clinicamente relevantes. A atuação do propofol sobre os canais de cálcio e receptores do tipo β no miocárdio, diminuem a disponibilidade de cálcio e a sensibilidade às catecolaminas no miocárdio, resultando em menor contratilidade (CHANG; ROH; PARK, 2010; GUENOU et al., 2000; ZHOU et al., 1999). Do mesmo modo, estudos encontram reduções significativas dos índices ecocardiográficos de função sistólica em seres humanos anestesiados com propofol (LARSEN et al., 2007; OH et al., 2016). A respeito do remifentanil, alguns autores mostraram que o mesmo não alterou a contratilidade miocárdica (DUMAN et al., 2003; HANOUIZ et al., 2001; OGLETREE; SPRUNG; MORAVEC, 2005), semelhantemente aos resultados encontrados no estudo em tela.

Ressalta-se que além da contratilidade e da pré-carga, mudanças significativas na pós-carga podem alterar diretamente os índices de função sistólica do ventrículo esquerdo (AURIGEMMA; DOUGLAS; GAASCH, 2002; MADRON, 2016). A pós-carga avaliada por meio do IRVP, não apresentou alterações clínicas relevantes ao longo dos momentos em ambos os grupos. As mínimas variações observadas atribuem-se aos efeitos vasodilatadores já conhecidos do propofol (RATHMELL; ROSOW, 2015).

Além da avaliação da função sistólica, utilizaram-se variáveis ecocardiográficas do fluxo transmitral e da movimentação tecidual anular mitral para avaliar a interação do remifentanil na função diastólica ventricular esquerda. A importância de tal avaliação reside no fato de que a disfunção diastólica pode

preceder a disfunção sistólica em determinadas condições clínicas (BONAGURA; SCHOBBER, 2009).

As reduções das velocidades da onda E e da onda A podem ser explicadas pelos efeitos dos fármacos no sistema cardiovascular. Acredita-se que com a redução da pressão arterial, tenha ocorrido diminuição da pressão venosa central e do retorno venoso, atenuando a diferença de pressão entre o átrio e o ventrículo esquerdo. Entretanto, no GPR a velocidade da onda A foi menor no M₂₀ e M₄₀. Provavelmente, isso ocorreu em decorrência dos valores reduzidos de FC neste mesmo grupo, permitindo maior tempo de relaxamento da câmara ventricular esquerda, tornando o enchimento precoce (onda E) mais significativo que a contração atrial (onda A). Apesar das reduções das velocidades da onda E e da onda A estas permaneceram dentro da normalidade para espécie canina (SCHOBBER; FUENTES, 2001).

Devido a diminuição mais pronunciada da onda A no GPR, a relação E/A manteve-se acima de 1,80. Estes resultados seriam compatíveis com disfunção diastólica do tipo restritiva. Todavia, a relação E'/A' obtida através do Doppler tecidual pulsado, permaneceu dentro dos valores de normalidade (GUARRACINO et al., 2004; LESTER et al., 2008), mostrando que não houve distúrbio diastólico nos cães tratados com remifentanil. A ferramenta Doppler tecidual pulsado mostrou-se de fundamental importância para a avaliação da função diastólica neste experimento. Resultados semelhantes já foram descritos no homem, onde a infusão contínua de remifentanil como agente único sedativo, não influenciou negativamente nos parâmetros ecocardiográficos de relaxamento do ventrículo esquerdo (BOLLIGER et al., 2011).

Tanto o propofol quanto sua associação com remifentanil produziram aumento do TRIV. Outros autores já relataram aumento do TRIV em pacientes anestesiados com propofol (FILIPOVIC et al., 2005). Os mecanismos fisiológicos e a relação destes resultados com os fármacos estudados ainda não foram completamente compreendidos. Mesmo com aumento significativo apresentando os valores mantiveram-se dentro da normalidade para cães com relaxamento ventricular esquerdo preservado (SCHOBBER; FUENTES, 2001). Do

mesmo modo, no estudo de Bolliger et al. (2011) não foram observadas alterações significativas no TRIV em pacientes submetidos à infusão de remifentanil.

Uma das principais restrições práticas deste estudo foi a utilização de cães hípidos em sua metodologia, dificultando a comparação dos resultados encontrados para animais cardiopatas portadores de disfunção sistólica e/ou diastólica. Além disso, os métodos ecocardiográficos empregados permitiram somente a avaliação da função global ventricular esquerda. O uso futuro de técnicas mais avançadas possibilitaria a avaliação segmentar da dinâmica miocárdica, aperfeiçoando a compreensão das interações do opioide no coração.

Conclusão

A partir dos resultados obtidos neste estudo, pode-se inferir que o remifentanil na taxa de 0,3 µg/kg/min, não alterou a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em cães hípidos anestesiados com propofol, mostrando-se seguro, sob o ponto de vista cardiovascular, na espécie canina.

Referências

AURIGEMMA, G.; DOUGLAS, P.; GAASCH, W. Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress, and systolic function. In: OTTO, C. (ed). The practice of clinical echocardiography. 2.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002. p. 65-87.

BARRON, B.A. Opioid peptides and the heart. **Cardiovascular Research**, v. 43, p. 13-16, 1999.

BEIER, S.L; MATTOSO, C.R.S; AGUIAR, A.J.A; VIANNA, P.T.G; MASSONE, F. Hemodynamic effects of target-controlled infusion of propofol alone or in combination with a constant-rate infusion of remifentanil in dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 79, p. 309-315, 2015.

BOLLIGER, D.; SEEBERGER, M.D.; KASPER, J.; SKARVAN, K.; SEEBERGER, E.; LURATI BUSE, G.; BUSER, P.; FILIPOVIC, M. Remifentanil does not impair left ventricular systolic and diastolic function in young healthy patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 106, p. 573-579, 2011.

BOLTE, C.; NEWMAN, G.; SCHULTZ, J.E.J. Kappa and delta opioid receptor signaling is augmented in the failing heart. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 47, p. 493-503, 2009.

BONAGURA, J.D.; SCHOBER, K.E. Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine valve disease? **Small Animal Practice**, v. 50, p. 12-24, 2009.

BOON, J.A. Evaluation of size, function, and hemodynamics. In: BOON, J.A. Veterinary echocardiography. 2.ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2011. p.153-266.

BOVILL, J.G.; WARREN, P.J.; SCHULLER, J.L.; VAN WEZEL, H.B.; HOENEVELD, M.H.: Comparison of fentanyl, sufentanil, and alfentanil anesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. **Anesthesia & Analgesia**, v. 63 p.1081-1086, 1984.

BROWN, D.J.; RUSH, J.E.; MAC GREGOR, J.; ROSS, J.N.JR.; BREWER, B.; RAND, W.M. M-mode echocardiographic ratio indices in normal dogs, cats, and horses: a novel quantitative method. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p. 653–662, 2003.

CARTWRIGHT, P.; PRYS-ROBERTS, C.; GILL, K.; DYE, A.; STAFFORD, M.; GRAY, A. Ventilatory depression related to plasma fentanyl concentrations during and after anesthesia in humans. **Anesthesia & Analgesia**, v. 62 p. 966-974, 1983.

CHANAFAZ, C.; TIREL, O.; WODEY, E.; BANSARD, J.Y.; SENHADJI, L.; ROBERT, J.C.; ECOFFEY, C. Haemodynamic effects of remifentanil in children with and without intravenous atropine. An echocardiographic study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94, p. 74–79, 2005.

CHANG, C.H.; ROH, G.U.; PARK, W.K. Effects of propofol on β -adrenoceptor signal transduction in cardiac muscle; role of cAMP. **Korean Journal Anesthesiology**, v. 58, p. 374-377, 2010.

CHETBOUL, V.; CARLOS SAMPERADO, C.; CONCORDET, D.; TISSIER, R.; LAMOUR, T.; GINESTA, J.; GOUNI, V.; NICOLLE, A.P.; POUCHELON, J.L.; LEFEBVRE, H.P. Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, p. 953-961, 2005.

DUMAN, A.; SAHIN, A.S.; ATALIK, K.E.; ÖGÜN, C.O.; ULUSOY, H.B.; DURGUT, K.; ÖKESLI, S. The in vitro effects of remifentanil and fentanyl on isolated human right atria and saphenous veins. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, p. 465-469, 2003.

EBERT, T.J.; MUZI, M.; BERENS, R.; GOFF, D.; KAMPINE, J.P. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. **Anesthesiology**, v. 76, p. 725-733, 1992.

EGAN, T.D. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 29, p. 80-94, 1995.

FAKUDA, K. Intravenous opioid anesthetics. In: MILLER, R.D. (ed) Miller's anesthesia. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2005. p. 379-438.

FILIPOVIC, M.; WANG, J.; MICHAUX, I.; HUNZIKER, P.; SKARVAN, K.; SEEBERGER, M.D. Effects of halothane, sevoflurane and propofol on left ventricular diastolic function in humans during spontaneous and mechanical ventilation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94, p. 186-192, 2005.

FRANCIS, R.C.; REYLE-HAHN, M.S.; HÖHNE, C.; KLEIN, A.; THERUVATH, I.; DONAUBAUER, B.; BUSCH, T.; BOEMKE, W. The haemodynamic and catecholamine response to xenon/remifentanil anaesthesia in Beagle dogs. **Laboratory Animals**, v. 42, p. 338-349, 2008.

FREDERIKSEN, C.A.; JUHL-OLSEN, P.; KREMKE, M.; RASMUSSEN, L.A.; LORENZEN, A.G.; SLOTH, E.; JAKOBSEN, C.J. Remifentanil and sufentanil preserve left ventricular systolic and diastolic function in patients with ischemic heart disease—a randomized comparative study. **Journal Anesthesia & Clinical Research**, v.5, p. 1-7, 2014.

GIMENES, A.M.; AGUIAR, A.J.A.; PERRI, S.H.V.; NOGUEIRA, G.P.N. Effect of intravenous propofol and remifentanil on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 54-62, 2011.

GLASS, P.S.A.; HARDMAN, D.; KAMYAMA, Y.; QUILL, T.J.; MARTON, G.; DONN, K.H. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid: remifentanil (GI87084B). **Anesthesia & Analgesia**, v. 77, p. 1031-1040, 1993.

GUARRACINO, F.; LAPOLLA, F.; DANELLA, A.; STEFANI, M.; VOLPE, M.L.; GEMIGNANI, R. Reduced compliance of left ventricle. **Minerva Anesthesiology**, v. 70, p. 225-228, 2004.

GUENOU, T.; MONTAGNE, O.; LAPLACE, M.; CROZATIER, B. Propofol-induced modifications of cardiomyocyte calcium transient and sarcoplasmic reticulum function in rats. **Anesthesiology**, v. 92, p. 542-549, 2000.

HANOUIZ, J.L.; YVON, A.; GUESNE, G.; EUTRASTIADES, C.; BABATASI, G.; ROUET, R.; DUCOURET, P.; KHAYAT, A.; BRICARD, H.; GÉRARD, J.L. The in vitro effects of remifentanil, sulfentanil, fentanyl and alfentanil on isolated human right atria. **Anesthesia & Analgesia**, v. 93, p. 543-549, 2001.

HASKINS, S.C. Monitoração de pacientes anestesiados. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. (Ed.). **LUMB & JONES: Anestesiologia e analgesia veterinária**. 4.ed. São Paulo: Roca, 2014. p. 582-611.

HATSCHBACH, E.; SILVA, F.C.; BEIER, S.L.; LIMA, A.F.M.; MASSONE, F. Comparative study between target-controlled infusion and continuous-infusion

anesthesia in dogs treated with methotrimeprazine and treated with propofol and remifentanil. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 23, p. 65-72, 2008.

HOKE J.F.; CUNNINGHAM, F.; JAMES, M.K.; MUIR, K.T.; HOFFMAN, W.E. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil and dogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 281, p. 226-32, 1997.

HOWIE, M.B.; MICHELSEN, L.G.; HUG JR, C.C.; POREMBKA, D.T.; JOPLING, M.W.; WARREN, S.M.; SHAIKH, S. Comparison of three remifentanil dose-finding regimens for coronary artery surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, p. 51-59, 2003.

KAPILA, A.; GLASS, P.S.; JACOBS, J.R.; MUIR, K.T.; HERMANN, D.J.; SHIRAISHI, M.; HOWELL, S.; SMITH, R.L. Measured context sensitive half-time of remifentanil and alfentanil. **Anesthesiology**, v. 83, p. 968-75, 1995.

KAZMAIER, S.; HANEKOP, G.G.; BUHRE, W.; WEYLAND, A.; BUSCH, T.; RADKE, O.C.; ZOELFFEL, R.; SONNTAG, H. Myocardial consequences of remifentanil in patients with coronary artery disease. **British Journal of Anaesthesia**, v. 84, p. 578-583, 2000.

LARSEN, J.R.; TORP, P.; NORRILD, K.; SLOTH, E. Propofol reduces tissue-Doppler markers of left ventricle function: a transthoracic echocardiographic study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, p. 183-188, 2007.

LECOMTE, P.; OUATTARA, A.; LE MANACH, Y.; LANDI, M.; CORIAT, P.; RIOU, B. The coronary and myocardial effects of remifentanil and sufentanil in the erythrocyte-perfused isolated rabbit heart. **Anesthesia & Analgesia**, v. 103, p. 9–14, 2006.

LESTER, S.J.; TAJIK, A.L.; NISHIMURA, R.A.; OH, J.K.; KHANDHERIA, B.K.; SEWARD, J.B. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, p.679-689, 2008.

LINDHOLM, E.E.; AUNE, E.; FROLAND, G.; KIRKEBOEN, K.A.; OTTERSTAD, J.E. Analysis of transthoracic echocardiographic data in major vascular surgery from a prospective randomised trial comparing sevoflurane and fentanyl with propofol and remifentanil anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 69, p. 558-572, 2014.

LISON, S.; SCHILL, M.; CONZEN, P. Fast-track cardiac anesthesia: Efficacy and safety of remifentanil versus sufentanil. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 21, p. 35-40, 2007.

MADRON, E. Global left ventricular systolic function assessment. In: CHETBOUL, V.; BUSSODORI, C.; MADRON, E. Clinical echocardiography of the dog and cat. Missouri: Elsevier, 2016. p. 112-122.

MILES, L.F.; JOSHI, K.R.; OGILVIE, E.H.; DENSEM, C.G.; KLEIN, A.A.; O'SULLIVAN, M.; MARTINEZ, G.; SUDARSHAN, C.D.; ABU-OMAR, Y.; IRONS, J.F. General anaesthesia vs. conscious sedation for transfemoral aortic valve implantation: a single UK centre before-and-after study. **Anaesthesia**, v. 71, p. 892-900, 2016.

MUSIAL, R.; LIPINSKA-STRASIK, M.; PIATKIEWICZ, A.; STOLINSKI, J.; DRWILA, R. Local anaesthesia with analgosedation in patients qualified for transcatheter aortic valve implantation (TAVI): first institute's results and experiments. **Anesthesiology Intensive Therapy**, 2017, no prelo.

MUSK, G.C.; FLAHERTY, D.A. Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanil for anesthesia of a dog with patent

ductus arterious. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 359-364, 2007.

MYLES, P.S.; McILROY, D. Faz-track cardiac anesthesia: choice of anesthetic agents and techniques. **Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 9, p. 5-16, 2005.

OGLETREE, M.L.; SPRUNG, J.; MORAVEC, C.S. Effects of remifentanil on the contractility of failing human heart muscle. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 19, p. 763-767, 2005.

OH, C.S.; LEE, Y.; KANG, W.S.; KIM, S.H. Impact of effect-site concentration of propofol on cardiac systolic function assessed by tissue Doppler imaging. **Journal of International Medical Research**, v. 44, p. 453-461, 2016.

PEI, Z.; MAO, S.; TANG, X. Continuous infusion of remifentanil combined with target-controlled infusion of propofol for tracheal intubation in dogs. **Veterinary Record**, v. 175, p. 119, 2014.

RATHMELL, J.P.; ROSOW, C.E. Intravenous sedatives and hypnotics. In: FLOOD, P.; RATHMELL, J.P.; SHAFER, S. (eds). *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*. Riverwoods, IL, USA: Wolters Kluwer Health, 2015. p. 160–203.

RUGGERI, L.; LANDONI, G.; GUARRACINO, F.; SCOLLETTA, S.; BIGNAMI, E.; ZANGRILLO, A. Remifentanil in critically ill cardiac patients. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 14, p. 6-12, 2011.

SAS Institute Inc. The SAS system, release 9.3. SAS Institute Inc., Cary: NC, 2016.

SAHN, D.J.; DEMARIA, A.; KISSLO, J.; WEYMAN, A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. **Circulation**, v. 58, p. 1072-1083, 1978.

SCHOBBER, K.E.; FUENTES, V.L. Effects of age, body weight, and heart rate on transmitral and pulmonary venous flow in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, p. 1447-1454, 2001.

SERES, F.; CHETBOUL, V.; TISSIER, R.; POUJOL, L.; GOUNI, V.; CARLOS SAMPEDRANO, C.; POUCHELON, J.L. Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 566-577, 2008.

STEINLECHNER, B.; DWORSCHAK, M.; BIRKENBERG, B.; LANG, T.; SCHIFERER, A.; MORITZ, A.; MORA, B.; RAJEK, A. Low-dose remifentanil to suppress haemodynamic responses to noxious stimuli in cardiac surgery: a dose-finding study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, p. 598-603, 2007.

TEICHHOLZ, L.E.; KREULEN, T.; HERMAN, M.V.; GORLIN, R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. **American Journal of Cardiology**, v. 37, p. 7-11, 1976.

VILLEMAGNE, P.S.R.; DANNALS, R.F.; RAVERT, H.T.; FROST, J.J. PET imaging of human cardiac opioid receptor. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 29, p. 1385-1388, 2002.

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

ZHOU, W.; FONTENOT, J.H.; WANG, S.N.; KANNEDY, R.H. Propofol-induced alterations in myocardial β -adrenoceptor binding and responsiveness. **Anesthesia & Analgesia**, v. 89, p. 604-608, 1999.