

Lídia Mitsuko Matsubara

**EFEITOS DA APLICAÇÃO INTRAVENOSA DO CLORIDRATO DE
LIDOCAÍNA SOBRE A CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA DO
SEVOFLUORANO EM CÃES**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para a obtenção do título de
Doutor em Anestesiologia.

Botucatu
2008

Lídia Mitsuko Matsubara

**EFEITOS DA APLICAÇÃO INTRAVENOSA DO CLORIDRATO DE
LIDOCAÍNA SOBRE A CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA DO
SEVOFLUORANO EM CÃES**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de
Botucatu, para a obtenção do título de
Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Adj. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva

Botucatu

2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Matsubara, Lídia Mitsuko.

Efeitos da aplicação intravenosa do cloridrato de lidocaína sobre a
concentração alveolar mínima do sevofluorano em cães / Lídia Mitsuko
Matsubara. – Botucatu [s.n.], 2008.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Medicina, Botucatu, 2008.

Orientadora: Valéria Nobre Leal de Souza Oliva

Assunto CAPES: 40102130

1. Anestesia - Estudos experimentais

CDD 617.96

Palavras-chave: Cães; Concentração alveolar mínima; Lidocaína; Sevofluo-
rano

Dados curriculares

Lídia Mitsuko Matsubara

Nascimento 27/07/1976

Filiação Miyoco Júlia Matsubara
Massahiro Matsubara

1995/1999 Curso de Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Estadual de Londrina – UEL
Londrina – PR

2001 Residência em Medicina Veterinária
Área de Anestesiologia Veterinária
Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE
Presidente Prudente – SP

2002/2004 Mestrado em Medicina Veterinária
Área de Anestesiologia Animal
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – FMVZ
Universidade Estadual Paulista – UNESP – Câmpus de Botucatu

Dedicatória

Aos meus pais; Júlia e Francisco

Pelo exemplo de dedicação e amor incondicionais;

e, por terem como meta de suas vidas, a formação dos filhos.

Aos meus irmãos: Márcia e Roberto,

Pelo apoio em todas as fases da minha vida!

Ao meu Querido Marcos,

Pelo incentivo, dedicação e companheirismo

em mais essa etapa que juntos estamos conquistando!!

Agradecimentos especiais

A minha orientadora,

Professora Adj. Valéria Nobre Leal de Souza Oliva

Pela orientação durante o curso de mestrado e doutorado,

Por todos os ensinamentos transmitidos durante todos os anos de convivência,

Pela disposição, paciência, confiança e amizade.

O meu muito obrigada!

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Francisco José Teixeira Neto e Professor Dr. Antônio José de Araújo Aguiar, pelo auxílio imprescindível na realização do experimento piloto; e ao Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ - UNESP – Câmpus de Botucatu pelo empréstimo do Analisador de Gases (Capnomac Ultima) e do Monitor de Pressão Arterial Invasiva (Space Labs);

Ao Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal do Curso de Medicina Veterinária – UNESP – Câmpus de Araçatuba pela disponibilidade de realização da parte experimental em suas dependências;

Ao Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina – UNESP – Câmpus de Botucatu, pelo apoio e contribuição durante o curso de Pós-Graduação, em especial ao Professor Titular Pedro Thadeu Galvão Vianna, pelo empréstimo do vaporizador calibrado de sevofluorano;

Ao Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal da UNESP – Câmpus de Araçatuba, em especial ao Professor Dr. Wagner Luis Ferreira e Mary Marcondes pelo empréstimo do eletrocardiógrafo;

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina – UNESP – Câmpus de Botucatu, Neli Aparecida Pavan e Danilo Godoy; e da Seção de Pós-graduação; Nathanael P. Salles e Regina Célia Spadin;

Aos amigos Daniela Tozadore Gabas, Guillermo Carlos Veiga de Oliveira, Rafael Vieira, pela presença constante em todos os momentos e pela ajuda sem a qual seria impossível realizar este trabalho;

Aos amigos conquistados durante todos os anos de pós-graduação: Alex Nakamura, Celina Kazue Morinishi, Cláudio Nazaretian Rossi, Christiane Otsuki, Carolina Dini Nuno Pereira, Fabiana Ikeda, Heitor Ferrari, Lilian Bevilacqua, Simone Guimarães, Maurício Franco Zanette, Verônica Batista de Albuquerque;

Ao Laboratório Clínico da UNESP - Câmpus de Araçatuba pela realização da hemogasometria e dos exames pré-anestésicos em todos os animais do experimento;

A Profa. Dra. Sílvia Helena Venturolli Perri pela realização da análise estatística;

Às bibliotecárias Selma Maria de Jesus, pela elaboração da ficha catalográfica e Meire, pela correção das referências bibliográficas;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa concedida (processo nº 04/15188-6) durante o curso de doutorado e pelo auxílio financeiro (processo nº 05/00858-9);

Ao Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina – UNESP- Câmpus de Botucatu, em especial à Maria Luiza Cassetari, pela dosagem da concentração da lidocaína plasmática;

À Fort Dodge pela doação das vacinas (Duramune Max 5 CvK-4L);

A todos que contribuíram de alguma forma para a realização desse experimento;

As nossas meninas: Teca, Sustá, Duda, Rajada, Morfina, Catita, Atropina, Tronquinho e Estrela. Sem vocês nada disso seria possível...

“O valor das coisas não está no tempo em que elas
duram, mas na intensidade com que acontecem.
Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas
inexplicáveis e pessoas incomparáveis”

Fernando Pessoa

RESUMO

Foi realizado estudo experimental em cães para avaliar os efeitos da infusão contínua da lidocaína, nas doses de 50 e 200 µg/kg/min sobre a concentração alveolar mínima do sevoflurano, além dos efeitos cardiovasculares promovidos por essa associação. Foram utilizadas 08 cadelas, adultas, castradas, híginas, sem raça definida, com peso médio de $15,96 \pm 2,10$ kg. Os animais foram alocados aleatoriamente, em três grupos experimentais participando do grupo controle, onde a anestesia foi realizada com o sevoflurano (GC) e do grupo onde a infusão contínua de lidocaína foi associada ao anestésico geral inalatório, na dose de 50 µg/kg/min (GL50) ou 200 µg/kg/min (GL200). A indução foi realizada com o sevoflurano na concentração inicial de 8% no vaporizador calibrado, através de máscara facial e a intubação foi efetuada. Após o período de estabilização de 40 minutos, em uma concentração entre 2,4 e 3%, foi administrado um bôlus de salina na dose de 0,1 ml/kg, seguido de infusão contínua da mesma solução na dose de 200 µg/kg/min no GC, no GL50 e no GL200 foi administrado um bôlus de lidocaína na dose de 2 mg/kg, seguido de infusão contínua de 50 µg/kg/min e 200 µg/kg/min. A concentração de sevoflurano foi então, reduzida para 2,6% no GC, 2,4% no GL50 e 1,8% no GL200. O pinçamento de cauda foi realizado durante 60 segundos ou menos, caso a resposta fosse positiva. Se a resposta fosse negativa, a concentração era reduzida em 0,2%, sendo o procedimento repetido até que o animal apresentasse resposta positiva para a determinação da CAM. Os parâmetros avaliados antes de cada estímulo doloroso foram: frequência cardíaca e respiratória, pressões arteriais, pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração, saturação de oxigênio na hemoglobina, concentração de sevoflurano expirado, temperatura retal, ECG, hemogasometria e dosagem da lidocaína plasmática. A CAM do sevoflurano após a infusão contínua de salina foi de $2,30 \pm 0,19\%$ no GC, de $1,95 \pm 0,23\%$ no GL50 e de $1,45 \pm 0,21\%$ no GL200, e a concentração plasmática de lidocaína obtida foi de $0,84 \pm 0,18$ µg/ml e $1,89 \pm 0,37$ µg/ml, no GL50 e GL200. Em relação às variáveis cardiovasculares, ocorreu elevação da PAD e PAM no GL200, devido à maior redução da CAM do sevoflurano e, conseqüente menor depressão cardiovascular promovida por essa associação. O período necessário para a extubação e adoção da posição quadrupedal foi maior no GL200, em relação ao GL50. A infusão contínua da lidocaína reduz a CAM do sevoflurano de maneira dose-dependente, sendo a redução de 15% na menor taxa de infusão e de 37% na maior, além de não produzir alterações nas variáveis cardiovasculares.

PALAVRAS-CHAVE: cães, concentração alveolar mínima, lidocaína, sevoflurano

ABSTRACT

An experimental study in dogs was accomplished to evaluate the effects of constant rate infusion (CRI) of lidocaine with doses of 50 and 200 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane (S) in dogs, and the cardiovascular effects of this association. Eight healthy adult spayed female mongrel dogs, weighing 15.96 ± 2.10 kg (mean $\pm$ SD) were utilized and randomly assigned into three separated experimental groups: control group (GC) when the anesthesia was realized with sevoflurane and (GL50) or (GL200) when CRI of lidocaine was associated with general inhalation anesthesia on dose of 50 and 200 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$, respectively. Anesthesia was induced with sevoflurane in oxygen using a face mask with a precision vaporizer at 8% and the trachea was intubated. After an initial equilibration period of at 40 minutes at a FE'Sevo between 2.4 and 3 %, in control group, a loading dose of saline at $0.1 \text{ mL}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ was administered followed by a CRI of the same solution with dose of 200 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$. In GL50 and GL200 was administered a bolus of lidocaine (2mg kg^{-1}) followed by 50 and 200 $\mu\text{g Kg min}^{-1}$ of continuous infusion. The end tidal concentration was decreased to 2.6% in control group, 2.4% in GL50 and 1.8% in GL200. The noxious stimulus was tail clamping applied during 60 minutes or less if response was positive. If it was negative the end-tidal concentration was decreased by 0.2 % and procedure repeated until the animal showed positive response during tail clamping. Heart and respiratory rate, blood pressures, end-tidal CO_2 and sevoflurane concentrations, pulse oximetry, rectal temperature, electrocardiogram, analysis of arterial blood samples, and lidocaine concentrations were monitored before the stimulus. The MAC of S was 2.30 ± 0.19 in control group, and $1.95 \pm 0.23\%$ at GL50 and $1.45 \pm 0.21\%$ at GL200. Plasma concentrations of lidocaine were $0.84 \pm 0.18 \mu\text{g mL}^{-1}$ and $1.89 \pm 0.37 \mu\text{g mL}^{-1}$ for GL50 and GL200. Analysis of the cardiovascular variables showed that occurred rise of diastolic and mean arterial blood pressures in GL200 due greater decrease of MAC sevoflurane and consequent lesser cardiovascular depression caused by this association. The time necessary to extubation and standing position was greater in GL200 than GL50. Lidocaine infusions reduced the MAC of S in a dose-dependent manner resulted in a reduction of 15% at GL50 and 37% at GL200, and did not induce clinically significant changes on cardiovascular variables.

Keywords: dogs, lidocaine, minimum alveolar concentration, sevoflurane

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1	Introdução.....	16
2	Revisão de literatura	18
2.1	Sevofluorano.....	18
2.2	Lidocaína	20
2.3	Concentração alveolar mínima.....	26
3	Justificativa e Objetivos	29
4	Materiais e Método	30
4.1	Local	30
4.2	Animais experimentais.....	30
4.2.1	Adaptação e preparo dos animais.....	30
4.2.2	Exame físico.....	31
4.2.3	Exames laboratoriais.....	31
4.3	Animais e grupos experimentais.....	33
4.4	Procedimento anestésico.....	34
4.5	Determinação da CAM.....	36
4.6	Mensuração da lidocaína plasmática.....	38
4.7	Parâmetros avaliados.....	39
4.8	Análise estatística.....	41
5	Resultados.....	42
6	Discussão	58
7	Conclusões.....	70
8	Referências	71
ANEXOS		

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Critérios modificados de Ewing et al. (1993) para a classificação da resposta motora.....	38
Tabela 2: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) da concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano, determinados entre 120 e 180 min após o início da infusão contínua de salina (GC) ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), e da % de redução da CAM do sevoflurano.....	43
Tabela 3: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) das variáveis cardiovasculares, segundo os grupos, no momento da determinação da concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200).....	45
Tabela 4: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) das variáveis respiratórias, segundo os grupos, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200).....	49
Tabela 5: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) das variáveis hemogasométricas, segundo os grupos, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína na dose de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200).....	51
Tabela 6: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) do período necessário para extubação, para a aquisição do decúbito esternal e da posição quadrupedal, segundo os grupos, após o término da anestesia inalatória com o sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200).....	55
Tabela 7: Ocorrência de êmese, tempo e % de ocorrência, após o término da anestesia inalatória com o sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200).....	56
Tabela 8: Tabela 8 Valores médios da concentração de lidocaína plasmática, em µg/ml, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200).....	57

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Efeito da infusão contínua de salina (GC) ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da CAM do sevofluorano (média±DP), observados após aproximadamente 120 e 180 minutos do início da infusão contínua, em cães.....	44
Figura 2: Porcentagem de redução da CAM do sevofluorano (média±DP), após a infusão contínua de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), observados após aproximadamente 120 e 180 minutos do início da infusão do anestésico local, em cães.....	44
Figura 3: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da frequência cardíaca (FC) (média±DP) em bpm, durante as determinações da CAM do sevofluorano, em cães.....	46
Figura 4: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da pressão arterial sistólica (PAS) (média±DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevofluorano, em cães.....	46
Figura 5: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da pressão arterial diastólica (PAD) (média±DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevofluorano, em cães.....	47
Figura 6: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da pressão arterial média (PAM) (média±DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevofluorano, em cães.....	47
Figura 7: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO ₂) (média±DP), em %, durante as determinações da CAM do sevofluorano, em cães.....	48
Figura 8: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da frequência respiratória (f) (média±DP), em mpm, durante as determinações da CAM do sevofluorano, em cães.....	50
Figura 9: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO ₂) (média±DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevofluorano, em cães.....	50

Figura10: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da potencial hidrogeniônico (pH) (média±DP), durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães.....	52
Figura 11 Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO ₂) (média±DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães.....	52
Figura12: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da pressão parcial de oxigênio (PaO ₂) (média±DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães.....	53
Figura13: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores do bicarbonato (HCO ₃ ⁻) (média±DP), em mmol/L, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães.....	53
Figura14: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre a temperatura retal (média±DP), em °C, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães.....	54
Figura15: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre o período necessário para a extubação, adoção do decúbito esternal e da posição quadrupedal (média±DP), em minutos, após o término da anestesia inalatória com o sevoflurano, em cães.....	56

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AL	anestésico local
ALT	alanina aminotransferase
bpm	batimentos por minuto
°C	graus Celsius
CAM	concentração alveolar mínima
CAMsevo	concentração alveolar mínima do sevofluorano
C.H.C.M.	concentração de hemoglobina corpuscular média
DP	desvio padrão
DE50	dose que produz efeito em 50% dos animais testados
ETCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração
ETsevo	concentração de sevofluorano ao final da expiração
ECG	eletrocardiograma
f	frequência respiratória
FA	fosfatase alcalina
FC	frequência cardíaca
GC	grupo controle
GL50	grupo com infusão de lidocaína na dose de 50 µg/kg/min
GL200	grupo com infusão de lidocaína na dose de 200 µg/kg/min
HCO ₃ ⁻	bicarbonato
HPLC	cromatografia líquida de alta performance
IV	intravenoso
l/min	litro por minuto
$\bar{x}$	média
mA	miliampères
mmHg	milímetros de mercúrio
mmol/l	milimol por litro
MPA	medicação pré-anestésica
mpm	movimentos por minuto
O ₂	oxigênio
p	nível de significância
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média

PAS	pressão arterial sistólica
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PEEP	pressão positiva ao final da expiração
pH	potencial hidrogeniônico no sangue arterial
pKa	constante de ionização
P.P.T.	proteína plasmática total
PVC	pressão venosa central
rpm	rotações por minuto
RVS	resistência vascular sistêmica
SpO ₂	saturação de oxigênio na hemoglobina
SNC	sistema nervoso central
TR	temperatura retal
TRC	tempo de reperfusão capilar
UV	ultra-violeta
V.C.M.	volume corpuscular médio
V.G.	volume globular
%	porcentagem

1 INTRODUÇÃO

A anestesia na espécie canina apresentou grandes avanços nos últimos anos, principalmente devido à utilização de diversos fármacos anestésicos, do conhecimento da ação farmacológica dos mesmos e da especialização dos anestesiológicos veterinários. Porém, não se obteve ainda o protocolo anestésico ideal que fosse capaz de produzir os efeitos desejados, sem reações adversas ao paciente. Na tentativa de reduzir os efeitos indesejados provocados pelo procedimento anestésico surge a técnica conhecida como anestesia balanceada.

A anestesia balanceada é uma técnica de anestesia geral que consiste na utilização de um ou mais fármacos anestésicos em doses baixas, em um mesmo procedimento, promovendo uma estabilidade cardiorrespiratória maior, sem os efeitos deletérios de doses elevadas de um só agente (LUNDY, 1926).

A anestesia geral inalatória caracteriza-se pela recuperação anestésica rápida devido à baixa taxa de metabolização hepática e à ausência de efeitos acumulativos, em comparação com as técnicas de anestesia intravenosa total. É muito útil nos casos de procedimentos anestésicos de longa duração, porém promove depressão respiratória e cardiovascular dose-dependente. Desta maneira, vários fármacos têm sido utilizados na manutenção anestésica, a fim de minimizar esses efeitos depressores através da redução da concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios.

Neste sentido, Lundy em 1926 preconizou pela primeira vez a anestesia balanceada, que consiste na associação de vários agentes anestésicos como a medicação pré-anestésica, os anestésicos locais e a utilização de um ou mais agentes na anestesia geral, visando à obtenção conjunta da analgesia, amnésia, relaxamento muscular e abolição dos reflexos autonômicos com manutenção da homeostase (WOODBIDGE, 1957). Os opióides, os agonistas α -2, os agentes dissociativos, os benzodiazepínicos, os antiinflamatórios não esteroidais e os anestésicos locais são os fármacos mais utilizados como parte do protocolo anestésico, com o objetivo de promover os componentes da

anestesia geral e ao mesmo tempo reduzir a quantidade dos anestésicos injetáveis e inalatórios empregados na anestesia (MUIR et al., 2003; Valverde et al., 2004).

A associação de diferentes fármacos permite a obtenção de sinergismo entre os agentes utilizados (BERENBAUM, 1989), minimiza a incidência de efeitos colaterais (HUI et al., 1995) e possibilita a obtenção de relação ótima entre o custo, a segurança e a eficácia do procedimento anestésico (MUIR, 1994).

Em relação à utilização dos anestésicos locais na anestesia balanceada, estudos realizados em cães revelam que a infusão contínua do cloridrato de lidocaína pela via intravenosa pode reduzir a concentração alveolar mínima dos anestésicos inalatórios, como o halotano, o enflurano e o isoflurano, e dos anestésicos gerais intravenosos como o tiopental sódico, diminuindo a depressão cardiovascular e, conseqüentemente, aumentando a segurança do procedimento anestésico (HIMES et al., 1977; HIMES et al., 1979; RAWLINGS & KOLATA, 1983; MORAES et al., 1998; MUIR et al., 2003; VALVERDE et al., 2004).

Os efeitos da lidocaína sobre a redução da concentração alveolar mínima (CAM) do halotano, do isoflurano e do enflurano estão bem definidos no homem, na espécie eqüina e canina (HIMES et al., 1977; HIMES et al., 1979; DOHERTY & FRAZIER, 1998; MORAES et al., 1998; MUIR et al., 2003; VALVERDE et al., 2004). Porém, não há literatura científica a respeito dos efeitos da infusão contínua de lidocaína sobre a CAM do sevoflurano, em cães. Este anestésico inalatório, de introdução relativamente recente na prática clínica, se destaca pelo coeficiente de solubilidade sangue/gás baixo, o que lhe confere indução e recuperação rápidas. No entanto, devido à sua potência intermediária há necessidade de elevadas concentrações para se obter o efeito anestésico desejado, podendo causar depressão cardiorrespiratória e, conseqüentemente, aumentando os riscos do procedimento.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SEVOFLUORANO

O sevofluorano é um agente anestésico halogenado, não inflamável, que reage com a cal sodada em altas temperaturas (MASSONE, 2003). Apresenta muitas propriedades físicas semelhantes às do isofluorano e do enflurano, possuindo estrutura química similar a esses fármacos. O coeficiente de solubilidade sangue/gás é de 0,65, o que corresponde a 50% do valor do isofluorano (1,4) produzindo, portanto, indução anestésica mais rápida (JOHNSON et al., 1998).

No homem, o sevofluorano é considerado o agente anestésico inalatório mais adequado para a indução por máscara facial devido ao seu odor agradável e ao baixo coeficiente de solubilidade (MUTOH et al., 1997).

A CAM do sevofluorano em cães é de $2,36 \pm 0,46\%$ (KAZAMA & IKEDA, 1988) sendo menos potente do que o halotano, o isofluorano e o enflurano (NATALINI, 2001).

O sevofluorano reage com absorvedores de dióxido de carbono em temperaturas elevadas e se decompõe em cinco compostos denominados A e B, que são encontrados nos circuitos anestésicos e C, D e E, que só são detectados em sistemas experimentais fechados e aquecidos. Entretanto, somente o composto A tem sido continuamente estudado e demonstrou apresentar alguma toxicidade em ratos (BITO & IKEDA, 1995 a, b).

Este anestésico provoca depressão cardiovascular de maneira dose-dependente. A frequência cardíaca (FC) aumenta significativamente com a utilização de 1 CAM, em relação aos valores basais, sendo os valores obtidos com 1,5 e 2,0 CAM semelhantes (MUTOH et al., 1997). O aumento da FC pode ser causado principalmente pela resposta barorreflexa. Os efeitos dessa resposta são bastante semelhantes àqueles obtidos com o isofluorano, enquanto que com a utilização do enflurano e do halotano, a FC permanece estável nas diferentes concentrações avaliadas (MUTOH et al., 1997).

Bernard et al. (1990) observaram aumento significativo da FC a 1,2 CAM de sevofluorano (135 ± 8 bpm) quando comparado aos valores basais (85 ± 2 bpm), em cães nos quais a indução anestésica foi realizada através de máscara facial.

Oliva et al. (2000) encontraram discreta elevação da FC e manutenção dos valores de pressão arterial com o uso do sevofluorano como agente de manutenção anestésica em cães, com ou sem a adição de N₂O como fluxo diluente.

Na espécie canina, a redução da pressão arterial é proporcional ao aumento da concentração administrada. Kazama & Ikeda (1985) descreveram redução da pressão arterial média (PAM) com valores da média e desvio padrão de $59,3 \pm 24,3$; $43,9 \pm 20,6$; $30,2 \pm 21,2$ mmHg para 1,0; 1,5 e 2,0 CAM de sevofluorano, respectivamente. Bernard et al. (1990) descrevem, ainda, que a diminuição desse parâmetro em concentrações de 1,2 CAM ocorre devido à diminuição da resistência vascular sistêmica e, a 2 CAM, é ocasionada pela depressão da contratilidade do miocárdio.

Em cães anestesiados com sevofluorano, a ventilação manteve-se inalterada nas concentrações de 1,0 e 1,5 CAM, apresentando maior depressão a 2,0 CAM. Os valores da frequência respiratória apresentaram redução significativa somente na concentração mais elevada, mantendo-se o volume corrente constante durante todos os estágios da anestesia. Os valores da PaCO₂ (pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial) elevaram-se somente quando se utilizou 2 CAM, ocorrendo redução concomitante do pH sanguíneo (MUTOH et al., 1997).

Johnson et al. (1998) concluíram que a indução anestésica com o sevofluorano através de máscara facial é rápida e de boa qualidade, assim como a qualidade da recuperação anestésica, em cães adultos.

2.2 LIDOCAÍNA

Os anestésicos locais são substâncias que bloqueiam a condução nervosa quando aplicados localmente no tecido nervoso, em concentrações apropriadas, agindo em qualquer parte do sistema nervoso (CATTERALL & KENNETH, 1996), e preferencialmente nas fibras de diâmetro reduzido e com pouca mielina A δ , e fibras C não mielinizadas (MUIR et al., 2003). Em contato com um nervo são capazes de produzir tanto bloqueio sensitivo como motor e, apresentam efeito curto e reversível (BUTTERWORTH & STRICHARTZ, 1990).

Atuam bloqueando tanto a geração como a condução do impulso nervoso, através do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes (LEMKE & DAWSON, 2000) impedindo, assim, a despolarização da membrana e estabilizando-a no estado de repouso (DAY & SKARDA, 1991).

O primeiro anestésico local do tipo amino-amida, derivado da xilidina, a ser desenvolvido foi o cloridrato de lidocaína (DAY & SKARDA, 1991) que é o anestésico local mais comumente empregado na prática clínica, devido à sua potência moderada, início de ação intermediária (10 a 15 minutos) e duração intermediária (60 a 120 minutos), podendo ser utilizado pela via tópica, em infiltrações locais ou pela via intravenosa (LEMKE & DAWSON, 2000).

A lidocaína (α -dietil-aminoaceto-2,6 xilidina) é um anestésico local hidrossolúvel, sob a forma de cloridrato, com metabolização hepática, sendo que 75% do fármaco saem da corrente sangüínea com uma única passagem pelo fígado, sendo transformada principalmente em glicinaxilidina (GX) e monoetilglicinaxilidina (MEGX) (SMITH & DUCE, 1971). A última é eliminada rapidamente, enquanto a GX é eliminada lentamente (WILCKE et al., 1983). A MEGX possui atividade farmacológica, antiarrítmica, hipotensiva e tóxica para o sistema nervoso central (SMITH & DUCE, 1971).

A excreção é dependente do pH, sendo principalmente através da via renal e, em menor extensão, pela via biliar (DIFAZIO & BROWN, 1972). Cerca de 10 a 20% são excretados de forma inalterada na urina do cão (BOOTH et al., 1990). Possui pKa de 7,7 e,

65% do fármaco se liga às proteínas plasmáticas (LEMKE & DAWSON, 2000), e a meia vida de eliminação, em cães, é de 47 minutos (WILCKE et al., 1983).

Quando administrada pela via intravenosa, em doses baixas, a lidocaína produz efeitos sedativos e analgésicos (WAGMAN et al., 1967; SAKABE et al., 1974; STEEN & MICHENFELDER, 1979). Conforme a concentração plasmática aumenta pode ocorrer: tontura, sonolência, náusea, nistagmo, transpiração e vômitos. Sendo que doses mais elevadas podem desencadear convulsões, evoluindo para depressão do SNC, coma e finalmente parada respiratória (STEEN & MICHENFELDER, 1979).

O efeito tóxico sobre o sistema nervoso central ocorre em doses menores do que aquelas necessárias para produzir toxicidade cardiovascular. Nos cães, a dose de lidocaína necessária para produzir depressão cardiovascular irreversível é de quatro a seis vezes maior que a necessária para produzir convulsão (LEMKE & DAWSON, 2000). A predominância de efeitos sobre um desses sistemas dependerá da concentração sangüínea do fármaco (McWHIRTER et al., 1973).

As doses de lidocaína capazes de desencadear convulsão variam de acordo com a espécie (WAGMAN et al., 1967), sendo de 5 a 6 mg/kg no coelho, 10 mg/kg no gato (BREARLEY, 1994), 4 mg/kg no cavalo (SKARDA, 1991), 32,4 mg/kg no rato (McFARLANE et al., 1994), 14 a 23 mg/kg no macaco e 6 a 7 mg/kg no homem (STEEN & MICHENFELDER, 1979).

Segundo Lemke & Dawson (2000) a dose de $22 \pm 6,7$ mg/kg de lidocaína aplicada pela via intravenosa no cão produz convulsões e, os sinais de toxicidade sobre o sistema nervoso central tais como salivação e tremores, desenvolvem-se após a administração de 36% da dose capaz de produzir convulsões. Por outro lado, Hahnenkamp et al. (2002) descreveram que a dose tóxica de lidocaína capaz de desencadear convulsões é de 11,2 mg/kg, após a administração em bôlus pela via intravenosa, na mesma espécie. Já, Lemo et al. (2007) descreveram que a dose terapêutica máxima de lidocaína é de 10mg/kg.

Skarda (1996) descreveu, em outro estudo, que a dose tóxica da lidocaína, pela via intravenosa, capaz de provocar convulsões varia de 11 a 20 mg/kg e a dose letal é de 16 a 28 mg/kg.

Goodman & Stratford (1995) sugeriram que a lidocaína na dose de 1,5 mg/kg administrada pela via intravenosa pode alterar a ventilação de maneira indireta e, ao comparar com a administração extradural, concluíram que, por essa via de administração, não ocorre depressão importante na função ventilatória em humanos no caso de absorção sistêmica do fármaco.

Gross et al. (1983) concluíram que a injeção em bôlus da lidocaína provoca depressão transitória da função ventilatória, mas a rápida redistribuição do fármaco torna esse efeito transitório, podendo ser tratado com suplementação de oxigênio, se necessário.

A lidocaína possui propriedades antiarrítmicas, sendo classificada com um agente da classe IB (RODEN, 1996). Seu uso como antiarrítmico foi descrito por Harrison et al. (1963), sendo indicado para o tratamento emergencial de arritmias ventriculares após cirurgia cardiovascular ou infarto agudo de miocárdio.

A lidocaína é utilizada para o tratamento de arritmias ventriculares por diminuir a excitabilidade ventricular e a condução do impulso nervoso e por aumentar o período refratário do miocárdio (BJORLING & RAWLINGS, 1984), além de diminuir a sensibilidade do miocárdio aos efeitos arritmogênicos da adrenalina em cães anestesiados com tiopental ou halotano (RAWLINGS & KOLATA, 1983).

Segundo Moraes et al. (1998) a infusão contínua de lidocaína na velocidade de 120 µg/kg/min, após dose inicial de 400 µg/kg/min, atinge valores plasmáticos de 4,23 µg/ml, considerados terapêuticos em cirurgias de correção de estenose subaórtica, em cães anestesiados com isoflurano.

Além da sua utilização como anestésico local, a lidocaína tem sido empregada pela via intravenosa, em bôlus ou em infusão contínua, devido aos efeitos analgésicos, estimuladores da motilidade do trato gastrointestinal e para o tratamento de arritmias (MUIR

et al., 2003), além de reduzir a dose dos anestésicos gerais, sejam eles injetáveis ou inalatórios (BJORLING & RAWLINGS, 1984; MUIR et al., 2003; VALVERDE et al., 2004).

O seu uso pela via intravenosa data de 1958, quando De Clive-Lowe e cols. descreveram pela primeira vez a utilização da lidocaína em associação a anestesia geral, no homem. Desde então, o seu uso tem sido relatado como parte da anestesia balanceada em humanos (KOPPERT et al., 2004), na espécie canina (HIMES et al., 1977; HIMES et al., 1979; MUIR et al., 2003; MORAES et al., 1998; VALVERDE et al., 2004, STEAGALL et al., 2006), felina (KUSHNER et al., 2002) e equina (DOHERTY & FRAZIER, 1998; MEYER et al., 2001).

Alguns mecanismos têm sido investigados para explicar a eficácia analgésica da lidocaína na potencialização da anestesia, tais como: a depressão cortical (WAGMAN et al., 1967; SCHUBERT et al., 1992) e o bloqueio da condução dos impulsos na medula espinhal (DOHI et al., 1979).

A administração intravenosa da lidocaína, em cães, reduziu em 50% a dose de tiopental sódico necessária para a indução anestésica quando comparado à administração isolada do mesmo, com menor depressão respiratória e cardiovascular, além da observação de ausência de arritmias ventriculares como o bigeminismo desenvolvido após a intubação traqueal (RAWLINGS & KOLATA, 1983).

Tverskoy et al. (1997) indicou a existência de interação sistêmica entre a lidocaína, pela via intramuscular, e os anestésicos gerais como o tiopental, em mulheres submetidas a cirurgias obstétricas, o que promoveu redução de 39% na dose de tiopental necessária para produzir hipnose.

A utilização da lidocaína no homem pela via epidural associada à anestesia geral inalatória com o sevoflurano diminuiu a CAM do anestésico inalatório em 34%, quando comparado ao grupo que recebeu somente a anestesia geral (HODGSON & LIU, 2001). Nesse mesmo experimento avaliaram-se, ainda os efeitos da lidocaína em infusão contínua na dose de 25 µg/kg/min associada à anestesia geral inalatória verificando-se que não houve redução da CAM, apesar da obtenção da mesma concentração plasmática de

lidocaína no grupo que recebeu a infusão contínua (1,9 µg/ml) e a anestesia epidural (2,0 µg/ml).

A administração da lidocaína em infusão contínua intravenosa de 15 a 400 µg/kg/min, precedida de um bôlus de 2 a 2,5 mg/kg, em cães anestesiados com halotano e óxido nitroso reduziu o requerimento do anestésico inalatório em até 45% quando a concentração plasmática de lidocaína foi superior a 11,6 µg/ml. Sendo que concentrações plasmáticas abaixo de 3 µg/ml não alteraram o requerimento anestésico e concentrações entre 3 e 6 µg/ml provocaram redução de 10 a 28% (HIMES et al., 1977).

Por outro lado, a infusão contínua de lidocaína nas doses de 50, 100 e 200 µg/kg/min, produziram concentrações plasmáticas entre 1 e 3,5 µg/ml, causando redução de 15 a 37% da CAM do enflurano, na espécie canina (HIMES et al., 1979).

Muir et al. (2003) observaram redução da CAM do isoflurano em 29% na espécie canina quando utilizaram a lidocaína na dose de 50 µg/kg/min em infusão contínua. Relataram, ainda, a ausência de efeitos depressores cardiovasculares e neurológicos durante a administração do anestésico local.

Moraes et al. (1998) concluíram que a infusão contínua de lidocaína na taxa de 120 µg/kg/min, precedida de dose inicial de 400 µg/kg/min, durante a anestesia geral inalatória com o isoflurano, em cães saudáveis ou cães com estenose aórtica, não promoveu depressão cardiovascular. No entanto, a infusão de 200 µg/kg/min provocou aumento da pressão venosa central e da pressão média da artéria pulmonar, associado à redução do índice sistólico, indicando uma depressão da contratilidade cardíaca.

Mannarino (2002) determinou a taxa mínima de infusão do propofol para a anestesia intravenosa em cães na dose de 1,25 mg/kg/min isoladamente e de 0,0985 mg/kg/min quando associado a um bôlus de lidocaína de 1,5 mg/kg e à infusão de 0,25 mg/kg/min. Concluiu que a infusão de lidocaína potencializou a analgesia em 21%, além de causar menor depressão cardiovascular e discreta acidose, e prolongar o tempo de recuperação anestésica.

Nóbrega Neto (2002) avaliou a influência da infusão de lidocaína na dose de 100 µg/kg/min e 50 µg/kg/min, precedida respectivamente de bôlus inicial de 5mg/kg e 2,5 mg/kg, sobre a anestesia intravenosa contínua com a associação da xilazina e cetamina, em eqüinos. Concluiu que a lidocaína potencializa a analgesia e prolonga o tempo de recuperação anestésica de maneira dose-dependente, sem provocar alterações cardiorrespiratórias significativas.

Valverde et al. (2004) determinaram a influência da infusão contínua de lidocaína na dose de 50µg/kg/min e 200µg/kg/min sobre a CAM do isoflurano em cães. Concluíram que a infusão contínua de lidocaína reduziu a CAM desse anestésico inalatório de maneira dose-dependente, sendo a redução de 18,7% para a dose baixa e de 43,3% para a dose alta, sem alterações significativas sobre a frequência cardíaca ou pressão arterial.

Doherty & Frazier (1998) em estudo realizado com eqüinos, investigaram os efeitos da aplicação da lidocaína pela via intravenosa, na dose de 50 e 100 µg/kg/min sobre a CAM do halotano. Concluíram que essa associação diminuiu a CAM do anestésico inalatório de acordo com a dose administrada, sendo que concentrações abaixo de 2 µg/ml apresentaram pouco efeito, enquanto que concentrações maiores que 5 µg/ml diminuíram a mesma em 40 a 70%.

Steagall et al. (2006) avaliaram os efeitos da aplicação da lidocaína na dose de 250µg/kg/min precedida de um bôlus de 1,5 mg/kg, sobre a dose do isoflurano, em cadelas submetidas à mastectomias. Concluíram que a administração da lidocaína promoveu uma redução da concentração do isoflurano entre 34 e 44%.

2.3 CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA

A concentração alveolar mínima (CAM) foi originalmente desenvolvida como um padrão de mensuração da potência anestésica. Ela se baseia em três fatores que são: a aplicação de um estímulo nociceptivo supra-máximo, uma resposta motora bem definida e a mensuração da concentração do anestésico ao final da expiração (QUASHA et al., 1980)

Foi definida em 1963, por Merkel e Eger, e aperfeiçoado por Eger et al. (1965) como a concentração alveolar mínima de um anestésico inalatório, em 1 atmosfera, capaz de prevenir resposta a um estímulo doloroso em 50% dos pacientes testados, e que corresponde a DE_{50} dos anestésicos inalatórios. A partir desse momento, as doses dos anestésicos inalatórios poderiam ser expressas em múltiplos de CAM (QUASHA et al., 1980).

Os estudos iniciais revelaram que a CAM era consistente em todas as espécies, e que a partir de um determinado ponto, um aumento na intensidade do estímulo nociceptivo não alterava o valor da CAM, surgindo então o conceito de estímulo supra-máximo (EGER et al., 1965).

A CAM é determinada através da manutenção da concentração anestésica, ao final da expiração, durante 15 minutos, a fim de se atingir o equilíbrio entre o ar alveolar, o sangue arterial e o cérebro. O animal é, então, estimulado com estímulos supra-máximos tais como: o pinçamento de cauda, o estímulo elétrico ou a incisão cirúrgica. Se não houver resposta, a concentração anestésica é reduzida e o procedimento é repetido até que seja evidenciada resposta ao estímulo (THURMON et al., 1996).

Um padrão de estímulo ideal para a determinação da CAM dos anestésicos inalatórios deve ser bem definido, mostrar resultados consistentes, ser de fácil administração, possuir repetibilidade e, não causar lesão tecidual ao paciente (ZBINDEN et al., 1994).

No homem, o estímulo utilizado é a incisão cirúrgica (THURMON et al., 1996). Porém, esse estímulo supra-máximo não pode ser repetido em um mesmo paciente (ZBINDEN et al., 1994).

Já em cães, o mais empregado é o pinçamento de cauda realizado com uma pinça hemostática longa (EGER et al., 1965; STEFFEY & HOWLAND, 1977; STEFFEY & HOWLAND, 1978; STEFFEY et al., 1994). Outro método empregado na determinação da CAM é a estimulação elétrica através de agulhas colocadas na face, membros ou mucosa sensitiva (EGER et al., 1965; DOHERTY 1997a,b; VALVERDE et al., 2003) que têm sido considerados como supra-máximos, pois fornecem valores de CAM semelhantes ao pinçamento de cauda (EGER et al., 1965; VALVERDE et al., 2003).

A CAM é obtida através da média aritmética da menor concentração expirada do anestésico inalatório capaz de bloquear a resposta motora e da maior concentração que permite a deflagração da resposta (QUASHA et al., 1980).

Na medicina veterinária, Valverde et al. (2003) compararam três tipos de estímulos nocivos aplicados em diferentes áreas anatômicas de cães e coelhos anestesiados com halotano e isoflurano. Concluíram que tanto o estímulo elétrico aplicado na mucosa oral, no membro anterior ou posterior, como o pinçamento na cauda, no membro anterior ou posterior resultou em valores semelhantes de CAM, sendo que a incisão cirúrgica subestimou a determinação da mesma, em ambas as espécies estudadas.

Valverde et al. (2004) compararam o pinçamento de cauda e do membro posterior, com o estímulo elétrico aplicado na ulna, e verificaram que não houve diferença entre os estímulos utilizados para a determinação da CAM do isoflurano, associado à infusão contínua de lidocaína.

Figueiró (2004) concluiu que os estímulos elétricos com intensidade de 10, 30 e 50 mA aplicados no membro posterior e na base da cauda são comparáveis ao pinçamento de cauda para a determinação da CAMiso em cães, além de indicar a intensidade de 30 mA, 50 Hz e pulso de 10 ms como estímulo supra-máximo mais adequado para a determinação da CAM do isoflurano.

A CAM, como representante farmacodinâmica de um determinado grau de depressão do SNC causado pelos anestésicos inalatórios, pode sofrer alterações por múltiplos fatores. Essas alterações podem ser quantificadas em aumento ou redução na

necessidade de anestésico suficiente para prevenir o movimento em resposta a um estímulo nociceptivo supra-máximo (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980).

Fatores como sexo, duração da anestesia, os valores da PaCO_2 entre 15 a 95 mmHg, a hipotensão moderada com a PaO_2 (pressão parcial de oxigênio no sangue arterial) de até 60 mmHg, a hipertensão provocada pela administração de fenilefrina e a alcalose metabólica causam pouca ou nenhuma alteração sobre os valores da CAM. No entanto, a gestação, o ritmo circadiano, a hipotermia, o uso concomitante de outros fármacos (anestésicos locais, opióides, sedativos, tranqüilizantes, barbitúricos, inibidores da colinesterase, outros anestésicos inalatórios), a PaO_2 abaixo de 30 mmHg, a acidose metabólica e a hipotensão intensa podem alterar os valores da CAM de maneira significativa (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980).

As respostas positivas consistem em movimentos musculares grosseiros, na maioria das vezes de cabeça ou extremidades. Movimentos de deglutição, tosse, mastigação e aumento de frequência respiratória ou cardíaca não são considerados como resposta positiva (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980).

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Na literatura consultada, não foram encontrados relatos do uso da lidocaína em infusão contínua, durante a anestesia inalatória com o sevoflurano, na espécie canina.

A hipótese desse estudo é um possível efeito potencializador da lidocaína, reduzindo o requerimento anestésico do sevoflurano e conseqüentemente a CAM, de maneira semelhante aos resultados obtidos em estudos realizados com o halotano, o enflurano e o isoflurano, na espécie canina e eqüina. Desta maneira, a dose do sevoflurano poderia ser reduzida e os efeitos depressores sobre o sistema cardiovascular minimizados, tornando o procedimento anestésico mais seguro.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da infusão contínua intravenosa da lidocaína, nas doses de 50 e 200 µg/kg/min sobre a CAM do sevoflurano, além dos efeitos cardiovasculares promovidos por essa associação, em cães.

4 MATERIAIS E MÉTODO

4.1 Local

O experimento foi conduzido nas dependências do Hospital Veterinário Luiz Quintiliano de Oliveira, do Curso de Medicina Veterinária – UNESP – Câmpus de Araçatuba.

4.2 Animais Experimentais

4.2.1 Adaptação e preparo dos animais

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária da UNESP- Câmpus de Araçatuba, com o protocolo de número 61/05.

Foram utilizados 08 cães, adultos, fêmeas, castradas, com idade entre 01 e 03 anos, sem raça definida (SRD), com peso médio de $15,96 \pm 2,10$ kg, provenientes do Canil Central da Unesp, Câmpus de Botucatu. Após a execução de toda a parte experimental, os animais foram doados para proprietários interessados em adquirir um animal de estimação.

Os animais disponíveis no Biotério Central foram selecionados ao acaso, priorizando-se aqueles em bom estado clínico geral. Neste Biotério realizou-se a quarentena, onde os animais foram submetidos ao tratamento tópico para ectoparasitas, e no décimo dia de observação após a entrada no Canil Central do Câmpus, receberam vermifugação oral a base de praziquantel, e a primeira dose da vacina tríplice foi aplicada. Aos 45 dias, a vacina anti-rábica foi realizada.

Após a chegada ao Hospital Veterinário da UNESP, Câmpus de Araçatuba, os mesmos foram registrados (R.G.), devidamente pesados e receberam coleira anti-parasitária¹ (visando a proteção contra a picada do mosquito transmissor de Leishmaniose Visceral, uma vez que a cidade é área endêmica da doença). Todos os animais foram alimentados com ração industrial² e água “*ad libitum*”. Uma semana antes da realização das anestésias, a coleira anti-parasitária foi retirada.

¹ Scalibor – Intervet – Cruzeiro - SP

² Ração Special Dog – Manfrim- Santa Cruz do Rio Pardo- SP

Neste novo local, os animais passaram por uma fase de adaptação ambiental e de manejo de 6 meses em média, e foram submetidas ao exame clínico (físico e laboratorial), a fim de se detectar alterações que pudessem interferir no procedimento anestésico e conseqüentemente no experimento. Esses exames foram realizados 20 dias antes do início do experimento, em média, e foram as seguintes:

4.2.2 Exame Físico

Consistiu da avaliação dos seguintes parâmetros:

- Mensurações da frequência respiratória e cardíaca
- Auscultação da área cardiorrespiratória
- Exame da mucosa oral e ocular, visando observar a coloração e, no caso da mucosa oral, o tempo de reperfusão capilar (TRC)
- Palpação dos linfonodos submandibulares, pré-escapulares e poplíteos
- Aferição da temperatura retal

4.2.3 Exames Laboratoriais

Exames Hematológicos

A obtenção das amostras de sangue foi por venipunção da veia jugular ou cefálica, em tubos apropriados, com anticoagulante, e agulhas 30x7. O sangue foi colhido antes do início dos procedimentos anestésicos, no volume de 1 ml para a realização do hemograma e de 10 ml para a análise bioquímica (uréia, creatinina, fosfatase alcalina, albumina, alanina aminotransferase e bilirrubinas), a fim de se avaliar a condição clínica geral do animal.

As amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Veterinário da UNESP - Câmpus de Araçatuba, para a realização de:

✚ Hemograma Completo

Para esse exame, uma amostra de um ml de sangue foi colhida e acondicionada em tubo contendo EDTA (sal di-sódico do ácido etilenodiaminotetraacético) a 10%, na proporção de 20 µl para 1 ml de sangue. Foram determinadas a hematimetria e leucometria manual, em câmara de Neubauer, e a contagem plaquetária pelo método de hemocítmetro, utilizando solução de Rees-Eckert.

As contagens diferenciais de leucócitos e a avaliação morfológica e quantitativa das plaquetas foram realizadas através de esfregaços tingidos com corante hematológico Panótico Rápido Comercial³, seguindo as recomendações e critérios de JAIN (1986). A mensuração de hemoglobina, volume globular e proteína plasmática total foram obtidos, respectivamente, pelo método de cianometahemoglobina, microhematócrito e refratometria.

✚ Bioquímica Sérica

Os dez ml de sangue destinados a este exame foram colhidos antes do início dos procedimentos anestésicos, com o animal em jejum alimentar de 12 horas. A amostra foi acondicionada em um tubo sem anticoagulante e submetida à centrifugação⁴ na velocidade de 3500 rotações por minuto (rpm), durante 3 minutos, para a obtenção do soro, utilizando-se conjuntos de reagentes comerciais e leitura em sistema espectrofotométrico manual⁵ para a determinação dos níveis séricos das substâncias subscritas:

- 1) Uréia (nitrogênio uréico sanguíneo)⁶: Método enzimático colorimétrico
- 2) Creatinina (JAFFÉ)⁷: Método colorimétrico para a determinação de creatinina
- 3) Alanino aminotransferase (ALT)⁸: Método otimizado cinético em UVS
- 4) Fosfatase alcalina (FA)⁹: Método cinético otimizado para a determinação da FA
- 5) Albumina (Verde de Bromocresol)¹⁰: Método colorimétrico para a determinação da albumina

³ Instant-Prov, NEWPROV, Pinhais-PR

⁴ Centrífuga modelo FANEM- Excelsa Baby I Modelo 206

⁵ CELM- E 205D – Barueri - SP

⁶ Uréia: KATAL – Belo Horizonte - MG

⁷ Creatinina: KATAL – Belo Horizonte - MG

⁸ ALT: GTP-CELM – Barueri - SP

⁹ Fosfatase alcalina otimizada- KATAL – Belo Horizonte - MG

¹⁰ Albumina- KATAL – Belo Horizonte - MG

6) Bilirrubina (SIMS-HORN)¹¹: Método colorimétrico para a determinação de bilirrubina

4.3 Animais e Grupos Experimentais

Foram utilizados oito cães adultos, fêmeas, sem raça definida, com peso médio de $15,96 \pm 2,10$ kg (média $\pm$ desvio padrão), em boas condições de saúde de acordo com o exame clínico, hemograma, análise bioquímica da função hepática e renal e sorologia negativa para a Leishmaniose. Foram controlados sanitariamente através da realização de vacina e vermífugo, e foram alimentados com ração comercial² e água “*ad libitum*”.

Esses animais foram submetidos a um período mínimo de adaptação ambiental e de manejo de seis meses para que se iniciassem os procedimentos anestésicos. Os mesmos foram utilizados previamente nas aulas práticas da disciplina de Anestesiologia Veterinária, ministrada aos alunos do 3º Ano do Curso de Medicina Veterinária da UNESP – Câmpus de Araçatuba.

O jejum alimentar foi de 12 horas e o hídrico de 2 horas, sendo o procedimento realizado sempre no mesmo horário a fim de se evitar alterações nos valores da CAM que podem sofrer interferência do ritmo circadiano, conforme citado por Quasha et al. (1980) em experimento realizado com ratos.

Os grupos experimentais foram os seguintes:

- ▶ **GRUPO C:** Grupo controle - Anestesia realizada com o sevofluorano¹²
- ▶ **GRUPO L50:** Anestesia com o sevofluorano e aplicação do cloridrato de lidocaína¹³ a 2%, na dose de 50 µg/kg/min
- ▶ **GRUPO L200:** Anestesia com o sevofluorano e aplicação do cloridrato de lidocaína a 2%, na dose de 200 µg/kg/min

Cada animal participou dos três grupos experimentais, observando-se o intervalo mínimo de uma semana entre as anestésias e, a ordem de participação em cada grupo foi determinada de forma aleatória, constituindo-se desta forma, grupos controles deles

¹¹ Bilirrubina- KATAL – Belo Horizonte - MG

¹² Sevocris – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda – Itapira - SP

¹³ Xylestesin – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda – Itapira - SP

mesmos. Todas as avaliações foram realizadas por duas pessoas, que foram sempre as mesmas.

Foram realizados sete experimentos pilotos em Araçatuba, nas dependências do Hospital Veterinário Luís Quintiliano de Oliveira e três em Botucatu, na sala de Anestesiologia Experimental "*Dr. Flávio Massone*".

4.4 Procedimento anestésico

Após a pesagem e, antes do início do experimento foi realizada a tricotomia da região rádio-ulnar bilateral, para a cateterização das duas veias cefálicas e da região da artéria metatarsiana dorsal.

Os animais não receberam medicação pré-anestésica e a indução foi realizada através de máscara facial com a administração do sevoflurano, em vaporizador calibrado¹⁴ que foi ajustado de forma a vaporizar uma concentração de 8%.

O anestésico inalatório foi diluído em oxigênio¹⁵ a 100%, em um fluxo de O₂ de 3 L/min sendo utilizado um circuito anestésico com reinalação parcial de gases. Após a perda dos reflexos protetores foi realizada a intubação com sonda orotraqueal¹⁶, com balonete de tamanho apropriado ao diâmetro da traquéia e a concentração anestésica foi então reduzida para uma concentração entre 2,4 e 3%, em um fluxo de oxigênio de 1 L/min, através do circuito circular valvular¹⁷.

Durante a manutenção anestésica realizou-se a ventilação com pressão controlada¹⁸, sendo a pressão inspiratória máxima (mantida entre 9 e 12 cmH₂O), a frequência respiratória (mantida entre 6 e 18 movimentos por minuto) e a pressão positiva ao final da expiração (PEEP) mantida entre 1 e 3, com o objetivo de se manter a PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg durante todo o experimento.

¹⁴ Vaporizador calibrado para sevoflurano 1225 – Takaoka – São Paulo - SP

¹⁵ White Martins do Brasil – São Paulo -SP

¹⁶ Sonda orotraqueal de Maggil – Rüsch - Alemanha

¹⁷ Aparelho de anestesia Origami– Takaoka Materiais Hospitalares Ind. Com. Ltda – São Paulo-SP

¹⁸ Ventilador Eletrônico Microprocessado – Takaoka – São Paulo -SP

Nos momentos em que os animais apresentavam esforços respiratórios espontâneos, foi adotada a ventilação assistida, através do ajuste na sensibilidade inspiratória do ventilador.

A veia cefálica foi, então, cateterizada¹⁹ para a administração da lidocaína a 2% sem vasoconstritor, na dose pré-definida e, na outra veia cefálica foi infundida a solução de Ringer com Lactato²⁰, em uma taxa de 5 ml/kg/h, utilizando-se uma bomba de infusão peristáltica²¹ para a fluidoterapia e, uma bomba de seringa²² para a administração do anestésico local em infusão contínua.

A seringa contendo o anestésico local foi conectada a um cateter intravenoso através de uma linha extensora para a administração do fármaco por infusão contínua. Sendo a lidocaína administrada em infusão contínua diluída na proporção de 20 ml do anestésico local a 2%, em 40 ml de solução fisiológica a 0,9%, obtendo-se deste modo uma concentração da solução de 6,66 mg/ml.

A precisão da bomba de seringa foi conferida através de um teste realizado previamente no qual se verificou que o volume infundido era idêntico ao valor visualizado na bureta.

Um cateter 20G foi inserido na artéria metatarsiana dorsal, o qual permitiu a colheita de amostras de sangue arterial para hemogasometria e a dosagem da lidocaína plasmática, além da mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAM e PAD). Essa aferição foi realizada através de um transdutor de pressão²³ previamente zerado e posicionado na altura da linha média do tórax. Os valores hemogasométricos foram corrigidos de acordo com a temperatura corpórea, que foi monitorada constante por um monitor de temperatura retal²⁴. Objetivou-se manter a temperatura entre 37,5 e 38,5 °C, e para isso foi utilizado um colchão térmico²⁵ e um insuflador de ar aquecido.

¹⁹ Cateter Nipro – Nipro Medical Ltda - Sorocaba– SP

²⁰ Solução de Ringer com lactato – JP Indústria Farmacêutica – Ribeirão Preto - SP

²¹ Bomba de infusão peristáltica mod. ST 550T2, Samtronic, São Paulo – SP –FAPESP Proc.04/15188-6

²² Bomba de seringa mod. ST680, Samtronic, São Paulo –SP - FAPESP Proc.04/15188-6

²³ PC Scout - SpaceLabs Medical – Redmond - USA

²⁴ Monitor de temperatura retal, Welch Allyn, San Diego - Califórnia

²⁵ Colchão termo-elétrico, Brasmed, Paulínia-SP

A concentração de sevofluorano ao final da expiração (ETsevo) foi mensurada através do analisador de gases²⁶ digital, calibrado com amostra de gás padrão²⁷ antes do início do experimento e durante a manutenção anestésica. O sensor foi adaptado à extremidade distal da sonda traqueal conectada ao circuito anestésico o qual determinou as concentrações expiradas de sevofluorano (ETsevo) e os valores de $ETCO_2$.

O período de instrumentação foi de 40 minutos, e a ETsevo foi mantida entre 2,4 e 3%. Após esse período a ETsevo foi mantida estável em 3%, por um período de 15 minutos, e cada animal recebeu de forma aleatória um dos 3 tratamentos.

Os animais do grupo controle (GC) receberam um bôlus de solução salina a 0,9%, por via intravenosa, na dose de 0,1 ml/kg, seguido de infusão da mesma solução na dose de 200 µg/kg/min. Para os animais do GL50 e do GL200 foi administrado um bôlus de lidocaína, na dose de 2 mg/kg pela via intravenosa, seguido de um bôlus de salina de 3ml. O volume final do bôlus foi completado, com solução salina a 0,9%, para 3 ml nos três grupos e aplicado durante 3 minutos. A dose da infusão contínua no GL50 foi de 50 µg/kg/min e no GL200 de 200 µg/kg/min.

Após o início dos tratamentos, a ETsevo foi reduzida para 2,6% no GC, 2,4% no GL50 e 1,8% no GL200, baseado em estudos pilotos. Essa redução da concentração inicial teve o objetivo de reduzir o tempo necessário para a determinação da CAM.

4.5 Determinação da CAM

O período de instrumentação foi de 40 minutos, em uma concentração entre 2,4 e 3% para a preparação do animal.

Cada concentração de sevofluorano (ETsevo) utilizada foi mantida estável por um período de 15 minutos para a realização do estímulo doloroso, a fim de se permitir o equilíbrio entre a pressão parcial do anestésico entre o ar alveolar, sangue e cérebro, segundo Thurmon et al. (1996).

²⁶ Capnomac Ultima, Datex-Engstrom Division Instrumentarium Corp- Helsink-Finlândia FAPESP Proc.00/09838-7

²⁷ Quick Cal™ Calibration Gás, Datex-Engstrom Division Instrumentarium Corp- Helsink- Finlândia

Com a concentração inicial de 2,6% para o GC, 2,4% para o GL50 e 1,8% para o GL200, os cães foram submetidos ao pinçamento de cauda²⁸, realizado durante 60 segundos ou menos se a resposta fosse positiva. As ranhuras da pinça hemostática foram envoltas por um tubo plástico, sendo fechada no primeiro dente para a aplicação do estímulo doloroso de acordo com metodologia proposta por Valverde et al. (2004).

Ao término do estímulo, caso não fosse obtida resposta positiva, a ETsevo era então reduzida em 0,2% e o circuito anestésico preenchido com a nova concentração. Após 15 minutos desta alteração, um novo estímulo era realizado, sendo este procedimento repetido até que o animal apresentasse resposta positiva. Assim que fosse obtida essa resposta, a concentração era então, aumentada em 0,2% até a obtenção da resposta negativa. Caso a resposta motora inicial fosse positiva, os ajustes na ETsevo eram realizados de forma inversa.

A CAM foi calculada como a média aritmética da mais alta concentração que permitiu um movimento grosseiro depois de submetido ao estímulo e a mais baixa concentração que previniu uma resposta positiva (QUASHA et al., 1980).

Foi considerado como resposta positiva um movimento muscular grosseiro, geralmente da cabeça ou das extremidades. Tosse, deglutição, mastigação ou alterações simpáticas não foram consideradas respostas positivas (tabela 1). O pinçamento de cauda foi interrompido diante de uma resposta positiva, antes de se completar 1 minuto.

O tempo máximo estabelecido para a determinação da CAM foi de 2½ h ± 30 minutos.

O pinçamento de cauda foi iniciado a partir de 15 cm da base, sempre em direção proximal a mesma. Após o término do experimento foi administrado meloxicam, na dose de 0,2mg/kg, pela via subcutânea.

²⁸ Pinça hemostática curva- 24 cm -Brasmed – Paulínia -SP

Tabela 1 Critérios modificados de Ewing et al. (1993) para a classificação da resposta motora

Respostas negativas	Respostas positivas
Flexão ou extensão única ou sustentada de membros	≥ 2 flexões consecutivas e evidentes de membros
Flexão repetidas e discretas somente da extremidade de um membro (articulação MC ou MT-falangeana)	≥ 2 flexões consecutivas e evidentes de pescoço
Flexão única de pescoço	Flexão sustentada de pescoço óbvia (toda a região cervical se afasta da superfície)
Flexão sustentada de pescoço muito discreta (apenas a região occipital se afasta da superfície)	Movimentos óbvios de tronco
Rotação única ou sustentada de cabeça	
Movimentos de mastigação	
Movimentos de deglutição	
Tosse	
Movimentos respiratórios espontâneos	
Movimentos não coincidentes com o estímulo nociceptivo	

4.6 Mensuração da lidocaína plasmática

A lidocaína foi quantificada utilizando-se a cromatografia líquida de alta performance (HPLC).

As amostras de plasma (1 ml) foram descongeladas e homogeneizadas sendo, então, colocadas em um tubo com tampa rosqueável de 15 ml, e em seguida foi adicionado 50 µl de trimetoprim (padrão interno, 25 µg/ml), mais o hidróxido de sódio (200 µl, 1M) e o diclorometano (4 ml). O tubo foi colocado em um agitador durante 15 minutos e em seguida o centrifugado a 2000 rpm, durante 15 minutos. O sedimento foi removido e colocado em um tubo limpo, onde foi evaporado com nitrogênio. A amostra foi reconstituída com 1 ml da fase móvel e uma alíquota de 180 µl foi injetada no cromatógrafo.

A fase móvel é uma mistura isocrática de 0,03 mol/L de fosfato de potássio dihidrogenado: acetonitrila (87:13 v/v). A mistura foi preparada com água bidestilada,

deionizada e filtrada (0,22 μm). O fluxo utilizado foi de 2 ml/minuto e a absorbância UV medida a 205 nm, sendo o tempo de resposta de 10 minutos.

4.7 Parâmetros avaliados

Durante o procedimento experimental foram avaliados os seguintes parâmetros:

- ✓ Freqüência cardíaca (FC) – em batimentos por minuto, através do valor indicado no oxímetro de pulso²⁹.
- ✓ Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) – em milímetros de mercúrio (mmHg) obtida pelo método invasivo, antes de cada estímulo doloroso, através da inserção de um cateter¹⁹ na artéria metatarsiana dorsal conectado a um transdutor de pressão²³.
- ✓ Freqüência respiratória (f) – em movimentos por minuto (mpm), durante a manutenção anestésica, pelo sensor conectado entre a sonda orotraqueal e o “Y” do circuito, para registro no monitor de gases²⁶.
- ✓ Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) – em milímetros de mercúrio (mmHg) obtido através do sensor do analisador de gases, conectado entre a sonda orotraqueal e o “Y” do circuito, para registro no monitor multiparamétrico²⁶.
- ✓ Concentração de sevoflurano expirado (ETsevo) – em porcentagem (%) medido pelo analisador de gases anestésicos²⁶ através do sensor conectado na extremidade distal da sonda, sendo a calibração do aparelho realizada antes do início de cada experimento e durante a manutenção anestésica.
- ✓ Hemogasometria – foram colhidas amostras de sangue arterial anaerobicamente da artéria metatarsiana dorsal em seringas³⁰ com heparina de lítio, para avaliação do pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, através do aparelho de hemogasometria³¹.

²⁹ Oxímetro Oxilife Plus – CMOS Drake - Ilhéus - BA

³⁰ Seringa monovette, Sarstedt Ag & Co –Alemanha

³¹ Aparelho de hemogasometria Omni C – Roche – Alemanha

- ✓ Dosagem de lidocaína plasmática – através do método de Cromatografia Líquida de Alta Performance³² (HPLC), com a colheita de 10 ml de sangue da artéria metatarsiana dorsal em tubos heparinizados com heparina de lítio, que foram centrifugados e o plasma armazenado em freezer a -80°C .
- ✓ Temperatura corporal: em $^{\circ}\text{C}$, através do monitor de temperatura²⁵ introduzido na ampola retal.
- ✓ ECG: para a monitoração da FC e do ritmo cardíaco³³, antes de cada estímulo doloroso.
- ✓ Recuperação anestésica: Foi mensurado o período decorrido desde o final da vaporização do anestésico até a extubação, o posicionamento em decúbito esternal e a recuperação da posição quadrupedal.

Os parâmetros cardiorrespiratórios (FC, PAS, PAD, PAM, SpO_2 , ETCO_2 , f), hemogasométricos (pH, PaCO_2 , PaO_2 e HCO_3^-) e os valores de temperatura retal (TR) foram obtidos no minuto anterior a realização do estímulo doloroso e foram registrados durante todo o período experimental. As variáveis paramétricas referentes à CAM de cada animal foram calculadas através da média aritmética entre os valores observados nas concentrações expiradas de sevoflurano que deram origem ao valor da CAM.

O sangue arterial para a dosagem da lidocaína plasmática foi colhido no momento da determinação da CAM e o processamento realizado posteriormente.

A ocorrência de arritmias cardíacas foi avaliada por meio do traçado eletrocardiográfico³³, no minuto anterior ao estímulo.

³² Gas chromatograph Class-LC10, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão

³³ Eletrocardiógrafo TEB C10, Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda- São Paulo- SP

4.8 Análise Estatística

Os dados foram submetidos à análise de variância com medidas repetidas e as médias comparadas por meio do teste de Tukey (ZAR, 1999). Os dados foram testados quanto à normalidade e homogeneidade de variâncias, pré-requisitos necessários para a análise de variância.

Foi utilizado o nível de significância de 5%, com a utilização do programa SAS (Statistical Analysis System) para a execução desta análise.

5 RESULTADOS

A indução da anestesia ocorreu de forma tranqüila e sem excitação, sendo que somente um animal do GL200 reagiu à indução por máscara facial e necessitou de maior contenção. Não foi observada a ocorrência de apnéia durante a indução anestésica em nenhum animal, dos três grupos estudados.

O tempo necessário para a intubação traqueal, em minutos, foi de $5 \pm 0,99$; $6 \pm 0,93$ e $6 \pm 1,13$ para o GC, GL50 e GL200, respectivamente.

A seguir, apresentam-se os resultados obtidos referentes a cada parâmetro estudado, na forma de tabelas e gráficos, com as respectivas avaliações estatísticas.

5.1 Efeitos da administração da infusão contínua de salina e de duas doses de lidocaína sobre os valores da CAM do sevoflurano, em cães

Na tabela 2 e figura 1 estão expostos os valores médios da CAM do sevoflurano após a infusão contínua de solução salina (GC) e da lidocaína nas doses de 50 (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200). O valor obtido no GL200 foi significativamente menor que o obtido em GL50 e no GC.

A redução da CAM em relação ao grupo controle (GC) foi de $15 \pm 10\%$ na dose de 50 µg/kg/min (GL50) e, de $37 \pm 6\%$ na dose de 200 µg/kg/min (GL200), sendo a redução significativamente maior no GL200 em comparação ao GL50 (figura 2).

Não foi observada diferença significativa entre os tempos reais de determinação da CAM nos três grupos avaliados.

Tabela 2: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) da concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano, determinados entre 120 e 180 min após o início da infusão contínua de salina (GC) ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), e da % de redução da CAM do sevoflurano

Grupo	Variável ($\bar{x} \pm DP$)		
	CAM	% de redução da CAM	Tempo real
GC	$2,30 \pm 0,19$ a	Referência	$146 \pm 22,32$ a
GL50	$1,95 \pm 0,23$ b	15 ± 10 b	$146 \pm 33,79$ a
GL200	$1,45 \pm 0,21$ c	37 ± 6 a	$168 \pm 29,47$ a

Médias seguidas de mesma letra, na coluna, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p > 0,05$)

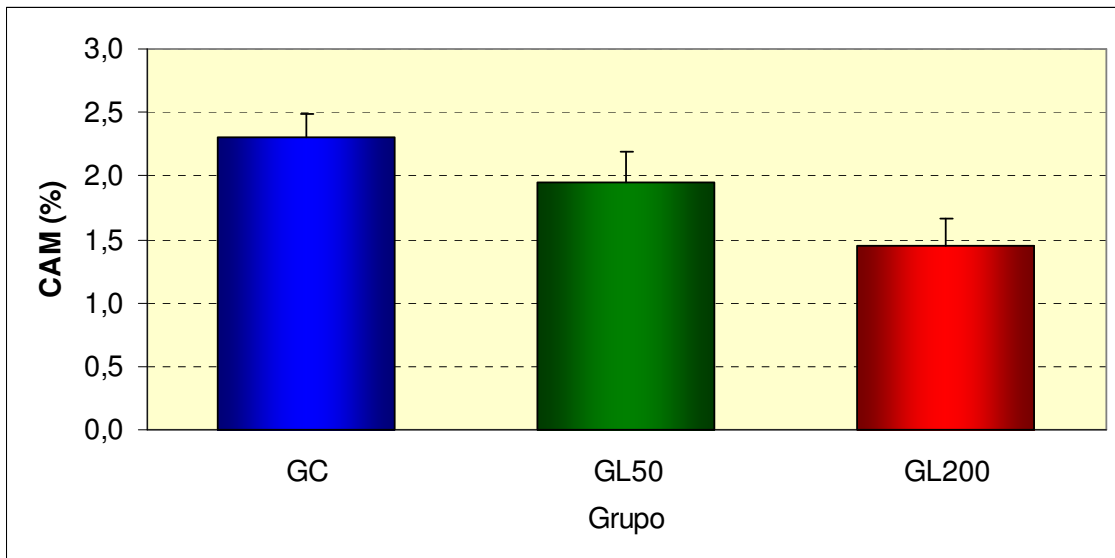


Figura 1: Efeito da infusão contínua de salina (GC) ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da CAM do sevofluorano (média $\pm$ DP), observados após aproximadamente 120 e 180 minutos do início da infusão contínua, em cães

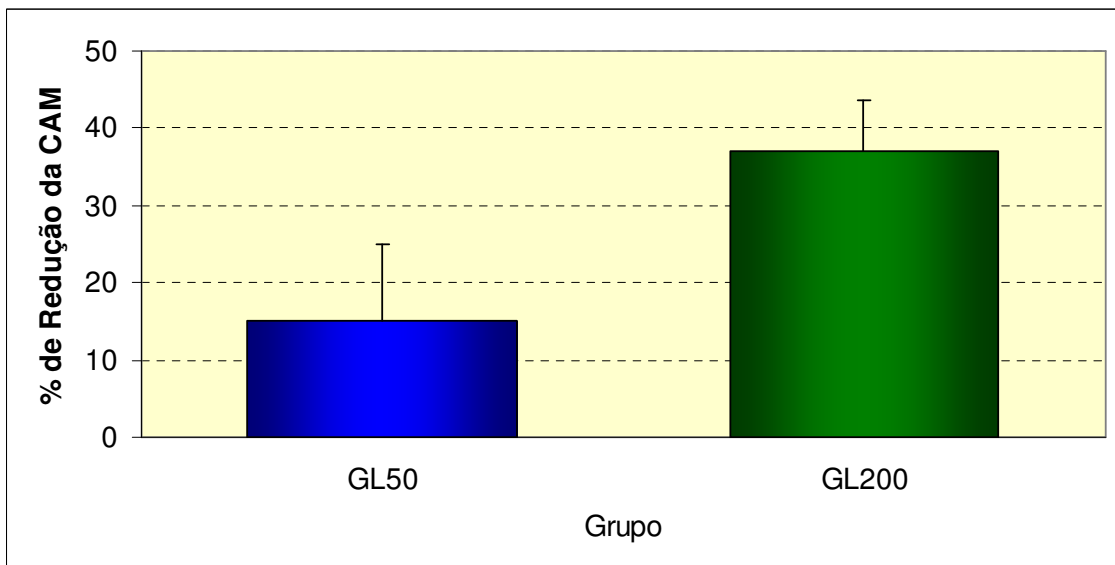


Figura 2: Porcentagem de redução da CAM do sevofluorano (média $\pm$ DP), após a infusão contínua de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), observados após aproximadamente 120 e 180 minutos do início da infusão do anestésico local, em cães

5.2 Efeitos da administração da infusão contínua de salina ou de duas doses de lidocaína sobre os parâmetros cardiovasculares, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

Comparando os grupos entre si, não houve diferença em relação à frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e saturação de oxigênio na hemoglobina.

Já, em relação à PAD e PAM, os valores obtidos no GL200 foram significativamente maiores que os obtidos no GC e no GL50 (tabela 3; figura 3 a 7).

Tabela 3: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) das variáveis cardiovasculares, segundo os grupos, no momento da determinação da concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200)

Variável	Grupo ($\bar{x} \pm \text{DP}$)		
	GC	GL50	GL200
FC (bpm)	96 $\pm$ 18 a	88 $\pm$ 10 a	95 $\pm$ 11 a
PAS (mmHg)	118 $\pm$ 14 a	115 $\pm$ 13 a	126 $\pm$ 14 a
PAD (mmHg)	63 $\pm$ 9 b	63 $\pm$ 8 b	73 $\pm$ 6 a
PAM (mmHg)	77 $\pm$ 8 b	78 $\pm$ 9 b	89 $\pm$ 7 a
SpO ₂ (%)	99 $\pm$ 0,74 a	98 $\pm$ 0,89 a	98 $\pm$ 0,64 a

Médias seguidas de mesma letra, na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p > 0,05$).

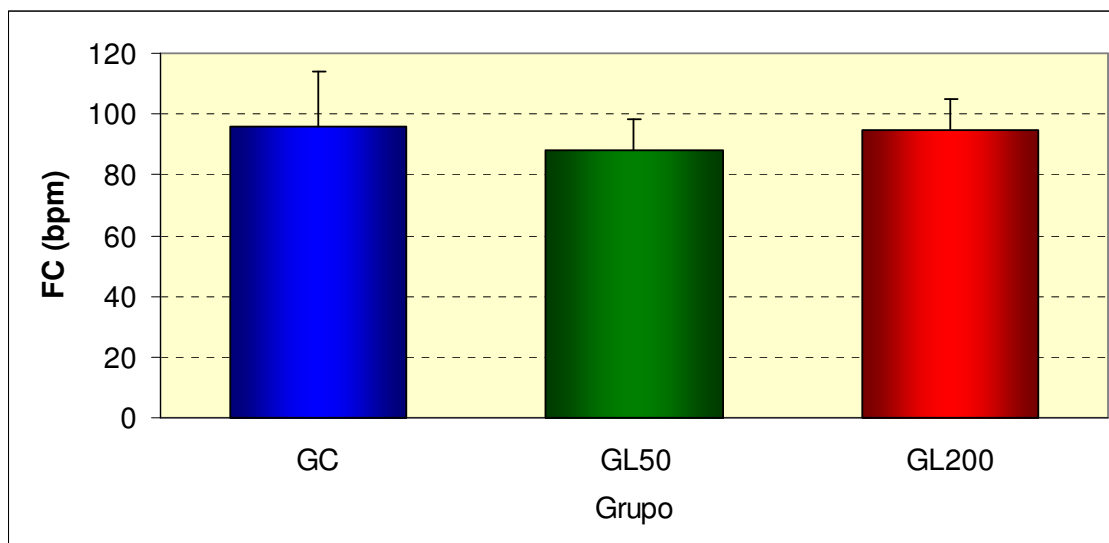


Figura 3: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da frequência cardíaca (FC) (média±DP), em bpm, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

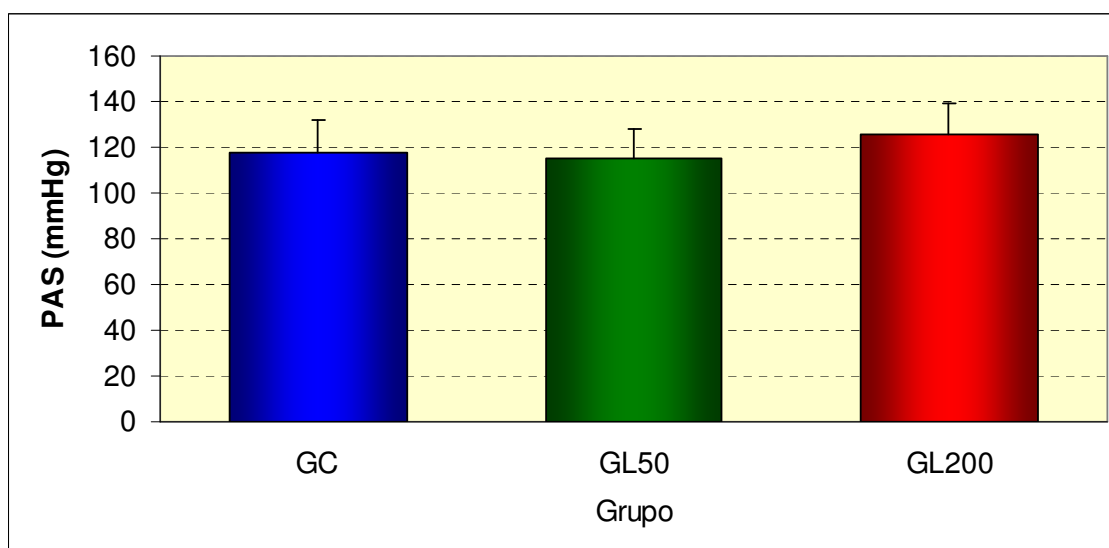


Figura 4: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da pressão arterial sistólica (PAS) (média±DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

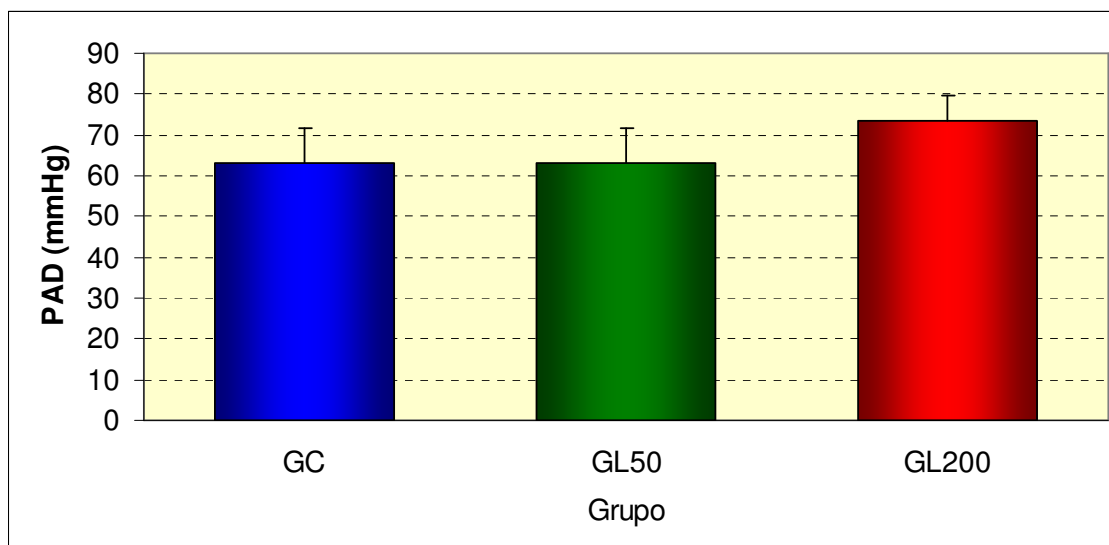


Figura 5: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da pressão arterial diastólica (PAD) (média $\pm$ DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

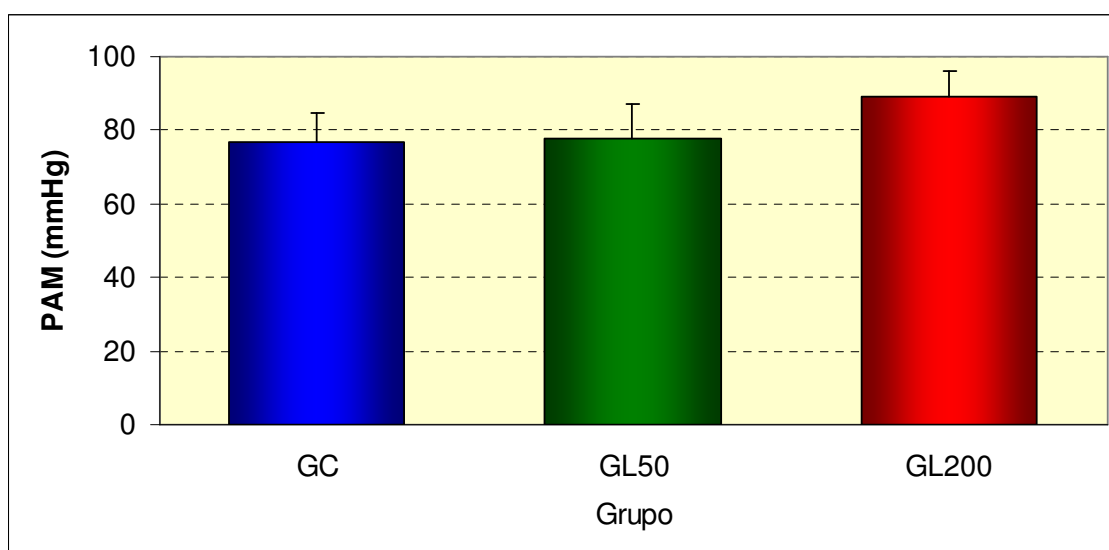


Figura 6: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da pressão arterial média (PAM) (média $\pm$ DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

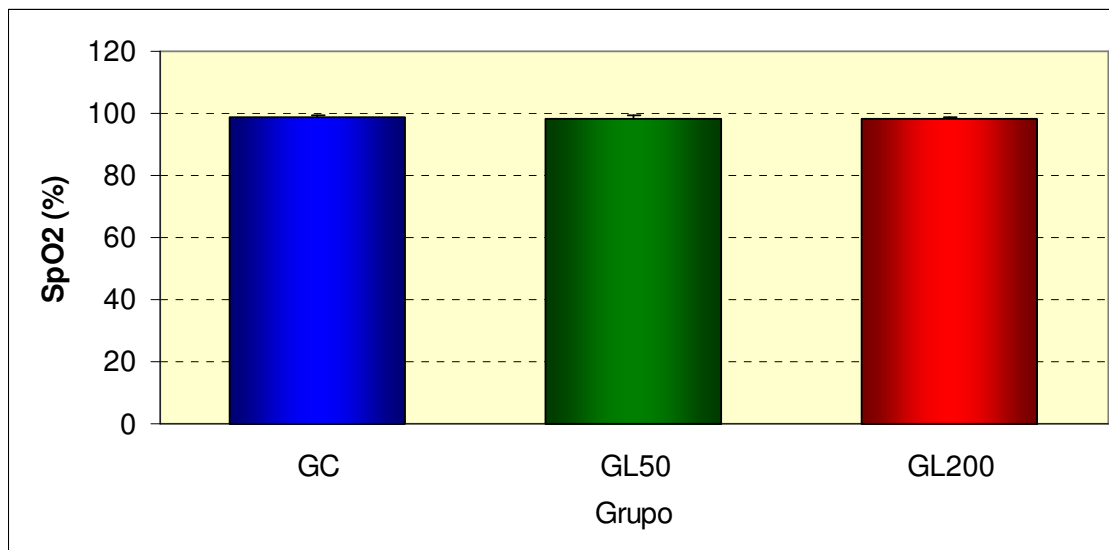


Figura 7: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO_2) (média $\pm$ DP), em %, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

5.3 Efeitos da administração da infusão contínua de salina ou de duas doses de lidocaína sobre os parâmetros respiratórios, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

Observou-se estabilidade em relação a esses parâmetros em todos os grupos, não havendo diferença significativa entre os grupos (tabela 4; figuras 8 e 9).

Tabela 4: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) das variáveis respiratórias, segundo os grupos, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200)

Variável	Grupo ($\bar{x} \pm \text{DP}$)		
	GC	GL50	GL200
f (mpm)	9 ± 2 a	8 ± 2 a	10 ± 4 a
ETCO ₂ (mmHg)	$35 \pm 1,96$ a	$36 \pm 1,46$ a	$35 \pm 1,77$ a

Médias seguidas de mesma letra, na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p > 0,05$).

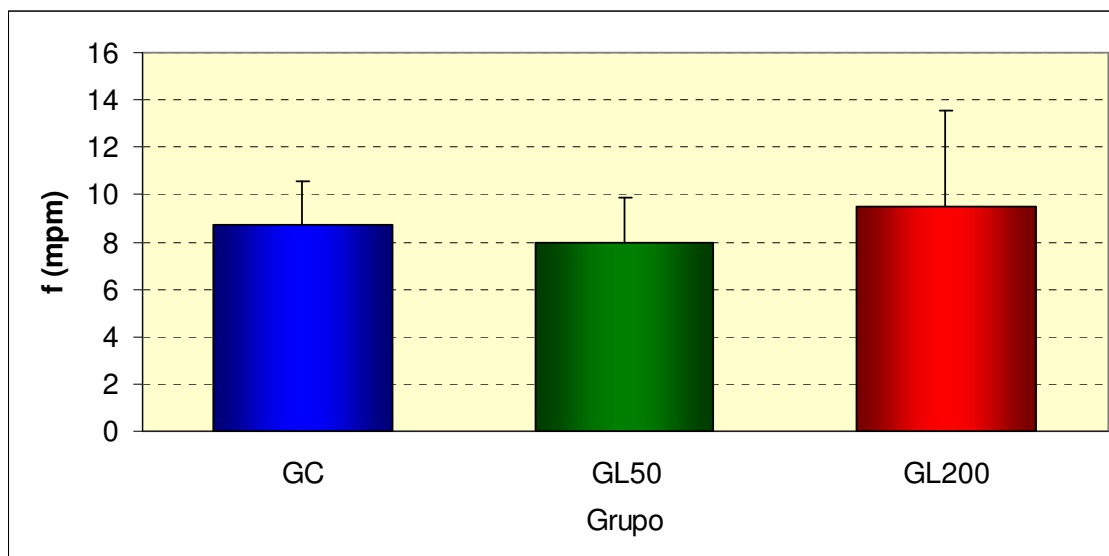


Figura 8: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da frequência respiratória (f) (média $\pm$ DP), em mpm, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

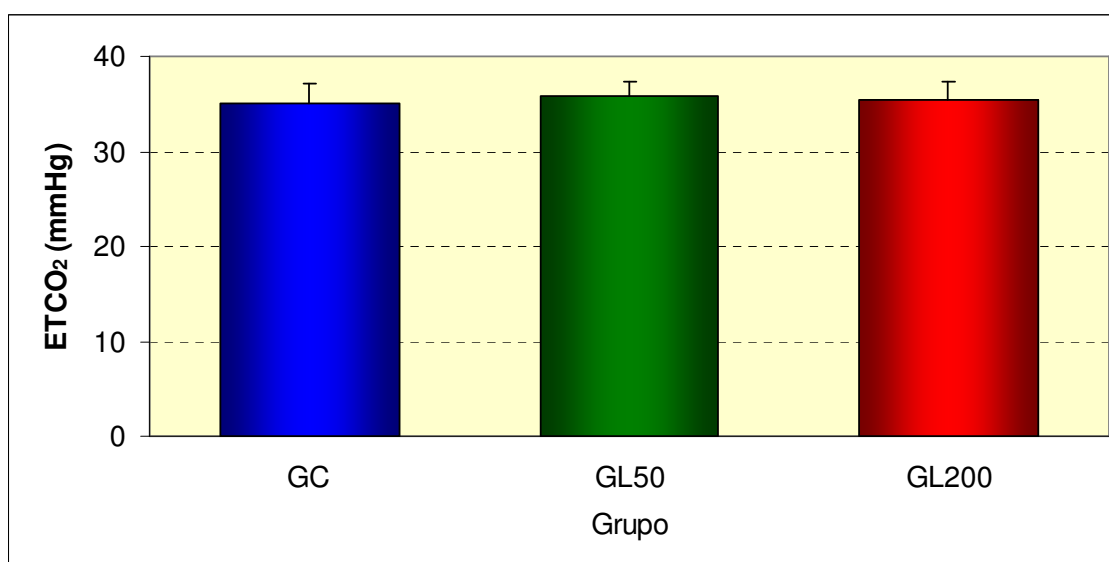


Figura 9: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) (média $\pm$ DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

5.4 Efeitos da administração da infusão contínua de salina ou de duas doses de lidocaína sobre os parâmetros hemogasométricos, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães.

Os valores do potencial hidrogeniônico (pH), da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2), da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), do bicarbonato (HCO_3^-) e da temperatura retal, não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, sendo os valores obtidos dentro dos parâmetros normais para a espécie (tabela 5; figuras 10 a 14).

Tabela 5: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) das variáveis hemogasométricas, segundo os grupos, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200)

Variável	Grupo ($\bar{x} \pm \text{DP}$)		
	GC	GL50	GL200
pH	$7,38 \pm 0,02$ a	$7,38 \pm 0,02$ a	$7,37 \pm 0,02$ a
PaCO_2 (mmHg)	$36,3 \pm 1,70$ a	$36,7 \pm 1,27$ a	$36,5 \pm 1,69$ a
PaO_2 (mmHg)	$455,4 \pm 54,74$ a	$406,8 \pm 36,00$ a	$433,4 \pm 53,46$ a
HCO_3^- (mmol/L)	$20,5 \pm 0,85$ a	$21,0 \pm 1,21$ a	$20,4 \pm 1,65$ a
Temperatura Retal ($^{\circ}\text{C}$)	$38,10 \pm 0,08$ a	$38,05 \pm 0,19$ a	$38,09 \pm 0,24$ a

Médias seguidas de mesma letra, na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey ($p > 0,05$).

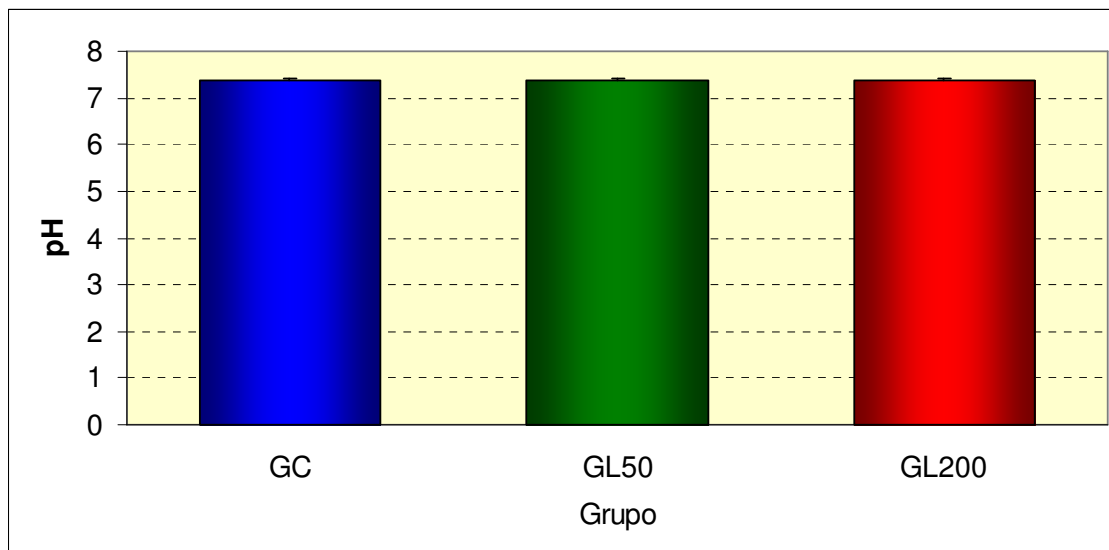


Figura 10: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da potencial hidrogeniônica (pH) (média±DP), durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

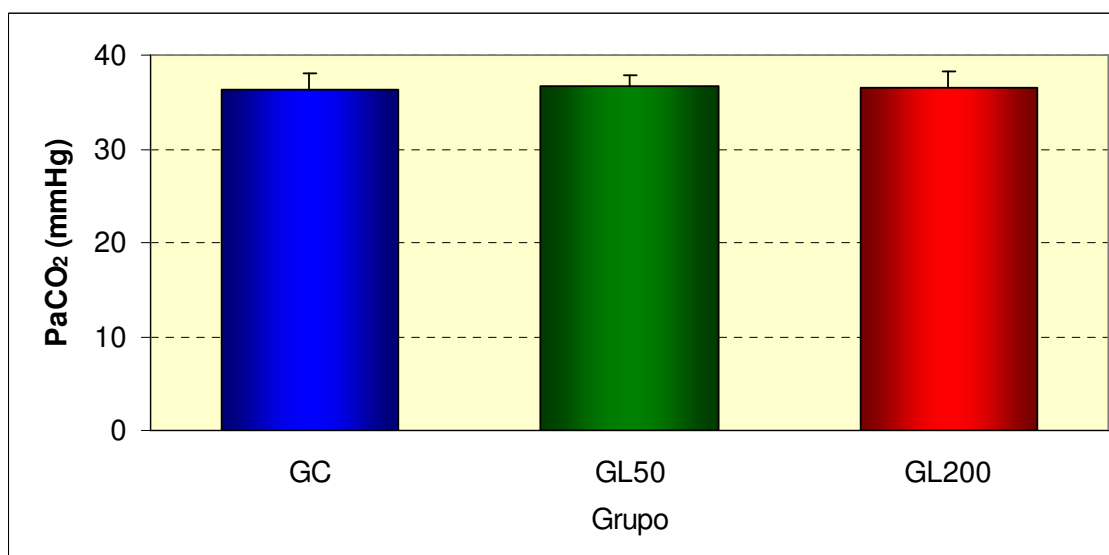


Figura 11: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre os valores da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) (média±DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

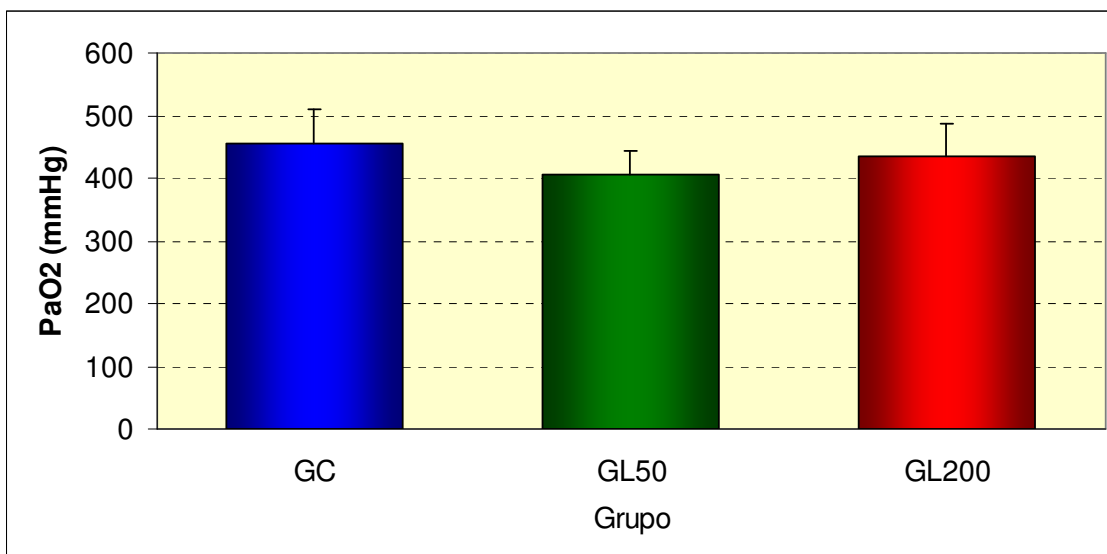


Figura 12: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) (média±DP), em mmHg, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

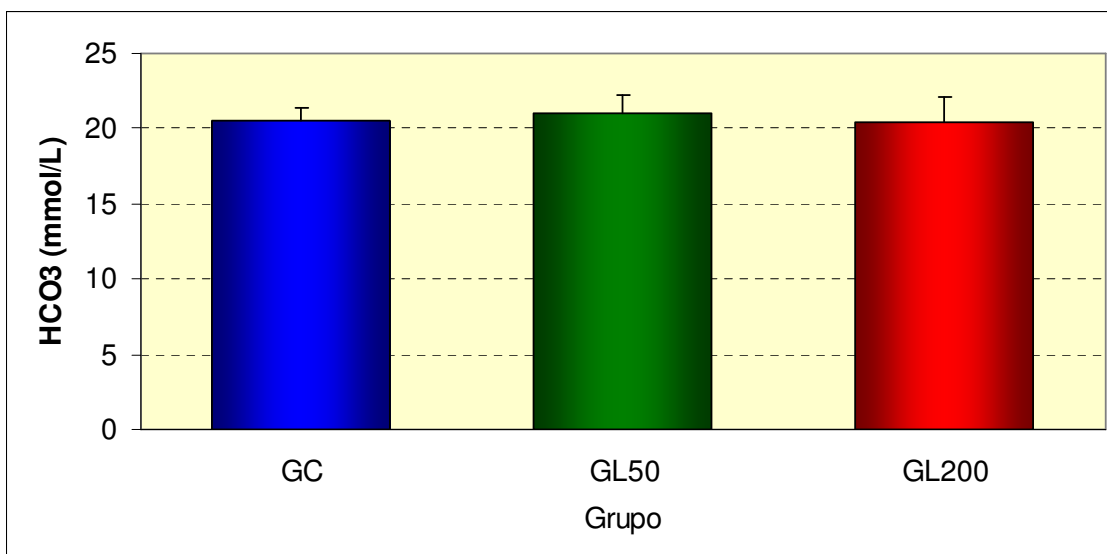


Figura 13: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), sobre os valores do bicarbonato (HCO₃⁻) (média±DP), em mmol/L, durante as determinações da CAM do sevoflurano, em cães

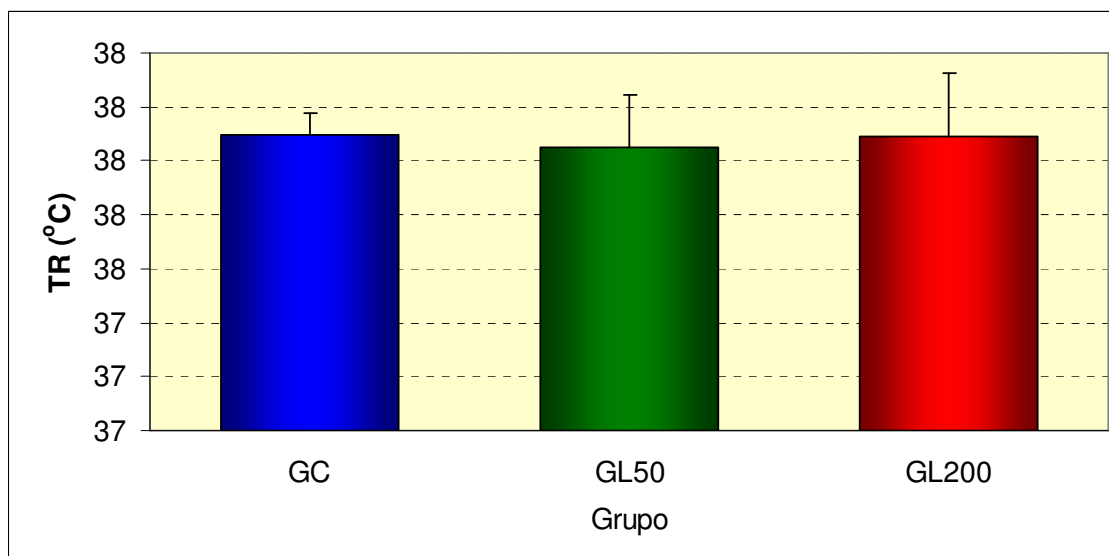


Figura 14: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre a temperatura retal (média $\pm$ DP), em $^{\circ}\text{C}$, durante as determinações da CAM do sevofluorano, em cães

5.5 Efeitos da administração da infusão contínua de salina ou de duas doses de lidocaína sobre a recuperação anestésica após o término da anestesia inalatória com o sevoflurano, em cães.

O tempo necessário para a extubação e a adoção da posição quadrupedal foi maior no GL200 em relação ao GL50, porém não houve diferença do GL50 e do GL200 em relação ao GC. Em relação ao posicionamento em decúbito esternal, não houve diferença entre os grupos (tabela 6, figura 15).

Tabela 6: Média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP) do período necessário para extubação, para a aquisição do decúbito esternal e da posição quadrupedal, em minutos, segundo os grupos após o término da anestesia inalatória com o sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200)

Variável	Tempo de recuperação anestésica ($\bar{x} \pm \text{DP}$)		
	GC	GL50	GL200
Extubação	$7 \pm 1,91$ ab	$4 \pm 2,23$ b	$9 \pm 3,21$ a
Esternal	$8 \pm 1,16$ a	$8 \pm 3,48$ a	$10 \pm 3,64$ a
Quadrupedal	$12 \pm 2,25$ ab	$10 \pm 3,07$ b	$14 \pm 3,99$ a

Médias seguidas de mesma letra, na linha, não diferem entre si pelo teste t ($p > 0,05$).

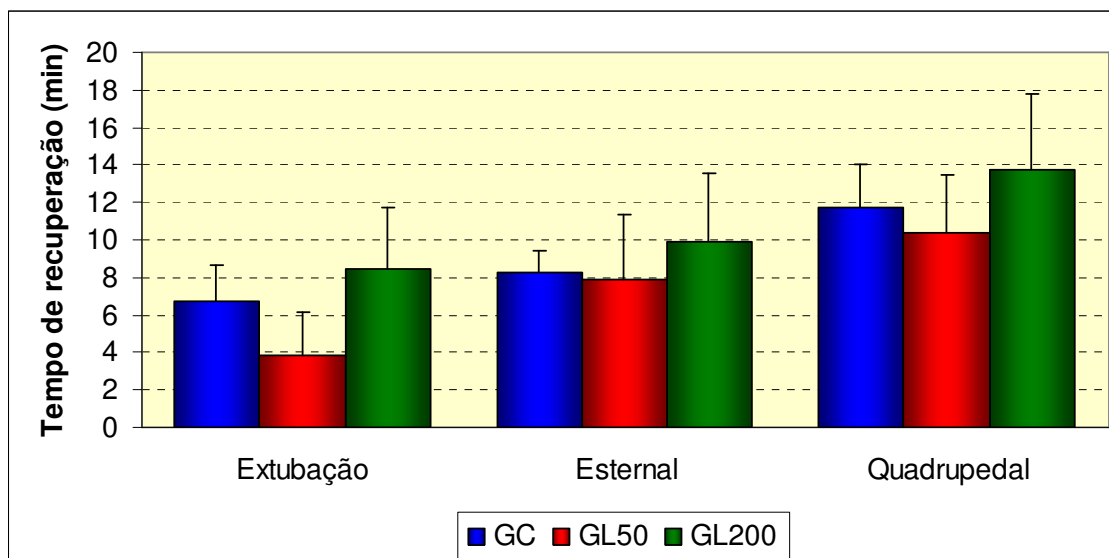


Figura 15: Efeito da infusão contínua de salina (GC) e de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), sobre o período necessário para a extubação, adoção do decúbito esternal e da posição quadrupedal (média $\pm$ DP), em minutos, após o término da anestesia inalatória com o sevoflurano, em cães

Seis animais que receberam lidocaína na dose de 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200) apresentaram êmese durante a fase de recuperação anestésica. Sendo que não foi observada a ocorrência da mesma em nenhum dos outros grupos avaliados.

Tabela 7: Ocorrência de êmese, tempo e % de ocorrência, após o término da anestesia inalatória com o sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200)

Grupo	Êmese (nº de animais)	Tempo após término da anestesia (min)	% de ocorrência
GC	0	-	0
GL50	0	-	0
GL200	6	20; 12; 11; 17; 18; 19	75

5.6 Efeitos da administração da infusão contínua de salina ou de duas doses de lidocaína sobre a concentração de lidocaína plasmática, durante a determinação da CAM do sevoflurano, em cães.

Os valores médios individuais da concentração de lidocaína plasmática estão descritos na tabela a seguir.

Tabela 8 Valores médios da concentração de lidocaína plasmática, em µg/ml, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, em cães submetidos à infusão contínua de salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200)

Animal	Concentração de lidocaína plasmática em µg/ml		
	GC	GL50	GL200
1	0	0,83	2,04
2	0	0,71	1,56
3	0	0,61	1,97
4	0	0,76	1,90
5	0	0,87	2,53
6	0	0,80	1,68
7	0	0,97	1,59
8	0	1,17	1,88
Média ± DP	0	0,84 ± 0,18	1,89 ± 0,37

6 DISCUSSÃO

A medicação pré-anestésica não foi realizada, já que a aplicação de fármacos tranqüilizantes e sedativos pode alterar os valores da CAM (QUASHA et al., 1980; HEARD et al., 1986; STEFFEY et al., 2000).

A indução foi realizada com o anestésico geral inalatório, o sevoflurano que possui coeficiente de solubilidade sangue/gás de 0,65 permitindo, portanto, indução e recuperação anestésica mais rápidas que o isoflurano, que possui coeficiente de solubilidade sangue/gás de 1,4 (JOHNSON et al., 1998). Além de possuir taxa de metabolização hepática baixa, cerca de 5% do sevoflurano é biotransformado pelo sistema microsomal hepático (CLARKE, 1999).

O período necessário para a intubação foi de $5 \pm 0,99$, $6 \pm 0,93$ e $6 \pm 1,13$ minutos para o GC, GL50 e GL200, respectivamente, não apresentando diferença entre os grupos avaliados, sendo esses valores semelhantes aos descritos por Mutoh et al. (1995) que relataram que um tempo necessário para a intubação com o sevoflurano e óxido nítrico foi de aproximadamente 5 minutos ($280,3 \pm 44,9$ segundos).

Johnson et al. (1998) também descreveram que o período de indução com o sevoflurano foi de $5,7 \pm 1,6$ minutos, para a intubação, sendo esse valor menor do que o obtido com o isoflurano ($8,6 \pm 2,6$ minutos), em cães da raça beagle.

A CAM foi originalmente desenvolvida como padrão de potência anestésica sendo definida como a concentração alveolar do anestésico inalatório capaz de prevenir uma resposta motora a um estímulo nocivo em 50% dos pacientes (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980).

O conceito tradicional de CAM, baseado na resposta motora foi adotado neste estudo por possibilitar a comparação entre os diversos estudos que avaliaram a influência da aplicação da lidocaína sobre a CAM do halotano, isoflurano e enflurano, na espécie canina e eqüina (HIMES et al., 1977; HIMES et al., 1979; DOHERTY & FRAZIER, 1998; MUIR et al., 2003; STEAGALL et al., 2006; VALVERDE et al., 2004).

A variação dos valores da CAM deve ser menor do que 20% para a maioria das espécies, enquanto que em um mesmo animal esta variação não pode ultrapassar 10% (EGER, 1974). Esta afirmação foi confirmada neste estudo, onde o desvio padrão variou de 0,19 a 0,23% nos três grupos, o que corresponde a aproximadamente 10% do valor da CAM. O controle realizado em alguns fatores que poderiam modificar a CAM, tais como a idade, o estado físico, a temperatura e os tratamentos concomitantes foram certamente importantes para que tal variação estivesse dentro do percentual indicado.

Com a tentativa de minimizar a variabilidade da CAM por esses fatores, somente animais hígidos foram empregados, de acordo com exames clínicos e laboratoriais prévios.

Além disto, houve rigoroso controle de alguns parâmetros que foram mantidos constantes durante o experimento: a temperatura corpórea foi mantida entre $38,1 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, por meio de um colchão térmico e um insuflador de ar, a PaCO_2 foi mantida entre $36,5 \pm 1,5$ mmHg, através da instituição da ventilação por pressão positiva e o horário dos experimentos variou pouco, tendo início às 13:51 h (± 38 min) e o término às 17:20 h (± 73 min).

A determinação da CAM em humanos é realizada com base na resposta à incisão de pele, enquanto em animais utiliza-se uma variedade de estímulos nocivos, incluindo a resposta à intubação traqueal, à obstrução das vias aéreas, à compressão muscular, ao pinçamento de cauda ou o estímulo elétrico (MUIR et al., 2003). Estes estímulos devem ser bem definidos, fáceis de realizar, possuir repetibilidade com mínima variabilidade e não provocar lesões nos pacientes (ZBINDEN et al., 1994).

No presente estudo, empregou-se o pinçamento de cauda como estímulo supra-máximo para a determinação da CAM. Apesar de ser um estímulo mecânico, com probabilidades de provocar lesões teciduais, não foi observada lesão em nenhum dos animais, durante ou após a realização dos experimentos, confirmando a viabilidade da utilização deste método em cães.

No presente estudo, a CAMsevo após a administração de solução salina, por infusão contínua intravenosa foi de $2,30 \pm 0,19\%$. Esse valor está de acordo com aqueles

descritos por Scheller et al. (1990) e Kazama e Ikeda (1988) que descreveram que a CAM do sevofluorano em cães varia de 2,10 a 2,36%, respectivamente.

A CAM deve ser determinada de acordo com três pré-requisitos: estímulo nociceptivo supramáximo, concentração do anestésico inalatório estável e resposta motora bem definida (Quasha et al., 1980).

O estímulo nociceptivo supra-máximo empregado foi o pinçamento de cauda com uma pinça hemostática curva de 24 cm, com as ranhuras envoltas por um tubo plástico, sendo essa fechada no primeiro dente para a aplicação do estímulo, de acordo com a descrição de Valverde et al. (2003) e Valverde et al. (2004). Segundo esses autores o pinçamento de cauda e o estímulo elétrico resultaram em valores similares de CAM, enquanto que a incisão cirúrgica subestimou a mesma, em cães.

Figueiró (2004) concluiu que não houve diferença entre a determinação da CAM com o pinçamento de cauda e o estímulo elétrico de 10, 30 e 50 mA, em diferentes sítios anatômicos, sugerindo ainda que o estímulo de 30 mA é o mais adequado para a determinação da CAM do isofluorano, em cães.

A concentração do anestésico inalatório foi mantida estável durante 15 minutos em cada concentração avaliada a fim de se permitir o equilíbrio entre a pressão parcial do anestésico no ar expirado, no alvéolo, no sangue arterial e no SNC (THURMON et al., 1996). Mesmo com o coeficiente de solubilidade sangue/gás baixo do sevofluorano e, conseqüente rapidez em atingir o equilíbrio optou-se por manter cada concentração estável durante 15 minutos, já que todos os trabalhos padronizam 15 minutos para a estabilização em cada concentração avaliada, antes da aplicação do estímulo. Porém, sabe-se que quanto menor a solubilidade e maior o fluxo sangüíneo mais rápido ocorre o equilíbrio (EGER & LARSON Jr, 1964).

Em relação à resposta motora definida, os trabalhos existentes são pouco elucidativos na descrição da resposta positiva frente ao estímulo nociceptivo, e são baseados na descrição de Eger et al. (1965), tais como Steffey et al. (1994); Doherty & Frazier (1998); Valverde et al. (2003); Valverde et al. (2004) e Muir et al. (2003).

De acordo com Campagnol (2007) a descrição proposta por Ewing et al. (1993) (tabela 1) foi a que apresentou maior clareza quanto à descrição dessa resposta, minimizando a possibilidade de interpretação duvidosa ou errada da resposta motora positiva, por isso adotou-se a descrição proposta por esses autores.

É importante ressaltar que quanto maior a intensidade do estímulo, maiores são as chances de causar lesões teciduais e dessensibilização dos nociceptores nos locais de estimulação (LEBARS et al., 2001). Neste estudo não se observou nenhum tipo de lesão tecidual na cauda, em nenhum dos animais.

Porém, o animal de número cinco, que estava sendo anestesiado pela terceira vez consecutiva, alocado no GL50, não respondeu ao estímulo doloroso, sendo a redução da concentração obtida semelhante à do GL200 e mesmo assim não se obteve uma resposta motora positiva, além de ultrapassar o tempo de anestesia em mais de 4 horas. O procedimento foi repetido após uma semana e, obteve-se uma redução da CAMsevo de 35% nesse animal.

A sequência de tratamento a ser instituída em cada animal foi selecionada de maneira aleatória, porém os avaliadores tinham conhecimento do mesmo, já que haveria a possibilidade de saber qual grupo estaria sendo avaliado pela concentração inicial do sevoflurano, que foi estabelecida para se iniciar as determinações, conforme estudos pilotos.

Apesar, da CAM ser utilizada como medida de potência anestésica por mais de quatro décadas, pouco se sabe sobre o tipo de movimento que ocorre em resposta ao estímulo nociceptivo, ou como esse movimento é afetado pelos anestésicos. É questionável se a resposta motora utilizada na definição da CAM é um reflexo espinhal ou depende de estruturas superiores do SNC (RAMPIL et al., 1993).

Em ratos foi demonstrado que a CAM independe de estruturas prosencefálicas, determinando a importância das estruturas medulares e do tronco cerebral na resposta motora da CAM (ANGEL, 1993; RAMPIL et al., 1993; SONNER et al., 1998; SONNER et al., 2003).

A avaliação da resposta deve ser realizada pelos mesmos indivíduos, pois a interpretação da resposta pode ser subjetiva acarretando alguma variabilidade na CAM (MAMMA et al., 1999), portanto a avaliação foi realizada sempre pelos mesmos indivíduos e quando havia dúvida em relação a resposta, o pinçamento de cauda era repetido após 15 minutos na mesma concentração.

A lidocaína administrada por infusão contínua intravenosa reduziu a CAM do sevoflurano de forma dose-dependente. A dose de 50 µg/kg/min causou uma redução da CAMsevo em 15%, enquanto que na dose de 200 µg/kg/min a redução foi de 37%. O tempo necessário para a determinação da CAM nos três grupos variou de 146 a 168 minutos, não apresentando diferença significativa entre eles, apesar do tempo ser maior no GL200. Isso ocorreu devido à maior redução da CAM, com a infusão de lidocaína na dose de 200 µg/kg/min e, portanto quantidades maiores de estímulos e reduções na concentração do sevoflurano foram necessárias. Segundo Quasha et al. (1980) a CAM do halotano não se alterou durante 500 minutos de anestesia.

Os resultados obtidos neste trabalho foram muito semelhantes aos descritos por Valverde et al. (2004) que avaliaram o efeito da lidocaína sobre a CAM do isoflurano e obtiveram uma redução de 18,7% com a dose de 50 µg/kg/min e de 43,3% na dose de 200 µg/kg/min, sendo a concentração plasmática da lidocaína de 1465 a 1537 ng/ml na dose baixa e, de 4350 a 4691 na dose alta.

Dohi et al. (1979) relataram que a lidocaína pela via intravenosa, produz analgesia quando as concentrações plasmáticas estão entre 3 e 10 µg/ml, em felinos. Já, Hodgson & Liu (2001) descreveram que a lidocaína aplicada por infusão contínua, em humanos, na dose de 25 µg/kg/min associada à anestesia geral inalatória com o sevoflurano não reduziu a CAM, sendo a concentração plasmática da lidocaína de 1,9 µg/ml.

Na espécie canina, a concentração plasmática de lidocaína inferior a 1 µg/ml causou pouca ou nenhuma redução da CAM do halotano, já entre 3 e 6 µg/ml a redução foi de 10 a 25% e, na concentração de 11,6 µg/ml a redução foi de 45% (HIMES et al., 1977).

Com o enflurano ocorreu uma redução dose-dependente de 37% quando a concentração do anestésico local atingiu valores entre 1 e 3,5 µg/ml, nas doses de infusão de 50, 100 e 200 µg/kg/min de lidocaína (HIMES et al., 1979). Essas diferenças quantitativas entre a concentração da lidocaína e a redução da CAM dos dois anestésicos inalatórios não eram esperadas. E para esclarecer isso, mais três cães foram anestesiados com halotano e isoflurano, sendo a redução obtida entre 16 e 36%, obtendo-se a mesma concentração plasmática de lidocaína observada no estudo com o enflurano (entre 1 e 4 µg/ml), concluindo-se, portanto que a lidocaína possui efeito redutor maior sobre a CAM do isoflurano e do enflurano, do que sobre a do halotano, no qual concentrações plasmáticas maiores do AL foram necessárias para uma mesma porcentagem de redução da CAM.

A concentração de lidocaína plasmática em cães saudáveis na dose de 40, 120 e 200 µg/kg/min foram de 2,7, 5,27 e 7,17 µg/ml, respectivamente (MORAES et al., 1998). Ocorreu um aumento significativo na FC, PVC, pressão média da artéria pulmonar e diminuição no índice sistólico na dose de 200 µg/kg/min, porém clinicamente essas alterações não possuem significado clínico.

No presente estudo, as concentrações plasmáticas de lidocaína obtidas foram de $0,84 \pm 0,18$ µg/ml e $1,89 \pm 0,37$ µg/ml, no GL50 e GL200. Esses valores foram praticamente a metade daqueles obtidos por Valverde et al. (2004), sendo que o esperado era que as concentrações fossem superiores devido ao tempo maior necessário para a determinação da CAMsevo. Porém, as dosagens da concentração plasmática da lidocaína obtidas foram mais semelhantes àsquelas observadas por Himes et al. (1979) que descreveram concentrações entre 1 e 3,5 µg/ml, nas doses de infusão de 50, 100 e 200 µg/kg/min de lidocaína, e uma redução da CAM do enflurano entre 15 e 37%.

A concentração da lidocaína plasmática no GL50 foi semelhante à observada por Wilcke et al. (1983) que observaram uma concentração de 1,25 µg/ml após infusão contínua de 50 µg/kg/min de lidocaína, em cães que não foram anestesiados. Portanto, pode-se concluir que o sevoflurano não promoveu alterações na absorção, distribuição e metabolização da lidocaína.

A discrepância entre a concentração da lidocaína plasmática descrita por Valverde et al (2004) e o presente trabalho pode ser devido aos efeitos farmacocinéticos que o isoflurano promove sobre a lidocaína. Sabe-se que os anestésicos inalatórios diminuem o metabolismo da lidocaína quando administrada concomitantemente, através da redução do metabolismo hepático e por alterar a atividade das enzimas hepáticas (WOOD, 1991).

Os parâmetros farmacocinéticos da lidocaína dependem tanto do bôlus inicial como da taxa de infusão contínua para alcançar a concentração terapêutica, evitando-se toxicidade (WALLER, 1981). Observou-se redução da CAM do sevoflurano, porém as concentrações plasmáticas da lidocaína foram inferiores às aquelas descritas como terapêuticas ($> 2\mu\text{g/ml}$) (MORAES et al., 1998).

Animais muito jovens possuem diferenças na distribuição da água corpórea, volume sangüíneo, composição corpórea e taxa de ligação dos fármacos que podem produzir alterações nas concentrações plasmáticas da lidocaína. No entanto, em filhotes com mais de seis meses não há diferença na farmacocinética em comparação aos adultos (HASTINGS et al., 1986). No presente estudo todos os animais tinham mais de um ano de idade, portanto o efeito da idade na farmacocinética da lidocaína não interferiu nos resultados.

Em humanos, a eliminação da lidocaína durante a anestesia com halotano foi prolongada, recomendando-se a redução da dose da lidocaína durante a anestesia inalatória com este agente inalatório (BENTLEY et al., 1983). Porém, no presente estudo nenhum dos animais apresentou concentrações plasmáticas maiores do que as recomendadas $>7\mu\text{g/ml}$ (MUIR & BONAGURA, 1984), portanto o sevoflurano não influenciou a farmacocinética da lidocaína.

Não foi determinado se aumentos adicionais na dose da lidocaína, causam maiores reduções na CAMsevo. Portanto, não se pode afirmar que o efeito teto ocorrido com o halotano e, descrito por Himes et al. (1977) que afirmaram não existir contribuição para a anestesia conforme se aumenta a dose, venha a ocorrer com o uso do sevoflurano.

O mecanismo pelo qual a lidocaína reduz a CAM não está muito bem esclarecido, pode estar relacionado aos efeitos sedativos ou analgésicos da mesma. Os efeitos sedativos são os mesmos promovidos pela acepromazina que também reduz a CAM (QUASHA et al., 1980; HEARD et al., 1986). O efeito analgésico é devido ao bloqueio dos canais de sódio das fibras nervosas sensoriais, inibindo tanto a produção como a condução do impulso elétrico (LEMKE & DAWSON, 2000). Esse efeito é dose-dependente e ocorre rapidamente em fibras de diâmetro reduzido e com pouca mielina A δ , e fibras C não mielinizadas que são as responsáveis pela transmissão da sensação de dor (MUIR et al., 2003).

Há evidências de que a lidocaína pela via intravenosa possui efeito analgésico. No homem, este anestésico local diminuiu a resposta simpática a cirurgia (WALLIN et al., 1987) e a dor pós-operatória também diminuiu em 90% dos pacientes humanos submetidos à cirurgia que receberam esse anestésico local pela via intravenosa durante o trans-operatório (De CLIVE-LOWE et al., 1958).

A redução no requerimento anestésico dos agentes inalatórios provocado pela lidocaína pode ser devido ao bloqueio da condução dos impulsos nociceptivos na medula espinhal (DOHI et al., 1979).

Os valores da FC e da PAS não diferiram entre os três grupos avaliados, enquanto os valores da PAD e da PAM aumentaram, no GL200. Essa melhora na função cardiovascular deveu-se a maior redução na concentração do sevoflurano e, conseqüente redução da depressão cardiovascular, que é dose-dependente, e não por um efeito estimulador da lidocaína.

Os mesmos efeitos em relação ao sistema cardiovascular foram observados por Valverde et al. (2004) e Moraes et al. (1998), em cães anestesiados com isoflurano e que receberam lidocaína por infusão contínua.

Valverde et al. (2004) observaram um aumento da PAM com a infusão de lidocaína na dose de 200 μ g/kg/min, atribuído à redução na CAM do isoflurano em 43,3%. Sendo que a mesma não se alterou após o bôlus inicial de 2mg/kg, assim como constatado

nesse estudo. E, Moraes et al. (1998) descreveram poucas alterações no índice cardíaco, FC, RVS e PA em cães anestesiados com isoflurano e submetidos à infusão contínua de lidocaína, nas doses de 40, 120 e 200 µg/kg/min. Ocorreu pequeno aumento na FC nas três taxas de infusão, em comparação aos valores basais, porém sem significado clínico.

Já, Liu et al. (1980) observaram que nas concentrações séricas de lidocaína capaz produzir alterações no SNC como convulsões, ocorreu aumento da frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial.

Em relação às variáveis eletrocardiográficas não foram observadas alterações no intervalo PR, RR, QT, e na duração da onda P em nenhum momento das avaliações. Todos os cães apresentaram ritmo e frequência normais para a espécie.

O anestésico local produz diminuição dose dependente da força contrátil do miocárdio. A ação dos anestésicos locais é obtida através do bloqueio dos canais de sódio, dos canais de cálcio através do encurtamento do potencial de ação, diminuindo a concentração mioplasmática de cálcio e enfraquecendo a contração. Os canais de potássio também são bloqueados, porém em menor extensão (VIANNA & MÓDOLO, 2000).

O efeito inotrópico negativo é dose dependente, e nas doses terapêuticas de 2 mg/kg há mínimas alterações na força de contração. Na concentração plasmática de 7 µg/ml há alteração na performance cardíaca e acima de 25 µg/ml ocorre falência da contração miocárdica (VIANNA & MÓDOLO, 2000).

McWhirter et al. (1973) descreveram que a lidocaína possui tanto um efeito depressor direto no miocárdio, como um efeito estimulante indireto mediado pelo sistema nervoso autônomo, sendo o efeito depressor ou estimulante dependente da concentração plasmática do fármaco. Na dose de 32 a 50 mg/kg/h ocorreu um efeito depressor, enquanto que na dose de 333 µg/kg/min (20 mg/kg/h) pouca depressão cardiovascular foi observada.

Neste estudo, a dose total de lidocaína infundida, entre 120 e 180 minutos, foi de $7 \pm 1,67$ mg/kg no GL50 e, de $33 \pm 6,17$ mg/kg no GL200, portanto não ocorreu um efeito depressor do miocárdio.

O efeito eletrofisiológico cardíaco primário do AL é a diminuição da taxa de despolarização nos tecidos de condução rápida das fibras de Purkinge e musculatura ventricular. Essa redução é devida à diminuição da disponibilidade dos canais rápidos de sódio nas membranas cardíacas. A duração do potencial de ação e do período refratário é diminuída (BERDE & STRICHARTZ, 2000), observando-se ao eletrocardiograma aumento do intervalo PR e da duração do QRS (VIANNA & MÓDOLO, 2000). Porém, no presente estudo essas alterações não foram observadas.

Doses terapêuticas de lidocaína produzem mínimas alterações na condução intra-atrial, intraventricular e atrioventricular, no período refratário absoluto e no limiar diastólico (COVINO & VASSALO, 1985). Conforme a dose aumenta ocorre prolongamento da condutividade cardíaca, bem como aumento do limiar diastólico (COVINO & VASSALO 1985; VIANNA & MÓDOLO, 2000).

Em relação às variáveis respiratórias houve estabilidade dos parâmetros, devido à instituição da ventilação controlada. Assim, como os valores hemogasométricos que também não diferiram entre os grupos, estando dentro dos valores normais para a espécie.

O uso dos anestésicos inalatórios para a manutenção anestésica está associado à recuperação anestésica rápida. Johnson et al. (1998) descreveram que após 30 minutos de anestesia, não houve diferença entre a velocidade e a qualidade de recuperação anestésica com o isoflurano e o sevoflurano.

Valverde et al. (2004) relataram recuperação anestésica tranqüila em todos os animais tratados com lidocaína, em comparação com a utilização do isoflurano isolado, atribuindo isso aos efeitos sedativos do anestésico local. Porém, em nosso estudo a recuperação dos animais do GL200 foi de baixa qualidade, acompanhada de ataxia e de episódios de êmese que ocorreram em 75% dos animais.

O tempo necessário para a extubação e adoção da posição quadrupedal foi maior no GL200 em comparação ao GL50, porém sem diferença em relação ao GC. Clinicamente, a recuperação do GL200 foi agitada, necessitando de acompanhamento durante todo o período, e quando os animais adotavam a posição quadrupedal

apresentavam ataxia. Um animal alocado no GL200 apresentou *Schiff-scherington* e logo após ocorreram episódios de êmese, que foi interpretado como a ocorrência de um estímulo central pela lidocaína.

Porém, a redução na concentração anestésica do sevoflurano e a conseqüente estabilidade cardiovascular justificam a utilização dessa dose.

A rápida administração da lidocaína pode resultar em estímulo do sistema nervoso central, provavelmente porque o cérebro fica exposto à lidocaína (LEMO et al., 2007). Hassio et al. (1988) descreveram que a concentração sérica de lidocaína não possui influência sobre o efeito estimulador do SNC. Mais de 10% da dose de lidocaína injetada é excretada inalterada na urina, e o fígado é o único órgão responsável pela metabolização (HALL et al., 2000).

Quando a lidocaína é administrada lentamente, o fígado inicia a metabolização, enquanto que os rins são responsáveis pela excreção. Já quando é administrada rapidamente, a metabolização e excreção são insignificantes e, devido à concentração sérica alta, um efeito tóxico ocorre rapidamente (LEMO et al., 2007).

Em concentrações baixas, os efeitos da lidocaína sobre o SNC são de sedação e analgesia, associado a efeitos anticonvulsivantes. Conforme a concentração aumenta ocorre tontura, alterações auditivas e visuais, náusea, sonolência, tremores musculares, euforia, sudorese, e vômitos. As convulsões e a inconsciência ocorrem nas concentrações aproximadas de 10 µg/ml, seguido de coma na concentração de 15 µg/ml, parada respiratória com 20 µg/ml e depressão cardiovascular com 25 µg/ml (STEEN & MICHENFELDER, 1979; BERDE & STRICHARTZ, 2000).

A divergência em relação à qualidade da recuperação anestésica no presente estudo e naquele desenvolvido por Valverde et al. (2004) deve-se, provavelmente ao tempo necessário para a determinação da CAM, que neste estudo foi de mais de 180 minutos no GL200 enquanto que aqueles autores faziam três determinações, com um intervalo de 30 minutos, em apenas 199 ± 16 minutos. Conseqüentemente a dose total de lidocaína administrada neste estudo foi maior.

Em eqüinos, recomenda-se a interrupção da infusão contínua da lidocaína 30 minutos antes do término da cirurgia, a fim de se reduzir a ataxia que na espécie eqüina é altamente indesejável (VALVERDE et al., 2005).

O tempo de extubação foi significativamente menor no GL50 em comparação ao GL200, provavelmente pela interrupção da ventilação controlada após o término do experimento e, conseqüente rápida recuperação do reflexo laringotraqueal, já que o plano anestésico em que os animais se encontravam era muito superficial, menor que 1 CAM. Porém, clinicamente essa diferença não é considerável.

A ocorrência de náusea e êmese estão relacionadas à toxicidade do anestésico local no SNC (VIANNA & MÓDOLO, 2000), conforme observado em nosso estudo em que se observaram concentrações de $1,89 \pm 0,37 \mu\text{g/ml}$, no grupo com taxa de infusão de $200 \mu\text{g/kg/min}$. O período em que os episódios de êmese ocorreram estão coerentes com os valores da meia-vida da lidocaína, sendo esse fato, portanto atribuído a infusão contínua do anestésico local.

Ngo et al. (1997) relataram a ocorrência de êmese em todos os animais submetidos à infusão contínua de lidocaína na dose de $76 \mu\text{g/kg/min}$, durante 12 horas. E, Valverde et al. (2004) descreveram a ocorrência da mesma em um cão, no período de recuperação anestésica, aos 25 e 80 minutos após o término da anestesia, e por isso o autor concluiu que a êmese não é devido ao anestésico local, pois a meia-vida da mesma é de 47 minutos (WILCKE et al., 1983).

7 CONCLUSÕES

A infusão contínua de lidocaína reduz a CAM do sevoflurano de maneira dose dependente e não produz alterações nas variáveis cardiovasculares, podendo ser utilizada no protocolo anestésico.

A infusão contínua de lidocaína, nas doses de 50 e 200 µg/kg/min, podem ser utilizadas como parte do protocolo anestésico, em pequenos animais, devido à redução da CAM do sevoflurano que foi de 15% na dose menor e de 37% na maior, tornando o protocolo anestésico seguro.

8. REFERÊNCIAS¹

Angel A. Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993; 71: 148-63.

Bentley JB, Glass S, Gandolfi AJ. The influence of halothane on lidocaine pharmacokinetics in man. *Anesthesiology* 1983; 59: 422-6.

Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 491-521.

Berenbaum MC. What is synergy? *Pharmacol Rev* 1989; 41: 93-141.

Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72: 659-62.

Bito H, Ikeda K. Degradation products of sevoflurane during low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995a; 74: 56-9.

Bito H, Ikeda K. Effect of total flow rate on the concentration of degradation products generated by reaction between sevoflurane and soda lime. *Br J Anaesth* 1995b; 74: 667-9.

Bjorling DE, Rawlings CA. Induction of anesthesia with thiopental-lidocaine combination in dogs with cardiopulmonary disease. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984; 20: 445-8.

Booth WR, Hartigan PM, Gilbertson LI, Johnson MD, Datt S. Chloroprocaine antagonism of epidural opióides analgesia: a receptor-specific phenomenon ? *Anesthesiology* 1990; 73: 860-3.

Brearley JC. Sedation, premedication and analgesia. In: Hall LW, Taylor PM, editors. *Anaesthesia of the cat*. London: Baillière Tindall; 1994. p. 11-128.

Butterworth JFIV, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 1990; 72: 711-34.

Catterall W, Kenneth M. Anestésicos locais. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's as bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1996. p. 243-55.

Clarke KW. Desflurane and sevoflurane new volatile anesthetic agents. *Vet Clin North Am Small Pract* 1999; 29: 793-810.

Campagnol D. Efeitos da administração epidural de dexmedetomidina sobre a concentração alveolar mínima do isofluorano em cães [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2007.

Covino BG, Vassalo HG. Farmacologia geral e aspectos toxicológicos dos anestésicos locais. In: *Anestésicos locais, mecanismo de ação e uso clínico*. Rio de Janeiro: Colina Editora; 1985. p 151-92.

¹ Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. *J Pediatr* 1997; 73: 213-24.

BIOSIS. Serial sources for the BIOSIS preview database. Philadelphia, 1996. 468p.

- Day TK, Skarda RT. The pharmacology of local anesthetics. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1991; 7: 489-99.
- De Clive-Lowe SG, Desmond J, North J. Intravenous lignocaine anaesthesia. *Anaesthesia* 1958; 13: 138-46.
- Difazio CA, Brown RE. Lidocaine metabolism in normal and phenobarbital pretreated dogs. *Anesthesiology* 1972; 36: 238-43.
- Doherty TJ, Geiser DR, Frazier DL. Comparison of halothane minimum alveolar concentration and minimum affective concentration in ponies. *J Vet Pharmacol Ther* 1997a; 20: 408-10.
- Doherty TJ, Geiser DR, Rohrbach BW. Effect of acepromazine and butorphanol on minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J* 1997b; 29:374-76.
- Doherty TJ, Frazier DL. Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J* 1998; 30: 300-3.
- Dohi S, Kitahata LM, Toyooka H, Ohtani M, Namiki A, Taub A. An analgesic action of intravenously administered lidocaine on dorsal-horn neurons responding to noxious thermal stimulation. *Anesthesiology* 1979; 51: 123-6.
- Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756-63.
- Eger EI. Anesthetic uptake and action. Baltimore: Williams and Wilkins Co; 1974.
- Eger EI, Larson Jr CP. Anesthetic solubility in blood and tissues: values and significance. *Br J Anaesth* 1964; 36: 140-9.
- Ewing KK, Mohammed HO, Scarlett JM, Short CE. Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54: 294-9.
- Figueiró MR. Diferentes intensidades de estimulação elétrica na determinação da concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano em cães (*Canis familiaris*) [dissertação]. Niterói: Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal Fluminense; 2004.
- Goodman NW, Stratford N. Effect of i.v. lignocaine on the breathing of patients anaesthetized with propofol. *Br J Anaesth* 1995; 75: 573-7.
- Gross JB, Caldwell CB, Shaw LM, Laucks SO. The effect of lidocaine on the ventilatory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* 1983; 59: 521-5.
- Hahnenkamp K, Theilmair G, Van Aken HK, Hoenemann CW. The effects of local anesthetics on perioperative coagulation, inflammation, and microcirculation. *Anesth Analg* 2002; 94: 1441-7.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM. General principles of local analgesia. In: Hall LW, Clarke KW, Trim CM *Veterinary Anaesthesia*. London: WB Saunders; 2000. p. 225-45.
- Harrison DC, Sprouse JH, Morrow AG. The antiarrhythmic properties of lidocaine and procaine amide. *Circulation* 1963; 28: 486-91.

- Hassio J, Hekali R, Rosenberg PH. Influence of premedication on lignocaine-induced acute toxicity and plasma concentration of lignocaine. *Br J Anaesth* 1988; 61: 131-4.
- Hastings CL, Brown TC, Eyres RL, Oppenheim RC. The influence of age on lignocaine pharmacokinetics in young puppies. *Anaesth Intensive Care* 1986; 14: 135-9.
- Himes RS, Difazio CA, Burney RG. Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* 1977; 47: 437-40.
- Himes RS, Munson ES, Embro WJ. Enflurane requirement and ventilatory response to carbon dioxide during lidocaine infusion in dogs. *Anesthesiology* 1979; 51: 131-4.
- Heard DJ, Webb AL, Daniels AA. Effect of acepromazine on the anesthetic requirement in the dog. *Am J Vet Res* 1986; 47: 2113-5.
- Hodgson PS, Liu SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the bispectral index monitor. *Anesthesiology* 2001; 94: 799-803.
- Hui TW, Short TG, Hong W, Suen T, Gin T, Plummer J. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anaesthesia induction in female patients. *Anesthesiology* 1995; 82: 641-8.
- Jain NC. Hematologic techniques. In: Schalm OW. *Schalm's veterinary hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. p. 20-86.
- Johnson RA, Striler E, Sawyer DC, Brunson DB. Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59: 478-81.
- Kazama T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects and induction time of sevoflurane with isoflurane and halothane in dog. *Anesthesiology* 1985; 63: A17.
- Kazama T, Ikeda K. Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1988; 68: 435-7.
- Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:1050-5.
- Kushner LI, Fan B, Shofer FS. Intravenous regional anesthesia in isoflurane anesthetized cats: lidocaine plasma concentrations and cardiovascular effects. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29: 140-9.
- Lebars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 597-652.
- Lemke KA, Dawson SD. Local and regional anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 839-57.
- Lemo N, Vnuk D, Radisic B, Skender L, Karacic V, Brcic I. Determination of the toxic dose of lidocaine in dogs and its corresponding serum concentration. *Vet Rec* 2007; 160: 374-5.
- Liu P, Feldman H, Covino BM. Acute cardiovascular toxicity of lidocaine, bupivacaine and etidocaine in anesthetized, ventilated dogs. *Anesthesiology* 1980; 53: 231-24.

- Lundy JS. Balanced anesthesia. Minn Med 1926; 9: 399.
- Mama KR, Wagner AE, Parker DA, Hellyer PW, Gaynor JS. Determination of the minimum alveolar concentration of isoflurane in Llamas. Vet Surg 1999; 28: 121-5.
- Mannarino R. Determinação da taxa de infusão mínima de propofol e propofol associado a lidocaína em cães (*Cannis familiares*) [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2002.
- Massone F. Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
- Mcfarlane C, Warner DS, Dexter F, Todd MM. Glutamatergic antagonism: effects on lidocaine induced seizures in the rat. Anaesth Analg 1994; 79: 701-5.
- Mcwhirter WR, Schmidt FH, Frederickson EL, Steinhaus JE. Cardiovascular effects of controlled lidocaine overdosage in dogs anesthetized with nitrous oxide. Anesthesiology 1973; 39: 398-404.
- Merkel G, Eger EI. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. Including method for determining equipotency. Anesthesiology 1963; 24: 346-57.
- Meyer GA, Lin HC, Hanson RR, Hayes TL. Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. Equine Vet J 2001; 33: 434-7.
- Moraes AN, Dyson DH, O'grady MR, McDonnell WN, Holmberg DL. Plasma concentrations and cardiovascular influence of lidocaine infusions during isoflurane anesthesia in healthy dogs and dogs with subaortic stenosis. Vet Anesth 1998; 27: 486-97.
- Muir WW. Balanced anaesthesia: new emphasis on an old idea. J Vet Anaesth Assoc 1994; 21: 9-11.
- Muir WW, Bonagura JD. Treatment of cardiac arrhythmias in dogs with gastric distention-volvulus. J Am Vet Assoc 1984; 184: 1366-71.
- Muir WW, Wiese AJ, March PA. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. Am J Vet Res 2003; 64: 1155-60.
- Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Kadosawa T, Mochizuki M, et al. Clinical application of rapid inhalation induction of anesthesia using isoflurane and sevoflurane with nitrous oxide in dogs. J Vet Med Sci 1995; 57: 1121-4.
- Mutoh T, Nishimura R, Kim H, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane and isoflurane in dogs. Am J Vet Res 1997; 58: 885-90.
- Natalini CC. Sevoflurano, desflurano e xenônio, novos anestésicos inalatórios em medicina veterinária. Ciênc Rural 2001; 31: 177-83.
- Ngo LY, Tam YK, Tawfik S, Coutts RT, Gray MR. Effects of intravenous infusion of lidocaine on its pharmacokinetics in conscious instrumented dogs. J Pharm Sci 1997; 86: 944-52.

- Nóbrega Neto PI. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da lidocaína na anestesia intravenosa com xilazina, éter gliceril guaiacol e quetamina, em eqüinos [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2002.
- Oliva VNLS, Massone F, Teixeira Neto FJ, Cury PR. Avaliação cardiocirculatória do sevoflurano como agente de manutenção anestésica em cães, em diferentes concentrações de oxigênio e óxido nítrico. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2000; 52: 130-7.
- Quasha AL, Eger EI, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980; 53: 315-34.
- Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78: 707-12.
- Rawlings CA, Kolata RJ. Cardiopulmonary effects of thiopental/lidocaine combination during anesthetic induction in the dog. *Am J Vet Res* 1983; 44: 144 -9.
- Roden DM. Fármacos antiarrítmicos. In: Hardman JG, Limbird LE editors. Goodman & Gilman's as bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 616-27.
- Sakabe T, Maekawa T, Ishikawa T, Takeshita H. The effects of lidocaine on canine cerebral metabolism and circulation related to electroencephalogram. *Anesthesiology* 1974; 40: 433-41.
- Schubert A, Licina MG, Glaze GM. Systemic lidocaine and human somatosensory-evoked potentials during sufentanil-isoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1992; 39: 569-75.
- Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow MH. Cerebral effects of sevoflurane in the dog: Comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 1990; 65: 388-92.
- Skarda RT. Local anesthetics and local anesthetics techniques in horses. In: Muir WW, Hubbell JAE. *Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy*. St. Louis: Mosby Year Book; 1991. p. 199-246.
- Skarda RT. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: dogs. In: In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, editors. *Lumb and Jones' veterinary anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 426-47.
- Smith ER, Duce BR. The acute anti-arrhythmic and toxic effects in mice and dogs of 2-ethylamino 2, 6-acetoxylidine (L-86), a metabolite of lidocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 179: 580-5.
- Sooner JM, Li J, Eger EI. Desflurane and the nonimmobilizer 1,2-dichlorohexafluorocyclobutane suppress learning by a mechanism independent of the level of unconditioned stimulation. *Anesth Analg* 1998; 87: 200-5.
- Sooner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris A et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar concentration. *Anesth Analg* 2003; 97: 718-40.
- Steagall PVM, Teixeira Neto FJ, Minto BW, Campagnol D, Corrêa MA. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *JAVMA* 2006; 229: 522-7.

- Steen PA, Michenfelder JD. Neurotoxicity of anesthetics. *Anesthesiology* 1979; 50: 437-41.
- Steffey EP, Howland Jr D. Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 1977; 38: 1833-6.
- Steffey EP, Howland Jr D. Potency of enflurane in dogs: comparison with halothane and isoflurane. *Am J Vet Res* 1978; 39: 633-7.
- Steffey EP, Baggot JD, Eisele JH, Willits N, Woliner MJ, Jarvis KA, et al. Morphine-isoflurane interaction in dog, swine and Rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 17: 202-10.
- Steffey EP, Pascoe PJ, Woliner MJ, Berryman BS. Effect of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 2000; 61:1225-30.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Considerations for general anesthesia. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, editors. *Lumb and Jones' veterinary anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 5-34.
- Tverskoy M, Ben-Shlomo I, Vainshtein M, Zohar S, Fleishman G. Hypnotic effect of i.v. thiopentone is enhanced by i.m. administration of either lignocaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 1997; 79: 798-800.
- Valverde A, Morey TE, Hernández J, Davies W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am J Vet Res* 2003; 64: 957-62.
- Valverde A, Doherty TJ, Hernández J, Davies W. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 264-71.
- Valverde A, Gunkel C, Doherty TJ, Giguère S, Pollak AS. Effect of a constant rate infusion of lidocaine on the quality of recovery from sevoflurane or isoflurane general anaesthesia in horses. *Equine Vet J* 2005; 37: 559-64.
- Vianna PTG, Módolo NSP. Anestésicos locais. In: Braz JRC, Castiglia YMM editors. *Temas de Anestesiologia – para o curso de graduação em medicina*. São Paulo: Editora Unesp; 2000. p. 129-144.
- Wagman IH, Jong RH, Prince DA. Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 1967; 27: 155-69.
- Waller ES. Pharmacokinetic principles of lidocaine dosing in relation to disease state. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 181-94.
- Wallin G, Cassuto J, Höglström S, Lindén I, Faxén A, Rimbäck G, Hedner T. Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1987; 66: 1008-13.
- Wilcke JR, Davis LE, Neff-Davis CA, Koritz GD. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolites in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1983; 6: 49-57.
- Wood M. Pharmacokinetics drug interactions in anaesthetic practice. *Clin Pharmacokinetic* 1991; 21: 285-307.
- Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957; 18: 536.

Zar JH. Biostatistical analysis. 4th ed. New Jersey: Prentice-Hall; 1999.

Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, Thomson DA, Anaes FRC et al. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 80: 253-60.

ANEXO 1

Anexo 1.1 Valores individuais da concentração alveolar mínima (CAM), em %, do sevofluorano obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	2,5	2,1	1,7
2	2,5	2,1	1,5
3	2,1	1,9	1,3
4	2,3	2,1	1,5
5	2,3	1,5	1,3
6	2,1	1,7	1,5
7	2,5	2,1	1,7
8	2,1	2,1	1,1
Média	2,30	1,95	1,45
DP	0,19	0,23	0,21

DP: desvio padrão

Anexo 1.2 Tempos reais de determinação da concentração alveolar mínima (CAM) do sevofluorano, em minutos, (tempos-alvo de 120 e 180 minutos), após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	120	120	172
2	163	123	158
3	154	131	190
4	120	128	152
5	123	213	180
6	178	150	122
7	161	180	149
8	148	122	219
Média	146	146	168
DP	22,32	33,79	29,47

DP: desvio padrão

ANEXO 2

Anexo 2.1 Valores individuais da frequência cardíaca (FC), em bpm, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	96	92	91
2	97	84	96
3	59	79	74
4	88	96	98
5	91	107	90
6	117	77	99
7	106	90	98
8	114	80	111
Média	96	88	95
DP	18,22	10,19	10,50

DP: desvio padrão

Anexo 2.2 Valores individuais da pressão arterial sistólica (PAS), em mmHg, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	118	129	119
2	118	113	121
3	127	108	147
4	119	116	130
5	123	114	141
6	100	101	102
7	98	102	121
8	141	138	124
Média	118	115	126
DP	13,94	12,79	13,94

DP: desvio padrão

ANEXO 3

Anexo 3.1 Valores individuais da pressão arterial diastólica (PAD), em mmHg, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	68	75	76
2	57	59	72
3	59	68	68
4	67	65	75
5	62	56	79
6	52	50	60
7	59	59	77
8	80	72	79
Média	63	63	73
DP	8,62	8,49	6,50

DP: desvio padrão

Anexo 3.2 Valores individuais da pressão arterial média (PAM), em mmHg, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	80	86	88
2	71	75	86
3	77	86	93
4	80	81	91
5	77	73	95
6	66	62	73
7	70	70	91
8	92	89	95
Média	77	78	89
DP	8,00	9,35	7,19

DP: desvio padrão

ANEXO 4

Anexo 4.1 Valores individuais da saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO_2), em %, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	99	97	97
2	98	99	99
3	100	99	99
4	99	97	98
5	98	99	98
6	99	99	98
7	98	98	98
8	98	98	98
Média	99	98	98
DP	0,74	0,89	0,64

DP: desvio padrão

Anexo 4.2 Valores individuais da frequência respiratória (f), em mpm, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	10	12	18
2	10	8	6
3	7	6	8
4	6	8	9
5	10	7	6
6	7	7	8
7	11	7	8
8	9	9	13
Média	9	8	10
DP	2	2	4

DP: desvio padrão

ANEXO 5

Anexo 5.1 Valores individuais da pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado (ETCO₂), em mmHg, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	37	36	37
2	34	38	36
3	33	36	38
4	32	37	34
5	37	33	34
6	37	36	37
7	35	35	35
8	36	36	33
Média	35	36	35
DP	1,96	1,46	1,77

DP: desvio padrão

Anexo 5.2 Valores individuais do potencial hidrogeniônico do sangue arterial (pH), no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	7,38	7,41	7,39
2	7,38	7,36	7,36
3	7,41	7,37	7,39
4	7,39	7,39	7,40
5	7,36	7,37	7,36
6	7,37	7,37	7,36
7	7,39	7,40	7,39
8	7,34	7,37	7,33
Média	7,38	7,38	7,37
DP	0,02	0,02	0,02

DP: desvio padrão

ANEXO 6

Anexo 6.1 Valores individuais da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), em mmHg, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	38,0	36,4	38,0
2	36,3	37,8	38,0
3	33,7	36,4	38,5
4	33,9	37,6	34,9
5	38,0	33,8	34,4
6	37,5	36,8	37,4
7	36,1	37,4	36,2
8	37,0	37,2	34,6
Média	36,3	36,7	36,5
DP	1,70	1,27	1,69

DP: desvio padrão

Anexo 6.2 Valores individuais da pressão parcial de oxigênio (PaO_2), em mmHg, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	442,0	432,4	320,6
2	531,2	438,9	474,8
3	389,7	355,8	482,9
4	494,9	359,7	475,6
5	525,8	384,1	412,9
6	426,6	441,8	408,8
7	403,2	435,5	443,3
8	429,6	405,9	448,0
Média	455,4	406,8	433,4
DP	54,74	36,00	53,46

DP: desvio padrão

ANEXO 7

Anexo 7.1 Valores individuais dos íons bicarbonato (HCO_3^-), em mmol/L, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	22,0	22,6	22,5
2	20,6	20,4	19,6
3	20,5	20,4	22,5
4	20,0	21,9	20,8
5	20,6	19,0	18,8
6	20,3	20,3	20,2
7	21,2	22,3	21,1
8	19,1	20,8	17,9
Média	20,5	21,0	20,4
DP	0,85	1,21	1,65

DP: desvio padrão

Anexo 7.2 Valores individuais da temperatura retal (TR), em $^{\circ}\text{C}$, no momento da determinação da CAM do sevoflurano, obtidos aproximadamente entre 120 e 180 minutos, após o início da infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL50) e 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	38,00	38,00	38,30
2	38,20	37,90	37,90
3	38,10	38,40	38,20
4	38,10	37,90	38,20
5	38,20	38,00	38,40
6	38,10	38,30	38,10
7	38,10	37,90	37,70
8	38,00	38,00	37,90
Média	38,10	38,05	38,09
DP	0,08	0,19	0,24

DP: desvio padrão

ANEXO 8

Anexo 8.1 Valores individuais do período necessário para extubação, em minutos, após o término da anestesia inalatória com o sevoflurano, em cães submetidos a infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	4	2	9
2	5	3	9
3	7	3	4
4	7	3	10
5	9	9	7
6	5	3	7
7	9	5	7
8	8	3	15
Média	7	4	9
DP	1,91	2,23	3,21

DP: desvio padrão

Anexo 8.2 Valores individuais do período necessário para adoção da posição esternal, em minutos, após o término da anestesia inalatória com o sevoflurano, em cães submetidos a infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	10	13	15
2	7	4	10
3	7	10	5
4	7	3	10
5	9	9	7
6	8	9	7
7	9	10	10
8	9	5	15
Média	8	8	10
DP	1,16	3,48	3,64

DP: desvio padrão

ANEXO 9

Anexo 9.1 Valores individuais do período necessário para adoção da posição quadrupedal, em minutos, após o término da anestesia inalatória com o sevofluorano, em cães submetidos a infusão contínua de solução salina (GC), ou de lidocaína nas doses de 50 µg/kg/min (GL50) e 200 µg/kg/min (GL200), em 8 cães.

Animal	Grupos		
	GC	GL50	GL200
1	16	14	19
2	11	6	10
3	9	13	10
4	12	6	15
5	12	12	17
6	9	11	8
7	13	12	14
8	12	9	17
Média	12	10	14
DP	2,25	3,07	3,99

DP: desvio padrão

ANEXO 10

ANEXO 11

Anexo 11.1 Valores individuais do leucograma (em %), realizados antes do início dos procedimentos anestésicos. Valores da média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP)

	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
Leucócitos (x10 ³)	9,6	6,2	9,8	10,9	8,0	8,3	9,0	12,4	9,27	1,89
Bastonetes (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00
Segmentados (%)	46	52	68	59	47	63	81	69	60,63	12,08
Linfócitos (%)	37	42	14	25	39	21	8	18	25,50	12,55
Monócitos (%)	6	2	9	2	7	7	4	5	5,25	2,49
Eosinófilos (%)	11	4	9	14	7	9	7	8	8,62	2,97
Basófilos (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00

Anexo 11.2 Valores individuais dos exames bioquímicos, realizados antes do início dos procedimentos anestésicos. Valores da média ($\bar{x}$) e desvio padrão (DP)

	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
Uréia (mg/dL)	7,6	9,7	4,9	8,2	5,2	5,8	5,2	2,0	6,07	2,36
Creatinina (mg/dL)	103,4	99	80,4	83,09	74,25	84,9	78,7	110,5	89,28	13,19
Fosfatase alcalina (u/l)	81,0	91,5	66,6	87,7	216,0	56,7	95,9	116,1	101,44	49,70
ALT (U/L)	37,5	27	43,6	59,3	104,7	37,5	28,9	34,0	46,56	25,54
Albumina (g/dL)	25,2	27,5	32,2	28,8	40,4	35,9	31,3	26	30,91	5,20
Bilirrubina total (mg/dL)	7,8	8,5	10,3	7,86	7,18	13,2	8	5,98	8,60	2,22
Bilirrubina direta (mg/dL)	3,6	2,2	3,4	3,9	2,7	3,4	3,4	3,4	3,25	0,54