

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

INFUSÃO CONTÍNUA DE MORFINA OU FENTANIL,
ASSOCIADOS À LIDOCAÍNA E CETAMINA, EM CÃES
ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO

Emilio de Almeida Belmonte
Médico Veterinário

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Novembro de 2008

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

INFUSÃO CONTÍNUA DE MORFINA OU FENTANIL,
ASSOCIADOS À LIDOCAÍNA E CETAMINA, EM CÃES
ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO.

Emilio de Almeida Belmonte

Orientador: Prof. Dr. Newton Nunes

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Novembro de 2008

unesp



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE JABOTICABAL
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: INFUSÃO CONTÍNUA DE MORFINA OU FENTANIL, ASSOCIADOS
À LIDOCAÍNA E CETAMINA, EM CÃES ANESTESIADOS COM
ISOFLUORANO

AUTOR: EMILIO DE ALMEIDA BELMONTE

ORIENTADOR: Dr. NEWTON NUNES

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE em CIRURGIA
VETERINÁRIA pela Comissão Examinadora


Dr. NEWTON NUNES


Dr. JOÃO MOREIRA DA COSTA NETO


Dr. PAULO SÉRGIO PATTO DOS SANTOS

Data da realização: 04 de novembro de 2008.



Presidente da Comissão Examinadora
Dr. NEWTON NUNES

B451i Belmonte, Emilio de Almeida
Infusão contínua de morfina ou fentanil, associados à licodaina e
cetamina, em cães anestesiados com isoflurano / Emilio de Almeida
Belmonte. -- Jaboticabal, 2008
xi, 94 f. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2008

Orientador: Newton Nunes

Banca examinadora: João Moreira da Costa Neto, Paulo Sérgio
Patto dos Santos

Bibliografia

1. FLK. 2. Índice biespectral. 3. MLK. 4. opióide. I. Título. II.
Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-089.5:636.7

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

EMILIO DE ALMEIDA BELMONTE – filho de Marlene de Almeida Belmonte e Emilio Belmonte, nasceu em 29 de abril de 1979, na cidade de Campinas, estado de São Paulo. Kursou Medicina Veterinária no período de março de 2001 a dezembro de 2005, no Centro Universitário Moura Lacerda – câmpus de Ribeirão Preto. Em agosto de 2006 ingressou no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, curso de Mestrado pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp – Campus de Jaboticabal, sob orientação do professor Doutor Newton Nunes.

"O sonho que tive esta noite
Foi um exemplo de amor
Sonhei que na praia deserta
Eu caminhava com Nosso Senhor

Ao longo da praia deserta
Quis o Senhor me mostrar
Cenas por mim esquecidas
De tudo que fiz nessa vida
Ele me fez recordar

Cenas das horas felizes
Que a mesa era farta na hora da ceia
Por onde eu havia passado
Ficaram dois pares de rastros na areia

Então o Senhor me falou
Em seus belos momentos passados
Para guiar os seus passos
Eu caminhava ao seu lado

Porém minha falta de fé
Tinha que aparecer
Quando passavam as cenas
Das horas mais tristes de todo o meu ser

Então ao Senhor reclamei
Somente o meu rastro ficou
Quando eu mais precisava
Quando eu sofria e chorava
O Senhor me abandonou

Naquele instante sagrado
Ele abraçou-me dizendo assim
Usei a coroa de espinhos
Morri numa cruz e dúvidas de mim

Filho, esses rastros são meus
Ouça o que eu vou lhe dizer
Nas suas horas de angústias
Eu carregava você"

Rastros Na Areia
Poema de Mary Stevenson, 1936, musicado por Duduca e Dalvan

DEDICO

À Deus...

Sou um ser humano pleno em saúde, paz e amor...
Nada me falta, nunca...
Tenho três pais, três mães...
Tenho grandes amigos, tenho uma família completa...
Tenho uma filha linda...
Tenho tudo...

Faltam apenas palavras, para agradecer a tí...

DEDICO

Ao meu orientador Prof. Dr **NEWTON NUNES**, cuja simplicidade e a forma justa como trata as pessoas, sobrepõe de modo significativo, sua importância para a Anestesiologia veterinária:

De nada adianta a ferramenta, se não souberes manuseá-la. De nada adianta preparar a terra, se não souberes cultivar uma semente, para que ela germine de forma espontânea. Obrigado por saber oferecer a oportunidade, sempre no momento certo.

Agradecimento especial:

À Nicole Maria Zanetti e Gustavo Garkalus de Oliveira, pela ajuda no desenvolvimento desta pesquisa, pela amizade e pelos bons momentos compartilhados.

AGRADEÇO

Aos meus "Irmãos do Antro do HV"

Alexandre Brum, Alexandre Ribeiro, André Escobar, André Galvão, Andrigo, Cida, Daniel, Gustavo, João Paulo, Luciano, Luís, Marco, Roberto, Sérgio e Thiago.

Não importa quão longe estejamos uns dos outros, a força e grandeza da nossa amizade sempre nos manterá unidos. Adoro vocês !!!

OFEREÇO

Aos meus queridos tios/pais,

Laura de Almeida Bareli e Lourival Bareli

Duas pessoas que me protegem, incentivam, ajudam...

E são os melhores exemplos de como ser uma boa pessoa.

Agradecimentos

Aos amigos da Equipe de Anestesiologia: André Escobar, Daniele Amaro Pereira, Juliana Vitti Moro, Patricia Cristina Ferro Lopes, Paula Araceli Borges , Paula Ferreira da Costa, Priscila Andréa Costa dos Santos, Roberto Thiesen, Vivian Fernanda Barbosa, pela ajuda durante a pesquisa, amizade e companheirismo no atendimento do Serviço de Emergência.

Aos amigos residentes, pós-graduandos e funcionários do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, pela receptividade, auxílio e companheirismo.

À Patrícia Cristina Ferro Lopes, pela incrível disposição para ajudar durante a redação e análise estatística deste trabalho.

Aos Professores Carlos Augusto Araújo Valadão, João Moreira da Costa Neto, José Antônio Marques, e Paulo Sérgio Patto dos Santos, pelas correções e colaborações que contribuíram para a melhoria deste trabalho.

Ao curso de Pós-Graduação da FCAV/UNESP, pela oportunidade concedida.

À CAPES pela bolsa de estudos concedida.

Aos cães que, independente de sua vontade, fizeram possível esta pesquisa.

OFEREÇO

Aos meus queridos pais e à minha irmã

Marlene de Almeida Belmonte, Emílio Belmonte e Marcela de Almeida Belmonte

Vocês formaram a base, para que eu pudesse chegar até aqui...

Sempre estão no meu pensamento... Amo vocês!

PERDÃO

À minha esposa Frederica e minha filhinha Clara,

Pelas horas de ausência, em que deixo de estar com vocês, em prol da minha profissão...

*Vocês merecem muito mais do a
minha condição humana é capaz de
oferecer... Mas, ao meu máximo,
oferto-lhes cada gota de meu suor e
minha alma...*

SUMÁRIO

Página

LISTA DE TABELAS.....	xviii
LISTA DE FIGURAS.....	xx
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xxii
RESUMO.....	xxiv
SUMMARY.....	xxiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1. Levomepromazina.....	3
2.2. Propofol.....	4
2.3. Isoflurano.....	5
2.4. Morfina.....	6
2.5. Fentanil.....	8
2.6. Lidocaína.....	10
2.7. Cetamina.....	11
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	14
3.1. Animais.....	14
3.2. Protocolo Experimental.....	14
3.3. Parâmetros Relativos à Manutenção da Anestesia.....	17
3.3.1. Concentração de Isoflurano ao Final da Expiração.....	17
3.4. Parâmetros Cardiovasculares.....	18
3.4.1. Variáveis Eletrocardiográficas.....	18
3.4.2. Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM).....	18
3.5. Parâmetros relativos à Respiração.....	18

3.5.1.	Saturação da Oxihemoglobina (SpO ₂).....	18
3.5.2.	Frequência Respiratória (f)	19
3.5.3.	Pressão parcial de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (EtCO ₂) .	19
3.6.	Outros Parâmetros	19
3.6.1.	Temperatura Esofágica (T).....	19
3.6.2.	Consumo de Isoflurano (ISOmL)	19
3.6.3.	Tempo para Extubação (Te).....	20
3.7.	Método Estatístico	20
4.	RESULTADOS	22
4.1.	Parâmetros Relativos à Manutenção da Anestesia	22
4.1.1.	Concentração de isoflurano ao final da expiração (EtISO).....	22
4.2.	Parâmetros Cardiovasculares.....	23
4.2.1.	Frequência cardíaca (FC).....	23
4.2.2.	Duração da onda P (Pms)	24
4.2.3.	Amplitude da onda P (PmV)	25
4.2.4.	Intervalo entre as ondas P e R (PR).....	26
4.2.5.	Duração do complexo QRS (QRS).....	27
4.2.6.	Intervalo entre as ondas Q e T (QT).....	28
4.2.7.	Intervalo entre duas ondas R (RR)	29
4.2.8.	Amplitude da onda R (RmV).....	30
4.2.9.	Pressão arterial sistólica (PAS)	31
4.2.10.	Pressão arterial diastólica (PAD).....	32
4.2.11.	Pressão arterial média (PAM).....	33
4.3.	Parâmetros Relativos à Respiração	34

4.3.1.	Saturação da Oxihemoglobina (SpO ₂).....	34
4.3.2.	Frequência respiratória (<i>f</i>)	35
4.3.3.	Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO ₂) ...	36
4.4.	Outros Parâmetros	37
4.4.1.	Temperatura esofágica (T)	37
4.4.2.	Consumo de Isoflurano por hora (ISOmL).....	38
4.4.3.	Tempo para extubação (Te)	39
5.	DISCUSSÃO.....	40
6.	CONCLUSÕES.....	50
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

Tabela	LISTA DE TABELAS	Página
1.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de EtISO (V%), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	22
2.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de FC (batimentos/minuto), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	23
3.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Pms (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	24
4.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PmV (mV), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	25
5.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PR (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	26
6.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QRS (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	27
7.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QT (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	28
8.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de RR (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	29
9.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de RmV (mV), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	30
10.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAS (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	31
11.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAD (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e	

	mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	32
12.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAM (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	33
13.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de SpO ₂ (%), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	34
14.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de <i>f</i> (movimentos/minuto), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	35
15.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de ETCO ₂ (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	36
16.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de T (°C), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).	37
17.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de ISOmL (mL/h), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	38
18.	Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Te (minutos), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	39

Figura	LISTA DE FIGURAS	Página
1.	Diagramação temporal do delineamento experimental para avaliação paramétrica em cães anestesiados com isoflurano, em associação com infusão de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK) e mantidos em ventilação espontânea.....	17
2.	Valores médios de EtISO (V%), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	22
3.	Valores médios de FC (batimentos/minuto), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	23
4.	Valores médios de Pms (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	24
5.	Valores médios de PmV (mV), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	25
6.	Valores médios de PR (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	26
7.	Valores médios de QRS (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	27
8.	Valores médios de QT (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	28
9.	Valores médios de RR (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	29
10.	Valores médios de RmV (mV), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	30
11.	Valores médios de PAS (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com	

	isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	31
12.	Valores médios de PAD (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	32
13.	Valores médios de PAM (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	33
14.	Valores médios de SpO ₂ (%), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	34
15.	Valores médios de <i>f</i> (respirações/minuto), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	35
16.	Valores médios de ETCO ₂ (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	36
18.	Consumo médio de ISOmL (mL/hora), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	38
19.	Valores médios de Te (minutos), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

- (5-HT) – serotonina
ALT – alanina-amino-transferase
BIS – índice biespectral
BNS – batimentos de origem não sinusal
bpm – batimentos por minuto
Ca⁺⁺ - Cálcio.
CAM – concentração alveolar mínima
cv – coeficiente de variação
ECG – eletrocardiograma
EMG – eletromiografia
EtCO₂ – tensão de dióxido de carbono ao final da expiração
EtISO – Concentração de isofluorano ao final da expiração.
f – frequência respiratória
FC – frequência cardíaca
FLK – solução contendo a associação fentanila, lidocaína e cetamina
GABA – Ácido Gama-amino-butírico.
ISOmL – quantidade de isofluorano, em mililitros
IV – via intravenosa
K⁺ = Potássio.
MLK – solução contendo a associação morfina, lidocaína e cetamina
NMDA – N-metil-D-aspartato
MPA – Medicação pré-anestésica
OSH – Ováriosalpingohisterectomia
PA – pressão arterial
PaCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAD – pressão arterial diastólica
PAM – pressão arterial média
PAP – pressão arterial pulmonar
PAS – pressão arterial sistólica
P_{ms} – duração da onda P

P_{mV} – 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
 R_{mV} – amplitude da onda R
rpm – respirações por minuto
RR – intervalo entre duas ondas R
RVP – resistência vascular pulmonar
RVS – resistência vascular sistêmica
SNC – Sistema nervoso central
 SpO_2 – saturação de hemoglobina por oxigênio
T – temperatura corporal
TS – taxa de supressão
V% - Volume em porcentagem.

INFUSÃO CONTÍNUA DE MORFINA OU FENTANIL, ASSOCIADOS À LIDOCAÍNA E CETAMINA, EM CÃES ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO

RESUMO – Objetivou-se avaliar os parâmetros cardiovasculares e respiratórios, em cães anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de morfina (3,3 µg/Kg/min) ou fentanil (0,03 µg/Kg/min), associados à lidocaína (50 µg/Kg/min) e cetamina (10 µg/Kg/min). Para tal, formaram-se dois grupos de oito animais, denominados morfina-lidocaína-cetamina MLK e fentanil-lidocaína-cetamina (FLK). Os cães foram pré-tratados com levomepromazina (0,5 mg/Kg IV), induzidos à anestesia com propofol (5 mg/Kg) e mantidos com isofluorano, ajustando-se a concentração para obterem-se valores de índice biespectral (BIS) entre 55 e 65. As mensurações da frequência cardíaca (FC), duração (Ps) e amplitude (PmV) da onda P, intervalo PR, duração do complexo QRS, intervalo QT e RR, pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD), e média (PAM), concentração de isofluorano expirado (EtISO), tensão de dióxido de carbono expirado (EtCO₂), saturação de oxihemoglobina (SpO₂) frequência respiratória (*f*), tempo para extubação (Te), temperatura esofágica (T) e consumo de anestésico (ISOmL) tiveram início 30 minutos após a indução (M0), e após o início da infusão das soluções, em intervalos de 15 minutos (M15 a M75). Os dados foram submetidos à análise de perfil ($P < 0,05$) e ao Teste T ($P < 0,05$). À exceção da T (grupo FLK), não houve diferenças entre momentos para as demais variáveis. Entre grupos, EtISO (M30), FC (M0, M45, M60 e M75) e QRS (M60), ISOmL e T (M30, M45, M60 e M75), apresentaram médias do grupo MLK maiores que as do FLK. Para QT (M30 e M75), RR (M0, M60 e M75) e SpO₂ (M60), as médias do grupo MLK foram menores que as do FLK. Concluiu-se que as soluções testadas não comprometem os parâmetros avaliados e não prejudicam a monitoração da profundidade anestésica por meio do BIS.

Palavras-chave: FLK, índice biespectral, MLK, opióide.

CONTINUOUS INFUSION OF MORPHINE OR FENTANYL, COUPLED WITH LIDOCAINE AND KETAMINE, IN DOGS ANESTHETIZED WITH ISOFLURANE

SUMMARY – The aim of this study was investigate the effects over cardiovascular and respiratory system related with the continuous rate infusion of morphine (3,3mg/Kg/min) or fentanyl (0,03mg/Kg/min) associated with a solution of lidocaine (50ug/Kg/min) and ketamine (10ug/Kg/min). For such, two groups named morphine-lidocaine-ketamine (MLK) and fentanyl-lidocaine-ketamine (FLK) with eight dogs each were formed. As pre-anesthetic medication, the dogs received levomepromazine (0,5mg/Kg – IV). For induction and maintenance of anesthesia, propofol (5mg/Kg –IV) and isoflurane were used respectively. The values of bispectral index (BIS) were maintained between 55 and 65. The measurements of heart rate (HR), length (Ps) and amplitude (PmV) of the P wave, PR interval, duration of the QRS complex, QT interval and RR, systolic blood pressures (SBP), diastolic (DBP) and mean (MAP), expired concentration of isoflurane (EtISO), tension of carbon dioxide expired (ETCO₂), oxyhemoglobin saturation (SpO₂) respiratory rate (*f*), time to extubation (Te), esophageal temperature (T) and consumption of anesthetics (ISOmL) started 30 minutes after induction (M0), and after the infusion of solutions, at intervals of 15 minutes (M15 to M75). The data were submitted to analysis of profile ($P < 0.05$) and the T test ($P < 0.05$). With the exception of T (FLK group), there was no difference between moments for the other variables. Among groups, EtISO (M30), FC (M0, M45, M60 and M75) and QRS (M60), ISOmL and T (M30, M45, M60 and M75), showed means of MLK more than FLK. For QT (M30 and M75), RR (M0, M60 and M75) and SpO₂ (M60), the means of MLK were smaller than FLK. The result of this study demonstrates that booth tested solutions not alters the respiratory or cardiovascular parameters, but, the solution with fentanyl promotes temperature reduction.

Key-words: bispectral index, FLK, MLK, opioids.

1. INTRODUÇÃO

A anestesia geral inalatória é uma técnica que foi utilizada pela primeira vez em 1845, em humanos e difundiu-se rapidamente em Medicina Veterinária. Dois anos mais tarde, pela primeira vez em animais, o éter fora empregado associado ao clorofórmio. Atualmente, devido à grande evolução tecnológica, esta técnica destaca-se frente à outras, como a total intravenosa, pois permite controle preciso do plano anestésico por parte do anestesista, além de requerer mínima biotransformação, dependendo das características do agente utilizado (OLIVA, 2002).

Em contrapartida, apesar dos anestésicos inalatórios promoverem imobilidade, inconsciência e amnésia, estes agentes não bloqueiam as aferências do sistema nervoso sensitivo ao corno dorsal da medula espinhal e, portanto, a sensibilização central, pois são desprovidos de efeito analgésico (KATZ, 2001). Assim, durante o procedimento cirúrgico, frente ao estímulo doloroso constante, este grupo de neurônios sofre alterações na modulação e nocicepção, tornando-se sensibilizados ou hiperexcitados. Uma vez desencadeado este processo, torna-se mais difícil o controle da dor pós-operatória e, portanto, faz-se necessária a administração de uma quantidade maior de analgésicos, o que aumenta o risco de ocorrência dos efeitos adversos do fármaco utilizado (DOBROMYLSKYJ et al., 2001).

O bloqueio incompleto das vias sensitivas, com o uso exclusivo de anestésicos gerais, é responsável pelo aumento da intensidade da dor e do consumo de analgésicos no período pós-operatório (OLIVEIRA et al., 2004), além de acarretar alterações fisiológicas e hemodinâmicas que podem ser prejudiciais para o paciente (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002). Dessa forma, tem sido empregada, em Medicina Veterinária, a associação de fármacos com propriedades analgésicas a fim de bloquear a dor por diferentes mecanismos farmacodinâmicos, o que se denomina analgesia multimodal (MUIR III et al., 2003).

Para que tal técnica seja factível, deve-se conhecer a dinâmica fisiológica do processo algico, o qual pode ser dividido em três etapas: transdução, transmissão e integração (RAJA et al., 1999; LAMONT et al., 2000). Portanto, com a analgesia multimodal, objetiva-se bloquear as diferentes etapas deste processo (CORLETTO,

2007), por meio de sinergismo farmacológico, que favoreça a biotransformação dos fármacos utilizados e assim reduzir suas doses (MUIR III et al., 2003).

No entanto, cabe salientar que a associação farmacológica não está isenta de produzir risco ao paciente. A associação de vários fármacos pode introduzir uma variável imprevisível, que é o efeito de um agente sobre o efeito e/ou concentração dos outros. Esta interação pode resultar em efeitos inesperados, bem como ser fonte de morbidade (CORLETTO, 2007).

Portanto, diante de evidências de que a analgesia multimodal, em doses baixas, pode produzir estabilidade hemodinâmica no período trans-operatório, objetivou-se avaliar os parâmetros cardiovasculares e respiratórios, durante o procedimento de artroscopia em joelho, em cães anestesiados com isoflurano e monitorados por meio do índice biespectral, submetidos à infusão contínua de morfina ou fentanil, associada à lidocaína e cetamina.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Levomepromazina

A levomepromazina é um tranqüilizante pertencente à classe dos fenotiazínicos, fármacos de uso comum na Medicina Veterinária, sendo empregados como medicação pré-anestésica por produzirem tranqüilização, sonolência, diminuição dos reflexos motores, hipotonia muscular, ação anti-histamínica, anti-serotoninérgica e antiarritmogênica, além de potencializar agentes anestésicos gerais, tanto inalatórios como injetáveis (HALL, 1971; NUNES et al., 1999; REZENDE et al., 2000; CORTOPASSI & FANTONI, 2002).

Após a administração intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) da levomepromazina, esta se distribui rapidamente pelos tecidos, principalmente fígado, pulmões e encéfalo, sendo biotransformada no fígado e eliminada pela urina e fezes. A dose preconizada para cães, pela via intravenosa varia de 0,2 a 2,0 mg/Kg (SPINOSA & GÓRNIK, 1999).

Um dos efeitos hemodinâmicos adversos de maior importância, provocado por este fenotiazínico, é a hipotensão arterial e taquicardia reflexa (NUNES et al., 1995; CORTOPASSI & FANTONI, 2002). Além disso, é dotado de efeito termolítico (MASSONE, 2003), oriundo da depressão dos centros termorreguladores do hipotálamo e da vasodilatação periférica, o que contribui para uma maior troca de calor com o meio ambiente (HALL & CLARK, 1987; NUNES et al., 1995). Também pode provocar alterações de ritmo, como prolongamento dos intervalos PR e QT, nem sempre correlacionados à diminuição da frequência cardíaca (FC) (SELMI et al., 2002).

Com relação ao sistema respiratório, a levomepromazina promove pouca depressão, mas potencializa a capacidade depressora de outros agentes, principalmente os anestésicos gerais, diminuindo a sensibilidade dos quimiorreceptores ao dióxido de carbono (CORTOPASSI & FANTONI, 2002).

No índice biespectral (BIS), GUERRERO (2003) não registrou diferenças significativas nos valores de BIS após a administração de 1 mg/Kg dessa fenotiazina, pela via intravenosa em cães, previamente à anestesia com sevoflurano, não se correlacionando esses achados com o estado de sedação, pré-estabelecido para pacientes humanos.

2.2. Propofol

O propofol, 2,6-diisopropilfenol, é um anestésico geral não-barbitúrico utilizado exclusivamente por via intravenosa e após sua administração observa-se perda da consciência em 20 a 40 segundos. Sua depuração e distribuição são rápidas, facilitando seu uso na indução e manutenção da anestesia e possibilitando período curto de recuperação anestésica (BERNARDI et al., 2002).

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 (ZORAN et al., 1993; FRAGEN, 1996; DAWIDOWICZ, 2000). A indução da anestesia é obtida com doses entre 6 e 8 mg/Kg, em cães sem pré-tratamento e doses entre 2 e 5 mg/Kg para animais pré-tratados (THURMON et al., 1996_a).

A ação depressora desse anestésico sobre o SNC é mediada pela potencialização da transmissão GABA-érgica ao atuar nos receptores do ácido gama-amino-butírico (GABA_A), levando à inibição da transmissão sináptica e liberação de glutamato. Dessa forma, o propofol causa diminuição da taxa metabólica cerebral, pressão de perfusão cerebral e pressão intracraniana (KAWAGUCHI et al., 2005). A depressão do SNC varia de acordo com a concentração plasmática do fármaco (SHORT & BUFALARI, 1999). Com relação ao monitoramento pelo BIS, em cães submetidos à infusão contínua de propofol, o aumento na taxa de infusão determina a diminuição do BIS e eletromiografia (EMG) (LOPES et al., 2008).

No sistema respiratório, o propofol causa depressão semelhante à verificada com o tiopental. Após administração do agente pode ocorrer apnéia transitória, diminuição do volume minuto e da frequência respiratória (f) (FANTONI et al., 2002). A ausência de apnéia, durante a indução, foram atribuídos por FERRO et al. (2005) e LOPES (2005) à velocidade de administração do fármaco.

Já no sistema cardiovascular, o propofol é menos arritmogênico que o tiopental, parecendo não afetar a sensibilidade dos barorreceptores (FANTONI et al., 2002). Dessa forma, promove depressão da FC cardíaca de maneira dependente da dose, além de diminuir o fluxo sangüíneo coronariano e o consumo de oxigênio pelo

miocárdio (NAKAIGAWA et al., 1995). No entanto, FANTONI (2002) relata que tanto taquicardia quanto bradicardia podem ser verificados com esse agente.

Durante a anestesia com propofol, a redução do débito cardíaco (DC) e da pressão arterial (PA) resulta no decréscimo da pré-carga, provavelmente causada pela combinação da diminuição do tônus simpático e da vasodilatação promovida pelo efeito direto do fármaco (GOODCHILD & SERRAO, 1989).

2.3. Isoflurano

Trata-se de um anestésico volátil sintetizado em 1965 por Daltom Terrel, possuindo como características físico-químicas peso molecular de 184,5, ponto de ebulição aos 48,5 °C, pressão de vapor a 20°C de 238 mmHg e coeficiente de solubilidade sangue/gás de 1,4; cuja concentração alveolar mínima (CAM) de 1,28 V% em cães (MASSONE, 2003).

Em relação ao seu uso clínico, TOPAL et al. (2003) afirmaram que disfunções ou injúrias hepáticas subclínicas raramente ocorrem em cães anestesiados com isoflurano, sendo mais comuns quando se utiliza o halotano como anestésico. Tal fato pode ser explicado pela baixa taxa de biotransformação do fármaco, que não ultrapassa 0,17 % (HALL & CLARKE, 1987; HASKINS, 1992), embora MASSONE (2003) relate valores de 2,4 %.

O mecanismo de ação deste agente anestésico envolve a depressão do SNC, com uma tríade que promove inconsciência, amnésia e imobilidade ao estímulo nocivo, mas não analgesia (DUARTE & SARAIVA, 2005). Esta imobilidade relaciona-se com a ação do halogenado na medula espinhal, promovendo a diminuição da transmissão sináptica ascendente (SAVOLA et al., 1991) e da excitabilidade do motoneurônio espinhal ao estímulo nocivo (KING & RAMPIL, 1994; RAMPIL & KING, 1996; ZHOU et al., 1997; ZHOU et al., 1998). De forma concomitante, o isoflurano age na porção encefálica do SNC, promovendo amnésia e inconsciência, atuando principalmente na região reticular, tálamo e córtex (DUARTE & SARAIVA, 2005).

O índice biespectral demonstrou ser uma ferramenta válida para avaliação do grau de depressão do SNC causada pelos anestésicos inalatórios, como o isoflurano (BALDO, 2004; NUNES, 2007) e sevoflurano (GUERRERO, 2003). De acordo com

GUERRERO (2003), em cães pré-tratados com levomepromazina e anestesiados com sevoflurano, os valores de BIS correspondentes a um plano anestésico adequado para a realização de cirurgias ortopédicas situam-se entre 55 e 65, também obtidos por BALDO (2004), em cães submetidos a diferentes níveis de capnometria e anestesiados com isoflurano. Segundo CAMPAGNOL et al. (2007), em cães submetidos ao mesmo anestésico utilizado por BALDO (2004) e mantidos em ventilação controlada, o posicionamento frontal-temporal proporciona melhor correlação entre os valores de BIS e as mudanças na concentração de isoflurano ao final da expiração (EtISO).

Com relação às variáveis cardiovasculares, as alterações produzidas pelo isoflurano são dependentes da concentração administrada, sendo este o anestésico inalatório que provoca menor depressão do miocárdio (PADDLEFORD, 2001). Não é arritmogênico, pois não retarda a condução de impulsos pelo feixe de His-Purkinje (PADDLEFORD, 2001), também não sensibiliza o miocárdio às catecolaminas (TUCKER et al., 1974; MASSONE, 2003).

Em concentrações ideais (até 2 CAM), tende a preservar o DC, uma vez que a diminuição do volume sistólico é compensada pelo aumento da FC (OMOIGUI, 1998), que pode atingir até 20% em relação aos valores basais (AMARAL, 1996).

A ventilação do paciente é alterada de forma mais intensa pelo isoflurano do que pelo halotano. O primeiro promove diminuição do volume-minuto e aumento dos níveis de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), no entanto, promove broncodilatação mais evidente que o halotano (OLIVA, 2002).

A associação de fármacos como fenotiazínicos, opióides, dissociativos ou mesmo anestésicos locais podem contribuir para a diminuição da CAM do isoflurano, potencializando seus efeitos e diminuindo seu requerimento e efeitos adversos sobre os diversos sistemas orgânicos (REZENDE et al., 2002; GREMIÃO et al., 2003; BOSCAN et al., 2005; DOHERTY et al., 2007; PYPENDOP et al., 2007).

2.4. Morfina

A morfina é o protótipo dos analgésicos opióides e correlatos, com a qual todos os outros fármacos desta classe são comparados (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002). Seus efeitos são atribuídos à sua ligação reversível com receptores neuronais

pré e pós-sinápticos localizados na camada superficial (substância gelatinosa) do corno dorsal da medula espinhal, promovendo a alteração da nocicepção e da percepção da dor (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002; VALADÃO et al., 2002).

Este opiáceo atua por meio de sua ligação aos receptores do tipo μ (μ), classificados ainda nos subtipos μ_1 e μ_2 , que estão distribuídos ao longo de toda a medula espinhal (VALADÃO et al., 2002). Desta forma, a morfina atua no mesencéfalo e medula, ativando as vias nociceptivas descendentes, que modulam a nocicepção, e no sistema límbico, alterando os componentes emocionais da dor. Além disso, induz a uma elevação rápida na síntese de serotonina (5-HT), a qual está relacionada ao efeito analgésico (THURMON et al., 1996_b).

A analgesia produzida por este fármaco, na dose de 0,1 a 0,2 mg/Kg, pela via parenteral, perdura por 3 a 4 horas (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002) e por 2 a 6 horas, quando administrado por via intramuscular (HELLYER & GAYNOR, 1998). Quando utilizada em infusão contínua (3,3 μ g/Kg/min), a morfina possibilita reduzir em até 48% a EtISO de cães (MUIR III et al., 2003), valor semelhante ao obtido (50 %) após *bolus* de 2 mg/Kg IV (STEFFEY et al., 1994).

A redução da EtISO observada por MUIR III et al. (2003), com a infusão contínua da morfina, sem *bolus* inicial, foi acompanhada pelo aumento dos valores de BIS (de 61 ± 11 para 76 ± 12), o qual foi atribuído a analgesia e a diminuição da EtISO necessária para a manutenção do plano anestésico.

Os opióides primariamente agonistas como a morfina, deprimem a respiração por um efeito direto nos centros respiratórios do tronco cerebral, os quais têm sua capacidade de resposta ao dióxido de carbono reduzida. Isto se deve, provavelmente, a uma farta distribuição de receptores μ nas regiões bulbares. Essa depressão resulta no decréscimo do volume minuto respiratório e aumento na tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO₂) (THURMON et al., 1996_b).

Como a meperidina, a morfina pode causar liberação de histamina, provavelmente devido à sua ligação com mastócitos, induzindo degranulação não-citotóxica, porém, o mecanismo pelo qual isso ocorre ainda é obscuro (VEIEN et al., 2000). A liberação de histamina contribui para a hipotensão, taquicardia, broncoconstrição, colapso cardiovascular e prurido no período pós-operatório

(SHEPHERD, 2003), sendo estes efeitos minimizados ou evitados caso a administração seja feita por via intramuscular ou subcutânea (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002).

Neste aspecto, GUEDES et al. (2006) não registraram liberação de histamina de forma significativa, em cães despertos recebendo infusão contínua de morfina (0,17 mg/Kg/h) após *bolus* de 0,3 mg/Kg. No entanto, esses autores observaram efeitos adversos como vocalização, êmese, disforia e excitação, indicando o uso desse fármaco com cautela em cães.

Quando administrada em cães, tanto por via intravenosa (2 µg/Kg/min), como por via intramuscular (1mg/Kg), a morfina determinou redução importante da FC, temperatura retal e concentrações séricas de sódio e potássio (LUCAS et al., 2001). No entanto, em cães anestesiados com isofluorano, MUIR III et al. (2003), empregando a morfina (3,3 µg/Kg/min) somente, ou associada à lidocaína (50 µg/Kg/min) e à cetamina (10 µg/Kg/min), registraram diminuição da FC, em relação aos valores obtidos no grupo de cães que recebera somente isofluorano (de 104 ± 22 bpm para 84 ± 16 bpm) ou naquele grupo que recebeu a associação MLK. Apesar da diferença estatística, a alteração não foi considerada bradicardia, concluindo que a baixa taxa empregada contribuiu para minimizar os efeitos adversos promovidos pelo opióide ou pela associação.

2.5. Fentanil

O citrato de fentanil é um opióide, derivado sintético da morfina, agonista de receptores opióides do tipo μ (BODNAR & KLEIN, 2004), com potência analgésica cerca de 100 vezes maior que a da morfina (BRANSON & GROSS, 2001). Quando administrado pela via intravenosa, seus efeitos têm início em 1 a 5 minutos (NIEMEGEERS et al., 1976; BOVILL et al., 1984; THURMON et al., 1996_b) apresentando pico de efeito entre 3 e 5 minutos e meia-vida plasmática de cerca de 45 minutos. Este fármaco possui propriedades lipofílicas, atingindo rapidamente o SNC e sua meia-vida de eliminação é de 3 a 12 horas, sendo biotransformado no fígado e eliminado pelos rins (PASERO, 2005).

O fentanil é muito eficiente no tratamento de dores crônicas ou agudas (PASERO, 2005). A dose bolus empregada em cães varia de 2 a 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ e, em infusão contínua, pode variar de 0,1 a 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$. Seus efeitos podem ser antagonizados pela naloxona (VALADÃO et al., 1982; KOIZUMI et al., 1998; CAFIERO & MASTRONARDI, 2000; MASSONE, 2003).

Em associação com halogenados, como o isofluorano, em cães, o fentanil, na taxa de 0,2 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, possibilita reduzir em até 42 % a CAM do anestésico sem causar instabilidade cardiovascular (GREMIÃO et al., 2003), mas pode produzir depressão respiratória, devido à inibição dos neurônios do bulbo respiratório, alterando o volume corrente (BODNAR & KLEIN, 2004). Apesar de seu curto período de ação, apnéia ocasional pode ocorrer durante a recuperação, devido à redistribuição do fármaco presente no tecido adiposo (THURMON et al., 1996_b). MANZKE et al. (2003) relataram que a estimulação dos receptores de 5-HT revertem a depressão respiratória causada pelo fentanil, sem interferir no seu efeito analgésico, sugerindo que os receptores opióides- μ não estejam diretamente relacionados à depressão dessa função. A severidade desses efeitos está relacionada à concentração plasmática do fármaco e sua velocidade de administração, particularmente, pela via intravenosa (PASERO, 2005).

Sobre o sistema cardiovascular, o fentanil produz redução da FC (BOVILL et al., 1984), além de propiciar o aparecimento de arritmias em consequência do aumento da atividade vagal, como bloqueios atrioventriculares de 2º grau, contrações ventriculares e supraventriculares características de ritmo de escape (De HERT, 1991; HENDRIX et al., 1995; ROSS et al., 1998). Contudo, a administração prévia de sulfato de atropina, por via subcutânea, na dose de 0,044mg/Kg, pode evitar estes efeitos (MASSONE, 2003). Este opióide exerce pouca ação sobre a PA (THURMON et al., 1996_b), mesmo quando associado ao propofol em procedimentos cirúrgicos (KADOI et al., 2005).

Em cães anestesiados com propofol ou isofluorano, há boa correlação entre as alterações nos valores de BIS e a probabilidade de resposta à incisão de pele. Entretanto, quando analgésicos opióides são utilizados em adição aos anestésicos, previamente ao estímulo, esta correlação torna-se menos significativa (SEBEL et al., 1997). Em contrapartida, CONCEIÇÃO (2006) associou ao propofol fentanil ou

sufentanil, durante procedimento cirúrgico em cadelas, concluindo que estes opióides, nas doses de 0,5 µg/Kg/min e 0,1µg/Kg/min, respectivamente, não prejudicam a avaliação do índice biespectral.

2.6. Lidocaína

A lidocaína (α -dietil-aminoaceto-2,6-xilidina) está disponível sob a forma de cloridrato, hidrossolúvel e, quando utilizada em anestesia local, tem potência e duração moderadas e alto poder de penetração (MASSONE, 2003). Foi o primeiro anestésico local ligado a uma amida usado clinicamente, sendo descoberto por Lofgren em 1943 e introduzido na rotina clínica em 1948 (BROWN, 1999).

Este anestésico local atua na face interna do canal de sódio, evitando a propagação do potencial de ação pelo axônio, causando sua estabilização no estado de repouso (SKARDA & TRANQUILLI, 2007). É biotransformado no fígado, por N-desalquilação e não por clivagem da ligação amida. Nesse processo são gerados dois metabólitos, um dos quais (monoetilglicenixilidina) é ativo farmacologicamente (RANG et al., 2001), sendo que cerca de 10 a 20% deles são excretados via urina e parte pela bile (THURMON et al., 1999).

Além do amplo uso em anestésias loco-regionais, este fármaco ainda tem propriedades analgésicas quando administrado por via intravenosa, sendo utilizado para obtenção de analgesia suplementar, durante a anestesia geral (WU et al., 2002). De acordo com KOPPERT et al. (2000), a lidocaína em baixas doses é capaz de suprimir a sensibilização central e a hiperalgesia em humanos.

Em cães anestesiados com halogenados, esta amida da xilidina tem sido utilizada em doses baixas e infusão contínua, para anti-nocicepção como adjuvante na analgesia multimodal associada com cetamina (10 µg/Kg/min) e morfina (3,3 µg/Kg/min) (MUIR III et al., 2003). A associação da lidocaína (50 µg/Kg/min) a estes outros fármacos promove sinergismo entre eles, proporcionando efeito analgésico importante, sem, no entanto, produzir alterações hemodinâmicas significativas (WOOLF & CHONG, 1993; MUIR III et al., 2003).

Em cães a lidocaína favoreceu a diminuição da CAM do isoflurano em 29 %, sem alterar a FC ou a pressão arterial média (PAM), bem como aumentou os valores de

BIS para 65 ± 13 , em relação aos valores obtidos somente com o uso do halogenado (61 ± 11). Em relação à associação de morfina, lidocaína e cetamina (MLK), houve diminuição da FC (104 ± 22 bpm para 84 ± 17 bpm), estabilidade da PAM e do BIS (MUIR III et al. 2003).

Segundo VALVERDE et al. (2004), cães anestesiados com isoflurano, que receberam infusão contínua de lidocaína, nas taxas de 50 e 200 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, registraram diminuição de 18,7 e 43,3 %, respectivamente, no requerimento do agente halogenado para manutenção do plano anestésico. Já com o agente sevoflurano, a lidocaína (100 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) associada à cetamina (50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) diminuem a CAM do anestésico em 62,8 % (WILSON et al., 2008). No entanto, as taxas utilizadas por estes pesquisadores são maiores que aquelas empregadas por KOPPERT et al. (2000), em humanos, ou MUIR III et al. (2003), em cães.

Além da propriedade analgésica, a lidocaína vem sendo utilizada de maneira eficaz como antiarrítmico, como descrito por HARRISSON et al. (1963). Segundo LIE et al. (1974), este fármaco é útil na terapia intravenosa imediata das arritmias ventriculares, pois quando foi administrada a pacientes com suspeita de infarto do miocárdio, a incidência de fibrilação ventricular diminuiu. THOMPSON & BALSER (2004) relataram que a lidocaína desacelera a condução do miocárdio e prolonga a duração da onda P, influenciando, portanto, na despolarização atrial.

Em concentrações plasmáticas terapêuticas, este fármaco quase não interfere na frequência sinusal, condução atrioventricular, duração do potencial de ação ou refratariedade das células cardíacas normais, porém, suprime significativamente o automatismo, velocidade de condução e prolonga a refratariedade das células cardíacas isquêmicas ou enfermas (LUNNEY & ETTINGER, 1995; MUIR et al., 1999). A depressão miocárdica causada pela lidocaína somente adquire importância quando são utilizadas doses altas ou a frequência cardíaca alcança valores acima de 150 a 200 batimentos por minuto (CORTOPASSI et al., 2002).

2.7. Cetamina

A cetamina [2-(o-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona] foi sintetizada em 1963 em substituição à fenciclidina (VALADÃO, 2002), sendo utilizada clinicamente

tanto na forma racêmica, com os enantiômeros levo-rotatório (S+) ou dextro-rotatório (R-), como na forma pura (FANTONI et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2004).

A biotransformação da cetamina é realizada por enzimas microsossomais hepáticas, por meio da N-desmetilação, originando a norcetamina, que é subsequente hidroxilada em hidroxinorcetamina. Ambos os compostos gerados são conjugados a derivados glicuronídeos hidrossolúveis e finalmente excretados na urina (PADDLEFORD, 2001).

Possui atividade dopaminérgica, determinando estado cataleptóide e analgesia seletiva, explicada pela teoria da afinidade da cetamina pelos receptores opiáceos (SMITH et al., 1980), com efeitos característicos nos receptores somáticos (SHORT, 1987).

Este anestésico dissociativo atua sobre uma variedade de receptores, incluindo nicotínicos (SCHELLER et al., 1996), muscarínicos (HUSTVEIT et al., 1995) e, dentre os opióides, μ , Δ (delta) e κ (kappa) (SMITH et al., 1980; FINCK & NGAI et al., 1982; HUSTVEIT et al., 1995). Além disso, a cetamina age sobre os canais de sódio do sistema nervoso central e periférico (SCHELLER et al., 1996), os canais monoaminérgicos e os de cálcio voltagem-dependentes (HIROTA & LAMBERT, 1996), além de bloquear de forma não competitiva os receptores NMDA, sendo que quanto menor a dose, maior sua afinidade por esses receptores (SMITH et al., 1981; PEKOE & SMITH, 1982; EIDE et al., 1998; SUZUKI et al., 1999).

Em humanos e cães, a infusão contínua em taxas baixas de cetamina, definida como aquelas abaixo de 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ (SCHMID et al., 1999; WAGNER et al., 2002), quando utilizada previamente ao estímulo cirúrgico, é capaz de bloquear receptores NMDA de forma efetiva sem, no entanto, produzir efeito dissociativo (MUIR III et al., 2003).

Ao contrário dos vários agentes anestésicos injetáveis, a cetamina tem efeito estimulante sobre a atividade cardiovascular, proporcionando aumento da FC, PA e resistência vascular sistêmica (RVS), além da pressão arterial pulmonar (PAP) e resistência vascular pulmonar (RVP) (REICH & SILVAY, 1989). A frequência cardíaca e a pressão arterial aumentam como resultado da estimulação direta do SNC, que ocasiona o aumento do influxo simpático (LIN, 2007). Mesmo utilizada em doses baixas

(10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) durante a anestesia com isofluorano em cães, a cetamina promoveu aumento significativo da FC (126 ± 12 bpm) em relação aos valores registrados previamente ao início da infusão do fármaco (104 ± 22 bpm), sem, no entanto, alterar a PAM (MUIR III et al., 2003).

Sobre a dinâmica respiratória, a cetamina determina depressão moderada, embora progressiva e concomitante ao aumento da dose administrada. Neste aspecto, o fármaco é similar aos opiáceos, reforçando a hipótese de sua possível interação com receptores próprios destes agentes (BOURKE et al., 1987). Segundo BOOTH (1992), este é o agente anestésico que menos induz à depressão respiratória.

De acordo com MORIOKA et al. (1997), a cetamina produz um efeito paradoxal sobre o BIS, aumentando o seu valor, quando o paciente na realidade encontra-se sob pleno efeito anestésico. No entanto, MUIR III et al. (2003) concluíram que taxas de infusão baixas (10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$.) não prejudicam o monitoramento da anestesia com isofluorano em cães por meio do BIS, bem como não produzem efeito dissociativo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi submetida à Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Jaboticabal, sendo aprovada sob o protocolo 14538.

3.1. Animais

Foram utilizados dezesseis cães adultos clinicamente saudáveis, com peso entre 15,2 Kg e 24,7 Kg, sem raça definida, machos ou fêmeas, evitando-se as prenhes ou em lactação. Estes animais foram encaminhados ao Serviço de Anestesia em Pequenos Animais do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, para realização de procedimento anestésico para avaliação da articulação do joelho, por meio de artroscopia. Tal procedimento cirúrgico, com duração média de 45 minutos, objetivava a avaliação de condições de prótese introduzida há seis meses, para substituir o ligamento cruzado cranial rompido. Para tanto, foram selecionados somente os pacientes considerados hígidos, após a realização de exames clínico-físicos e laboratoriais, dentre os quais hemograma e mensuração da concentração sérica de alanina-amino-transferase (ALT) e creatinina, além de eletrocardiograma para descartar problemas relacionados à condução cardíaca. Distribuíram-se aleatoriamente os cães em dois grupos de oito animais (quatro machos e quatro fêmeas), os quais compuseram dois grupos denominados MLK (peso médio de $20,8 \pm 3,6$ Kg) e FLK (peso médio de $18,7 \pm 2,7$ Kg).

3.2. Protocolo Experimental

Previamente à anestesia, submeteram-se os pacientes a jejum alimentar de oito horas e hídrico de duas horas. Para o monitoramento pelo BIS, foram realizadas tricotomias, nas regiões frontal e zigomática da cabeça seguida pela limpeza dessas

regiões com álcool e, em seguida, éter. Os eletrodos¹ do monitor de BIS² foram posicionados conforme descrito por GUERRERO & NUNES (2003), sendo que, após sua fixação, verificaram-se a validade e impedância destes, permitindo-se o valor máximo de 7,5 K Ω .

Também realizou-se tricotomia na região cutânea sobre a artéria metatársica contralateral ao membro operado. Ato contínuo, os animais foram pré-tratados com levomepromazina³ (0,5 mg/Kg), administrada por via intravenosa, após cateterização⁴ da veia cefálica esquerda. Decorridos 10 minutos da aplicação do fármaco, os cães foram induzidos à anestesia geral com propofol⁵ na dose 5 mg/Kg e, em seguida, efetuou-se a intubação orotraqueal com sonda de Magill de diâmetro adequado ao porte do animal. Simultaneamente, iniciou-se o fornecimento de isoflurano⁶, diluído em 100% de oxigênio e fluxo de 30 mL/Kg/min, por meio de vaporizador universal⁷, em circuito anestésico⁸ com reinalação parcial de gases. Os pacientes foram mantidos em ventilação espontânea.

A concentração do isoflurano ao final da expiração, em V% (EtISO), foi ajustada entre os momentos de colheita dos dados, de forma a obterem-se valores de BIS médio entre 55 e 65, durante todo o período de anestesia, aceitando-se apenas aqueles que tivessem registro de qualidade de sinal (QS) acima de 90, eletromiografia (EMG) abaixo de 30 e taxa de supressão (TS) de 0. Para a mensuração da EtISO, utilizou-se analisador de gases⁹, cujo sensor foi acoplado na extremidade da sonda orotraqueal, conectada ao equipamento de anestesia.

Em seguida posicionaram-se os pacientes em decúbito dorsal sobre colchão térmico ativo¹⁰, acomodado em uma calha cirúrgica apropriada ao porte do animal, permanecendo assim até o final do período experimental. Ato contínuo, cateterizou-se a

1 BIS Sensor – Aspect Medical Systems, Inc. Natick, MA, EUA – (Processo FAPESP 02/04625-0).

2 A – 2000 XP Bispectral Index Monitor Systems, Inc. Natick, MA, EUA – (Processo FAPESP 02/4625-0).

3 Neozine® – Levomepromazina, 5 mg/mL – Cristália – Itapira - SP.

4 Cateter BD Angiocath® 22 G – Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora, MG.

5 Propovan® – Propofol – Cristália – Itapira - SP.

6 Isoforine – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda – Itapira, SP.

7 Vaporizador Universal com câmara graduada para 100 mL - KENTARO TAKAOKA Indústria e Comércio Ltda.

8 Filtro Valvular 3300 - KENTARO TAKAOKA – Mod. KT10 – série Nissei – KENTARO TAKAOKA Indústria e Comércio Ltda.

9 DIXTAL – mod. DX2010 – Módulo analisador de gases – Manaus, AM, Brasil. – Processo FAPESP 96/02877-0

10 GAYMAR – mod. Tp-500 – Londres, Inglaterra – Processo FAPESP 98/03153-0.

artéria metatársica do membro contralateral àquele sob cirurgia, por punção transcutânea, conectando-se o cateter¹¹ ao transdutor de pressão do aparelho¹² para mensuração da pressão arterial. Decorridos 30 minutos, após a indução da anestésica, iniciou-se a infusão das soluções propostas para cada grupo.

Para o grupo, MLK preparou-se uma solução com 10 mg de morfina¹³, 150 mg de lidocaína¹⁴ e 30 mg de cetamina¹⁵, em 500 mL de solução de NaCl a 0,9 %. Para o grupo FLK foi preparada solução semelhante, substituindo-se a morfina por 0,1 mg de fentanil¹⁶.

Para ambos os grupos empregou-se taxa de infusão de 10 mL/Kg/h, de modo a administrar-se 3,3 µg/Kg/min de morfina ou 0,03 µg/Kg/min de fentanil, associados a 50 µg/Kg/min de lidocaína e 10 µg/Kg/min de cetamina.

Após um tempo mínimo de 20 minutos do início da infusão das soluções, a equipe cirúrgica iniciou a fixação dos panos de campo com pinças Bakaus, bem como o acesso cirúrgico, a introdução da cânula do artroscópio e demais procedimentos inerentes à técnica de artroscopia.

As observações das variáveis de interesse tiveram início 30 minutos após a indução da anestesia (M0) e, após o início da infusão nos grupos MLK ou FLK, as demais mensurações foram efetuadas em intervalos de 15 minutos, M15, M30, M45, M60 e M75, respectivamente. Adicionalmente, foi registrado o momento exato do acesso cirúrgico, para efeito de comparação entre os momentos. A Figura 1, à seguir, ilustra os momentos próprios de observação dos dados.

11 Cateter BD Angiocath® 22 G – Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora, MG.

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

13 Dimorf – Sulfato de morfina (10 mg/mL) – Cristália – Itapira - SP

14 Xylestesin – Cloridrato de lidocaína 2% - Cristália – Itapira - SP

15 Cetamin – Cloridrato de ketamina 10% – Cristália – Itapira - SP

16 Fentanest – Citrato de fentanila (50 µg/mL)– Cristália – Itapira - SP

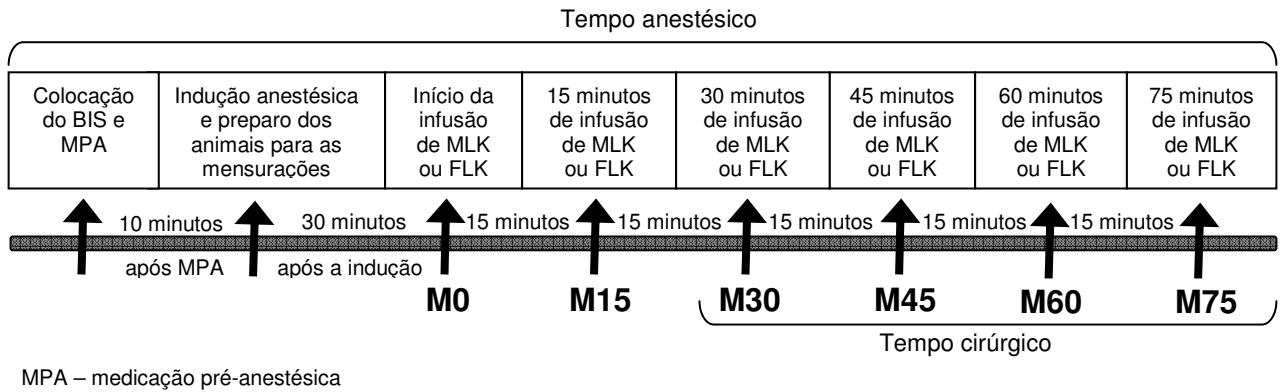


Figura 1. Diagramação temporal do delineamento experimental para avaliação paramétrica em cães anestesiados com isoflurano, em associação com infusão de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK) e mantidos em ventilação espontânea.

A fim de padronizar todos os procedimentos envolvidos, a equipe de profissionais envolvidos, composta de anestesista, cirurgião e auxiliar foi formada sempre pelos mesmos indivíduos.

As variáveis de interesse foram as que seguem:

3.3. Parâmetros Relativos à Manutenção da Anestesia

3.3.1. Concentração de Isoflurano ao Final da Expiração

O parâmetro foi registrado, em V%, por meio de monitor multiparamétrico com módulo analisador de gases¹⁷, através de dispositivo tipo “sidestream”, conectado entre a sonda orotraqueal e o equipamento de anestesia.

17 DIXTAL – mod. DX – 2010 LCD – Módulo de analisador de gases - Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 02/04625-0).

3.4. Parâmetros Cardiovasculares

3.4.1. Variáveis Eletrocardiográficas

Para o monitoramento, utilizou-se eletrocardiógrafo computadorizado¹⁸, com o qual se avaliou continuamente na derivação bipolar II (DII), o traçado eletrocardiográfico. Atentou-se para as características do ritmo cardíaco e a frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), foi obtida calculando-se o intervalo de tempo constituído entre dois intervalos entre ondas R consecutivos, em milisegundos (mseg). Registrou-se a duração (mseg) e amplitude (em milivolts) 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).

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

Registrou-se por leitura direta, em mmHg, em monitor multiparamétrico¹⁹ cujo transdutor foi conectado ao cateter introduzido na artéria metatársica.

3.5. Parâmetros relativos à Respiração

3.5.1. Saturação da Oxihemoglobina (SpO₂)

Esta variável foi mensurada em %, por leitura direta em monitor multiparamétrico²⁰, sendo o conjunto emissor/sensor posicionado na língua dos cães.

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

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

20 Oxímetro de pulso DIXTAL – mod. DX – 2010 LCD – Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 02/04625-0).

3.5.2.Freqüência Respiratória (f)

O parâmetro foi obtido, em respirações/minuto, pelo emprego de monitor multiparamétrico²¹, com sensor tipo “sidestream”, conectado entre a sonda orotraqueal e o equipamento de anestesia.

3.5.3.Pressão parcial de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (EtCO₂)

Mensurou-se em mmHg, por leitura direta em monitor multiparamétrico²², empregando-se os mesmos acessórios, com posicionamento idêntico ao descrito para obtenção da variável f .

3.6. Outros Parâmetros

3.6.1.Temperatura Esofágica (T).

Este parâmetro foi registrado em graus Celsius (°C), por meio de termômetro esofágico digital²³, posicionado no esôfago do animal, à altura do coração.

3.6.2.Consumo de Isoflorano (ISOmL)

Verificou-se o consumo de isoflurano em mL por hora, calculando-se a diferença entre a quantidade inicial, predefinida como 50 mL, e a quantidade final de agente halogenado, observando-se a escala graduada do vaporizador universal. A diferença observada foi dividida pelo tempo (minutos) de fornecimento do agente, multiplicando-se o resultado por 60.

21 DIXTAL – mod. DX – 2010 LCD – Módulo de analisador de gases - Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 02/04625-0).

22 DIXTAL – mod. DX – 2010 LCD – Módulo de analisador de gases - Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 02/04625-0).

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

3.6.3. Tempo para Extubação (Te)

Registraram-se os minutos transcorridos entre a interrupção do fornecimento de isoflurano, ao término do procedimento cirúrgico e a rejeição espontânea da sonda orotraqueal pelo paciente.

De forma complementar, foram registrados o tempo médio de duração do procedimento cirúrgico e o transcorrido entre o início das infusões e o acesso cirúrgico, bem como o peso médio dos animais.

3.7. Método Estatístico

Para melhor visualização dos dados, os resultados apresentados nos gráficos foram plotados considerando a média aritmética das variáveis numéricas. Os valores médios e os desvios padrão estão apresentados em forma tabular. As médias foram aproximadas segundo regra matemática tradicional.

As variáveis relativas à tempos, consumo de anestésico e peso corporal, foram submetidas à análise estatística²⁴, empregando-se o teste T, considerando-se $p < 0,05$. Para as demais variáveis, empregou-se a Análise de Perfil (CURI, 1980; MORRISON, 1967) 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, efeito de grupo em cada momento e efeito de momento 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).

²⁴ Sigma Stat for Windows ® - versão 3.0.1- SPSS Inc. – Chicago – Illinois, EUA.

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

4.1. Parâmetros Relativos à Manutenção da Anestesia

4.1.1. Concentração de isofluorano ao final da expiração (EtISO)

A análise estatística demonstrou que a EtISO apresentou perfis similares e iguais, sem diferenças entre momentos. No entanto, as médias do grupo MLK foram maiores que as do FLK em M30, constatando-se redução de 26% na concentração expirada. (Tab. 1 e Fig. 2).

Tabela 1. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de EtISO (V%), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupos	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	1,6 ± 0,4		1,4 ± 0,3		1,5 ± 0,2 ^A		1,5 ± 0,3		1,4 ± 0,3		1,4 ± 0,3	
FLK	1,6 ± 0,4		1,3 ± 0,4		1,2 ± 0,2 ^B		1,2 ± 0,2		1,2 ± 0,3		1,2 ± 0,2	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

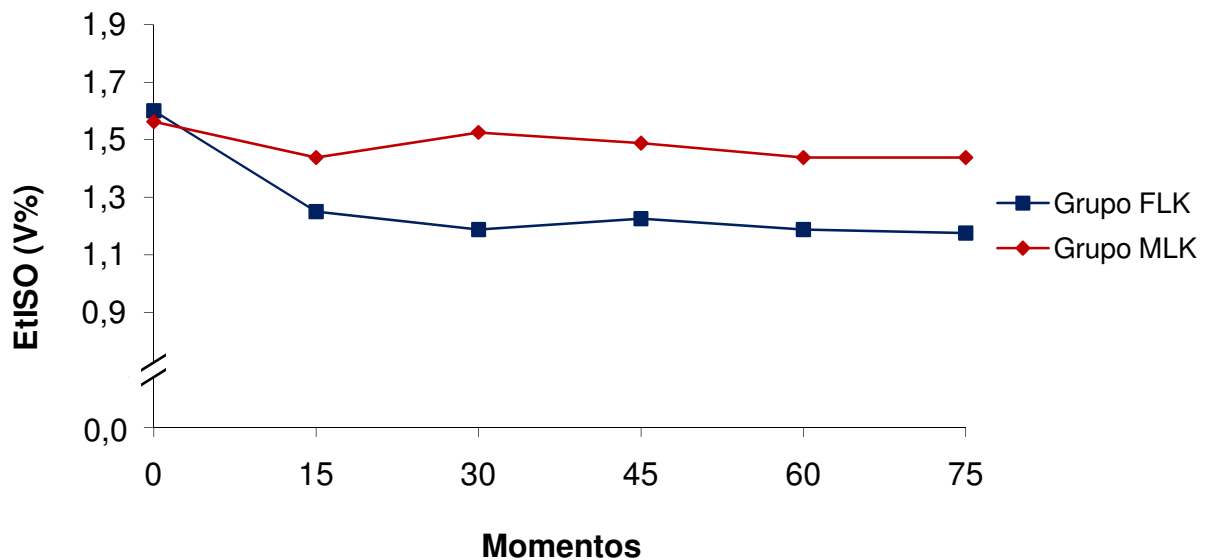


Figura 2. Valores médios de EtISO (V%), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.2. Parâmetros Cardiovasculares

Na análise eletrocardiográfica, não foram constatadas a ocorrência de figuras anormais ou dignas de nota, como arritmias ou extra-sístoles.

4.2.1. Freqüência cardíaca (FC)

A FC apresentou perfis similares ente os grupos. No entanto, a comparação entre os grupos revelou diferenças significativas em M0, M45, M60 e M75, com MLK apresentando médias maiores que FLK. A análise de cada grupo isoladamente não revelou diferenças significativas entre os momentos (Tab. 2 e Fig. 3).

Tabela 2. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de FC (batimentos/minuto), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupos	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	109 ± 9 ^A		99 ± 10		100 ± 9		105 ± 7 ^A		108 ± 13 ^A		112 ± 13 ^A	
FLK	90 ± 14 ^B		88 ± 16		93 ± 15		91 ± 15 ^B		91 ± 12 ^B		96 ± 11 ^B	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

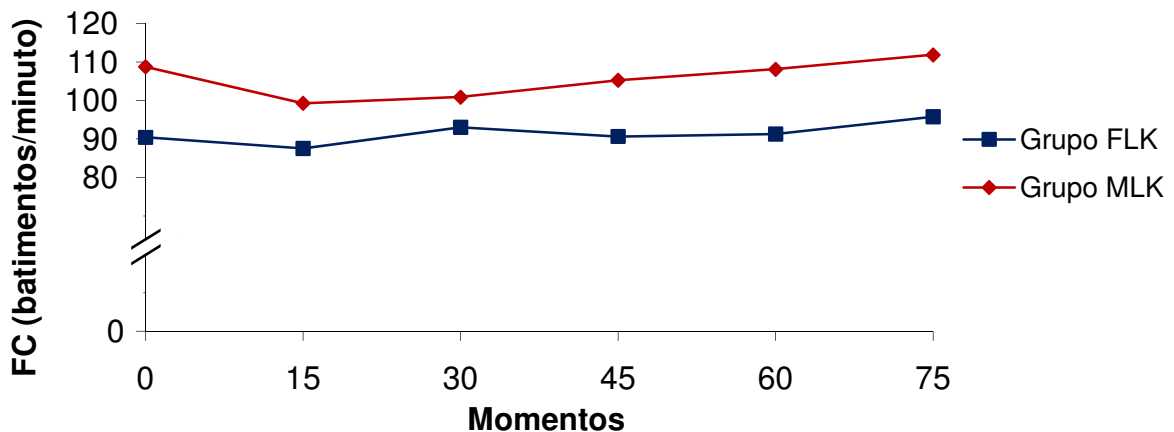


Figura 3. Valores médios de FC (batimentos/minuto), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.2.2. Duração da onda P (Pms)

A análise estatística não revelou diferenças significativas entre grupos ou momentos para o parâmetro Pms, sendo os perfis similares e iguais (Tab. 3 e Fig. 4).

Tabela 3. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Pms (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupos	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	53 ± 7		55 ± 9		60 ± 10		59 ± 10		60 ± 8		60 ± 12	
FLK	51 ± 6		56 ± 9		57 ± 10		58 ± 7		57 ± 9		56 ± 9	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.
Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

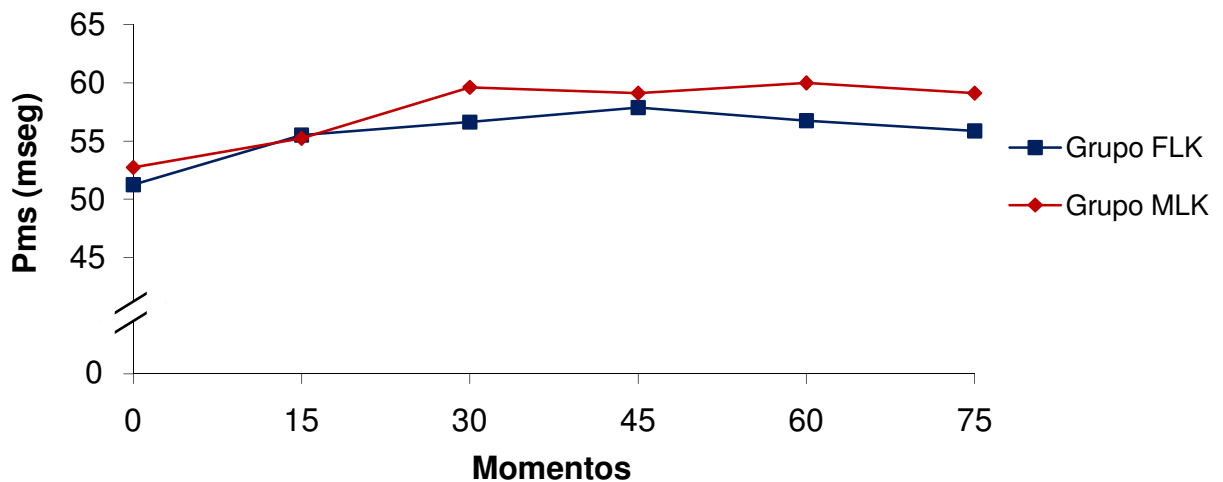


Figura 4. Valores médios de Pms (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.2.3. Amplitude da onda P (PmV)

Para PmV, não houve diferenças estatísticas entre os grupos ou momentos. Os grupos apresentaram perfis similares e iguais (Tab. 4 e Fig. 5).

Tabela 4. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PmV (mV), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupos	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	0,23 ± 0,05		0,24 ± 0,07		0,24 ± 0,05		0,25 ± 0,06		0,24 ± 0,07		0,24 ± 0,07	
FLK	0,24 ± 0,05		0,24 ± 0,07		0,25 ± 0,06		0,27 ± 0,06		0,24 ± 0,07		0,23 ± 0,09	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

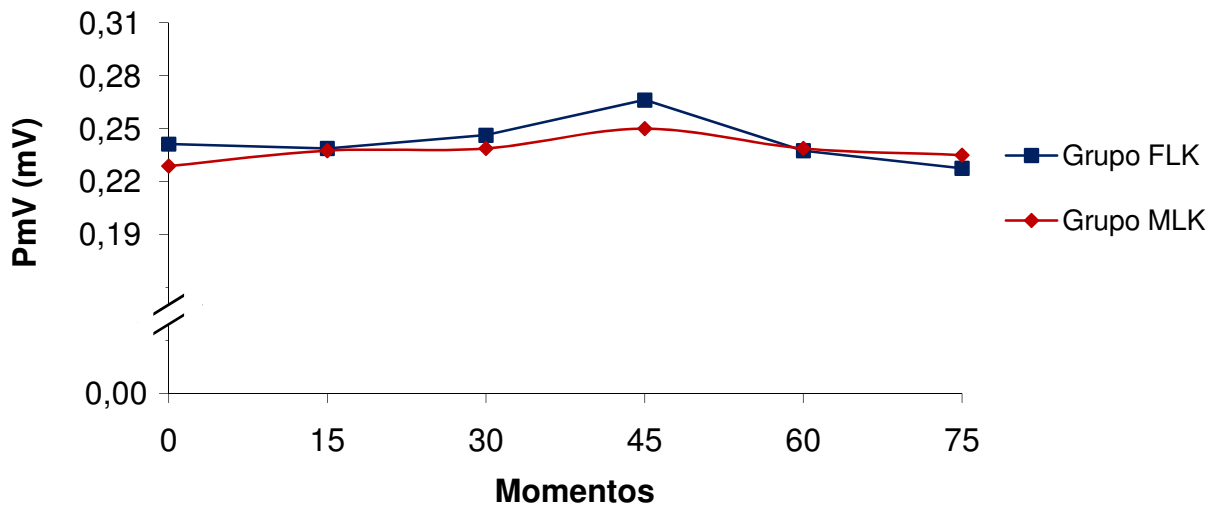


Figura 5. Valores médios de PmV (mV), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

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

De forma semelhante ao observado para a variável PmV, os grupos apresentaram perfis similares e iguais, não sendo registradas diferenças estatísticas entre eles. Também não foram observadas diferenças entre os momentos tanto para o grupo MLK quanto para o FLK (Tab. 5 e Fig. 6).

Tabela 5. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PR (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupos	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	105 ± 13		111 ± 13		116 ± 12		108 ± 12		105 ± 10		104 ± 12	
FLK	113 ± 8		116 ± 11		112 ± 13		116 ± 14		118 ± 18		110 ± 15	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

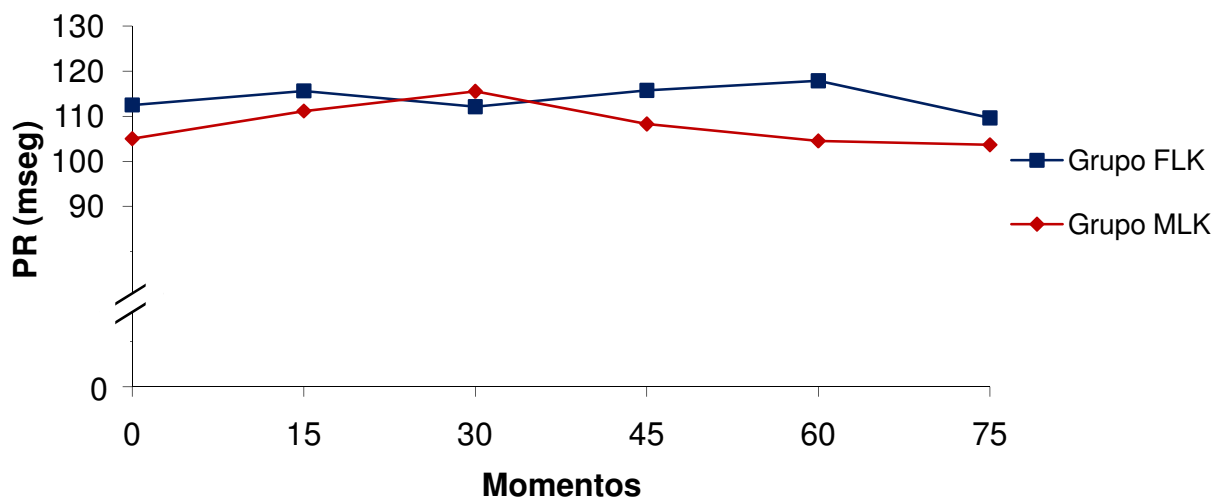


Figura 6. Valores médios de PR (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.2.5. Duração do complexo QRS (QRS)

Para este parâmetro, a comparação entre os grupos revelou diferenças significativas em M60, sendo a média do grupo MLK maior que a do FLK. No entanto, não houve diferenças entre momentos e os perfis foram similares e iguais (Tab. 6 e Fig. 7).

Tabela 6. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QRS (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupos	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	64	± 4	65	± 5	65	± 6	65	± 6	71	± 3 ^A	68	± 7
FLK	66	± 5	65	± 3	65	± 6	63	± 3	64	± 3 ^B	65	± 5

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

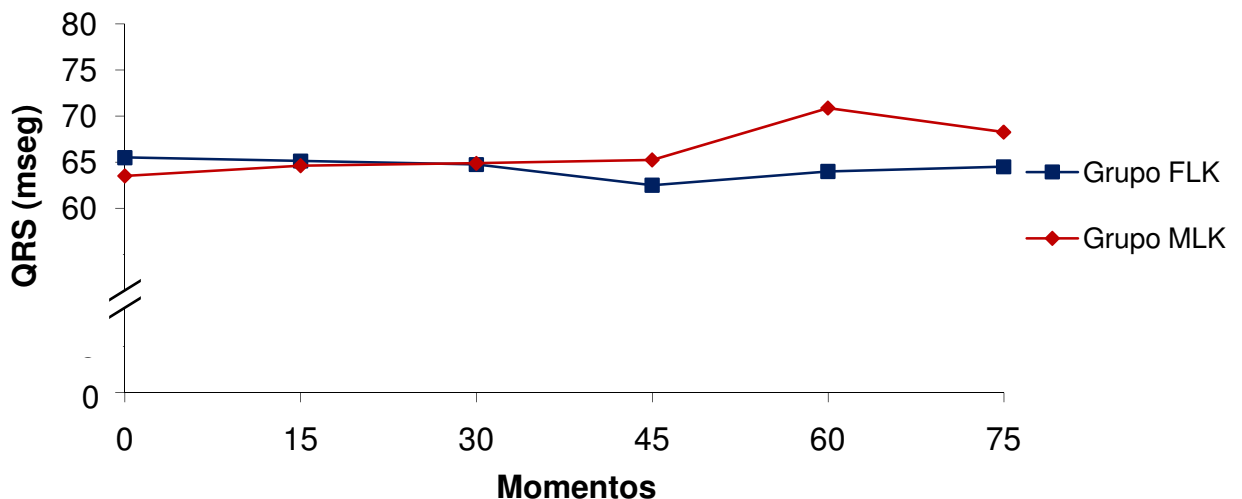


Figura 7. Valores médios de QRS (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

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

O QT dos animais do grupo MLK foi significativamente menor que o do FLK nos momentos M30 e M75. Apesar destas diferenças, os perfis foram similares, não havendo variação entre momentos na análise individual dos grupos (Tab. 7 e Fig. 8).

Tabela 7. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de QT (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupos	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	246	± 19	245	± 13	245	± 13 ^A	240	± 13	245	± 15	244	± 14 ^A
FLK	271	± 32	272	± 37	269	± 28 ^B	268	± 34	269	± 34	268	± 28 ^B

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

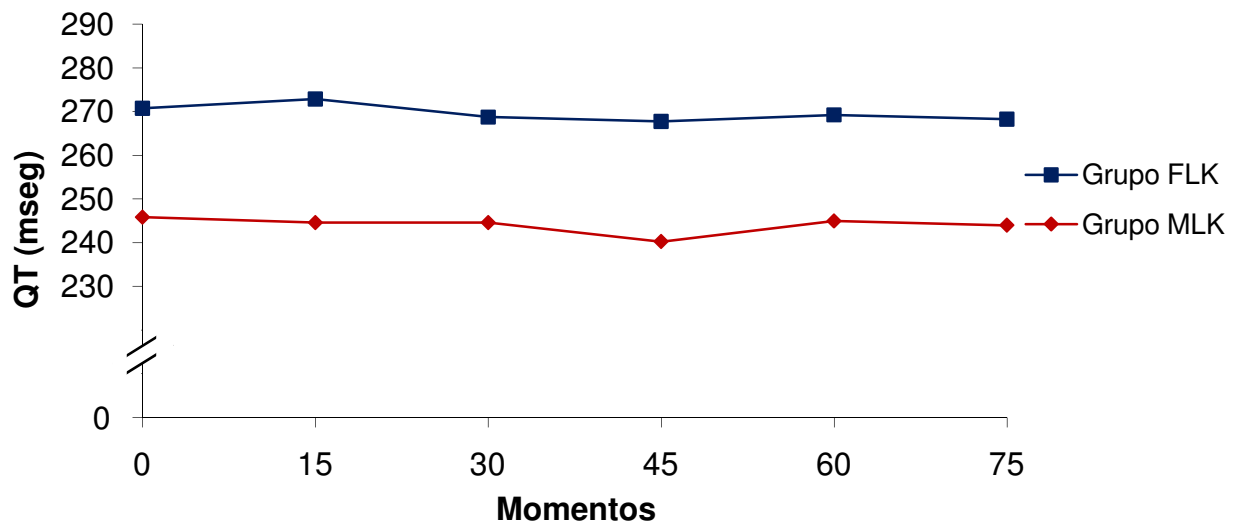


Figura 8. Valores médios de QT (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.2.7. Intervalo entre duas ondas R (RR)

Para RR, houve diferenças significativas entre os grupos em M0, M60 e M75, com as médias do grupo MLK menores que as do FLK, porém, os perfis foram similares (Tab. 8 e Fig. 9).

Tabela 8. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de RR (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupos	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	554	43 ^A	610	62	596	53	577	51	563	72 ^A	544	79 ^A
FLK	675	124 ^B	708	145	653	103	687	140	676	124 ^B	639	78 ^B

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

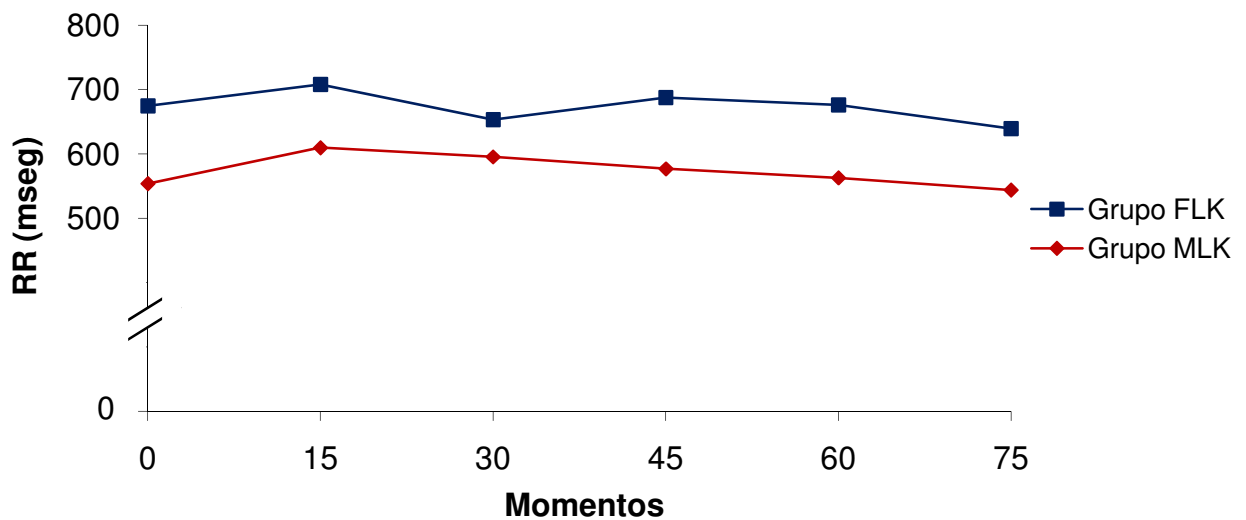


Figura 9. Valores médios de RR (mseg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.2.8. Amplitude da onda R (RmV)

O parâmetro RmV apresentou perfis similares e iguais, não havendo diferenças entre grupos ou momentos (Tab. 9 e Fig. 10).

Tabela 9. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de RmV (mV), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupos	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	1,16±0,22		1,27±0,22		1,35±0,24		1,37±0,23		1,31±0,28		1,33±0,24	
FLK	1,09±0,48		1,19±0,38		1,31±0,46		1,29±0,41		1,28±0,43		1,31±0,40	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

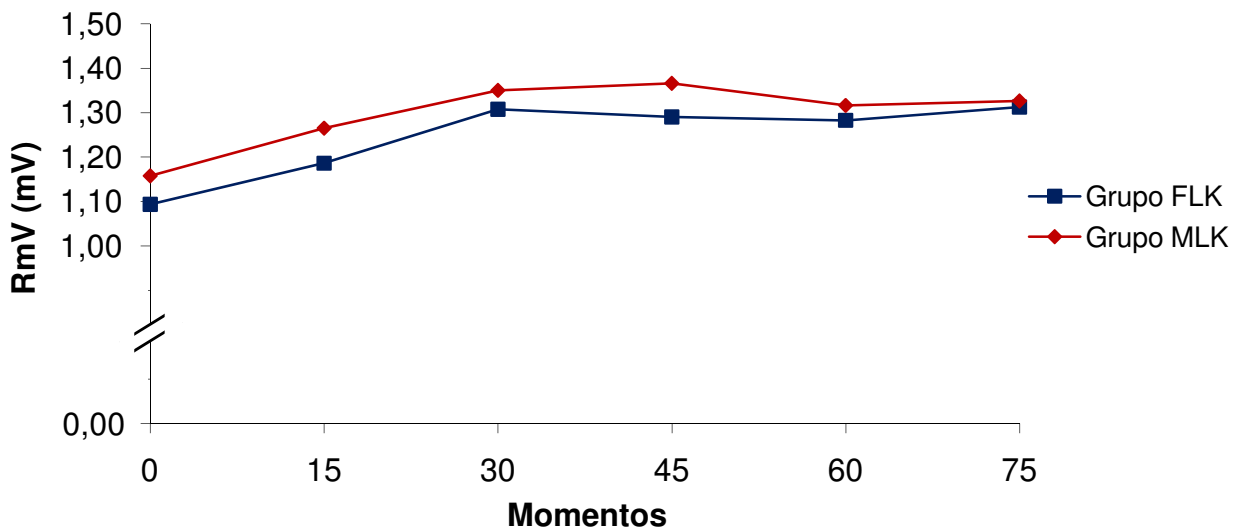


Figura 10. Valores médios de RmV (mV), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.2.9. Pressão arterial sistólica (PAS)

Para a variável PAS, não houve diferenças significativas entre os grupos ou entre momentos, evidenciando-se perfis similares e iguais (Tab. 10 e Fig. 11).

Tabela 10. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAS (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupo	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	89	± 11	92	± 22	108	± 17	105	± 19	110	± 17	111	± 19
FLK	88	± 16	87	± 13	106	± 23	92	± 17	100	± 14	103	± 15

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

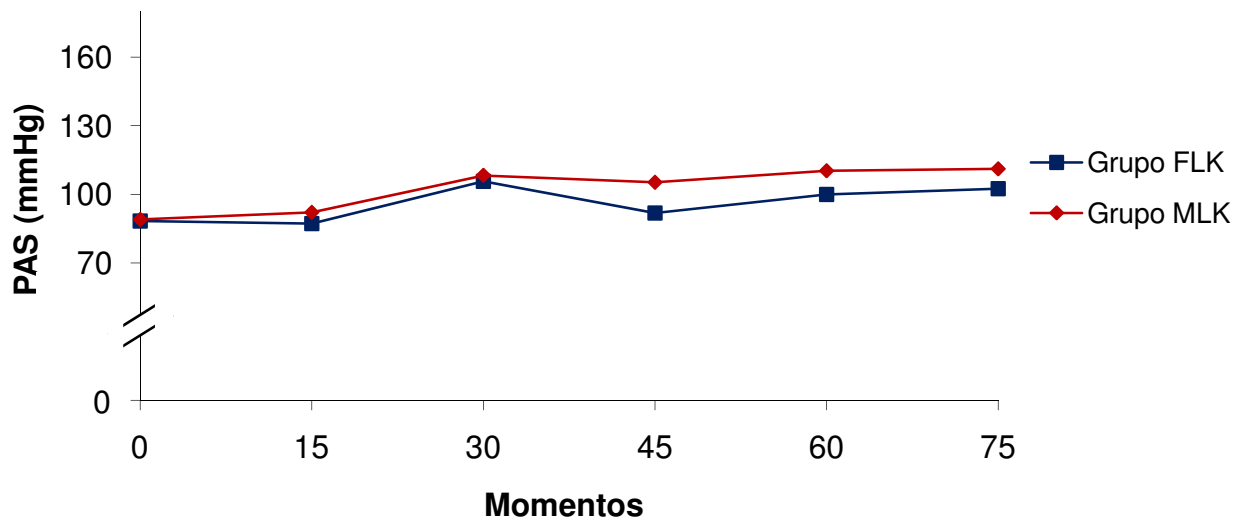


Figura 11. Valores médios de PAS (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.2.10. Pressão arterial diastólica (PAD)

A análise estatística revelou perfis similares e iguais para PAD ao longo do tempo, sem diferenças entre grupos ou momentos (Tab. 11 e Fig. 12).

Tabela 11. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAD (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupo	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	56	± 18	56	± 16	66	± 16	60	± 14	62	± 12	62	± 12
FLK	51	± 7	52	± 7	64	± 12	55	± 11	60	± 12	59	± 11

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.
Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

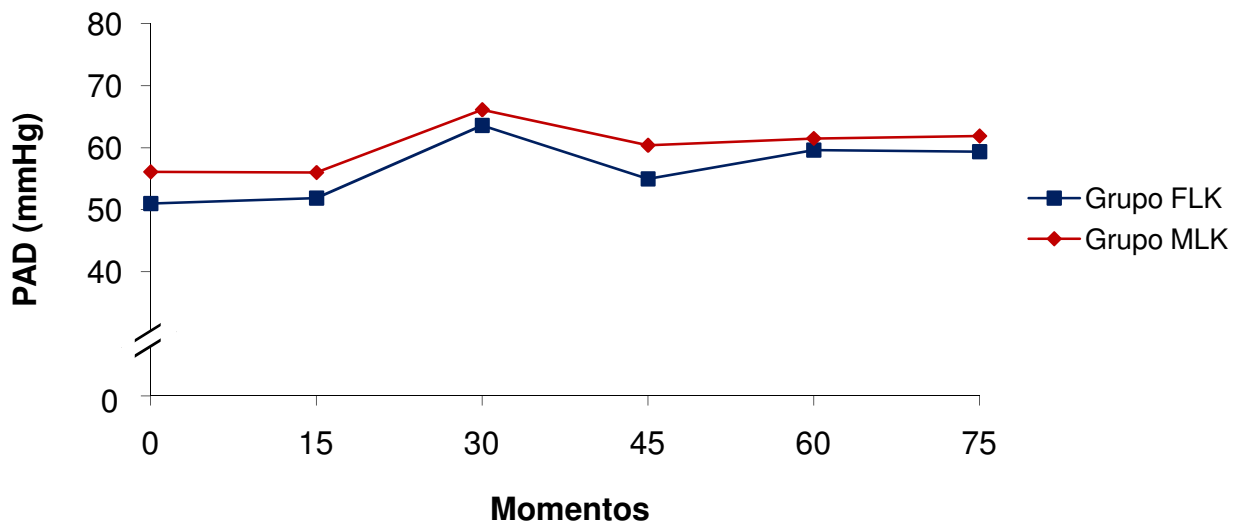


Figura 12. Valores médios de PAD (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.2.11. Pressão arterial média (PAM)

A análise da variável PAM não demonstrou diferença significativa entre os grupos ou momentos. Os valores tenderam a manter-se no mesmo patamar ao longo do tempo, apresentando perfis similares e iguais (Tab. 12 e Fig. 13).

Tabela 12. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de PAM (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupo	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	66	± 14	67	± 14	79	± 14	74	± 14	77	± 12	77	± 13
FLK	63	± 8	63	± 6	76	± 15	69	± 12	72	± 12	73	± 11

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

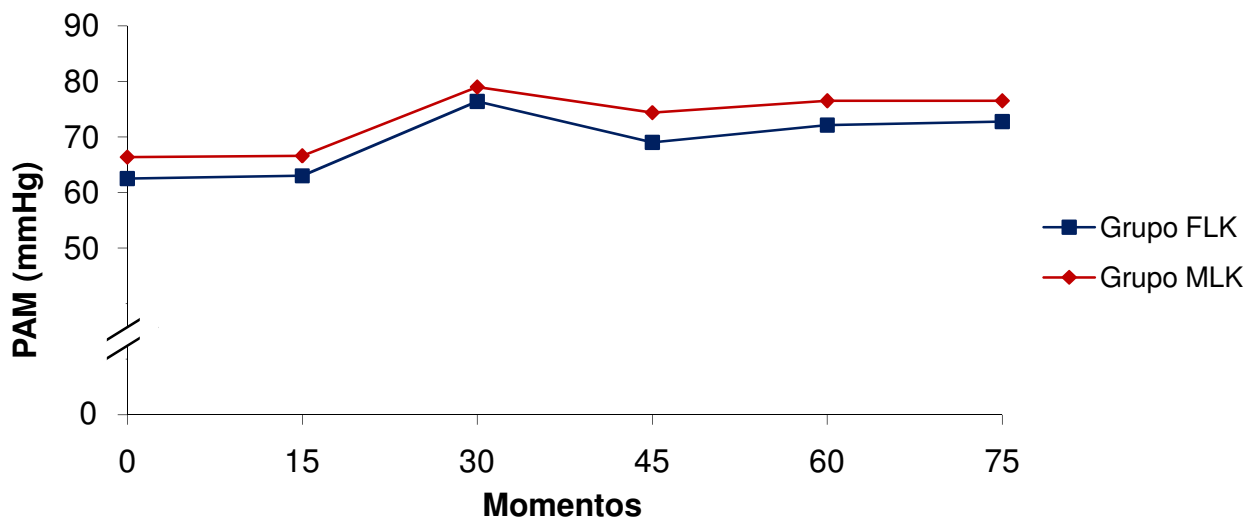


Figura 13. Valores médios de PAM (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.3. Parâmetros Relativos à Respiração

4.3.1. Saturação da Oxihemoglobina (SpO₂)

A análise estatística de SpO₂ revelou que os perfis foram considerados similares e iguais, não havendo diferenças entre momentos ou entre grupos (Tab. 13 e Fig. 14).

Tabela 13. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de SpO₂ (%), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupo	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	98 ± 1		98 ± 1		98 ± 1		98 ± 1		98 ± 1		98 ± 1	
FLK	98 ± 0		98 ± 0		98 ± 0		98 ± 0		98 ± 1		98 ± 0	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

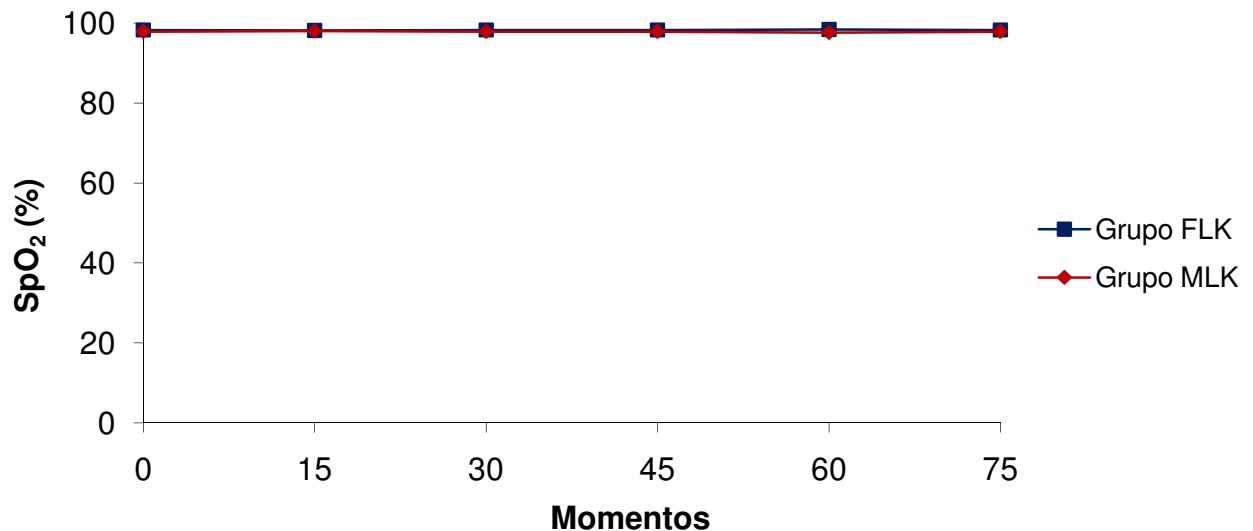


Figura 14. Valores médios de SpO₂ (%), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.3.2.Freqüência respiratória (f)

A variável f apresentou perfis similares e iguais, independente do tratamento utilizado. Não houve diferenças entre momentos ou grupos segundo a análise estatística (Tab. 14. e Fig. 15).

Tabela 14. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de f (movimentos/minuto), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupo	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	8	3	9	5	8	3	7	2	8	5	8	4
FLK	7	2	7	2	6	2	6	2	7	3	7	2

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

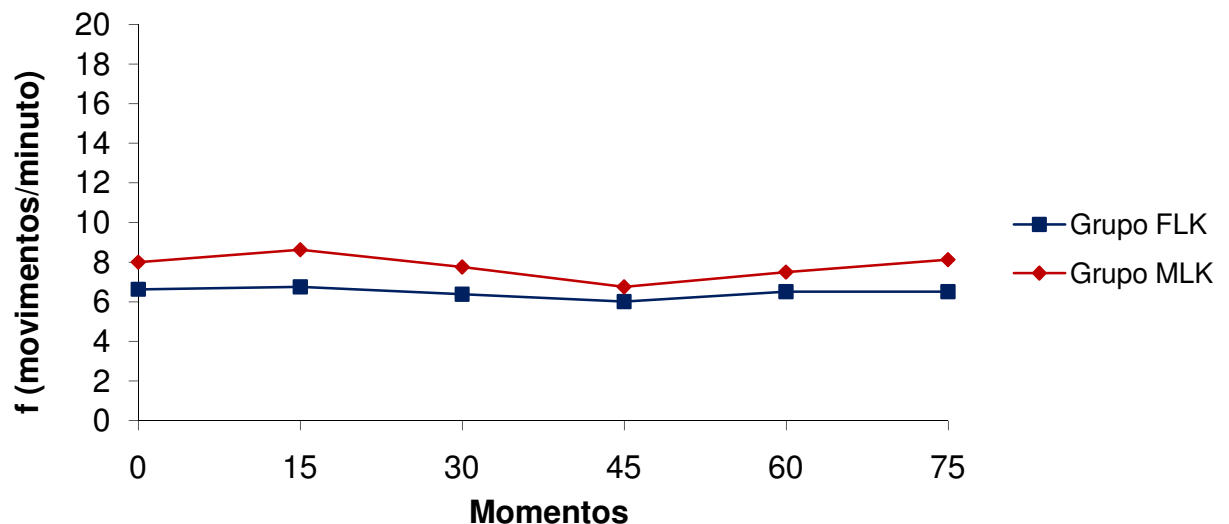


Figura 15. Valores médios de f (respirações/minuto), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.3.3. Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂)

Segundo a análise estatística utilizada, o ETCO₂ apresentou perfis similares e iguais, não sendo observadas diferenças entre os momentos ou grupos (Tab. 15 e Fig. 16).

Tabela 15. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de ETCO₂ (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupo	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	40 ± 8		44 ± 6		45 ± 5		47 ± 7		47 ± 6		50 ± 6	
FLK	42 ± 4		45 ± 5		47 ± 8		48 ± 5		48 ± 5		48 ± 4	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

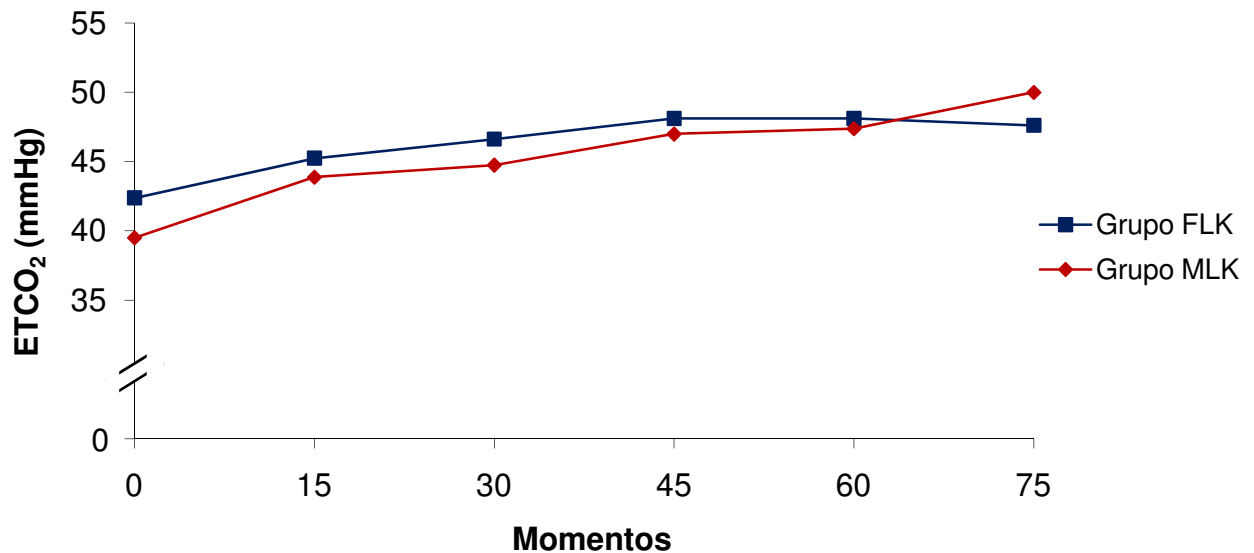


Figura 16. Valores médios de ETCO₂ (mmHg), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.4. Outros Parâmetros

4.4.1. Temperatura esofágica (T)

Para a variável T, observaram-se diferenças entre os grupos a partir de M30, com médias do grupo MLK maiores que as do FLK. Na análise individual dos grupos, as médias do grupo FLK diminuíram progressivamente ao longo do período avaliado, observando-se diferenças significativas a partir de M15, exceto para a comparação entre M30 e M45, ou M45 e M60 (Tab. 16 e Fig. 17). Os perfis não foram similares.

Tabela 16. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de T ($^{\circ}\text{C}$), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupo	Momentos											
	M0		M15		M30		M45		M60		M75	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s	\bar{x}	s
MLK	37,8 ± 0,7		37,6 ± 0,8		37,4 ± 0,9 ^A		37,3 ± 1,0 ^A		37,1 ± 1,1 ^A		37,0 ± 1,2 ^A	
FLK	37,3 ± 0,7 ^a		36,8 ± 0,6 ^b		36,5 ± 0,6 ^{Bc}		36,3 ± 0,6 ^{Bcd}		36,1 ± 0,5 ^{Bde}		35,9 ± 0,4 ^{Be}	

Letras maiúsculas diferentes nas colunas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

Letras minúsculas diferentes nas linhas indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

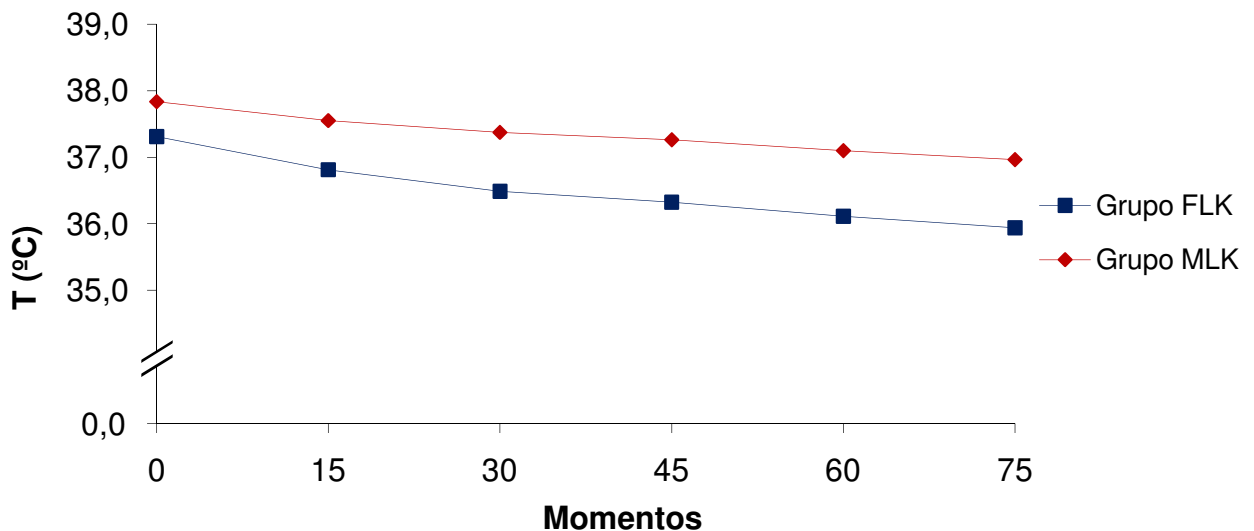


Figura 17. Valores médios de T ($^{\circ}\text{C}$), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isofluorano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.4.2. Consumo de Isoflurano por hora (ISOmL)

O consumo de isoflurano dos animais do grupo MLK foi de $8,84 \pm 1,8$ mL/hora, maior que o do grupo FLK, que consumiu $6,99 \pm 0,9$ mL/hora. A análise estatística revelou diferença significativa entre os grupos (Tab. 17 e Fig. 18).

Tabela 17. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de ISOmL (mL/h), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupo	Consumo	
	\bar{x}	s
MLK	$8,84 \pm 1,8^A$	
FLK	$6,99 \pm 0,9^B$	

Letras maiúsculas diferentes na coluna indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

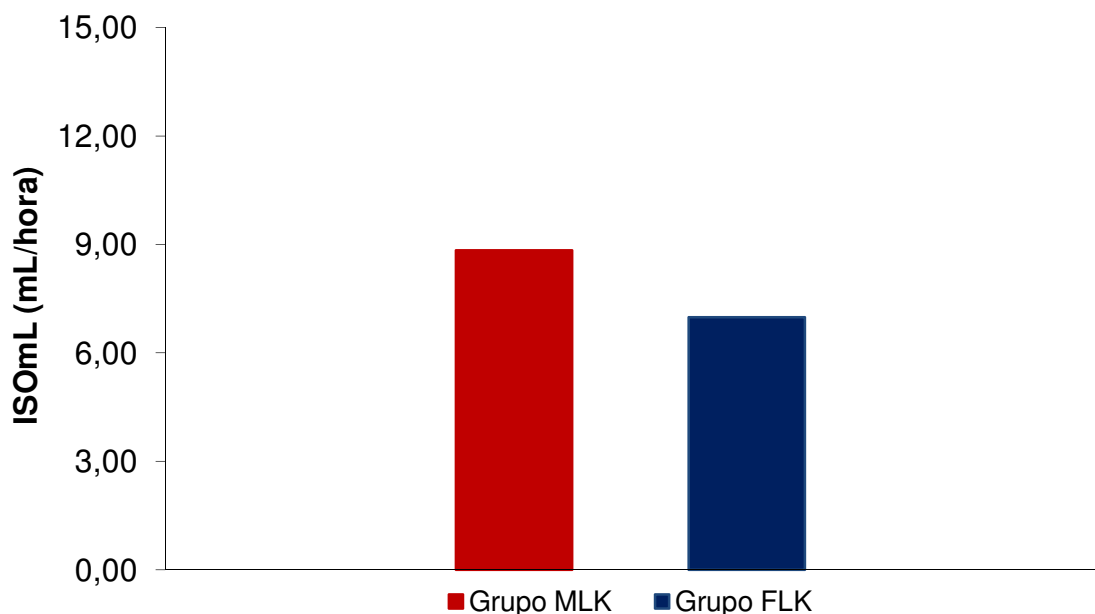


Figura 18. Consumo médio de ISOmL (mL/hora), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

4.4.3. Tempo para extubação (Te)

Para Te, não houve diferença significativa em razão dos diferentes tratamentos empregados, sendo $9,5 \pm 4$ minutos para o grupo MLK e $6,5 \pm 2$ para o FLK (Tab. 18 e Fig. 19).

Tabela 18. Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) de Te (minutos), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

Grupo	Tempo	
	\bar{x}	s
MLK	9,5	± 4
FLK	6,5	± 2

Letras maiúsculas diferentes na coluna indicam significância estatística, com $p < 0,05$.

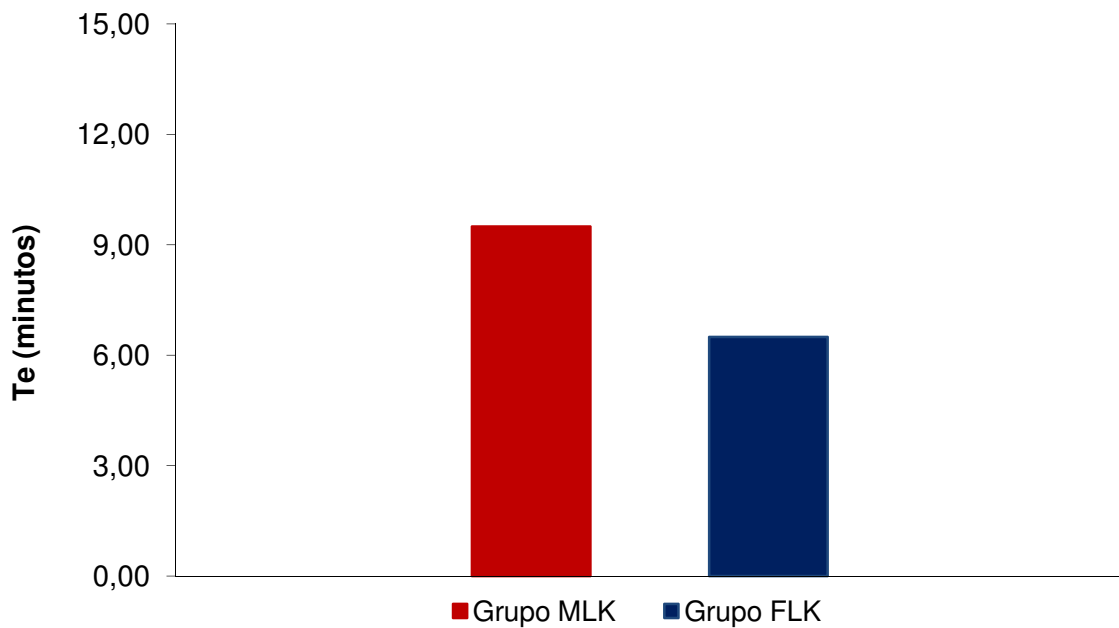


Figura 19. Valores médios de Te (minutos), em cães pré-tratados com levomepromazina, induzidos à anestesia com propofol e mantidos com isoflurano, em associação à infusão contínua de morfina, lidocaína e cetamina (MLK) ou fentanil, lidocaína e cetamina (FLK).

5. DISCUSSÃO

Durante a etapa experimental deste estudo, optou-se pela não utilização de um grupo experimental controle clássico, empregando solução de NaCl a 0,9 %, em substituição às associações utilizadas nos grupos MLK ou FLK. Ademais, MUIR III et al. (2003), em sua pesquisa, avaliaram a morfina, associada à lidocaína e cetamina, bem como cada agente isoladamente comparativamente a um grupo recebendo apenas isoflurano, nas mesmas taxas de infusão protocoladas na presente pesquisa. Nesse sentido, considerou-se dispensável o terceiro grupo, devido à promoção de estímulos dolorosos durante o procedimento cirúrgico, o que proporcionaria sofrimento desnecessário aos animais.

A associação de morfina, lidocaína e cetamina vem sendo objeto de estudo em Medicina Veterinária (MUIR III et al., 2003), o que proporcionou as bases para o desenvolvimento dessa pesquisa. No entanto, ainda há escassez de informações sobre o uso desta associação, em doses similares às empregadas neste estudo.

O fentanil foi escolhido para o grupo FLK, pois este fármaco proporciona maior segurança, início de ação mais rápido (LAMONT & MATHEWS, 2007) e é 100 vezes mais potente que a morfina (BRANSON & GROSS, 2001). Considerando esta última característica, em particular, optou-se em empregar doses equípotentes dos fármacos, ou seja, uma taxa de infusão para o fentanil 100 vezes menor que àquela protocolada para a morfina. Com isso, objetivou-se minimizar a ocorrência de alterações inerentes às doses dos opióides e, portanto, vislumbrar as possíveis alterações nos parâmetros estudados, como fruto da ação dos fármacos, que diferenciam os grupos.

GUEDES et al. (2006) observaram emese, vocalização, disforia e excitação em alguns animais que receberam morfina despertos, numa dose (2,83 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) que, apesar de menor que aquela empregada por MUIR III et al. (2003), foi precedida de “*bolus*” de 0,3 mg/Kg. Todavia, relativamente à infusão contínua de morfina, MUIR III et al. (2003) associaram este opióide (3,3 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) à lidocaína (50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) e cetamina (10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$), em caninos sem pré-medicação e despertos, em seguida submetidos ao isoflurano. Durante a avaliação comportamental daqueles animais,

antes da anestesia, não foram observados os sinais descritos por GUEDES et al. (2006). No estudo em pauta, não foram observadas alterações de comportamento nos animais após a anestesia, o que pode ser justificado pelo emprego da mesma taxa de infusão de morfina que a administrada por MUIR III et al. (2003), além de os cães terem sido pré-tratados com levomepromazina, que sabidamente inibe os eventos descritos por GUEDES et al. (2006).

O monitor de índice biespectral foi desenvolvido a partir de uma variável derivada da análise biespectral do eletroencefalograma (EEG) (ABKE et al., 1996). Atualmente, tem sido empregado com êxito em Medicina Veterinária, pois o BIS possibilita avaliar objetiva e numericamente o estado de sedação ou hipnose do animal e, desta forma, determinar o grau de profundidade anestésica (GUERRERO, 2003).

Portanto, por meio deste equipamento, objetivou-se manter e padronizar a profundidade anestésica com valores de BIS entre 55 e 65. Este limite foi estabelecido considerando os achados de GUERRERO (2003), em cães anestesiados com sevoflurano e submetidos a procedimento cirúrgico ortopédico, BALDO (2004), em animais da mesma espécie, porém, submetidos ao isoflurano, com diferentes capnometrias, bem como nos resultados de NUNES (2007), o qual empregou o índice biespectral para estabelecer eqüipotência anestésica entre isoflurano e sevoflurano, em cães submetidos à hipertensão pulmonar por serotonina.

Em cães, a CAM do isoflurano é 1,28 V% (PADDLEFORD, 2001), no entanto, para que seja possível a realização de procedimentos cirúrgicos em cães, considera-se o emprego de 1,5 vezes a CAM preconizada para a espécie animal (STEFFEY & MAMA, 2007), o que equivale a valores de EtISO próximos à 1,92 V%. No presente estudo, o estímulo cirúrgico foi iniciado $26 \pm 1,83$ min e $27 \pm 1,59$ min após o início da infusão das soluções em teste, para o grupo MLK e FLK, respectivamente. Dessa forma, à partir de M30, as médias de EtISO foram menores que $1,6 \pm 0,4$ V%, observado para ambos os grupos em M0 (Tabela 1) e mesmo assim foi possível a realização da artroscopia, mantendo os valores de BIS na faixa protocolada. Em relação aos valores observados em M0, deve-se considerar a potencialização do anestésico geral, proporcionada pela levomepromazina, o que proporcionou redução de EtISO já

em M0. Adicionalmente, a redução observada nos momentos subseqüentes, provavelmente imputa-se à presença das soluções utilizadas nos grupos, proporcionando anti-nocicepção e, por conseqüência, diminuição adicional no requerimento anestésico, fato observado por MUIR III et al. (2003), que empregaram a mesma associação utilizada no grupo MLK, em cães sob anestesia com isoflurano.

Em contrapartida a administração das soluções não proporcionou redução estatisticamente significativa dos valores de EtISO, à partir de M15, em relação a M0 (6,25 % para o grupo MLK e 25 % para o FLK), o que difere dos resultados obtidos por MUIR III et al. (2003), os quais registraram redução de 45% para a variável. Tal discrepância justifica-se, devido ao uso de “*bolus*” inicial, com volume de 10 mL/Kg da solução testada pelos referidos pesquisadores. Naquela pesquisa, os cães foram mantidos previamente à anestesia, sob infusão da solução por um período de 120 minutos, para a avaliação comportamental dos animais despertos, o que provavelmente determinou as diferenças observadas.

Na ocasião, MUIR III et al. (2003) consideraram a redução da EtISO resultado da analgesia proporcionada pela solução empregada no grupo MLK. É possível verificar, na Tabela 1, que em M30, o MLK apresentou média maior que a do FLK, o que provavelmente tenha sido determinado por um sinergismo mais eficiente no grupo que recebera o fentanil como opióide.

Adicionalmente, segundo SEBEL et al. (1997), a associação de opióides ao anestésico geral, possibilita ajustar a dose deste último, afim de obterem-se valores de BIS maiores, o que resulta em menor probabilidade de movimento, em resposta ao estímulo doloroso. Em contrapartida, pode-se verificar que a diferença estatística observada em M30 não se manteve nos momentos subseqüentes. Todavia, a redução para no requerimento de anestésico em 25% (1,0 CAM), observada no grupo FLK pode ser considerada significativa.

Em relação aos parâmetros eletrocardiográficos, as soluções empregadas no grupo MLK ou FLK não produziram quaisquer alterações de ritmo ou batimentos de origem não sinusal, o que também fora observado por MUIR III et al. (2003). Em contrapartida, os autores observaram diminuição da FC nos cães que receberam

morfina ou sua associação com lidocaína e cetamina, o que contrasta com os achados obtidos para o grupo MLK, no qual foi constatada estabilidade da FC após o início das infusões, independente do opióide empregado. Nesse sentido, a estabilidade observada para o parâmetro pode ser atribuída à diferença de metodologia entre os estudos, conforme anteriormente descrito. Não foi possível avaliar a correlação entre a administração de isofluorano e a elevação da FC em 20 %, em relação aos valores basais (M0), conforme reportado por AMARAL (1996), pois não foram realizadas mensurações desta variável imediatamente antes da indução e após o início do fornecimento de isofluorano.

WOLF et al. (2000) analisaram e compararam os registros eletrocardiográficos de grupos de cães clinicamente sadios, obtidos pelos métodos convencional, computadorizado e pela leitura direta do registro computadorizado impresso, visando padronizar o método computadorizado e confrontá-lo com o convencional. Para o método computadorizado, semelhante ao empregado na pesquisa em pauta, os autores concluíram que há diferenças quanto à amplitude e duração da onda P e duração do complexo QRS entre os diferentes métodos, especialmente em relação à técnica computadorizada. Dessa forma, os resultados obtidos para os parâmetros eletrocardiográficos serão discutidos, considerando as médias descritas por WOLF et al. (2000).

A FC dos cães de ambos os grupos permaneceu próxima às médias descritas por WOLF et al. (2000), para cães com peso entre 10 Kg e 20 Kg ($109,4 \pm 4,26$ bpm a $113,77 \pm 3,50$ bpm). Apesar das médias de FC do grupo FLK terem permanecido abaixo das observadas para o MLK (Tabela 2), nos momentos M0 e M45 a M75, tal fato não pode ser atribuído ao fentanil pois, em M0, os cães não estavam sob efeito das soluções utilizadas nos grupos. Ademais, apesar de as médias partirem de pontos diferentes, a curva gerada pela variável (Figura 3) ao longo do tempo foi similar, o que fala fortemente a favor da estabilidade do parâmetro, independente da associação utilizada. Adicionalmente, as FC observadas permaneceram dentro do intervalo considerado normal (70 bpm a 180 bpm) (PADDLEFORD, 2001), o que permite afirmar

que independente do opióide empregado, constatou-se estabilidade da FC ao longo do tempo.

Também é possível sugerir que a estabilidade da FC após o início da infusão das soluções testadas deva-se à presença da cetamina, devido à sua propriedade simpatomimética (REICH & SILVAY, 1998; LIN, 2007). Mesmo em doses baixas, como as empregadas neste estudo, o fármaco, utilizado isoladamente, determinou aumento significativo da FC, em relação aos valores registrados previamente a infusão do anestésico dissociativo, o que não ocorreu quando foi associado com lidocaína e morfina (MUIR III et al., 2003). Portanto, é possível que esta característica da cetamina tenha contribuído para a estabilidade observada em ambos os grupos, uma vez que sabidamente o fentanil pode diminuir a FC de forma mais marcante que a morfina (PADDLEFORD, 2001).

A despolarização do átrio é representada pela onda P, no eletrocardiograma. Neste estudo, tanto a duração (Tabela 3) como a amplitude (Tabela 4) da onda P não foram alteradas pelas infusões testadas; o mesmo pode-se afirmar para o intervalo PR (Tabela 5), o qual representa a condução átrio-ventricular. Assim, a estabilidade desses parâmetros reflete a segurança das associações estudadas para a condutibilidade e função atrial. Ademais, as médias observadas estão próximas das médias referidas por WOLF et al. (2000), para a espécie canina.

A mesma estabilidade pôde ser observada para a despolarização ventricular, representada pelo complexo QRS, que se manteve dentro da normalidade (Tabela 6), considerando o peso dos cães e as médias propostas por WOLF et al. (2000). A variável comportou-se de forma similar para os grupos estudados, no entanto, houve diferenças entre os grupos em M60. Segundo TILLEY & SMITH Jr. (1997), as manifestações eletrocardiográficas da hipotermia suave (32 °C a 35 °C) podem incluir prolongamento dos intervalos PR, QT, e do complexo QRS. Entretanto, é possível verificar na Tabela 16 que, apesar das diferenças estatísticas observadas, as médias de T não chegaram próximas a temperatura referida pelos autores. Dessa forma, a temperatura corporal, neste caso, não pode ser apontada como causa, uma vez que há apenas diferença estatística entre grupos para o QRS apenas em M60 e não houve

significado clínico importante. Adicionalmente, da mesma forma que o observado para a FC, aventa-se afirmar que a diferença observada seja oriunda do sinergismo farmacológico envolvendo a associação que continha fentanil sobre a temperatura dos animais do grupo FLK e, independente da solução administrada, observou-se estabilidade do QRS ao longo do tempo.

O mesmo pode-se afirmar para o intervalo QT (Tabela 7), que em síntese, representa a sístole ventricular e a atividade do sistema nervoso sobre o cronotropismo cardíaco (JOHN & FLEISHER, 2004). Este parâmetro é inversamente proporcional à FC (TILLEY, 1992) e é empregado para avaliar os possíveis efeitos de fármacos e eletrólitos sobre a dinâmica cardíaca (OGUCHI & HAMLIN, 1993; ALLAMEDINE & ZAFARI, 2004).

O intervalo QT, apesar de apresentar o mesmo comportamento entre os grupos MLK e FLK ao longo do tempo, permaneceu acima da média ($205,4 \pm 3,34$) referida por WOLF et al. (2000) para ECG computadorizado, com o tempo de repolarização ventricular dos animais do grupo FLK maior que no MLK em M30 e M75. Dessa forma, esta alteração não pode ser atribuída às soluções administradas, já que ocorreu a partir de M0. Esta diferença em relação às médias acima descritas, pode ser oriunda da administração de isoflurano, que é reportado por RILEY et al. (1988), como capaz de produzir significativo aumento de QT, em cães. Em contrapartida, as diferenças observadas entre os grupos, em M30 e M75 para a variável, também poderiam ser explicadas de forma similar à explanação sobre o parâmetro QRS.

A relação inversa entre QT e FC, referida por TILLEY (1992), foi observada entre os grupos no presente estudo, pois as médias de QT do grupo FLK foram maiores que as registradas para o MLK, inversamente ao observado para a FC.

No que se refere à amplitude da onda R (RmV) (Tabela 9), a qual quantifica a intensidade do impulso elétrico necessário para a despolarização ventricular e corresponde à deflexão positiva no complexo QRS (GOLDSCHLAGER & GOLDMAN, 1986), as soluções avaliadas não produziram alterações na variável, que se manteve abaixo de 2,5 mV (TILLEY, 1992). Não obstante, comparando-se os resultados com as médias descritas por WOLF et al. (2002), para o ECG computadorizado, as médias

mantiveram-se próximas às referidas pelos autores ($1,35 \pm 0,18$ mV). Dessa forma, e considerando a estabilidade observada para a variável QRS, as associações administradas não alteraram a resistência ou condutância elétricas da musculatura ventricular (KITTLESON & KIENLE, 1998; HUTCHISSON et al., 1999).

Já o intervalo RR (Tabela 8), o qual é inversamente proporcional à FC, representando as possíveis alterações ocorridas no cronotropismo cardíaco (TILLEY, 1992), podem-se considerar os mesmos comentários referentes à FC, uma vez que a relação inversa, referida pelo autor ocorreu, pois o grupo FLK apresentou médias maiores que as do MLK.

Na seqüência de avaliação dos parâmetros cardiovasculares, os resultados obtidos referentes à PAS (Tabela 10), PAD (Tabela 11) e PAM, demonstraram que houve estabilidade da variável para ambos os grupos. A pressão sanguínea arterial é importante para a perfusão cerebral e coronariana (HASKINS, 2001). Dessa forma, conforme pode ser aferido na Tabela 12, a PAM dos cães permaneceu no mesmo patamar durante o procedimento anestésico, sugerindo que as soluções testadas interferem pouco sobre a pressão arterial.

Os valores observados por MUIR III et al. (2003), em relação à PAM de cães submetidos a uma solução semelhante à avaliada no grupo MLK da pesquisa em pauta, foram maiores (83 ± 6 mmHg), comparados aos dos grupos MLK e FLK (Tabela 12), nos quais se verificaram médias abaixo de 80 mmHg em todos os momentos, para ambos os grupos. Adicionalmente, NUNES (2002) refere à pressão arterial como boa indicadora da profundidade da anestesia, mormente quando se emprega fármacos com efeitos dose-dependente sobre a PA, que é o caso deste estudo. Assim, observando-se a estabilidade das pressões arteriais, a partir de M30, quando havia presença de estímulo nocivo, pode-se afirmar que as soluções empregadas nos grupos MLK e FLK foram equivalentes e eficientes, para a manutenção da estabilidade da anestesia, pois não houve alterações de pressão em razão do estímulo cirúrgico, assim como observado por MUIR III et al. (2003).

A oximetria de pulso reflete a porcentagem de oxihemoglobina saturada por oxigênio, permitindo alto grau de previsibilidade da hipoxemia (NUNES, 2002). Neste

estudo, esta variável manteve-se dentro do intervalo fisiológico para a espécie, de 92 % a 99% (GUYTON & HALL, 1997), para ambos os grupos.

Segundo HASKINS (2001), valores de SpO₂ abaixo de 95 % indicam hipoxemia, enquanto valores abaixo de 90 %, referem-se à hipoxemia grave, correspondendo a valores de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) abaixo de 80 e 60 mmHg, respectivamente. Dessa forma, é possível sugerir que, independente da solução em teste, não houve hipoxemia, considerando os valores obtidos para o parâmetro (Tabela 13), acima de 95, em ambos os grupos. Valores de SpO₂ acima de 95 % também foram observados por MUIR III et al. (2003), durante a infusão, no grupo MLK. Deduz-se, portanto, que os fármacos em teste não são capazes de interferir na ligação do oxigênio à hemoglobina ou na disponibilidade do gás, para os tecidos.

É possível sugerir que não houve depressão respiratória significativa entre os tratamentos, considerando a igualdade estatística e estabilidade da frequência respiratória (*f*) (Tabela 14) e da EtCO₂ (Tabela 15), mesmo após o início das infusões.

Quanto à EtCO₂, a qual permite uma noção da qualidade da ventilação (JONES, 1996; O'FLAHERTY, 1994), apesar de não terem sido registradas diferenças significativas entre os momentos, a partir de M30, em ambos os grupos, as médias ficaram acima do limite estabelecido como normal para a espécie, predefinido entre 35 e 45 mmHg (HASKINS, 2007) (Tabela 15).

Considerando que a EtCO₂ [P(a-ET)CO₂] é de 2 a 4 mmHg menor que a PaCO₂ em cães (PADDLEFORD, 2002; HASKINS, 2007), os valores registrados sugerem a PaCO₂ tenha permanecido acima de 45 mmHg à partir de M15, sem que houvesse aumento reflexo da *f*. Nesse sentido, a EtCO₂ possui estreita relação com a *f* e, sendo inversamente proporcional a esta, esperar-se-ia o aumento da *f* em resposta ao níveis de EtCO₂ observados. Dessa forma, pode ter havido diminuição da resposta dos barorreceptores nos centros respiratórios, ao aumento da concentração de dióxido de carbono no sangue, o que é uma característica observada com o uso dos opióides, como a morfina (THURMON, et al., 1996_b) e fentanil (BODNAR & KLEIN, 2004). No entanto, tais achados não podem ser conclusivos, já que não foram avaliados parâmetros hemogasométricos durante a anestesia. Em contrapartida, os dados obtidos

não puderam ser comparados com os descritos por MUIR III et al. (2003), uma vez que estes autores recorreram à ventilação controlada com o objetivo de manter normocapnia.

Para a temperatura esofágica, sobretudo no grupo FLK, houve redução progressiva da variável, como pode ser verificado na Tabela 16. A partir da infusão da solução contendo fentanil, houve redução de $37,3 \pm 0,7$ °C para $35,9 \pm 0,4$ °C, ao contrário do obtido no grupo MLK, no qual a T permaneceu estável e próxima a 37 °C, corroborando com os achados de MUIR III et al. (2003) no grupo MLK.

Entretanto, a diminuição da temperatura observada no grupo FLK, mesmo com a utilização de colchão térmico ativo, sugere que o sinergismo farmacológico entre os produtos administrados no grupo FLK possa ter contribuído para aumentar a perda de calor entre o paciente e o ambiente, a partir de M30. Ademais, as médias de T do grupo FLK não atingiram valores entre 32 e 34 °C, os quais podem interferir de maneira significativa no requerimento de anestésico e prolongar o período de recuperação da anestesia (HASKINS, 2007). Cabe ainda salientar que, apesar de não haver diferença estatística significativa, observa-se na tabela 16, que já em M0 a temperatura dos animais do grupo FLK foi meio grau menor que a do MLK. Este fato, talvez possa ter contribuído para a significância estatística na diferença entre os grupos, observada a partir de M30. Portanto, em relação à temperatura, os achados não puderam ser conclusivos, bem como não se pode excluir, a hipótese de que a T possa ter contribuído para as diferenças entre grupos, observadas nas variáveis FC, RR e QT.

Relativamente ao consumo de isoflurano por hora (ISOmL), observou-se diferença significativa entre os grupos (Tabela 17). Deve-se considerar o possível efeito sinérgico da associação empregada no grupo FLK sobre a variável, uma vez que há diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas evidentes entre os opióides testados, inclusive para início de efeito e lipossolubilidade (PADDLEFORD, 2001). Dessa forma, é possível que a presença do fentanil tenha contribuído para o menor consumo de anestésico. Em contrapartida, quanto ao tempo para a extubação, ambos os grupos registraram o mesmo intervalo entre a interrupção do fornecimento de anestésico e a rejeição espontânea da sonda (Tabela 18), o que equivale dizer que,

independentemente da associação empregada, a extubação ocorre em menos de dez minutos.

6. CONCLUSÕES

Com base nos achados oriundos da metodologia empregada foi possível concluir que:

No que diz respeito às variáveis cardiovasculares e respiratórias, o emprego de morfina ou fentanil associados à lidocaína e cetamina, em cães anestesiados com isoflurano promove efeitos semelhantes e não comprometem os parâmetros avaliados.

A associação empregada no grupo FLK proporciona redução maior do requerimento de anestésico geral e, nesse sentido, pode ser a melhor opção.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABKE, J.; et al. Detection of inadequate anesthesia by EEG power and bispectral analysis. **Anesthesiology**, v.85, n.3a, p.447A, 1996.

ALLAMEDINE, F. F.; ZAFARI, A. M. Transient abnormal Q waves during exercise electrocardiography. **Heart**, London, v. 90, n. 1, p.1-4, 2004.

AMARAL, J. L. G. Efeitos cardiovasculares dos anestésicos inalatórios. In: BRAZ, J. R. C. et al. **O sistema cardiovascular e a anestesia**. São Paulo: Editora Unesp, 1996, cap. 5, p. 51-54.

BALDO, C. F. **Avaliação do índice bispectral e dos efeitos cardiovasculares em cães submetidos a diferentes pressões parciais alveolares de CO₂ e anestesiados pelo isofluorano**. Dissertação, (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.

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.

BODNAR, R.; KLEIN, G. E. Endogenous opiates and behavior: 2003. **Peptides**, New York, v. 25, n. 12, p. 2205-2256, 2004.

BOOTH, N. H. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992, cap. 13, p. 168-218.

BOSCAN, P. et al. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusion in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. **American Journal of Veterinary Research**. Schaumburg, v. 66, n. 12, p. 2122-2129, 2005.

BOURKE, D. L.; MALIT, L. A.; SMITH, T. C. Respiratory interactions of ketamine and morphine. **Anesthesiology**, United States, v. 66, n. 22, p. 153-156, 1987.

BOVILL, J. G. et al. Comparison of fentanyl, sufentanyl and alfentanyl anesthesia in patients undergoing valvular heart surgery. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 63, p. 1081-1086, 1984.

BRANSON, K. R.; GROSS, M. E. Opioid agonists and antagonists. In: ADAMS, H. R. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 8. ed. USA: Blackwell Publishing Professional, 2001, p.268-298.

BROWN, D. L. Local anesthetics and regional anesthesia equipment. In: FISCHER, H. B. J. **Atlas of Regional Anesthesia**, 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999, p. 1-11.

CAFIERO, T.; MASTRONARDI, P. Sufentanyl in balanced anesthesia for neurosurgery. Comparative study with fentanyl. **Minerva Anestesiologica**, Torino, v. 66, n. 11, p.787-791, 2000.

CAMPAGNOL, D. et al. Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**. Chicago, v.68, n. 12, p. 1300-1307, 2007.

CHABAL, C.; RUSSEL, L. C.; BURCHIEL K. J. The effect of intravenous lidocaine, tocainide, and mexilitene on spontaneously active originating in rat sciatic neuromas. **Pain**, Seattle, v. 38, n. 3, p.333-338, 1989.

CLARK, D. M.; MARTIN, R. A.; SHORT, C. A. Cardiopulmonary responses to xilazine/ketamine anesthesia in dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, Denver, v. 18, n. 5, p.815-821, 1982.

CONCEIÇÃO, E. D. V. **Infusão contínua de propofol associado ao fentanil ou sufentanil em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia**. 2006. 79 f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2006.

CORLETTI, F. Multimodal and balanced analgesia. **Veterinary Research and Communications**, Netherland, v. 31, n. 1, p. 59-63, 2007.

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.

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 13, p. 151-158.

CURI, P. R. Análise de medidas repetidas em experimentos biológicos. **Revista Brasileira de Estatística**, São Paulo, v. 41, n. 161, p. 137-50, 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.

DeHERT, S. G. Study on the effects of six intravenous anesthetic agents on regional ventricular function in dogs (thiopental, etomidate, propofol, fentanyl, sufentanil, alfentanil). **Acta Anaesthesiologica Belgica**, Bruxelas, v. 42, n. 1, p. 3-39, 1991.

DOBROMYLSKYJ, P. et al. Pain assessment. In: FLECKNELL, P. A.; WATERMAN-PEARSON, A. **Pain management in animals**. London: WB Saunders, 2001, cap. 4, p. 53-79.

DOHERTY, T. et al. Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Philadelphia, v. 34, n. 2, p. 125-131, 2007.

DOHI, S. et al. An analgesic action of intravenously administered lidocaine on dorsal-horn neurons responding to noxious thermal stimulation. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 51, n. 2, p. 123-126, 1979.

DUARTE, L. T. D.; SARAIVA, R. S. Imobilidade: Uma ação essencial dos anestésicos inalatórios. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro, v. 55, n. 1, p. 100-117, 2005.

EIDE, P. K. et al. Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor. **Pain**, Seattle v. 72, n. p.289-291, 1998.

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

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**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 117-128.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 31, p. 322-336.

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.

FINCK, A. D.; NGAI, S. H. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 56, n. 4, p. 291-297, 1982.

FOX, P. R. et al. **Textbook of canine and feline cardiology**: principles and practice. 2. ed. Philadelphia - Saunders, 1988. 955p.

FRAGEN, R. J. **Drug infusions in anesthesiology**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, 283 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.

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

GOODCHILD, C. S.; SERRAO, J. M. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. **British Journal of Anaesthesia**. Oxford, v. 63, n. 1, p. 87-92, 1989.

GREMIÃO, I. D. F. et al. Redução da concentração alveolar mínima (CAM) em cães anestesiados com isoflurano associado a fentanila. **Acta Scientiae Veterinariae**. Porto Alegre, v. 31, n. 1, p. 13-19, 2003.

GUEDES, A. G. P.; RUDÉ, E. P.; RIDER, M. A. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 28-35, 2006.

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

GUERRERO, P. N. H.; NUNES, N. Monitoramento do índice biespectral em cães. **Semina**, Londrina, v. 24, n. 1, p. 163-170, 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.

HALL, L. W. Premedication. In: _____ **Anestesia y analgesia veterinária**. 6. ed. Zaragoza: Acríbia, 1971, p. 128-139.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W. **Anestesia veterinária**. 8. ed., São Paulo: Manole, 1987. 451 p.

HARRISSON, D. C.; SPROUSE, J. H.; MORROW, A. G. Antiarrhythmic properties of lidocaine amide: clinical and physiologic studies of their cardiovascular effects in man. **Circulation**. Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 486, 1963.

HASKINS, S. C. Inhalational anesthetics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 297-307, 1992.

HASKINS, S. C. Monitoração perioperatória. In: PADDLEFORD, R. R. **Manual de anestesia de pequenos animais**. 2. ed., São Paulo: Roca, 2001, cap. 7, p. 143-169.

HASKINS, S. C. Monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, J. T.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, cap. 19, p. 533-558.

HELLYER, P. W. Minimizing postoperative discomfort in dogs and cats. **Veterinary Medicine**. Lenexa , v. 94, n. 3, p. 259-265, 1999.

HELLYER, P. W.; GAYNOR, J. S. Acute postsurgical pain in dogs and cats. **Compendium for Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 145-150, 1998.

HENDRIX, P. K.; ROBINSON, E. P.; RAFFE, M. R. Methoctramine, a cardioselective muscarinic cholinergic antagonist, prevents fentanyl-induced bradycardia in the dog. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 18, n. 2, p. 87-93, 1995.

HIROTA, K.; LAMBERT, D. G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 77, n. 4, p. 441-444, 1996.

HUSTVEIT, O.; MAURSET, A.; OYE, I. Interactions of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. **Pharmacology and Toxicology**. Oxford, v. 77, n. 6, p. 355-359, 1995.

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

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

JONES, J. L. Noninvasive monitoring techniques in anesthetized animals. **Veterinary Medicine**, Lenexa, v. 91, n. 4, p. 326-325, 1996.

KADOI, Y. et al. Fentanyl-induced hemodynamic changes after esophagectomy or cardiac surgery. **Journal of Clinical Anesthesia**, Stoneham, v. 17, n. 8, p. 598-603, 2005.

KATZ, J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. **Canadian Journal of Anaesthesia**. Toronto, v. 48, n. 2, p. 105-114, 2001.

KAWAGUCHI, M. FURUYA, H; PATEL, P. M. Neuroprotective effects of anesthetic agents. **Journal of Anesthesia**, Tokyo, v. 19, n. 2, p. 150-156, 2005.

KING, B. S.; RAMPIL, I. J. Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 81, n. 6, p. 1484-1492, 1994.

KITTLESON, M. D.; KIENLE, R. D. Normal clinical cardiovascular physiology. In: _____. **Small animal cardiovascular medicine**. St. Louis: Mosby INC, 1998. cap.2, p.11-35.

KOIZUMI, M.; MATSUMOTO, N.; UEDA, K. Influences of cardiopulmonary bypass and fentanyl anesthesia on hepatic circulation and oxygen metabolism in beagles. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 86, n. 6, p. 1177-1182, 1998.

KOPPERT, W. et al. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. **Pain**. Seattle, v. 85, n. 1-2, p. 217-224, 2000.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: TRANQUILLI, J. T.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, cap. 10, p. 241-271.

LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A. Physiology of pain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 703-758, 2000.

LI, J.; SIMONE, D. A.; LARSON, A. A. Windup leads to characteristics of central sensitization. **Pain**. Seattle, v. 79, n. 1, p. 75-82, 1999.

LIE, K. I. et al. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation. **The New England Journal of Medicine**. Massachusetts, v. 291, n. 25, p. 1324-1326, 1974.

LIN, H. C. Dissociative anesthetics In: TRANQUILLI, J. T.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, cap. 12, p. 301-353.

LOPES P. C. F. **Efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre o índice biespectral, parâmetros respiratórios, hemogasométricos, hemodinâmicos e ecocardiográficos em cães submetidos a anestesia com infusão contínua de propofol e mantidos em ventilação espontânea**. 169f. Dissertação (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.

LUCAS, A. N. et al. Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. Schaumburg, v. 218, n. 8, p. 884-891, 2001.

LUFT, A.; MENDES, F. F. S(+) cetamina em baixas doses: Atualização. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p. 460-469, 2005.

LUNNEY, L.; ETTINGER, S. J. Arritmias cardíacas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e do gato**. 4. ed., Barueri: Manile, 1995, v. 1, cap. 95, p. 1338-1381.

MANZKE, T. et al. 5-HT₄(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. **Science**, Washington, v. 301, n. 5630, p. 226-229, 2003.

MARK, J. B. Central Venous Pressure, Left Atrial Pressure. In: _____ **Atlas of cardiovascular monitoring**. New York: Churchill Livingstone, 1998, cap. 2, p. 16-25.

MASSONE. F. **Anestesiologia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, 326p.

MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America – Small animal Practice**. Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 729-755, 2000.

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.

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.

MORIOKA, N. et al. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 87, n. 3, p. A502, 1997.

MORRISON, D. F. **Multivariate statistical methods**. New York: MaC Grows Hill Book Co., 1967, 388 p.

MUIR III, W. W.; WIESE, A. J.; MARCH, P. A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**. Chicago, v. 64, n. 9, p. 1155-1160, 2003.

MUIR, W. W.; SAMS, R. A.; MÖISE, N. S. Pharmacology and pharmacokinetics of antiarrhythmic drugs. In: FOX, P.R.; SISSON, D.; MÖISE, N. **Textbook of canine and feline cardiology**. 2.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999, cap. 17, p. 307-330.

NAGASAKA, H. et al. The effects of ketamine on the excitation and inhibition of dorsal horn WDR neuronal activity induced by bradykinin injection into the femoral activity in cats after spinal cord transection. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 78, n. 4, p. 722-732, 1993.

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

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

NIEMEGGERS, C. J. E. et al. Sufentanyl, a very potent and extremely safe intravenous morphine-like compound in mice, rats and dogs. **Arzneimittel-Forschung**. Aulendorf , v. 26, n. 8, p. 1551-1556, 1976.

NUNES, N. **Efeitos cardiocirculatórios da associação de cetamina e levomepromazina, em cães (Canis familiaris) pré-tratados ou não pelo propranolol.** Botucatu, 1995. 146 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1995.

NUNES, N. **Efeitos do sevoflurano e do isoflurano sobre a dinâmica cardiovascular, respiratória e hemogasométrica, em cães sob ventilação espontânea e submetidos à hipertensão pulmonar induzida pela serotonina.** Jaboticabal, 2007. 120 f. Tese (Livre Docência) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2007.

NUNES, N. et al. Atividade antiarritmogênica da levomepromazina em cães submetidos à anestesia pela cetamina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 29, n. 2, p. 291-295, 1999.

NUNES, N. et al. Emprego do metaraminol no bloqueio da hipotensão produzida pela levomepromazina em cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 120-124, 1995.

O'FLAHERTY, D.; HAHN, C. E. W.; ADAMS, A. P. **Capnography: principles and practice series.** London: BMJ, 1994. 108p.

OGUCCHI, Y.; HAMLIN, R. L. Duration of QT interval in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 54, n. 12, p. 2145-2149, 1993.

OLIVA, V. N. L. S. O. Anestesia inalatória. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2002, p. 174-183.

OLIVEIRA, C. M. B. et al. Cetamina e analgesia preemptiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro, v. 54, n. 5, p. 739-752, 2004.

OMOIGUI, S. **Manual de drogas usadas em anestesia**. 2. ed. São Paulo: Livraria Santos, 1998, 566 p.

PADDLEFORD, R. R. Drogas anestésicas. In: _____ **Manual de anestesia de pequenos animais**. 2. ed., São Paulo: Roca, 2001, cap. 3 p. 37-88.

PASCOE, P. J. Opioid analgesics. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**. Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 757-772, 2000.

PASERO, C. Fentanyl for acute pain management. **Journal of Perianesthesia Nursing**. Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 279-284, 2005.

PEKOE, G. M.; SMITH, D. J. The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effects of ketamine. **Pain**. Seattle, v. 12, n. 1, p. 57-73, 1982.

PEREIRA, L. et al. Estudo da associação clorpromazina + cetamina em cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. São Paulo, v. 29, n. 2, p. 257-265, 1992.

PYPENDOP, B. H. et al. Characteristics of the relationship between plasma ketamine concentration and its effect on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. Philadelphia, v. 34, n. 3, p. 209-212, 2007.

RAJA, S. N. et al. Peripheral mechanisms of nociception. In: WALL, P. D.; MELZACK, R. **Textbook of pain**. 4. ed. London: Churchill Livingstone, 1999, p. 11-57.

RAMPIL, I. J.; KING, B. S. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 85, n. 1, p. 129-134, 1996.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, 703 p.

REICH, D. L.; SILVAY, G. Cetamina: an update on the first twenty-five years of clinical experience. **Canadian Journal of Anesthesia**. Toronto, v. 36, n. 2, p. 186-197, 1989.

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

REZENDE, M. L. et al. Levomepromazina e acepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo halotano. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 32, n. 3, p. 433-438, 2002.

RILEY, D. C. et al. Prolongation of QT interval by volatile anesthetics in chronically instrumented dogs. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 67, n. 2, p. 741-749, 1988.

ROCHA, A. P. C. et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, p. 94-105, 2007.

ROSS S. et al. A comparison of the effects of fentanyl and propofol on left ventricular contractility during myocardial stunning. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. Copenhagen, v. 42, n. 1, p. 23-31, 1998.

SAHIN, A. S. et al. The mechanisms of the direct vascular effects of fentanyl on isolated human saphenous veins in vitro. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**. Philadelphia, v. 19, n. 2, p. 197-200, 2005.

SAVOLA, M. K. et al. Isoflurane and an alpha sub 2-adrenoceptor agonist suppress nociceptive neurotransmission in neonatal rat spinal cord. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 75, n. 3, p. 489-498, 1991.

SCHELLER, M. et al. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. **Anesthesia and Analgesia**. Baltimore, v. 83, n. 4, p. 830-836, 1996.

SCHMID, R. L.; SANDLER, A. N.; KATZ, J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. **Pain**. Seattle, v. 82, n. 2, p. 111-125, 1999.

SCHUBERT, A. et al. Systemic lidocaine and human somatosensory-evoked potentials during sufentanil-isoflurane anaesthesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**. Toronto, v. 39, n. 6, p. 569-75, 1992.

SEBEL, P. S. et al. A multicenter study of the bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. **Anesthesia and Analgesia**. Baltimore, v. 84, n. 4, p. 891-899, 1997.

SELMI, A. L. et al. Alterações eletrocardiográficas em cães pré-medicados com levomepromazina e submetidos à anestesia por propofol e sevoflurano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. Belo Horizonte, v. 54, n. 6, p. 586-591, 2002.

SHEPHERD, G. M. Hypersensitivity reactions to drugs: evaluation and management. **The Mount Sinai Journal of Medicine**. New York, v. 70, n. 2, p. 113-125, 2003.

SHORT, C. E. **Principles and practice in veterinary anesthesia**. Baltimore: Willian & Wilkins, 1987. 669p.

SHORT, C. E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**. Philadelphia, v. 29, n. 3, p. 747-778, 1999.

SKARDA, R. T.; TRANQUILLI, W. J. Local anesthetics. In: TRANQUILLI, J. T.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, cap. 14, p. 395-418.

SMITH, D. J. et al. The interaction of ketamine with the opiate receptor. **Life Sciences**. Amsterdam, v. 26, n. 10, p. 789-795, 1980.

SMITH, D. J.; AZZARO, A. J.; SALDIVAR, S. B. Properties of the optical isomers and metabolites of ketamine on the high affinity transport and catabolism of monoamines. **Neuropharmacology**. London, v. 20, n. 4, p. 391-396, 1981.

SOUZA, A. P. et al. Eletrocardiografia em cães anestesiados com cetamina-S ou cetamina. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 32, n. 5, p. 787-791, 2002.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L. Tranqüilizantes e relaxantes musculares de ação central. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**, 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1999, cap. 14, p. 140-149.

STEFFEY, E. P. et al. Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and Rhesus monkeys. **Journal of Pharmacology and Therapeutics**. Bethesda, v. 17, n. 3, p. 202-210, 1994.

STEFFEY, E. P.; MAMA, K. R. Inhalation Anesthetics. In: TRANQUILLI, J. T.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, cap. 13, p. 355-393.

SUZUKI, M. et al. Small-dose ketamine enhances Morphine-induced analgesia after outpatient surgery. **Anesthesia and Analgesia**. Baltimore, v. 89, n. 1, p. 98-103, 1999.

TANELIAN, D. L.; MACIVER, M. B. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C-fiber discharges produced acute injury. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 74, n. 5, p. 934-936, 1991.

THOMPSON, A.; BALSER, J. R. Perioperative cardiac arrhythmias. **British Journal of Anaesthesia**. Oxford, v. 93, n. 1, p. 86-94, 2004.

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

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Local anesthetic and analgesic techniques. In: **Essentials of small animal anesthesia & analgesia**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999, p. 192-224.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: _____ **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1996, p. 183-209_b.

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

TILLEY, L. P.; SMITH Jr, F. W. K. Present problems and physical findings. In:_____.**The Five Minute Veterinary Consult: Canine and Feline**. Baltimore: William & Wilkins, 1996, p. 81.

TOPAL, A. et al. Hepatic effects of halothane, isoflurane or sevoflurane anaesthesia in dogs. **Journal of Veterinary Medical Association**. Schaumburg, v. 50, n. 10, p. 530-533, 2003.

TUCKER, W. K.; RACKSTEIN, A. D.; MUNSON, E. S. Comparision of arrhythmic dose of adrenaline, metaraminol, ephedrine and phenylephrine during isoflurane and halothane anesthesia in dogs. **British Journal of Anaesthesia**. Oxford, v. 46, n. 6, p. 392-396, 1974.

VALADÃO, C. A. A. Anestésicos dissociativos. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. cap.15, São Paulo: Roca, 2002, p. 165-173.

VALADÃO, C. A. A. et al. Associação do cloridrato de cetamina e citrato de fentanila na anestesia geral em cães. In: ENCONTRO DE PESQUISAS

VETERINARIAS, 7. Ed., 1982, Jaboticabal. Anais, Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 1982.

VALADÃO, C. A.; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 32, n. 2, p. 347-355, 2002.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T. J.; HERNANDEZ, J. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 264-271, 2004.

VEIEN, M. et al. Mechanisms of nonimmunological histamine and tryptase release from human cutaneous mast cells. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 92, n. 1, p. 1074-1081, 2000.

WAGNER, A. E. et al. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. Schaumburg, v. 221, n. 1, p. 72-75, 2002.

WANG, Y. et al. Repeated administration of low dose ketamine for the treatment of monoarthritic pain in the rat. **Life Sciences**. Amsterdam, v. 67, n. 3, p. 261-267, 2000.

WILSON, J. et al. Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. Philadelphia, v. 35, n. 4, p. 289-296, 2008.

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

WOOLF, C. J.; CHONG, M. S. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. **Anesthesia and Analgesia**. Baltimore, v. 77, n. 2, p. 362-379, 1993.

WOOLF, C. J.; WIESENFELD-HALLIN, Z. The systemic administration of local anesthetics produces selective depression of C-afferent fiber evoked activity in the spinal cord. **Pain**. Seattle, v. 23, n. 4, p. 361-374, 1985.

WU, C. L. et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 96, n. 2, p. 841-848, 2002.

YAKSH, T. L. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. Copenhagen, v. 41, n. 1-2, p.94-111, 1997.

ZHOU, H. H. et al. Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 88, n. 4, p. 955-961, 1998.

ZHOU, H. H.; MEHTA, M.; LEIS, A. A. Spinal cord motoneuron excitability during isoflurane and nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology**. Philadelphia, v. 86, n. 2, p. 302-307, 1997.

ZORAN, D. L.; RIEDESEL, D. H.; DYER, D. C. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**. Schaumburg, v. 54, n. 5, p. 755-60, 1993.