

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

PARÂMETROS VENTILOMÉTRICOS, CARDIOVASCULARES,
HEMATOLÓGICOS E ÍNDICE BIESPECTRAL, EM CÃES
ANESTESIADOS COM INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL,
ASSOCIADO OU NÃO AO TRAMADOL

Paula Ferreira da Costa

Orientador: Prof. Dr. Newton Nunes

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias - Unesp, Câmpus
Jaboticabal para obtenção do título de Mestre em
Cirurgia Veterinária.

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Fevereiro de 2009

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

PAULA FERREIRA DA COSTA – nascida em Jaboticabal- SP, no dia 06 de outubro de 1981, filha de Paulo Cesar da Costa e Jussara Ferreira da Costa. Em dezembro de 2004, graduou-se em Medicina Veterinária na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), câmpus Jaboticabal. Na mesma instituição, de fevereiro de 2005 a janeiro de 2007, sob a orientação do Prof. Dr. Newton Nunes, participou do Programa de Aprimoramento (Residência) em Medicina Veterinária na Área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Pequenos Animais junto ao Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”. Em março de 2007, ingressou no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, área de concentração em Cirurgia Veterinária, curso de Mestrado.

Ofereço e Dedico:

Aos meus pais Paulo e Jussara

Que em nenhum momento duvidaram da minha capacidade, por estarem ao meu lado em todos os momentos da minha vida, me guiando e me compreendendo!

A significância da presença de vocês em minha vida transcende qualquer certeza!!! Muito obrigada por me ajudarem a realizar esse sonho!!!! Minha eterna gratidão!!! Amo vocês!!!!

*“Tudo que vivemos na vida é por amor,
O amor nos faz aprender no dia a dia,
Aprendemos a amar para ter uma vida melhor
para repassar...
Você ensina o que aprende,
e aprende o que ensina:
O amor é quem nos ensina”*

Dedico:

Ao Prof Newton Nunes

*Um grande mestre e amigo que cheio de humildade e
Paciência esteve ao meu lado desde a residência e acreditou no meu
potencial e capacidade de vencer.*

Obrigada por fazer parte do meu crescimento profissional!!!!

*“A maior recompensa do nosso trabalho não é o que nos pagam
por ele, mas aquilo em que ele nos transforma.”*

*“Somos o que fazemos, mas somos principalmente o que
fazemos pra mudar o que somos”*

(Eduardo Galeano)

Agradecimento Especial:

Às minhas irmãs Fabiana e Manuela, pelos bons momentos e pela paciência em me deixar ficar no computador, pelo carinho e atenção.

À minha avozinha querida Hermínia, que sempre esteve ao meu lado!!!

Amo vocês!!!!

*“ O amor é Deus em plenitude
A infinita medida
das dádivas que vêm
Com o sol e com a chuva
Seja na montanha
Seja na planura
A chuva que corre
E o tesouro armazenado
No fim do arco-íris”
(Vinícius de Moraes)*

Agradecimento em Especial:

Ao meu namorado Alex, por me compreender nas ausências, pelo carinho, pelas risadas pra tentar me acalmar, pela pessoa gentil, inteligente, esforçada e batalhadora que é, dando-me exemplos bons, e por me apoiar pra conseguir chegar até aqui!!!!

Amo Você Amore!!!

*“As pessoas entram na nossa vida por acaso,
Mas não é por acaso que elas permanecem.”*

Agradecimento Especial:

Aos meus lindos cães, que estiveram me ajudando nesse trabalho e permitiram que hoje eu estivesse aqui!!! Obrigada!!!!

*“Alguns anjos não possuem asas,
possuem quatro patas,
um corpo peludo, nariz de bolinha,
orelhas de atenção, olhar de aflição e carência.
Apesar dessa aparência, são tão anjos quanto os outros
(aqueles com asas) e se dedicam aos
seus humanos tanto quanto
qualquer anjo costuma dedicar-se.”*

Agradecimento Especial:

Aos meus amigos:

André Escobar, que mesmo tendo outro orientador, se prontificou a me auxiliar em todo o experimento e pela amizade

Ao meu grande e eterno amigo Emílio Belmonte, pela imensa ajuda, por ter tido paciência comigo, pela compreensão, pelo carinho, pela amizade

À Juliana Vitti que sempre me ajudou e me deu sua amizade incondicional

À Vivian, que também esteve ao meu lado, me ajudando no experimento e me ajudando com seus conhecimentos, tantos pessoais quanto profissionais

À minha amiga Patrícia Ferro, pelas correções e pela grande ajuda na estatística e por aguentar minhas perturbações

Minhas grandes amigas Nicole e Dani baratinha, pela amizade e grande ajuda no experimento

Minhas amigas Paula Borges e Priscila pelos bons momentos que tivemos

Meu amigo Betinho, que mesmo estando meio ausente, sempre foi companheiro.

Meu amigo Quaiadinha, que será meu eterno amigo

Minha linda amiga Janinha, pelo apoio mesmo de longe

“Amigos são como jóias raras

Eles te fazem sorrir e te encorajam para alcançar o sucesso

Eles te emprestam o ombro

Compartilham dos teus momentos de alegria

E sempre querem ter seus corações

Abertos para você”

Agradecimentos

Ao Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAVJ/UNESP.

A todos os pós-graduandos e residentes que ajudaram direta e indiretamente nesse projeto

Aos funcionários da pós-graduação, pela paciência de tirar todas as dúvidas finais.

À todos os funcionários do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, pelo acolhimento e auxílio na realização da pesquisa;

À todas as pessoas, que de forma direta ou indireta, contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Aos professores componentes da banca de qualificação pelas correções e sugestões realizadas; José Marques e Prof Jurandir

Aos professores componentes da banca de defesa pelas correções e sugestões realizadas: Paulo Sergio Patto dos Santos e Celina Tie Nishimori Duque.

À Capes pela bolsa concedida

À Cristália, empresa que colaborou grandemente com a realização deste trabalho, fornecendo os fármacos empregados neste.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE FIGURAS.....	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xx
RESUMO.....	xxiii
SUMMARY.....	xxiv
1. INTRODUÇÃO.....	XXIV
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1. Propofol.....	3
2.2. Tramadol.....	8
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
3.1. Animais.....	12
3.2. Protocolo Experimental.....	12
3.2.1. Temperatura Corpórea (TC).....	15
3.2.2. Variáveis Ventilométricas.....	15
3.2.3. Variáveis Cardiovasculares.....	15
3.2.3.1. Pressões Ateriais Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e média (PAM).....	15
3.2.3.2. Eletrocardiografia.....	15
3.2.4. Índice Biespectral (BIS).....	16
3.2.5. Parâmetros Hematológicos.....	16
3.2.6. Método Estatístico.....	17
4. RESULTADOS.....	18
4.1. Temperatura Corpórea (TC).....	19
4.2. Variáveis Ventilométricas.....	20
4.2.1. Porcentagem de Oxihemoglobina Saturada (SpO ₂).....	20
4.2.2. Pressão Média nas Vias Aéreas (MAP).....	21
4.2.3. Resistência das Vias Aéreas na Inspiração (Rawi).....	22
4.2.4. Resistência das Vias Aéreas na Expiração (Rawe).....	23
4.2.5. Complacência dinâmica (Cdyn).....	24

4.3. Variáveis Cardiovasculares.....	25
4.3.1. Pressões Arteriais.....	25
4.3.1.1. Pressão Arterial Sistólica (PAS).....	25
4.3.1.2. Pressão Arterial Diastólica (PAD).....	26
4.3.1.3. Pressão Arterial Média (PAM).....	27
4.3.2. Variáveis Eletrocardiográficas.....	28
4.3.2.1. Frequência Cardíaca (FC).....	28
4.3.2.2. Duração da onda P (Pms).....	29
4.3.2.3. Amplitude da onda P (PmV).....	30
4.3.2.4. Intervalo entre as ondas P e R (PR).....	31
4.3.2.5. Duração do complexo QRS (QRS).....	32
4.3.2.6. Intervalo entre as ondas Q e T (QT).....	33
4.3.2.7. Intervalo entre duas ondas R (RR).....	34
4.3.2.8. Amplitude da onda R (RmV).....	35
4.4. Índice Biespectral.....	36
4.4.1. Índice Biespectral Máximo (BIS máximo).....	36
4.4.2. Índice Biespectral Médio (BIS médio).....	37
4.4.3. Índice Biespectral Mínimo (BIS mínimo).....	38
4.4.4. Eletromiografia (EMG).....	39
4.4.5. Taxa de Supressão (TS).....	40
4.4.6. Qualidade de Sinal (QS).....	41
4.5. Parâmetros Hematológicos.....	42
4.5.1. Hemácias (He).....	42
4.5.2. Hematócrito (Ht).....	43
4.5.3. Hemoglobina (Hb).....	44
4.5.4. Leucócitos Totais (Le).....	45
4.5.5. Basófilo (Bas).....	46
4.5.6. Eosinófilos (Eos).....	47
4.5.7. Neutrófilos Bastonetes (NB).....	48
4.5.8. Neutrófilos Segmentados (NS).....	49
4.5.9. Linfócitos (Linf).....	50

4.5.10. Monócitos (Mon).....	51
4.5.11. Plaquetas.....	52
5. DISCUSSÃO.....	53
6. CONCLUSÕES.....	72
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
1. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de TC ($^{\circ}\text{C}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.....	19
2. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de SpO_2 (%), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	20
3. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de MAP (cmH_2O), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	21
4. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Rawi (cm/L/s), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	22
5. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Rawe (cm/L/s), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada – Jaboticabal, SP – 2008.	23
6. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Cdyn (mL/cm), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada – Jaboticabal, SP – 2008.	24
7. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAS (mmHg), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	25
8. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAD (mmHg), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	26
9. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAM (mmHg), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	27
10. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de FC (bat/min), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	28

11.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Pms (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	29
12.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PmV (mV), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	30
13.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PR (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	31
14.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QRS (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	32
15.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QT (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	33
16.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de RR (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	34
17.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de RmV (mV), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	35
18.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de BIS máximo, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	36
19.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de BIS médio, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	37
20.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de BIS mínimo, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	38
21.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de EMG, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	39

22.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de TS, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.....	40
23.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QS, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.....	41
24.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de He ($\times 10^6/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	42
25.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Ht (%), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.....	43
26.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Hb (g %), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	44
27.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Le ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	45
28.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Bas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	46
29.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Eos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	47
30.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de NB ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	48
31.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de NS ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	49
32.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Linf ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.	50

33. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Mon ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008. 51
34. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008. 52

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Valores médios de TC (°C), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	19
2. Valores médios de SpO ₂ (%), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	20
3. Valores médios de MAP (cmH ₂ O), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	21
4. Valores médios de Rawi (cm/L/s), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	22
5. Valores médios de Rawe (cm/L/s), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	23
6. Valores médios de Cdyn (mL/cm), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	24
7. Valores médios de PAS (mmHg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	25
8. Valores médios de PAD (mmHg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	26
9. Valores médios de PAM (mmHg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	27
10. Valores médios de FC (bat/min), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	28

11.	Valores médios de Pms (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	29
12.	Valores médios de PmV (mV), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	30
13.	Valores médios de PR (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	31
14.	Valores médios de QRS (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	32
15.	Valores médios de QT (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	33
16.	Valores médios de RR (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	34
17.	Valores médios de RmV (mV), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	35
18.	Valores médios de BIS máximo, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	36
19.	Valores médios de BIS médio, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	37
20.	Valores médios de BIS mínimo, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	38
21.	Valores médios de EMG, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9%) (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	39

22.	Valores médios de QS, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	41
23.	Valores médios de He ($\times 10^6/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	42
24.	Valores médios de Ht (%), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	43
25.	Valores médios de Hb (g %), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	44
26.	Valores médios de Le ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	45
27.	Valores médios de Eos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	47
28.	Valores médios de NB ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	48
29.	Valores médios de NS ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	49
30.	Valores médios de Linf ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	50
31.	Valores médios de Mon ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	51
32.	Valores médios de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.	52

LISTA DE ABREVIATURAS

Bas – basófilos
BIS – índice biespectral
BIS máximo – índice biespectral máximo
BIS médio – índice biespectral médio
BIS mínimo – índice biespectral mínimo
bpm – batimentos por minuto
cv – coeficiente de variação
Cdyn – complacência dinâmica
DC – débito cardíaco
ECG – eletrocardiograma
EDTA - ácido etilenodiamino tetraacético
EMG – eletromiografia
EtCO₂ – tensão de dióxido de carbono no final da expiração
Eos – eosinófilos
f – frequência respiratória
FIO₂ – fração inspirada de oxigênio
FC – frequência cardíaca
GABA – ácido gama-amino-butírico.
Hb – hemoglobina
He – hemácias
Ht – hematócrito
IC – índice cardíaco
IV – via intravenosa
Le – leucócitos totais
Linf – linfócitos
MAP - pressão média nas vias aéreas
MPA – medicação pré-anestésica
Mon – monócitos
NB – neutrófilos bastonetes

NS - neutrófilos segmentados
NK – células “Natural Killer”
PA – pressão arterial
PaCO₂ – pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAD – pressão arterial diastólica
PAM – pressão arterial média
PAS – pressão arterial sistólica
PaO₂ - pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PEEP - pressão positiva no final da expiração
PIP - pressão de pico inspiratório
Pplat – pressão de platô
Pms – duração da onda P
PmV – amplitude da onda P
PR – intervalo entre as ondas P e R
QRS – duração do complexo QRS
QS – qualidade do sinal
QT – duração do intervalo entre as ondas Q e T
RmV – amplitude da onda R
rpm – respirações por minuto
Rawi - resistência das vias aéreas na inspiração
Rawe - resistência das vias aéreas na expiração
ROS – espécies reativas do oxigênio
RR – intervalo entre duas ondas R
RVP – resistência vascular periférica
SNC – sistema nervoso central
SpO₂ – porcentagem de oxihemoglobina saturada
QS – qualidade do sinal do índice biespectral
TS – taxa de supressão
TC – temperatura corpórea
TIVA – anestesia total intravenosa

T_{insp} - tempo inspiratório

UTI – unidade de tratamento intensivo

V_m - volume minuto

V_{m alv} – volume minuto alveolar

V_t - volume corrente

V_{t alv} - volume corrente alveolar

VCP - ventilação controlada a pressão

WOB_{vt} - trabalho respiratório

PARÂMETROS VENTILOMÉTRICOS, CARDIOVASCULARES, HEMATOLÓGICOS E ÍNDICE BIESPECTRAL, EM CÃES ANESTESIADOS COM INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL, ASSOCIADO OU NÃO AO TRAMADOL

RESUMO: Avaliaram-se os efeitos da anestesia total intravenosa com propofol associado ou não ao tramadol sobre os parâmetros ventilométricos, cardiovasculares, hematológicos e índice biespectral em cães. Utilizaram-se oito animais submetidos a duas anestésias com 15 dias de intervalo, formando-se dois grupos (n=8): grupo controle (GC) e grupo tramadol (GT). Os animais foram induzidos à anestesia geral com propofol (10mg/kg) por via intravenosa. Seguindo-se, iniciou-se a infusão do fármaco na taxa de 0,7 mg/kg/min. Os cães foram mantidos em ventilação controlada a pressão de maneira a obter-se normocapnia, com $FiO_2=0,6$. No GT os animais receberam, por via intravenosa, tramadol (2 mg/kg), seguido de infusão contínua do fármaco na taxa de 0,5 mg/kg/h, enquanto no GC, foi administrada solução de NaCl a 0,9%, seguido de infusão contínua da mesma solução, em volume idêntico ao empregado no GT. As mensurações das variáveis, exceto as hematológicas, iniciaram-se 30 minutos após o *bolus* de propofol (M0), e então em intervalos de 15 minutos, durante um período de 60 minutos (M15, M30, M45 e M60). Para os parâmetros hematológicos, uma amostra de sangue foi coletada antes da indução anestésica (Mbasal), 30 minutos após a indução (M0) e em intervalos de 30 minutos durante 60 minutos (M30 e M60). O método estatístico utilizado foi a Análise de Perfil ($P<0,05$). A associação de propofol e tramadol não promoveu alterações nos parâmetros ventilométricos, cardiovasculares e eletrocardiográficos avaliados e no índice biespectral, mas promoveu diminuição da temperatura corpórea (TC), redução da contagem de hemácias (He), hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht). O sinergismo do tramadol com propofol também reduziu as contagens de leucócitos totais (Le) e linfócitos (Linf). Conclui-se que a associação não alterou os parâmetros cardiorrespiratórios, mas deve ser utilizada com cautela em animais imunossuprimidos.

Palavras- Chave: Anestesia total intravenosa, tramadol, propofol, hematologia, ventilometria

VENTILOMETRICS, CARDIOVASCULAR, HEMATOLOGICS PARAMETERS AND BIESPECTRAL INDEX, IN DOGS ANAESTHETIZED WITH CONTINUOUS INFUSION OF PROPOFOL, ASSOCIATED OR NOT TO TRAMADOL

SUMMARY: The effects of total intravenous anesthesia with propofol associated or not to tramadol on ventilometric, cardiovascular, hematologic and bispectral index parameters in dogs were evaluated. Eight adult mongrel dogs were anesthetized on 2 occasions, 15 d apart, in a randomized crossover fashion. Two groups were formed: control group (GC) and tramadol group (GT). Propofol was used for induction (10 mg/kg IV) followed by a continuous rate infusion at 0.7 mg/kg/min. The animals were kept in pressure controlled ventilation with $FiO_2=0.6$ with the aim to produce normocapnia. In GT, the tramadol bolus (2 mg/kg) followed by a continuous rate infusion at 0.5 mg/kg/min was administered in dogs via intravenous route. While, in GC, the NaCl to 0.9% was administrated followed by its continuous rate infusion, in the same volume that was used in GT. The measurement of all variables, except the hematologic parameters, was performed 30 minutes after propofol bolus (M0), and then, in intervals of 15 minutes, during 60 minutes (M15, M30, M45 and M60). For hematologic parameters, a blood sample was collected before anesthesia induction (Mbasal), 30 minutes after induction (M0) and, then, in intervals of 30 minutes during 60 minutes (M30 and M60). Numeric data were submitted to Profile analysis ($P<0,05$). The association of propofol and tramadol did not promote changes in bispectral index, ventilometric, cardiovascular and electrocardiographic parameters, but it promoted corporal temperature (TC) decrease and reduction in counting of hemaceas (He), hemoglobin (Hb) and hematocrit (Ht). The synergism of tramadol with propofol reduced the counting of total leukocytes (Le) and lymphocytes (Lymph). It is concluded that the association does not change cardiorespiratory parameters, but must be used with caution in immunosuppressed animals.

Key Words: Total intravenous anesthesia, tramadol, propofol, hematology, ventilometry

1. INTRODUÇÃO

A administração de anestésicos seguros que proporcionem estados de sedação e hipnose, com redução do estresse, permitindo desde a realização de alguns procedimentos menos invasivos até os mais complexos, além de diminuir a resistência à ventilação mecânica quando indicada, é primordial durante a anestesia. Entretanto, a maioria dos fármacos causa depressão respiratória, bradicardia, alterações na função renal e nos parâmetros hematológicos que podem afetar a imunidade dos pacientes.

Em relação ao sistema respiratório, o procedimento anestésico frequentemente resulta em padrões irregulares de respiração, hipoventilação, hipercapnia e atelectasia, principalmente quando se utiliza uma fração inspirada de oxigênio (FIO_2) considerada alta (acima de 0,6). Já nos parâmetros hematológicos, os fármacos anestésicos podem alterar significativamente a contagem de células sanguíneas periféricas, como hemácias, eritrócitos, neutrófilos e linfócitos, devido às reações oxidativas. Todos esses mecanismos podem contribuir para a supressão da imunidade e mudanças hemodinâmicas, com déficit de oxigenação e perfusão tecidual, demonstrando assim que o uso de anestésicos afeta a homeostase celular.

Dentre os anestésicos gerais, o propofol destaca-se, pois, estudos demonstram que esse fármaco mantém a integridade das membranas celulares, principalmente da série eritrocitária, devido ao seu efeito antioxidante (TSUCHIYA et al., 2002). Além disso, apresenta indução e recuperação anestésicas rápidas, poucos efeitos adversos e ausência de efeito cumulativo (QUANDT et al., 1998), sendo seu uso indicado em infusão contínua para anestésias de pacientes em estado crítico, politraumatizados ou com problemas cardiovasculares.

Muitos estudos comprovam que a imunidade de pacientes recém-operados não é suprimida após o uso de propofol, seja em *bolus* ou infusão contínua (DELOGU et al., 2004). Sua associação a opióides, considerados potentes agentes analgésicos, torna-se alternativa viável e representa mais uma técnica

anestésica disponível na rotina veterinária, especialmente naqueles procedimentos que envolvam estímulo doloroso intenso.

Em contrapartida, o uso de opióides na anestesia está usualmente associado à ocorrência de depressão respiratória, o que leva os anestesistas a escolherem fármacos que minimizem tais efeitos e promovam maior estabilidade. Nesse sentido, o tramadol tem sido colocado à disposição dos veterinários, possibilitando seu uso isolado ou associado a agentes indutores de anestesia, bem como na anestesia total intravenosa (TIVA) por infusão contínua. Essa anestesia balanceada, na qual a presença do opióide, sob infusão intravenosa, diminui as necessidades do anestésico geral, tem sido vastamente explorada em virtude de sua eficácia e segurança.

Sabe-se ainda que os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios são pouco alterados pelo tramadol (RADBRUCH et al., 1996), porém, com relação à dinâmica celular, a utilização de opióides exhibe resultados controversos e necessita mais estudos.

Assim, com a finalidade de oferecer ao anestesiológico veterinário conhecimentos que permitam uma escolha segura da técnica anestésica, objetivou-se com este estudo, avaliar o comportamento de variáveis ventilométricas, cardiovasculares, índice bispectral (BIS) e movimentação celular em cães submetidos à anestesia com infusão contínua de propofol, associado ou não ao tramadol, e submetidos à ventilação mecânica ciclada a pressão com FIO_2 de 0,6.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Propofol

O propofol, 2,6-diisopropilfenol, é um anestésico geral não-barbitúrico utilizado exclusivamente por via intravenosa. Possui peso molecular de 178, pH de 6 a 8,5 (MASSONE, 1999) sendo um líquido hidrófobo à temperatura ambiente. Foi sintetizado na década de 70, porém seu uso foi proibido em seres humanos devido às reações anafiláticas e dor à aplicação que o solvente do fármaco, cremofor, causava (DUNDEE; WYANT, 1993; DUKE, 1995). Somente após sua reformulação, esse agente foi liberado para uso em humanos, quando passou a estar disponível como uma emulsão de óleo em água a 1%, sem conservantes, com 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol e 1,2% de fosfolípideo de ovo purificado (FANTONI et al.,1996). Em 1993, foi aprovado seu uso em pacientes humanos submetidos à ventilação mecânica (McKEAGE; PERRY, 2003) e, atualmente, vem sendo muito empregado em cães e gatos (DUKE, 1995). Inicialmente, foi utilizado como indutor e como agente anestésico para procedimentos de curta duração. No entanto, recentemente vem sendo administrado em infusão contínua para a manutenção anestésica e na indução de coma de alguns pacientes nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) (GLOWASKI; WETMORE, 1999).

Devido ao seu alto grau de ligação às proteínas plasmáticas (97 a 98%) e rápida distribuição (BERNARDI et al., 2002), o uso na indução e manutenção da anestesia é facilitado (FANTONI et al.,1996). Por ser altamente lipofílico, atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica (MIRENDA; BROYLES, 1995), resultando em perda da consciência entre 20 a 40 segundos após administração intravenosa (DUKE, 1995). A depuração do propofol é relativamente demorada (DUKE,1995), pois sua eliminação do tecido adiposo é realizada lentamente, no entanto, a concentração do fármaco existente no sangue durante esta fase é irrelevante, em situações clínicas (SHORT; BUFALARI,1999).

O agente não apresenta efeito cumulativo (MORGAN; LEGGE, 1989), sendo redistribuído rapidamente do cérebro para outros tecidos e biotransformado

no fígado e em vias extra-hepáticas, como plasma e pulmões (DAWIDOWICZ et al., 2000; FRAGEN, 1996;). Desta maneira, a recuperação anestésica é rápida mesmo após administrações contínuas, porém, quando utilizado em associação com medicação pré-anestésica (MPA), o período de recuperação aumenta (SHAFER, 1993). Robinson et al. (1995) relataram que a utilização de propofol em infusão contínua durante 60 minutos, promoveu menor tempo de recuperação quando comparado ao tiopental, também em infusão contínua, o qual possui taxa de biotransformação dez vezes mais lenta (GLEN, 1980).

A indução e recuperação anestésicas suaves são algumas das maiores vantagens no uso do propofol (QUANDT et al., 1998). Entretanto, mioclonias e movimentos de pedalagem, opistótono e rigidez muscular já foram observados no período de indução em cães e gatos, após anestesia com o fármaco, na ausência de MPA (CORTOPASSI et al., 2000; MORGAN; LEGGE, 1989).

Nos cães, as doses de indução variam de 2 a 10 mg/kg, de acordo com a utilização ou não de MPA (SANO et al., 2003; THURMON et al., 1996). Recentemente, o propofol vem sendo utilizado também sob infusão contínua, em doses que variam de 0,3 a 0,8 mg/kg/min, associado ou não a sedativos e analgésicos (FERRO et al., 2005; PIRES et al., 2000). Aguiar (1992) empregou esse anestésico em infusão contínua nas doses variando de 0,2 a 0,4 mg/kg/min, em cães pré-tratados com levomepromazina e observaram relaxamento muscular, porém insuficiente para a realização de procedimentos cirúrgicos. Tal achado também foi relatado por Ferro et al. (2005) ao utilizar doses variando de 0,2 a 0,8 mg/kg/min em cães que não receberam MPA.

Sobre o sistema respiratório, o propofol causa depressão semelhante à verificada com o tiopental (MUIR; GADAWSKI, 1998). Após administração do agente pode ocorrer apnéia transitória, ocasionando aumento da tensão de dióxido de carbono no final da expiração ($EtCO_2$) em cerca de 85% dos cães (SMITH et al., 1993), diminuição do volume minuto (V_m) e da frequência respiratória (f), com elevação da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial ($PaCO_2$) e diminuição da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

(PaO₂). Tais efeitos são diretamente proporcionais à dose administrada (FANTONI et al., 1996; QUANDT et al., 1998). Cortopassi et al. (2002) referem que esses efeitos respiratórios se devem à administração rápida do agente, sendo desejável que a aplicação total seja realizada em cerca de 90 a 120 segundos. Ferro et al. (2005) não relataram ocorrência de apnéia na indução à anestesia com 10 mg/kg de propofol e atribuíram este fato à administração lenta do fármaco. Todavia, quando usado em infusão contínua, Keegan; Greene (1993) recomendam suporte ventilatório para os pacientes, independente da dose utilizada.

Carareto (2007), utilizando infusão contínua de propofol (0,2 mg/kg/min) associado ao sufentanil (0,1 µg/kg/min), em cães submetidos à ventilação controlada a pressão (VCP) e com diferentes pressões positivas ao final de expiração (PEEP), não observou alterações significativas na ventilometria entre os momentos dentro do grupo com VCP durante o experimento. O volume corrente (Vt), o volume corrente alveolar (Vt alv), o Vm, o volume minuto alveolar (Vm alv) e a complacência dinâmica (Cdyn) não apresentaram diferenças estatísticas. Entretanto, a pressão de pico (PIP) e a pressão de platô (P plat) aumentaram progressivamente com incremento da PEEP. O autor acima referido, concluiu ainda que a VCP associada ao protocolo anestésico estudado é eficiente na manutenção da estabilidade respiratória e cardiovascular. Tais achados sobre os parâmetros ventilométricos também foram relatados por Pires et al. (2000), os quais não observaram alterações no Vm e Vt em cães anestesiados com infusão contínua de propofol, pré-medicados com acepromazina e fentanil, porém, sem o emprego de ventilação mecânica.

Dentre as alterações cardiovasculares provocadas pela administração de propofol, seja na indução ou manutenção da anestesia, estão as diminuições das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) (ANTUNES, 1999). Essa diminuição é causada pela redução da resistência vascular periférica (RVP) e está relacionada a efeitos depressores diretos sobre o miocárdio e à vasodilatação arterial e venosa (FANTONI, 2002a). Whitwan et al. (2000) relataram que a diminuição da pressão arterial é proporcional ao aumento da

concentração plasmática do agente, sendo este efeito mais pronunciado que o verificado com o tiopental (FANTONI et al., 1996). Ferro et al. (2005) registraram maior decréscimo dos valores de pressão arterial com a utilização da dose mais alta do agente em infusão (0,8 mg/kg/min), avaliada em seu estudo.

Sobre as variáveis hemodinâmicas, o propofol causa diminuição do débito cardíaco (DC), secundariamente à redução da pré-carga causada pelo seu efeito vasodilatador. Além disso, há redução do índice cardíaco (IC), dependente da dose, bem como do fluxo sanguíneo coronariano e do consumo de oxigênio pelo miocárdio (NAKAIGAWA et al., 1995).

Keegan e Greene (1993) relataram redução da frequência cardíaca (FC) durante anestesia com propofol em cães, caracterizando o efeito cronotrópico e inotrópico negativos que o fármaco apresenta (PADDA et al., 2001). No entanto, Aguiar et al. (1993) observaram aumento da FC na mesma espécie, especialmente após 20 minutos de anestesia coincidindo com a diminuição dos valores da pressão arterial, enquanto, em cães respirando espontaneamente ar ambiente, Ferro et al. (2005) registraram estabilidade desta variável dentro dos grupos com diferentes doses de infusão deste fármaco. Achado também obtido por Lopes (2005) em caninos anestesiados com infusão contínua de propofol (0,7 mg/kg/min), mantidos em ventilação espontânea e submetidos a diferentes frações inspiradas oxigênio (1; 0,8; 0,6; 0,4 e 0,21). Segundo Fantoni (2002a), tanto taquicardia quanto bradicardia podem ser verificados com o uso deste agente.

Com relação à eletrocardiografia, Ferro et al. (2005), ao submeter cães a diferentes doses de propofol em infusão contínua, não observaram arritmias cardíacas ou presença de taquicardia, independente da dose de infusão ministrada, o que está de acordo com Watkins et al. (1987) que descreveram que o desenvolvimento de arritmias cardíacas são raras após administração do fármaco citado. Barbosa (2007), ao anestesiarem cães com infusão contínua de propofol (0,6 mg/kg/min) associada ou não ao butorfanol, não observou alterações na condução elétrica átrio-ventricular no grupo utilizando apenas o propofol, enquanto que no grupo em que se administrou o opióide, verificou-se retardo do

tempo de despolarização ventricular, demonstrado pelo aumento da duração do complexo QRS.

O propofol deprime o sistema nervoso central (SNC) por modulação da neurotransmissão gabaérgica, ou seja, há aumento na afinidade do receptor gama-amino-butírico A ($GABA_A$) ao GABA (PAIN et al., 2002). Embora possa diminuir o fluxo sanguíneo cerebral, a pressão intracraniana (PIC) e o consumo de oxigênio pelo cérebro, a autorregulação parece não ser prejudicada por esse agente anestésico (UPTON et al., 2000). Sobre o índice biespectral, Kuizenga et al. (2001) demonstraram que o aumento da concentração plasmática de propofol promove redução progressiva de seus valores. Lopes et al. (2008) também afirmaram que, em cães submetidos à infusão contínua de propofol em diferentes doses, o aumento da taxa de administração do fármaco estava correlacionado com o decréscimo dos valores de BIS e de eletromiografia (EMG).

Fármacos comumente usados na prática anestésica podem alterar significativamente a contagem de células sanguíneas periféricas, como eritrócitos, neutrófilos e linfócitos, devido a reações oxidativas (DELOGU et al., 2004).

Delogu et al. (2004) estudaram a ação de diferentes fármacos, como tiopental, droperidol, propofol e succinilcolina sobre a oxidação de membranas de linfócitos. Segundo esses autores, o tiopental e a succinilcolina promoveram aumento na formação de espécies reativas do oxigênio (ROS), o que acelera a apoptose e pode contribuir para linfopenia e diminuição imunológica no período pós-operatório; enquanto que o propofol e o droperidol não causaram alterações significativas.

De maneira semelhante, as catecolaminas e os glicocorticóides também inibem o sistema imunológico (ELENKOV; CHROUSOS, 2002). A anestesia com isoflurano promove maiores aumentos na concentração de catecolaminas que o propofol, proporcionando diminuição de linfócitos T helper em humanos. Dessa forma, o fármaco intravenoso altera menos a imunidade que os agentes inalatórios no período pós-operatório (INADA et al., 2004). Karahalil et al. (2005), durante estudo em humanos submetidos a cirurgias cardíacas, afirmaram que o propofol

associado ao diazepam, ambos em infusão contínua, não causam alterações cromossômicas nem diminuição no número dos linfócitos sanguíneos periféricos.

Além de sua ação nas células de defesa, vários estudos usando tecidos de ratos, suínos e humanos (ANSLEY et al., 1998) têm demonstrado que o propofol exerce também atividade protetora sobre células do coração, rins, fígado e cérebro, por evitar a peroxidação (DE LA CRUZ et al., 1998), melhorando as condições clínicas do sistema cardiopulmonar.

Compostos fenólicos, como os tocoferóis são conhecidos por sua atividade antioxidante (TSUCHIYA et al., 2001). O propofol, por ter uma estrutura fenólica, se assemelha aos tocoferóis, tendo potente função de modificar a estrutura das membranas, estabilizando-as. Portanto, esse fármaco pode proteger os eritrócitos e aumentar a resistência de suas membranas face ao estresse mecânico, evitando hemólise (SUZUKI et al., 1993). Tsuchiya et al. (2002) reportaram que o propofol, quando utilizado *in vitro* sob eritrócitos humanos, interage com o ácido ascórbico e exibe potente atividade antioxidante ao redor das membranas, aumentando também a fluidez de suas membranas e a resistência dessas células quando submetidas a estresse físico e hemodinâmico. Além disso, a preservação das células vermelhas no período pós-cirúrgico é maior na TIVA com o propofol quando comparado ao sevofluorano. Esses mesmos achados foram reportados por Runzer et al. (2002) em camundongos.

2.2. Tramadol

O cloridrato de tramadol é um análogo sintético da codeína, derivado do metoxifenilciclohexanol, apresentado como uma mistura racêmica de seus enantiômeros (+) e (-) (BOZKURT, 2005). É um analgésico central que demonstra seletividade por receptores μ . Entretanto, em contraste com outros opióides como a morfina e a petidina, a ação analgésica do tramadol é apenas parcialmente inibida pela naloxona, sugerindo a existência de outro modelo analgésico (RADBRUCH et al., 1996).

Seu mecanismo de ação é definido por dois modos complementares. O primeiro resulta da ligação em receptores μ pelo enantiômero (+), porém sua afinidade é cerca de 6000 vezes menor que da morfina (BOZKURT, 2005; FANTONI, 2002a). O segundo mecanismo resulta da inibição da recaptção de noradrenalina (NOR) pelo enantiômero (-) e pelo aumento da liberação e inibição da recaptção de serotonina (5-HT) pela ação do enantiômero (+) no receptor de 5-HT (GÓRNIAK, 2002), proporcionando conseqüente aumento da concentração desses neurotransmissores no SNC (FRIDERICHS; BECKER, 1991) e contribuindo significativamente com a analgesia, através do bloqueio de impulsos nociceptivos espinhais (DAYER et al., 1997).

A absorção após administração oral é rápida e quase completa, com biodisponibilidade de 68% após dose única e de 90 a 100% depois de injeções repetidas. O período necessário para início da ação do fármaco é de aproximadamente 30 minutos. É rapidamente distribuído pelo corpo e possui ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 20%, sendo metabolizado no fígado, por O- e N- desmetilação e por reações de conjugação, formando glicuronídeos e sulfatos (GROND; SABLLOTZKI, 2004). Seu principal metabólito ativo, O-desmetiltramadol (denominado M1), com produção dependente da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450, é um analgésico seis vezes mais potente que o tramadol e possui afinidade 200 vezes maior para receptores μ -opiídeos, sendo, portanto, o maior responsável pelo efeito analgésico do fármaco (PYPENDOP; ILKIW, 2007). O tramadol e seus metabólitos são excretados, principalmente, pelos rins (GROND; SABLLOTZKI, 2004).

Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios são pouco alterados por esse fármaco e o risco de depressão respiratória severa, nas doses usuais preconizadas para humanos e animais (2 mg/kg), é pequeno em comparação a outros opiídeos (RADBRUCH et al., 1996), sendo, por isso, particularmente útil em pacientes com função cardiopulmonar comprometida (GROND; SABLLOTZKI, 2004).

Alguns estudos clínicos mostram ausência de depressão respiratória mediada pelo tramadol, contudo Teppema et al. (2003) relataram aumento do limiar apnéico e diminuição da sensibilidade ao dióxido de carbono em gatos anestesiados com sevoflurano que receberam 1-4 mg/kg do fármaco em questão. Além disso, os autores supracitados mostraram que esses efeitos são em grande parte relacionados à ação nos receptores opióides, porém, ainda é desconhecido se a depressão respiratória causada também é promovida por mecanismos monoaminérgicos.

Mildh (2007), em seu experimento com humanos utilizando *bolus* de 150 mg de tramadol por via intravenosa, observou aumento transitório da f e do V_m , porém, a infusão contínua desse fármaco, na dose total de 250 mg em 3 horas, não alterou a f , mas diminuiu o volume corrente (V_t) e a porcentagem do oxihemoglobina saturada (SpO_2), apesar de não ter ocorrido aumento da $PaCO_2$. Para as variáveis hemodinâmicas, o mesmo autor não observou alteração na pressão arterial (PA) tampouco na FC dos pacientes, mesmo durante a infusão contínua. Os mesmos achados foram observados por Grond e Sablotzki (2004) em humanos ao avaliar os efeitos do tramadol. Como as variáveis citadas acima permaneceram dentro dos valores normais para a espécie, demonstrou-se a estabilidade proporcionada pelo fármaco (MILDH, 2007).

Com relação às variáveis encefalográficas, vários estudos demonstraram que o tramadol altera a atividade do córtex e o nível de consciência dos pacientes submetidos à anestesia geral, causando ativação do eletroencefalograma (EEG), aumentando a frequência e diminuindo a amplitude do traçado (COETZEE et al., 1996), efeitos esses não antagonizados pela ação dos anestésicos voláteis (COETZEE; VAN LOGGERENBERG, 1998). Esses autores relataram que a ativação do EEG não é dependente da concentração dos agentes inalatórios. Além disso, outros estudos revelaram que os efeitos excitatórios sobre o SNC ocorrem quando as doses de tramadol excedem as utilizadas terapeuticamente (FREVE et al., 1998). Porém, poucos são os dados sobre a ação do fármaco sobre o BIS. Fodale et al. (2005), em seu estudo com humanos utilizando 1,5

mg/kg em *bolus* de tramadol intravenoso durante a anestesia com sevoflurano e remifentanil, não observaram alteração nos valores de BIS, que permaneceram entre 40 e 50.

No que concerne às alterações hematológicas, opióides, quando utilizados frequentemente, podem suprimir alguns elementos do sistema imune, como leucócitos totais e linfócitos. Doses altas desses fármacos pela via intravenosa, causam prolongada supressão na função de células “Natural Killer” (NK) (YOKOTA et al., 2000). Akural et al. (2004) reportaram que a anestesia epidural com sufentanil associada à anestesia com propofol e isoflurano, em mulheres, causa uma diminuição da função das células NK, podendo tal protocolo anestésico ser considerado imunossupressor. Já na contagem das demais células brancas, como linfócitos e monócitos, não ocorreram alterações.

Entretanto, no estudo de Sulowska et al. (2002), a incubação, *in vitro*, de neutrófilos com peptídios opióides endógenos extraídos de humanos, promoveu maior apoptose dessas células de defesa devido à ativação de ROS. Esses resultados sugerem que os opióides exógenos podem causar as mesmas alterações.

Sacerdote et al. (2000), em estudo utilizando tramadol e morfina para tratamento da dor aguda no período pós-cirúrgico, demonstraram que o tramadol, na dose de 100 mg totais, causou aumento significativo na atividade das células NK enquanto que a morfina não alterou esse parâmetro. Além disso, os autores concluíram que esse efeito estimulatório nas células NK e na proliferação de linfócitos estava relacionado ao efeito serotoninérgico do tramadol.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais

Esse trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista (UNESP) sob o protocolo número 014978-07. Utilizaram-se oito cães adultos, sem raça definida, pesando $16,6 \pm 2,1$ kg, machos (4) ou fêmeas (4), não prenhes, em estro ou em lactação, considerados hígidos após a realização de exames físicos e laboratoriais, dentre eles hemograma, eletrocardiografia, urinálise, enzimas hepáticas, bioquímica renal e radiografias torácicas, com o intuito de descartar possíveis doenças pulmonares. Um mês antes do início da fase experimental, todos os cães foram vermifugados, vacinados e tratados com ectoparasiticidas.

Os animais foram mantidos em canis individuais pertencentes ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da FCAV- UNESP, Câmpus de Jaboticabal, SP, e alimentados com ração comercial apropriada para a espécie e água potável *ad libitum*.

Todos os cães foram submetidos a dois procedimentos anestésicos, com quinze dias de intervalo entre eles, permitindo a formação de dois grupos, assim definidos: grupo tramadol (GT) e grupo controle (GC). Em ambos os procedimentos os animais foram submetidos à infusão contínua de propofol. No entanto, no GT também foi realizada a infusão contínua de tramadol associada à anestesia, e no GC a infusão contínua de solução de NaCl a 0,9%.

3.2. Protocolo Experimental

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de doze horas e hídrico de duas. Em seguida foram realizadas tricotomias das áreas sobre a artéria podal dorsal esquerda, as veias cefálica direita e esquerda (terço médio do rádio), do pescoço sobre a veia jugular esquerda (terço médio da região cervical) e nas regiões frontal e zigomática da cabeça.

Os cães foram induzidos à anestesia geral pela administração intravenosa de propofol¹, na dose de 10 mg/kg por animal, promovendo-se assim, perda do reflexo laringotraqueal. Em seguida, iniciou-se a infusão contínua de propofol na dose de 0,7 mg/kg/min, por meio de bomba de infusão². Os animais foram mantidos em decúbito lateral direito sobre colchão térmico ativo³ durante o período experimental.

Ato contínuo realizou-se a intubação orotraqueal com sonda de Magill de diâmetro adequado ao porte do animal, a qual foi acoplada ao aparelho de anestesia inalatória com circuito anestésico com reinalação parcial de gases⁴ equipado com ventilador volumétrico/pressométrico⁵, instalado em linha com o filtro valvular, fornecendo-se 60% de oxigênio (LOPES, 2005).

Procedeu-se ventilação controlada ciclada a pressão (15 cmH₂O), fixando-se a relação inspiração/expiração em 1:2 e amplitude e frequência respiratória suficientes para permitir leitura de capnometria entre 35 e 45 mmHg, aferida em oxicapnógrafo⁶ cujo sensor de fluxo principal foi posicionado na extremidade da sonda orotraqueal conectada ao equipamento de anestesia.

Em seguida, para o GT, foi administrado, por via intravenosa, um *bolus* de tramadol⁷ na dose de 2 mg/kg, seguido por infusão contínua do mesmo fármaco (0,5 mg/kg/h) por meio do emprego de bomba de infusão⁸. Foi realizada diluição apropriada do tramadol em solução de NaCl a 0,9%, de maneira a se obter uma taxa de infusão de 1 mL/kg/h. Enquanto para GC foi injetado *bolus* de solução de NaCl a 0,9%, de mesmo volume que o calculado para o tramadol, seguido por infusão contínua da mesma solução e na mesma taxa estabelecida para o opióide.

1 Propovan 1% - Cristália - São Paulo, SP, Brasil

2 Bomba de seringa AS50 -SAMTRONIC® - São Paulo -SP

3 GAYMAR-Mod. T-Pump.

4 OHMEDA - mod. Excel 210SE – Processo FAPESP 97/10668 - 4

5 OHMEDA - mod. 7900 – processo FAPESP 97/10668 - 4

6 DIXTAL - mod. CO2SMO 7100 – Processo FAPESP 97/10668-4

7 Tramadon 50mg/mL – Cristália - SP

8 Bomba de infusão SAMTRONIC 670 T – São Paulo, SP, Brasil.

Ato contínuo, no membro pélvico esquerdo, procedeu-se a cateterização percutânea da artéria podal dorsal, com cateter⁹ de diâmetro adequado que foi acoplado ao transdutor posicionado à altura do coração, para mensuração da pressão arterial. No terço médio da região cervical, localizou-se a veia jugular esquerda para a colocação do cateter 18G, com a finalidade de coletar as amostras de sangue destinadas ao hemograma.

Em seguida, foi realizada a colocação dos sensores de BIS, conforme descrito por Guerrero (2003): o eletrodo primário foi posicionado na linha média da cabeça, num ponto localizado a um terço da distância entre uma linha imaginária que liga os processos zigomáticos esquerdo e direito e a parte palpável mais distal da crista sagital. O eletrodo terciário foi colocado em posição rostral ao trago da orelha direita e o eletrodo secundário sobre o osso temporal, na distância média compreendida entre os eletrodos primário e terciário.

Por fim, os eletrodos para monitoração eletrocardiográfica foram posicionados no animal, sendo dois deles (vermelho e amarelo) colocados na articulação dos cotovelos direito e esquerdo, sob a pele e os outros dois (preto e verde), colocados na articulação dos joelhos, também sob a pele.

As observações das variáveis de interesse, nos grupos, tiveram início 30 minutos após a administração do *bolus* de propofol (M0). As demais colheitas dos dados foram realizadas em intervalos de 15 minutos, por um período de 60 minutos (M15, M30, M45 e M60, respectivamente). Entretanto, para as mensurações das variáveis do hemograma (descritas abaixo), as colheitas foram realizadas antes do início da anestesia (Mbasal), em M0 (30 minutos após *bolus* de propofol) e em intervalos de 30 minutos por um período de 60 minutos (M30 e M60, respectivamente).

As variáveis estudadas foram:

9 Cateter Insyte 22G – BD Insyte® -Becton, Dickinson Indústria Cirurgica- Juiz de Fora – MG- Brasil.

3.2.1. Temperatura Corpórea (TC)

Este parâmetro foi registrado em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$), por meio de termômetro esofágico digital¹⁰, posicionado no esôfago do animal, à altura do coração, nos mesmos momentos anteriormente descritos.

3.2.2. Variáveis Ventilométricas

Os parâmetros descritos abaixo foram monitorados continuamente pelo monitor de mecânica respiratória¹¹ que teve seu sensor conectado à sonda orotraqueal, dentre eles: porcentagem da oxihemoglobina saturada (SpO_2), pressão média nas vias aéreas (MAP), complacência dinâmica (C_{dyn}), resistência das vias aéreas na inspiração (Raw_i), e resistência das vias aéreas na expiração (Raw_e).

3.2.3. Variáveis Cardiovasculares

3.2.3.1. Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM).

A determinação destas variáveis foi realizada por leitura direta, em mmHg, em monitor multiparamétrico¹², cujo transdutor foi conectado ao cateter introduzido na artéria podal dorsal esquerda, como previamente descrito.

3.2.3.2. Eletrocardiografia

Para o monitoramento do traçado eletrocardiográfico, utilizou-se eletrocardiógrafo computadorizado¹³ na derivação bipolar II (DII). Atentou-se para as características do ritmo cardíaco e os valores referentes a duração, em milissegundos (mseg) e amplitude, em milivolts (mV) da onda P (Ps e PmV, respectivamente), duração (mseg) do intervalo PR (PR) e do complexo QRS (QRS), amplitude (mV) da onda R (RmV), duração (mseg) do intervalo QT (QT) e duração (mseg) do intervalo R-R (RR). A FC, em batimentos por minuto (bpm), foi

10 Termômetro esofágico digital DIXTAL - Mod. Dx2010 - Manaus, Am, Brasil. (Processo FAPESP 02/04625-0).

11 Monitor DIXTAL - DX 8100 Intermed (Processo 03/1125/7).

12 DIXTAL- Mod. Dx2010- Módulo de PA invasiva- Manaus, Am, Brasil. (Processo FAPESP 02/04625-0).

13 TEB-Mod.ECGPC Software versão 1.10- São Paulo,SP,Brasil. (processo FAPESP 96/1151-5)

obtida calculando-se o intervalo de tempo constituído entre duas ondas R consecutivas, em milissegundos (mseg).

3.2.4. Índice Biespectral (BIS)

Os valores de BIS foram mensurados para cada animal, por meio de eletrodos específicos¹⁴, posicionados segundo Guerrero (2003), e conectados ao monitor¹⁵. As mensurações foram coincidentes com os tempos já descritos.

Após o posicionamento dos eletrodos foi possível observar os valores máximos, mínimos e médios de BIS (BIS máximo, BIS mínimo e BIS médio, respectivamente), bem como os de eletromiografia (EMG), taxa de supressão (TS) e qualidade do sinal (QS), utilizados para conferir fidedignidade dos valores de BIS.

3.2.5. Parâmetros Hematológicos

As amostras de sangue (3 ml cada amostra) foram retiradas da veia jugular em seringas contendo ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA), para realização de hemograma. A primeira amostra foi colhida antes da indução anestésica (Mbasal) e, as demais, nos momentos supradescritos.

Imediatamente após a colheita, o sangue foi submetido a estudos laboratoriais, sendo obtidos os resultados do eritrograma, leucograma e plaquetograma.

No eritrograma, obtiveram-se as variáveis hemácias (He), hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb), sendo estas determinadas com o auxílio do contador automático de células¹⁶.

Para o leucograma, a determinação de leucócitos totais (Le), foi realizada por meio do mesmo contador automático descrito acima e a contagem diferencial dos leucócitos foi realizada em esfregaços sanguíneos corados com uma mistura de metanol, May-Grunwald e Giemsa (MMG). As variáveis obtidas foram: neutrófilos totais, divididos em neutrófilos segmentados (NS), neutrófilos

14 BIS Sensor - Aspect Medical Systems, Inc. – Processo FAPESP 02/04625-0.

15 BIS Monitor Mod. XP- Aspect, Inc. – Medical Systems Processo FAPESP 02/04625-0.

16 Abcvet da ABX –abc Pach LMGE Montpellier

bastonetes (NB), eosinófilos (Eos) e basófilos (Bas), linfócitos (Linf) e monócitos (Mon).

No plaquetograma obteve-se a contagem sanguínea de plaquetas circulantes através do mesmo contador automático.

3.2.6. Método Estatístico

Os resultados tiveram seus valores submetidos à avaliação estatística por meio de Análise de Perfil (CURI, 1980) para detecção dos possíveis efeitos que levaram a alteração nas médias de cada variável estudada, nos diversos momentos, incluindo os testes da hipótese de interação entre grupos e momentos, efeitos de grupos, efeitos de grupo em cada momento e efeitos de momentos dentro de cada grupo.

Foram consideradas as seguintes hipóteses de nulidade:

H01: Não existe interação momento X grupo ou entre momentos e tratamentos, onde é verificada a existência de similaridade entre os perfis dos grupos ao longo do tratamento.

H02: Não existe efeito do grupo para o conjunto de todos os momentos, isto é, não existe diferença entre grupos para o conjunto dos momentos, onde se verifica a igualdade ou coincidência dos perfis dos dois grupos (igualdade de perfis).

H03: Não existe diferença entre os grupos em cada momento individualmente, onde se verifica a diferença entre as médias de cada grupo, para cada momento separadamente.

H04: Não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

A hipótese 2 foi testada somente nos parâmetros onde a hipótese de nulidade 1 não foi rejeitada.

4. RESULTADOS

Para melhor visualização dos dados, os resultados apresentados nos gráficos foram tabulados com base no cálculo da média aritmética das variáveis numéricas colhidas. Os valores médios e os desvios padrão também foram colocados em forma tabular. As médias foram aproximadas segundo regra matemática tradicional.

4.1. Temperatura Corpórea (TC)

Para o parâmetro TC, a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas, apresentando perfis similares e iguais. Com relação à análise individual dos grupos, para o GC, as médias de M30, M45 e M60 foram estatisticamente menores que M0, ocorrendo o declínio desse parâmetro ao decorrer dos momentos. Já para o GT, as médias de M45 e M60 foram menores que M0 e M15 (Tab. 1 e Fig. 1).

Tabela 1. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de TC ($^{\circ}\text{C}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	$37,9 \pm 0,8_a$	$37,7 \pm 0,9_{ac}$	$37,4 \pm 1,1_{bc}$	$37,2 \pm 0,9_b$	$37,2 \pm 1,0_b$
GT	$37,9 \pm 0,8_a$	$37,7 \pm 0,9_a$	$37,5 \pm 0,9_{ac}$	$37,4 \pm 1,0_{bc}$	$37,3 \pm 1,0_{bc}$

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

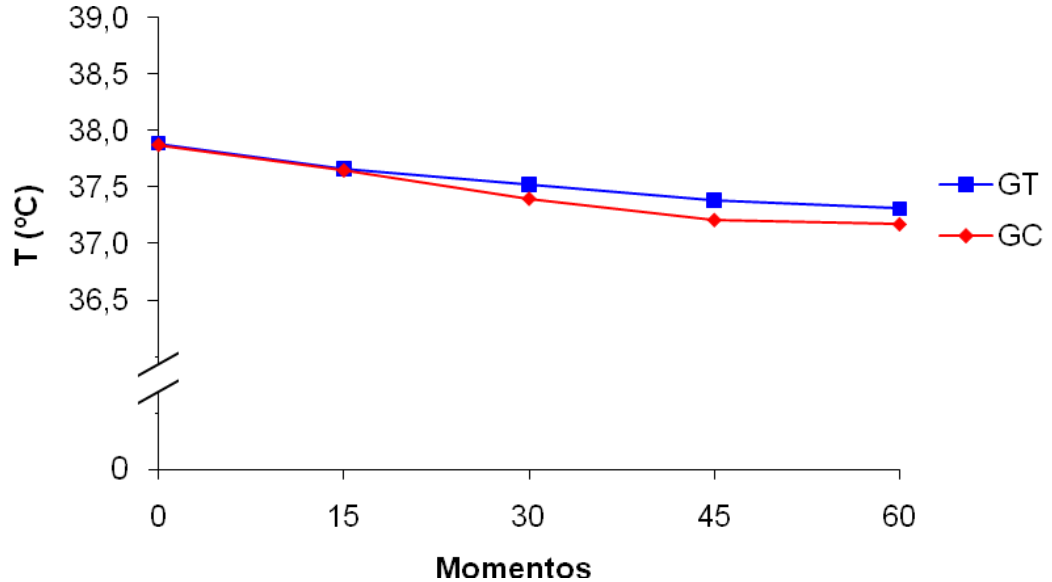


Figura 1. Valores médios de TC ($^{\circ}\text{C}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.2. Variáveis Ventilométricas

4.2.1. Porcentagem de Oxihemoglobina Saturada (SpO₂)

Para a SpO₂, a comparação entre os grupos não revelou diferença significativa. A análise de cada grupo mostrou que não houve diferença entre os valores médios de SpO₂, sendo estes mantidos estáveis durante todos momentos (Tab. 2 e Fig. 2). Os perfis foram considerados similares e iguais.

Tabela 2. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de SpO₂ (%), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	98 ± 1	98 ± 0	98 ± 1	98 ± 1	98 ± 1
GT	98 ± 1	98 ± 0	98 ± 1	98 ± 1	98 ± 1

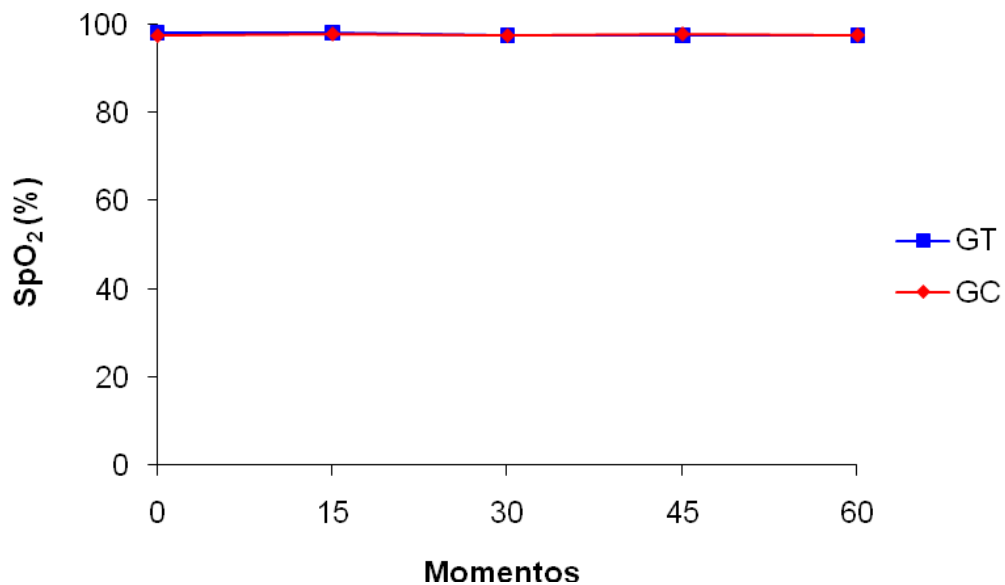


Figura 2. Valores médios de SpO₂ (%), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.2.2. Pressão Média nas Vias Aéreas (MAP)

Os valores médios de MAP não apresentaram diferenças significativas durante todo protocolo experimental, tanto entre os grupos como entre os momentos (Fig. 3 e Tab. 3). Foi identificada similaridade e igualdade entre os perfis dos grupos.

Tabela 3. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de MAP (cmH₂O), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 1	3 ± 0	3 ± 1
GT	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 1	3 ± 0	3 ± 0

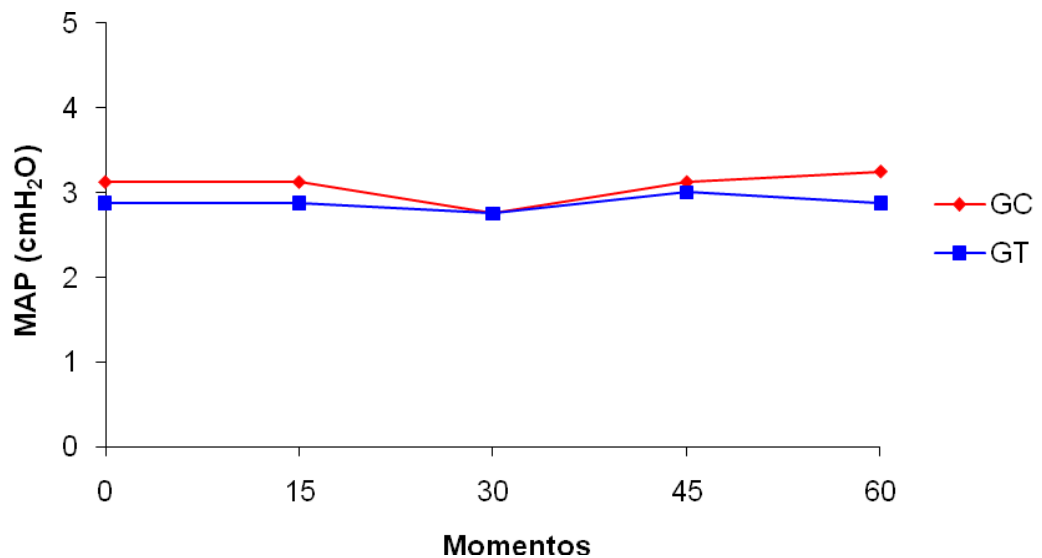


Figura 3. Valores médios de MAP (cmH₂O), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.2.3. Resistência das Vias Aéreas na Inspiração (Rawi)

Para a variável Rawi os perfis foram considerados similares, mas não iguais, sendo registradas diferenças significativas entre os grupos em M0, M30, M45 e M60, nos quais as médias de GT foram maiores que as de GC. Na análise individual dos grupos não foram observadas diferenças entre os momentos (Tab. 4 e Fig. 4).

Tabela 4. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Rawi (cm/L/s), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	$5 \pm 1_B$	6 ± 1	$6 \pm 1_B$	$5 \pm 1_B$	$5 \pm 1_B$
GT	$7 \pm 2_A$	7 ± 2	$7 \pm 1_A$	$7 \pm 1_A$	$7 \pm 1_A$

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

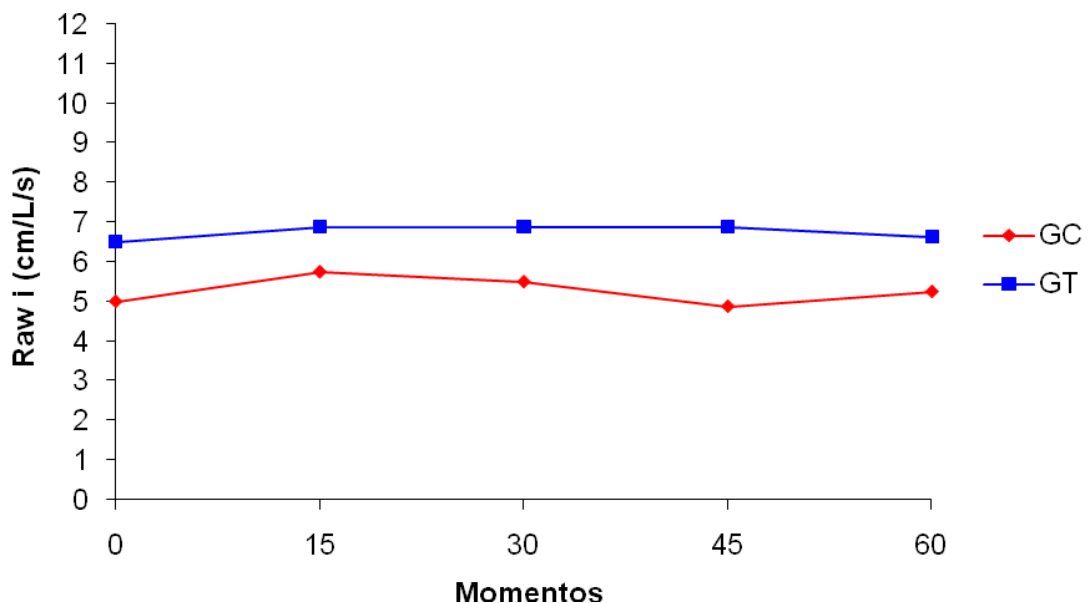


Figura 4. Valores médios de Rawi (cm/L/s), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.2.4. Resistência das Vias Aéreas na Expiração (Rawe)

Assim como para Rawi, na variável Rawe as médias de GT foram maiores que as de GC nos momentos M0, M30, M45 e M60. Os perfis foram considerados similares, mas não iguais. Na análise isolada dos grupos, as médias mantiveram-se estáveis, não sendo observadas diferenças entre os momentos (Tab. 5 e Fig. 5).

Tabela 5. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Rawe (cm/L/s), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada – Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	$5 \pm 1_B$	6 ± 1	$6 \pm 1_B$	$5 \pm 1_B$	$5 \pm 1_B$
GT	$7 \pm 2_A$	7 ± 2	$7 \pm 1_A$	$7 \pm 1_A$	$7 \pm 1_A$

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

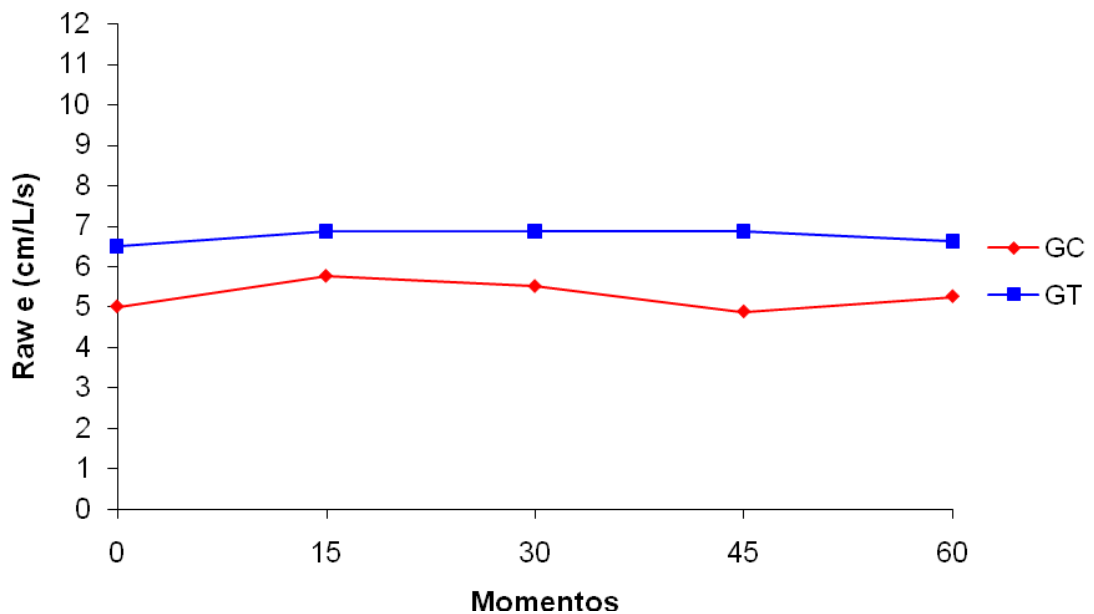


Figura 5. Valores médios de Rawe (cm/L/s), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.2.5. Complacência Dinâmica (Cdyn)

Em relação ao parâmetro Cdyn, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ou entre os momentos dentro dos grupos. Os perfis foram considerados similares e iguais. (Fig. 6 e Tab. 6).

Tabela 6. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Cdyn (mL/cm), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada – Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	36 ± 7	37 ± 10	35 ± 8	35 ± 10	34 ± 10
GT	35 ± 9	34 ± 9	34 ± 10	33 ± 10	34 ± 10

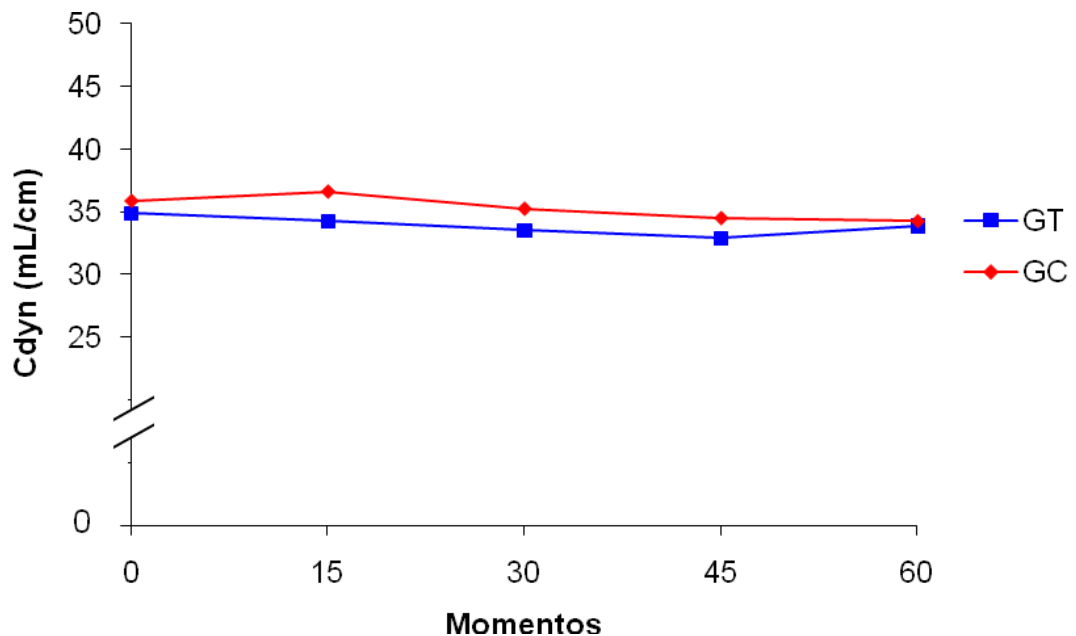


Figura 6. Valores médios de Cdyn (mL/cm), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3. Variáveis Cardiovasculares

4.3.1. Pressões Arteriais

4.3.1.1. Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Os valores médios de pressão arterial sistólica não apresentaram diferenças entre os grupos, revelando perfis similares e iguais. Analisando os grupos individualmente, não foram observadas diferenças significativas entre os momentos (Tab. 7 e Fig. 7).

Tabela 7. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAS (mmHg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	110 ± 19	110 ± 19	117 ± 23	96 ± 57	127 ± 22
GT	119 ± 27	109 ± 18	112 ± 20	119 ± 22	126 ± 24

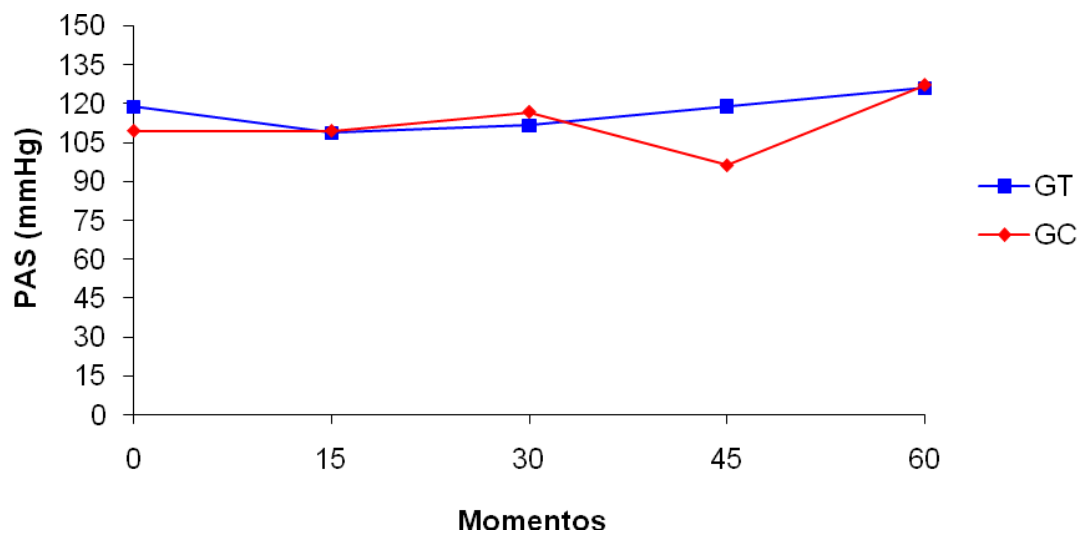


Figura 7. Valores médios de PAS (mmHg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.1.2. Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Na análise da pressão arterial diastólica não se constatou significância estatística entre os momentos dos grupos. Diferenças entre as médias de GC e GT não foram observadas. A análise de perfil identificou similaridade e igualdade entre os grupos. (Tab. 8 e Fig. 8).

Tabela 8. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAD (mmHg), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	60 ± 8	62 ± 8	65 ± 11	65 ± 12	68 ± 10
GT	66 ± 13	61 ± 11	67 ± 16	67 ± 13	70 ± 14

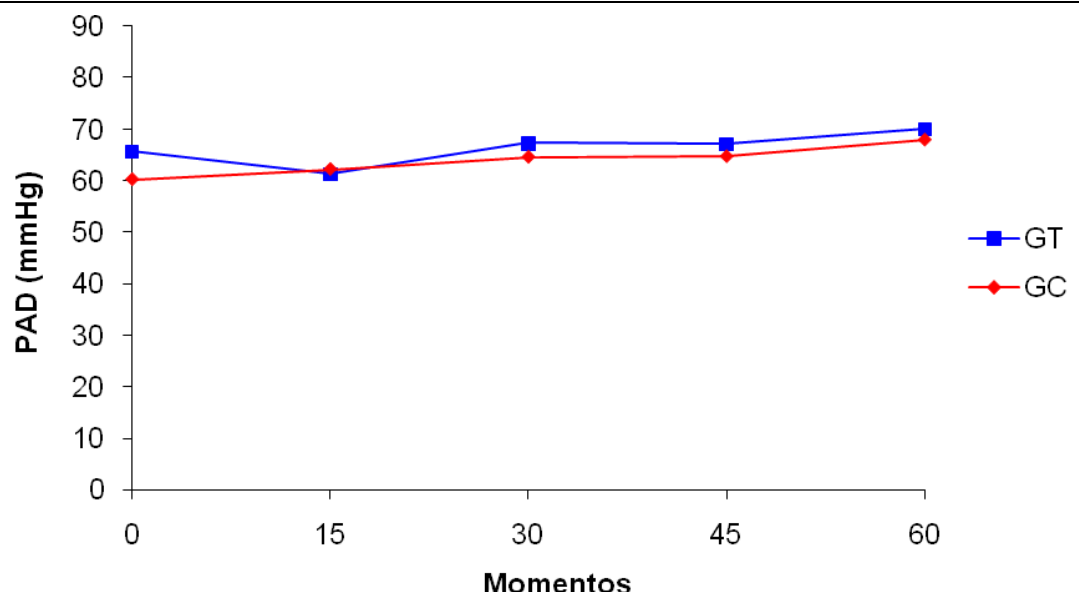


Figura 8. Valores médios de PAD (mmHg), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.1.3. Pressão Arterial Média (PAM)

Para PAM a análise estatística não revelou diferença significativa entre os grupos. Da mesma forma que na PAS e PAD, os valores tenderam a manter-se no mesmo patamar. Individualmente dentro dos grupos, também não houve diferenças significativas entre os momentos (Tab. 9 e Fig. 9). Os perfis foram considerados semelhantes e iguais.

Tabela 9. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAM (mmHg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	76 ± 10	77 ± 10	81 ± 13	81 ± 15	86 ± 13
GT	82 ± 17	76 ± 13	81 ± 16	83 ± 16	88 ± 17

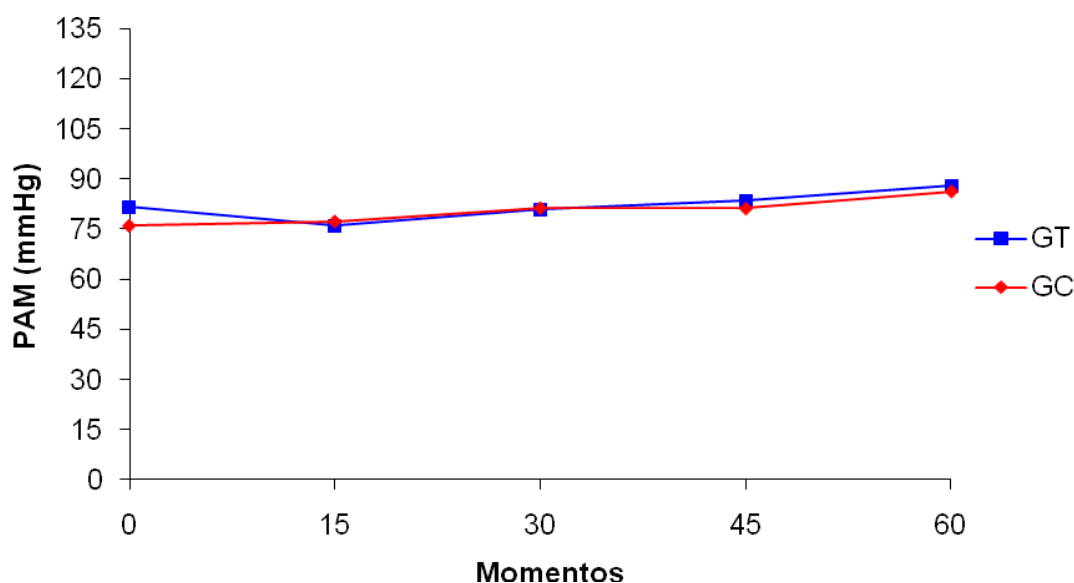


Figura 9. Valores médios de PAM (mmHg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.2. Variáveis Eletrocardiográficas

4.3.2.1. Frequência Cardíaca (FC)

Para o parâmetro FC não se observaram diferenças entre os grupos e entre os momentos dentro dos grupos, sendo os perfis considerados similares e iguais. (Tab. 10 e Fig. 10).

Tabela 10. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de FC (bat/min), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	76 ± 15	72 ± 14	75 ± 11	76 ± 16	70 ± 13
GT	88 ± 30	88 ± 23	86 ± 17	85 ± 21	82 ± 18

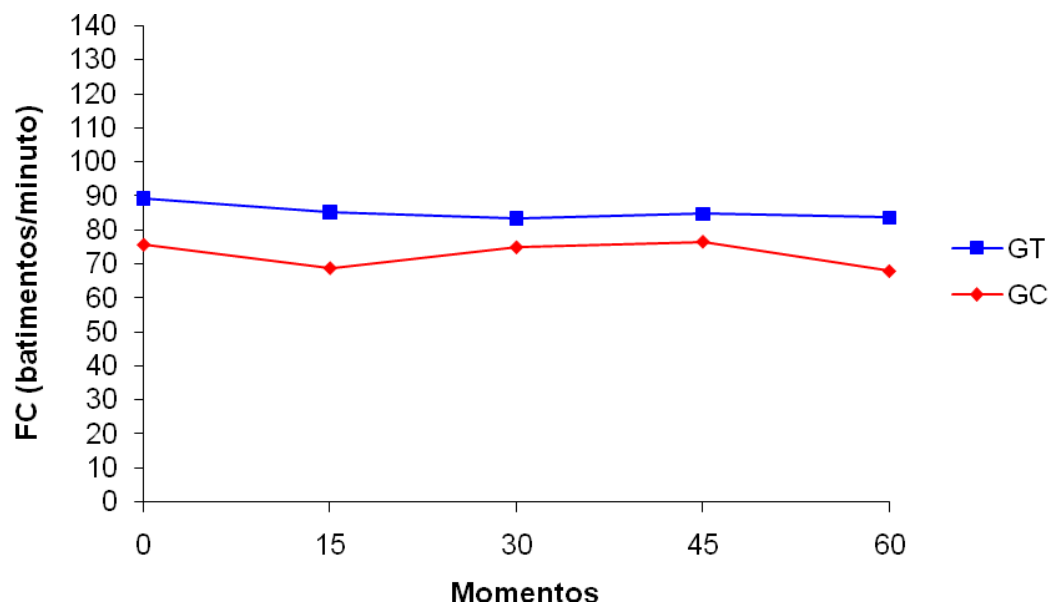


Figura 10. Valores médios de FC (bat/min), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.2.2. Duração da onda P (Pms)

Para o parâmetro Pms os perfis foram similares e iguais, não revelando diferenças significativas. A análise isolada de cada grupo, não mostrou diferenças dentro dos momentos (Tab. 11 e Fig. 11).

Tabela 11. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Pms (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	46 ± 9	47 ± 6	48 ± 7	50 ± 11	50 ± 10
GT	46 ± 5	45 ± 8	47 ± 8	49 ± 13	51 ± 9

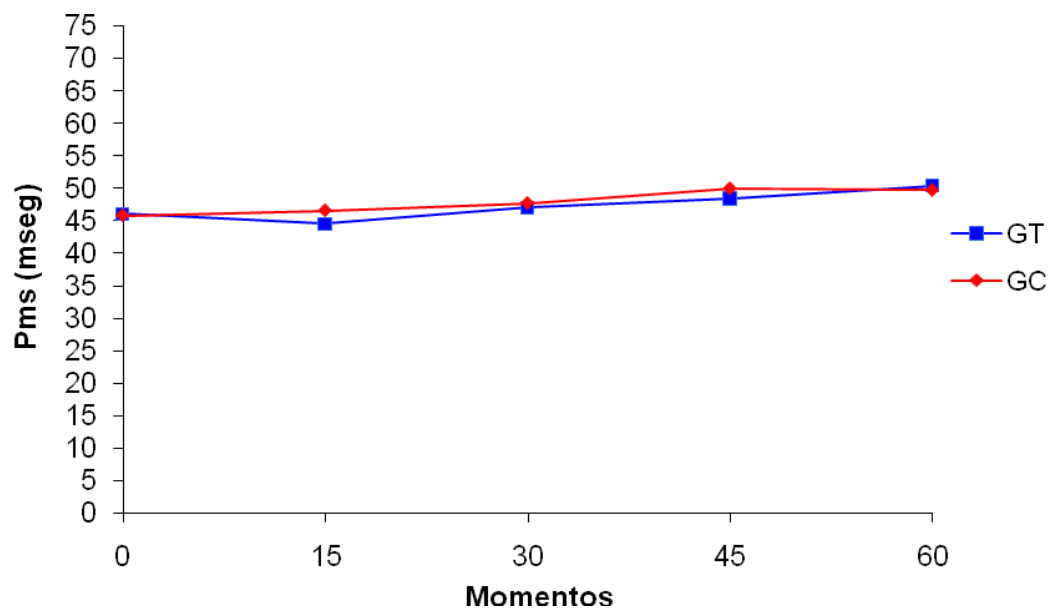


Figura 11. Valores médios de Pms (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.2.3. Amplitude da onda P (PmV)

Para amplitude de onda P, a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas, apresentando perfis similares e iguais. A análise de cada grupo não mostrou diferenças entre os valores médios de PmV (Tab.12 e Fig. 12).

Tabela 12. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PmV (mV), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	0,19 ± 0,08	0,19 ± 0,09	0,18 ± 0,08	0,22 ± 0,11	0,18 ± 0,09
GT	0,18 ± 0,04	0,18 ± 0,08	0,22 ± 0,07	0,17 ± 0,07	0,20 ± 0,08

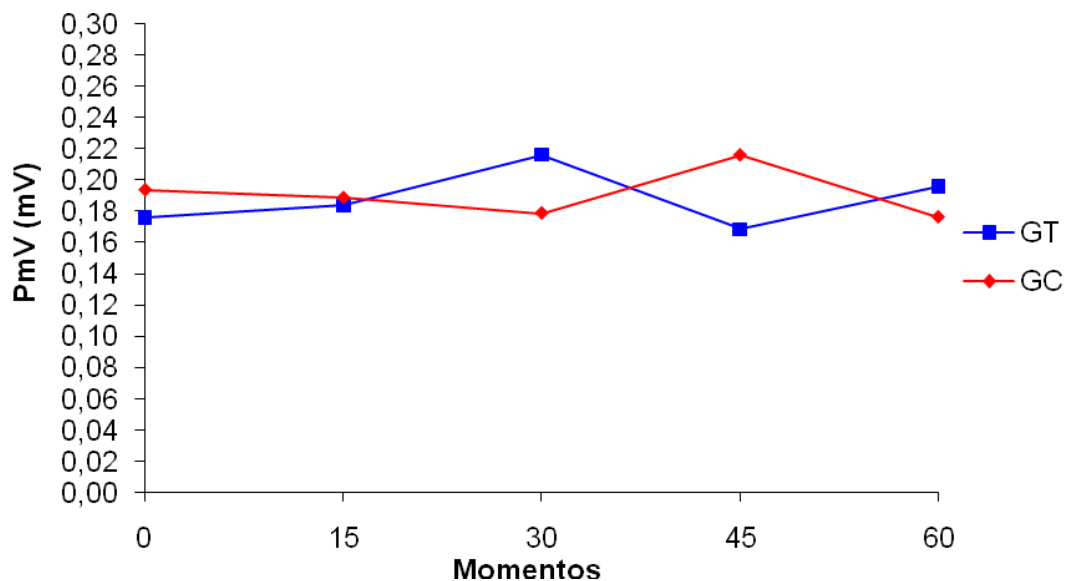


Figura 12. Valores médios de PmV (mV), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.2.4. Intervalo entre as ondas P e R (PR)

Para o parâmetro PR, os perfis foram similares e iguais, não havendo diferenças significativas entre os grupos. Individualmente aos grupos, não foram registradas diferenças nos momentos (Tab. 13 e Fig. 13).

Tabela 13. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PR (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	115 ± 10	118 ± 15	115 ± 10	120 ± 17	119 ± 10
GT	111 ± 14	108 ± 17	110 ± 14	115 ± 22	110 ± 13

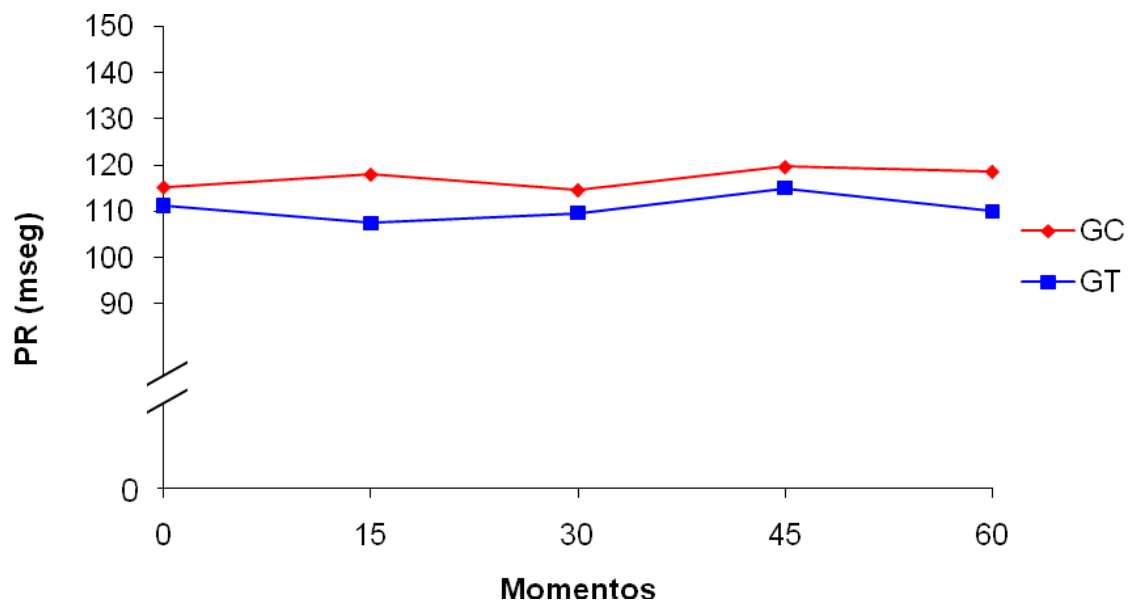


Figura 13. Valores médios de PR (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.2.5. Duração do complexo QRS (QRS)

As médias de QRS permaneceram estáveis durante todo o período experimental em ambos os grupos, não sendo observadas diferenças entre GC e GT, apresentando perfis similares e iguais. A análise individual de cada grupo não revelou diferença significativa entre os momentos (Tab. 14 e Fig. 14).

Tabela 14. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QRS (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	70 ± 9	57 ± 24	65 ± 11	66 ± 10	67 ± 6
GT	67 ± 6	68 ± 9	67 ± 9	69 ± 10	66 ± 6

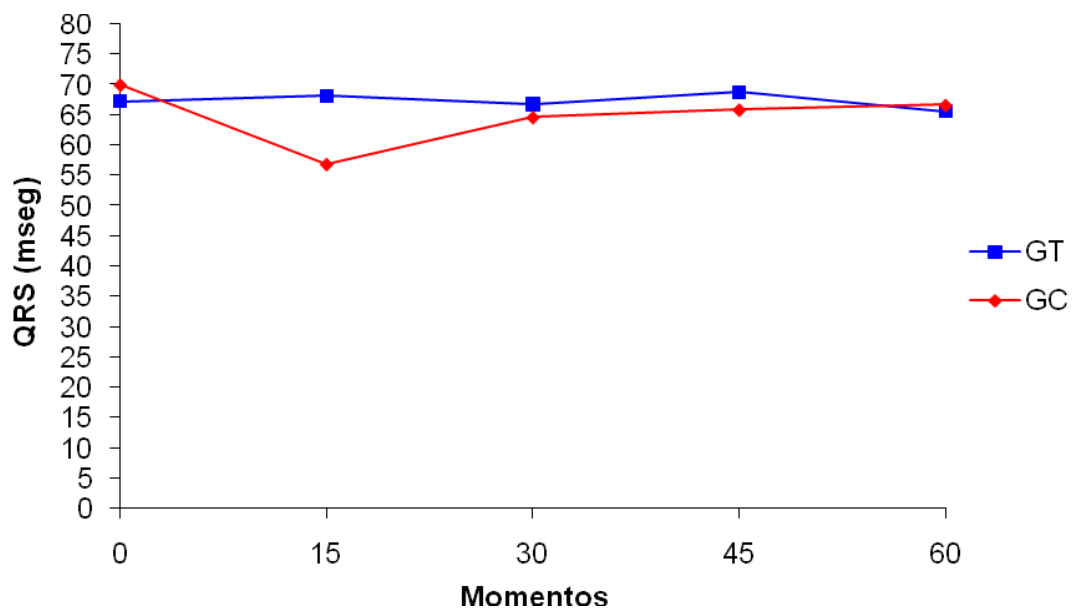


Figura 14. Valores médios de QRS (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.2.6. Intervalo entre as ondas Q e T (QT)

Para o parâmetro QT, a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas. Os perfis foram considerados similares e iguais. A análise dos grupos individualmente não registrou diferenças entre os momentos (Tab. 15 e Fig. 15).

Tabela 15. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QT (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	239 ± 36	245 ± 29	247 ± 34	248 ± 33	255 ± 28
GT	225 ± 48	233 ± 28	235 ± 27	226 ± 33	242 ± 20

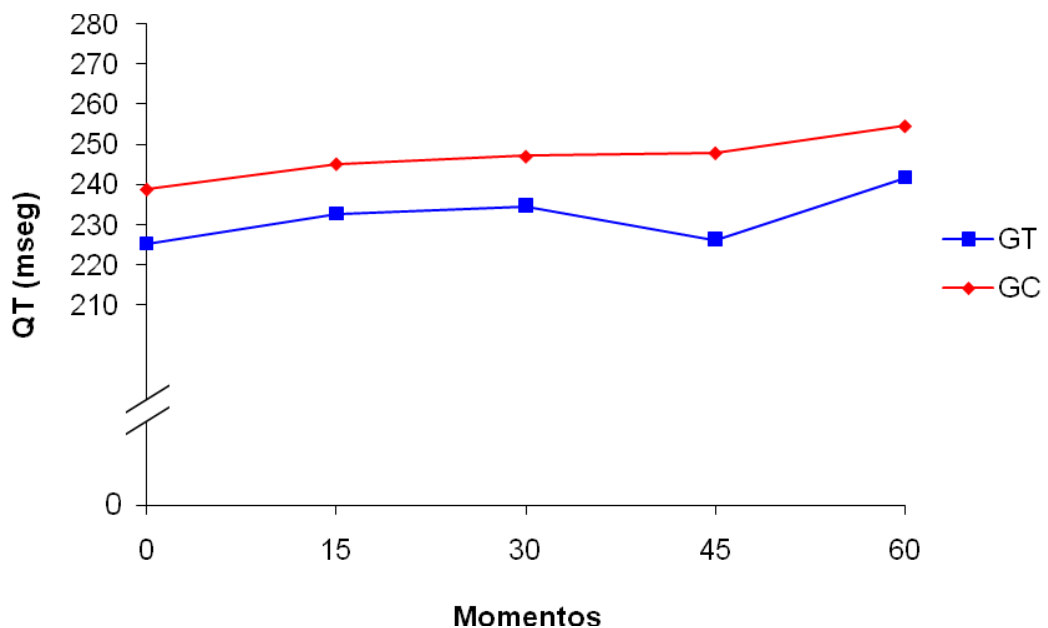


Figura 15. Valores médios de QT (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.2.7. Intervalo entre duas ondas R (RR)

Assim como os demais parâmetros eletrocardiográficos, para o intervalo RR a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas, sendo os perfis similares e iguais. Individualmente aos grupos, os valores obtidos em cada momento não apresentaram diferenças significativas (Tab. 16 e Fig. 16).

Tabela 16. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de RR (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	801 ± 119	863 ± 151	797 ± 141	825 ± 178	919 ± 223
GT	737 ± 196	726 ± 132	742 ± 129	738 ± 164	777 ± 193

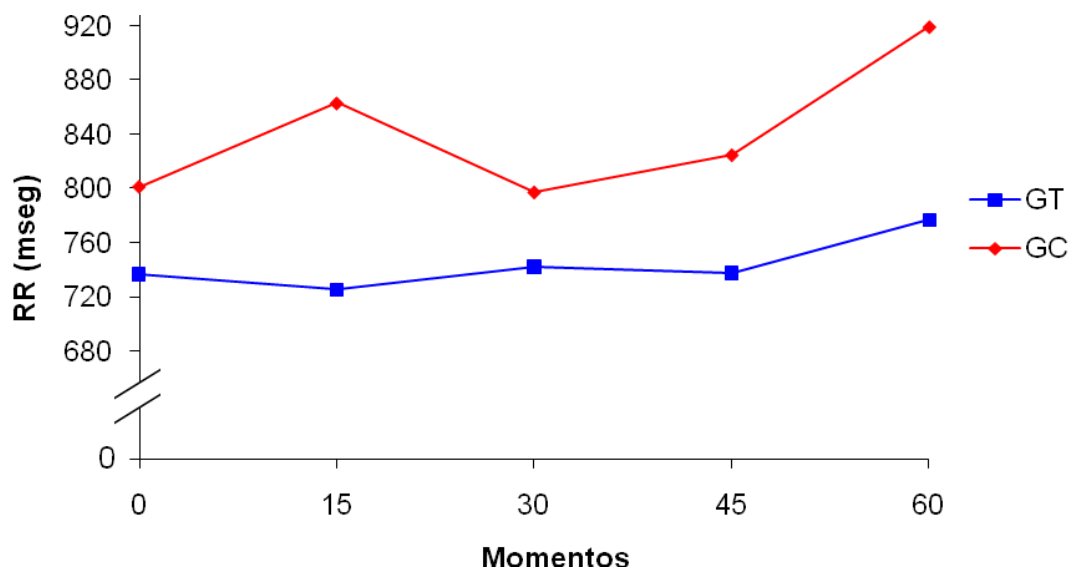


Figura 16. Valores médios de RR (mseg), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.3.2.8. Amplitude da onda R (RmV)

Para o parâmetro RmV, a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas entre os grupos apresentando perfis similares e iguais. A análise de cada grupo não mostrou diferenças entre os valores médios de RmV.(Tab. 17 e Fig. 17).

Tabela 17. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de RmV (mV), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	$1,17 \pm 0,51$	$1,19 \pm 0,45$	$1,27 \pm 0,50$	$1,25 \pm 0,49$	$1,33 \pm 0,50$
GT	$1,33 \pm 0,60$	$1,24 \pm 0,50$	$1,23 \pm 0,51$	$1,17 \pm 0,56$	$1,30 \pm 0,55$

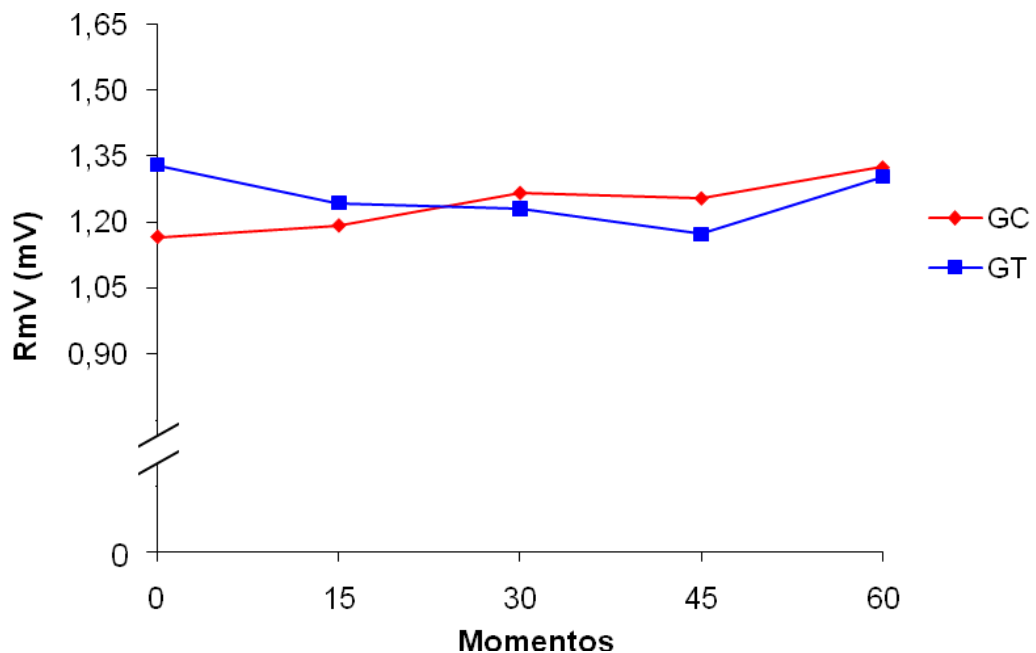


Figura 17. Valores médios de RmV (mV), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.4. Índice Biespectral

4.4.1. Índice Biespectral Máximo (BIS máximo)

Os valores médios de BIS máximo apresentaram perfis similares e iguais, não havendo diferenças entre GC e GT (Tab. 18 e Fig. 18). Na análise individual dos grupos observou-se médias estáveis durante todo período experimental.

Tabela 18. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de BIS máximo, em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	80 ± 6	81 ± 6	81 ± 6	79 ± 6	81 ± 5
GT	77 ± 9	80 ± 5	79 ± 7	80 ± 5	80 ± 5

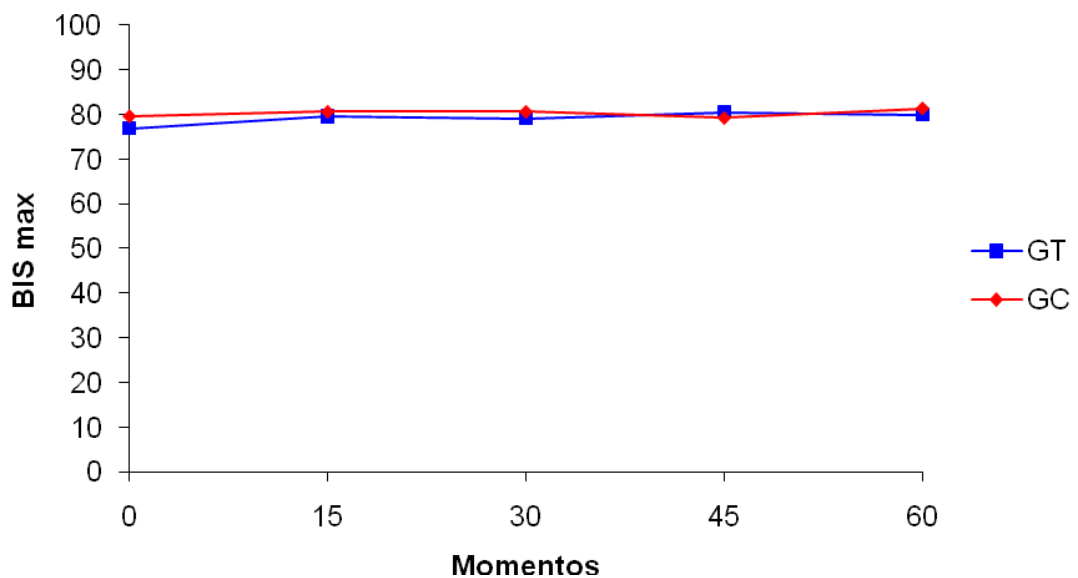


Figura 18. Valores médios de BIS máximo, em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.4.2. Índice Biespectral Médio (BIS médio)

Para o BIS médio, os valores mantiveram-se no mesmo patamar tanto para GC quanto GT. As médias apresentaram perfis similares e iguais (Tab. 19 e Fig. 19). Na análise individual dos grupos não foram registradas diferenças entre os momentos.

Tabela 19. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de BIS médio, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	69 ± 7	74 ± 8	72 ± 9	71 ± 8	71 ± 9
GT	67 ± 5	68 ± 6	70 ± 6	69 ± 7	68 ± 5

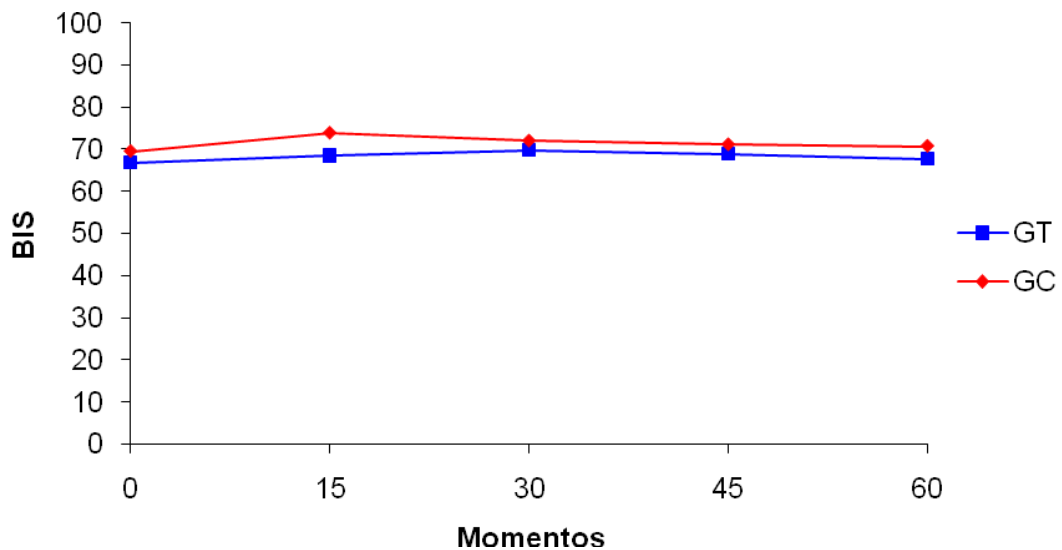


Figura 19. Valores médios de BIS médio, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.4.3. Índice Biespectral Mínimo (BIS mínimo)

Para o BIS mínimo, GC e GT apresentaram perfis similares e iguais (Tab. 20 e Fig. 20). Na análise individual dos grupos não foram registradas diferenças entre os momentos.

Tabela 20. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de BIS mínimo, em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
G1	75 ± 7	78 ± 8	76 ± 8	75 ± 7	76 ± 6
G2	73 ± 8	74 ± 6	75 ± 6	74 ± 7	74 ± 6

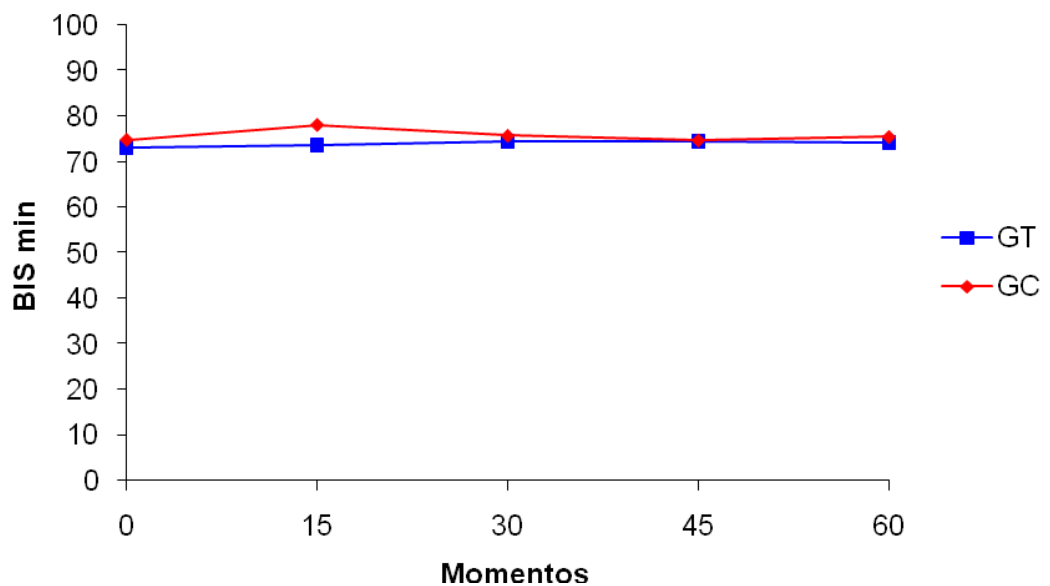


Figura 20. Valores médios de BIS mínimo, em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.4.4. Eletromiografia (EMG)

Para esta variável, a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas entre os grupos e entre os momentos. Os perfis foram considerados similares e iguais (Tab. 21 e Fig. 21).

Tabela 21. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de EMG, em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	35 ± 6	39 ± 9	39 ± 7	38 ± 7	38 ± 5
GT	34 ± 5	34 ± 5	33 ± 5	34 ± 5	34 ± 6

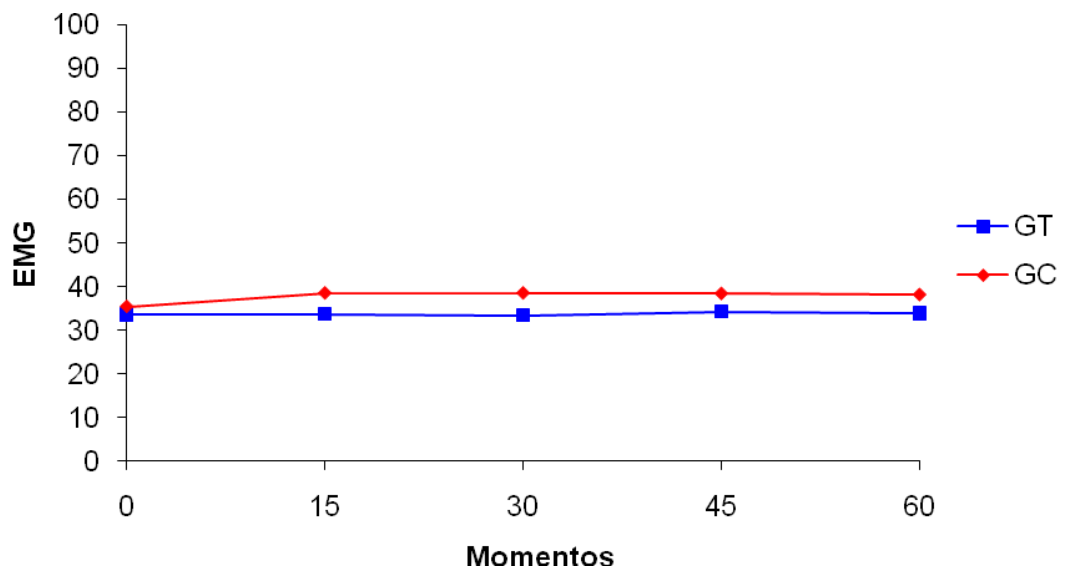


Figura 21. Valores médios de EMG, em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.4.5. Taxa de Supressão (TS)

Para o parâmetro TS, a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas, apresentando perfis similares e iguais. A análise de cada grupo mostrou que também não houve diferenças entre os valores médios de TS (Tab. 22).

Tabela 22. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de TS, em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
GT	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

4.4.6. Qualidade de Sinal (QS)

Os valores médios de QS não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Ademais, verificaram-se perfis similares e iguais. A análise das médias entre os grupos não revelou diferenças significativas (Tab. 23 e Fig. 22).

Tabela 23. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QS, em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos				
	M0	M15	M30	M45	M60
GC	99 ± 1	99 ± 1	100 ± 1	100 ± 1	99 ± 1
GT	99 ± 1	100 ± 1	99 ± 2	99 ± 1	99 ± 1

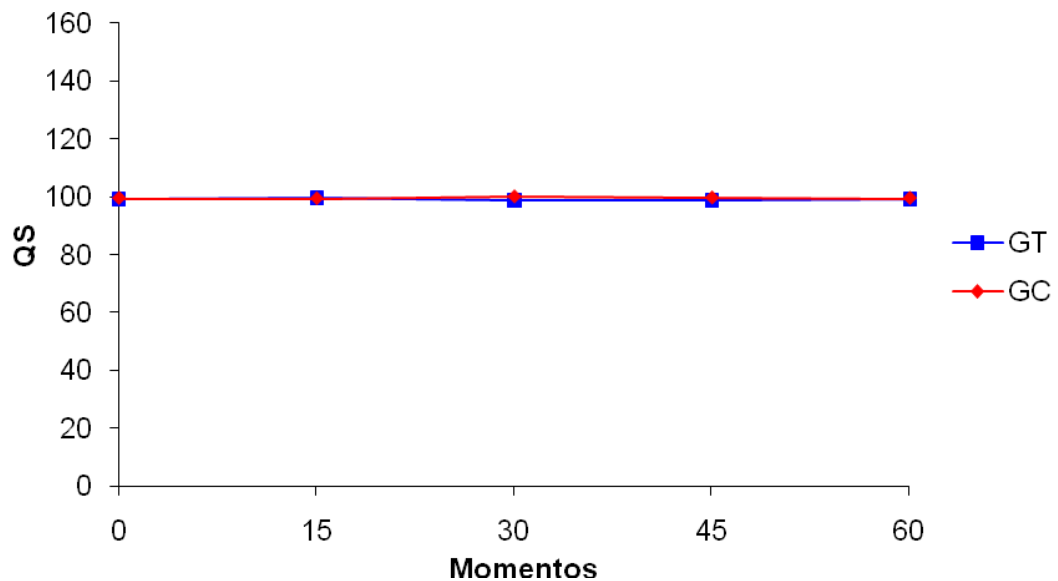


Figura 22. Valores médios de QS, em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5. Parâmetros Hematológicos

4.5.1. Hemácias (He)

Para a contagem total de He, a comparação entre os grupos não revelou diferença significativa, sendo os perfis considerados similares e iguais. A análise de cada grupo mostrou que antes do procedimento anestésico (basal) as médias de He foram maiores do que em M0, M30 e M60 em ambos os grupos (Tab. 24 e Fig. 23).

Tabela 24. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de He ($\times 10^6/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Mbasal	M0	M30	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	$6,48 \pm 1,12_a$	$5,27 \pm 0,85_b$	$5,19 \pm 0,86_b$	$5,16 \pm 0,90_b$
GT	$6,20 \pm 1,00_a$	$5,01 \pm 0,71_b$	$5,00 \pm 0,70_b$	$4,98 \pm 0,76_b$

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

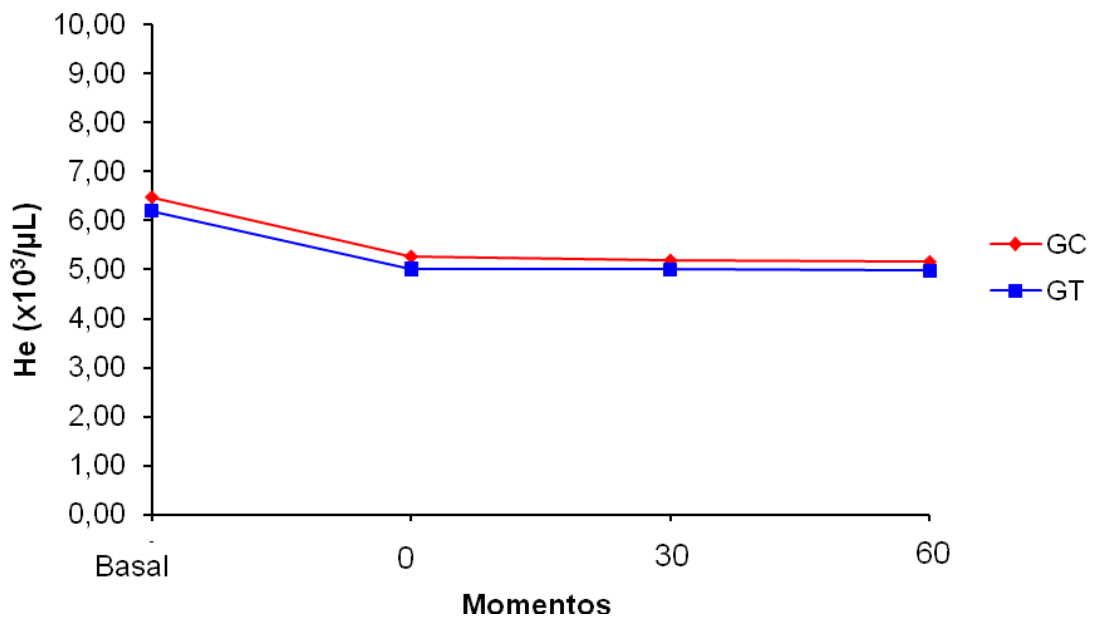


Figura 23. Valores médios de He ($\times 10^6/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5.2. Hematócrito (Ht)

Os perfis foram considerados similares e iguais entre os grupos para o parâmetro Ht, não revelando diferença significativa. A análise de cada grupo mostrou diferenças significativas, uma vez que antes do procedimento anestésico, nos dois grupos (Mbasal), as médias de Ht foram maiores do que as obtidas em M0, M30 e M60 (Tab. 25 e Fig. 24).

Tabela 25. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Ht (%), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Mbasal	M0	M30	M60
GC	$45,4 \pm 8,0_a$	$36,5 \pm 5,7_b$	$35,9 \pm 6,0_b$	$35,7 \pm 6,2_b$
GT	$43,7 \pm 7,5_a$	$34,9 \pm 4,9_b$	$34,8 \pm 4,8_b$	$34,6 \pm 5,3_b$

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

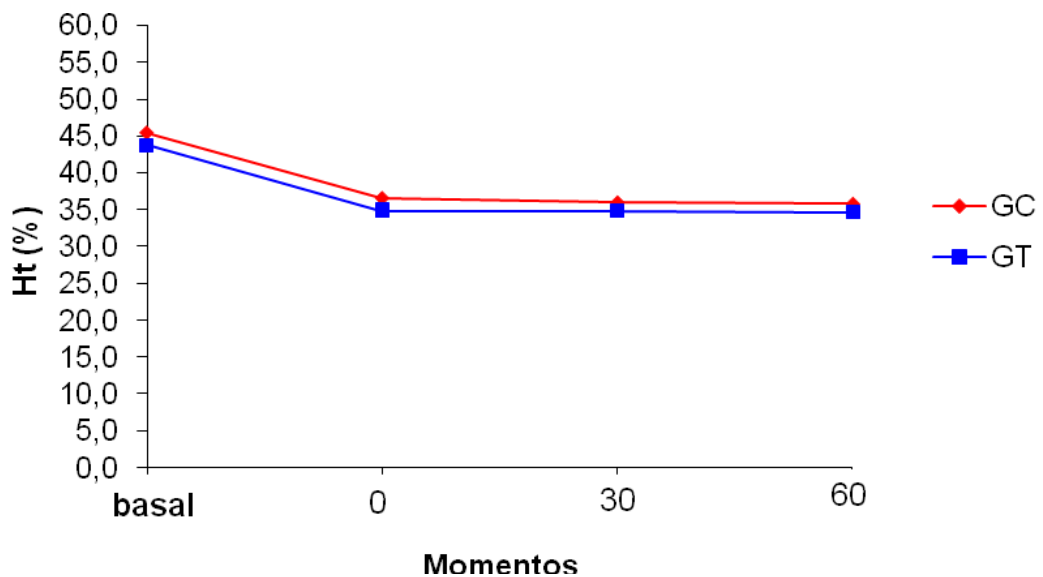


Figura 24. Valores médios de Ht (%), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5.3. Hemoglobina (Hb)

Para a variável hemoglobina, não foram observadas diferenças entre os grupos, sendo os perfis considerados similares e iguais. Na análise de cada grupo, em Mbasal as médias de Hb foram maiores do que as registradas em M0, M30 e M60 (Tab. 26 e Fig. 25).

Tabela 26. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Hb (g %), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Basal	M0	M30	M60
GC	$14,6 \pm 2,5_a$	$12,0 \pm 1,9_b$	$12,1 \pm 1,7_b$	$12,0 \pm 1,8_b$
GT	$14,3 \pm 2,4_a$	$11,7 \pm 1,5_b$	$11,8 \pm 1,5_b$	$11,6 \pm 1,5_b$

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

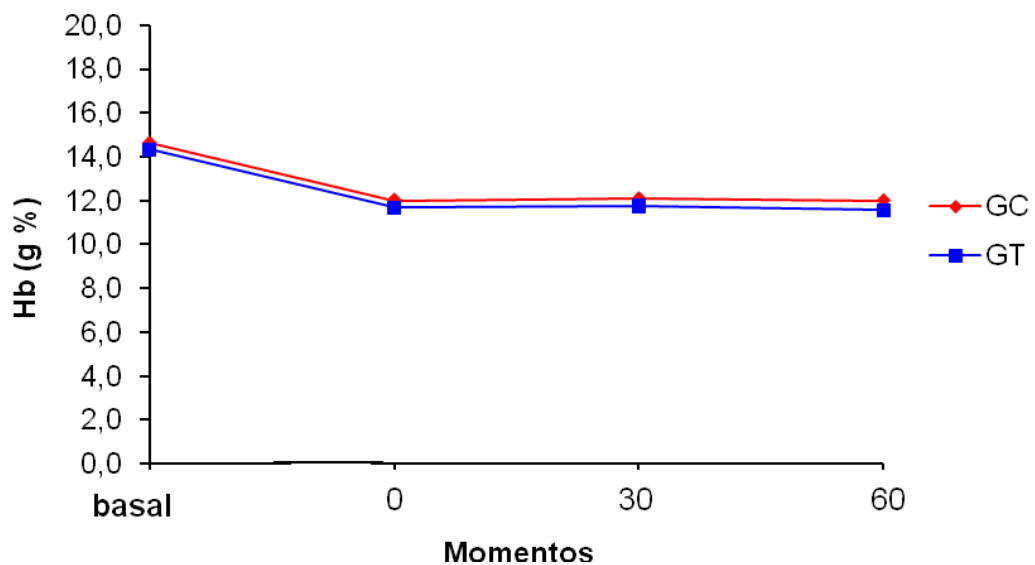


Figura 25. Valores médios de Hb (g %), em cães (n = 8) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5.4. Leucócitos Totais (Le)

Para o Le, a comparação entre os grupos GC e GT não revelou diferenças significativas, sendo os perfis considerados similares e iguais. A análise de cada grupo mostrou diferenças estatísticas, tanto em GC quanto em GT, nos quais as médias de Mbasal foram maiores que em M0, M30 e M60 (Tab. 27 e Fig. 26).

Tabela 27. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Le ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Mbasal	M0	M30	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	$6,48 \pm 1,12_a$	$5,27 \pm 0,85_b$	$5,19 \pm 0,86_b$	$5,16 \pm 0,90_b$
GT	$6,20 \pm 1,00_a$	$5,01 \pm 0,71_b$	$5,00 \pm 0,70_b$	$4,98 \pm 0,76_b$

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

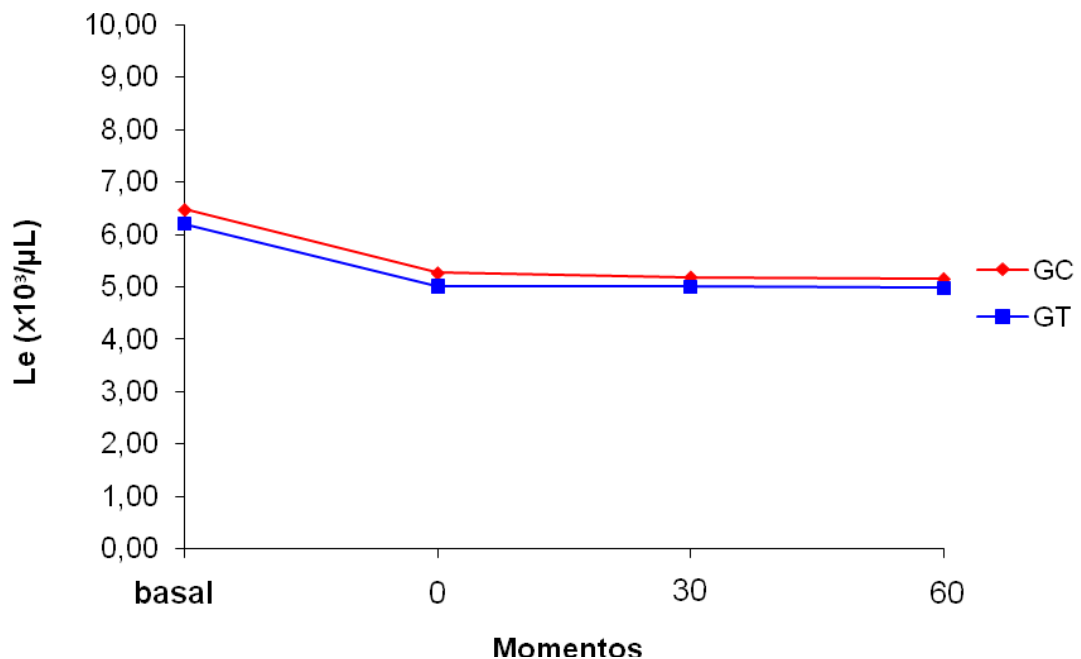


Figura 26. Valores médios de Le ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5.5. Basófilo (Bas)

Para a variável Bas os perfis foram similares e iguais, não sendo registradas diferenças entre os grupos e entre os momentos (Tab. 28).

Tabela 28. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Bas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Mbasal	M0	M30	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
GT	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

4.5.6. Eosinófilos (Eos)

Para a variável Eos, a comparação entre os grupos não revelou diferenças significativas, sendo os perfis similares e iguais. A análise individual dos grupos não mostrou diferenças entre os momentos (Tab. 29 e Fig. 27).

Tabela 29. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Eos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Mbasal	M0	M30	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	1,19 \pm 2,50	0,53 \pm 0,49	0,46 \pm 0,49	0,48 \pm 0,57
GT	0,53 \pm 0,44	0,48 \pm 0,52	0,43 \pm 0,27	0,57 \pm 0,39

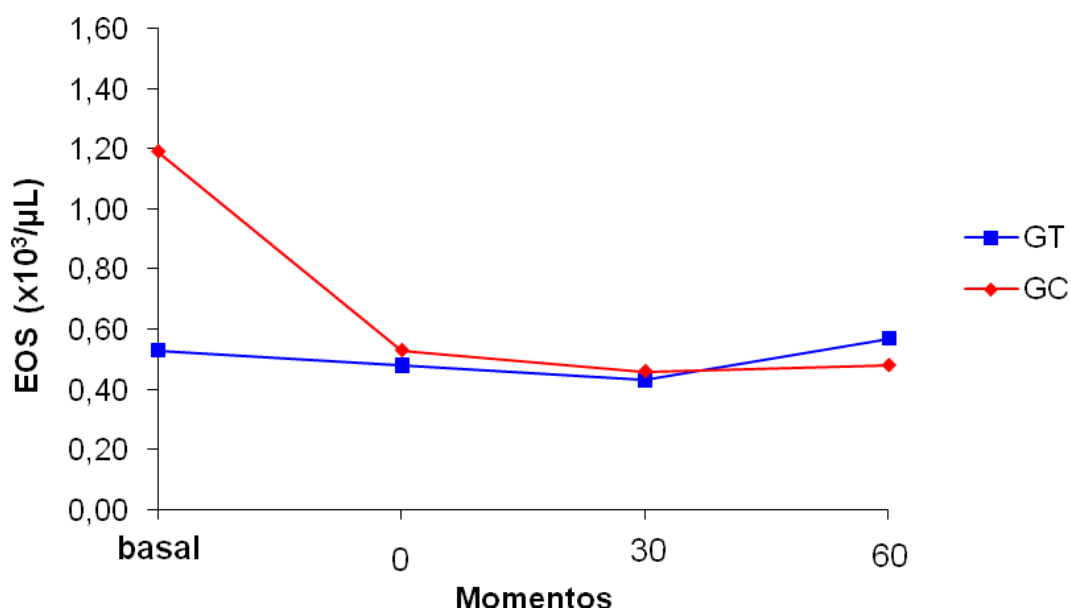


Figura 27. Valores médios de Eos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5.7. Neutrófilos Bastonetes (NB)

Na análise do parâmetro NB, GC e GT apresentaram perfis similares e iguais, não havendo diferenças entre eles (Tab. 30 e Fig. 28). Na análise individual dos grupos não foram registradas diferenças entre os momentos, observando-se médias estáveis durante todo período experimental.

Tabela 30. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de NB ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Mbasal	M0	M30	M60
GC	$0,12 \pm 0,15$	$0,05 \pm 0,08$	$0,09 \pm 0,09$	$0,10 \pm 0,09$
GT	$0,09 \pm 0,19$	$0,06 \pm 0,08$	$0,05 \pm 0,07$	$0,09 \pm 0,15$

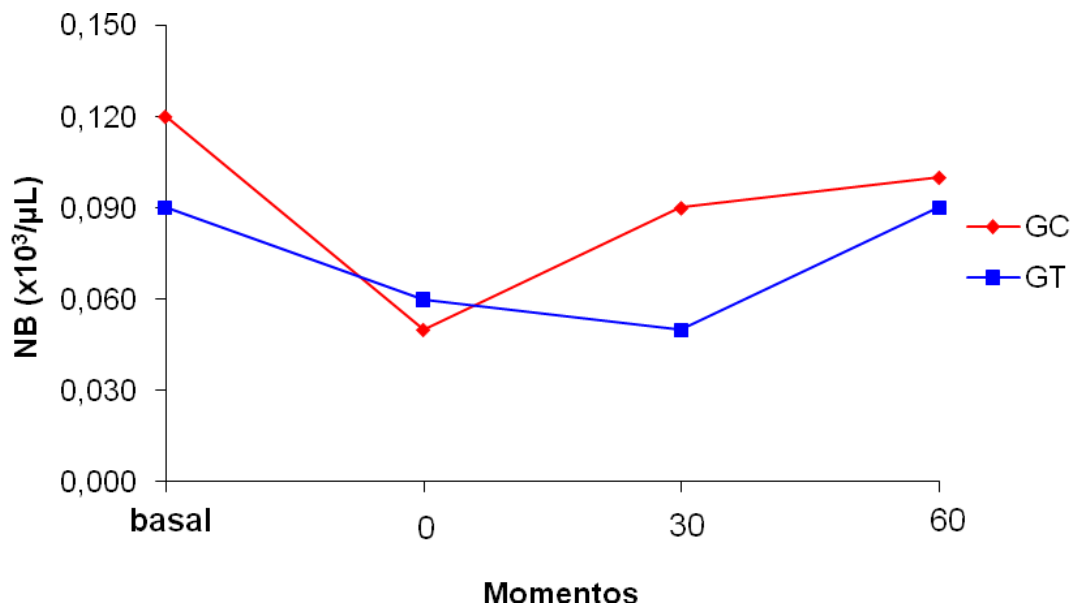


Figura 28. Valores médios de NB ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5.8. Neutrófilos Segmentados (NS)

Na análise dessa variável, não foram registradas diferenças entre os grupos durante todo procedimento, identificando similaridade e igualdade entre os perfis. Diferenças entre os momentos dentro dos grupos também não foram registradas. (Tab. 31 e Fig. 29).

Tabela 31. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de NS ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Mbasal	M0	M30	M60
GC	$5,65 \pm 1,42$	$4,97 \pm 1,63$	$5,18 \pm 1,82$	$5,12 \pm 1,88$
GT	$5,86 \pm 2,47$	$5,74 \pm 3,40$	$5,92 \pm 3,44$	$5,69 \pm 3,11$

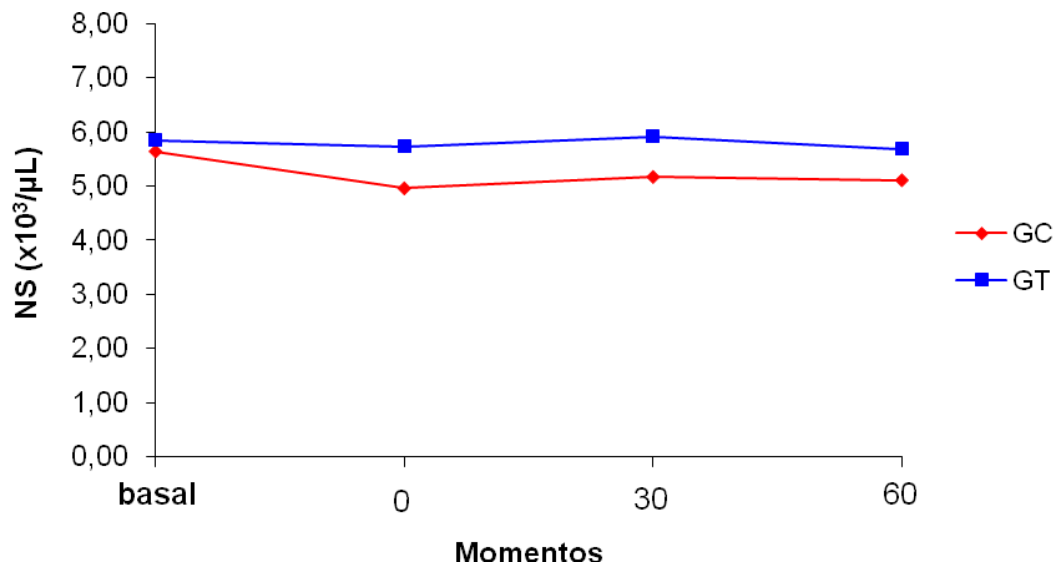


Figura 29. Valores médios de NS ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5.9. Linfócitos (Linf)

Para a variável Linf, a comparação entre os grupos revelou diferenças significativas em M0, sendo a média registrada em GC maior que a observada em GT. A análise de cada grupo mostrou diferenças entre os momentos apenas para o grupo GT, onde as médias de Mbasal foram significativamente maiores que as médias de M30 e M60 (Tab. 32 e Fig. 30). Pela análise estatística empregada os perfis não foram similares.

Tabela 32. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Linf ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Mbasal	M0	M30	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	$1,41 \pm 0,62$	$1,38 \pm 0,58^A$	$1,13 \pm 0,33$	$1,17 \pm 0,45$
GT	$1,86 \pm 0,82^a$	$0,96 \pm 0,50^B$	$0,92 \pm 0,48^b$	$0,95 \pm 0,48^b$

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

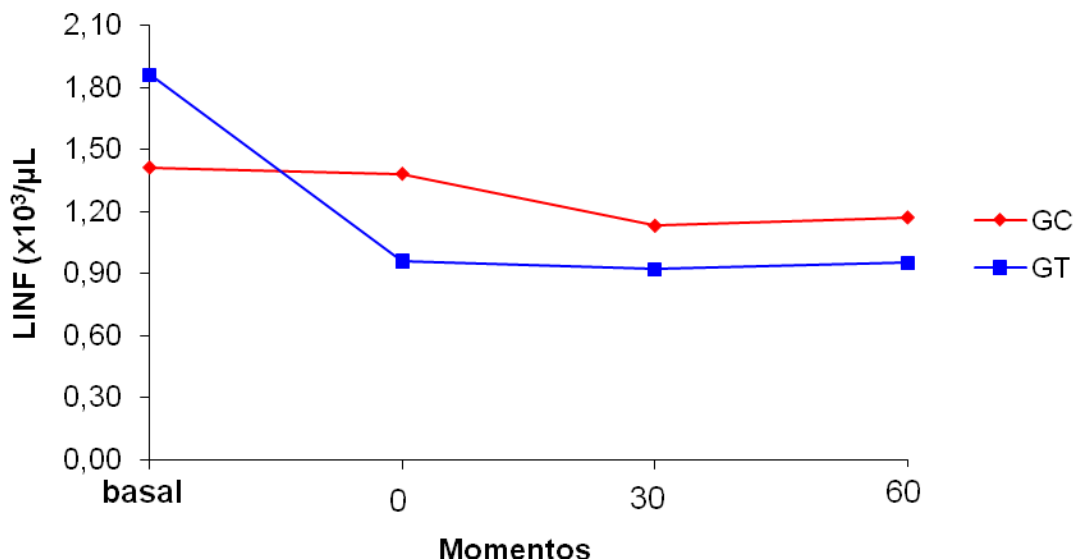


Figura 30. Valores médios de Linf ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5.10. Monócitos (Mon)

Para a variável Mon, a comparação entre os grupos não revelou diferença significativa, sendo os perfis similares e iguais. A análise de cada grupo não mostrou diferenças entre os momentos (Tab. 33 e Fig. 31).

Tabela 33. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Mon ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Mbasal	M0	M30	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	0,28 \pm 0,21	0,21 \pm 0,10	0,18 \pm 0,08	0,17 \pm 0,05
GT	0,30 \pm 0,23	0,25 \pm 0,14	0,27 \pm 0,22	0,17 \pm 0,07

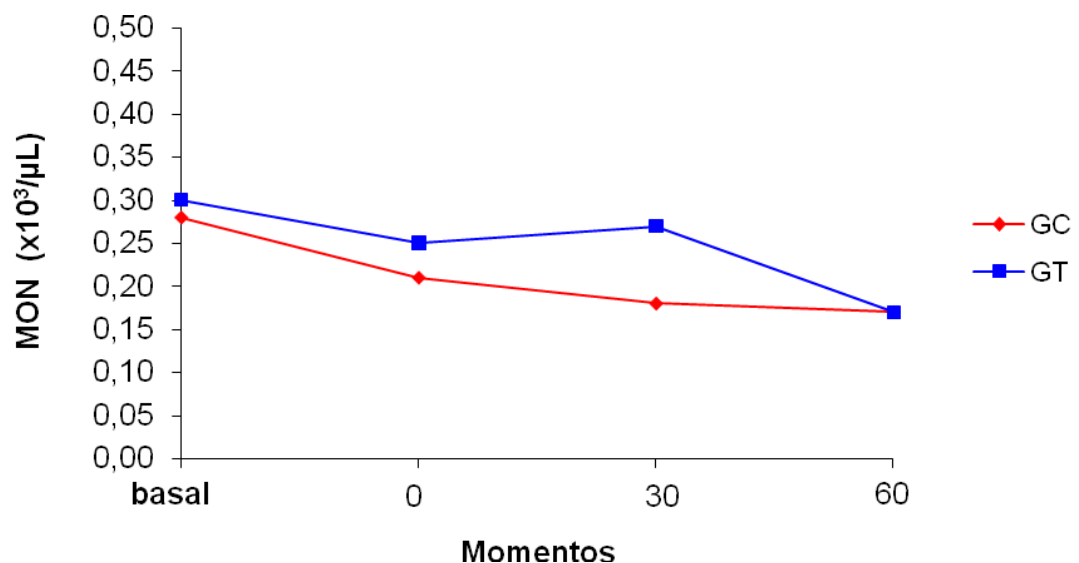


Figura 31. Valores médios de Mon ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

4.5.11. Plaquetas

O estudo dos perfis dos grupos revelou similaridade e igualdade entre eles. As médias dos valores de plaquetas registrados não foram estatisticamente diferentes entre os grupos e entre os momentos (Tab. 34 e Fig. 32).

Tabela 34. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada– Jaboticabal, SP – 2008.

Grupos	Momentos			
	Basal	M0	M30	M60
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$
GC	295 ± 100	299 ± 116	305 ± 107	265 ± 142
GT	267 ± 152	266 ± 131	265 ± 132	270 ± 122

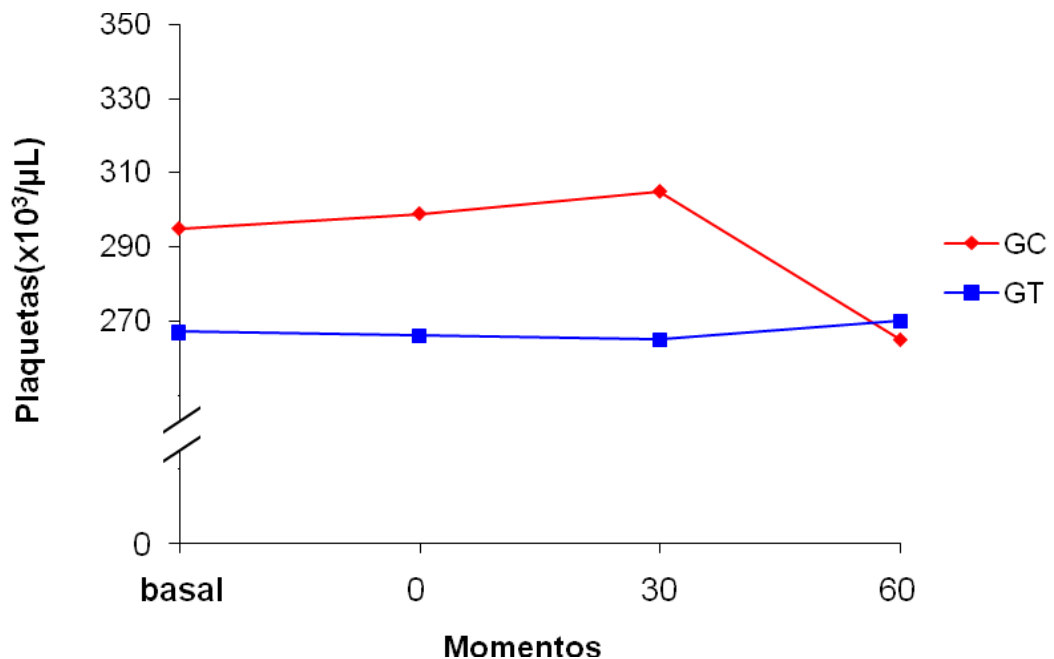


Figura 32. Valores médios de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em cães ($n = 8$) anestesiados com infusão contínua de propofol associada à infusão de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou de tramadol (GT) e mantidos em ventilação controlada.

5. DISCUSSÃO

Com este estudo avaliou-se a ventilometria, os parâmetros cardiovasculares e hematológicos em cães, além da profundidade anestésica por meio do BIS, decorrentes do emprego de propofol associado ou não ao tramadol, ambos em infusão contínua. Optou-se pela TIVA, pois esta oferece vantagens sobre as demais técnicas de anestesia geral, como ausência de poluição na sala cirúrgica, maior estabilidade cardiovascular e hemodinâmica, redução do estresse cirúrgico e, principalmente, não necessitar do sistema respiratório para atingir uma concentração efetiva do anestésico na corrente circulatória (NOCITI, 2001).

As doses de propofol utilizadas foram 10 mg/kg (FANTONI et al., 1996) e 0,7 mg/kg/min (LOPES, 2005) para a indução e manutenção da anestesia geral respectivamente. Com esta taxa de infusão, foi possível preparar os animais, assim como mantê-los em ventilação mecânica ciclada no modo de pressão controlada sem o uso de bloqueador neuromuscular, uma vez que o monitor de perfil respiratório não registrou movimentos respiratórios espontâneos.

A dose do *bolus* de tramadol (2 mg/kg) foi determinada segundo Fantoni, (2002a) e a taxa de infusão utilizada no experimento (0,5 mg/kg/h) foi preconizada de acordo com o trabalho de Mikhel'Son et al. (2003) em humanos recém-nascidos.

Por meio do uso da VCP, os animais foram mantidos em normocapnia, com os valores constantes de EtCO₂ mantidos entre 35 e 45 mmHg (HASKINS, 1996), para que houvesse menor variação dos resultados hemodinâmicos e eletrocardiográficos, uma vez que os mesmos podem sofrer influência das concentrações arteriais elevadas de dióxido de carbono e baixas de oxigênio (GUYTON; HALL, 1997).

Para a manutenção da normocapnia e da relação I:E proposta (1:2), a *f* e a amplitude respiratória foram ajustadas durante todo o período experimental, sendo que as médias de *f* permaneceram entre 10 e 11 movimentos por minuto (mpm).

O fornecimento de uma fração inspirada de oxigênio de 0,6 foi preconizado devido à menor incidência de formação de áreas de atelectasia e melhor estabilidade dos parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios (LOPES, 2005).

Os valores basais (Mbasal) do BIS foram obtidos antes da indução anestésica e permitiram detectar a presença de variáveis eletroencefalográficas de baixa voltagem que pudessem determinar não confiabilidade aos valores de BIS obtidos.

As avaliações dos parâmetros tiveram início 30 minutos após o estabelecimento da infusão contínua de ambos os fármacos utilizados no estudo. Dessa maneira, a ação do tramadol sobre as variáveis já estava presente nas mensurações, pois, de acordo com estudos farmacocinéticos, o fármaco demora cerca de trinta minutos para iniciar sua ação no organismo (GROND; SABLITZKI, 2004).

Assim, analisando-se os resultados obtidos, alguns comentários podem ser tecidos, tentando elucidar os efeitos do propofol, associado ou não ao tramadol, sobre os parâmetros avaliados.

Neste estudo, apesar do emprego de colchão térmico ativo, a TC diminuiu durante o protocolo experimental em ambos os grupos, no entanto, as médias obtidas não foram menores às consideradas normais para a espécie canina. (FANTONI, 2002b). Atribui-se tal fato à diminuição do metabolismo basal provocada pelos anestésicos gerais, entre eles, o propofol (NUNES, 2002), que adicionalmente, é capaz de deprimir a função termorregulatória, corroborando os achados de Carareto (2004) e Conceição (2006).

Os opióides possuem ação termolítica mediada centralmente pelos receptores μ (MOENIRALAM et al., 1998). Como não se observou potencialização dos efeitos hipotérmicos com a utilização do tramadol associado ao propofol em infusão contínua, pode-se inferir que essa diminuição da temperatura realmente deveu-se à ação do anestésico geral.

No que concerne à ventilometria, a SpO₂, embora não represente a quantidade correta de oxigênio disponível para os tecidos (NICHOLSON, 1996),

reflete a porcentagem de hemoglobina saturada por oxigênio, determinando o grau de oxigenação tecidual (NUNES, 2002). Os valores ideais para cães ficam entre 92-99% (GUYTON; HALL, 1997). A estabilidade desse parâmetro observada tanto no GT quanto no GC, demonstrou que o tramadol não atuou sobre essa variável, além de indicar que a VCP com FIO_2 de 0,6 foi eficiente.

Achados contrários aos obtidos neste estudo para o grupo GT foram observados por Mildh (2007), que obteve diminuição da SpO_2 ao utilizar infusão contínua de tramadol (250 mg em 3 horas) em humanos sem utilização de anestésico geral, apesar dos valores não estarem aquém dos considerados normais para a espécie. Já Carareto (2007), utilizando a mesma FiO_2 (0,6) e o mesmo modo de ventilação empregados nesse estudo, em cães submetidos à infusão contínua de propofol (0,2 mg/kg/min) associado ao sufentanil (0,1 μ g/kg/min), observou valores fisiológicos e estáveis para SpO_2 .

Da mesma forma, em cães anestesiados com o mesmo agente anestésico (0,7 mg/kg/min), Lopes (2005), ao utilizar FIO_2 de 0,6 durante a ventilação espontânea, observou estabilidade do parâmetro, corroborando os dados do grupo GC. Barbosa (2007) ao anestésiar cães com infusão contínua de propofol (0,6 mg/kg/min) associado ou não ao butorfanol, porém, mantidos em ventilação controlada a volume (VCV), também não observou alteração nos valores de SpO_2 .

Deste modo, apesar da pequena diferença observada entre os achados de Mildh (2007) e os deste experimento, e corroborando os dados dos demais autores supra-citados, pode-se inferir que os fármacos opióides, provavelmente, não determinam variações significativas de SpO_2 .

A MAP é a pressão de abertura das vias respiratórias em todo o ciclo, sendo dependente da complacência e da resistência das vias aéreas (PINSKY et al., 1987). É um dos principais determinantes da ventilação, do risco de barotrauma, da oxigenação e das alterações hemodinâmicas durante a ventilação mecânica (CARVALHO; SCHETTINO, 1997). A estabilização da MAP é fundamental sempre que se altera o V_m , a PEEP, o modo ventilatório, ou o V_t (VIEIRA et al., 2000).

Nesse estudo a MAP manteve-se constante em ambos os grupos (médias de 3 cmH₂O) o que pode ser justificado pela estabilidade também observada para V_m e V_t, os quais foram ajustados, juntamente com *f*, no início do protocolo experimental a fim de manter a normocapnia (ETCO₂ entre 35 e 45 mmHg).

Como citado acima, a MAP também é dependente da complacência. No estudo, a C_{dyn} apresentou médias sem significância estatística em ambos os grupos, o que permite compreender a estabilidade observada para MAP. Os achados estão de acordo com os resultados obtidos por Borges (2007), que não observou diferenças significativas nos valores de MAP ao utilizar diferentes FIO₂ (1,0; 0,8; 0,6; 0,4 e 0,21) em animais submetidos à infusão contínua de propofol (0,6 mg/kg/min) e mantidos em VCP com uso de bloqueador neuromuscular.

Diferenças significativas entre os grupos não foram registradas para MAP e C_{dyn}, portanto, é possível propor que a infusão de tramadol não promoveu alterações nos parâmetros estudados.

A resistência é determinada pela oposição ao fluxo de gases na parte interna do sistema respiratório, sendo o resultado da soma da resistência da passagem de ar pelas vias aéreas, resistência gerada pelos componentes viscoelásticos do parênquima pulmonar e resistência gerada pelas forças de recolhimento elástico da caixa torácica. Está diretamente relacionada ao V_t e indiretamente à complacência, sendo os valores fisiológicos em humanos considerados entre 0,5 - 1,0 cmH₂O/L/s/kg (VIEIRA et al., 2000). Além disso, a anestesia reduz aproximadamente 15 a 20% da capacidade residual funcional pulmonar (CRF), além daquela causada pelo decúbito, proporcionando o aumento da Raw (VIEIRA et al., 2000).

Vieira et al. (2000) citaram que quanto maiores as médias de resistência, menores as de complacência. Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos GT e GC, sendo as médias de GT maiores que as de GC em M0, M30, M45 e M60, tanto para resistência das vias aéreas na inspiração (Raw_i) quanto para resistência das vias aéreas na expiração (Raw_e). Vale ressaltar que, mesmo sem diferenças significativas, as médias de GT para a complacência foram

menores que as de GC, comprovando que os valores encontrados nesse estudo para a Rawi e Rawe são inversamente proporcionais aos da Cdyn.

Portanto, propõe-se que o tramadol, nas doses utilizadas no estudo, é o promotor de tal alteração. Apesar de causar poucas variações ventilatórias e respiratórias (RADBRUCH et al., 1996; TARKKILA et al, 1998) é possível aventar a hipótese de que o tramadol promoveu maior redução da CRF, levando a esse aumento da Raw. Tais achados também foram observados por Borges (2007), que verificou maiores valores médios de Rawi com menores médias de complacência nos grupos com maiores FIO₂ (0,6 e 0,8) em cães submetidos à infusão contínua de propofol (0,6 mg/kg/min) e mantidos em VCP.

A complacência demonstra a facilidade com que algo pode ser distendido ou distorcido e é definida como a alteração de volume dividida pela alteração de pressão (POMPÍLIO; CARVALHO, 2000). Áreas de alvéolos colapsados (atelectasia) também podem tornar o pulmão menos complacente, assim como o oxigênio, quando administrado em altas concentrações e/ou por um período prolongado, pode induzir lesões pulmonares, com conseqüente diminuição da complacência (DURBIN; WALLACE, 1993).

O parâmetro Cdyn apresentou-se estável durante todo protocolo experimental em ambos os grupos, permitindo propor que a infusão de tramadol não influenciou na distensão pulmonar.

Carareto (2007), no grupo utilizando VCP e FIO₂ de 0,6 em cães anestesiados com infusão contínua de propofol (0,2 mg/kg/min) associado ao sufentanil (0,1 µg/kg/min) e mantidos em cefalodeclive, obteve valores médios de complacência menores que os encontrados nesse estudo e referiu tal declínio ao decúbito, que dificultou a expansão pulmonar. Como adotou-se o decúbito lateral nos cães desse estudo, a expansão pulmonar pode ter sido facilitada. Borges (2007) também encontrou valores menores de complacência que os achados no experimento, no grupo com FIO₂ de 0,6, entretanto, a ventilação utilizada diferiu deste estudo. Talvez a VCP deste experimento tenha promovido recrutamento alveolar e aumento dos valores médios de Cdyn.

Finalmente, sugere-se que para melhor avaliação da interferência do tramadol na dinâmica respiratória em animais anestesiados com propofol, seriam necessários novos estudos para correlacionar os achados de ventilomeria com valores de hemogasometria em animais submetidos à ventilação mecânica, para o esclarecimento de seus possíveis efeitos na complacência, resistência pulmonar e, conseqüentemente, na formação de áreas de atelectasia que poderiam causar prejuízos nas trocas gasosas.

As pressões arteriais sistólica, diastólica e média permaneceram estáveis em ambos os grupos, mantendo os valores dentro da normalidade para a espécie canina. De acordo com Litman e Drobatz (1997) PAS inferior a 80 mmHg ou PAM inferior a 60 mmHg indicam hipotensão, então pode-se sugerir que nos grupos estudados não ocorreu hipotensão durante todo o período experimental, sendo mantidas a perfusão adequada de órgãos e tecidos.

A PAS não apresentou diferenças significativas entre o GC e o GT, diferentemente do descrito por Vaughan et al. (2000), que demonstraram que doses de 100 e 200 mg de tramadol promoveram aumento da pressão arterial sistólica em pacientes humanos anestesiados com mistura de isoflurano e óxido nítrico. Provavelmente esta diferença seja devido à dose de tramadol utilizada neste e à utilização de anestesia inalatória pelo autor citado acima, além de se tratarem de espécies diferentes.

Quanto à PAM também não houve diferença significativa entre os dois grupos, resultados condizentes aos descritos por Nagaoka et al. (2002) em ratos submetidos à infusão de tramadol em doses crescentes (0,5 a 4 mg/kg/h). Tal estabilidade também foi demonstrada por Mildh (2007) ao submeter pacientes humanos a *bolus* de tramadol (150 mg IV) seguido de infusão contínua do mesmo fármaco (250 mg em 3 horas) e por Coetzee e Van Loggerenberg (1998) ao aplicar 3 mg/kg de tramadol IV em humanos após cirurgia abdominal. Tarkilla et al. (1998) referiram elevação da PAM em humanos que receberam 6 mg/kg de tramadol e sugeriram que tal resultado se deveu ao aumento das concentrações plasmáticas de epinefrina ocasionada pela ação inibitória do opióide sobre a

recaptação desse neurotransmissor, além da dose utilizada ser maior que a preconizada no presente estudo. Portanto, os achados desse experimento demonstraram a estabilidade do tramadol sobre a PA quando associado ao propofol.

Ao contrário da estabilidade das médias de PA obtidas nesse estudo, Ferro (2005) utilizando ventilação espontânea em seu grupo com FIO_2 de 0,6 e Nishimori (2006) submetendo seus cães a VCP, porém, diferindo desse estudo por fazer uso de FIO_2 de 1, observaram redução nos valores de PA em cães anestesiados com infusão contínua de propofol. Entretanto, os animais não foram considerados hipotensos mesmo com as maiores doses utilizadas no trabalho (0,8 mg/kg/min). Segundo esses autores, tal fato se deveu a redução da RVP, aos efeitos depressores diretos sobre o miocárdio e a vasodilatação arterial e venosa provocada pelo fármaco.

Com relação aos parâmetros cardiovasculares, a frequência cardíaca permaneceu dentro dos limites considerados normais para a espécie, ou seja, entre 70 e 160 bpm (TILEY, 1992), tanto para GC quanto para GT. Dessa forma, pode-se dizer que o propofol pouco alterou o cronotropismo cardíaco e não promoveu o efeito vagotônico central ou simpático citado por Quandt et al. (1998). Também é possível sugerir a estabilidade do tramadol sobre essa variável, igualmente obtida por Mildh (2007) ao utilizar infusão contínua do fármaco em humanos. Em contrapartida, os resultados encontrados neste experimento não corroboraram os observados por Nishioka (1979) que concluiu que, em cães saudáveis, a administração de 5 mg/kg de tramadol IV promoveu decréscimo da contratilidade cardíaca sendo, portanto o tramadol considerado um depressor do miocárdio. Tal diferença pode ser atribuída à associação do tramadol ao propofol, à dose empregada por Nishioka (1979), que foi maior à preconizada nesse estudo (2 mg/kg em *bolus* e 0,5 mg/kg/min em infusão), bem como ao emprego da VCP com $FiO_2 = 0,6$.

Assim como os resultados encontrados nesse estudo, Conceição (2006), ao utilizar infusão contínua de propofol associado a fentanil ou sufentanil, também

obteve manutenção dos valores de FC dentro da faixa de normalidade para a espécie (TILLEY, 1992), indicando segurança no efeito aditivo dos fármacos sobre o cronotropismo cardíaco. Tais achados corroboram os de Barbosa (2007), ao anestesiarem cães com infusão contínua de propofol associado ou não ao butorfanol.

Vale salientar que mesmo sem significância estatística, no grupo GT, pôde ser observado discreto aumento da FC. Essa elevação pode estar associada ao efeito monoaminérgico do tramadol, inibindo a recaptação de noradrenalina e promovendo efeito simpatomimético (GÓRNIAK, 2002), mesmo em doses baixas, como as utilizadas no estudo em questão.

Sobre a eletrocardiografia, não foram observadas influências negativas do tramadol, pois não foram registrados distúrbios na condutibilidade cardíaca sugestivos de arritmias ou de hipóxia do miocárdio. Tanto GC quanto GT mantiveram estáveis as médias das variáveis eletrocardiográficas. Achados semelhantes foram encontrados por Conceição (2006) e Barbosa (2007) ao utilizarem infusão contínua de propofol associada a opióides. Borges et al. (2008) também obtiveram os mesmos achados, porém, utilizou tramadol pela via intramuscular (2 mg/kg) em animais submetidos à anestesia inalatória.

Para a amplitude (PmV) e duração (Pms) da onda P, que em síntese representam a condução elétrica atrial, não foram observadas variações significativas em ambos os grupos, ficando os valores dentro dos parâmetros considerados normais para a espécie segundo Wolf et al. (2000), que relatam valores normais de PmV até 0,4 mV.

Conceição (2006) e Barbosa (2007), utilizando opióides diferentes ao preconizado nesse estudo associados à infusão contínua de propofol, encontraram aumento dos valores médios de Pms e PmV, porém sem significância clínica. Entretanto, Conceição (2006) relatou que tal interferência na condutibilidade atrial teria ocorrido devido à ação do fentanil ou sufentanil. Como nesse estudo tanto o GC quanto o GT apresentaram estabilidade dos valores, ficou claro que o tramadol não proporcionou alterações na condutibilidade atrial. Ademais, a manutenção da temperatura corpórea dentro dos limites fisiológicos

por meio do uso de colchão térmico contribuiu para se evitar qualquer interferência sobre a dinâmica elétrica cardíaca (NUNES et al., 2004).

O intervalo PR reflete o retardo fisiológico do impulso através do nodo atrioventricular e seu prolongamento (GOODWIN, 2002). Nesse estudo, não houve diferença entre tratamentos ou dentro de cada grupo, o que sugere estabilidade da condução elétrica atrioventricular, pois todos os valores permaneceram dentro da faixa considerada normal para a espécie que varia de 60 a 130 mseg (GOODWIN, 2002).

Para a duração do complexo QRS não foram observadas variações significativas entre grupos, apenas um discreto prolongamento no tempo de condutibilidade elétrica ventricular tanto em GC quanto em GT, ficando os valores acima dos considerados normais para a espécie (50 a 60 mseg) segundo Goodwin (2002), mas sem relevância clínica. Isso possibilita afirmar que a associação do tramadol ao agente anestésico não interfere no QRS. Valores mais altos que os fisiológicos foram obtidos por Conceição (2006) e Santos et al. (2004) ao utilizarem opióides em cães anestesiados com propofol ou desflurano, respectivamente. Segundo os autores, este fato pode estar relacionado à variação da temperatura corporal, promovendo prolongamento dos intervalos PR, QT, e do complexo QRS (MATTU et al., 2002). Neste estudo não se pode dizer que a TC promoveu esse aumento, pois não se observou valores abaixo dos considerados normais para a espécie, segundo Fantoni (2002b).

A duração do intervalo entre as ondas Q e T (QT), representa o tempo desde a ativação miocárdica ventricular até a sua repolarização, representando também a atividade do sistema nervoso autônomo sobre o cronotropismo cardíaco (JOHN; FLEISHER, 2004), sendo inversamente proporcional à FC (TILLEY, 1992).

Nesse estudo não foram observadas variações significativas nos valores de QT tanto em GC quanto em GT, nem entre os momentos dentro dos grupos, apesar das médias serem maiores que as consideradas normais para a espécie, onde os valores ficam entre $199,7 \pm 3,04$ (WOLF et al., 2000). Portanto, pode-se

inferir que os fármacos da associação, mesmo causando discreta alteração na condução elétrica ventricular, não promovem mudanças na dinâmica cardíaca.

Quanto ao intervalo entre duas ondas R (intervalo RR), que em síntese representa as alterações ocorridas na FC, sendo inversamente proporcional a esta (TILLEY, 1992), observou-se o acréscimo das médias à medida que a FC se reduziu, principalmente no grupo GC, no qual as médias foram maiores, com consequentes valores mais baixos de FC, apesar de não terem sido observadas diferenças significativas entre os grupos. Dessa maneira, as informações discutidas quanto FC são pertinentes ao parâmetro RR.

A amplitude da onda R quantifica a intensidade do impulso elétrico necessário para a despolarização ventricular (HUTCHISSON et al., 1999) e corresponde à deflexão positiva do complexo QRS (GOLDSCHLAGER; GOLDMAN, 1986). No presente estudo, não foram observadas diferenças entre grupos, sendo os valores mantidos dentro da faixa de normalidade para a espécie, que varia entre $1,29 \pm 0,09$ (TILLEY, 1992). Como o QRS manteve-se estável durante todo o período experimental, a RmV também seguiu os mesmos parâmetros. Achados semelhantes foram obtidos por Barbosa (2007), entretanto cabe ressaltar que esse autor utilizou opióide diferente ao desse estudo. Já Conceição (2006), observou diminuição dos valores de RmV, e apesar de terem ficado dentro dos valores fisiológicos, o autor atribuiu esse efeito ao aumento da resistência elétrica na musculatura ventricular.

Sobre as variáveis do índice biespectral, sabe-se que o BIS é um valor absoluto resultante da análise poliespectral de ondas eletroencefalográficas que correlaciona mudanças comportamentais com graus de sedação e hipnose (RAMPIL, 1998).

O BIS é exposto como um número puro entre zero e 100. Quanto menor o valor apresentado, maior será o grau de hipnose, portanto o uso clínico do BIS demonstra a ação do fármaco no sistema nervoso central e não a sua concentração (ROSOW; MANBERG, 1998).

Neste estudo não foram registradas diferenças significativas entre os grupos GC e GT, tanto para o BIS máximo, como o BIS mínimo e o BIS médio, permanecendo os valores estáveis durante todo o período experimental, sendo o BIS médio mantido entre 67 e 74 em ambos os grupos. Ficou claro que o tramadol, nas doses utilizadas em nosso estudo, não interferiram nos valores de BIS, ou seja, não promoveram ativação do sistema nervoso central e que a dose utilizada de propofol (0,7 mg/kg/min) foi a responsável pelos valores encontrados. Também, pode-se sugerir que os animais estavam somente sob sedação profunda. Resultados semelhantes foram relatados por Lopes (2005), ao utilizar a mesma dose de infusão que este experimento, porém em cães submetidos à ventilação espontânea e FIO_2 de 0,6. As médias de BIS obtidas pelo referido autor ficaram entre 62 e 74.

O tramadol, quando utilizado pela via intravenosa em humanos, aumenta a atividade do SNC, superficializando a anestesia com agentes voláteis, provavelmente devido à elevação na concentração de norepinefrina e serotonina no SNC (DE WOLF et al., 1999). Com base nos resultados deste estudo, pode-se afirmar que o uso do tramadol não superficializou o plano anestésico dos animais, pois não foram observadas diferenças entre os valores de BIS no GT e no GC. Resultados semelhantes foram relatados por Fodale et al. (2005) ao utilizar 1,5 mg/kg em *bolus* de tramadol intravenoso durante a anestesia com sevoflurano e remifentanil em humanos. Nesse estudo, os valores de BIS permaneceram entre 40 e 50.

Borges (2008) também não observou superficialização do plano anestésico utilizando tramadol pela via intramuscular em cães submetidos à anestesia inalatória, entretanto, os valores de BIS médio encontrados foram menores que os deste estudo (56 a 68), provavelmente devido à utilização do isoflurano. Corroborando os achados do presente experimento, Fodale (2006), ao anestésiar humanos com infusão contínua de propofol e remifentanil, não encontraram alterações nos valores de BIS ao aplicar *bolus* IV de tramadol na dose de 1,5

mg/kg, demonstrando a estabilidade do fármaco na manutenção da profundidade anestésica.

Já Barbosa (2007) encontrou diminuição dos valores de BIS ao anestésiar cães com infusão contínua de propofol associado ao butorfanol, mas conclui que o opióide pouco atua na atividade encefalográfica, mantendo estabilidade no plano anestésico. Conceição (2006), em seu estudo, concluiu que, após a administração dos opióides fentanil ou sufentanil em cães anestesiados com infusão contínua de propofol, houve redução dos valores de BIS, porém, sem significado estatístico. Isto indica que os opióides pouco interferem nos valores do BIS.

A maior confiabilidade dos valores de BIS é obtida quando se analisam outras variáveis fornecidas pelo mesmo monitor, sendo elas a qualidade do sinal do eletroencefalograma (QS), a taxa de supressão de ondas eletroencefalográficas (TS) e a atividade eletromiográfica (EMG).

Valores elevados de EMG proporcionam aumentos de BIS sem que tenha ocorrido superficialização do plano anestésico (BRUHN et al., 2000). Isso é relevante, principalmente quando não se utilizam bloqueadores neuromusculares. Valores de EMG acima de 50 mantêm os valores de BIS elevados, não correspondendo ao nível de consciência real do paciente (RENNAN et al., 2002). No entanto, tal fato não ocorreu nesse estudo, pois, os valores de EMG permaneceram estáveis durante todo o experimento, ficando os valores médios entre 34 e 39 para ambos os grupos. Tais achados estão de acordo com os registrados por Ferro (2003) e Lopes (2005) que obtiveram EMG abaixo de 43 e 40, respectivamente, em cães anestesiados com infusão contínua de propofol, indicando a ausência de influência desta variável sobre os valores de BIS.

Para TS, valores acima de 50 tornam os valores de BIS pouco confiáveis, pois indicam que as ondas eletroencefalográficas possuem muitos artefatos, podendo ser por interferências eletromagnéticas (BARD, 2001) ou até mesmo, alterações na circulação cerebral (MEMIS et al., 2003). Nesse estudo, os valores de TS em ambos os grupos foram iguais a zero, denotando total confiança nos valores de BIS encontrados, além de demonstrar que a associação propofol e

tramadol não alterou a circulação cerebral. Valores baixos também foram encontrados por Conceição (2006) ao utilizar fentanil ou sufentanil e propofol.

Quanto a QS, esta variável não se alterou significativamente entre os grupos, permanecendo próxima a 99, o que indica boa correlação entre os valores de BIS e a atividade cerebral (BARD, 2001). Resultados semelhantes foram encontrados por Ferro (2003) e Barbosa (2007), que obtiveram valores de QS acima de 90 em cães anestesiados com infusão contínua de propofol. Lopes (2005) encontrou valores de QS acima de 84 e reportaram confiabilidade dos valores de BIS mesmo sendo estes menores que os encontrados neste estudo.

Sobre as variáveis hematológicas, o ineditismo do estudo dificulta a discussão dos resultados, sendo que outros experimentos deverão ser realizados para elucidação de possíveis dúvidas acerca dos valores obtidos.

Com relação à série eritrocitária, tanto a contagem de hemácias (He), o hematócrito (Ht) e a porcentagem de hemoglobina (Hb) não apresentaram diferenças entre grupos e sim entre momentos dentro dos grupos. GC e GT apresentaram médias de Mbasal maiores que as dos demais momentos para as três variáveis citadas. Após M0, os valores se estabilizaram até o final do período experimental (M60), não ficando os valores em nenhum momento fora da faixa considerada normal para a espécie, sendo: He – 5,5 a 8,5 x 10⁶/μL; Hb – 12 a 18 g/dL; Ht – 37 a 55% (GARCIA-NAVARRO; PACHALY, 1994). Portanto, pode-se inferir que o tramadol não é o agente causador de tais reduções na série eritrocitária, uma vez que, em ambos os grupos as diminuições foram semelhantes, sendo, portanto, o propofol promotor das alterações observadas.

Corroborando esses achados, Yousef et al. (2006), não observaram hemólise ao utilizar *bolus* ou infusão contínua em *bolus* de morfina, meperidina ou hidromorfona em células vermelhas tratadas *in vitro*, referindo que a utilização de opióides não afeta a contagem eritrocitária. A mesma conclusão foi proposta por Lo et al. (1993), ao incubar células vermelhas, as quais foram adicionadas à morfina (4 mg/ml) ou meperidina (40 mg/ml) durante 1 hora.

Com os dados obtidos nesse estudo, propõe-se que não ocorreu hemólise dos eritrócitos, pois segundo Suzuki et al. (1993) o propofol, por ter uma estrutura fenólica, se assemelha aos tocoferóis, apresentando capacidade de modificar a estrutura das membranas celulares, estabilizando-as. Portanto, esse fármaco pode proteger as hemácias e aumentar a resistência de suas membranas face ao estresse mecânico, evitando a hemólise.

Outros trabalhos comprovam essa capacidade antioxidante. Ansley et al. (1998), ao anestésiar suínos com duas doses de infusão contínua de propofol (72 ml/h e 216 ml/h), relataram que o fármaco aumentou a capacidade antioxidante dos eritrócitos, não sendo observadas reações de hemólise em seu estudo. Tsuchiya et al. (2002) reportaram que o propofol, quando utilizado *in vitro* em cultura de hemácias humanas, interage com o ácido ascórbico e exibe potente atividade antioxidante ao redor das membranas dessas células, aumentando também sua fluidez e resistência, quando submetidas a estresse físico e hemodinâmico. Em seu estudo, eritrócitos hemolisados somente foram observados após 340 minutos de infusão do fármaco e sem significância estatística. Ademais, os animais do presente experimento permaneceram sob infusão contínua de propofol por menos de duas horas, além do que, se houvesse degradação eritrocitária, a partir de M0, as médias de Hb, Ht e He seriam menores e não estáveis como permaneceram ao longo dos momentos M30 e M60.

Esses achados corroboram os registros de Andress et al. (1995), que anestésiam durante sete dias consecutivos, gatos com infusão contínua de propofol por 30 minutos (0,2 a 0,3 mg/kg/min) e não observaram hemólise nesse período, somente aumento da concentração de corpúsculos de Heinz que são indicativos de oxidação da Hb. Entretanto, os valores regrediram aos basais após o término das anestésias. Além disso, os pesquisadores não referiram alterações nas contagens de Ht e Hb, diferindo dos achados deste estudo.

Uma das justificativas possíveis para redução da série eritrocitária seria o sequestro sanguíneo que pode ocorrer durante a anestesia com propofol, pois este fármaco causa hipotensão e vasodilatação esplênica (HOKA et al., 1998). O

mecanismo dessa esplenomegalia não está totalmente elucidado, mas pode ser devido ao relaxamento da musculatura lisa visceral, causando relaxamento das fibras da cápsula esplênica e recrutando maior número de células sanguíneas vermelhas (OPDYKE; WARD, 1973). Ademais, esse aumento de volume do baço apresenta correlação direta com o decréscimo das contagens de hemoglobina e hemácias circulantes (MERIN et al., 1977), sendo a diminuição do Ht deletéria em alguns pacientes (WILSON et al., 2004).

No entanto, estudos têm demonstrado que durante a anestesia com propofol não ocorre a esplenomegalia. No trabalho de O'Brien et al. (2004), ao determinar as mudanças ocorridas no tamanho e volume do baço de cães submetidos a três protocolos anestésicos (acepromazina, tiopental e propofol), não observaram alteração no diâmetro do baço no grupo submetido ao propofol, enquanto que a acepromazina e o tiopental promoveram aumentos significativos no diâmetro esplênico. Além disso, Wilson et al. (2004) reportaram não haver correlação entre a porcentagem do Ht e o volume esplênico, após cães serem submetidos a quatro protocolos anestésicos. Nesse estudo, os autores não observaram aumentos significativos na área, bem como no peso do baço dos cães que receberam propofol com indutor da anestesia, entretanto encontraram marcada diminuição no Ht, sugerindo a ocorrência de sequestro sanguíneo em outros sítios não esplênicos, como fígado, pulmões, rins e musculatura.

Neste experimento, no M0 foram denotadas as maiores diminuições nos valores da série eritrocitária em relação ao Mbasal, provavelmente devido ao efeito do *bolus* do fármaco ainda estar presente. Após M0, os valores se estabilizaram, pois as concentrações plasmáticas do propofol provavelmente diminuiriam devido à dose de infusão contínua utilizada. Baseados nas assertivas acima, não se pode descartar o sequestro sanguíneo causado pelo propofol como sendo o promotor das reduções acentuadas nos valores de Ht, Hb e He, mas é válido dizer que há grande possibilidade de haver sequestro sanguíneo em outros sítios não esplênicos nos cães do presente estudo, devido aos achados relatados por Wilson et al. (2004) e O'Brien et al. (2004).

Relacionando-se ao leucograma, observou-se que a contagem de leucócitos totais (Le) decresceu significativamente dentro dos grupos GC e GT. De acordo com os dados, pode-se sugerir que essas alterações foram ocasionadas pelas mudanças ocorridas na contagem de Linf, uma vez que, avaliando-se a contagem diferencial destes, que é demonstrada pelos valores médios de basófilos (Bas), eosinófilos (Eos), neutrófilos bastonetes (NB), neutrófilos segmentados (NS), linfócitos (Linf) e monócitos (Mon), demonstrou-se que apenas para a contagem de Linf ocorreram diferenças significativas dentro do GT, onde as médias de Mbsal foram maiores que M0, M30 e M60. Embora sem diferenças significativas, o GC também apresentou diminuição nos valores médios de Linf.

Entretanto, cabe salientar que em nenhum dos momentos, os valores encontrados de todas as variáveis do leucograma foram inferiores aos considerados adequados para a espécie (GARCIA-NAVARRO; PACHALY, 1994). Além disso, como após M0 houve estabilidade dos parâmetros, é possível propor que as alterações ocorridas nas médias de Le e Linf deveram-se aos efeitos dos *bolus* dos fármacos envolvidos no experimento, uma vez que após M0, estes já não estavam mais presentes, ficando somente o efeito dos anestésicos em infusão contínua.

Os achados desse experimento envolvendo a contagem diferencial dos Leu podem ser comparados aos de Moriaski et al., (1998), ao determinarem as mudanças no leucograma durante anestesia em humanos, porém, utilizando sevofluorano. Em seu estudo, as contagens de Bas, Eos e Mon não apresentaram alterações, entretanto, ocorreram neutrofilia e linfopenia, resultados esses, diferentes do agora encontrado para a contagem de neutrófilos. Já Delogu et al. (2001a), ao anestésiar humanos, observaram aumento da apoptose de neutrófilos, ocasionando neutropenia, devido ao aumento na produção de ROS. No momento atual não foram observadas neutropenia ou neutrofilia, ficando os valores médios de NS ou NB estáveis e dentro dos limites considerados normais para a espécie segundo Garcia-Navarro e Pachaly (1994). Pode-se inferir, portanto, que o

propofol ou sua associação ao tramadol promoveram estabilidade na contagem diferencial dos Le, com exceção dos Linf, que serão discutidos adiante.

Com relação à contagem de leucócitos no GC, pode - se dizer que o decréscimo encontrado se deveu, principalmente, à liberação de ROS e de catecolaminas durante a anestesia com propofol, mesmo sabendo das propriedades antioxidantes do fármaco frente às membranas celulares (TSUCHIYA et al., 2001) e da menor liberação de catecolaminas pelo anestésico (ELENKOV; CHROUSOS, 2002). Portanto, pode-se sugerir que, mesmo apresentado tais propriedades antioxidantes, as membranas leucocitárias são mais susceptíveis aos efeitos dos ROS que as membranas eritrocitárias, independente da quantidade produzida durante a anestesia. Estudos posteriores poderão confirmar essas hipóteses. Além disso, apesar de menor liberação de noradrenalina ocasionada pelo propofol, propõe-se que a alteração da função imune dos cães e as reduções nas contagens de Le observadas sejam em função das concentrações sanguíneas dessa catecolamina.

Essas proposições podem ser embasadas em trabalhos científicos, pois sabe-se que alguns componentes utilizados na indução e manutenção da anestesia ocasionam desbalanço na função dos radicais livres (DURAK et al., 1999). Durante a anestesia, espécies reativas do oxigênio são liberadas e a apoptose celular se dá, pois esses radicais livres promovem a liberação de mediadores pró-apoptóticos, o que ocasiona linfopenia, principalmente no período pós-cirúrgico (BAUER et al., 1998). Além disso, as catecolaminas e os glicocorticóides também inibem o sistema imunológico (ELENKOV; CHROUSOS, 2002), por diminuir a produção e função linfocitária (INADA et al., 2004).

Achados que condizem com os resultados desse estudo foram relatados por Delogu et al. (2001b) ao anestésiar humanos com propofol, fentanil e isoflurano. No experimento, ocorreu diminuição da contagem de linfócitos circulantes, ocasionando leucopenia e, para os autores, isso se deveu à apoptose ocasionada pelas reações oxidativas causadas pela anestesia. Neste estudo, não foram realizados testes *in vitro* para determinação das reações oxidativas

provocadas pelos fármacos, o que impede, no momento, a confirmação das hipóteses aqui tecidas.

Ainda para a contagem de Le, como no GT as médias foram menores que as do GC. Pode-se sugerir que o tramadol, em sinergismo com o propofol, determinou redução na contagem de Leu, devido às diminuições na contagem de Linf.

Opióides podem suprimir alguns elementos do sistema imunológico, como leucócitos totais e linfócitos. Doses altas desses fármacos pela via intravenosa, causam prolongada supressão na função de células “Natural Killer”, uma das linhagens de linfócitos (YOKOTA et al., 2000). O mecanismo de ação que acarreta imunossupressão consiste na interação do fármaco com receptores μ nas células do sistema imunológico (BUDD; SHIPTON, 2004) ou via sistema nervoso central, modulando o eixo hipotálamo-hipófise e sistema nervoso simpático (SNS) (MOLINA, 2006). Órgãos linfóides são inervados pelo SNS e, quando ativados pelos opióides, liberam catecolaminas que suprimem linfócitos, células NK e macrófagos (FLORES et al., 1994). Sabe-se que o tramadol tem como um dos seus efeitos a inibição da recaptção de noradrenalina pelo enantiômero (-) e o aumento da liberação e inibição da recaptção de serotonina pela ação do enantiômero (+) no receptor de serotonina (GÓRNIK, 2002), proporcionando conseqüente aumento da concentração desses neurotransmissores no sistema nervoso central (FRIDERICHS; BECKER, 1991).

Portanto, pode-se sugerir que a diminuição dos valores médios de Linf no grupo GT e, conseqüentemente na contagem de Le para o mesmo grupo, deveram-se ao aumento da concentração de NOR circulante, associados aos efeitos do propofol, já discutidos anteriormente. Esses achados não estão de acordo com o experimento de Sacerdote et al. (1997), que ao utilizar doses de 10, 20, 40 e 80 mg/kg de tramadol, observaram aumento nas concentrações de interleucina-2, uma citocina capaz de promover linfoproliferação e, portanto, favorecer a imunidade de pacientes, além de obter valores maiores de contagem de Linf. Da mesma maneira, Sacerdote et al. (1999) também encontraram maiores

contagens de Linf após administração aguda de 20 ou 40 mg/kg de tramadol ou 10 e 20 mg/kg de tramadol (+) em humanos e determinaram que essa ação sobre o sistema imune se deve ao efeito serotoninérgico do fármaco.

Com base nesses achados é possível propor que doses altas do tramadol promovem exacerbação dos seus efeitos serotoninérgicos, pois em nosso estudo, as doses mais baixas utilizadas, tanto do *bolus* como da infusão contínua, promoveram linfopenia, determinada provavelmente, pelo seu efeito noradrenérgico e de interação com receptores μ -opióides (GÓRNIAK, 2002).

No que concerne à contagem de Linf, neste trabalho, foram encontradas diferenças significativas entre os grupos GC e GT em M0, sendo as médias de GT menores que GC. Este fato pode estar ligado ao sinergismo dos efeitos noradrenérgicos do propofol associado ao tramadol, uma vez que mesmo sem diferenças estatísticas, no GC, as médias de Linf tenderam a diminuir em relação ao Mbasal, em consequência da liberação de catecolaminas circulantes devido ao uso do anestésico geral (INADA et al., 2004).

Novos estudos determinando a concentração plasmática de NOR e serotonina, bem como a produção de ROS *in vitro*, poderiam permitir a comparação dos resultados aqui obtidos com os acima apresentados, na tentativa de elucidar os verdadeiros efeitos dos fármacos sobre o leucograma de cães anestesiados com infusão contínua de propofol associado ou não ao tramadol.

Finalmente, a ausência de alterações significativas no plaquetograma não pôde ser cotejada com a literatura, uma vez que inexistem referências adequadas para tal. Entretanto, os achados permitem deduzir que os fármacos em teste não são capazes de determinar redução ou aumento das contagens plaquetárias, o que fala a favor da segurança da técnica anestésica utilizada sobre este parâmetro hematológico.

6. CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia empregada e com base na análise dos resultados obtidos, pode-se concluir que:

1. A associação de propofol ao tramadol em cães submetidos ao modo de ventilação controlada a pressão, produziu estabilidade nos parâmetros ventilométricos, na eletrocardiografia e variáveis cardiovasculares.
2. O tramadol em infusão contínua, nas doses utilizadas, não promove alteração nos valores de BIS nem ativação encefalográfica em cães anestesiados com infusão contínua de propofol (0,7mg/kg/min)
3. O propofol, em associação ou não ao tramadol, diminui a contagem eritrocitária.
4. O sinergismo entre o propofol e o tramadol determina efeito imunossupressor, devido à produção de leucopenia e linfopenia, em cães

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹⁷

AGUIAR, A. J. A. **Avaliação do propofol e do tiopental sódico como agentes de indução anestésica após medicação pré-anestésica com levomepromazina.** 1992. 87f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1992.

AGUIAR, A. J. A. et al. Anestesia por infusão contínua com propofol em cães após medicação pré-anestésica com levomepromazina. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, New York, v. 20, p. 26-28, 1993.

AKURAL, E. I. et al. The effects of pre-emptive epidural sufentanil on human immune function. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 48, p. 750 - 755, 2004.

ANDRESS, J. L.; DAY, T. K.; DAY, D. G. The effects of consecutive days propofol anesthesia on feline red blood cells. **Veterinary Surgery**, Davis, v. 24, p. 277-282, 1995.

ANSLEY, D. M. et al. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swines and humans. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Toronto, v. 45; n. 3, p. 233-9, 1998.

ANTUNES, F. **Anestesia por infusão contínua e por doses complementares de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina.** 1999. 84f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 1999.

¹⁷ Redigidas conforme as normas ABNT NBR 6023, Agosto 2002.

BARBOSA, V. F. **Anestesia total intravenosa em cães pela administração de propofol e butorfanol em infusão contínua: hemodinâmica, eletrocardiografia e índice biespectral.** 72f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2007.

BARD, J. W. The BIS monitor: a review and technology assessment. **Journal of American Association of Nurse Anesthetists**, Illinois, v. 69, n. 6, p. 477-483, 2001.

BAUER, M. K. A. et al. Role of reactive oxygen intermediates in activation-induced CD95 (Apo1-Fas) ligand expression. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 273, p. 8048-8055, 1998.

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

BORGES, P. A. **Avaliação de diferentes frações inspiradas de oxigênio em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e rocurônio, mantidos em ventilação controlada a pressão.** 161f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2007.

BORGES, P. A. et al. Variáveis cardiorrespiratórias, índice biespectral e recuperação anestésica em cães anestesiados pelo isoflurano, tratados ou não pelo tramadol. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 60, n. 3, p. 613-619, 2008.

BOZKURT P. Use of tramadol in children. **Pediatric Anesthesia**, Oxford, v.15, p.1041 - 1047, 2005.

BRUHN, J.; BOUILLON, T. W.; SHAFER, S. L. Electromyographic activity falsely elevates the bispectralindex. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 92, n. 5, p. 1485-1487, 2000.

BUDD, K.; SHIPTON, E. A. Acute pain the immune system and opioimmunosuppression. **Acute Pain**, Perth, v. 6, p. 123-135, 2004.

CARARETO, R. **Avaliação da associação de propofol e de citrato de sufentanil na manutenção anestésica por infusão intravenosa contínua em cães após medicação pré-anestésica com acepromazina**. 2004. 181f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2004.

CARARETO, R. **Ventilação controlada a volume ou a pressão em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e sufentanil, mantidos em cefalodeclive e submetidos a diferentes pressões positivas expiratórias finais**. 175f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2007.

CARVALHO, C. R. R.; SCHIETTINO, G. P. P. Monitoração respiratória básica e avançada. In: FELIX, V. N.; CARVALHO, W. B.; AULER JR, J. O C.; PROENÇA FILHO, J. O. **Terapia intensiva – adulto – pediatria/RN**. São Paulo: Sarvier, 1997. p. 45-54.

COETZEE, J. F, MARITZ, J. S, DU TOIT, J. C. Effect of tramadol on depth of anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 76, p. 415–418, 1996.

COETZEE, J. F, VAN LOGGERENBERG, H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 81, p. 737–741, 1998.

CONCEIÇÃO, E. D.V. **Efeitos da infusão contínua de propofol, associado ao fentanil ou sufentanil, sobre a hemodinâmica, hemogasometria, eletrocardiografia e índice biespectral, em cadelas submetidas a ovariosalpingo-histerectomia.** 2006. 80f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2006.

CORTOPASSI, S. R. G.; HOLZCHUH, M. P.; FANTONI, D. T. Anestesia geral com propofol em cães pré-tratados com acepromazina e alfentanil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 4, p. 635-644, 2000.

CORTOPASSI, S. R. G. et al. Complicações da anestesia. In: FANTONI, D. T; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2002, cap. 33, p. 347-361.

CURI, P. R. Análise de medidas repetidas em experimentos biológicos. **Revista Brasileira Estatística**, São Paulo, v. 41, n. 161, p. 137-150, 1980.

DAWIDOWICZ, A. L. et al. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 93, n. 4, p. 992-997, 2000.

DAYER, P.; DESMEULES, J.; COLLART, L. Pharmacology of tramadol. **Drugs**, New York, v. 53, suppl. 2, p.18-24, 1997.

DE LA CRUZ, J. P.; CARMONA, J. A.; SANCHEZ DE LA CUESTA, F. The *in vitro* effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 87, p. 1141-6, 1998.

DELOGU, G. et al. Circulating neutrophils exhibit enhanced apoptosis associated with mitochondrial dysfunctions after surgery under general anaesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 45, n. 1, p. 87-94, 2001a.

DELOGU, G. et al. Mitochondrial perturbations and oxidant stress in lymphocytes from patients undergoing surgery and general anesthesia. **Archives of Surgery**, Baltimore, v. 136, p. 1190 -1196, 2001b.

DELOGU, G. et al. Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations. **Journal of Clinical Anesthesia**, Stoneham, v. 16, p. 189 –194, 2004.

DE WOLFF, M. H.; LEATHER, H. A.; WOUTERS, P. F. Effects of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in rats. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 83, p. 780-783, 1999.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 36, p. 181-183, 1995.

DUNDEE, J. W.; WYANT, G. M. **Anestesia Intravenosa**. 2. ed. Revinter: Rio de Janeiro, 1993. p. 159-168, 257-258, 281.

DURAK, I. et al. Isoflurane impairs antioxidant defense system in guinea pig kidney. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Toronto, v. 46, p. 979-802, 1999.

DURBIN, C. G.; WALLACE, K. K. Oxygen toxicity in the critically ill patient. **Respiratory Care**, Irving, v. 38, p. 739-750, 1993.

ELENKOV, I. J.; CHROUSOS, G. P. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. **Annals New York Academy of Sciences**, New York, v. 966, p. 290–303, 2002.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap.11, p.114-124.

FANTONI, D. T. Anestesia no cardiopata. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002a. cap. 30, p. 294-320.

FANTONI, D.T. Recuperação pós-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo : Roca, 2002b. Cap.35, p.369-378.

FERRO, P. C. **Índice biespectral e variáveis fisiológicas, em cães submetidos a diferentes doses de propofol**. 2003. 65f. Trabalho de Graduação (Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2003.

FERRO, P. C.; et al. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 35, n. 5, p.1103-1108, 2005.

FLORES, L. R.; HERNADEZ, M. C.; BAYER, B. M. Accute immunosuppressive effects of morphine: lack of involvement of pituitary and adrenal factors. **Journal of**

Pharmacology and Experimental Therapeutics, Bethesda, v. 268, p. 1129-1134, 1994.

FODALE, V. et al. Tramadol does not modify the Bispectral Index during anaesthesia with sevoflurane and remifentanil. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 95, n. 2, p. 212–215, 2005.

FODALE, V. Effect of tramadol on bispectral index during intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil. **Anaesthesia and Intensive Care**, Sydney, v. 34, n. 1, p. 36-39, 2006.

FRAGEN, R. J. **Drug Infusions in Anesthesiology**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1996. 283 p.

FREVE, E. et al. The opioid tramadol demonstrates excitatory properties of non-opioid character—a preclinical study using alfentanil as a comparison. **Der Schmerz**, Zeitschriften, v. 12, p. 19–24, 1998.

FRIDERICHS, E.; BECKER, R. Correlation of tramadol and M1 serum levels with antinociceptive activity in mice. **Archives of Pharmacology**, Berlin, n. 343, p. 9, 1991.

GARCIA-NAVARRO, C. E. K.; PACHALY, J. R. **Manual de Hematologia Veterinária**, São Paulo: Livraria Varela Ltda, 1994. 169 p.

GLEN, J. B. Animal studies of the anesthetic activity of CI 35868. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 52, n. 8, p. 731-742, 1980.

GLOWASKI, M. M.; WETMORE, L. A. Propofol: Application in veterinary sedation

and anesthesia. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Nova York, v. 14, p. 1-19, 1999.

GOLDSCHALAGER, N.; GOLDMAN, M. J. **Eletrocardiografia**: bases da interpretação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986. 235p.

GOODWIN, J. K. Eletrocardiografia. In: TILLEY, L.; GOODWIN, J. K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 39-65.

GÓRNIAC, S. L. Hipnoanalgésicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p.158-166.

GROND, S., SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. **Clinical Pharmacokinetics**, New Zealand, v. 43, n. 13, p. 879-923, 2004.

GUERRERO, P. N. H. **Influência do monitoramento do índice biespectral sobre o comportamento de variáveis cardiorrespiratórias e consumo de sevoflurano, em cães**. 2003. 65f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2003.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Transporte de oxigênio e de dióxido de carbono no sangue e em outros líquidos corporais. In: GUYTON. A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1997. cap. 48, p. 465-474.

HASKINS, S. C. Monitoring the anesthetized patient. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. cap. 1.

HOKA, S. et al. Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasocostrictive activity. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 89, n. 4, p.1495-1500, 1998.

HUTCHISSON, B.; COSSEY, S.; WHEELER, R. Basic electrocardiogram interpretation for the or nurse. **AORN Journal**, Denver, v. 69, n. 1, p. 221-239, 1999.

INADA, T. et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. **Anaesthesia**, Oxford, v. 59, p. 954–959, 2004.

JOHN, A. D.; FLEISHER, L. Electrocardiography. **International Anesthesiology Clinics**, Boston, v. 42, n. 1, p. 1-12, 2004.

KARAHALIL, B. Diazepam and propofol used as anesthetics during open-heart surgery do not cause chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. **Mutation Research**, Cambridge, v. 581, p. 181–186, 2005.

KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A. Cardiovascular effects of continuous two-hour propofol infusion in dogs. Comparision with isoflurane anesthesia. **Veterinary Surgery**, Davis, v. 22, n. 6, p. 537-543, 1993.

KUIZENGA, K.; WIERDA, J. M. K. H.; KALKMAN, C. J. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane. **British Journal of Anesthesia**, Oxford, v. 86, p. 354-360, 2001.

LITMMAN, M. P.; DROBATZ, K. L. Distúrbios hipertensivos e hipotensivos. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. São Paulo: Manole, 1997. cap. 19, p. 126-135.

LO, G.; HERRING, P.; MOLDENHAUER, C. Administration of drugs in a patient controlled analgesic device (PCA) during blood transfusion. **Transfusion**, Baltimore, v. 33, p. 27S, 1993.

LOPES, P. C. F. **Efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre o índice bispectral, parâmetros respiratórios, hemogasométricos, hemodinâmicos e ecocardiográficos em cães submetidos à anestesia com infusão contínua de propofol e mantidos em ventilação espontânea.** 169f. Tese (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2005.

LOPES, P. C. et al. Bispectral index in dogs at three intravenous infusion rates of propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 228-231, 2008.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas.** 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1999, 252p.

MATTU, A.; BRADY, W. J.; PERRON, A. D. Electrocardiographic manifestations of hypothermia. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 314-326, 2002.

McKEAGE, K.; PERRY, C. M. Propofol: a review of its use in intensive care sedations of adults. **CNS Drugs**, Pennsylvania, v. 17, n. 4, p. 235-272, 2003.

MEMIS, D. et al. Comparison of sufentanil with sufentanil plus magnesium sulphate for sedation in the intensive care unit using bispectral index. **Critical Care**, London, v. 7, n. 5, p. 123-128, 2003.

MERIN, R.G.; HOFFMAN, W. L.; KRAUS, A. L. The role of the canine spleen in cardiovascular homeostasis during halotane anesthesia. **Circulatory Shock**, New York, v. 4, p. 241-246, 1977.

MIKHEL'SON, V. A. et al. Postoperative analgesia with tramal in newborn children using the method of continuous intravenous infusion. **Anesteziology. Reanimatology**, Moskva, v. 1, p. 24-8, 2003.

MILDH, L. **Effects of opioids on ventilation and hemodynamics**. 2007. 71f. Academic Dissertation. Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine University of Helsinki, Helsinki, Finland, 2007.

MIRENDA, J.; BROYLES, G. Propofol as used for sedation in ICU. **Chest**, Northbrook, v. 108, p. 539-548, 1995.

MOENIRALAM, H. S. et al. The opiate sufentanil alters the inflammatory, endocrine, and metabolic responses to endotoxin in dogs. **American Journal of Physiology**, Baltimore, v. 275, n. 3, p. 440-7, 1998.

MOLINA, P. E. Opioids and opiates: analgesia with cardiovascular haemodynamic and immune implications in critical illness. **Journal of Internal Medicine**, v. 259, p. 138-154, 2006.

MORGAN, D. W. T.; LEGGE, K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous agent in cats and dogs. **The Veterinary Record**, London, v. 124, n. 2, p. 31-33, 1989.

MORIASKI, H. et al. Leucocytes distribution during sevoflurane anesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 80, p. 502-503, 1998.

MUIR, W. W.; GADAWSKI, J. E. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 59, n. 2, p.157-161, 1998.

NAGAOKA, E. et al. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow- despite increased serum catecholamine levels- in anesthetized rats: implications for analgesia in renal insufficiency. **Anesthesia and Analgesia**, Philadelphia, v. 94, n. 3, p. 619-625, 2002.

NAKAIGAWA, Y. et al. Effects of graded infusion rates of propofol on cardiovascular haemodynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. **British Journal of Anesthesia**, Oxford, v. 75, n. 5, p. 616-621, 1995.

NICHOLSON, A. Monitoring techniques and equipment for small animal anaesthesia. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 74, n. 2, p.114-123, 1996.

NISHIMORI, C. T. D. **Índice biespectral, variáveis intracranianas e cardiovasculares em cães anestesiados com diferentes doses de infusão de propofol, associadas ou não ao óxido nítrico**. 2006. 100f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2006.

NISHIOKA, K. The effect of non-narcotic analgesic, tramadol, on cardiac contractility in dog. **Tohoku Journal of Experimental Medicine**, Tokyo, n. 128, p. 401-402, 1979.

NOCITI, J. R. Anestesia venosa: farmacologia. In: YAMASHITA, A. M. et al. **Anestesiologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2001, p. 523-538.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. cap. 6, p. 64-81.

NUNES, N. et al. Effects of levomepromazine and different desflurane concentrations upon electrocardiographic variables in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Philadelphia. v. 31, p. 73-77, 2004.

O'BRIEN, R. T. et al. Sonographic features of drug-induced splenic congestion. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, Raleigh v. 45, n. 3, p. 225-227, 2004.

OPDYKE, D. F.; WARD, C. Spleen as an experimental model for the study of vascular capacitance. **American Journal of Physiology**, Baltimore v. 225, p.1416–1420, 1973.

PADDA, G. S.; KISHIOKA, C.; RUBIN, B. K. Propofol and methohexital have no significant effect on muçus secretion or clearance in the anesthetized dog. **Critical Care Medicine**, New Jersey, v. 29, n. 5, p. 1045-1048, 2001.

PAIN, L. et al. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after non-anesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 95, p. 915-919, 2002.

PINSK, M. R. et al. Ventricular assist by cardiac – cycle specific increases in intratoracic pressure. **Chest**, Northbrook, v. 91, p. 709, 1987.

PIRES, J. S. et al. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 5, p. 829-834, 2000.

POMPÍLIO, C. E.; CARVALHO, C. R. R. Ventilação Mecânica: Definição e Classificação. In: CARVALHO, C. R. R. **Ventilação mecânica: básico**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 125-133.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite o-desmethyl-tramadol, in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, New York, v. 31, p. 52–59, 2007.

QUANDT, J. E. et al. Cardiorespiratory and anesthetic of propofol and thiopental in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 59, n. 9, p. 1137-1143, 1998.

RADBRUCH, L.; GROND, S.; LEHMANN, K. A. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. **Drug Safety**, New Zeland, v. 15, n. 1, p. 8-29, 1996.

RAMPIL, I. J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 89, n. 4, p. 980-1002, 1998.

RENNA, M. et al. Biasing effect of the electromyogram on BIS: a controlled study during high-dose fentanyl induction. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, Dordrecht, v. 17, n. 6, p. 377-381, 2002.

ROBINSON, E. P.; SANDERSON, S. L.; MACHON, R. G. Propofol: a new sedative-hypnotic anesthetic agent. In: BONAGURA, J. D.; KIRK, R. W. **Kir's current veterinary therapy – XII Small animal practice**. 12. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 77-81.

ROSOW, C.; MANBERG, P. J. Bispectral index monitoring. **Anesthesiology Clinics of North America**, Oxford v. 2, p. 89- 107, 1998.

RUNZER, T. D. et al. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances *in vivo* red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 94, p. 89–93, 2002.

SACERDOTE, P. et al. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. **Pain**, Seattle, v. 72, p. 325-330, 1997.

SACERDOTE, P. et al. Effects of tramadol and its enantiomers on concavalin-A induced-proliferation and NK activity of mouse splenocytes: involvement of serotonin. **International Journal of Immunopharmacology**, Amsterdam v. 21, p. 727-734, 1999.

SACERDOTE, P. et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 90, p.1411–1414, 2000.

SANO, T. et al. Effects of midazolam-butorphanol, acepromazine-butorphanol and medetomidine on induction dose of propofol and their compatibility in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 65, n. 10, p.1141-1143, 2003.

SANTOS, P. S. P. et al. Efeitos eletrocardiográficos do butorfanol em cães anestesiados pelo desflurano. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 4, p. 1105-1111, 2004.

SHAFER, S. L. Advances in propofol pharmacokinetic and pharmacodynamics. **Journal of Clinical Anesthesia**, Stoneham, suppl. 1, p. 14S-21S, 1993.

SHORT, C. E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 29, p. 747-778, 1999.

SMITH, J. A. et al. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetics regimes in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 202, n. 7, p. 1111-1115, 1993.

SULOWSKA, Z. et al. Influence of opioid peptides on human neutrophil apoptosis and activation *in vitro*. **Mediators of Inflammation**, New York, v.11, p. 245–250, 2002.

SUZUKI, Y. J. et al. Structural and dynamic membrane properties of alphatocopherol and alpha-tocotrienol: implication to the molecular mechanism of their antioxidant potency. **Biochemistry**, Columbus, v. 32, p. 10692–10699, 1993.

TARKKILA, P.; TUOMINEN, M.; LINDGREN, L. Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. **European Journal of Anaesthesiology**, England, v.15, p. 64–68, 1998.

TEPPEMA, L. J., *et al.* Respiratory depression by tramadol in the cat. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.98, p.420-427, 2003.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Injetable anesthetics. In: _____. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1996. cap. 9. p. 210-240.

TILLEY, L. P. **Essential of canine and feline electrocardiography**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470 p.

TSUCHIYA, M. et al. Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.163, p. 26–31, 2001.

TSUCHIYA, M. et al. Antioxidant protection of propofol and its recycling in erythrocyte membranes, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 165, p. 54–60, 2002.

UPTON, R. N. et al. The effect of altered cerebral blood flow on the cerebral kinetics of thiopental and propofol in sheep. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 93, n. 4, p. 1085 -1094, 2000.

VAUGHAN, D. J. A. et al. Effect of tramadol on eletroencephalographic and auditory-evoked response variables during light anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 85, n. 5, p. 705-707, 2000.

VIEIRA, S. R. R.; PLOTNIK, R.; FÍALKOW, L. Monitorização da mecânica respiratória durante a ventilação mecânica. In: CARVALHO, C. R. R. **Ventilação mecânica básico**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. cap. 9, p. 215-253.

WATKINS, et al. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. **Veterinary Records**, London, v. 120, p. 326-329, 1987.

WHITWAN, J. G. et al. The effects of propofol on heart rate arterial pressure and A and C somatosympathetic reflexes in anesthetized dogs. **European Journal of Anesthesiology**, England, v. 17, n. 1, p. 57-63, 2000.

WILSON, D. V. et al. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Philadelphia. v. 31, p. 102-108, 2004.

WOLF, R.; CAMACHO, A. A.; SOUZA, R. C. A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte. v. 52, n. 6, p. 610-615, 2000.

YOKOTA, T.; UEHARA, K.; NOMOTO, Y. Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Toronto, v. 47, p. 303 - 308, 2000.

YOUSEF, H. M. et al. The effect of patient-controlled analgesia on coadministered red blood cells. **Transfusion**, Baltimore, v. 46, p. 372-376, 2006.