

Eduardo Raposo Monteiro

**Estudo da anestesia com remifentanil e isoflurano em cães: efeito
reductor sobre a concentração alveolar mínima (CAM) e avaliação
hemodinâmica**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Unesp, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia

Orientador: Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu

2007

DEDICATÓRIA

A meus pais Mario Moreira Monteiro e Maria Carmen Raposo Monteiro, e ao meu irmão Rafael Raposo Monteiro pelo amor, carinho e apoio incondicional.

À minha esposa Daniela Campagnol, pelo amor, carinho, por compartilhar a alegria dos momentos felizes, pela enorme paciência para permanecer ao meu lado durante os momentos difíceis e pela ajuda profissional durante a execução e elaboração desse estudo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto, por me aceitar mais uma vez como orientado, por todo o conhecimento transmitido, pelos conselhos dados, por me tranquilizar nos momentos mais difíceis, por confiar em mim e por me ouvir, sempre que solicitado, durante esses três anos de caminhada;

Às residentes Renata Kerche e Natache Arouca Garofalo, pela indispensável ajuda durante a realização da fase experimental desse trabalho;

À Prof. Margaret de Castro, Coordenadora do Laboratório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) e às Biomédicas Adriana Rossi e Lucimara Bueno, por viabilizarem a dosagem da concentração plasmática de arginina vasopressina no presente estudo e pelos esclarecimentos quanto ao método utilizado;

Ao Prof. Titular Ciro Moraes Barros e ao Pós-Graduando Rafael Augusto Satrapa, pela atenção dispensada e por permitirem a utilização do freezer e da centrífuga refrigerada do Departamento de Farmacologia nos finais de semana e nos feriados;

À Prof. Ass. Dra. Regina Kiomi Takahira por gentilmente permitir a realização dos hemogramas e bioquímicos no Laboratório Clínico da FMVZ e ao residente Eduardo Sotelo Salcedo, por realizar as mensurações dos hematócritos e das concentrações plasmáticas de hemoglobina e proteínas totais;

A Profª. Dra. Denise Saretta Schwartz e às pós-graduandas Maria do Carmo Fernandez Vailati e Karina Preising Aptekmann pela interpretação dos traçados de ECG registrados durante a realização desse estudo;

Ao Centro Universitário de Maringá (CESUMAR) e principalmente ao Coordenador do Curso de Medicina Veterinária da Instituição, Prof. Raimundo Alberto Tostes, por permitirem que eu me ausentasse, quando necessário, para realizar as atividades relacionadas ao Curso de Pós-Graduação;

À Profa. Titular Eunice Oba, por gentilmente ceder um espaço no freezer do Departamento de Reprodução Animal para o acondicionamento das amostras destinadas à dosagem de vasopressina;

Ao Prof. Adjunto Stelio Pacca Loureiro Luna e à Prof. Ass. Dra. Mariângela Louzano Cruz, pelos valiosos conselhos, pelos conhecimentos transmitidos e pelo apoio dado desde o meu ingresso na Residência em Anestesiologia Veterinária da FMVZ;

Ao Prof. Ass. Dr. Antônio José de Araújo Aguiar, pelo apoio, pelas conversas e pelos conselhos dados;

À Equipe da Seção de Pós-Graduação e aos funcionários Neli Aparecida Pavan e Danilo Godoy, do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, por toda a atenção e ajuda no cumprimento dos prazos e preenchimento dos infinitos formulários durante os quase três anos de curso;

Ao Departamento de Pós-Graduação em Anestesiologia, pelo apoio financeiro sem o qual seria mais difícil a execução do presente estudo;

Aos Profs. Titulares José Reinaldo Cerqueira Braz, Yara Marcondes Machado Castiglia e Flavio Massone, por todo o empenho em nos ajudar na resolução dos problemas encontrados durante a execução do Projeto de Pesquisa;

Ao Prof. Titular Pedro Thadeu Galvão Vianna, por gentilmente permitir a utilização da centrífuga refrigerada do Laboratório de Anestesiologia Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu;

Aos amigos Juliany, Max, Lu, Carlão, Tati, Leandro, Pankeka, Patrícia, Vanessa e Mariana, por todo o apoio e companheirismo demonstrados durante os períodos de alegria e tristeza ao longo desses quase três anos;

Aos Cães (Creuza, Zé, Mussum, Agustinho, Tucaninho e Petróquio) que involuntariamente foram utilizados nesse estudo, mas nem por isso modificaram seu comportamento dócil e carinhoso. Foi muito fácil e ao mesmo tempo muito difícil de trabalhar com vocês!

Monteiro, ER. Estudo da anestesia com remifentanil e isoflurano em cães: efeito redutor sobre a concentração alveolar mínima (CAM) e avaliação hemodinâmica. [tese de doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2007.

RESUMO

O efeito do remifentanil sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano (CAM_{ISO}) foi estudado em seis cães com peso médio de $27,7 \pm 4,3$ kg. Os animais foram anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica, mantendo-se normocapnia ($PaCO_2$ média: 38,5 mm Hg) e normotermia (temperatura corpórea média: $38,1^\circ C$). A CAM_{ISO} , determinada por meio da estimulação nociceptiva (50V/50Hz/10ms) do membro torácico, foi mensurada antes (basal), durante a infusão contínua de diferentes doses de remifentanil (0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu g/kg/min$) e aproximadamente 80 minutos após o término da infusão do opióide. Após um intervalo de 7 dias, a CAM_{ISO} foi determinada às 2, 4 e 6 horas após o início da infusão de 0,15 $\mu g/kg/min$ de remifentanil. As variáveis foram analisadas por meio de ANOVA seguida pelo teste de Tukey ou Dunnett ($P < 0,05$). A CAM_{ISO} redeterminada ao término da infusão ($1,22 \pm 0,20\%$) não diferiu da CAM_{ISO} basal ($1,38 \pm 0,20\%$). Os valores da CAM_{ISO} foram significativamente mais baixos nas três maiores taxas de infusão em relação à menor (0,15 $\mu g/kg/min$). Observou-se redução significativa da CAM_{ISO} com todas as taxas de infusão de remifentanil (reduções percentuais em relação ao valor basal de $43 \pm 10\%$, $59 \pm 10\%$, $66 \pm 9\%$ e $71 \pm 9\%$ para as taxas de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu g/kg/min$, respectivamente). Embora o valor da CAM_{ISO} não tenha diferido entre as taxas de infusão de 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu g/kg/min$, a percentagem de redução na CAM_{ISO} foi maior com a dose de 0,90 em relação à dose de 0,30 $\mu g/kg/min$. A CAM_{ISO} não se modificou ao longo do tempo com a taxa de 0,15 $\mu g/kg/min$. Em uma segunda etapa de experimentos, os efeitos hemodinâmicos da anestesia com remifentanil e isoflurano foram estudados nos mesmos cães. Adicionalmente, amostras de sangue foram colhidas para mensurar a concentração plasmática de arginina vasopressina. Em um delineamento aleatório cruzado, os animais receberam 2 tratamentos com intervalo de 7 dias. No tratamento remifentanil, este opióide foi administrado nas taxas de infusão crescentes de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu g/kg/min$. No tratamento controle, igual volume de NaCl 0,9% foi infundido. Cada infusão foi mantida por 60 minutos com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM), após o qual as variáveis cardiorrespiratórias foram mensuradas. A variáveis foram submetidas à ANOVA bifatorial, seguida pela correção de Bonferroni

($P < 0,05$). Com relação ao tratamento controle, o remifentanil elevou o índice de resistência vascular sistêmica (todas as taxas de infusão: +36% a +76%), pressão arterial média (0,90 $\mu\text{g/kg/min}$: +14%), índice sistólico (0,90 $\mu\text{g/kg/min}$: +51%) e concentração de hemoglobina (0,30 a 0,90 $\mu\text{g/kg/min}$: +22% a +30%). Estes resultados foram acompanhados por reduções significativas na frequência cardíaca (-44% a -56%) e índice cardíaco (-25% a -42%) em todas as taxas de infusão. A concentração plasmática de vasopressina foi significativamente mais elevada nas três maiores taxas de infusão de remifentanil em relação ao tratamento controle. Conclui-se que o remifentanil reduz a CAM_{ISO} em até 60-70%. Incrementos na dose acima de 0,30 $\mu\text{g/kg/min}$ oferecem pouco benefício na redução do requerimento de isoflurano em cães. A redução da CAM_{ISO} independe do tempo para uma mesma taxa de infusão. Durante a anestesia com isoflurano e remifentanil, a oferta tecidual de oxigênio pode diminuir devido à bradicardia com conseqüente redução no índice cardíaco. O aumento do tônus vascular, aparentemente mediado pela liberação de arginina vasopressina durante a infusão de remifentanil, deve ser visto com cautela em pacientes com reserva cardíaca reduzida.

Palavras-Chave: remifentanil; isoflurano; cão; concentração alveolar mínima; efeitos hemodinâmicos.

An investigation on the anesthesia with remifentanil and isoflurane in dogs: isoflurane-sparing effect of remifentanil on the minimum alveolar concentration (MAC) and hemodynamic changes [tese de doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2007.

ABSTRACT

The isoflurane-sparing effect of remifentanil on the minimum alveolar concentration (MAC_{ISO}) was evaluated in six dogs weighing 27.7 ± 4.3 kg. The dogs were anesthetized with isoflurane and mechanically ventilated to maintain eucapnia (mean $PaCO_2$: 38.5 mm Hg). Mean core temperature was kept at $38.1^\circ C$. Noxious stimulation (50V/50Hz/10ms) was applied to the thoracic limb for determination of MAC_{ISO} before (baseline), during different infusion rates of remifentanil (0.15, 0.30, 0.60 and 0.90 $\mu g/kg/min$) and approximately 80 minutes after stopping remifentanil infusion. After a 7-day washout period, MAC_{ISO} was determined within 2, 4 and 6 hours of a constant rate infusion of remifentanil (0.15 $\mu g/kg/min$). Data were analyzed by ANOVA followed by a Tukey or Dunnett test whenever appropriate ($P < 0.05$). After stopping remifentanil infusion, MAC_{ISO} ($1.22 \pm 0.20\%$) did not differ from baseline MAC_{ISO} ($1.38\% \pm 0.20$). Mean values of MAC_{ISO} were significantly lower during the infusion rates of 0.30, 0.60 and 0.90 $\mu g/kg/min$ compared to the lowest infusion rate (0.15 $\mu g/kg/min$). All infusion rates of remifentanil decreased MAC_{ISO} significantly (percentage reductions compared to baseline MAC_{ISO} were $43 \pm 10\%$, $59 \pm 10\%$, $66 \pm 9\%$ and $71 \pm 9\%$ for the infusion rates of 0.15, 0.30, 0.60 and 0.90 $\mu g/kg/min$, respectively). Although MAC_{ISO} did not differ among the three highest infusion rates of remifentanil, the percentage reduction in MAC_{ISO} was significantly greater during 0.90 $\mu g/kg/min$ compared to 0.30 $\mu g/kg/min$. The effect of remifentanil on MAC_{ISO} was stable during a prolonged constant rate infusion (0.15 $\mu g/kg/min$). In a second set of experiments, the hemodynamic changes during remifentanil-isoflurane anesthesia were evaluated in the same six dogs. Additionally, blood samples were collected to determine plasma concentrations of arginine vasopressin. In a randomized cross-over design, the dogs received two treatments with 1-week intervals. The remifentanil treatment received progressively increasing infusion rates of remifentanil (0.15, 0.30, 0.60 and 0.90 $\mu g/kg/min$) whereas the control treatment received infusions of an equal volume of NaCL 0.9%. Each infusion rate was maintained for 60 minutes in equipotent end-tidal concentrations of isoflurane (1.3 MAC), and cardiorespiratory data were obtained at the

end of each infusion. A Two-Way ANOVA followed by the Bonferroni correction was performed to compare differences between treatments ($P < 0.05$). Compared to values in the control treatment, remifentanil increased systemic vascular resistance index (all infusion rates: +36% to +76%), mean arterial pressure (highest infusion rate: +14%), stroke index (highest infusion rate: +51%) and hemoglobin concentration (0.30 to 0.90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: +22% to +30%). These results were followed by significant reductions in heart rate (-44% to -56%) and cardiac index (-25% to -42%) during all infusion rates of remifentanil. Vasopressin plasma concentration was higher during 0.30, 0.60 and 0.90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ compared to plasma concentrations in the control treatment. In conclusion, remifentanil reduces MAC_{ISO} by 60-70%. Increments in the remifentanil infusion rate above 0.30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ offer minimal advantages on the isoflurane-sparing effect in dogs. The reduction in MAC_{ISO} by a constant rate infusion of remifentanil is not time related. During remifentanil-isoflurane anesthesia, the tissue availability of oxygen may be decreased because of slowing of the heart and consequently, a decreased cardiac index. The increase in vascular tonus, apparently mediated by arginine vasopressin release during remifentanil infusion, should be watched cautiously in patients with decreased cardiac reserve.

Key words: remifentanil; isoflurane; dog; minimum alveolar concentration; hemodynamic changes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1A:	Efeito da elevação progressiva na temperatura corpórea sobre a concentração alveolar mínima do halotano em cães	30
Figura 1B:	Efeito da diminuição progressiva na temperatura corpórea sobre a concentração alveolar mínima do halotano e isoflurano em ratos	30
Figura 2:	Efeito da idade sobre a concentração alveolar mínima do halotano e isoflurano em pacientes humanos	32
Figura 3:	Meia-vida contexto sensível em função do tempo para o fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil em pacientes humanos	39
Figura 4:	Valores médios e desvios-padrão do IRVS em cães submetidos à anestesia total intravenosa com propofol ou propofol associado ao remifentanil	45
Figura 5:	Efeito da administração de diferentes doses de metadona sobre a concentração plasmática de AVP em cães	47
Figura 6:	Efeitos de taxas de infusão crescentes de remifentanil (0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano (CAM_{ISO}) em seis cães e linha de regressão não linear ajustada aos percentuais médios de redução da CAM_{ISO} para cada taxa de infusão de remifentanil.....	61
Figura 7:	Valores médios e desvios-padrão de FC, PAS, PAM e PAD em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,0 CAM_{ISO}) antes ($\text{CAM}_{\text{BASAL}}$), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aproximadamente 80 minutos após a interrupção na administração do remifentanil ($\text{CAM}_{\text{FINAL}}$)	62

- Figura 8: Valores médios com os respectivos desvios-padrão e valores individuais da concentração alveolar mínima (CAM_{ISO}) em seis cães anestesiados com isoflurano e uma infusão constante de remifentanil ($0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) por um período de 6 horas..... 68
- Figura 9: Valores médios e desvios-padrão de FC, IC e IS observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) 87
- Figura 10: Valores médios e desvios-padrão da PAS, PAM, IRVS, PVC observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM)... 89
- Figura 11: Valores médios e desvios-padrão da PAP, POAP e IRVP observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM)... 91
- Figura 12: Valores médios e desvios-padrão de Hb, CaO_2 , DC e IDO_2 observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM)... 95

- Figura 13: Média e desvio padrão da concentração plasmática de arginina vasopressina (AVP) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM)..... 98
- Figura 14: Diagrama de dispersão entre o logaritmo da concentração plasmática de AVP e a resistência vascular sistêmica e diagrama de dispersão entre a ET_{ISO} e a resistência vascular sistêmica com as respectivas equações das retas de regressão e coeficientes de determinação (R^2) 99

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Valores médios e desvios-padrão da concentração alveolar mínima (CAM_{ISO}), porcentagem de redução na CAM_{ISO} , tempos de determinação da CAM_{ISO} , e variáveis cardiovasculares (FC, PAS, PAM e PAD) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,0 CAM_{ISO}) antes (CAM_{BASAL}), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aproximadamente 80 minutos após a interrupção na administração do remifentanil (CAM_{FINAL}) 60
- Tabela 2: Incidência (número de animais) de distúrbios de ritmo observada durante a anestesia com isoflurano isoladamente ou associado ao remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 64
- Tabela 3: Valores médios e desvios-padrão de f , pH arterial, $ETCO_2$, $PaCO_2$, PaO_2 , HCO_3^- e temperatura esofágica em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,0 CAM_{ISO}) antes (CAM_{BASAL}), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aproximadamente 80 minutos após a interrupção na administração do remifentanil (CAM_{FINAL}) 65
- Tabela 4: Valores médios e desvios-padrão da CAM_{ISO} , tempos reais de determinação da CAM_{ISO} , FC, PAS, PAM, f , pH arterial, $ETCO_2$, $PaCO_2$, PaO_2 , HCO_3^- e temperatura esofágica em seis cães anestesiados com isoflurano e uma infusão constante de remifentanil (0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) mantida por um período de 6 horas..... 67
- Tabela 5: Período de duração da anestesia, dose cumulativa de remifentanil e tempos decorridos até a extubação, posição esternal e posição quadrupedal em seis cães anestesiados com remifentanil e isoflurano durante as Fases 1 e 2..... 69

- Tabela 6: Concentrações expiradas de isoflurano equivalentes a 1,0 CAM, determinadas em seis cães (Capítulo 1) e concentrações expiradas de isoflurano equivalentes a 1,3 CAM utilizadas durante o estudo hemodinâmico (Capítulo 2) 84
- Tabela 7: Tempos reais de avaliação (minutos de anestesia) observados antes (Basal), durante administração de salina (controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final), em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).. 85
- Tabela 8: Duração da anestesia, volume total de fluidos, dose cumulativa de remifentanil e tempos decorridos até a extubação, posição esternal e posição quadrupedal em seis cães anestesiados com salina e isoflurano (controle) ou com remifentanil e isoflurano (REM)..... 85
- Tabela 9: Valores médios e desvios-padrão da FC, DC, IC, VS e IS observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).. 86
- Tabela 10: Valores médios e desvios-padrão da PAS, PAM, PAD, PVC, RVS e IRVS observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) 88

- Tabela 11: Valores médios e desvios-padrão da PAP, POAP, RVP e IRVP observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4), e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) 90
- Tabela 12: Valores médios e desvios-padrão de Hb, CaO₂, DO₂, IDO₂, hematócrito e PT observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4), e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) 94
- Tabela 13: Valores médios e desvios-padrão de f , pH arterial, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻ e temperatura do sangue na artéria pulmonar observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4), e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) 96
- Tabela 14: Valores médios e desvios-padrão da concentração plasmática de AVP observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4), e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) 97

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT = alanina amino transferase

ANOVA = análise de variância

AVP = arginina vasopressina

bpm = batimentos cardíacos por minuto

BIS = índice bispectral

CAM = concentração alveolar mínima

CAM_{BAR} = concentração alveolar mínima baseada na resposta adrenérgica

CAM_{BASAL} = concentração alveolar mínima no momento basal

CAM_{BIS} = concentração alveolar mínima baseada no índice bispectral

CAM_{FINAL} = concentração alveolar mínima no momento final

CAM_{ISO} = concentração alveolar mínima do isoflurano

CaO₂ = conteúdo arterial de oxigênio

CO₂ = dióxido de carbono

DC = débito cardíaco

DE₅₀ = dose efetiva em 50% dos indivíduos de uma população

DE₉₅ = dose efetiva em 95% dos indivíduos de uma população

DP = desvio padrão

dinas x seg/cm⁵ = dinas vezes segundo por centímetro elevado à quinta potência

dinas x seg/cm⁵/m² = dinas vezes segundo por centímetro elevado à quinta potência por metro quadrado

dL = decilitro

dL/min/m² = decilitro por minuto por metro quadrado

DO₂ = transporte de oxigênio

EC₅₀ = concentração capaz de desencadear 50% do efeito máximo

EKG = eletrocardiograma

EDTA = ácido etilenodiamínico tetracético

EEG = eletroencefalograma

ETCO₂ = concentração expirada de dióxido de carbono

ET_{ISO} = concentração expirada de isoflurano

F = french

FA = fosfatase alcalina

FC = frequência cardíaca

f = frequência respiratória

GA = gauge

g/dL = grama por decilitro

GGT = gama-glutamil transferase

GI87084B = denominação inicialmente atribuída ao remifentanil

GR90291 = principal metabólito resultante da biotransformação do remifentanil

Hb = concentração plasmática de hemoglobina

HCO₃⁻ = íon bicarbonato

Hz = hertz

IC = índice cardíaco

IDO₂ = índice de transporte de oxigênio

IRVP = índice de resistência vascular pulmonar

IRVS = índice de resistência vascular sistêmica

IS = índice sistólico

IV = intravenosa

L/min = litro por minuto

L/min/m² = litro por minuto por metro quadrado

Log = logarítmo

µg = micrograma

µg/mL = micrograma por mililitro

µg/kg/min = micrograma por quilograma por minuto

mEq/kg = miliequivalente por quilograma

mEq/L = miliequivalente por litro

mg = miligrama

mg/kg = miligrama por quilograma

min = minuto

mL = mililitro

mL/bat/m² = mililitro por batimento por metro quadrado

mL/dL = mililitro por decilitro

mL/kg = mililitro por quilograma

mL/kg/h = mililitro por quilograma por hora

mL/min = mililitro por minuto

mL/min/kg = mililitro por minuto por quilograma

mm Hg = milímetros de mercúrio

mpm = movimentos respiratórios por minuto

ms = milisegundos

m² = metro quadrado

n^o = número

NaCl = cloreto de sódio

O₂ = oxigênio

P = nível de significância

PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PaO₂ = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PAD = pressão arterial diastólica

PAM = pressão arterial média

PAP = pressão média da artéria pulmonar

pg/mL = picograma por mililitro

POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar

PAS = pressão arterial sistólica

pH = potencial hidrogênioônico

PVC = pressão venosa central

PT = concentração plasmática de proteínas totais

r = coeficiente de correlação

R² = coeficiente de determinação

REM = remifentanil

rpm = rotações por minuto

RVP = resistência vascular pulmonar

RVS = resistência vascular sistêmica

SaO₂ = saturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial

SC = subcutânea

SNC = sistema nervoso central

t_{1/2β} = meia-vida de distribuição beta

t_{1/2k_{e0}} = meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o compartimento de efeito

V = volts

V₁ = vasopressina um

V₂ = vasopressina dois

+dP/dt = taxa máxima de elevação na pressão ventricular esquerda

LISTA DE SÍMBOLOS

α_1 = alfa-um

β = beta

Δ = delta

μ = receptor opióide mi

κ = receptor opióide kappa

δ = receptor opióide delta

% = porcentagem

$^{\circ}\text{C}$ = graus Celsius

\pm = mais ou menos

SUMÁRIO**RESUMO****ABSTRACT****LISTA DE ILUSTRAÇÕES****LISTA DE TABELAS****LISTA DE ABREVIATURAS****LISTA DE SÍMBOLOS**

INTRODUÇÃO	21
REVISÃO DA LITERATURA	23
Anestesia Inalatória	23
Concentração Alveolar Mínima (CAM)	24
Isoflurano	34
Opióides	36
Remifentanil	37
Efeitos dos Opióides Sobre a Liberação de Arginina Vasopressina (AVP)	46
JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES	48
OBJETIVOS	50
CAPÍTULO 1: EFEITO DO REMIFENTANIL SOBRE A CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM) DO ISOFLURANO EM CÃES	51
MATERIAIS E MÉTODOS	51
RESULTADOS	58
DISCUSSÃO	70
CAPÍTULO 2: EFEITOS HEMODINÂMICOS DA ANESTESIA COM REMIFENTANIL E ISOFLURANO EM CÃES	76
MATERIAIS E MÉTODOS	76
RESULTADOS	82

DISCUSSÃO	100
CONCLUSÃO	111
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
APÊNDICE I: Valores individuais das variáveis relatadas no Capítulo 1 (Fase 1)	127
APÊNDICE II: Valores individuais das variáveis relatadas no Capítulo 1 (Fase 2)	131
APÊNDICE III: Valores individuais das variáveis relatadas no Capítulo 2	135

INTRODUÇÃO

Desde a realização da primeira anestesia geral bem sucedida com o éter em 1846 por William Thomas Green Morton, menos de 20 anestésicos inalatórios foram introduzidos na prática anestesiológica, dos quais apenas 5 encontram-se atualmente em uso: halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano e óxido nitroso (Steffey, 1996; Toski et al., 2004). Apesar de todos os esforços para o desenvolvimento de agentes inalatórios com perfil farmacológico favorável, até o presente momento não existe um único anestésico volátil capaz de produzir anestesia geral de boa qualidade e ao mesmo tempo ser isento de efeitos adversos. A anestesia ideal envolve a produção de um estado reversível de inconsciência, relaxamento muscular, amnésia e analgesia, associado à proteção neurovegetativa (manutenção das funções autonômicas e estabilidade cardiorrespiratória). Dentro desse perfil descrito para o anestésico ideal, os anestésicos gerais inalatórios proporcionam principalmente o componente hipnótico (inconsciência com conseqüente amnésia) e em menor grau, o miorelaxamento. O perfil farmacocinético de anestésicos inalatórios como o isoflurano possibilita a manutenção da anestesia por períodos prolongados sem o acúmulo do agente halogenado no organismo, o que na prática se traduz em rápida reversibilidade de seus efeitos ao término da anestesia (Steffey, 1996). No entanto, o emprego isolado de anestésicos voláteis como agentes de manutenção anestésica não é indicado, uma vez que esses fármacos não proporcionam ação analgésica específica (Hall et al., 2001; Ebert & Schmid, 2004). A não utilização de fármacos com efeito analgésico preemptivo em pacientes submetidos a estímulo cirúrgico pode resultar em sensibilização periférica e central, os quais podem ser manifestados sob a forma de hiperalgesia durante o período pós-operatório (Ilkiw, 1999; Lamont, 2004).

Outra desvantagem do uso isolado de agentes voláteis para manutenção da anestesia é a necessidade de doses elevadas desses fármacos para se abolirem as respostas cardiovasculares e motoras ao estímulo cirúrgico (Roizen et al., 1981; Ilkiw, 1999). Visto que todos os agentes halogenados produzem depressão cardiorrespiratória dose-dependente, o uso de concentrações elevadas desses fármacos pode resultar em depressão cardiopulmonar expressiva (Steffey, 1996). Como os efeitos adversos são dose-dependentes, a possibilidade de inalação de concentrações reduzidas desses agentes é benéfica, uma vez que resulta em menor depressão respiratória e cardiovascular, aumentando a segurança durante o ato anestésico. Diante disso, os anestésicos inalatórios passaram a ser administrados conjuntamente aos injetáveis, tais como tranqüilizantes, opióides e anestésicos locais, em uma técnica denominada anestesia balanceada (Ilkiw, 1999; Ebert & Schmid, 2004). Na anestesia

balanceada, devido ao sinergismo obtido com as associações dos fármacos e técnicas anestésicas, são utilizadas doses reduzidas de cada fármaco de forma que os efeitos benéficos individuais de cada agente são otimizados. Além dessa característica, os efeitos adversos dos fármacos, os quais são mais severos com o uso de doses elevadas destes, são reduzidos em sua intensidade uma vez que o seu emprego na forma de associações possibilita a redução de suas doses individuais (Ilkiw, 1999).

Devido à falta de ação analgésica específica dos agentes inalatórios, os opióides são freqüentemente associados com o objetivo de proporcionar este importante componente das técnicas de anestesia balanceada. Os opióides também potencializam os efeitos depressores centrais dos agentes voláteis, característica essa em parte atribuída à ação analgésica (Valverde et al., 2003). A redução do requerimento de anestésico volátil pelos opióides pode ainda resultar em uma melhora global da função hemodinâmica (Ilkiw et al., 1993; Valverde et al., 1991).

O remifentanil foi introduzido para uso clínico na década de 90. Esse opióide apresenta características únicas que o diferenciam dos demais opióides, tais como curto período de latência e ausência de efeito cumulativo, mesmo após a administração de infusões prolongadas (Glass et al., 1999). Seu emprego como parte de uma técnica anestésica balanceada é particularmente interessante uma vez que, diferentemente dos demais opióides disponíveis, seus efeitos podem ser fácil e rapidamente titulados através de mudanças na taxa de infusão intravenosa (Westmoreland et al., 1993). No entanto, embora haja um grande volume de estudos empregando o remifentanil em associação aos anestésicos inalatórios na anestesiologia humana, poucas pesquisas foram desenvolvidas para evidenciar se os resultados demonstrados na área humana serão reproduzidos na anestesiologia veterinária.

Dada a importância do isoflurano na anestesiologia veterinária e a escassez de estudos sobre a utilização do remifentanil como parte de protocolos de anestesia balanceada no cão, desenvolveu-se um estudo para avaliar os efeitos do remifentanil sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano bem como os efeitos hemodinâmicos dessa associação.

REVISÃO DA LITERATURA

Anestesia Inalatória

Os anestésicos inalatórios são amplamente utilizados na anestesia de pacientes médicos e veterinários. A administração de concentrações extremamente baixas de anestésicos na mistura gasosa inspirada pelo paciente resulta em inconsciência e amnésia, dois componentes essenciais à anestesia geral. Essa classe de anestésicos se diferencia das demais por ser administrada exclusivamente pela via respiratória, sendo sua eliminação quase exclusivamente realizada pela mesma via (Steffey, 1996; Ebert & Schmid, 2004).

Os anestésicos voláteis ganharam grande popularidade na anestesiologia por várias razões: 1) permitem ajuste rápido e previsível na profundidade anestésica; 2) facilidade de administração; 3) ao contrário do que ocorre com os anestésicos injetáveis, a concentração dos anestésicos inalatórios no compartimento de efeito pode ser estimada pela concentração expirada, a qual pode ser mensurada instantaneamente; 4) a necessidade de utilização de circuitos anestésicos e do fornecimento de oxigênio diminui a morbidade e a mortalidade, uma vez que permite a ventilação artificial, melhora a oxigenação arterial e facilita a eliminação do dióxido de carbono; e 5) o custo dos anestésicos voláteis é baixo. Como características indesejáveis dos anestésicos voláteis destacam-se o pequeno índice terapêutico (relação entre a dose letal e a dose efetiva) e a depressão respiratória e cardiovascular dose-dependentes (Steffey, 1996; Ebert & Schmid, 2004).

Entre as diversas propriedades dos anestésicos inalatórios, duas características possuem maior impacto na prática clínica: a solubilidade e a potência. Essas duas propriedades variam consideravelmente entre os anestésicos inalatórios. As diferenças expressivas no coeficiente de solubilidade sangue/gás dos diferentes agentes resultam em diferenças de mesma magnitude na velocidade de indução e recuperação da anestesia. A potência refere-se à concentração do anestésico que deve ser administrada para produzir anestesia geral (Steffey, 1996).

Concentração Alveolar Mínima (CAM)

O conceito de *Concentração Alveolar Mínima (CAM)* foi introduzido por Merkel e Eger (1963). Objetivando comparar os efeitos de dois anestésicos voláteis (halotano e halopropano) sobre os parâmetros respiratórios, cardiovasculares e hemogasométricos de cães, esses autores utilizaram a concentração alveolar mínima como um índice de comparação entre os agentes. Naquela ocasião, a CAM foi definida como a concentração alveolar mínima de um anestésico capaz de prevenir movimentos grosseiros em cães submetidos a um estímulo nociceptivo. Essa concentração foi definida como 1,0 CAM e a partir de então, os diferentes níveis de profundidade anestésica passaram a ser expressos como múltiplos da CAM (1,5 CAM; 2,0 CAM e assim por diante). Embora não tenham descrito em detalhes a técnica utilizada para sua determinação, os autores relataram que a CAM foi constante e reproduzível e a consideraram um índice confiável de profundidade anestésica. Um ano após, Saidman e Eger (1964) definiram a CAM em pacientes médicos como sendo a concentração expirada de um anestésico na qual 50% dos pacientes se movem em resposta à incisão cirúrgica da pele. No entanto, o conceito de CAM seria consagrado somente em 1965, a partir de um estudo que determinou a influência de um grande número de fatores sobre esse índice (Eger et al., 1965).

Baseado nos resultados de diversos estudos que vieram a aprimorar sua técnica de determinação, a CAM passou a ser definida como “a concentração alveolar mínima de um anestésico a uma atmosfera capaz de produzir imobilidade em 50% dos pacientes submetidos a um estímulo nociceptivo supramáximo” (Steffey, 1996). Tendo em vista que a CAM corresponde à DE₅₀ (dose efetiva em 50% dos indivíduos de uma população), considera-se que concentrações anestésicas equivalentes a 1,0 CAM resultem em plano superficial de anestesia, o qual será inadequado em metade dos pacientes. Diante disso, considera-se mais adequado a utilização de concentrações variando de 1,2-1,4 CAM, as quais correspondem à DE₉₅ de um agente volátil (dose efetiva em 95% dos indivíduos de uma população). Concentrações de 2,0 CAM representam plano profundo de anestesia (Steffey, 1996).

Desde sua definição, a CAM passou a ser utilizada como o principal índice para comparar a potência dos anestésicos inalatórios (Quasha et al., 1980; Valverde et al., 2003). Adicionalmente, a CAM passou a ser utilizada para determinar a influência de diversas situações clínicas (como por exemplo hipotermia, hipercapnia e hipoxemia) e de fármacos adjuvantes da anestesia sobre o requerimento de anestésicos inalatórios (Quasha et al., 1980).

Metodologia de Determinação da CAM

Para a determinação da CAM de forma precisa, três requisitos fundamentais devem ser atingidos: 1) utilização de um estímulo nociceptivo supramáximo; 2) determinação de critérios claros para definir as resposta motoras positiva e negativa desencadeadas pela estimulação nociceptiva; e 3) equilíbrio entre as concentrações anestésicas no ar alveolar, no sangue arterial e no sistema nervoso central (SNC) (Quasha et al., 1980).

Para que uma determinada intensidade de estimulação nociceptiva seja considerada supramáxima, alterações adicionais na sua intensidade não devem resultar em alterações na resposta observada (exemplo: incrementos adicionais na voltagem ou amperagem de um estímulo elétrico além de determinado valor não resultam em elevação na CAM de uma população). A caracterização da estimulação nociceptiva supramáxima ocorreu primeiramente nos estudos conduzidos por Eger et al. (1965). Nesse trabalho inicial, os autores verificaram que os estímulos nociceptivos mecânico (pinçamento da cauda até a primeira cremalheira) e elétrico (corrente cutânea de 30-50V, 50Hz, 10ms) foram os que resultaram em maior intensidade de nocicepção, requerendo uma maior concentração anestésica para abolir a resposta motora. Quando os estímulos mecânico e elétrico foram administrados conjuntamente, a CAM foi idêntica àquela determinada com cada estímulo aplicado separadamente. Por essa razão, o pinçamento da cauda e o estímulo elétrico (30-50V, 50Hz, 10ms) foram considerados estímulos nociceptivos supramáximos, ou seja, aumentos na intensidade desses estímulos não resultam em elevação da CAM. Nesse mesmo estudo, outros estímulos testados não foram considerados estímulos supramáximos no cão: estímulo elétrico de baixa voltagem (10V, 50Hz, 10ms), incisão cirúrgica da pele, pinçamento da prega interdigital e movimentação da sonda endotraqueal. Os dois últimos foram considerados os de mais baixa intensidade e sendo assim, resultaram nos valores mais baixos de CAM.

Mais recentemente, um estudo comparou os valores da CAM do halotano e do isoflurano obtidos a partir da aplicação de diferentes estímulos nociceptivos em cães e coelhos (Valverde et al., 2003). Três estímulos nociceptivos foram utilizados, sendo alguns desses realizados em diferentes regiões anatômicas: 1) incisão cirúrgica da pele na região do flanco; 2) pinçamento da cauda ou pinçamento do terceiro e quarto dígitos do membro torácico ou pélvico; e 3) estimulação elétrica (50V, 50Hz, 10ms), a qual consistiu de uma sequência de 2 estímulos simples seguidos de 2 estímulos contínuos com duração de 2 a 3 segundos, respeitando-se um intervalo de 5 segundos entre os 4 estímulos. O estímulo elétrico foi aplicado sobre a mucosa oral, membros torácicos e pélvicos. Os resultados demonstraram,

assim como um estudo anterior (Eger et al., 1965), que a incisão cirúrgica da pele não pode ser considerada um estímulo supramáximo em cães e coelhos uma vez que subestima os valores de CAM. Não houve diferença significativa nos valores de CAM obtidos a partir da aplicação de uma mesma modalidade de estímulo em diferentes regiões anatômicas nem entre os valores obtidos a partir do pinçamento da cauda, dos membros ou da estimulação elétrica. Contraditoriamente à resposta observada em cães e coelhos, a incisão cirúrgica da pele no homem pareceu ser um estímulo mais intenso do que a estimulação elétrica (30-45V, 50Hz, 1,2ms) (Saidman & Eger, 1964) sendo esse o estímulo de eleição na determinação da CAM em pacientes médicos (Ebert & Schmid, 2004).

O conceito de CAM envolve a mensuração de uma resposta do SNC ao estímulo nociceptivo supramáximo, o qual é considerado o estímulo mais potente para causar despertar da anestesia (March & Muir, 2005). Dessa forma, a presença de movimentação grosseira induzida por estimulação nociceptiva pode ser definida como resposta de despertar do estado de inconsciência induzido pela anestesia (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980). O padrão de respostas motoras consideradas positivas e negativas foi relatado inicialmente por Eger et al. (1965) e descrito em detalhes por Quasha et al. (1980). A resposta motora positiva ao estímulo nociceptivo consiste em movimentos musculares grosseiros, caracterizados por movimentação súbita ou rotação sustentadas da cabeça, ou movimentos de pedalagem dos membros. Alterações no padrão respiratório, contrações do membro submetido à estimulação nociceptiva, movimentos de deglutição, mastigação e tosse, bem como alterações na expressão facial, não são considerados respostas positivas (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980).

Para a obtenção de valores precisos de CAM, é necessário que as concentrações anestésicas no ar alveolar, no sangue arterial e no SNC estejam em equilíbrio no momento da aplicação do estímulo (Quasha et al., 1980). Um período de 15 minutos foi considerado suficiente para se atingir 95% de equilíbrio entre as concentrações anestésicas de halotano no sangue arterial e no SNC. Para anestésicos menos solúveis, como o isoflurano, sevoflurano e desflurano, estima-se uma proximidade ainda mais perto de 100% de equilíbrio após esse período (Eger et al., 1965). Embora possa existir diferenças entre a concentração expirada e a concentração anestésica no sangue arterial, aceita-se que essa diferença seja mínima em animais saudáveis, sob anestesia com anestésicos de baixo coeficiente de partição sangue/gás e cuja ventilação e débito cardíaco encontrem-se dentro de limites normais (Quasha et al., 1980).

A técnica descrita inicialmente por Eger et al. (1965) consistia na aplicação do estímulo nociceptivo após 15 minutos de equilíbrio em uma concentração inicial pré-determinada. Em caso de resposta motora negativa, a concentração do agente anestésico era gradualmente reduzida em decrementos de 0,2% e o estímulo era repetido após um novo período de equilíbrio (15 minutos). Esse procedimento era repetido até que houvesse uma resposta motora positiva. O inverso ocorria em caso de resposta motora inicial positiva, ou seja, elevação gradual em incrementos de 0,2% até a obtenção de resposta negativa. A CAM foi considerada a média aritmética entre a concentração mais elevada que permite a resposta motora e a concentração mais baixa que inibe essa resposta. Posteriormente, essa técnica foi ligeiramente modificada, diminuindo-se a janela entre as duas concentrações que dão origem à CAM para 0,1%, com o intuito de se obter maior precisão (Quasha et al., 1980). Através da descrição acima, é possível entender que a CAM corresponde à média aritmética entre a maior concentração de anestésico que permite a resposta motora à um estímulo nociceptivo e a menor concentração de anestésico que previne o desencadeamento de tal resposta. Utilizando-se essa técnica e respeitando-se os 3 pré-requisitos fundamentais, a CAM demonstrou ser altamente reproduzível, com variações de até 20% dentro de uma mesma espécie e de até 10% em um mesmo indivíduo (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980; Valverde et al., 2003).

Apesar da determinação da CAM baseada na resposta motora ser o índice mais frequentemente utilizado para comparar a potência dos anestésicos voláteis, esse método apresenta limitações: 1) alguns movimentos voluntários considerados respostas positivas durante a determinação da CAM podem ser de origem reflexa, sem a participação do controle corticocerebral (consciência) (Rampil & Laster, 1992; Rampil et al., 1993); 2) algumas respostas ignoradas durante a determinação da CAM baseada na resposta motora (movimentos de deglutição, mastigação e tosse) podem ser um indicativo de aumento na atividade do sistema nervoso central (Eger et al., 1965); e 3) anestésicos inalatórios como o isoflurano são capazes causar imobilidade por inibir respostas de neurônios motores, localizados na medula espinhal, em concentrações incapazes de suprimir a ativação cortical frente a um estímulo nociceptivo (March & Muir, 2003a, 2005), ou seja, apesar da concentração expirada de um anestésico inalatório ser capaz de inibir respostas motoras, essa concentração pode ser insuficiente para impedir a ativação cortical e o despertar do estado de inconsciência.

Influência da Homeostase e de Fatores Externos Sobre a CAM

Além da influência do tipo de estímulo, da avaliação da resposta motora e do equilíbrio entre a concentração anestésica no alvéolo e a concentração no SNC, diversos estudos demonstraram que outros fatores podem afetar os valores da CAM (Quasha et al., 1980).

Hipercapnia e Hipocapnia

A hipercapnia pode resultar em diminuição na CAM quando acompanhada de diminuição no pH do fluido cerebrospinal (Eisele et al., 1967). No entanto, o efeito redutor sobre a CAM ocorre apenas quando a PaCO₂ é elevada para valores acima de 95 mm Hg. Nessas condições, o pH do fluido cerebrospinal diminui para valores abaixo de 7,10 e resulta em narcose progressiva.

A diminuição na PaCO₂ para valores próximos a 15 mm Hg, acompanhadas de alterações paralelas no pH arterial, não é acompanhada de modificação nos valores da CAM durante a anestesia com halotano em oxigênio (Eger et al., 1965). Porém, quando cães anestesiados com halotano respiraram ar ambiente, a hipocapnia severa (PaCO₂ = 10 mm Hg) resultou em diminuição na CAM. Foi sugerido que esse efeito ocorre devido à vasoconstrição desencadeada pela hipocapnia que, somando-se ao baixo conteúdo arterial de oxigênio, resultaria em hipóxia do SNC (Quasha et al., 1980).

Acidose Metabólica e Alcalose Metabólica

A administração de cloreto de amônio para induzir acidose metabólica (pH = 7,20) causou redução na CAM do halotano em cães (Eger et al., 1965). No entanto, esse efeito pareceu estar relacionado à presença de altas concentrações plasmáticas de amônia e não à diminuição no pH em si. Essa hipótese é sustentada por outro estudo realizado em cães, no qual os animais receberam a administração intra-gástrica de ácido clorídrico em quantidade suficiente para ocasionar diminuição do pH arterial para 6,90. A redução no pH não alterou significativamente a CAM, provavelmente porque o pH do fluido cerebrospinal foi mantido acima de 7,10 (Eisele et al., 1967).

O efeito da administração de 30 mEq/kg de bicarbonato de sódio sobre a redução da CAM pela hipercapnia severa foi avaliado em cães (Eisele et al., 1967). Foi demonstrado

que a administração de bicarbonato atenuou a diminuição no pH arterial ($\text{pH} > 7,1$), mas não no fluido cerebrospinal ($\text{pH} = 6,87$), durante a elevação progressiva da PaCO_2 . No entanto, esses dados devem ser interpretados com cautela. Os resultados do estudo realizado por Eisele et al. (1967) demonstram que a administração de bicarbonato não interfere na curva de redução da CAM do halotano pelo dióxido de carbono. No entanto, não é possível afirmar, a partir desse estudo, que a alcalose metabólica não interfere com a CAM uma vez que o pH arterial e o pH do fluido cerebrospinal permaneceram abaixo dos valores normais para o cão (7,35-7,45). Não se sabe, até o presente momento, se a elevação no bicarbonato sanguíneo, acompanhada de mudanças na mesma direção no pH arterial e no pH do fluido cerebrospinal, resultam em modificação na CAM.

Hipoxemia

A variação na PaO_2 de 40 a 500 mm Hg não interfere na CAM do halotano em cães. Porém, quando a PaO_2 foi reduzida a 38 mm Hg, a CAM do halotano foi reduzida em 20%. Reduções maiores na PaO_2 resultaram em diminuições de maior magnitude na CAM (Cullen & Eger, 1970).

Hipotensão e Hipertensão

A diminuição da pressão arterial média decorrente de hemorragia ou da administração de vasodilatadores resultou em diminuição na CAM do halotano em cães (Eger et al., 1965; Tanifugi & Eger, 1976; Rao et al., 1981). Esse efeito ocorreu quando a pressão arterial média foi reduzida abaixo de 50 mm Hg. Por outro lado, a elevação da pressão arterial a valores até 100% acima dos valores basais não interferiu na CAM do halotano em cães (Steffey & Eger, 1975).

Temperatura Corpórea

A diminuição na temperatura corpórea é acompanhada de diminuição gradual na CAM. Em cães, a diminuição em 10°C na temperatura (de 38°C para 28°C) resultou em diminuição de 50% na CAM do halotano (Eger et al., 1965). Em ratos anestesiados com halotano ou isoflurano, a variação na temperatura de 37°C para 27°C causou redução linear na

CAM de ambos os agentes (figura 1A), havendo diminuição relativa de aproximadamente 5% na CAM para cada grau de temperatura reduzido (Vitez et al., 1974).

Em temperaturas acima de 37,3°C, ocorre aumento de aproximadamente 8% na CAM do halotano para cada grau elevado na temperatura corpórea de cães (Steffey & Eger, 1974). Essa correlação ocorre até uma temperatura de aproximadamente 41°C. Entre 41 e 42°C a CAM se mantém estável, e acima de 42°C, a CAM diminui acentuadamente (figura 1B).

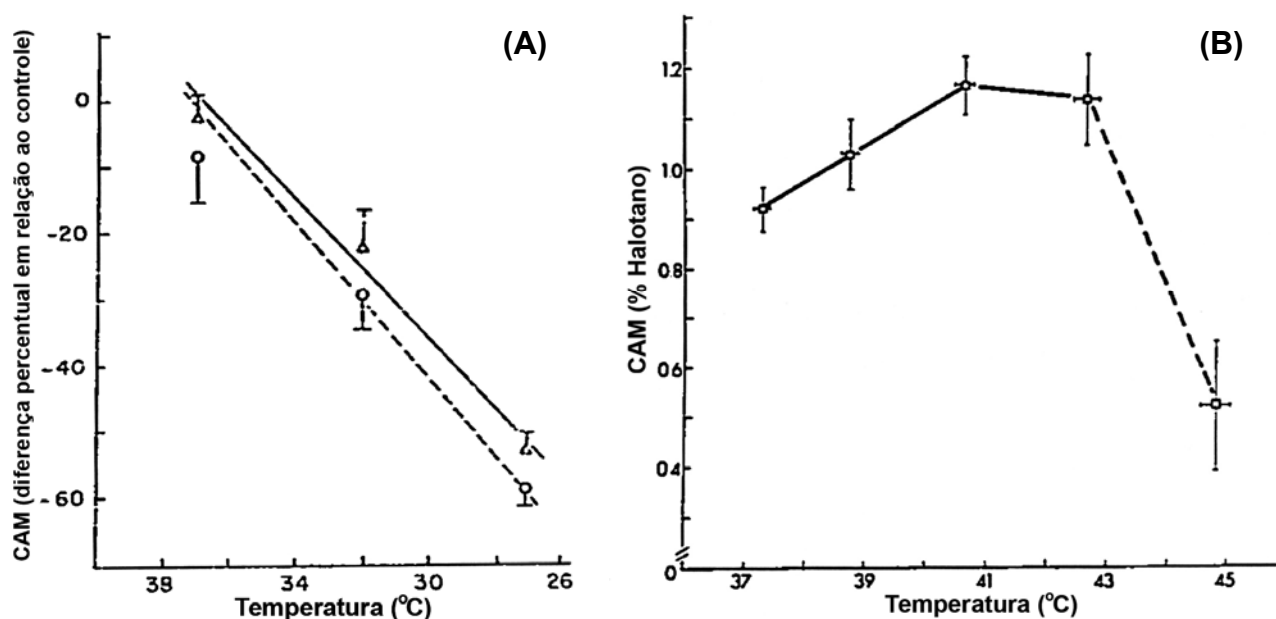


Figura 1: (A) Efeito da diminuição na temperatura corpórea sobre a CAM do halotano (triângulos) e do isoflurano (círculos) em ratos. Modificado de Vitez et al. (1974); (B) Efeito da elevação na temperatura corpórea sobre a CAM do halotano em cães. Modificado de Steffey & Eger (1974).

Administração Concomitante de Adjuvantes da Anestesia

A administração de fenotiazinas, benzodiazepinas, analgésicos opióides, agonistas alfa-2, anestésicos locais e outros anestésicos com propriedade hipnótica resulta em diminuição na CAM (Quasha et al., 1980; Heard et al., 1986; Michelsen et al., 1996; Hellyer et al., 2001; Valverde et al., 2004; Machado et al., 2006; Pascoe et al., 2006). O efeito redutor sobre a CAM foi considerado dose-dependente para alguns adjuvantes como a lidocaína, os opióides e os agonistas alfa-2 (Murphy & Hug Jr, 1982a, b; Hall et al., 1987a, b; Michelsen et al., 1996; Valverde et al., 2004; Campagnol et al., 2007a). No entanto, não pareceu existir uma relação entre a dose administrada de fenotiazinas e benzodiazepinas e a redução na CAM

(Quasha et al., 1980; Heard et al., 1986). Por essa razão, os estudos que objetivam determinar a CAM de um anestésico volátil específico devem utilizar somente o anestésico testado para a indução e a manutenção da anestesia. A utilização de outros agentes resultará em valores mais baixos de CAM.

Outros adjuvantes freqüentemente utilizados durante a anestesia são os fármacos vasopressores. Steffey & Eger (1975) verificaram o efeito de 7 vasopressores sobre a CAM do halotano em cães e concluíram que os vasopressores que interferem com a liberação de noradrenalina no SNC (efedrina e mefentermina) possuem potencial para elevar a CAM.

Outros Fatores e Condições Clínicas

Embora não haja estudos na literatura consultada demonstrando um efeito da idade sobre a CAM de cães e gatos, diversos estudos relataram a existência de uma relação inversamente proporcional entre a idade de pacientes médicos e a CAM. Gregory et al. (1969) verificaram que a CAM do halotano é reduzida de um valor de 1,08% em pacientes com até 6 meses de vida para 0,64% em pacientes geriátricos (70-96 anos). Resultados similares foram obtidos por Nicodemus et al. (1969), os quais estudaram a CAM do halotano em pacientes cuja idade foi estratificada em 4 grupos. Esses autores obtiveram valores de CAM de 1,20%, 1,16%, 1,07% e 0,94%, para as faixas etárias de 0-6 meses, 6-24 meses, 24-48 meses e adultos com idade média de 35 anos, respectivamente. A CAM do isoflurano também foi influenciada pela idade (Stevens et al., 1975), sugerindo que o efeito da idade sobre a CAM independe do agente halogenado utilizado (figura 2). De fato, em uma meta-análise realizada por Mapleson (1996), foi relatado que a CAM é reduzida em uma mesma proporção para todos os anestésicos inalatórios. Em pacientes com idade acima de 1 ano, ocorre redução média no logaritmo da CAM na proporção de 6% por década de vida (Mapleson, 1996). Para facilitar a utilização dessas informações na rotina clínica de anestesiologia, Lerou (2004) desenvolveu um normograma para estimar a CAM em função da idade dos pacientes para cada um dos diferentes halogenados (halotano, isoflurano, desflurano, sevoflurano e enflurano) na presença ou ausência do óxido nítrico. O normograma é um método simples de usar que permite a identificação imediata do efeito da idade sobre a CAM.

O efeito da idade sobre a CAM também foi demonstrado em ratos. Orliaguet et al. (2001) observaram que a CAM do halotano, isoflurano e sevoflurano aumenta gradativamente, apresentado o valor máximo aos 9 dias de vida, após o qual o valor da CAM diminui progressivamente até a idade adulta (10-12 semanas).

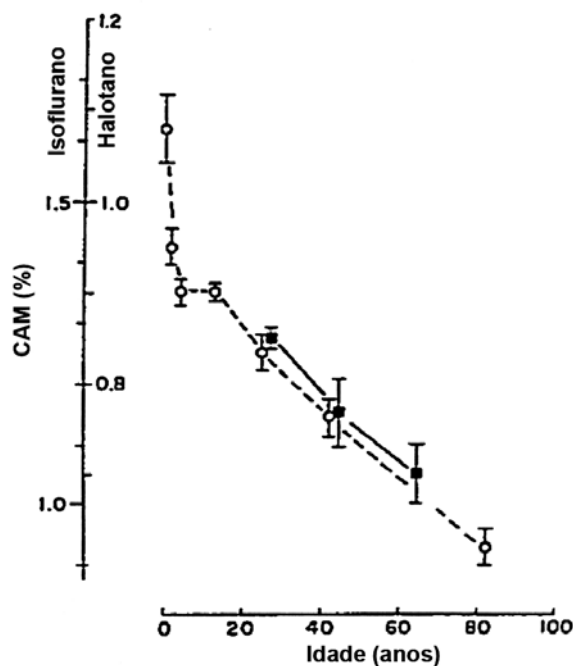


Figura 2: Efeito da idade sobre a CAM do halotano (círculos) e do isoflurano (quadrados) em pacientes médicos. Modificado de Stevens et al. (1975).

A duração da anestesia e o sexo não pareceram interferir com a CAM. Por outro lado, desequilíbrios eletrolíticos, o ritmo circadiano, disfunções da glândula tireóide e o estado gestacional demonstraram ser capazes de alterar a CAM dos anestésicos voláteis (Quasha et al., 1980).

Determinação da CAM com Base em Outras Formas de Resposta à Estimulação Nociceptiva

Apesar da CAM determinada com base na resposta motora ser amplamente empregada em estudos experimentais, o critério de resposta de despertar da anestesia empregado nesses estudos (movimentação grosseira) não apresenta utilidade clínica. Reconhecidamente, alterações autonômicas (aumentos da pressão arterial e frequência cardíaca) em resposta a um estímulo nociceptivo possuem valor preditivo de movimentação no período intraoperatório, uma vez que estas tendem a ocorrer em concentrações de anestésicos mais elevadas que as concentrações associadas à movimentação (Roizen et al., 1981). Roizen et al. (1981) descreveram um outro método de comparação da potência dos diferentes anestésicos voláteis utilizando o critério de resposta autonômica à estimulação nociceptiva ao invés da resposta motora. Esse método consiste em determinar a concentração expirada de anestésicos voláteis capaz de abolir a resposta adrenérgica em 50% dos pacientes após a incisão cirúrgica da pele (CAM_{BAR}). De acordo com esse método, uma resposta ao estímulo

cirúrgico é considerada positiva quando há elevação em 10% ou mais na frequência cardíaca, pressão arterial, diâmetro da pupila ou concentração plasmática de noradrenalina em relação aos valores anteriores ao estímulo. Os resultados demonstraram que o valor da CAM_{BAR} foi aproximadamente 50% maior do que a CAM utilizando o método tradicional. Tendo em vista as maiores concentrações anestésicas, é de se esperar maior depressão respiratória e cardiovascular durante a anestesia em concentração de 1,0 CAM_{BAR} em relação à 1,0 CAM obtida pelo método que utiliza a resposta motora.

Ide et al. (1998) descreveram a determinação da CAM baseado na oclusão temporária (por até 6 minutos) das vias aéreas em gatos. Esse método se diferencia dos demais pelo fato do estímulo de oclusão das vias aéreas ser um estímulo visceral e não um estímulo somático. A CAM obtida por esse novo estímulo foi semelhante à CAM obtida pelo pinçamento de um dígito durante a anestesia com halotano, isoflurano e sevoflurano, porém seu valor foi inferior à CAM obtida utilizando-se o estímulo elétrico. O método foi considerado pelos autores como sendo altamente reproduzível tendo em vista a sua repetibilidade em um mesmo animal anestesiado em 3 ocasiões distintas e também ao longo de 6 horas de anestesia.

O índice bispectral (BIS) consiste na transformação dos dados oriundos do eletroencefalograma (EEG), a partir da Análise de Fourier e de um algoritmo, em uma forma mais compreensível de análise, a qual é expressa em uma escala variando de 0 a 100 (March & Muir, 2005). O BIS demonstrou apresentar uma correlação inversa com a profundidade anestésica, ou seja, seu valor diminui à medida que o plano anestésico é aprofundado. Esse índice vem sendo utilizado para monitor o grau de hipnose durante procedimentos anestésicos em pacientes humanos. Nesses pacientes, valores do BIS de 40-60, 70-90 e 100 foram condizentes com plano moderado de anestesia, sedação profunda à moderada e estado de alerta, respectivamente (March & Muir, 2005). Embora tenha sido estabelecida uma relação inversa entre a concentração expirada de anestésicos voláteis e os valores do BIS em cães e gatos (Greene et al., 2002; Lamont et al., 2004, 2005), não foi possível, até o presente momento, estratificar os valores do BIS de acordo com o grau de hipnose em animais. Além disso, foi relatado que o valor do BIS em um paciente não submetido a estímulo nociceptivo possui limitado valor preditivo de despertar da anestesia (March & Muir, 2003a, 2005).

Os valores de BIS não apresentam boa correlação com o aprofundamento do nível de hipnose induzido por elevação progressiva na concentração de isoflurano em cães não submetidos à estimulação nociceptiva (Campagnol et al., 2007b). Por outro lado, os valores do BIS obtidos após a estimulação nociceptiva, bem como a diferença nos valores antes e

após o estímulo, aparentam possuir um valor preditivo mais confiável de despertar da anestesia (March & Muir, 2003a). Diante disso, alguns autores sugeriram a utilização do BIS como uma forma de determinar a concentração anestésica expirada dos anestésicos inalatórios capaz de inibir o aumento do BIS, acima de um valor pré-determinado, após a estimulação nociceptiva supramáxima (CAM_{BIS}) (March & Muir, 2003b). Em um estudo realizado em gatos, a CAM_{BIS} foi determinada como sendo a média aritmética da menor concentração expirada de isoflurano capaz de impedir a elevação do BIS acima de 60 após a estimulação nociceptiva e maior concentração de isoflurano capaz de permitir o desencadeamento de tal resposta (March & Muir, 2003b). Esses autores verificaram que o valor da CAM_{BIS} (2,05%) foi semelhante ao valor da CAM_{BAR} (2,07%), porém ambos os valores foram significativamente mais elevados do que o valor da CAM determinada pelo método tradicional (1,87%). Em outro estudo, realizado em cães, um valor do BIS acima de 75 foi considerado uma resposta positiva durante a determinação da CAM_{BIS} (Campagnol et al., 2006). Nesse estudo, os valores da CAM_{BIS} e da CAM utilizando a resposta motora foram 2,10% e 1,37%, respectivamente. A CAM_{BIS} demonstrou ser um método sensível de determinação do despertar precoce do estado de inconsciência, antes da ocorrência de resposta motora.

Isoflurano

O isoflurano e seu isômero enflurano surgiram no início da década de 60 a partir de pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de um anestésico menos susceptível à biotransformação. Essa preocupação era baseada nos relatos de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade de metabólitos resultantes da degradação do halotano e do metoxiflurano, respectivamente (Toski et al., 2004). De fato, menos de 1% do isoflurano é biotransformado no homem (Steffey, 1996). De acordo com estudos prévios, a CAM do isoflurano em cães variou de 1,27 a 1,39% (Steffey & Howland, 1977; Steffey, 1996; Mutoh et al., 1997; Valverde et al., 2003). O isoflurano apresenta um coeficiente de partição sangue/gás de 1,46. Essa característica proporciona indução e recuperação mais rápida em relação ao halotano (coeficiente de partição sangue/gás: 2,54) porém mais lenta em relação ao sevoflurano (coeficiente de partição sangue/gás: 0,68) e desflurano (coeficiente de partição sangue/gás: 0,42) (Steffey, 1996).

Assim como ocorre com outros anestésicos halogenados, o isoflurano causa depressão cardiovascular dose-dependente caracterizada por diminuição na pressão arterial e

no volume sistólico. A diminuição na pressão arterial ocorre principalmente devido à diminuição na resistência vascular sistêmica (Steffey & Howland, 1977, Bernard et al., 1990; Pagel et al., 1991; Mutoh et al., 1997). Essas alterações ocorrem em plano superficial de anestesia (1,0 CAM) e se acentuam conforme a concentração anestésica expirada é aumentada. Por outro lado, o débito cardíaco é preservado em concentrações de até 2,0 CAM em função da elevação na frequência cardíaca (Steffey & Howland, 1977; Mutoh et al., 1997). Em concentrações equipotentes, a depressão respiratória causada por esse halogenado é maior em relação ao halotano na ausência de estímulo nociceptivo, porém semelhante na presença deste (Hall et al., 2001). Quando comparado ao halotano durante a anestesia com concentrações equipotentes no cão (1,5 CAM), o isoflurano causa menor depressão cardiovascular caracterizada por menor interferência sobre o débito cardíaco, embora a pressão arterial não apresente diferença significativa entre esses agentes (Teixeira Neto et al., 2007). A anestesia com isoflurano resulta em frequência cardíaca mais elevada e valores menores de resistência vascular sistêmica que o halotano, sendo a maior redução da resistência vascular induzida pelo isoflurano a principal explicação para o fato da pressão arterial não diferir com o uso de concentrações equipotentes desses halogenados (Pagel et al., 1991; Teixeira Neto et al., 2007). Em plano superficial de anestesia (1,0 CAM), o isoflurano preserva a capacidade de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral na presença de oscilações na pressão arterial (McPherson et al., 1988), ao contrário do que ocorre durante a anestesia com halotano em concentração equipotente (Miletich et al., 1976) sendo, por essa razão, o agente de escolha na anestesia de pacientes com trauma craniano. Quando comparado ao halotano, o isoflurano também causa menor interferência sobre o controle reflexo da frequência cardíaca que ocorre via barorreceptores (Kotrly et al., 1984), fato esse que explica a elevação na frequência cardíaca durante a anestesia com esse agente, (Steffey & Howland, 1977, Bernard et al., 1990; Pagel et al., 1991; Mutoh et al., 1997). A dose arritmogênica da epinefrina em cães foi mais elevada durante a anestesia com o isoflurano (Hayashi et al., 1988) em comparação à anestesia com o halotano (Sumikawa et al., 1983), demonstrando um menor potencial arritmogênico para o isoflurano. Quando comparado ao sevoflurano, o isoflurano causa alterações cardiopulmonares de mesma magnitude (Mutoh et al., 1997). Embora o sevoflurano tenha proporcionado indução anestésica mais rápida e de melhor qualidade, a recuperação anestésica foi similar para ambos os agentes (Johnson et al., 1998).

Opióides

O termo “opióide” é genericamente utilizado para se referir às substâncias relacionadas ao ópio. Apesar do isolamento da morfina a partir do ópio por Sertürner, em 1806, a presença de opióides endógenos foi evidenciada somente a partir de 1973. Já a denominação dos três receptores clássicos (μ , κ e δ) ocorreu no início da década de 80 (Gutstein & Akil, 2001). Embora se tenha evidenciado a existência de subtipos de cada um desses receptores, sua importância clínica não foi definida pela inexistência de agonistas específicos para cada subtipo.

A ativação de receptores μ resulta em analgesia, sedação, depressão respiratória, diminuição no trânsito intestinal, retenção urinária, miose e excitação/euforia (Gutstein & Akil, 2001; Hall et al., 2001; Coda, 2004). Embora a administração de alguns agonistas μ venha sendo relacionada à ocorrência de náuseas e vômito, demonstrou-se que doses elevadas desses fármacos apresentam atividade antiemética por ação inibitória direta sobre o centro do vômito (Blancquaert et al., 1986). Devido a sua grande eficácia analgésica, os opióides agonistas μ totais como a morfina e fentanil são fármacos de primeira linha no tratamento da dor moderada a severa no período peri-operatório (Pascoe, 2000). Por outro lado, a ação agonista parcial sobre receptores μ (como é o caso da buprenorfina) está relacionada a uma limitação na ação analgésica (Pascoe, 2000).

A administração de fármacos agonistas de receptores κ resulta em efeito analgésico, sedação, diminuição de menor importância do trânsito intestinal, diminuição na liberação de arginina vasopressina, aumento na diurese, miose e disforia (Gutstein & Akil, 2001; Hall et al., 2001; Coda, 2004). Classicamente, fármacos agonistas κ e antagonistas μ como o butorfanol produzem menor interferência na motilidade intestinal que os opióides agonistas μ como a morfina. Adicionalmente, foi relatado que outros efeitos colaterais, como depressão respiratória e excitação, parecem ser menos intensos após a administração de agonistas κ (Roebel et al., 1979; Pascoe, 2000). No entanto, opióides com ação agonista somente em receptores κ possuem menor eficácia analgésica, apresentando um “efeito teto” caracterizado por um platô na sua curva de dose-resposta no que se refere à analgesia (Pascoe, 2000).

Finalmente, o principal efeito mediado pela ativação de receptores δ é a analgesia (Gutstein & Akil, 2001; Hall et al., 2001; Coda, 2004). Os efeitos de agonistas de receptores δ sobre a função respiratória, a motilidade intestinal e a diurese não estão completamente

esclarecidos (Coda, 2004). Um estudo realizado em cães sugeriu que o vômito resultante da administração de diversos opióides resulta da ativação de receptores δ presentes na zona quimiorreceptora de disparo (Blancquaert et al., 1986).

Os opióides vem sendo extensivamente utilizados na anestesiologia humana e veterinária. Esses fármacos são utilizados isoladamente como analgésicos, porém mais freqüentemente associados a tranqüilizantes/sedativos, sendo essa associação denominada neuroleptoanalgesia. Os opióides também são utilizados em associação aos anestésicos injetáveis e inalatórios como parte de uma técnica anestésica balanceada para produzir analgesia trans-operatória e diminuir o requerimento desses anestésicos (Hall et al., 2001; Coda, 2004).

Remifentanil

Estrutura Química e Farmacocinética

O remifentanil, inicialmente descrito como GI87084B, pertence ao grupo das fenilpiperidinas. Nesse grupo também encontram-se o fentanil e seus análogos sufentanil e alfentanil. O remifentanil é o opióide introduzido mais recentemente para uso em anestesiologia, sendo sintetizado em 1990 e tendo seu uso aprovado na medicina humana em 1996 (Coda, 2004). Um estudo realizado em banhos de órgãos isolados de cobaias, ratos e camundongos demonstrou que o remifentanil apresenta alta afinidade por receptores opióides do tipo μ e mínima ou nenhuma afinidade pelos receptores δ e κ (James et al., 1991).

Quimicamente, o remifentanil é o ácido propanóico 3-(4-metoxicarbonil-4-[(L-oxopropil)-fenilamino]-L-piperidina) metil éster. Esse opióide encontra-se disponível comercialmente sob a forma liofilizada de hidrocloreto que recebe a adição de glicina em sua formulação. Após sua reconstituição, a solução apresenta um pH de aproximadamente 3,0 mantendo-se estável por um período de até 24 horas. A existência de uma ligação éster em sua cadeia torna esse agente susceptível à degradação por esterases inespecíficas presentes no plasma e nos tecidos, dando origem a um metabólito bem menos ativo. Sendo assim, o término da ação do remifentanil ocorre em função de sua biotransformação e não de sua redistribuição, como no caso de outros opióides. Essa característica, única entre os opióides conhecidos até o momento, confere ao remifentanil uma duração de ação ultracurta, sem efeito cumulativo, mesmo após a administração de doses repetidas ou de infusão prolongada (Glass et al., 1999; Coda, 2004).

Diversos estudos foram realizados no homem para determinar as características farmacocinéticas do remifentanil. O perfil farmacocinético desse fármaco foi descrito inicialmente por um modelo bicompartimental (Glass et al., 1993), sendo posteriormente melhor classificado como um modelo tricompartmental (Westmoreland et al., 1993). O clearance do remifentanil (aproximadamente 40-60 mL/min/kg) superou em três vezes o fluxo sanguíneo hepático médio (20 ml/min/kg) sendo independente da dose administrada. Esses resultados são compatíveis com biotransformação extra-hepática por esterases plasmáticas e teciduais. Durante infusão constante, foi estimado que os tempos para se atingir respectivamente 50% ($t_{1/2k_{e0}}$) e 90% da concentração em equilíbrio foram de 1,3 e 17 minutos, demonstrando um rápido início de efeito (Westmoreland et al., 1993).

Tradicionalmente, a meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2\beta}$) vem sendo utilizada como um índice do término do efeito de um fármaco. No homem, a meia-vida de eliminação do remifentanil variou de 10 a 20 minutos dependendo da dose administrada (Westmoreland et al., 1993). No entanto, para fármacos cujo perfil farmacocinético é descrito por modelos multicompartmentais, como é o caso do remifentanil, esse índice não pode ser considerado como um indicador confiável de término da atividade farmacológica (Shafer & Varvel, 1991). A meia-vida contexto sensível foi definida como o tempo necessário para que ocorra diminuição em 50% na concentração plasmática de determinado fármaco após o término de uma infusão cuja velocidade foi ajustada de forma a manter uma concentração plasmática constante (Kapila et al., 1995). Esse índice é considerado uma medida mais confiável do término do efeito de anestésicos injetáveis, permitindo melhor correlação com a clínica e maior precisão ao se prever a recuperação após infusões intravenosas de anestésicos.

A meia-vida contexto sensível do remifentanil no homem, após infusão de 4 horas, foi de aproximadamente 3,5 minutos (Westmoreland et al., 1993; Kapila et al., 1995). Esse valor foi consideravelmente mais baixo quando comparado ao sufentanil (33,9 minutos), alfentanil (58,5 minutos) e fentanil (262 minutos) (Westmoreland et al., 1993). Durante infusões ainda mais prolongadas (figura 3), o tempo de meia-vida contexto sensível aumenta progressivamente, sobretudo com o fentanil e o sufentanil, mas permanece constante no caso do remifentanil (Egan et al., 1993).

O principal metabólito resultante da biotransformação do remifentanil é o GR90291 (um ácido carboxílico desesterificado) o qual é eliminado pelos rins (Glass et al., 1993). Esse metabólito é um agonista fraco de receptores μ e no homem sua potência relativa foi relatada como sendo de aproximadamente 1/800 a 1/2000 vezes a do remifentanil (Glass et al., 1995). Em cães, uma potência ainda menor (1/4600) em relação ao remifentanil foi

atribuída a esse metabólito (Hoke et al., 1997a). Dada a baixa potência desse metabólito e à concentração atingida durante a administração de infusões em doses clínicas, foi considerado que o GR90291 não parece contribuir efetivamente para o efeito do remifentanil em cães (Michelsen et al., 1996) e no homem (Westmoreland et al., 1993).

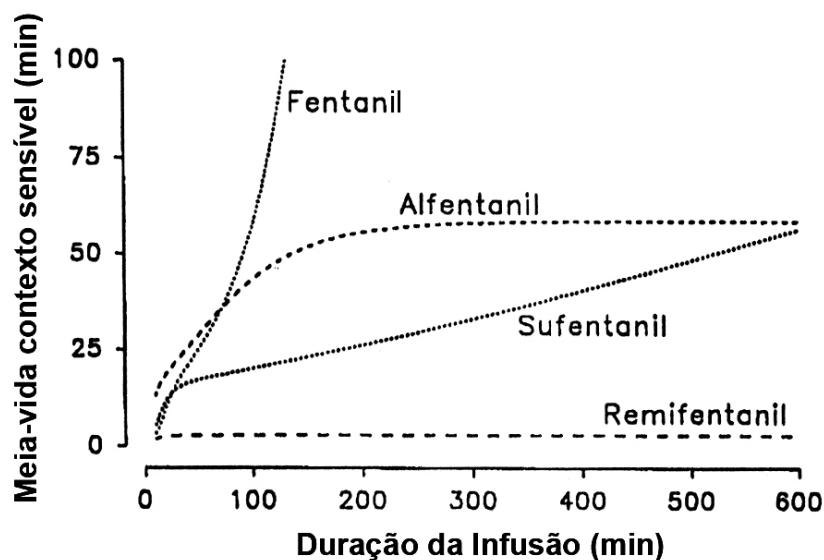


Figura 3: Meia-vida contexto sensível dos opióides derivados da fenilpiperidina em função do tempo. Modificado de Egan et al. (1993).

O perfil farmacocinético de infusões constantes de remifentanil e do seu principal metabólito (GR90291) foram descritos no cão, sendo comparados ao alfentanil, um outro agonista de receptores opióides do tipo μ (Hoke et al., 1997a). Nessa espécie, o perfil farmacocinético do remifentanil, do GR90291 e do alfentanil foram melhor descritos através de um modelo bicompartimental. O tempo necessário para se atingir o equilíbrio entre a concentração plasmática e a concentração no compartimento de efeito foi de 25 minutos durante infusões de 0,36 e 36 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Chism & Rickert, 1996). Esse período foi semelhante ao relatado durante a administração do remifentanil no homem (17 minutos) (Westmoreland et al., 1993). O clearance do remifentanil variou de 40,6 a 63,1 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ (Chism & Rickert, 1996; Hoke et al., 1997a). A contribuição hepática no clearance do remifentanil foi insignificante, havendo maiores taxas de extração do fármaco no intestino, musculatura e cérebro (Chism & Rickert, 1996). Quando comparado ao alfentanil e ao seu principal metabólito, o clearance do remifentanil foi aproximadamente 2 vezes maior em relação ao alfentanil (29,8 $\text{mL}/\text{kg}/\text{min}$) e 6 vezes maior do que o clearance do GR90291 (10,6 $\text{mL}/\text{kg}/\text{min}$). Não encontram-se disponíveis na literatura dados referentes à meia-vida contexto sensível do remifentanil após sua administração no cão. Nessa espécie, o tempo de

meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) foi mais baixo para o remifentanil (5,59 minutos) do que para o GR90291 (19,2 min) e o alfentanil (19,9 min) (Hoke et al., 1997a).

Essas propriedades conferem ao remifentanil uma característica favorável à administração por infusão. O fato de possuir início e término de efeito rápidos facilita a titulação da dose administrada. Adicionalmente, seu perfil farmacocinético permite a administração por curtos períodos ou por infusões prolongadas, mesmo em pacientes neonatos, geriatras, obesos e portadores de nefropatia ou hepatopatias, sem o risco de acúmulo no plasma e efeitos residuais prolongados (Glass, 1995).

Potência Relativa e Efeitos do Remifentanil Sobre a CAM

Tradicionalmente, a potência analgésica dos opióides é determinada com base em estudos verificando a relação entre doses crescentes dos fármacos (geralmente administrados na forma de *bolus*) e seus efeitos analgésicos correspondentes (Glass et al., 1999). Apesar de haver alguma confusão, “potência” e “eficácia” são termos farmacologicamente distintos: a “eficácia” implica na magnitude de efeito produzida por um fármaco (ex: um opióide) em relação ao efeito máximo possível (ex: intensidade da analgesia) independente da dose administrada; o termo “potência” está relacionado à dose necessária para se atingir uma determinada intensidade de efeito (ex: analgesia) (Muir & Sams, 2002; Coda, 2004). Com base em estudos de dose-resposta, a potência relativa dos opióides é determinada de forma comparativa à morfina, opióide utilizado como padrão de comparação ao qual se atribui a potência relativa de 1 (Wagner, 2002). No entanto, o fato de um opióide ser um analgésico mais potente do que a morfina, não implica que o mesmo seja um analgésico mais eficaz (Coda, 2004). Um exemplo típico que ilustra esta situação é o butorfanol, que é considerado um opióide 3 a 5 vezes mais potente que a morfina (Wagner, 2002). No entanto, a eficácia analgésica do butorfanol é inferior à da morfina, sendo caracterizada por um efeito teto característico (Muir & Sams, 2002; Wagner 2002). Embora a potência relativa dos opióides agonistas μ totais possa variar de forma substancial, considera-se que todos os opióides desta categoria apresentam eficácia analgésica elevada e superior à dos opióides agonistas κ e antagonistas μ (butorfanol) ou a dos agonistas μ parciais (buprenorfina) (Muir & Sams, 2002; Wagner 2002).

No caso dos opióides de curta duração como o fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil, a administração se faz predominantemente por infusão contínua ao invés de

bolus. Comparativamente à potência verificada após administração por meio de *bolus* intravenoso, a potência de um opióide administrado por infusão contínua pode ser substancialmente diferente devido a diferenças na concentração do fármaco no compartimento de efeito (Glass et al., 1999).

Além da potência analgésica, outras formas de avaliação da potência foram sugeridas como: 1) a capacidade de inibir o limiar espectral do eletroencefalograma (EEG) (Scott et al., 1985, 1991; Hoke et al., 1997a); 2) a dose necessária à indução de inconsciência (Jhaveri et al., 1997); 3) a habilidade de inibir movimentos grosseiros, após a incisão da pele ou estimulação elétrica, quando associado a um anestésico injetável como o propofol (Kazama et al., 1998; Beier, 2007); 4) a capacidade de diminuir a CAM de anestésicos inalatórios (Murphy & Hug Jr, 1982a, b; Hall et al., 1987a, b; Michelsen et al., 1996); e 5) desencadeamento de um grau determinado de depressão respiratória (Glass et al., 1999; Bouillon et al., 2003). Apesar de haver variabilidade na dose necessária de um determinado opióide para produzir cada um dos efeitos citados, sua potência em relação a outros opióides parece consistente (Glass et al., 1999).

Em cães, a potência dos opióides vem sendo tradicionalmente avaliada pela habilidade desses fármacos em reduzir a CAM do enflurano (Murphy & Hug Jr, 1982a, b; Hall et al., 1987a, b; Michelsen et al., 1996). Os agonistas μ totais, além de serem os opióides de maior eficácia analgésica, também apresentam maior eficácia na redução da CAM dos halogenados quando comparados aos agonistas κ / antagonistas μ (butorfanol e nalbufina). De forma geral, a redução máxima da CAM dos halogenados em cães é de até 70% com o uso de agonistas μ totais, enquanto para o butorfanol e a nalbufina, o efeito redutor máximo foi de 11% e 8%, respectivamente (Murphy & Hug Jr, 1982b). Embora a eficácia na redução da CAM seja semelhante entre os opióides agonistas μ totais derivados da fenilpiperidina (aproximadamente 70%), a dose necessária para produzir esse efeito difere significativamente e, por conseqüência, as potências dos opióides no que se refere à sua ação redutora da CAM também varia consideravelmente (Murphy & Hug Jr, 1982a, b; Hall et al., 1987a, b; Michelsen et al., 1996). De acordo com os resultados desses estudos, realizados em cães, o remifentanil pareceu apresentar potência de 1/15 em relação ao sufentanil, 1/2 em relação ao fentanil e 3 a 5 vezes a potência do alfentanil (Michelsen et al., 1996).

As ondas do EEG podem ser processadas para se obter a atividade de ondas delta e bandas de limiar espectral, as quais podem ser utilizadas para comparar a potência relativa de diferentes opióides, através da análise da relação entre a concentração sanguínea do

fármaco e o efeito sobre o EEG (Scott et al., 1985, 1991; Hoke et al., 1997a). Baseado nesses resultados, as potências relativas do remifentanil e do seu metabólito principal (GR90291) foram estimadas em cães através da monitoração do EEG (Hoke et al., 1997a). As alterações temporais observadas no EEG apresentaram boa correlação com as alterações na concentração sanguínea dos fármacos. As concentrações necessárias para se obter uma modificação em 50% na atividade do EEG (CE_{50}), durante a anestesia com isoflurano e óxido nítrico, variaram de 0,64 a 0,97 ng/mL para o remifentanil; 2930 a 4515 ng/mL para o GR90291; e 4,0 a 7,7 ng/mL para o alfentanil. Baseado nesses dados, o remifentanil demonstrou ser aproximadamente 8 vezes mais potente que o alfentanil e 4600 vezes mais potente que o seu metabólito (GR90291). Baseado nesses resultados e em um estudo anterior (Westmoreland et al., 1993) considera-se que o principal metabólito do remifentanil possua atividade biológica insignificante nas doses administradas em situações clínicas (Hoke et al., 1997a).

Estudos tem demonstrado que o efeito redutor sobre a CAM pelos opióides pode se alterar ao longo do tempo (Hall et al., 1987b; Steffey et al., 1993; Machado et al., 2006). Essas diferenças entre os valores de CAM de determinado halogenado na presença de um mesmo opióide podem ser explicadas por variações na dose do opióide e pelo tempo decorrido desde a administração até a determinação da CAM. Para um opióide administrado por meio de *bolus* único, existe uma relação inversamente proporcional entre o tempo decorrido entre o *bolus* inicial e a porcentagem de redução da CAM (Steffey et al., 1993). A redução da ação potencializadora do opióide com a progressão do tempo se deve à diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco com conseqüente redução da sua concentração no compartimento de efeito (Steffey et al., 1993). Ao contrário do que ocorre após a administração de *bolus* único, poderia se sugerir que, durante infusões prolongadas de opióides cuja meia-vida contexto sensível aumenta em função do tempo de infusão, como é o caso do fentanil (Egan et al., 1993), pode haver redução adicional da CAM devido ao seu rápido acúmulo no plasma com a progressão da infusão. No entanto, não foram encontrados na literatura estudos sobre o efeito de infusões prolongadas de fentanil sobre a CAM de anestésicos voláteis. Ao contrário do fentanil, opióides como o alfentanil e o sufentanil possuem perfil farmacocinético mais adequado para infusões prolongadas que o fentanil devido a menor influência do tempo de infusão sobre a sua meia-vida contexto-sensível (Egan et al., 1993).

Um outro fator que pode interferir na redução da CAM pelos opióides durante infusões prolongadas é o surgimento de tolerância aguda. A administração do sufentanil em cães resultou em tolerância aguda, caracterizada pela diminuição em seu efeito redutor sobre a

CAM do enflurano durante infusões de 4 a 8 horas de duração (Hall et al., 1987b). Tolerância também foi sugerida durante a anestesia com fentanil e enflurano (Schwieger et al., 1989). No entanto, a evidência de tolerância nesse estudo foi baseada na inexistência de efeito aditivo entre uma dose elevada de fentanil e uma infusão constante de midazolam. Portanto, outros estudos são necessários para determinar se infusões de fentanil resultam em redução adicional na CAM, devido ao seu acúmulo, ou se a administração prolongada de fentanil pode resultar em tolerância.

Dentro desse cenário, o remifentanil se destaca pelo fato de não se acumular no plasma mesmo durante infusões constantes prolongadas, característica essa que confere a esse opióide a capacidade de proporcionar reduções estáveis na CAM dos halogenados (Michelsen et al., 1996). Em cães, a CAM do enflurano não se alterou ao longo de uma infusão constante de remifentanil mantida por um período de 9 horas (Michelsen et al., 1996). No mesmo estudo, os autores verificaram que 30 minutos após a interrupção na infusão de remifentanil, o valor da CAM do enflurano não diferiu em relação à CAM obtida antes da administração do opióide. Esses resultados sugerem que não ocorre tolerância ao longo do tempo durante a administração do remifentanil e que os processos de hidrólise enzimática por esterases, os quais são os principais responsáveis pelo rápido clearance deste opióide, não são saturáveis mesmo durante a administração de altas taxas de infusão ou infusões prolongadas (Michelsen et al., 1996).

Efeitos Hemodinâmicos

Genericamente, os efeitos hemodinâmicos do remifentanil em pacientes médicos não diferem daqueles causados por outros agonistas de receptores opióides do tipo μ . Durante a anestesia com isoflurano e óxido nitroso, a administração de remifentanil em doses variando de 2 a 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ resultou em diminuição de 25 a 40% na pressão arterial sistólica e em redução de até 30% na frequência cardíaca (Sebel et al., 1995). O mesmo estudo demonstrou que a redução na pressão arterial causada pelo remifentanil não pôde ser atribuída à liberação de histamina, uma vez que a concentração plasmática dessa amina não aumentou após a administração do opióide. Resultados similares foram observados por Glass et al. (1993). Em todos os casos, o tratamento da depressão cardiovascular foi realizado com sucesso pela administração de efedrina. No entanto, a partir dos resultados desses estudos, não é possível afirmar se o efeito do remifentanil sobre a pressão arterial foi causado pela diminuição no débito cardíaco, na resistência vascular sistêmica, ou em ambos. Já o efeito cronotrópico

negativo mediado pelos opióides vem sendo relacionado à estimulação de núcleos vagais na medula e ao bloqueio da atividade cronotrópica simpática (Reitan et al., 1978). No entanto, no caso do remifentanil, um efeito cronotrópico negativo direto foi sugerido (Tirel et al., 2005). Em outro estudo, realizado em pacientes pediátricos, uma avaliação hemodinâmica mais detalhada foi realizada através da ecocardiografia transtorácica e Doppler contínuo (Chanavaz et al., 2005). Nesse estudo, duas doses de remifentanil foram comparadas (0,25 versus 0,50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) com e sem o pré-tratamento com atropina. Houve diminuição na frequência cardíaca, pressão arterial média, no índice e contratilidade cardíacos. O pré-tratamento com atropina foi capaz de prevenir o efeito do remifentanil sobre a frequência cardíaca mas apenas amenizou a redução no índice cardíaco. No mesmo estudo, os autores relataram ter havido elevação na resistência vascular sistêmica especialmente nos pacientes que não receberam a administração da atropina. Porém, a origem desse efeito não foi esclarecida pelos autores (Chanavaz et al., 2005).

Em cães, os efeitos hemodinâmicos da administração do remifentanil em dose de 0,11 a 7,52 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ foram estudados durante a anestesia com pentobarbital (James et al., 1992). No mesmo estudo, o alfentanil foi introduzido como controle positivo. Ambos os opióides resultaram em diminuição dose dependente na frequência cardíaca (até 40%), pressão arterial média (20 a 25%), na razão $+dP/dt$ (aproximadamente 30%) e no débito cardíaco (até 35%). Em outro estudo realizado em cães anestesiados com enflurano, o efeito do remifentanil sobre a frequência cardíaca de cães pareceu apresentar um “teto” em doses a partir de 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ou seja, doses mais elevadas não resultaram em maior intensidade de bradicardia (Michelsen et al., 1996).

Quando comparado ao alfentanil, a magnitude das alterações hemodinâmicas causadas pelo remifentanil foi maior, especialmente durante a administração das doses mais baixas, sendo esse efeito atribuído pelos autores a maior potência do remifentanil em receptores μ (James et al., 1992). Adicionalmente, Tirel et al. (2005) sugeriram que o remifentanil parece ter maior capacidade em ativar o sistema nervoso autônomo parassimpático em relação a outros opióides, resultando em maior intensidade de bradicardia. Por outro lado, em animais tratados com remifentanil, as variáveis cardiovasculares retornaram aos valores basais decorridos 20 a 40 minutos do término da infusão, enquanto nos animais tratados com alfentanil, algumas alterações persistiram por até 60 minutos após a interrupção na infusão (James et al., 1992).

Os efeitos do remifentanil sobre a resistência vascular sistêmica (RVS) de cães podem variar em função do anestésico ao qual o opióide é associado. Não houve alteração significativa nesse parâmetro durante a anestesia com pentobarbital (James et al., 1992). Porém, a RVS aumentou em 100% quando o remifentanil, na dose de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, foi associado durante a anestesia com propofol em infusão alvo controlada (Beier, 2007). A origem do efeito sobre a RVS durante a anestesia com propofol não foi esclarecida (figura 4).

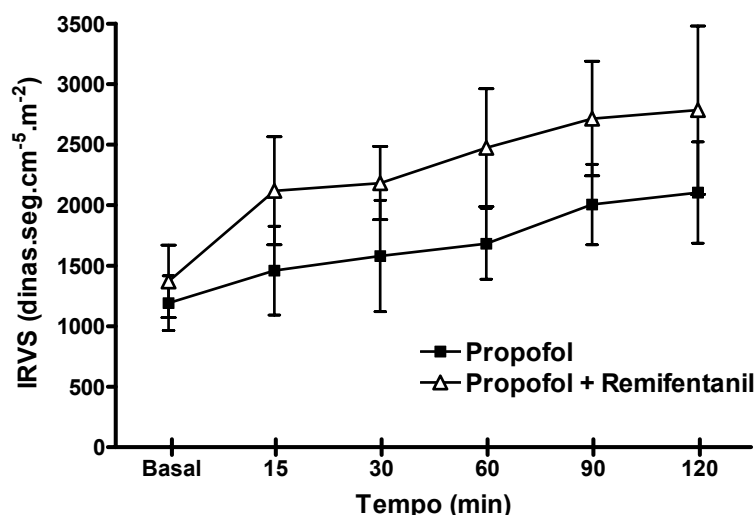


Figura 4: Valores médios e desvios-padrão do índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em cães anestesiados com propofol ou propofol associado ao remifentanil (0,30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Modificado de Beier (2007).

Efeitos Respiratórios

Assim como ocorre com outros opióides agonistas de receptores μ , o remifentanil causa depressão respiratória dose-dependente, caracterizada por elevação na PaCO_2 e diminuição na PaO_2 e na saturação de oxigênio (Glass et al., 1993; Coda, 2004). Esse efeito ocorre em doses baixas (0,025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), atingindo 90% de pacientes médicos na dose de 0,075 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante a anestesia com propofol ou isoflurano (Coda, 2004). A principal vantagem do remifentanil em relação aos demais opióides agonistas de receptores μ , no que diz respeito aos efeitos respiratórios, é a possibilidade da utilização de altas doses (objetivando máxima analgesia) quando a ventilação artificial é empregada. A interrupção na infusão de remifentanil resultará em ventilação espontânea adequada em até 10 minutos (Glass et al., 1999).

Efeitos dos Opióides Sobre a Liberação de Arginina Vasopressina (AVP)

A vasopressina, também denominada hormônio anti-diurético, é o hormônio mais importante na regulação da osmolalidade plasmática e na conservação de água (Jackson, 2001). Esse peptídeo endógeno é sintetizada por células neurosecretoras magnocelulares localizados principalmente nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo. Essas células emitem axônios até a neurohipófise onde a vasopressina é secretada (Brown et al., 2000). Na maior parte das espécies, a vasopressina é sintetizada sob a forma de arginina vasopressina (AVP). Porém, nos suínos e nas aves, outras formas são encontradas: lisina vasopressina e arginina vasotocina, respectivamente (Cunningham, 2002a). A liberação de AVP pela neurohipófise ocorre em resposta ao aumento na osmolalidade plasmática, na hipovolemia e na hipotensão, podendo ocorrer, também, durante a hipóxia, náuseas e dor (Jackson, 2001). O efeito regulador da AVP sobre o equilíbrio hídrico é mediado pela ativação de receptores de membrana do tipo V_2 , localizados nas células dos túbulos distais e tubos coletores renais, resultando em aumento na reabsorção de água (Cunningham, 2002a).

Além do efeito regulador sobre o equilíbrio hídrico, a AVP é dotada de grande capacidade vasoconstritora sendo esse efeito mediado pela ativação de receptores do tipo V_1 presentes na musculatura lisa vascular (Jackson, 2001).

Os efeitos dos opióides sobre a liberação de AVP são contraditórios. Demonstrou-se um aumento de aproximadamente 5 vezes na concentração plasmática de AVP em cães após a administração de morfina (Rockhold et al., 1983) e de 40 vezes após a administração da metadona (figura 5) (Hellebrekers et al., 1989). No homem, foi relatado aumento na concentração plasmática de AVP após a administração do fentanil (Lehtinen et al., 1984). Embora a administração de morfina tenha resultado em aumento na concentração plasmática de AVP, os autores sugeriram que esse efeito tenha sido causado pela diminuição na pressão arterial e não pela morfina em si (Rockhold et al., 1983). Porém, essa hipótese foi descartada no caso da elevação na vasopressina plasmática pela metadona, uma vez que a administração desse opióide não resultou em hipotensão e, adicionalmente, a administração de naloxone preveniu completamente a elevação na concentração plasmática de AVP (Hellebrekers et al., 1989). Resultados semelhantes foram observados após a administração do fentanil precedido ou não pelo naloxone em pacientes médicos (Lehtinen et al., 1984). Um papel estimulatório na liberação de AVP por opióides endógenos também foi sugerido em ratos (Ishikawa & Schrier, 1982). Esses autores relataram que a administração de dois antagonistas de receptores opióides (naloxone e oxilorfan) inibiu a liberação de AVP em resposta à hiperosmolaridade e

em resposta à hipovolemia. Outro resultado intrigante foi relatado por Beier (2007). Nesse estudo, foi observada uma elevação de aproximadamente 100% no índice de resistência vascular sistêmica em cães anestesiados com propofol e remifentanil. A magnitude de elevação nesse parâmetro foi menor (75%) durante a anestesia exclusivamente com propofol (Beier, 2007). Sendo a vasopressina um peptídeo com ação vasopressora, é possível que a elevação na resistência vascular sistêmica tenha decorrido da liberação de vasopressina pelo remifentanil.

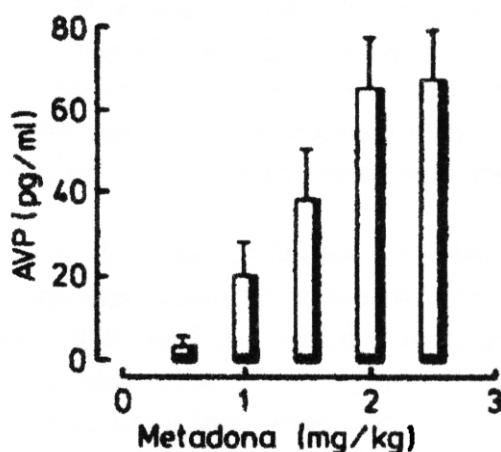


Figura 5: Efeito da administração de diferentes doses de metadona sobre a concentração plasmática de arginina vasopressina (AVP) em cães. Modificado de Hellebrekers et al. (1989).

Por outro lado, há uma tendência na literatura em atribuir um efeito inibidor aos opióides no que se refere à liberação de AVP. Foi relatado que os opióides agonistas de receptores κ são os responsáveis pela inibição na liberação de vasopressina tendo em vista a sua grande concentração na neurohipófise (Bicknell, 1988; Brown et al., 2000). Porém, outros estudos sugeriram também um efeito inibidor pelos agonistas μ (Brown et al., 2000; Ortiz-Miranda et al., 2003). Essa inibição pode ocorrer tanto por mecanismos pré quanto pós-sinápticos (Brown et al., 2000).

JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES

Além de proporcionarem um certo grau de miorelaxamento, os anestésicos inalatórios são agentes hipnóticos por excelência, sendo ambas as características componentes essenciais em uma técnica anestésica balanceada (Haskins, 1996). Nesse contexto, o isoflurano se destaca pelo seu perfil farmacocinético, o qual possibilita o rápido controle do plano anestésico através do ajuste da dose administrada (Hall et al., 2001). Além dessa característica desejável, a anestesia com o isoflurano resulta em recuperação rápida da anestesia, com mínimo efeito residual, por ser um fármaco eliminado praticamente em sua totalidade pela via pulmonar (Steffey, 1996). No entanto, seu uso isolado como agente de manutenção anestésica é desvantajoso uma vez que esse fármaco, como os demais agentes inalatórios, não possui ação analgésica específica (Hall et al., 2001; Ebert & Schmid, 2004). Somando-se a esse fato, o emprego isolado de anestésicos voláteis pode resultar em depressão cardiopulmonar excessiva, uma vez que doses elevadas são necessárias para se prevenir a movimentação do paciente e para abolir a resposta cardiovascular induzida pelo estímulo cirúrgico (Roizen et al., 1981; Ilkiw, 1999).

Os opióides da família das fenilpiperidinas, como o fentanil, o alfentanil e o sufentanil são indicados para uso intraoperatório em associação aos anestésicos inalatórios por proporcionarem analgesia, por inibirem a resposta simpática ao estímulo cirúrgico, e por potencializarem os agentes halogenados (Murphy & Hug Jr, 1982a; Hall et al., 1987a, b; Michelsen et al., 1996). No entanto, opióides como o fentanil podem se acumular no plasma durante infusões mantidas numa taxa constante por períodos de tempo prolongados, fenômeno esse que dificulta o controle do plano anestésico e pode, ainda, resultar em recuperação prolongada associada à depressão respiratória (Egan et al., 1993). Embora o alfentanil e o sufentanil representem avanços em relação ao fentanil, por serem opióides com menor tendência a se acumular no plasma durante infusões prolongadas (Egan et al., 1993), o primeiro opióide desenvolvido com perfil farmacocinético próximo do ideal para administração sob a forma de infusão contínua foi o remifentanil, uma vez que seus processos de inativação metabólica não são saturáveis (Michelsen et al., 1996; Glass et al., 1999).

Em cães, a potência do remifentanil no que se refere à sua capacidade de reduzir a CAM dos halogenados foi estudada até o presente momento apenas com o uso do enflurano (Michelsen et al., 1996), não sendo possível afirmar com certeza que os efeitos desse opióide durante a anestesia com o enflurano seriam reproduzidos durante a anestesia com outros halogenados, como por exemplo, o isoflurano. Além desse fato, há de se considerar que o

emprego do enflurano em anestesiologia vem se tornando cada vez menos freqüente, uma vez que esse agente inalatório pode causar alterações eletroencefalográficas epileptiformes e tremores musculares/convulsões (Scheller et al., 1990; Steffey, 1996); adicionalmente, o enflurano demonstrou ser um depressor cardiovascular mais potente do que o isoflurano (Steffey & Howland, 1978; Mutoh et al., 1997). Diante do exposto, um dos objetivos desse estudo foi estudar a potência e a eficácia do remifentanil no que se refere à sua capacidade de reduzir a CAM do isoflurano em cães (Capítulo 1). Nessa etapa inicial, formulou-se a hipótese que o remifentanil reduziria a CAM do isoflurano de forma dose-dependente e que a porcentagem de redução da CAM proporcionada por esse halogenado independeria do tempo de infusão.

Numa segunda etapa (Capítulo 2), investigaram-se os efeitos hemodinâmicos decorrentes da anestesia mantida com concentrações equipotentes (1,3 CAM) de isoflurano, administrado isoladamente ou associado ao remifentanil, na mesma população de cães. Estudos anteriores verificaram que a administração de alguns opióides como o remifentanil e a metadona pode estar associada ao aumento na resistência vascular sistêmica (Beier, 2007; Maiante, 2007). Foi relatado, ainda, que a administração da metadona, morfina e fentanil pode causar elevação na concentração plasmática de arginina vasopressina, um peptídeo endógeno com potente ação vasoconstritora (Rockhold et al., 1983; Lehtinen et al., 1984; Hellebrekers et al., 1989). Apesar de plausível, não há evidências na literatura demonstrando a existência de uma correlação entre um hipotético aumento na concentração plasmática de arginina vasopressina e os efeitos hemodinâmicos decorrentes da anestesia com remifentanil e isoflurano em cães. Com base nas considerações anteriores, formulou-se a hipótese, nesta segunda etapa do estudo, que a administração do remifentanil resultaria em elevação na resistência vascular sistêmica e que tal efeito estaria correlacionado ao aumento na concentração plasmática de arginina vasopressina induzida pelo remifentanil.

OBJETIVOS

Gerais

O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da administração do remifentanil em quatro taxas de infusão crescentes (0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano (CAM_{ISO}) em cães (capítulo 1). Com base nos valores de CAM_{ISO} determinados para cada animal nesta etapa inicial objetivou-se, numa segunda etapa (capítulo 2), estudar os efeitos hemodinâmicos da manutenção da anestesia com taxas de infusão crescentes desse opióide associado ao isoflurano, em comparação à manutenção da anestesia com isoflurano administrado isoladamente.

Específicos

Determinar se a administração de infusões crescentes de remifentanil resulta em redução dose-dependente na concentração alveolar mínima do isoflurano (capítulo 1).

Avaliar o efeito de uma infusão constante de remifentanil sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano ao longo do tempo (capítulo 1).

Verificar se o uso de taxas de infusão crescentes de remifentanil, administradas concomitantemente a concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM), resulta em otimização da função cardiovascular (melhora no débito cardíaco, no transporte de oxigênio e na pressão arterial), quando comparado aos efeitos hemodinâmicos observados com a manutenção da anestesia com isoflurano administrado isoladamente (capítulo 2).

Verificar se a administração do remifentanil resulta em aumento na concentração plasmática de arginina vasopressina e se esse efeito pode estar associado a algumas alterações hemodinâmicas induzidas pelo opióide (capítulo 2).

CAPÍTULO 1: EFEITO DO REMIFENTANIL SOBRE A CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM) DO ISOFLURANO EM CÃES

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Este estudo foi aprovado pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da FMVZ-UNESP, Campus de Botucatu (Protocolo nº 170/2007-CEEA). Foram utilizados seis cães adultos hígidos, sem raça definida (5 machos e 1 fêmea), com peso médio de $27,7 \pm 4,3$ kg (média \pm DP). Os animais empregados no presente estudo foram alojados em duplas ou individualmente, recebendo água a vontade e alimentação com ração comercial, além de serem vacinados (raiva, vacina óctupla e giárdia) e receberem controle profilático contra ecto e endoparasitas. A condição de higidez dos animais foi verificada com base em exame clínico e na obtenção de exames laboratoriais dentro dos valores de referência (hemograma, uréia, creatinina, FA, ALT, GGT e hemogasometria¹ venosa) antes do início do experimento.

Delineamento Experimental

Previamente aos dias de experimento, os cães foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas mas não foram privados de água. Durante a realização desta etapa do estudo, os animais foram anestesiados com isoflurano durante duas ocasiões distintas em um delineamento prospectivo, respeitando-se um intervalo mínimo de uma semana entre cada anestesia. Após os exames de triagem inicial para seleção da população de cães, antes de cada anestesia, os cães foram pesados e uma nova amostra de sangue venoso foi colhida para nova verificação do estado de higidez, através da quantificação do hematócrito e proteínas totais e avaliação hemogasométrica¹. Durante a primeira anestesia (Fase 1), o efeito de taxas de infusão crescentes de remifentanil (0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) sobre a CAM_{ISO} foi estabelecido. Durante a segunda anestesia (Fase 2), objetivou-se estabelecer a relação entre uma taxa de infusão constante de remifentanil, administrada por período prolongado (6 horas) e seu efeito redutor sobre a CAM_{ISO} ao longo do tempo. Para atingir este objetivo procurou-se

¹ pH/Blood Gas Analyzer Model 348, Chiron Diagnostics, Halstead, England.

identificar uma taxa de infusão que resultasse em redução intermediária na CAM_{ISO} , a partir dos resultados obtidos na Fase 1.

Fase 1: Efeitos da Administração de Taxas de Infusão Crescentes de Remifentanil Sobre a CAM_{ISO}

Preparo dos Animais

Os animais foram anestesiados com isoflurano² (concentração vaporizada³ igual a 5%) em oxigênio (5 L/min), por meio de máscara facial até que houvesse a perda dos reflexos interdigital e palpebral. Subseqüentemente, os cães foram posicionados em decúbito lateral, intubados e a sonda traqueal foi conectada a um circuito circular valvular. O fluxo diluente foi reduzido para 2 a 3 L/min e foi instituída ventilação artificial com pressão controlada⁴. Enquanto a relação inspiração/expiração do ventilador era mantida constante (1:2), a frequência respiratória (f) e a pressão de pico nas vias aéreas (8 a 15 cm de H₂O) foram ajustadas para manter a PaCO₂ próxima dos limites de normalidade (entre 35 e 45 mm Hg). A veia cefálica foi puncionada com um cateter 20 GA para infusão de solução de Ringer com lactato de sódio (3 mL/kg/h), por meio de uma bomba de infusão peristáltica⁵ e para a administração do remifentanil⁶. Um segundo cateter 20 GA, introduzido por punção percutânea na artéria dorsal podal, foi conectado a um transdutor de pressão⁷, para permitir a mensuração das pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM) e para a colheita de amostras de sangue arterial para avaliação hemogasométrica¹. O valor de referência (zero mm Hg) do transdutor de pressão foi determinado após este ter sido nivelado na altura do manúbrio do animal. A derivação DII do eletrocardiograma (ECG) foi utilizada para determinação da frequência (FC) e ritmo cardíacos com o emprego de eletrodos adesivos e um monitor multiparamétrico⁸. A temperatura corpórea, mensurada por meio de um termômetro esofágico⁸, cuja extremidade foi posicionada na porção torácica do esôfago, foi mantida dentro de limites estreitos (entre 37,5 e 38,5) por meio de um insuflador de ar aquecido⁹ e de um colchão elétrico¹⁰. Um analisador de gases infravermelho¹¹, calibrado com

² Isoforine, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

³ Inter VPZ ISO – Intermed^R, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Aparelho de Anestesia Inter Línea C – Intermed, São Paulo, SP, Brasil.

⁵ ST 550 T2, Samtronic, São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Ultiva 5 mg, Glaxo Smith Kline Brasil Ltda, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁷ TruWaveTM Disposable Pressure Transducer – Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA.

⁸ AS/3 Anaesthesia Monitor, DatexEngstrom, Helsinki, Finland.

⁹ Patient Warming System - Warmtouch[®] – Mallinkrodt, Pleasanton, CA, USA.

uma amostra de gás padrão¹² previamente ao início de cada experimento, foi conectado à extremidade distal da sonda endotraqueal para a amostragem contínua dos gases das vias aéreas (200 mL/min) e determinação das concentrações expiradas de isoflurano (ET_{ISO}) e CO_2 ($ETCO_2$). Durante a fase de instrumentação a ET_{ISO} foi mantida entre 1,8 a 2,0%.

Determinação da Concentração Alveolar Mínima do Isoflurano (CAM_{ISO})

Para determinação da CAM_{ISO} no momento anterior ao início da infusão do remifentanil (CAM_{ISO} basal), os valores da ET_{ISO} foram inicialmente ajustados de forma a manter plano moderado de anestesia, com base em critérios de julgamento clínico (reflexo palpebral ausente e tônus de mandíbula reduzido). Após um período mínimo de 15 minutos de equilíbrio para a ET_{ISO} inicialmente ajustada (valores de ET_{ISO} inicialmente ajustados variaram entre 1,4 e 1,9% nos animais estudados), procedeu-se à estimulação nociceptiva para determinação da CAM_{ISO} . A resposta motora ao estímulo nociceptivo supramáximo foi avaliada por um único observador em todo o estudo e foi considerada positiva quando foram observados movimentos grosseiros de pedalagem, elevação e/ou rotação sustentadas da cabeça e pescoço (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980). Em casos nos quais o animal apresentou alguma dessas respostas antes da estimulação nociceptiva, a resposta motora naquela ET_{ISO} também foi considerada uma resposta positiva. Movimentos de deglutição e mastigação, rigidez dos membros, modificações na expressão facial ou no padrão respiratório e elevação na pressão arterial e/ou frequência cardíaca, foram considerados respostas negativas (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980). Na inexistência de resposta motora positiva, a ET_{ISO} era reduzida em 0,2% e, após novo período de estabilização na concentração de anestésico expirada (15 minutos), a resposta motora ao estímulo nociceptivo era novamente avaliada. Esse processo foi repetido até que houvesse uma resposta motora positiva à estimulação nociceptiva, após a qual a ET_{ISO} era elevada em incrementos de 0,1% até que a resposta motora fosse inibida (resposta negativa). A CAM foi considerada como a média aritmética entre a maior ET_{ISO} que possibilitou o desencadeamento de resposta motora à estimulação nociceptiva e a menor ET_{ISO} que inibiu tal resposta, respeitando-se uma diferença de 0,1% entre as duas concentrações de isoflurano.

¹⁰ Colchão Termo-elétrico Estek[®], Ortovet, São Paulo, SP, Brasil.

¹¹ Gas analyzer module G-AO, Datex-Engstrom, Helsinki, Finland.

¹² Quick Cal[™] Calibration Gas, Datex-Engstrom, Helsinki, Finland.

Duas agulhas 40 X 8 foram introduzidas no tecido subcutâneo no terço médio da porção lateral do rádio-ulna, a uma distância de 5 cm entre si, para realização da estimulação nociceptiva supramáxima por meio de corrente elétrica¹³. A voltagem da corrente elétrica administrada foi de 50V, com frequência de estimulação de 50Hz e duração de 10ms. Esta corrente elétrica foi administrada numa seqüência de 4 estímulos: 2 estímulos simples seguidos de 2 estímulos contínuos com 3 segundos de duração, respeitando-se um intervalo de 5 segundos entre cada um dos 4 estímulos (Valverde et al., 2003). Nos casos em que a caracterização da resposta motora não foi claramente estabelecida, foi aguardado um período adicional de 2 a 3 minutos e a seqüência completa de estímulos foi novamente repetida.

Monitoração das Variáveis Cardiorrespiratórias

As variáveis cardiorrespiratórias (FC, PAS, PAD, PAM, ETCO₂) e hemogasométricas (pH, PaCO₂, PaO₂ e HCO₃⁻), o eletrocardiograma e os valores de temperatura esofágica observados no minuto anterior a cada estimulação nociceptiva foram registrados durante todo o período experimental. As variáveis paramétricas referentes à CAM_{ISO} foram calculadas através da média aritmética entre os valores observados nas concentrações expiradas de isoflurano que deram origem ao valor de CAM. Nos casos em que não foi possível obter as variáveis paramétricas na ET_{ISO} que resultou em resposta positiva, devido à movimentação do animal antes da estimulação nociceptiva, utilizou-se somente os dados referentes à resposta negativa.

Protocolo Experimental

O preparo da solução contendo remifentanil foi realizado de acordo com as orientações do fabricante. Foram utilizados frascos-ampola contendo 5 mg de remifentanil base. Os frascos foram diluídos em solução fisiológica de NaCl (0,9%) de forma a se obter uma solução com concentração final de 50 µg/mL. A solução foi utilizada dentro de um período máximo de 24 horas após o preparo.

Após a determinação da CAM_{ISO} no momento basal, a administração intravenosa de remifentanil foi iniciada em taxas de infusão crescentes de 0,15; 0,30; 0,60; e 0,90

¹³ GRASS S48 Stimulator - Astromed Inc, West Warwick, RI, USA.

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, por meio de uma bomba de infusão de seringa¹⁴, cuja acurácia foi previamente aferida com emprego de uma proveta graduada. A solução de remifentanil (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) foi administrada nas taxas de infusão crescentes de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A CAM_{ISO} foi novamente determinada durante cada taxa de infusão. A ET_{ISO} durante a primeira taxa de infusão (0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) foi ajustada na concentração mais elevada que resultou em resposta motora positiva durante a determinação da CAM_{ISO} basal. Por exemplo, se a CAM_{ISO} basal foi de 1,25%, a ET_{ISO} durante a infusão de 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de remifentanil foi inicialmente ajustada em 1,2%. Nas demais taxas de infusão, a ET_{ISO} foi inicialmente ajustada na maior concentração que resultou em resposta motora positiva com a taxa de infusão anterior. Como exemplo, se durante a infusão de 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a CAM_{ISO} foi de 0,85%, a ET_{ISO} foi ajustada para 0,80% no início da determinação da CAM_{ISO} na infusão de 0,30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Não houve intervalo entre as diferentes taxas de infusão. A taxa de infusão foi aumentada para a dose subsequente imediatamente após a conclusão da determinação da CAM_{ISO} na taxa de infusão anterior. Após a conclusão da determinação da CAM_{ISO} na maior taxa de infusão (0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), a administração do remifentanil foi interrompida e a CAM_{ISO} foi novamente determinada (CAM_{ISO} final).

O tempo real de determinação da CAM_{ISO} basal foi calculado como sendo o tempo (minutos) decorrido desde o término da fase de instrumentação até a conclusão da mensuração da CAM_{ISO} basal; o tempo real para mensuração da CAM_{ISO} final foi calculado como o tempo (minutos) registrado desde o término da infusão de remifentanil até o momento em que essa variável foi mensurada. Os tempos de determinação da CAM_{ISO} em cada taxa de infusão de remifentanil foram considerados como os períodos (minutos) durante o qual as respectivas taxas de infusão foram mantidas até que a determinação da CAM_{ISO} em cada taxa de infusão fosse concluída.

Após a determinação da CAM_{ISO} final, os animais receberam uma dose única de meloxicam (0,3 mg/kg, IV) antes da interrupção na infusão de remifentanil e na vaporização do isoflurano.

¹⁴ ST 680, Samtronic, São Paulo, SP, Brasil

Fase 2: Efeitos da Administração de Uma Infusão Constante de Remifentanil Sobre a CAM do Isoflurano ao Longo do Tempo

A técnica de instrumentação/preparo dos animais, a metodologia de determinação da CAM_{ISO} e as variáveis cardiorrespiratórias mensuradas foram realizados de forma idêntica à Fase 1; com a exceção de que, para determinação da CAM_{ISO} na fase 2, o estímulo nociceptivo foi aplicado sobre o membro torácico contra-lateral ao utilizado na Fase 1.

Protocolo Experimental

Na Fase 2, a CAM_{ISO} foi determinada ao longo de uma infusão prolongada (6 horas) de uma taxa constante de remifentanil. Para essa fase, foi escolhida a taxa de infusão de $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, uma vez que a mesma foi associada a reduções intermediárias na CAM_{ISO} com base nos resultados da Fase 1. Após o período de instrumentação, a infusão de remifentanil foi iniciada e a ET_{ISO} foi inicialmente ajustada para a menor concentração que preveniu a resposta motora face à estimulação nociceptiva durante o emprego da mesma taxa de infusão na Fase 1. Objetivou-se determinar a CAM_{ISO} em três tempos alvo: 2, 4 e 6 horas após o início da infusão de remifentanil. Entre cada tempo alvo, a ET_{ISO} foi mantida na menor concentração que inibiu a resposta motora durante a determinação da CAM_{ISO} no tempo alvo anterior. Com a conclusão da determinação da CAM_{ISO} no último tempo alvo (6 horas), a infusão de remifentanil e a vaporização de isoflurano foram interrompidos de forma a permitir a recuperação dos animais da anestesia, após estes terem recebido meloxicam na mesma dose empregada na Fase 1 ($0,3 \text{ mg}/\text{kg}$, IV).

Características da Manutenção e Recuperação da Anestesia

Para ambas as fases dessa etapa (Capítulo 1) do estudo, registraram-se a dose total cumulativa de remifentanil recebida por cada animal, bem como o tempo total de anestesia (tempo decorrido do início ao término da vaporização de isoflurano).

A recuperação da anestesia foi avaliada pelo tempo de extubação (realizada no momento do retorno do reflexo de tosse e ou deglutição), bem como pelo tempo decorrido para que os animais assumissem o decúbito esternal e a posição quadrupedal. Os tempos acima mencionados foram determinados pelo tempo transcorrido entre o momento de interrupção da administração de isoflurano até a observação de um dos eventos acima citados.

Análise Estatística

Todas as variáveis paramétricas são apresentadas como média \pm desvio padrão. Para a análise dos resultados obtidos utilizou-se o software Graphpad Prism versão 4.00¹⁵ (2003) para o sistema operacional Windows. Na Fase 1, os valores das variáveis obtidas durante cada taxa de infusão foram comparados entre si e em relação aos valores mensurados na CAM_{BASAL} e CAM_{FINAL} pela Análise de Variância (ANOVA) para amostras repetidas seguida pelo teste de Tukey. As taxas de infusão de remifentanil foram plotadas em relação às respectivas porcentagens de redução da CAM utilizando-se o seguinte modelo de regressão não linear (Holford & Sheiner, 1981):

$$E = \frac{E_{\max} \times D^{\gamma}}{ED_{50}^{\gamma} + D^{\gamma}}$$

onde: E = % redução na CAM_{ISO}; E_{max} = redução máxima na CAM_{ISO} obtida com a administração do remifentanil; D = taxa de infusão de remifentanil; ED₅₀ = taxa de infusão de remifentanil que resulta em redução de 50% na CAM_{ISO}; e γ = expoente que determina a inclinação da curva de dose x resposta.

Na Fase 2, os valores de todas as variáveis foram comparados entre os três tempos alvo (2, 4 e 6 horas). As diferenças foram analisadas por meio da ANOVA para amostras repetidas seguida pelo teste de Tukey. Nas Fases 1 e 2, os valores referentes aos tempos de anestesia, tempo de extubação, decúbito externo, posição quadrupedal e dose cumulativa de remifentanil são relatados.

Para todas as variáveis mensuradas as diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

¹⁵ Graphpad Prism 4.00 for Windows, Graphpad Software, Inc, San Diego, CA, USA.

RESULTADOS

Fase 1: Efeitos da Administração de Taxas de Infusão Crescentes de Remifentanil Sobre a CAM_{ISO}

O período de instrumentação durou $47,2 \pm 13,8$ minutos. Os tempos (minutos) decorridos para a determinação da CAM_{ISO} foram de 99 ± 28 (basal), 99 ± 28 (remifentanil: $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), 117 ± 15 (remifentanil: $0,30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), 120 ± 27 (remifentanil: $0,60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), 70 ± 6 (remifentanil: $0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) e 79 ± 20 (final). O tempos de determinação da CAM_{ISO} nas taxas de $0,30$ e $0,60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de remifentanil foram significativamente maiores em relação ao tempo de determinação da CAM_{ISO} na maior taxa de infusão do opióide. Quando comparado ao tempo de determinação da CAM_{ISO} final, somente a taxa de $0,60 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ resultou em tempo de determinação da CAM_{ISO} significativamente maior (tabela 1).

A concentração alveolar mínima do isoflurano mensurada antes da administração do remifentanil (CAM_{ISO} basal) foi de $1,38 \pm 0,2\%$. A administração subsequente do remifentanil em taxas de infusão progressivamente crescentes ($0,15$; $0,30$; $0,60$; e $0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) resultou em diminuição na CAM_{ISO} para valores de $0,78 \pm 0,12\%$; $0,57 \pm 0,12\%$; $0,47 \pm 0,12\%$; e $0,40 \pm 0,14\%$, respectivamente. A CAM_{ISO} foi significativamente menor durante todas as taxas de infusão quando comparada à CAM_{ISO} basal. Diferença significativa também foi observada entre a CAM_{ISO} nas taxas de infusão de $0,30$; $0,60$ e $0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ em relação à CAM_{ISO} observada durante a menor taxa de infusão de remifentanil ($0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). No entanto, a CAM_{ISO} não diferiu significativamente entre as três maiores taxas de infusão (tabela 1, figura 6A e 6B).

A administração do remifentanil nas taxas de infusão de $0,15$; $0,30$; $0,60$ e $0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ resultou em redução percentual na CAM_{ISO} basal em 43 ± 10 , 59 ± 10 , 66 ± 9 e $71 \pm 9\%$, respectivamente. A porcentagem de redução foi significativamente mais elevada nas doses de $0,30$; $0,60$ e $0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ do que na menor taxa de infusão. Adicionalmente, a porcentagem de redução na CAM_{ISO} foi maior na dose de $0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ em relação à dose de $0,30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (tabela 1, figura 6C).

A curva de dose (remifentanil) *versus* resposta (porcentagem de redução na CAM_{ISO}), traçada a partir da análise de regressão não linear, apresentou elevado coeficiente de determinação ($R^2=0,99$). De acordo com esse modelo, a dose de remifentanil estimada para

causar redução de 50% na CAM_{ISO} (ED_{50}) é de $0,20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. O mesmo modelo estimou uma redução máxima de 75,6% na CAM_{ISO} pelo remifentanil (figura 6D).

Após a interrupção na infusão do remifentanil, o valor médio da CAM_{ISO} foi de $1,22 \pm 0,20\%$ (CAM_{ISO} final). O valor da CAM_{ISO} final foi $12 \pm 9\%$ menor em relação à CAM_{ISO} basal. No entanto, essa redução percentual não foi estatisticamente significativa. Assim como ocorreu com a CAM_{ISO} basal, os valores da CAM_{ISO} durante todas as taxas de infusão de remifentanil foram significativamente menores em relação à CAM_{ISO} final (tabela 1, figura 6A).

A administração do remifentanil resultou em diminuição da frequência cardíaca em relação ao valor basal durante todas as taxas de infusão utilizadas no presente estudo. A redução foi máxima com a maior taxa de infusão ($FC=51 \pm 15$ bpm). O valor de FC foi significativamente mais baixo com a maior taxa de infusão ($0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) em relação à menor taxa de infusão ($0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Após a interrupção na administração do remifentanil, FC retornou a valores que não diferiram significativamente dos valores basais, porém a FC na CAM_{ISO} final foi mais elevada do que em todas as taxas de infusão de remifentanil (tabela 1, figura 7).

Houve elevação da pressão arterial sistólica durante todas as taxas de infusão de remifentanil em relação ao valor basal. Os valores de PAS foram mais elevados nas duas maiores taxas de infusão ($0,60$ e $0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) em relação à menor ($0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). A pressão arterial sistólica foi significativamente mais elevada durante as três maiores taxas de infusão, mas não com a taxa de $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, quando comparada ao valor final de PAS (CAM_{ISO} final). Os valores de PAS não diferiram entre os momentos basal e final. A pressão arterial diastólica não se alterou significativamente ao longo do tempo em nenhum dos momentos estudados, enquanto a pressão arterial média apresentou valor mais elevado nas três maiores taxas de infusão ($0,30$; $0,60$ e $0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) do que no momento basal. A pressão arterial média no momento final não diferiu em relação ao momento basal nem em relação aos valores durante cada taxa de infusão de remifentanil (tabela 1, figura 7).

Tabela 1: Valores médios (\pm DP) da concentração alveolar mínima (CAM_{ISO}), porcentagem de redução na CAM_{ISO} , tempos de determinação da CAM_{ISO} , e variáveis cardiovasculares (frequência cardíaca: FC, pressão arterial sistólica: PAS, pressão arterial média: PAM e pressão arterial diastólica: PAD) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,0 CAM_{ISO}) antes (CAM_{BASAL}), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 μ g/kg/min e aproximadamente 80 minutos após a interrupção na administração do remifentanil (CAM_{FINAL}).

Remifentanil (μ g/kg/min)

	CAM_{BASAL}	0,15	0,30	0,60	0,90	CAM_{FINAL}
Tempo de determinação da CAM_{ISO} (min)	99 \pm 28	99 \pm 28	117 \pm 15§	120 \pm 27§†	70 \pm 6	79 \pm 20
CAM_{ISO} (%)	1,38 \pm 0,20	0,78 \pm 0,12*†	0,57 \pm 0,12*†‡	0,47 \pm 0,12*†‡	0,40 \pm 0,14*†‡	1,22 \pm 0,20
% redução na CAM_{ISO}	---	43 \pm 10*†	59 \pm 10*†‡§	66 \pm 9*†‡	71 \pm 9*†‡	12 \pm 9
FC (bpm)	92 \pm 12	66 \pm 15*†	63 \pm 24*†	56 \pm 20*†	51 \pm 15*†‡	101 \pm 9
PAS (mm Hg)	109 \pm 9	135 \pm 23*	149 \pm 21*†	162 \pm 27*†‡	163 \pm 28*†‡	120 \pm 7
PAM (mm Hg)	72 \pm 3	76 \pm 8	81 \pm 7*	82 \pm 9*	83 \pm 7*	79 \pm 25
PAD (mm Hg)	58 \pm 3	58 \pm 6	60 \pm 6	60 \pm 6	61 \pm 5	63 \pm 4

*: diferença significativa em relação à CAM_{BASAL} ; †: diferença significativa em relação à CAM_{FINAL} ; ‡: diferença significativa em relação à taxa de infusão de 0,15 μ g/kg/min; §: diferença significativa em relação à taxa de infusão de 0,90 μ g/kg/min; (teste t de Tukey, $P < 0,05$).

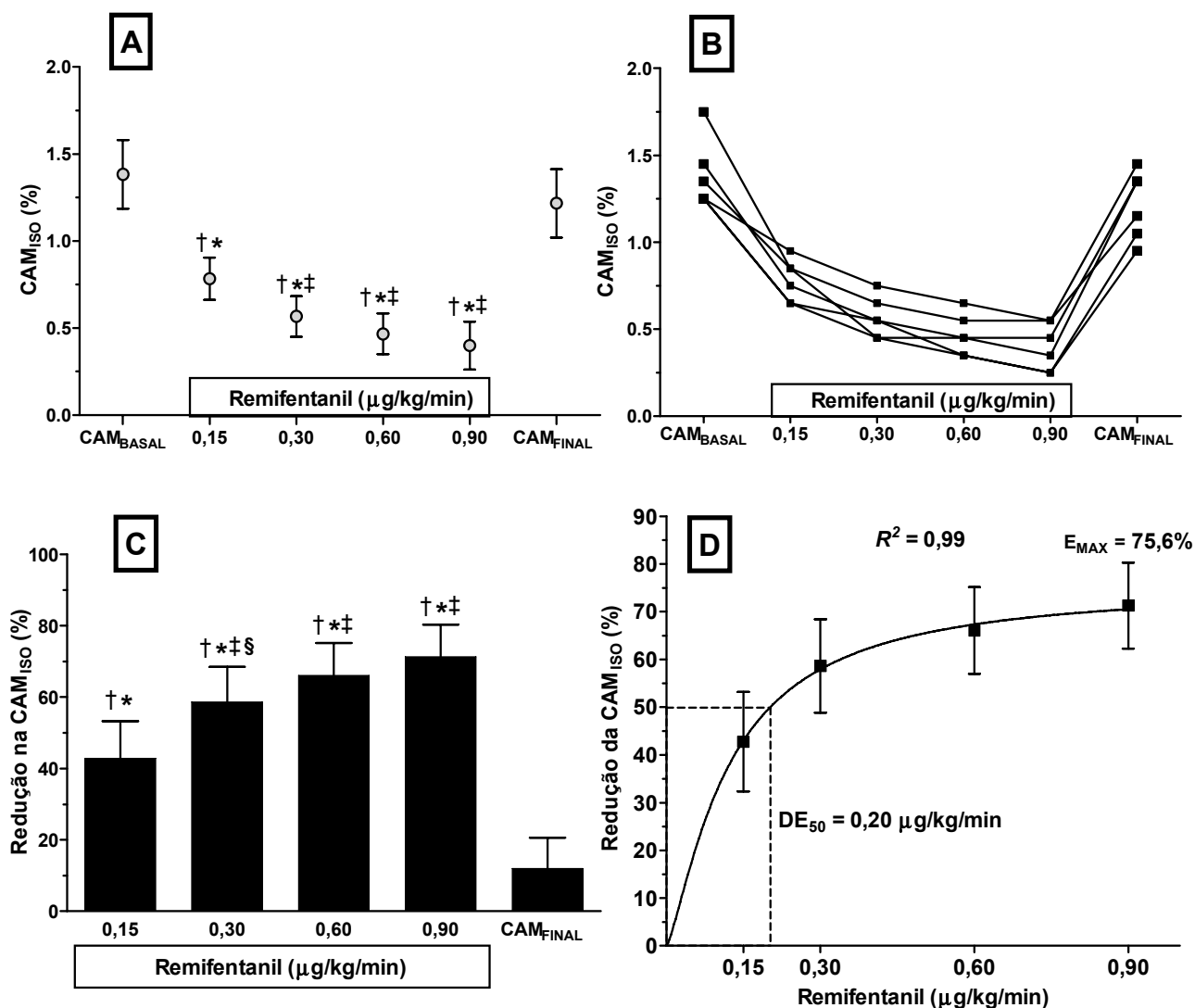


Figura 6: Efeitos de taxas de infusão crescentes de remifentanil (0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 μg/kg/min) sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano (CAM_{ISO}) em seis cães. A CAM_{ISO} foi determinada antes (CAM_{BASAL}), durante e aproximadamente 80 minutos após o término da taxa de infusão máxima de remifentanil (CAM_{FINAL}). Os valores médios (± desvio padrão) (A) e valores individuais da CAM_{ISO} são reportados (B). Também são reportados os percentuais de redução da CAM_{ISO} em relação a CAM_{BASAL} observados para cada taxa de infusão de remifentanil e para a CAM_{FINAL} (C). A linha de regressão não linear ajustada aos percentuais médios de redução da CAM_{ISO} para cada taxa de infusão de remifentanil é apresentada (D). Com base neste modelo matemático, o coeficiente de determinação (R^2), a estimativa da taxa de infusão de remifentanil que resulta em redução de 50% na CAM_{ISO} (DE₅₀) e a estimativa da redução máxima na CAM_{ISO} (E_{MAX}) associada à maior taxa de infusão de remifentanil (0,90 μg/kg/min) são demonstrados.

* diferença significativa em relação à CAM_{BASAL}; † diferença significativa em relação à CAM_{FINAL}; ‡: diferença significativa em relação à taxa de infusão de 0,15 μg/kg/min; §: diferença significativa em relação à taxa de infusão de 0,90 μg/kg/min; (teste t de Tukey, $P < 0,05$).

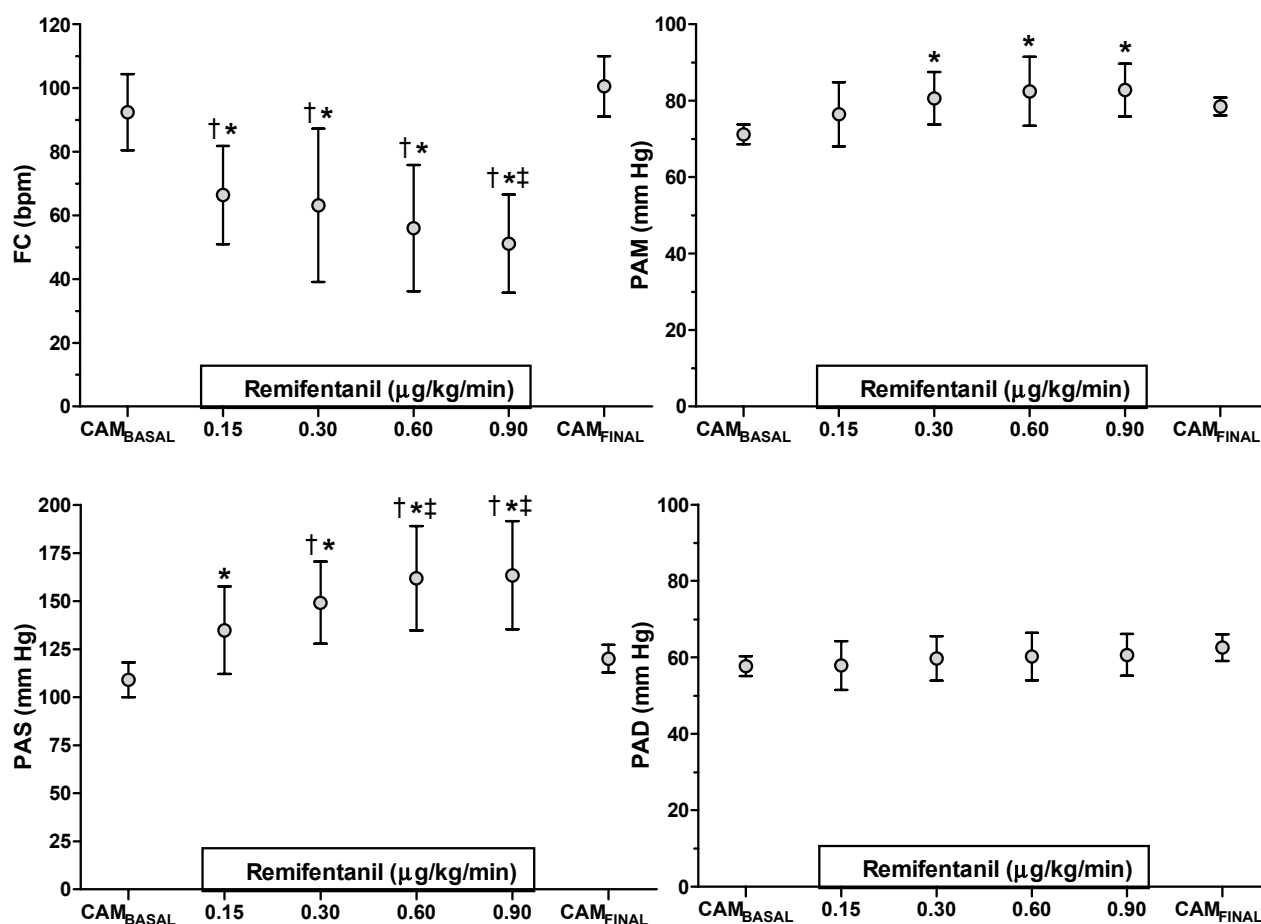


Figura 7: Valores médios (\pm DP) da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano ($1,0 \text{ CAM}_{\text{ISO}}$) antes ($\text{CAM}_{\text{BASAL}}$), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aproximadamente 80 minutos após a interrupção na administração do remifentanil ($\text{CAM}_{\text{FINAL}}$).

* diferença significativa em relação à $\text{CAM}_{\text{BASAL}}$;

† diferença significativa em relação à $\text{CAM}_{\text{FINAL}}$;

‡ diferença significativa em relação à taxa de infusão de 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$;

(teste t de Tukey, $P < 0,05$).

Os distúrbios do ritmo cardíaco mais frequentes durante as Fases 1 e 2 foram a bradicardia ($FC < 60$ bpm), arritmia sinusal, escapes ventriculares, bloqueio atrioventricular de 1º e 2º graus e bloqueio sinoatrial. A frequência de cada distúrbio encontra-se na tabela 2.

Não foram observadas diferenças significativas durante a Fase 1 entre os valores de f , $ETCO_2$, PaO_2 e temperatura esofágica (tabela 3). O pH arterial apresentou valores mais baixos em todas as taxas de infusão de remifentanil, paralelamente a valores significativamente mais elevados de $PaCO_2$, quando comparados aos valores dessas variáveis no momento final. Para as duas maiores taxas de infusão de remifentanil, os valores de íon bicarbonato (HCO_3^-) apresentaram-se significativamente menores em relação ao valor no momento final (tabela 3). No entanto, apesar de existirem diferenças estatisticamente significativas para os valores de pH, $PaCO_2$ e íon bicarbonato, os valores dessas variáveis apresentaram-se dentro de valores considerados fisiológicos para o cão durante todo o estudo (DiBartola, 1992a).

Tabela 2: Incidência (número de animais) de distúrbios de ritmo observada durante a anestesia com isoflurano isoladamente ou associado ao remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 µg/kg/min.

Ritmo	Remifentanil (µg/kg/min)				
	Isoflurano (1,0 CAM)	0,15	0,30	0,60	0,90
Bradicardia (FC < 60 bpm)	0	3	3	5	4
Arritmia sinusal	4	6	5	6	6
Bloqueio atrioventricular de 1º grau	3	3	3	3	2
Bloqueio atrioventricular de 2º grau	1	0	1	2	1
Bloqueio sinoatrial	1	1	2	3	1
Escapes ventriculares	0	0	0	3	1

Tabela 3: Valores médios (\pm DP) de frequência respiratória (f), pH arterial, concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO_2), pressões parciais de dióxido de carbono (PaCO_2) e oxigênio (PaO_2) no sangue arterial, íon bicarbonato (HCO_3^-) e temperatura esofágica em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,0 CAM_{ISO}) antes ($\text{CAM}_{\text{BASAL}}$), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aproximadamente 80 minutos após a interrupção na administração do remifentanil ($\text{CAM}_{\text{FINAL}}$).

	Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					
	$\text{CAM}_{\text{BASAL}}$	0,15	0,30	0,60	0,90	$\text{CAM}_{\text{FINAL}}$
f (mpm)	14 \pm 1	15 \pm 2	15 \pm 2	17 \pm 6	17 \pm 4	13 \pm 3
pH	7,41 \pm 0,02	7,40 \pm 0,02 \dagger	7,40 \pm 0,03 \dagger	7,39 \pm 0,04 \dagger	7,39 \pm 0,02 \dagger	7,45 \pm 0,02
ETCO_2 (mm Hg)	37 \pm 1	37 \pm 2	36 \pm 2	36 \pm 1	37 \pm 1	35 \pm 2
PaCO_2 (mm Hg)	38,7 \pm 1,2	39,4 \pm 1,8 \dagger	39,9 \pm 2,7 \dagger	39,1 \pm 2,1 \dagger	39,5 \pm 2,2 \dagger	35,2 \pm 3,4
PaO_2 (mm Hg)	459,5 \pm 69,1	470,1 \pm 49,8	488,9 \pm 32,7	491,4 \pm 25,0	484,1 \pm 21,7	476,3 \pm 39,0
HCO_3^- (mEq/L)	24,5 \pm 1,1	24,2 \pm 1,5	24,1 \pm 1,5	23,6 \pm 2,0 \dagger	23,5 \pm 1,6 \dagger	24,5 \pm 1,0
Temperatura esofágica ($^{\circ}\text{C}$)	38,0 \pm 0,1	38,1 \pm 0,1	38,1 \pm 0,2	38,1 \pm 0,2	38,1 \pm 0,1	38,1 \pm 0,1

\dagger : diferença significativa em relação à $\text{CAM}_{\text{FINAL}}$ (teste t de Tukey, $P < 0,05$).

Fase 2: Efeitos da Administração de Uma Infusão Constante de Remifentanil Sobre a CAM do Isoflurano ao Longo do Tempo

Como observou-se na Fase 1 que a redução da CAM_{ISO} tende a se aproximar do seu valor máximo com taxas de infusão a partir de $0,30 \mu\text{g/kg/min}$ de remifentanil, na Fase 2 optou-se pela taxa de $0,15 \mu\text{g/kg/min}$, a qual resultou em redução de $43 \pm 10\%$ na CAM_{ISO} basal registrada na fase anterior (de $1,38 \pm 0,20\%$ para $0,78 \pm 0,12\%$).

Na Fase 2 do presente estudo, objetivou-se determinar a CAM do isoflurano em três tempos alvos (120, 240 e 360 minutos) depois de iniciada a infusão constante de remifentanil. Os tempos reais de determinação da CAM obtidos foram 123 ± 7 , 242 ± 7 e 354 ± 9 minutos (tabela 4). Os valores médios da CAM_{ISO} nos três tempos alvos foram $0,83 \pm 0,12$; $0,83 \pm 0,14$ e $0,82 \pm 0,14\%$, respectivamente. O valor da CAM_{ISO} não se alterou significativamente ao longo de 6 horas de infusão de remifentanil na taxa de $0,15 \mu\text{g/kg/min}$ (tabela 4, figura 8).

Não foram observadas diferenças significativas em relação aos tempos alvos nos valores de FC, PAS, PAM, PAD, f , $ETCO_2$, $PaCO_2$, PaO_2 e temperatura esofágica (tabela 5). Porém, variações estatisticamente significativas foram observadas para o pH arterial e íon bicarbonato (tabela 4). No entanto, os valores destas variáveis, bem como das demais variáveis hemogasométricas permaneceram dentro de limites fisiológicos para a espécie (DiBartola, 1992a).

Tabela 4: Valores médios (\pm DP) da concentração alveolar mínima (CAM_{ISO}), tempos reais de determinação da CAM_{ISO} , frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD), frequência respiratória (f), pH arterial, concentração expirada de dióxido de carbono ($ETCO_2$), pressões parciais de dióxido de carbono ($PaCO_2$) e oxigênio (PaO_2) no sangue arterial, íon bicarbonato (HCO_3^-) e temperatura esofágica em seis cães anestesiados com isoflurano e uma infusão constante de remifentanil ($0,15 \mu\text{g/kg/min}$) mantida por um período de 6 horas.

Variável	Tempos-Alvo para determinação da CAM_{ISO} (min)		
	120	240	360
Tempos reais para determinação da CAM_{ISO} (min)	123 \pm 7	242 \pm 7	354 \pm 9
CAM_{ISO} (%)	0,83 \pm 0,12	0,82 \pm 0,14	0,82 \pm 0,14
FC (bpm)	56 \pm 5	61 \pm 15	63 \pm 21
PAS (mm Hg)	141 \pm 9	142 \pm 16	136 \pm 15
PAM (mm Hg)	77 \pm 10	73 \pm 7	74 \pm 5
PAD (mm Hg)	58 \pm 9	54 \pm 5	53 \pm 4
f (mpm)	14 \pm 2	13 \pm 2	14 \pm 4
pH	7,38 \pm 0,02	7,42 \pm 0,02*	7,42 \pm 0,02*
$ETCO_2$ (mm Hg)	37 \pm 1	37 \pm 3	37 \pm 1
$PaCO_2$ (mm Hg)	40,6 \pm 1,1	39,6 \pm 2,7	40,1 \pm 2,3
PaO_2 (mm Hg)	463,7 \pm 37,1	486,7 \pm 36,2	492,1 \pm 35,0
HCO_3^- (mEq/L)	23,7 \pm 1,2	25,1 \pm 1,2*	25,3 \pm 1,3*
Temperatura esofágica ($^{\circ}$C)	38,1 \pm 0,1	38,1 \pm 0,1	38,1 \pm 0,1

*: diferença significativa em relação ao valor em 2 horas (teste t de Tukey, $P < 0,05$).

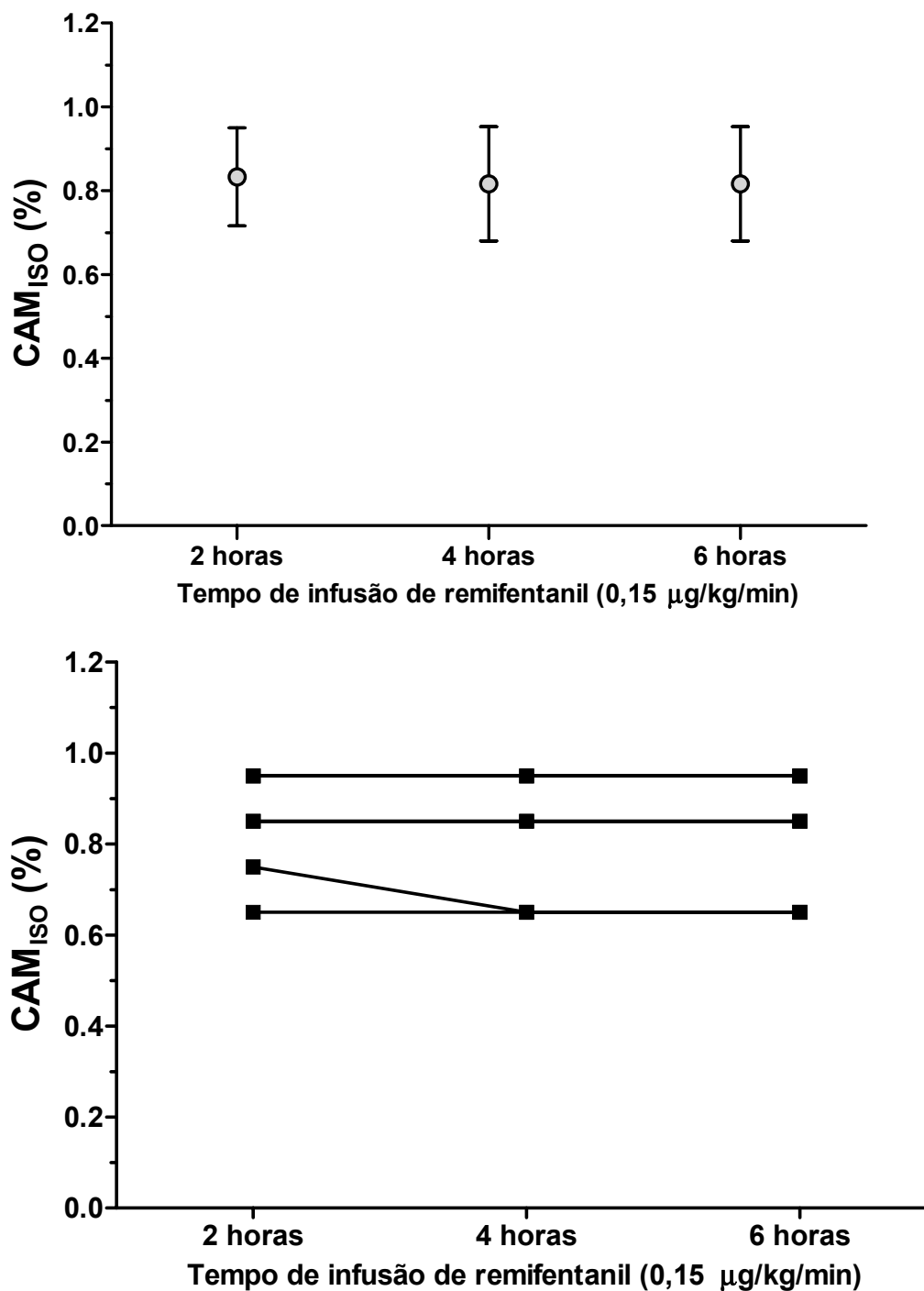


Figura 8: Valores médios (\pm DP) (gráfico superior) e valores individuais (gráfico inferior) da concentração alveolar mínima (CAM_{1SO}) em seis cães anestesiados com isoflurano e uma infusão constante de remifentanil (0,15 µg/kg/min) por um período de 6 horas.

Características da Manutenção e Recuperação da Anestesia

Todos os animais recuperaram rapidamente a consciência após a descontinuidade da administração do isoflurano e remifentanil, não observando-se complicações como excitação, náuseas ou vômito. Os dados referentes ao período de anestesia, dose cumulativa de remifentanil, tempo de extubação, tempos para assumir o decúbito esternal e a posição quadrupedal e a dose total cumulativa de remifentanil durante as Fases 1 e 2 encontram-se na tabela 5.

Tabela 5: Período de duração da anestesia, dose cumulativa de remifentanil e tempos decorridos até a extubação, posição esternal e posição quadrupedal em seis cães anestesiados com remifentanil e isoflurano durante as Fases 1 e 2.

	Fase 1	Fase 2
Período de Anestesia (horas)	10,9±0,9	7,2±0,2
Remifentanil (µg/kg)	183,8±14,8	57,9±2,9
Extubação (min)	12,0±4,1	5,7±2,5
Esternal (min)	12,7±4,8	7,0±2,8
Quadrupedal (min)	17,8±3,6	9,2±2,4

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a administração do remifentanil, em infusão contínua, causa redução dose-dependente na CAM do isoflurano em cães. No entanto, pode-se constatar que a redução da CAM é mais acentuada com taxas de infusão de até 0,30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. O pequeno benefício obtido com doses acima de 0,30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ fica evidente ao se considerar que à medida em que a taxa de infusão de remifentanil foi triplicada de 0,30 para 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a redução adicional na CAM foi de apenas 12% (de $59\pm 10\%$ para $71\pm 9\%$ de redução na $\text{CAM}_{\text{BASAL}}$). Portanto, o emprego do remifentanil em doses acima de 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, durante a anestesia com isoflurano, pode não ser recomendadas para uso clínico em cães. Demonstrou-se também nesse estudo que o emprego de uma infusão constante de remifentanil proporciona redução estável da CAM_{ISO} mesmo quando administrada por períodos prolongados (até 6 horas). Estas características, associadas à rápida recuperação da anestesia, reforçam as impressões de outros estudos de que o remifentanil é um fármaco adequado para administração por infusão contínua no período intraoperatório por proporcionar potencialização estável e previsível do agente inalatório (Glass et al., 1993; Michelsen et al., 1996; Glass et al., 1999).

Entre os opióides agonistas μ totais derivados da fenilpiperidina (fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil) observa-se uma variação substancial na concentração plasmática (ou dose) necessária para a obtenção do efeito redutor máximo na CAM do enflurano em cães, demonstrando que estes opióides apresentam potências distintas (Murphy & Hug Jr, 1982a, b; Hall et al., 1987a, b; Michelsen et al., 1996). No entanto, a sua eficácia em proporcionar reduções no requerimento de enflurano é similar para os fármacos desta classe, uma vez que as porcentagens máximas de redução da CAM desse halogenado não diferem de forma substancial (63 a 70% de redução da CAM) (Murphy & Hug Jr, 1982a; Hall et al., 1987a, b; Michelsen et al., 1996). A redução máxima na CAM do isoflurano ($71\pm 9\%$) pelo remifentanil observada no presente estudo não diferiu de substancialmente da redução máxima na CAM do enflurano ($63\pm 10\%$) relatada em outro estudo empregando o mesmo opióide (Michelsen et al., 1996). No entanto, a potência (relação dose/resposta) do remifentanil pareceu diferir entre o isoflurano e o enflurano. No presente estudo, a dose de remifentanil que resultou em redução de 50% na CAM_{ISO} (DE_{50}) foi de aproximadamente 0,20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ enquanto a DE_{50} do remifentanil em relação ao enflurano foi de 0,72 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (Michelsen et al., 1996). A DE_{50} obtida no presente estudo, embora seja

substancialmente menor do que a DE_{50} relatada durante a anestesia com o enflurano (Michelsen et al., 1996), é similar à relatada em outro estudo sobre o efeito do remifentanil no requerimento do isoflurano em cães (Allweiler et al., 2007). Nesse estudo, os autores relataram que a administração do remifentanil na dose de $0,25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ reduziu o requerimento do isoflurano em 49% durante a realização de procedimentos ortopédicos em cães. Uma possível explicação para esta aparente diferença de potência durante a anestesia com enflurano e isoflurano, seria a ocorrência de concentrações plasmáticas de remifentanil mais elevadas durante a anestesia com isoflurano em comparação à anestesia com enflurano. O acúmulo no plasma de um fármaco intravenoso pode ocorrer devido à redução do seu “clearance” caso este seja administrado em conjunto com um anestésico inalatório que resulte em maior depressão cardiovascular (exemplo: maior redução do débito cardíaco) (Steffey, 1996). No entanto, esta hipótese é improvável uma vez que isoflurano causa menor depressão do débito cardíaco que concentrações equipotentes de enflurano (Steffey & Howland, 1978; Mutoh et al, 1997). Outra característica do remifentanil que contradiz a hipótese de acúmulo deste opióide no plasma é a sua rápida inativação via esterases inespecíficas, a qual ocorre independentemente de eventuais alterações no fluxo sanguíneo hepático ou renal (Westmoreland et al., 1993; Dershwitz et al., 1996; Hoke et al., 1997b; Glass et al, 1999).

No delineamento experimental da Fase 1 (amostras repetidas em função do tempo), realizaram-se duas determinações da CAM do isoflurano como controle, sendo uma determinação realizada antes (CAM_{BASAL}) e a outra após o final da infusão de remifentanil (CAM_{FINAL}), possibilitando assim a investigação de um possível efeito residual do opióide sobre a CAM_{ISO} . Como a CAM dos anestésico inalatórios apresenta-se estável ao longo do tempo (Eger et al., 1965), formulou-se a hipótese de que não haveria efeito residual do remifentanil sobre a CAM_{ISO} devido à rápida eliminação do fármaco mesmo após infusões prolongadas (Glass et al., 1993; Michelsen et al., 1996; Glass et al., 1999). No presente estudo, verificou-se que CAM_{FINAL} não diferiu da CAM_{BASAL} , sugerindo que o remifentanil não apresenta efeito residual significativo. No entanto, houve maior variabilidade entre os valores da CAM_{ISO} ao longo do tempo ($CAM_{\text{FINAL}} 12 \pm 9\%$ menor que CAM_{BASAL}) do que o variabilidade temporal verificada em estudos realizados no mesmo laboratório sem o emprego de fármacos adjuvantes entre as determinações da CAM (Campagnol, 2007a). No estudo realizado por Campagnol et al. (2007a) observou-se que a CAM_{ISO} apresentou variabilidade mínima durante um intervalo entre aferições de 2,5 horas (CAM_{ISO} variou de $1,57 \pm 0,23\%$ para $1,55 \pm 0,25\%$ após 2,0 e 4,5 horas da administração de NaCl 0,9% pela via epidural, sendo

a variação percentual entre as duas mensurações de $1,2 \pm 3,0\%$). No presente estudo, porém, a variação da CAM_{ISO} comparando-se os momentos anterior e posterior à infusão de remifentanil foi de $12 \pm 9\%$ (CAM_{FINAL} [$1,22 \pm 0,20\%$] foi $12 \pm 9\%$ menor que CAM_{BASAL} [$1,38 \pm 0,20\%$]). A hipótese de acúmulo de remifentanil no plasma como causa dessa variabilidade na CAM_{ISO} parece improvável, uma vez que este opióide é rapidamente eliminado do plasma canino num mecanismo independente de metabolismo hepático e excreção renal (Chism & Rickert, 1996; Hoke et al., 1997b). Um fator que poderia retardar a hidrólise enzimática do remifentanil ocasionando efeitos residuais seria a hipotermia (Russell et al., 1997). Porém esta hipótese também pode ser descartada uma vez que a temperatura corpórea dos animais do presente estudo foi mantida dentro de limites estreitos (entre $37,5$ e $38,5$ °C) com o emprego de meios de aquecimento artificiais. Portanto, com base nos fatores mencionados acima, pode-se considerar que após o período decorrido até a conclusão da CAM_{FINAL} no presente estudo (79 ± 20 minutos após término da infusão de remifentanil) não haveria níveis plasmáticos detectáveis desse fármaco que pudessem influenciar a CAM_{ISO} .

A escolha da menor taxa de infusão de remifentanil ($0,15$ µg/kg/min) para a realização da Fase 2 do presente estudo deveu-se ao fato dos valores da CAM_{ISO} não terem diferido significativamente entre as três maiores taxas de infusão de remifentanil ($0,30$; $0,60$ e $0,90$ µg/kg/min) durante a Fase anterior. Considerando-se que há uma tendência a se atingir um efeito teto no que se refere a redução na CAM_{ISO} com o emprego de taxas de infusão variando entre $0,30$ µg/kg/min a $0,90$ µg/kg/min, o emprego dessas doses poderia dificultar a detecção de um possível efeito cumulativo do remifentanil, o qual seria caracterizado pela diminuição adicional na CAM_{ISO} ao longo de uma infusão prolongada.

A administração de uma infusão constante de remifentanil (Fase 2) demonstrou um efeito estável na CAM_{ISO} ao longo de 6 horas. Esses resultados, associados ao fato de que a CAM_{ISO} retornou aos valores basais após a interrupção da infusão do opióide na Fase 1, demonstram que o remifentanil não possui efeito cumulativo significativo nem resulta em tolerância no cão, mesmo após infusões prolongadas. Resultados semelhantes foram relatados durante a anestesia com remifentanil e enflurano no cão (Michelsen et al., 1996). Esses resultados se devem ao rápido “clearance” e à inexistência de saturação nos processos de hidrólise enzimática mesmo após infusões prolongadas de remifentanil (Michelsen et al., 1996).

Com base no estudo aqui apresentado, o emprego de taxas de infusão crescentes de remifentanil associadas a reduções nas concentrações expiradas de isoflurano (de 43 a

71%) resultou em redução da frequência cardíaca, distúrbios do ritmo cardíaco (bloqueio atrioventricular de 2º grau e escapes ventriculares), bem como elevação da PAS e PAM em relação aos valores basais. Alguns desses efeitos cardiovasculares foram relacionados à dose do opióide empregada, uma vez que a taxa de infusão mais elevada (0,90 µg/kg/min) resultou maior intensidade de redução na frequência cardíaca (FC: 51±15 bpm) e maior elevação na PAS (163±28 mm Hg) que a menor taxa estudada (0,15 µg/kg/min). A bradicardia geralmente é atribuída à um aumento do tônus vagal devido à ação direta do opióide no SNC (Reitan et al., 1978; Coda, 2004). Apesar da administração dos opióides em doses clínicas geralmente resultar em efeitos mínimos sobre a contratilidade cardíaca (Coda, 2004), o débito cardíaco pode ser reduzido de forma significativa devido aos efeitos cronotrópicos negativos (Ilkiw et al., 1993). Embora não tenha se empregado monitoramento hemodinâmico detalhado no presente estudo, é provável que a redução do cronotropismo cardíaco tenha resultado em redução significativa do débito cardíaco.

O isoflurano é reconhecidamente um fármaco que causa redução dose-dependente da pressão arterial (Klide, 1976; Steffey & Howland, 1977; Bernard et al., 1990; Pagel et al., 1991; Mársico Filho et al., 1995; Mutoh et al., 1997). A ação hipotensora do isoflurano é atribuída principalmente à redução na resistência vascular sistêmica, embora a diminuição do débito cardíaco em plano profundo de anestesia (2,0 CAM) também possa contribuir para esse fenômeno (Steffey & Howland, 1977; Bernard et al., 1990; Pagel et al., 1991; Mársico Filho et al., 1995). Portanto, a elevação da PAS e PAM à medida em que as taxas de infusão de remifentanil foram incrementadas pode ser atribuída à redução progressiva nas concentrações alveolares de isoflurano. No entanto, elevações na pressão arterial não necessariamente implicam em melhora no débito cardíaco e no transporte de oxigênio aos tecidos, uma vez que incrementos nessa variável também podem ser determinados por elevação na resistência vascular sistêmica (Heyndrickx et al., 1976; Berk et al., 1979; Liard et al., 1982).

Durante a determinação da CAM_{ISO} no presente estudo, os três requisitos básicos para a obtenção de valores consistentes de CAM foram atingidos: utilização de estímulo nociceptivo supramáximo, resposta motora bem definida e equilíbrio entre a concentração anestésica expirada e suas concentrações nos alvéolo, sangue arterial e sistema nervoso central (Quasha et al., 1980). O estímulo nociceptivo utilizado foi validado em um estudo anterior como sendo de natureza supramáxima (Valverde et al., 2003). A resposta motora foi julgada por um único observador, com um critério único de avaliação durante todas as determinações da CAM, para se evitar uma possível variação nas respostas motoras

consideradas positivas e negativas. Finalmente, um período mínimo de 15 minutos foi aguardado antes da estimulação nociceptiva em cada concentração anestésica. Esse tempo foi considerado suficiente para o equilíbrio nas concentrações da maioria dos agentes halogenados (Quasha et al., 1980). No homem, durante infusão constante de remifentanil, 90% da concentração plasmática em equilíbrio ocorre em 17 minutos (Westmoreland et al., 1993). Em cães conscientes que receberam a administração de uma infusão constante de remifentanil na dose de 0,36 µg/kg/min, a concentração em equilíbrio ocorreu decorridos aproximadamente 20-25 minutos de infusão (Chism & Rickert, 1996). Tendo em vista que no presente estudo a determinação da CAM em nenhuma das taxas de infusão foi completada antes de 70 minutos, pode-se concluir que a concentração plasmática de remifentanil encontrava-se em equilíbrio durante a determinação da CAM.

O controle de outros fatores que reconhecidamente podem influenciar a CAM dos anestésicos inalatórios também foi observado no presente estudo: 1) nenhum outro fármaco com influência sobre a CAM foi incorporado ao protocolo anestésico; 2) os estudos foram iniciados sempre pela manhã para evitar uma possível influência do ritmo circadiano sobre a CAM; 3) as variáveis hemogasométricas foram mantidas dentro de limites considerados fisiológicos para o cão, não havendo episódios de hipo ou hipercapnia, hipoxemia, acidose ou alcalose; 4) a temperatura corporal foi controlada dentro de limites estreitos próximos a 38°C; 5) nenhum animal apresentou hipotensão severa (PAM < 50 mm Hg) durante o estudo; 6) finalmente, os animais utilizados foram considerados saudáveis com base em exames clínicos e laboratoriais (Quasha et al., 1980).

Em resumo, conclui-se que o remifentanil proporciona redução dose-dependente na CAM_{ISO}. Taxas de infusão de até 0,30 µg/kg/min são recomendadas para uso clínico na maioria das situações, uma vez que apenas uma pequena redução adicional na CAM_{ISO} é obtida ao se triplicar a taxa de infusão de 0,30 para 0,90 µg/kg/min (reduções percentuais de 59 e 71% respectivamente). Concluiu-se, ainda, que o remifentanil proporciona reduções estáveis da CAM_{ISO} ao longo do tempo, apresentando perfil adequado para infusões prolongadas em associação ao isoflurano, não havendo evidências de efeito cumulativo ou residual de relevância clínica nessas circunstâncias, fato este corroborado pela recuperação relativamente rápida dos animais do presente estudo, os quais foram capazes de se manter em posição quadrupedal após um período relativamente curto (em média após 17,8 e 9,2 minutos do término da anestesia nas Fases 1 e 2, respectivamente), mesmo após terem sido submetidos a procedimentos anestésicos prolongados (10,9 e 7,2 horas de anestesia nas Fases 1 e 2,

respectivamente). Há a necessidade de estudos adicionais para esclarecer os efeitos cardiovasculares da associação remifentanil e isoflurano em cães.

CAPÍTULO 2: EFEITOS HEMODINÂMICOS DA ANESTESIA COM REMIFENTANIL E ISOFLURANO EM CÃES

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Nesta etapa do estudo, utilizaram-se os mesmos animais do estudo onde se determinou a influência do remifentanil sobre a CAM_{ISO} (Capítulo 1), aguardando-se um período mínimo de 15 dias do término da etapa anterior.

Delineamento Experimental e Tratamentos Administrados

Os animais foram submetidos a dois tratamentos administrados de forma aleatória em um delineamento prospectivo cruzado, aguardando-se um intervalo mínimo de 1 semana entre cada tratamento. Dessa forma, objetivou-se comparar a anestesia mantida com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM), associado a doses crescentes de remifentanil, em relação a doses equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) administrado isoladamente. No tratamento REM, os cães receberam a administração de remifentanil em doses crescentes de 0,15; 0,30; 0,60; e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sendo o preparo e diluição da solução de remifentanil realizados como descrito no Capítulo 1 (estudo de determinação da CAM_{ISO}). Durante cada taxa de infusão, a ET_{ISO} foi ajustada para manter concentrações equipotentes de 1,3 vezes a CAM_{ISO} individual de cada cão, obtida no estudo anterior, de acordo com as respectivas taxas de infusão do opióide. No tratamento controle, os cães receberam a administração de solução fisiológica de NaCl 0,9% em volumes crescentes de 0,18; 0,36; 0,72; e 1,08 mL/kg/h, os quais correspondem aos mesmos volumes de solução de remifentanil infundidos nas doses de 0,15; 0,30; 0,60; e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, respectivamente. A ET_{ISO} no tratamento controle foi mantida constante em concentração de 1,3 vezes a CAM_{ISO} basal de cada animal, obtida no estudo anterior. Cada taxa de infusão de remifentanil ou salina foi mantida por 60 minutos.

Instrumentação dos Animais e Variáveis Mensuradas

Após jejum alimentar de 12 horas, sem restrição de água, os animais foram conduzidos à sala de experimentação. Antes da indução da anestesia com isoflurano (concentração vaporizada de 5%) e oxigênio, realizaram-se novos exames de hematócrito, proteína total e hemogasometria venosa para certificação do estado de higidez. Nesta etapa, a anestesia foi induzida e mantida com isoflurano¹ diluído em oxigênio sob condições de normocapnia ($\text{PaCO}_2 = 37,9 \pm 1,3$ mm Hg) e normotermia (temperatura corpórea = $38,0 \pm 0,03$ °C) com o emprego de ventilação mecânica² e de meios artificiais de prevenção de hipotermia^{3,4}, respectivamente. O acesso venoso foi estabelecido com um cateter 20 GA introduzido na veia cefálica para infusão de solução de Ringer com lactato (3 mL/kg/h) e para administração de remifentanil⁵ (tratamento REM) ou solução salina (controle). A artéria dorsal podal foi puncionada por via percutânea com um cateter 20 GA para mensuração da PAS, PAM e PAD com o emprego de um monitor multiparamétrico⁶ conectado a um sistema de transdução de pressão⁷ preenchido com solução heparinizada. Por meio do cateter arterial também foram colhidas amostras de sangue arterial para avaliação hemogasométrica⁸, mensuração do hematócrito, hemoglobina e proteínas totais e para dosagem das concentrações plasmáticas de arginina vasopressina (AVP). A ET_{ISO} e a ETCO_2 foram continuamente mensuradas por um analisador de gases infravermelho⁹, conectado à extremidade distal da sonda endotraqueal e calibrado previamente ao início de cada experimento com amostra de gases padrão¹⁰. Por meio de eletrodos do tipo adesivo, a derivação DII do ECG foi utilizada para monitoração da FC e ritmo cardíaco.

Um cateter introdutor 8,5 F¹¹ foi introduzido assepticamente na veia jugular direita segundo a Técnica de Seldinger. Através do cateter introdutor, um cateter de Swan-Ganz 7,5 F¹², previamente heparinizado e conectado a transdutores de pressão⁷, foi introduzido na veia jugular, tendo sua extremidade distal posicionada na artéria pulmonar. O

¹ Isoforine, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

² Aparelho de Anestesia Inter Línea C – Intermed^R, São Paulo, SP, Brasil.

³ Patient Warming System - Warmtouch[®] – Mallinkrodt, Pleasanton, CA, USA.

⁴ Colchão Termo-elétrico Estek[®], Ortovet, São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Ultiva 5 mg, Glaxo Smith Kline Brasil Ltda, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁶ AS/3 Anaesthesia Monitor, Datex-Engstrom, Helsinki, Finland.

⁷ TruWave[™] Disposable Pressure Transducer – Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA.

⁸ pH/Blood Gas Analyzer Model 348, Chiron Diagnostics, Halstead, England.

⁹ Gas analyzer module G-AO, Datex-Engstrom, Helsinki, Finland.

¹⁰ Quick Cal[™] Calibration Gas, Datex-Engstrom, Helsinki, Finland.

¹¹ Kit Introdutor Percutâneo (Intro-Flex) nº 8,5 F – Edwards Critical Care Division, U.S.A.

¹² Arrow International Inc, Reading, PA, USA.

correto posicionamento do cateter de Swan-Ganz na artéria pulmonar foi verificado através da observação das ondas de pressão características no monitor multiparamétrico⁶. O cateter de Swan-Ganz foi utilizado para mensuração do débito cardíaco (DC), pressão média da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e pressão venosa central (PVC). A POAP foi mensurada a partir da oclusão temporária do lúmen da artéria pulmonar por meio da insuflação de um balonete presente na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz.

O DC foi mensurado através do método de termodiluição. De acordo com esta técnica, foram administrados 5 mL de solução de glicose a 5% resfriada (temperatura entre 1 e 5 °C), durante a pausa expiratória, através da via proximal (PVC) do cateter de Swan-Ganz. A mudança de temperatura no sangue induzida pela solução de glicose resfriada é detectada pelo termistor na extremidade do cateter de Swan-Ganz, posicionado na artéria pulmonar. Em função da área sob a curva de termodiluição (mudança de temperatura do sangue versus tempo), o DC é então calculado pelo monitor multiparamétrico através da fórmula de Stewart-Hamilton. Em cada momento, foram realizadas 5 mensurações para o débito cardíaco. Os valores extremos (superior e inferior) foram descartados e o valor do DC foi obtido pela média das três mensurações remanescentes.

Durante o período de instrumentação, que teve duração de 83 ± 14 minutos, a ET_{ISO} foi mantida em concentração equivalente a 1,5 vezes a CAM_{ISO} individual de cada cão, obtida no estudo de determinação da CAM_{ISO} .

Variáveis Calculadas

A superfície corpórea (SC) de cada animal foi calculada de acordo com a seguinte fórmula: $SC = \text{peso (gramas)}^{2/3} \times 10,1 \times 10^{-4}$, em m^2 . A partir dos valores hemodinâmicos, hemogasométricos e de hemoglobina, foram calculados os seguintes parâmetros de acordo com fórmulas descritas na literatura (Lake, 2004):

- Índice cardíaco (IC) = $DC \times SC^{-1}$, em $L/\text{min}/m^2$;
- Índice sistólico (IS) = $IC \times 1000 \times FC^{-1}$, em $mL/\text{bat}/m^2$;
- Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) = $(PAM-PVC) \times 79,9 \times IC^{-1}$, em $\text{dinas} \times \text{seg}/\text{cm}^5/m^2$;
- Índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) = $(PAP-POAP) \times 79,9 \times IC^{-1}$, em $\text{dinas} \times \text{seg}/\text{cm}^5/m^2$;

- Conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) = $(\text{Hb art} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)$, em mL/dL;
- Índice de transporte de oxigênio (IDO_2) = $\text{CaO}_2 \times \text{IC} \times 10^{-1}$, em dL/min/m²;

Análise das Amostras de Sangue

As amostras de sangue arterial destinadas à avaliação hemogasométrica foram colhidas em seringas heparinizadas e analisadas imediatamente, sendo a temperatura corrigida de acordo com a temperatura do sangue na artéria pulmonar no momento da colheita.

Para mensuração das concentrações plasmáticas de hemoglobina¹³ e proteínas totais bem como para a determinação do hematócrito, as amostras de sangue arterial foram acondicionadas em tubos contendo anticoagulante EDTA, armazenadas sob refrigeração e analisadas após um período não superior a 8 horas.

As amostras de sangue arterial destinadas à dosagem de arginina vasopressina no plasma foram colhidas em seringas refrigeradas e transferidas para tubos refrigerados contendo heparina. A seguir as amostras foram centrifugadas¹⁴ a 2000 rpm por 15 minutos em centrífuga refrigerada a 4 °C. Depois da centrifugação, amostras de 1 a 2 mL de plasma foram acondicionadas em eppendorfs e armazenadas a uma temperatura de -70 °C. A concentração plasmática de vasopressina foi mensurada pelo método de radioimunoensaio específico após a prévia extração do plasma utilizando acetona e éter do petróleo (Glick & Kagan, 1979). Essa técnica permite taxas de recuperação superiores a 89%. A sensibilidade do método varia de 0,15 a 125,0 pg/mL e os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaios são de 7,7% e 11,9%, respectivamente (Giusti-Paiva et al., 2007).

Monitoração das Variáveis Estudadas

As variáveis cardiorrespiratórias e a colheita de amostras de sangue para as análises descritas acima foram realizadas em 6 tempos (momentos). Em todos os momentos, a ET_{ISO} foi ajustada para manter concentrações equipotentes (1,3 CAM) de acordo com os valores individuais de CAM obtidos antes (CAM_{ISO} basal) ou durante cada taxa de infusão de remifentanil em estudo preliminar (Capítulo 1). O primeiro tempo de avaliação (basal) foi realizado aproximadamente 60 minutos após o final da instrumentação. O momento basal

¹³ Hemoglobímetro HB 520 – CELM, Barueri, SP, Brasil

¹⁴ Centrífuga 5804 R, Eppendorf, Hamburg, German

ocorreu aos 145±11 e 149±8 minutos de anestesia nos tratamentos controle e REM, respectivamente. Após a mensuração dos valores basais, a infusão de salina (controle) ou remifentanil (REM) foi iniciada, sendo as variáveis cardiorrespiratórias e a colheita de amostras de sangue novamente realizadas decorridos 60 minutos de cada taxa de infusão, originando aos seguintes tempos de avaliação:

- T1: 60 minutos após o início da infusão de salina (0,18 mL/kg/h) ou remifentanil (0,15 µg/kg/min);
- T2: 60 minutos após o início da infusão de salina (0,36 mL/kg/h) ou remifentanil (0,30 µg/kg/min);
- T3: 60 minutos após o início da infusão de salina (0,72 mL/kg/h) ou remifentanil (0,60 µg/kg/min);
- T4: 60 minutos após o início da infusão de salina (1,08 mL/kg/h) ou remifentanil (0,90 µg/kg/min).

Com a conclusão da mensuração das variáveis em T4, as infusões de remifentanil ou salina foram interrompidas. O último tempo de avaliação (final) ocorreu 60 minutos após a interrupção dos tratamentos, com a ET_{ISO} novamente reequilibrada para valores correspondentes a 1,3 CAM, com base nos valores de CAM_{ISO} basal determinados no estudo anterior (Capítulo 1),

Subseqüentemente às mensurações no momento final, os cães receberam a administração de dose única de meloxicam¹⁵ (0,3 mg/kg, IV) e ceftiofur¹⁶ (2 mg/kg, SC) e a vaporização de isoflurano foi interrompida. Para se evitar a ocorrência de hematomas no local de inserção do cateter introdutor, foram feitas compressas de gelo e uma bandagem compressiva ao redor do pescoço.

Características da Manutenção e Recuperação da Anestesia

Com base no momento da indução da anestesia, foram registrados os tempos reais onde foram realizadas as 6 avaliações paramétricas (basal, T1, T2, T3, T4 e final), o tempo total de anestesia (tempo decorrido do início ao término da vaporização de isoflurano), a dose total cumulativa de remifentanil e o volume total de fluidos (solução de Ringer com lactato, glicose 5% e infusão de remifentanil/salina) recebidos por cada animal.

¹⁵ Bioflac, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

¹⁶ Topcef, Eurofarma Laboratórios Ltda, São Paulo, SP, Brasil

Durante a recuperação da anestesia, foram avaliados o tempo de extubação e os tempos decorridos para cada animal assumir o decúbito esternal e a posição quadrupedal. Os tempos acima mencionados foram determinados pelo tempo transcorrido entre o momento de interrupção da administração de isoflurano até a observação de um dos eventos supracitados.

Análise Estatística

Para a análise dos dados utilizou-se o software Graphpad Prism versão 4.00¹⁷ (2003) para o sistema operacional Windows.

Os valores das variáveis mensuradas e calculadas foram comparados entre os tratamentos, em cada tempo de avaliação. Dentro de cada tratamento, as diferenças nas variáveis ao longo do tempo foram comparadas em relação aos valores basais. A Análise de Variância (ANOVA) Bifatorial para amostras repetidas foi utilizada para comparar diferenças entre os tratamentos. Quando uma diferença foi detectada, a correção de Bonferroni para comparações múltiplas foi utilizada para determinar em quais momentos os tratamentos diferiram. Diferenças entre os valores basais e os valores obtidos em T1, T2, T3, T4 e o momento final foram analisadas por meio da ANOVA para amostras repetidas seguida pelo teste de Dunnett. Os tempos de anestesia, extubação, esternal, posição quadrupedal e volume de fluidos foram comparados entre os tratamentos por meio de testes t pareados.

A análise de regressão linear foi utilizada para verificar a existência de uma possível correlação entre as concentrações plasmáticas de arginina vasopressina e a resistência vascular sistêmica. O mesmo procedimento foi realizado para estabelecer a correlação entre a concentração expirada de isoflurano (ET_{ISO}) e a resistência vascular sistêmica.

As variáveis são apresentadas como média \pm desvio padrão (DP). Para todas as análises, as diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

¹⁷ Graphpad Prism 4.00 for Windows, Graphpad Software, Inc, San Diego, CA, USA.

RESULTADOS

Os valores de CAM_{ISO} observados no estudo preliminar para cada animal (Capítulo 1) e os respectivos valores de ET_{ISO} correspondentes a 1,3 CAM empregados na presente etapa do estudo são apresentados na tabela 6.

Devido à possível ocorrência de alterações temporais nas variáveis estudadas, compararam-se os tempos reais em que as mesmas foram mensuradas, tomando-se como tempo inicial (0 minuto) o momento da indução da anestesia com isoflurano (tabela 7). Não houve diferença nos tempos de mensuração do momento basal para os tratamentos REM e controle. Os tempos de avaliação das quatro taxas de infusão de remifentanil (0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ou de solução de NaCl 0,9%, correspondentes a T1, T2, T3 e T4, também não diferiram entre si (tabela 7). O último momento de avaliação (final) das variáveis estudadas foi realizado aos 458 ± 15 minutos no tratamento controle e aos 490 ± 17 minutos no tratamento REM, sendo significativamente mais elevado no tratamento REM em relação ao controle (tabela 7).

Também não houve diferença significativa entre os tratamentos no período de anestesia e no volume de fluidos administrados. Apesar da administração de uma dose cumulativa de remifentanil de $133,2 \pm 4,9$ $\mu\text{g}/\text{kg}$ no tratamento REM, os tempos de extubação, bem como os tempos decorridos para que os animais assumissem o decúbito esternal e a posição quadrupedal não diferiam entre os tratamentos (tabela 8).

Os valores basais de todas as variáveis não diferiram significativamente nos animais tratados com remifentanil (REM) ou NaCl 0,9% (controle). No tratamento controle, houve elevação significativa no débito cardíaco em T3, T4 e no momento final em relação ao valor basal. Nos animais controle, a elevação nos valores médios do DC variou de 8 a 20%, sendo máxima em T4. O índice cardíaco também se elevou ao longo do tempo. Porém, a diferença foi significativa somente em T4 e no momento final. O volume e o índice sistólicos apresentaram comportamento similar, apresentando elevação significativa em T3, T4 e no momento final em relação aos valores basais. Os valores de FC não se alteraram significativamente ao longo do tempo no tratamento controle. A administração de todas as taxas de infusão de remifentanil resultou em diminuição da FC. O débito e o índice cardíacos diminuíram em relação ao valor basal após as taxas de 0,15; 0,30 e 0,60, mas não após a maior taxa de infusão de remifentanil. Os valores de FC, DC e IC foram significativamente menores durante todas as taxas de infusão de remifentanil em relação ao tratamento controle. A administração do remifentanil na dose de 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ resultou em elevação no VS e IS

em relação ao valor basal, sendo os valores dessas variáveis significativamente maiores no tratamento REM do que no controle (tabela 9, figura 9).

Após a interrupção na infusão do remifentanil, os valores de FC, DC e IC foram significativamente mais elevados no tratamento REM em relação aos valores basais dessas variáveis e em relação ao tratamento controle. Porém, os valores do VS e IS não diferiram entre os tratamentos no momento final (tabela 9, figura 9).

Durante a administração de salina (controle), a pressão arterial sistólica apresentou valor mais elevado em T4 e no momento final em relação ao valor basal. No entanto, os valores de PAM, PAD e PVC não diferiram significativamente ao longo do tempo no tratamento controle. Houve elevação nos valores de PAS em relação ao valor basal durante todas as taxas de infusão de remifentanil. Quando comparados aos valores no tratamento controle, os valores de PAS no tratamento REM também foram significativamente mais elevados em todas as taxas de infusão. Após a maior taxa de infusão ($0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), o valor de PAM foi mais elevado no tratamento REM em relação ao valor basal e em relação ao tratamento controle. Depois de interrompida a administração do remifentanil, a pressão arterial sistólica e a pressão arterial média retornaram aos valores basais, não diferindo significativamente em relação ao tratamento controle. Os valores de PAD não diferiram significativamente dentro do tratamento REM nem entre os tratamentos REM e controle. A pressão venosa central assumiu um comportamento idêntico à pressão arterial sistólica, se elevando significativamente com as quatro taxas de infusão de remifentanil e retornando ao valor basal no momento final (tabela 10, figura 10).

Os valores de RVS e IRVS foram significativamente menores em T4 e no momento final em comparação ao momento basal no tratamento controle. No tratamento remifentanil, a resistência e o índice de resistência vascular sistêmica se elevaram significativamente com todas as taxas de infusão de remifentanil quando comparados aos valores basais. Os valores de RVS e IRVS após as quatro taxas de infusão de remifentanil também foram significativamente mais elevados do que os valores obtidos em tempos similares no tratamento controle. No momento final, os valores de RVS e IRVS no tratamento REM não diferiram dos valores basais e tampouco diferiram dos valores no tratamento controle no mesmo momento (tabela 10, figura 10).

Tabela 6: Concentrações expiradas de isoflurano equivalentes a 1,0 CAM, determinadas em seis cães (Capítulo 1) e concentrações expiradas de isoflurano equivalentes a 1,3 CAM em seis cães antes (Basal), durante a administração de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 µg/kg/min e após a interrupção na infusão de remifentanil (Final). Nos animais do tratamento controle, a ET_{ISO} foi mantida em 1,3 vezes a CAM_{ISO} Basal.

Animal	Remifentanil (µg/kg/min)					Final
	Basal	0,15	0,30	0,60	0,90	
	1,0 CAM					
1	1,35	0,85	0,45	0,45	0,35	1,35
2	1,45	0,75	0,55	0,45	0,45	1,45
3	1,25	0,65	0,55	0,35	0,25	1,25
4	1,75	0,85	0,65	0,55	0,55	1,75
5	1,25	0,65	0,45	0,35	0,25	1,25
6	1,25	0,95	0,75	0,65	0,55	1,25
	1,3 CAM					
1	1,76	1,11	0,59	0,59	0,46	1,76
2	1,89	0,98	0,72	0,59	0,59	1,89
3	1,63	0,85	0,72	0,46	0,33	1,63
4	2,28	1,11	0,85	0,72	0,72	2,28
5	1,63	0,85	0,59	0,46	0,33	1,63
6	1,63	1,24	0,98	0,85	0,72	1,63

Tabela 7: Tempos reais de avaliação (minutos de anestesia) observados antes (Basal), durante a administração de salina (controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 µg/kg/min e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

		Tempos de Avaliação / Taxa de Infusão de Remifentanil (µg/kg/min)					
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final
Tempos Reais de Avaliação (min)	Controle	145±11	209±14	270±13	334±13	395±14	458±15
	REM	149±8	218±10	282±11	348±12	418±17	490±17†

Valores apresentados como média±DP.

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P < 0,05$).

Tabela 8: Duração da anestesia, volume total de fluidos, dose cumulativa de remifentanil e tempos decorridos até a extubação, posição esternal e posição quadrupedal em seis cães anestesiados com salina e isoflurano (controle) ou com remifentanil e isoflurano (REM).

	Duração da Anestesia (horas)	Volume de Fluidos (mL/kg/h)	Dose Cumulativa de Remifentanil (µg/kg)	Extubação (min)	Esternal (min)	Quadrupedal (min)
Controle	8,7±0,2	3,6±0,2	---	9,5±4,0	17,2±7,6	26,3±9,6
REM	9,0±0,4	3,7±0,5	133,2±4,9	10,2±3,0	16,7±6,4	24,5±3,5

Valores apresentados como média±DP.

Tabela 9: Valores médios±DP da frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (IC), volume sistólico (VS) e índice sistólico (IS) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

		Tempos de Avaliação / Taxa de Infusão de Remifentanil						
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final	
FC (bpm)	Controle	98±15	98±14	94±13	95±12	97±14	93±12	
	REM	98±13	55±11*†	46±10*†	43±8*†	47±11*†	122±22*†	
DC (L/min)	Controle	2,36±0,59	2,44±0,52	2,48±0,53	2,56±0,50*	2,84±0,59*	2,72±0,78*	
	REM	2,37±0,69	1,61±0,20*†	1,44±0,21*†	1,36±0,27*†	1,76±0,55†	3,66±0,59*†	
IC (L/min/m²)	Controle	2,56±0,63	2,64±0,53	2,71±0,61	2,79±0,57	3,11±0,75*	2,97±0,64*	
	REM	2,58±0,80	1,77±0,30*†	1,59±0,34*†	1,49±0,41*†	1,93±0,65†	4,03±1,01*†	
VS (mL/bat)	Controle	24±5	25±4	27±5	27±4*	30±4*	29±5*	
	REM	25±7	30±3	32±4	32±5	38±8*†	31±5	
IS (mL/bat/m²)	Controle	26±6	27±5	29±6	30±5*	32±5*	32±6*	
	REM	27±7	33±5	35±6	35±6	41±9*†	34±7	

*: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P<0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P<0,05$).

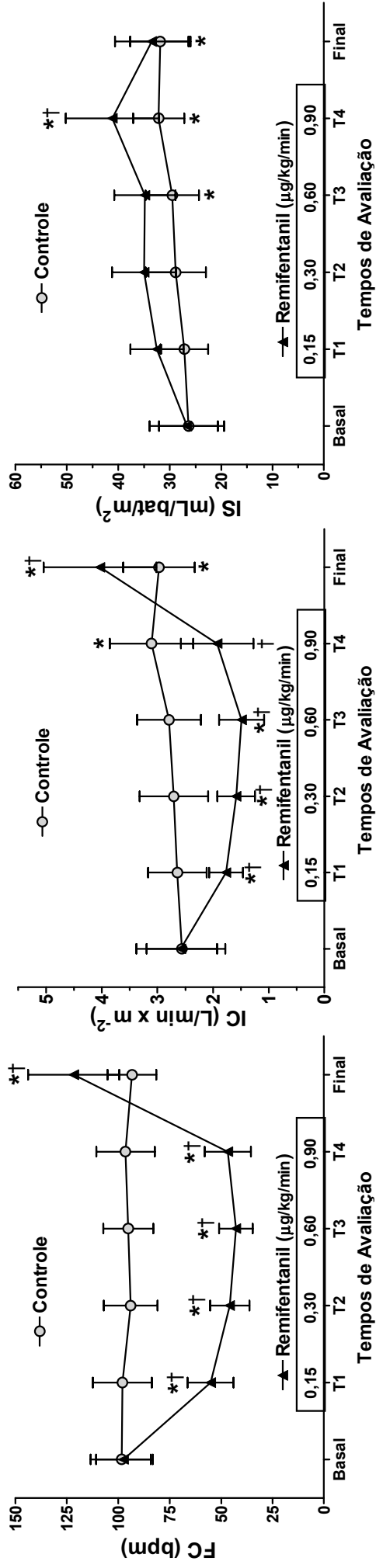


Figura 9: Valores médios±DP da frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC) e índice sistólico (IS) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

*: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P < 0,05$).

Tabela 10: Valores médios±DP das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD), pressão venosa central (PVC), resistência vascular sistêmica (RVS) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

		Tempos de Avaliação / Taxa de Infusão de Remifentanil							
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final		
PAS (mm Hg)	Controle	107±15	111±14	114±18	114±16	116±16*	118±15*		
	REM	110±16	130±10**†	142±11**†	155±14**†	165±17**†	110±16		
PAM (mm Hg)	Controle	71±8	73±9	74±11	73±10	75±9	75±10		
	REM	72±11	73±11	75±9	79±7	82±10**†	74±12		
PAS (mm Hg)	Controle	59±6	59±7	59±8	58±8	60±8	60±8		
	REM	59±8	56±9	57±9	58±7	60±9	60±12		
PVC (mm Hg)	Controle	4±1	4±1	4±1	4±1	5±1	4±1		
	REM	4±1	8±1**†	9±1**†	10±2**†	10±1**†	4±1		
RVS (dinas.sec/cm ⁵)	Controle	2329±286	2292±221	2255±204	2178±204	1998±220*	2111±188*		
	REM	2372±365	3228±293**†	3725±696**†	4180±984**†	3458±866**†	1571±288		
IRVS (dinas.sec/cm ⁵ /m ²)	Controle	2552±477	2507±385	2467±345	2381±338	2172±231*	2298±224*		
	REM	2587±468	3510±301**†	4024±550**†	4541±1088**†	3752±904**†	1701±285		

*: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P<0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P<0,05$).

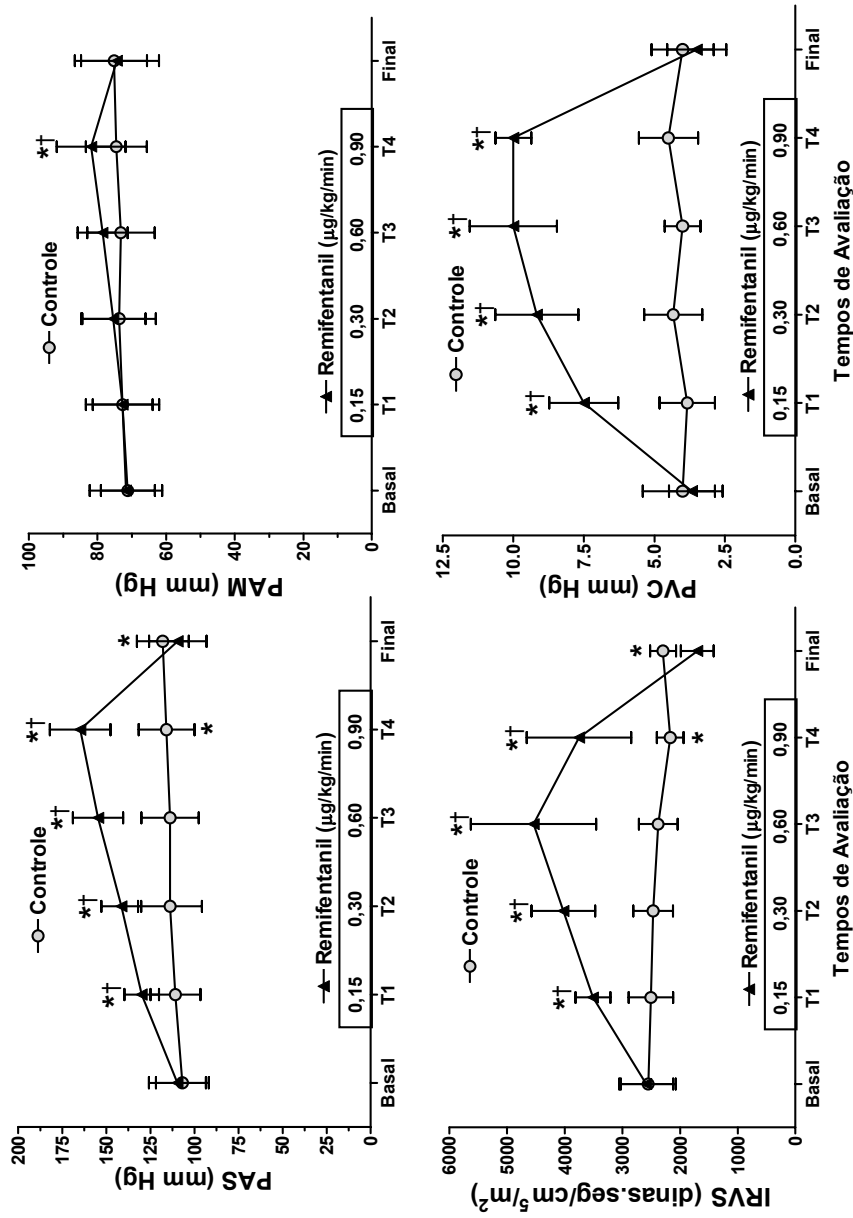


Figura 10: Valores médios±DP das pressões arteriais sistólica e média (PAS, PAM), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) e pressão venosa central (PVC) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM). *: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P<0,05$); †: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P<0,05$).

Tabela 11: Valores médios±DP da pressão média da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), resistência vascular pulmonar (RVP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

	Tempos de Avaliação / Taxa de Infusão de Remifentanil						
	Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final	
PAP (mm Hg)							
Controle	13±1	13±1	13±2	13±2	13±2	13±2	13±2
REM	13±2	14±2	15±2	16±2**†	17±2**†	15±2	15±2
POAP (mm Hg)							
Controle	6±2	6±1	6±1	6±1	6±1	6±2	6±2
REM	6±1	8±1	10±2**†	11±2**†	11±2**†	6±2	6±2
RVP (dinas.sec/cm⁵)							
Controle	246±43	229±46	238±53	209±56*	208±57*	207±60*	207±60*
REM	243±72	286±69	270±100	280±109	260±92	189±58	189±58
IRVP (dinas.sec/cm⁵/m²)							
Controle	267±46	250±55	260±62	228±63*	227±63*	226±66*	226±66*
REM	264±78	310±73	296±112	306±123	286±106	205±60	205±60

*: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P < 0,05$).

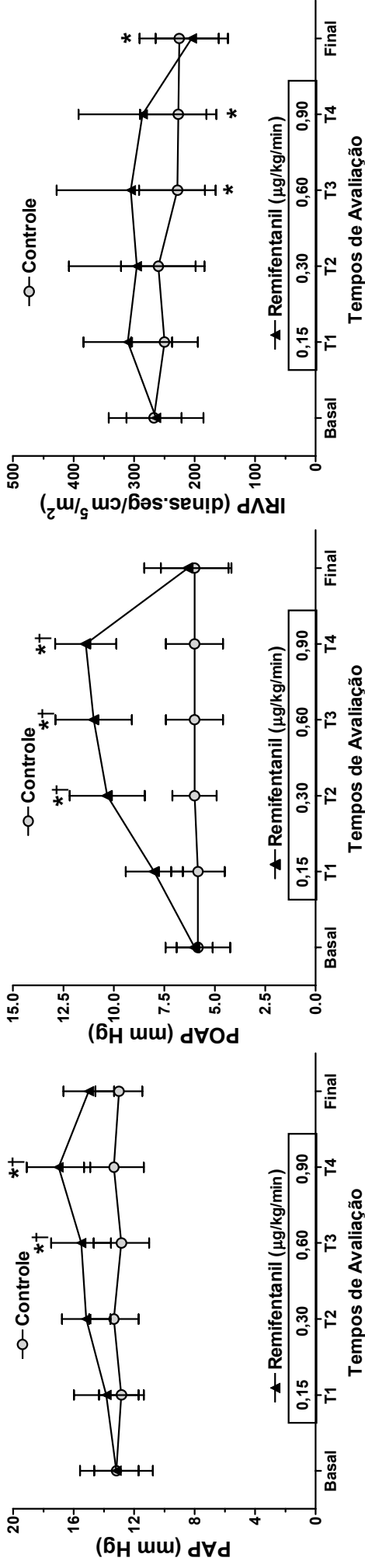


Figura 11: Valores médios±DP da pressão média da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

*: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P < 0,05$).

Embora os valores de PAP e POAP não tenham se alterado significativamente ao longo do tempo no tratamento controle, a resistência vascular pulmonar e o índice de resistência vascular pulmonar diminuíram em T3, T4 e no momento final em relação ao valor basal. As duas maiores taxas de infusão de remifentanil (0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) resultaram em elevação significativa nos valores de PAP em relação ao valor basal e em relação aos valores observados em tempos similares no tratamento controle. Comportamento semelhante pôde ser observado nos valores de POAP. No entanto, os valores de POAP foram significativamente mais elevados não só nas duas maiores taxas de infusão, mas também na taxa de 0,30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Os valores de RVP e IRVP não difeririam significativamente dentro do tratamento REM nem quando comparados aos valores no tratamento controle (Tabela 11, figura 11).

No tratamento controle, houve diminuição significativa no hematócrito, na concentração de hemoglobina e no conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) em relação aos valores basais em T3, T4 e no momento final. O transporte (DO_2) e o índice de transporte de oxigênio (IDO_2) aumentaram em T4. A concentração sérica de proteínas (PT) encontrou-se mais baixa em relação ao valor basal em T1, T2, T3, T4 e no momento final. Ao contrário do que ocorreu no tratamento controle, a administração do remifentanil nas doses de 0,30; 0,60 e 0,90 resultou em aumento no hematócrito, na concentração de hemoglobina e no conteúdo arterial de oxigênio em relação aos valores basais. Os valores dessas variáveis também foram significativamente mais elevados com o tratamento REM durante todas as taxas de infusão, com exceção da dose mais baixa (0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), em relação ao tratamento controle. Os valores de DO_2 e IDO_2 foram mais baixos no tratamento REM em relação ao controle nas taxas de 0,15; 0,30 e 0,60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Após a interrupção da infusão de remifentanil, o DO_2 e o IDO_2 se elevaram para valores significativamente mais elevados do que os valores basais e significativamente maiores do que os valores dessas variáveis no tratamento controle. No tratamento REM, houve diminuição nos valores de proteínas totais (PT) em relação ao valor basal após as duas maiores taxas de infusão de remifentanil e no momento final. No entanto, em nenhum dos momentos estudados houve diferença significativa entre os tratamentos nos valores de PT (tabela 12, figura 12).

No tratamento REM houve diminuição significativa do pH arterial e dos valores de íon bicarbonato durante as duas maiores taxas de infusão de remifentanil, quando comparados aos valores basais e quando comparados ao tratamento controle nas mesmas taxas de infusão. No entanto, mesmo havendo diferenças entre os tratamentos, os valores de

pH e íon bicarbonato permaneceram dentro de limites fisiológicos para o cão durante todo o estudo. Após o término da infusão de remifentanil, os valores de pH e íon bicarbonato retornaram aos valores basais (tabela 13).

Não foram observadas diferenças significativas ao longo do tempo na temperatura do sangue na artéria pulmonar, f e nas variáveis hemogasométricas no tratamento controle. Também não houve diferença significativa ao longo do tempo no tratamento REM nem entre os tratamentos nos valores de f , PaCO_2 , PaO_2 e temperatura do sangue (tabela 13).

A administração do remifentanil nas doses de 0,30 e 0,60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ resultou em elevação significativa na concentração plasmática de arginina vasopressina em relação ao valor basal. O inverso ocorreu no tratamento controle, havendo diminuição na concentração de AVP ao longo do tempo (a partir de T3). Quando comparados ao controle, os valores de AVP foram significativamente maiores no tratamento REM durante as três maiores taxas de infusão (0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (tabela 14, figura 13).

A análise de regressão linear demonstrou uma correlação positiva ($r = 0,80$) entre o logaritmo das concentrações de AVP e a resistência vascular sistêmica. O coeficiente de determinação (R^2) foi de 0,65. Uma correlação negativa ($r = -0,72$) foi observada entre a ET_{ISO} e a resistência vascular sistêmica. O valor de R^2 para essa análise foi de 0,52.(figura 14).

Tabela 12: Valores médios±DP da concentração plasmática de hemoglobina (Hb), conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂), transporte de oxigênio (DO₂), índice de transporte de oxigênio (IDO₂), hematócrito e concentração plasmática de proteínas (PT) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

		Tempos de Avaliação / Taxa de Infusão de Remifentanil							Final
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90			
Hb (g/dL)	Controle	12,7±0,7	12,6±0,9	12,2±0,7	11,9±0,9*	11,8±0,7*	11,8±0,8*		
	REM	12,1±0,9	13,0±1,9	14,7±2,4*†	15,7±1,8*†	15,5±2,3*†	12,8±1,3		
CaO ₂ (mL/dL)	Controle	18,5±1,0	18,4±1,3	17,9±1,1	17,5±1,2*	17,3±1,0*	17,4±1,2*		
	REM	17,7±1,2	18,9±2,5	21,2±3,3*†	22,6±2,4*†	22,4±3,0*†	18,6±1,7		
DO ₂ (dL/min)	Controle	4,37±1,14	4,53±1,20	4,46±1,12	4,49±1,03	4,93±1,19*	4,75±1,02		
	REM	4,24±1,47	3,05±0,58†	3,01±0,29†	3,02±0,37†	3,91±1,36	6,79±1,19*†		
IDO ₂ (dL/min/m ²)	Controle	4,75±1,24	4,90±1,23	4,86±1,28	4,90±1,24	5,41±1,52*	5,20±1,30		
	REM	4,62±1,67	3,32±0,66†	3,28±0,33†	3,29±0,51†	4,26±1,48	7,46±1,78*†		
Hematócrito (%)	Controle	36±2	35±2	35±2	35±2*	34±2*	34±2*		
	REM	36±3	38±5	42±7*†	47±6*†	46±7*†	39±5		
PT (g/dL)	Controle	5,6±0,4	5,4±0,4*	5,3±0,4*	5,2±0,4*	5,1±0,4*	5,1±0,4*		
	REM	5,7±0,5	5,5±0,5	5,5±0,4	5,3±0,5*	5,3±0,6*	5,2±0,6*		

*: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P<0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P<0,05$).

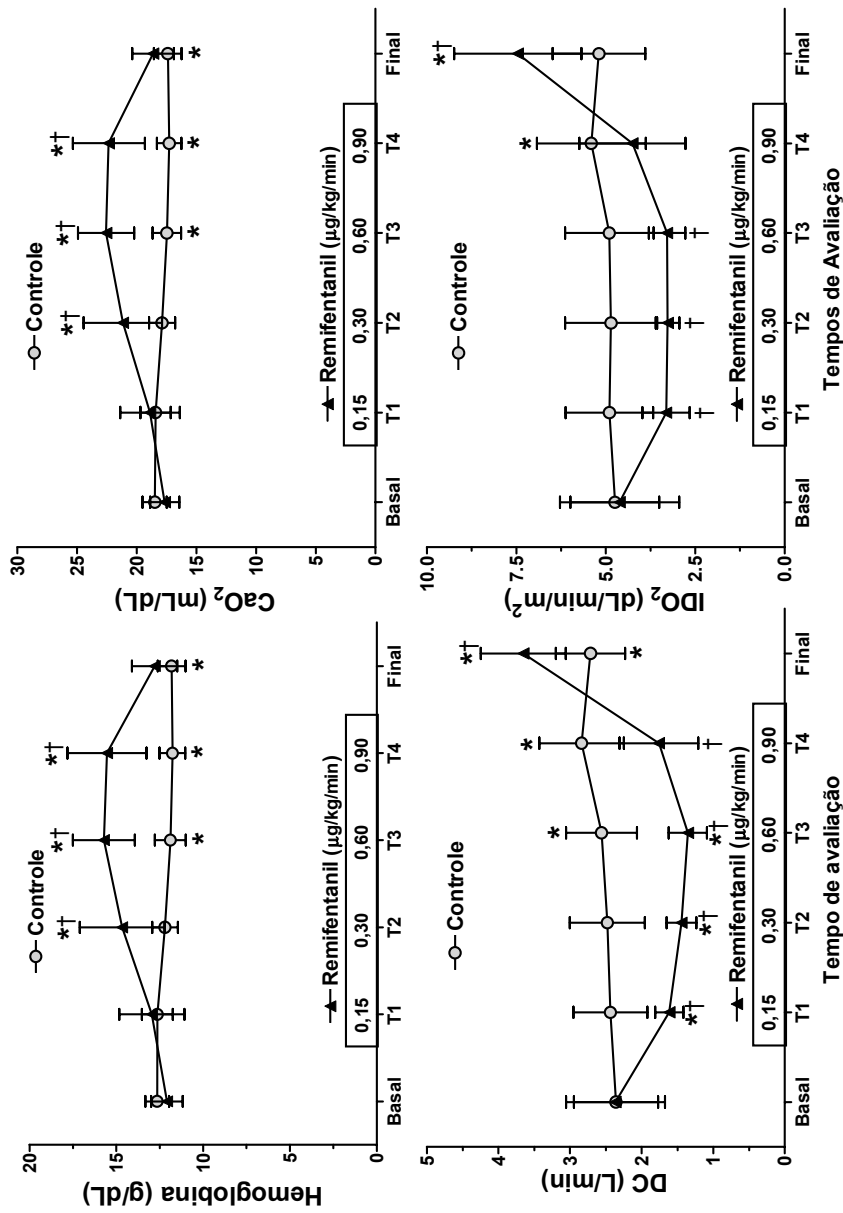


Figura 12: Valores médios±DP da concentração plasmática de hemoglobina (Hb), conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂), débito cardíaco (DC) e índice de transporte de oxigênio (IDO₂) observados antes (Basal) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil (REM) em concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM). *: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P<0,05$); †: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P<0,05$).

Tabela 13: Valores médios±DP da frequência respiratória (f), pH arterial, pressões parciais de dióxido de carbono (PaCO_2) e oxigênio (PaO_2) no sangue arterial, íon bicarbonato (HCO_3^-) e temperatura do sangue na artéria pulmonar observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

		Tempos de Avaliação / Taxa de Infusão de Remifentanil							
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final		
f (mpm)	Controle	14±4	12±2	12±2	12±2	11±3	12±1		
	REM	12±2	14±1	14±1	13±1	14±1	15±5		
pH	Controle	7,39±0,03	7,41±0,01	7,40±0,02	7,41±0,01	7,40±0,02	7,41±0,02		
	REM	7,41±0,02	7,38±0,02	7,37±0,03	7,35±0,02*†	7,36±0,04*†	7,42±0,05		
PaCO_2 (mm Hg)	Controle	38,7±1,5	37,9±2,3	38,9±4,1	37,3±3,2	38,0±3,3	38,3±2,0		
	REM	36,9±3,2	40,7±3,2	38,2±4,5	37,6±3,5	37,4±4,7	35,1±4,7		
PaO_2 (mm Hg)	Controle	509,6±46,7	493,9±45,0	499,2±54,8	506,8±45,6	496,5±37,9	512,7±37,5		
	REM	487,1±55,4	494,9±54,8	498,3±43,8	501,1±26,7	497,6±24,1	477,9±50,5		
HCO_3^- (mEq/L)	Controle	23,3±1,5	24,2±1,0	23,8±2,2	23,8±0,8	23,6±1,0	24,2±0,4		
	REM	23,5±1,2	23,4±0,9	22,1±2,5	21,0±1,2*†	21,3±1,4*†	23,2±2,0		
Temperatura (°C)	Controle	38,0±0,2	38,1±0,1	38,0±0,1	38,0±0,1	38,1±0,1	38,1±0,1		
	REM	38,1±0,1	38,1±0,1	38,1±0,1	38±0,2	38,0±0,1	38,0±0,1		

*: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P<0,05$)

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P<0,05$).

Tabela 14: Valores médios±DP da concentração plasmática de arginina vasopressina (AVP) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil (REM) em taxas de infusão crescentes (T1 a T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

		Tempos de Avaliação / Taxa de Infusão de Remifentanil					
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final
AVP (pg/mL)	Controle	4,0±2,9	2,8±2,3	2,2±1,0	1,6±0,8*	1,0±0,7*	1,2±0,8*
	REM	5,8±5,6	13,7±3,7	38,2±36,5*†	50,8±29,4*†	31,2±32,5†	2,5±1,0

*: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P<0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P<0,05$).

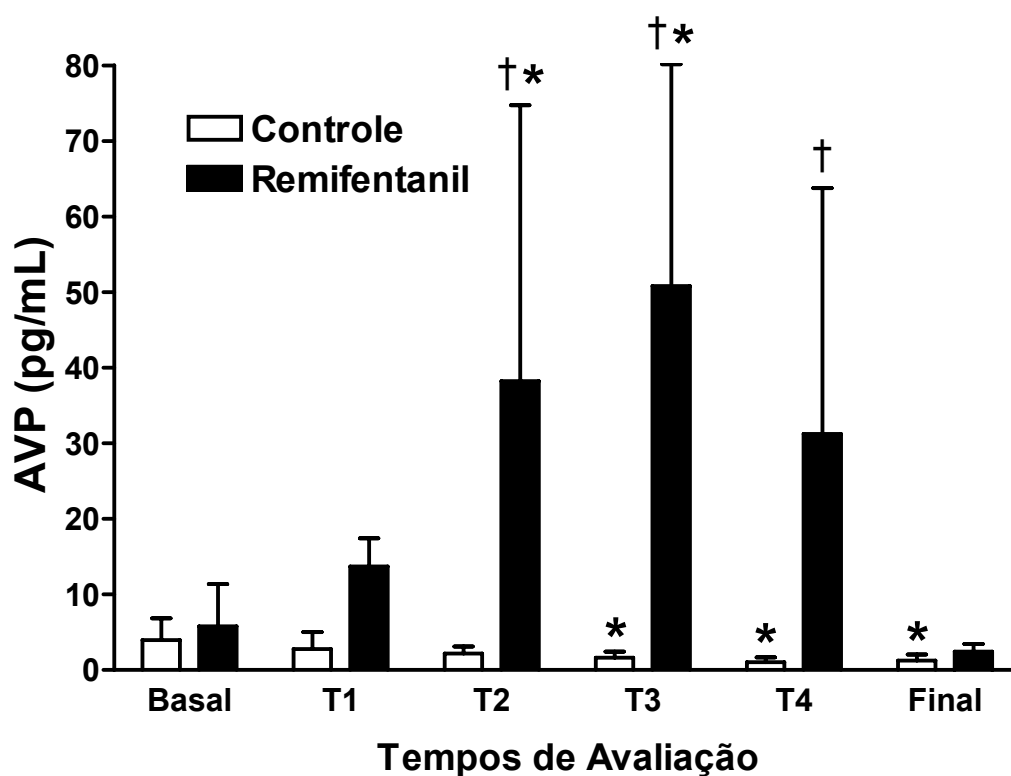


Figura 13: Valores médios e desvios-padrão da concentração plasmática de arginina vasopressina (AVP) observados antes (Basal), durante a administração de NaCl 0,9% (controle) ou de remifentanil em taxas de infusão crescentes (0,15 [T1]; 0,30 [T2]; 0,60 [T3] e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [T4]) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final) em seis cães anestesiados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM).

*: diferença significativa em relação ao valor basal (Teste de Dunnett, $P < 0,05$).

†: diferença significativa entre tratamentos (Correção de Bonferroni para comparações múltiplas, $P < 0,05$).

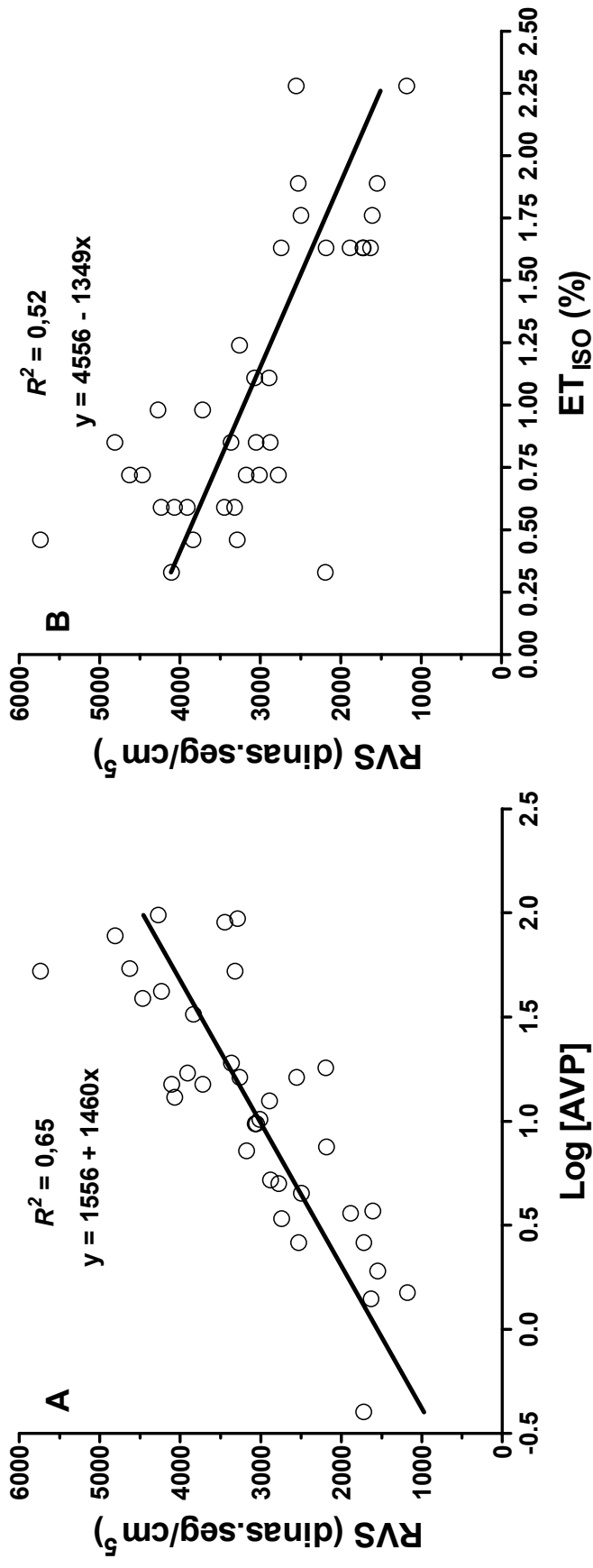


Figura 14: (A) Diagrama de dispersão entre o logaritmo da concentração plasmática de arginina vasopressina (AVP) e a resistência vascular sistêmica; (B) Diagrama de dispersão entre a concentração expirada de isoflurano (ET_{ISO}) e a resistência vascular sistêmica. Os pontos nos gráficos referem-se aos valores das variáveis mensuradas em cães (n=6) anestesiados com remifentanil e isoflurano em seis momentos distintos. Em cada diagrama, a equação da reta de regressão encontra-se descrita. R^2 = coeficiente de determinação.

DISCUSSÃO

A anestesia com doses elevadas de opióides derivados da fenilpiperidina, como o fentanil, vem sendo empregada em pacientes médicos submetidos à cirurgia cardíaca (Coda, 2004). Embora concentrações elevadas de opióides possam resultar em depressão miocárdica em preparações “in vitro”, essas concentrações não são atingidas na prática, e a anestesia com altas doses de opióides não é associada à depressão significativa do miocárdio (Coda, 2004). No entanto, pelo fato do nível de inconsciência produzido pelo uso exclusivo de doses elevadas de opióides ser incompleto ou, eventualmente, não ser capaz de bloquear totalmente a resposta simpática ao estímulo cirúrgico, pode ser necessária a suplementação da anestesia com hipnóticos como benzodiazepínicos, anestésicos gerais injetáveis e/ou inalatórios (Coda, 2004). Estudos de dose-resposta demonstram que os opióides agonistas μ totais, como o fentanil e o remifentanil, reduzem a CAM dos anestésicos halogenados em até 82-90% em pacientes humanos (McEwan et al., 1993; Lang et al., 1996) enquanto, em cães, a redução máxima da CAM dos agentes halogenados é de aproximadamente 65-70% (Murphy & Hug Jr, 1982a, b; Hall et al., 1987a, b; Michelsen et al., 1996). Esses relatos demonstram que, em pacientes humanos, o uso de doses elevadas de opióides torna possível reduzir a necessidade de anestésicos inalatórios a concentrações mínimas. Por outro lado, devido à menor eficácia hipnótica dos opióides em cães, mesmo com o uso de doses elevadas desses fármacos, há a necessidade de administração de concentrações relativamente maiores de agentes inalatórios em relação àquelas empregadas no homem para se obter um estado adequado de inconsciência. No presente estudo, o emprego de taxas de infusão crescentes de remifentanil foi associado à redução progressiva da ET_{ISO} de forma a manter concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM). Com o emprego desta técnica anestésica, observaram-se alterações hemodinâmicas caracterizadas por cronotropismo negativo, o qual resultou em redução do DC/IC e IDO_2 , bem como elevação do IRVS, da concentração de hemoglobina, do CaO_2 e da concentração plasmática de AVP. Apesar da administração do remifentanil causar redução do DC/IC, a PAM manteve-se estável, fato esse atribuído à elevação do IRVS.

Uma das principais vantagens de se associar opióides durante a anestesia inalatória reside no fato de que essa técnica permite a utilização de concentrações mais baixas dos agentes halogenados. Dessa forma, os efeitos dos anestésicos inalatórios sobre o DC e a pressão arterial são amenizados conseguindo-se, assim, maior estabilidade cardiovascular (Ilkiw et al., 1993). No presente estudo, a redução acentuada no requerimento de isoflurano (43 a 71%), em decorrência da administração do remifentanil, foi associada a valores de PAS

(todas as taxas de infusão do opióide) e PAM (0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) mais elevados do que no tratamento controle. No entanto, é provável que esse fato não tenha se traduzido em melhora na perfusão tecidual, uma vez que houve elevação do IRVS e redução do IC e IDO_2 durante a infusão do opióide. A elevação do IRVS pode ser atribuída, em parte, à diminuição na concentração expirada de isoflurano reduzindo, assim, o efeito vasodilatador causado pela anestesia com esse halogenado (Steffey & Howland, 1977; Mutoh et al., 1997; Bernard et al., 1990). Esse fato é sustentado pela correlação linear negativa entre a ET_{ISO} e a RVS ($r = -0,72$). No entanto, é improvável que a redução na ET_{ISO} tenha sido o único fator responsável pela elevação de aproximadamente 76% na RVS em relação aos valores basais. A vasoconstrição ocasionada pela liberação de vasopressina durante a administração do remifentanil parece ter sido o fator determinante na elevação da RVS, fato esse demonstrado pela existência de uma correlação fortemente positiva entre as concentrações plasmáticas de AVP e a RVS ($r = 0,80$). Em um estudo prévio, realizado em cães conscientes, ocorreu uma elevação de aproximadamente 20% na PAM em resposta à liberação de AVP induzida pela administração do opióide metadona (1 mg/kg, IV) (Hellebrekers et al., 1989). Nesse estudo, porém, a RVS não foi mensurada. Em outro estudo realizado em cães, a administração do remifentanil, na dose de 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, resultou em elevação de 100% na RVS durante a anestesia com propofol (Beier, 2007). Portanto, a elevação no IRVS observada no presente estudo parecem ter sido o resultado da diminuição na concentração do isoflurano, reduzindo seu efeito sobre a musculatura lisa vascular, associada ao efeito vasoconstritor mediado pela AVP.

Esses resultados contrastam com um estudo anterior no qual a administração de remifentanil, em doses variando de 0,11 a 7,52 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, resultou em diminuição na pressão arterial média em até 25% em cães (James et al., 1992). Nesse estudo, a redução da pressão arterial durante a infusão de remifentanil foi atribuída à diminuição no DC, uma vez que não houve alteração significativa na RVS. É possível que as discrepâncias observadas entre o presente estudo e o estudo realizado por James et al. (1992) se devam ao fato de que, no estudo anterior, os cães foram anestesiados com pentobarbital. O metohexital, um outro anestésico da classe dos barbitúricos, foi relatado como sendo capaz de inibir a liberação de AVP em resposta ao aumento da osmolalidade plasmática em cães (Kasner et al., 1995). Embora a concentração plasmática de AVP não tenha sido mensurada no estudo de James et al. (1992), pode-se sugerir que o pentobarbital, de forma semelhante ao metohexital, possa ter

inibido uma possível liberação de vasopressina durante a administração do remifentanil não havendo, assim, elevação na RVS.

Os efeitos do remifentanil sobre a RVS podem variar no homem. Em pacientes adultos, com doença coronariana, essa variável não se alterou com doses elevadas de remifentanil (2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ou se reduziu (-14%) ao se empregarem doses menores do opióide (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) associadas ao propofol (Kazmaier et al., 2000). Por outro lado, em pacientes pediátricos anestesiados com sevoflurano (1,0 CAM), a administração de remifentanil (0,25 a 0,50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) causou elevação pequena (mediana das porcentagens de elevação da RVS = 12 a 15%) porém significativa nessa variável (Chanavaz et al., 2005). Contrastando com os achados em pacientes médicos, é evidente que, em cães anestesiados com isoflurano, o remifentanil induz elevação de maior magnitude na resistência vascular total, com a taxa de 0,60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumentando o IRVS em 76% acima dos valores basais.

A administração de opióides agonistas μ totais como morfina, metadona, fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil resulta em redução significativa da FC (Arndt et al., 1986; Hellebrekers et al., 1989; James et al., 1992; Ilkiw et al., 1993; Michelsen et al., 1996; Muir et al., 2003; Polis et al., 2006). O efeito cronotrópico negativo causado pela administração de opióides agonistas de receptores μ parece ser mediado pela estimulação de núcleos vagais na medula e pelo bloqueio da atividade cronotrópica simpática (Reitan et al., 1978). A administração do remifentanil em cães anestesiados com pentobarbital ou enflurano, em doses variando de 0,055 a 7,52 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, resultou em diminuição de 35-40% na frequência cardíaca (James et al., 1992; Michelsen et al., 1996). No presente estudo, a redução máxima na frequência cardíaca (48-56%) ocorreu com as infusões de 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Assim como ocorre na CAM, parece existir um “teto” para o efeito cronotrópico negativo mediado pelo remifentanil, ou seja, incrementos na taxa de infusão a partir de um determinado limiar não causam reduções adicionais no cronotropismo cardíaco (Michelsen et al., 1996).

Após a interrupção na infusão do remifentanil, observou-se no presente estudo que a FC se elevou significativamente em relação ao momento basal (24%) e em relação ao tratamento controle (31%). Esses resultados contrastam com um estudo anterior, realizado em cães anestesiados com pentobarbital, no qual após o término na infusão do remifentanil, a frequência cardíaca retornou ao valor basal (James et al., 1992). O exato mecanismo que resultou na elevação da FC para valores acima dos valores basais é desconhecido. Uma possível explicação seria um efeito temporal, tendo em vista que em cães e equinos

anestesiados com halotano ou isoflurano, ocorre uma melhora na função hemodinâmica ao longo do tempo (Dunlop et al., 1987; Steffey et al. 1987; Yamanaka et al.; 2001). Contudo, essa hipótese pode ser descartada tendo em vista que no tratamento controle a FC não se alterou significativamente ao longo do tempo. Outra possível explicação para a elevação da FC ao término da infusão de remifentanil envolveria a participação de um mecanismo barorreflexo. Quando a concentração de isoflurano (1,3 CAM) durante a taxa máxima de infusão de remifentanil (ET_{ISO} : $0,52 \pm 0,18\%$ no momento T4) foi elevada para valores equipotentes (1,3 CAM) no momento final (ET_{ISO} : $1,80 \pm 0,26\%$), o IRVS se reduziu em 55% (de 3752 ± 904 em T4 para 1701 ± 285 dinas.seg/cm⁵/m² no momento final). Esta vasodilatação substancial foi provavelmente causada pela elevação da concentração de isoflurano, um fármaco cuja ação hipotensora está relacionada a redução do tônus vascular periférico (Steffey & Howland, 1977; Bernard et al., 1990; Pagel et al., 1991; Mutoh et al., 1997). Além desse fato, é aparente que a redução na concentração plasmática do vasoconstritor endógeno AVP também contribuiu para a redução do IRVS no momento final. Como o isoflurano preserva a resposta dos barorreceptores à diminuição na pressão arterial em concentrações de até 2,0 CAM (Kotrly et al., 1984; Mutoh et al., 1997), é possível que a vasodilatação associada à elevação da concentração de isoflurano no momento final tenha causado uma elevação reflexa na FC, que nas condições desse estudo foi capaz de prevenir uma redução substancial da pressão arterial uma vez que o aumento no cronotropismo cardíaco foi associado à elevação concomitante do DC/IC.

A administração do remifentanil, em todas as doses utilizadas no presente estudo, resultou em diminuição no DC/IC (-25 a -42% em relação ao valor basal para o IC). Diversos fatores podem ter contribuído para esse efeito. O DC/IC é o resultado da pré-carga, pós-carga, do estado contrátil do miocárdio (fatores determinantes do volume sistólico) e da frequência cardíaca. O cronotropismo cardíaco assume importância maior na modulação da função cardíaca durante elevações (taquicardia) e reduções acentuadas (bradicardia), situações nas quais pode haver o comprometimento do DC/IC (Warner & Toronto, 1960; Miller et al., 1962). No presente estudo, tendo em vista que a administração do remifentanil resultou em redução acentuada da FC (-44 a -56% em relação ao valor basal) durante todas as taxas de infusão e elevação no VS/IS durante a infusão de $0,90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (+52% para o IS), é provável que o efeito cronotrópico negativo induzido pelo opióide tenha contribuído para a diminuição no DC/IC. Essa hipótese é sustentada pelo fato de que em cães anestesiados com

fentanil e enflurano, o IC foi significativamente mais elevado quando a bradicardia causada pelo fentanil foi prevenida pela administração da atropina (Ilkiw et al., 1993).

A pré-carga, pós-carga e contratilidade miocárdica são fatores determinantes da função sistólica ventricular (Lawson & Johnson, 2004). Durante a infusão de remifentanil, houve elevação dos índices de pré-carga da circulação sistêmica (PVC) e da circulação pulmonar (POAP), fator que provavelmente contribuiu para a elevação no VS/IS observado com a dose mais elevada de remifentanil (0,90 µg/kg/min). Por outro lado, a elevação da pós-carga durante a anestesia com isoflurano e remifentanil, sugerida pelo aumento de até 76% no IRVS em relação aos valores basais no presente estudo, poderia resultar em impacto negativo sobre o VS/IS e conseqüentemente, sobre o DC/IC (Schwinn et al., 1989; Lawson & Johnson, 2004). No entanto, o efeito negativo do aumento da pós-carga sobre a função cardíaca (VS/IS e DC/IC) é mais relevante em pacientes com doença cardíaca prévia ou sob efeito de anestésicos depressores do miocárdio, uma vez que o miocárdio de um coração insuficiente é mais sensível a elevações nessa variável que o miocárdio de um coração normal (Schwinn et al., 1989; Lawson & Johnson, 2004). Outro fator a ser considerado, ao se analisarem as possíveis causas para a redução do DC/IC pelo remifentanil, seria a redução da força contrátil do miocárdio. Em um estudo prévio, o remifentanil reduziu a taxa máxima de elevação da pressão ventricular esquerda ($+dP/dt$), sugerindo que o opióide causou inibição da contratilidade miocárdica (James et al., 1992). No entanto, as conclusões desses resultados podem ser limitadas pelo fato de que diminuições na $+dP/dt$ também são induzidas por reduções na pré-carga e/ou no cronotropismo cardíaco (escada de “Bowditch”) e vice-versa, sem que haja alteração no estado contrátil do miocárdio (Blinks & Koch-Weser, 1961; Wallace et al., 1963). De fato, estudos “in vitro”, realizados em tecido miocárdico colhido de corações insuficientes explantados, demonstraram que o remifentanil, mesmo em concentrações acima das detectáveis clinicamente, não possui ação depressora direta sobre o miocárdio (Ogletree et al., 2006). Também é improvável que o isoflurano tenha deprimido significativamente a contratilidade cardíaca, uma vez que concentrações expiradas reduzidas desse agente foram empregadas (-43 a -71%) durante a infusão de remifentanil. Portanto, dentre os fatores que poderiam estar implicados na redução do IC associada ao uso do remifentanil, a diminuição na frequência cardíaca foi provavelmente a causa principal.

Ao se interromper a administração do remifentanil, o valor do DC/IC foi significativamente mais elevado em relação ao valor basal (+56%) e em relação ao tratamento controle (+36%). Esse efeito pode ser atribuído principalmente ao aumento na FC, cujo valor foi 31% maior em relação ao controle. No entanto, esse mecanismo isoladamente não parece

justificar a elevação do DC/IC. Dentro de uma faixa fisiológica de FC, a elevação progressiva no cronotropismo cardíaco resulta em diminuição no tempo de enchimento diastólico, no volume diastólico final e conseqüentemente, no volume sistólico. Portanto, a elevação na FC por si só pode não resultar em elevação no DC a menos que o VS seja mantido (Cunningham, 2002b). Um outro fator determinante no aumento no DC/IC no momento final pode ter sido a diminuição na pós-carga (Cunningham, 2002b). Apesar do IRVS, mensurado após o término da infusão do opióide, não diferir significativamente em relação ao valor basal ou em relação ao tratamento controle, essa variável apresentou tendência a se reduzir no momento final (valores médios 26% menores em relação ao controle e 34% menores em relação ao momento basal). Portanto, é possível que a diminuição na pós-carga também possa ter contribuído para a manutenção do VS/IS durante a elevação na FC observada após o término da infusão do opióide. Adicionalmente, um fator temporal parece ter contribuído para o aumento no DC/IC após a interrupção na infusão de remifentanil (Dunlop et al., 1987; Steffey et al., 1987; Yamanaka et al., 2001). Essa hipótese é sustentada pela elevação significativa do DC/IC (16%) no tratamento controle a partir de 5-6 horas de anestesia.

A circulação pulmonar apresenta uma notável capacidade de acomodar alterações no débito cardíaco através da distensão da parede dos leitos vasculares e pelo recrutamento de vasos não permanentemente perfundidos. Dessa forma, elevações em até três vezes no débito cardíaco resultam em mínimas alterações na pressão arterial pulmonar (Rigatto, 1976). No presente estudo, a elevação do débito cardíaco ao longo do tempo, no tratamento controle, foi acompanhada de redução na RVP de forma que a pressão média da artéria pulmonar não se alterou ao longo do tempo. A diminuição na resistência vascular pulmonar parece ter ocorrido para acomodar a elevação no débito cardíaco ao longo do tempo (Rigatto, 1976). Por outro lado, no tratamento remifentanil, a pressão média da artéria pulmonar aumentou em aproximadamente 20% em relação ao valor basal. Tendo em vista que houve redução média de 35% no débito cardíaco, durante a infusão do remifentanil, deveria se esperar que a elevação em PAP fosse atribuída ao aumento na resistência vascular pulmonar. Porém, a RVP não se alterou significativamente ao longo das infusões de remifentanil. A explicação para esse fato, no entanto, encontra-se no “delta P” (ΔP). A RVP é calculada pela fórmula: $\Delta P/DC$. O delta P é definido como a diferença entre a pressão média na artéria pulmonar (PAP) e a pressão atrial esquerda, a qual pode ser estimada pela pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP): $\Delta P = PAP - POAP$ (Rigatto, 1976). Embora PAP tenha se elevado em 20%, houve elevação média em 66% na POAP, de forma que o valor do ΔP diminuiu em 30%. Em outras palavras, para cada unidade de elevação na PAP, houve uma elevação

proporcionalmente maior na POAP. Sendo a variação do ΔP semelhante à variação no DC (respectivamente 30% versus 35%), não houve mudança significativa na RVP. O aumento na POAP representa um aumento na pré-carga do ventrículo esquerdo. Segundo a lei de Starling, a elevação da pré-carga em corações saudáveis resulta em elevação no volume sistólico (Cunningham, 2002b). No entanto, havendo incapacidade no ventrículo esquerdo em ejetar o volume diastólico final aumentado, pode ocorrer congestão e hipertensão pulmonar. O aumento na pós-carga devido à elevação no IRVS pode ter impedido que o volume sistólico aumentasse proporcionalmente em resposta ao aumento na POAP. Esse mecanismo pode ter sido o responsável pela elevação na pressão da artéria pulmonar sem que tenha havido elevação no débito cardíaco ou na resistência vascular pulmonar.

Diversos fatores podem influenciar a pressão de oclusão da artéria pulmonar. O valor da POAP pode ficar aumentado na bradicardia ou quando há diminuição de performance no ventrículo esquerdo (Ilkiw et al., 1993). Em um estudo realizado em cães anestesiados com enflurano, houve aumento na POAP após a administração de fentanil em relação à anestesia exclusivamente pelo enflurano em concentrações equipotentes (Ilkiw et al., 1993). Esse efeito foi atribuído pelos autores à depressão miocárdica resultante do efeito inotrópico negativo causado pela anestesia com enflurano e pelo efeito cronotrópico negativo causado pelo fentanil. Outras razões que podem causar aumento na POAP são estenose de válvula mitral, presença de massa intra-atrial e aumento de pressão nas vias aéreas (Lake, 2004). Adicionalmente, aumento na POAP pode ocorrer devido à venoconstrição e redistribuição de sangue das veias pulmonares de menor calibre para as de maior calibre (Lake, 2004). No presente estudo, a existência de doenças valvulares ou de massa intra-cardíaca são improváveis uma vez que os valores basais de POAP encontraram-se dentro de valores normais. Também é improvável que a pressão nas vias aéreas tenha influenciado a POAP porque todos os animais foram submetidos à ventilação mecânica com ajustes de pressão inspiratória semelhantes. Poderia se esperar um efeito venoconstritor pela vasopressina, o qual poderia resultar em elevação na POAP. No entanto, em um estudo realizado em cães sedados com diazepam e hidromorfona não foi possível demonstrar um efeito vasoconstritor pela vasopressina (Lee et al., 1988). Portanto, o efeito cronotrópico negativo mediado pelo remifentanil parece ter sido o fator determinante para na elevação na POAP (Ilkiw et al., 1993).

Foi relatado anteriormente que pode ocorrer uma melhora da função hemodinâmica ao longo do tempo durante a anestesia com halotano e/ou isoflurano em cães e equinos (Dunlop et al., 1987; Steffey et al., 1987; Yamanaka et al., 2001). Essa melhora é

caracterizada por elevação no VS, DC e PAM. Nesses estudos, a maior parte das mudanças temporais na função cardiovascular ocorreu durante as duas primeiras horas de anestesia, embora tenha havido alterações significativas que se tornaram evidentes somente após 5 ou 6 horas de anestesia. No presente estudo, houve melhora significativa no VS/IS (15 a 23% para o IS), DC/IC (16 a 21% para o IC) e na PAS (8 a 10%) em relação ao momento basal a partir de 5,5 a 6 horas de anestesia. Adicionalmente, verificou-se diminuição no IRVS (10 a 15%). Os mecanismos que resultam na melhora hemodinâmica não são completamente esclarecidos. Foi relatado que a elevação temporal no débito cardíaco e volume sistólico em equinos resulta do aumento na contratilidade cardíaca (Yamanaka et al., 2001). É possível que a depressão cardiovascular causada pela indução anestésica causada pelo isoflurano tenha desencadeado uma resposta compensatória, com elevação de catecolaminas circulantes as quais podem ter sido responsáveis pela estimulação cardiovascular (Dunlop et al., 1987). Um estudo realizado no homem reforça a hipótese de mudanças no tônus autonômico simpático como causa das alterações temporais na função cardiovascular, uma vez que o antagonismo beta adrenérgico mediado pelo propranolol bloqueou a estimulação cardiovascular relacionada ao tempo de anestesia com halotano (Price et al., 1970).

No tratamento controle, houve diminuição no hematócrito e na concentração de proteínas plasmáticas ao longo do tempo enquanto no tratamento REM, houve diminuição apenas na concentração de proteínas plasmáticas. Apesar de discretas, essas alterações foram significativas. Essas observações estão provavelmente relacionadas à hemodiluição (Muir, 1992) a qual pode ser atribuída a vários fatores: 1) retirada de amostras de sangue; 2) administração de fluidos cristalóides; e 3) mobilização de fluidos do compartimento extravascular para o compartimento intravascular em função da redução na pressão hidrostática. O volume médio de sangue removido foi inferior a 3 mL/kg. Esse volume é insuficiente para provocar uma resposta neuroendócrina compensatória. Porém, quando associada à fluidoterapia intraoperatória em animais anestesiados, pode resultar em discreta hemodiluição, caracterizada por diminuição no hematócrito e na concentração de proteínas plasmáticas.

Ao contrário do que ocorreu no tratamento controle, houve elevação no hematócrito dos animais tratados com remifentanil de um valor basal médio de 36% para valores de 42 a 47% nas três maiores taxas de infusão. Um efeito similar sobre o hematócrito foi relatado em cães conscientes após a administração da metadona (Hellebrekers et al., 1989), um outro opióide de origem sintética. Nesse estudo, a administração da metadona elevou o hematócrito de 42% para até 52%. Esse efeito foi atribuído à concomitante liberação

do hormônio arginina vasopressina (AVP) pela metadona. A estimulação de receptores V_1 na cápsula do baço com a conseqüente contração esplênica foi o mecanismo sugerido pelos autores para a elevação no hematócrito. Adicionalmente, no estudo realizado por Hellebrekers et al. (1989), a concentração plasmática de AVP apresentou pico aos 15 minutos após a administração da metadona. Subseqüentemente, a concentração plasmática de AVP diminuiu progressivamente ao longo de 60 a 90 minutos. No presente estudo, 60 minutos após a interrupção na administração do remifentanil, o hematócrito retornou para valores similares aos valores basais. No mesmo momento, a concentração plasmática de AVP retornou a valores não significativamente diferentes do valor basal reforçando a hipótese de que a elevação na concentração de AVP foi responsável pelo aumento do hematócrito.

Alterações de padrão semelhante às alterações verificadas no hematócrito foram observadas para os valores de hemoglobina e CaO_2 , tanto no tratamento controle como no tratamento REM. Apesar do CaO_2 se elevar significativamente durante a infusão de remifentanil (0,15 a 0,60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), o IDO_2 foi menor durante administração do opióide em função da redução no DC/IC. Por outro lado, houve elevação do IDO_2 ao longo do tempo no tratamento controle, bem como elevação dessa variável após a interrupção na infusão do remifentanil no tratamento experimental. Em ambos os casos, as mudanças no IDO_2 acompanharam as alterações no DC/IC.

Embora o pH arterial e os valores de bicarbonato não tenham se encontrado fora dos limites considerados fisiológicos para o cão (DiBartola, 1992a), seus valores foram significativamente menores no tratamento remifentanil durante as duas maiores taxas de infusão (0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) em relação ao controle. Após a interrupção na administração do remifentanil, os valores de pH e íon bicarbonato retornaram a valores não significativamente diferentes em relação ao tratamento controle e em relação aos valores basais. Um padrão idêntico foi descrito no Capítulo 1 (estudo de determinação da CAM_{ISO}), havendo diminuição no bicarbonato nas duas maiores taxas de infusão de remifentanil, seguida de retorno aos valores basais após a infusão. Esses resultados sugerem a participação do remifentanil na diminuição do bicarbonato sanguíneo. Em um estudo anterior, realizado em cães, foi relatado que fármacos com atividade vasoconstritora podem causar diminuição na perfusão tecidual e gerar um déficit na oferta de oxigênio (Hansen et al., 1994). Sendo a vasopressina um peptídeo com ação vasoconstritora, é possível que sua liberação pelo remifentanil tenha ocasionado diminuição na perfusão periférica com o conseqüente aumento no metabolismo anaeróbico. A diminuição no IDO_2 pode ter sido um fator agravante para um possível déficit na oferta tecidual de oxigênio. A elevação na produção de ácido láctico pelo

metabolismo anaeróbico poderia explicar o aumento no consumo de bicarbonato sanguíneo e a redução no pH (DiBartola, 1992b). Um outro estudo, realizado em cães conscientes, demonstrou que a administração da metadona, um opióide que demonstrou ser capaz de desencadear a liberação de vasopressina, resultou em diminuição no pH e no bicarbonato sanguíneo e em elevação na PaCO₂ (Hellebrekers et al., 1989). Os autores sugeriram que a elevação na PaCO₂ foi devida ao efeito depressor sobre a respiração pela metadona, enquanto a diminuição no déficit de bases foi atribuída à diminuição na perfusão tecidual periférica. Outros estudos são necessários para identificar um possível efeito do remifentanil sobre o bicarbonato sanguíneo.

Os valores basais médios de AVP no presente estudo (4,0 a 5,8 pg/mL nos tratamentos controle e REM, respectivamente) encontraram-se mais elevados do que os valores reportados em estudos anteriores (2,3 a 2,5 pg/mL) (Ledsome et al., 1985; Hellebrekers et al., 1989), porém dentro de valores considerados normais para o cão (Cowley, 1982). É possível que, durante o período de instrumentação, tenha havido estimulação nociceptiva a qual resultou na liberação de AVP e na conseqüente elevação em sua concentração plasmática (Jackson, 2001). O fato da concentração plasmática de AVP ter reduzido ao longo do tempo no tratamento controle reforça essa hipótese. Ao contrário do que ocorreu no tratamento controle, houve elevação acentuada na concentração plasmática de AVP durante a administração do remifentanil. O fato de a concentração de vasopressina ter retornado ao valor basal após a interrupção na infusão desse opióide sustenta a hipótese de que a liberação de vasopressina foi mediada pelo remifentanil e não por outro estímulo. Adicionalmente, houve aumento progressivo na concentração plasmática de AVP após as taxas de infusão de remifentanil de 0,15 a 0,60 µg/kg/min. Porém, quando a dose de remifentanil foi elevada para 0,90 µg/kg/min, não houve elevação adicional na vasopressina plasmática. A elevação na concentração plasmática de AVP após a administração de analgésicos opióides foi relatada com o uso da morfina em cães e ratos (Haldar, 1982; Rockhold et al., 1983), com a metadona em cães (Hellebrekers et al., 1989) e com o fentanil no homem (Lehtinen et al., 1984). Em cães, doses elevadas de metadona (1 mg/kg, IV) causaram elevação prolongada nos níveis circulatórios de AVP (acima de 90 minutos), sendo a concentração plasmática média até 40 vezes maior em relação ao valor basal (Hellebrekers et al., 1989). Nesse estudo prévio, contrastando com a dose mais elevada de metadona (1 mg/kg, IV), uma dose reduzida do opióide (0,5 mg/kg, IV) não causou elevação significativa na concentração plasmática de AVP (Hellebrekers et al., 1989). No presente estudo, houve um

padrão similar de resposta: enquanto doses reduzidas de remifentanil (0,15 µg/kg/min) não alteraram significativamente os valores de AVP, doses mais elevadas de remifentanil (0,30 a 0,60 µg/kg/min) causaram elevações significativas desse hormônio. Esses resultados sugerem que a liberação de AVP está diretamente relacionada à dose do opióide.

Finalmente, os animais do presente estudo retornaram a posição quadrupedal rapidamente (em média após de 25-26 minutos), mesmo após serem submetidos a procedimentos anestésicos prolongados (aproximadamente 9 horas) com isoflurano (controle) ou isoflurano associado ao remifentanil. Apesar da administração de uma dose cumulativa total de 133,2±4,9 µg/kg de remifentanil, não houve diferenças entre o grupo tratado com o opióide e o grupo controle nas variáveis utilizadas para avaliar o tempo de recuperação da anestesia (tempo de extubação, tempo até o decúbito externo e a posição quadrupedal). Outras complicações como vômito, excitação/disforia e depressão respiratória durante a recuperação anestésica devido a um possível efeito residual do opióide também não foram observadas. Essas características corroboram com outros estudos onde o remifentanil foi considerado um opióide para infusões prolongadas por ser isento de efeitos cumulativos (Egan et al., 1993; Michelsen et al., 1996; Glass et al., 1999).

Embora o remifentanil possibilite reduções substanciais no requerimento de isoflurano necessário à manutenção da anestesia, deve-se considerar que o uso desse opióide pode estar associado a redução da perfusão tecidual e da oferta de O₂ aos tecidos. Dentre as alterações hemodinâmicas observadas no presente estudo, a elevação no IRVS também pode representar um aspecto negativo, principalmente em pacientes com reserva cardíaca reduzida. No entanto, a relevância clínica (morbidade e mortalidade) dos efeitos hemodinâmicos do remifentanil e da liberação de AVP induzida por este opióide ainda está por ser estabelecida.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados do presente estudo, foi possível concluir que:

A administração do remifentanil por infusão intravenosa reduz a concentração alveolar mínima do isoflurano de maneira dose-dependente em doses até 0,30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Em doses a partir de 0,30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, a curva de dose *versus* porcentagem de redução na concentração alveolar mínima tende a atingir um platô, de forma que ocorre mínima redução adicional na CAM quando a taxa de infusão do remifentanil é duplicada (0,60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ou triplicada (0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$);

O efeito redutor sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano se mantém estável ao longo do tempo durante infusões prolongadas de remifentanil;

A estabilidade na pressão arterial, observada durante a anestesia com remifentanil e isoflurano, não é um indicador adequado da perfusão tecidual e da oferta de O_2 aos tecidos, uma vez que o débito cardíaco e o transporte de O_2 se encontraram significativamente reduzidos com o emprego dessa técnica anestésica;

A redução do débito cardíaco e do transporte de O_2 durante a anestesia com remifentanil e isoflurano ocorre em função da diminuição na frequência cardíaca. Esses efeitos, associados ao aumento na resistência vascular sistêmica, reduzem a oferta de O_2 aos tecidos;

A infusão de remifentanil causa aumento na concentração plasmática de arginina vasopressina. Além da redução na concentração expirada de isoflurano, o aumento na concentração plasmática desse hormônio é responsável pela elevação substancial na resistência vascular sistêmica associada à anestesia com remifentanil e isoflurano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allweiler S, Brodbelt DC, Borer K, Hammond RA, Alibhai HI. The isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanil in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 388-93.

Arndt JO, Bednarski B, Parasher C. Alfentanil's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology* 1986; 64: 345-52.

Beier SL. Infusão alvo-controlada com propofol e remifentanil: estudo experimental em cães. [tese de doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2003.

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.

Berk JL, Hagen JF, Fried VJ. The effect of vasopressin on oxygen availability. *Ann Surg* 1979; 189: 439-41.

Bicknell RJ. Optimizing release from peptide hormone secretory nerve terminals. *J Exp Biol* 1988; 139: 51-65.

Blancquaert JP, Lefebvre RA, Willems JL. Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog. *Eur J Pharmacol* 1986; 128: 143-50.

Blinks JR, Koch-Weser J. Analysis of the effects of changes in rate and rhythm upon myocardial contractility. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 134: 373-89.

Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, Andresen C, Cohane C, Shafer SL. A model of the ventilatory depressant potency of remifentanil in the non-steady state. *Anesthesiology* 2003; 99: 779-87.

Brown CH, Russell JA, Leng G. Opioid modulation of magnocellular neurosecretory cell activity. *Neurosci Res* 2000; 36: 97-120.

Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Giordano T, Monteiro ER. Determination of the minimum alveolar concentration of isoflurane based on the bispectral index and on purposeful movement in dogs. In: *Proceedings of the 9th World Congress of Veterinary Anaesthesiology*; 2006 Sep 12-16; Santos. São Paulo: Brasil; 2006.p. 138.

Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Giordano T, Ferreira TH, Monteiro ER. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 2007a; 68: 1308-18.

Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Monteiro ER, Beier SL, Aguiar AJA. Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 2007b; 68: 1300-7.

Chanavaz C, Tirel O, Wodey E, Bansard JY, Senhadji L, Robert JC, et al. Haemodynamic effects of remifentanil in children with and without intravenous atropine. An echocardiographic study. *Br J Anaesth* 2005; 94: 74-9.

Chism JP, Rickert DE. The pharmacokinetics and extra-hepatic clearance of remifentanil, a short acting opioid agonist, in male beagle dogs during constant rate infusions. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 34-40.

Coda, BA. Opióides. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Anestesia clínica*. São Paulo: Manole; 2004. p. 345-375.

Cowley AW. Vasopressin and cardiovascular regulation. *Int Rev Physiol* 1982; 26: 189-242.

Cullen DJ, Eger EI 2nd. The effects of hypoxia and isovolemic anemia on the halothane requirement (MAC) of dogs. I. The effect of hypoxia. *Anesthesiology* 1970; 32: 28-34.

Cunningham JC. O sistema endócrino. In: *Tratado de fisiologia veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002a. p. 333-49.

Cunningham JC. O coração como uma bomba. In: Tratado de fisiologia veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002b. p.162-76.

Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michałowski P, Connors PM, Muir KT, Dienstag JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84: 812-20.

DiBartola SP. Introduction to acid-base disorders. In: Fluid therapy in small animal practice. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1992a. p.193-215.

DiBartola SP. Metabolic acidosis. In: Fluid therapy in small animal practice. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1992b. p. 216-43.

Dunlop CI, Steffey EP, Miller MF, Woliner MJ. Temporal effects of halothane and isoflurane in laterally recumbent ventilated male horses. *Am J Vet Res* 1987; 48: 1250-5.

Ebert TJ, Schmid PG III. Anestesia inalatória. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. Anestesia clínica. São Paulo: Manole; 2004. p. 377-417.

Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.

Eger EI 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756-63.

Eisele JH, Eger EI 2nd, Muallem M. Narcotic properties of carbon dioxide in the dog. *Anesthesiology* 1967; 28: 856-65.

Giusti-Paiva A, Martinez MR, Bispo-da-Silva LB, Salgado MCO, Elias LLK, Antunes-Rodrigues J. Vasopressin mediates the pressor effect of hypertonic saline solution in endotoxic shock. *Shock* 2007; 27: 416-21.

Glass PS. Pharmacology of remifentanil. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995; 10: 73-4.

Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031-40.

Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89 (Suppl): S7-14.

Glick SM, Kagan A. Vasopressin. In: Jaffe BM, Behrman HR, editors. *Methods of hormone radioimmunoassay*. New York: Academic Press; 1979. p. 341-51.

Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ, Grimm KA. Bispectral index in dogs anesthetized with isoflurane: comparison with sevoflurane. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29: 100-1.

Gregory GA, Eger EI 2nd, Munson ES. The relationship between age and halothane requirement in man. *Anesthesiology* 1969; 30: 488-91.

Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 569-619.

Haldar J. Release of antidiuretic hormone by morphine in rats: an in vivo and in vitro study. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 169: 113-20.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM. General pharmacology of the inhalation anaesthetics. In: *Veterinary anaesthesia*. London: WB Saunders; 2001. p. 133-47.

Hall RI, Szlam F, Hug CC Jr. The enflurane-sparing effect of alfentanil in dogs. *Anesth Analg* 1987a; 66: 1287-91.

Hall RI, Murphy MR, Hug CC Jr. The enflurane sparing effect of sufentanil in dogs. *Anesthesiology* 1987b; 67: 518-25.

Hansen PD, Coffey SC, Lewis FR Jr. The effects of adrenergic agents on oxygen delivery and oxygen consumption in normal dogs. *J Trauma* 1994; 37: 283-91.

Haskins, SC. Monitoring the anesthetized patient. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 409-24.

Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, Yamatodani A, Yoshiya I. Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1988; 69: 145-7.

Heard DJ, Webb AI, Daniels RT. Effect of acepromazine on the anesthetic requirement of halothane in the dog. *Am J Vet Res* 1986; 47: 2113-5.

Hellebrekers LJ, van den Brom WE, Mol JA. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 329-33.

Hellyer PW, Mama KR, Shafford HL, Wagner AE, Kollias-Baker C. Effects of diazepam and flumazenil on minimum alveolar concentrations for dogs anesthetized with isoflurane or a combination of isoflurane and fentanyl. *Am J Vet Res* 2001; 62: 555-60.

Heyndrickx GR, Boettcher DH, Vatner SF. Effects of angiotensin, vasopressin, and methoxamine on cardiac function and blood flow distribution in conscious dogs. *Am J Physiol* 1976; 231: 1579-87.

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

Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michałowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997b; 87: 533-41.

Holford NH, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet* 1981; 6: 429-53.

Ide T, Sakurai Y, Aono M, Nishino T. Minimum alveolar anesthetic concentrations for airway occlusion in cats: a new concept of minimum alveolar anesthetic concentration-airway occlusion response. *Anesth Analg* 1998; 86: 191-7.

Ilkiw JE, Pascoe PJ, Haskins SC, Patz JD, Jaffe R. The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Can J Vet Res* 1993; 58: 248-53.

Ilkiw JE. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999; 14: 27-37.

Ishikawa S, Schrier RW. Evidence for a role of opioid peptides in the release of arginine vasopressin in the conscious rat. *J Clin Invest* 1982; 69: 666-72.

Jackson EK. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 789-808.

James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 712-8.

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

Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R, Baughman V, Glass PS. Dose comparison of remifentanyl and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 253-9.

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.

Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 968-75.

Kasner M, Grosse J, Krebs M, Kaczmarczyk G. Methohexital impairs osmoregulation. Studies in conscious and anesthetized volume-expanded dogs. *Anesthesiology* 1995; 82: 1396-405.

Kazama T, Ikeda K, Morita K. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. *Anesthesiology* 1998; 89: 894-906.

Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W, Weyland A, Busch T, Radke OC, et al. Myocardial consequences of remifentanyl in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 2000; 84: 578-83.

Klide AM. Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. *Am J Vet Res* 1976; 37: 127-31.

Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, Iglar FO, Barney JA, Kampine JP. Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984; 60: 173-9.

Lake CL. Anatomia e fisiologia cardiovascular. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Anestesia clínica*. São Paulo: Manole; 2004. p. 853-81.

Lamont LA. Analgesia preemptiva. In: Greene SA. *Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor*. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 407-9.

Lamont LA, Greene SA, Grimm KA, Tranquilli WJ. Relationship of bispectral index to minimum alveolar concentration multiples of sevoflurane in cats. *Am J Vet Res* 2004; 65: 93-8.

Lamont LA, Greene SA, Grimm KA, Tranquilli WJ. Relationship of feline bispectral index to multiples of isoflurane minimum alveolar concentration. *Comp Med.* 2005; 55: 269-74.

Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PS. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology* 1996; 85: 721-8

Lawson NW, Johnson JO. Sistema nervosa autônomo: fisiologia e farmacologia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Anestesia Clínica*. São Paulo: Manole; 2004. p. 261-325.

Ledsome JR, Wilson N, Courneya CA. Plasma vasopressin during increases and decreases in blood volume in anaesthetized dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 224-9.

Lee RW, Standaert S, Lancaster LD, Buckley D, Goldman S. Cardiac and peripheral circulatory responses to angiotension and vasopressin in dogs. *J Clin Invest* 1988; 82: 413-9.

Lehtinen AM, Fyhrquist F, Kivalo I. The effect of fentanyl on arginine vasopressin and cortisol secretion during anesthesia. *Anesth Analg* 1984; 63: 25-30.

Lerou JG. Nomogram to estimate age-related MAC. *Br J Anaesth* 2004; 93: 288-91.

Liard JF, Dériaz O, Schelling P, Thibonnier M. Cardiac output distribution during vasopressin infusion or dehydration in conscious dogs. *Am J Physiol* 1982; 243: H663-9.

Machado CE, Dyson DH, Grant Maxie M. Effects of oxymorphone and hydromorphone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 70-7.

Maiante AA. Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da metadona em cães: Estudo comparativo com a morfina. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2007.

Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 1996; 76: 179-85.

March PA, Muir WW 3rd. Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003a; 64: 1534-41.

March PA, Muir WW 3rd. Minimum alveolar concentration measures of central nervous system activation in cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003b; 64: 1528-33.

March PA, Muir WW. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet Anaesth Analg* 2005; 32: 241-55.

Mársico Filho F, Gomes de Segura IA, Tendillo FJ, Nascimento PRL, Vasconcellos CHC. Efeitos cardiovasculares e respiratórios em cães anestesiados com diferentes concentrações de isoflurano. *Rev Bras Ciênc Vet* 1995; 2: 35-8.

McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78: 864-9

McPherson RW, Traystman RJ. Effects of isoflurane on cerebral autoregulation in dogs. *Anesthesiology* 1988; 69: 493-9.

Merkel G, Eger EI 2nd. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963; 24: 346-57.

Michelsen LG, Salmenperä M, Hug CC Jr, Szlam F, VanderMeer D. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology* 1996; 84: 865-72.

Miletich DJ, Ivankovich AD, Albrecht RF, Reimann CR, Rosenberg R, McKissic ED. Absence of autoregulation of cerebral blood flow during halothane and enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1976; 55: 100-9.

Miller DE, Gleason WL, Whalen RE, Morris JJ, McIntosh HD. Effect of ventricular rate on the cardiac output in the dog with chronic heart block. *Circ Res* 1962; 10: 658-63.

Muir WW 3rd. Fluid therapy during anesthesia and surgery. In: DiBartola SP, editor. *Fluid therapy in small animal practice*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1992. p. 486-506.

Muir WW 3rd, Sams RA. Pharmacologic principles and pain: pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Gaynor JS, Muir WW 3rd, editors. Handbook of veterinary pain management. St. Louis: Mosby, 2002. p. 111-41.

Muir WW 3rd, 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.

Murphy MR, Hug CC Jr. The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. *Anesthesiology* 1982a; 57: 485-8.

Murphy MR, Hug CC Jr. The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol, and nalbuphine. *Anesthesiology* 1982b; 57: 489-92.

Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58: 885-90.

Nicodemus HF, Nassiri-Rahimi C, Bachman L, Smith TC. Median effective doses (ED₅₀) of halothane in adults and children. *Anesthesiology* 1969; 31: 344-8.

Ogletree ML, Sprung J, Moravec CS. Effects of remifentanyl on the contractility of failing human heart muscle. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 763-7.

Orliaguet G, Vivien B, Langeron O, Bouhemad B, Coriat P, Riou B. Minimum alveolar concentration of volatile anesthetics in rats during postnatal maturation. *Anesthesiology* 2001; 95: 734-9.

Ortiz-Miranda SI, Dayanithi G, Coccia V, Custer EE, Alphantery S, Mazuc E, et al. mu-Opioid receptor modulates peptide release from rat neurohypophysial terminals by inhibiting Ca²⁺ influx. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 888-94.

Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; 74: 539-51.

Pascoe PJ. Opioid analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 757-72.

Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E, McKusick B, Granholm M. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 97-103.

Polis I, Moens Y, Hoeben D, Tshamala M, Hoybergs Y, Gasthuys F. Cardiopulmonary effects of sufentanil long acting on sevoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33: 111-21.

Price HL, Skovsted P, Pauca AL, Cooperman LH. Evidence for β -receptor activation produced by halothane in normal man. *Anesthesiology* 1970; 32: 389-95.

Quasha AL, Eger EI 2nd, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980; 53: 315-34.

Rampil IJ, Laster MJ. No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1992; 77: 920-5.

Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78: 707-12.

Rao TL, Jacobs K, Salem MR, Santos P. Deliberate hypotension and anesthetic requirements of halothane. *Anesth Analg* 1981; 60: 513-6.

Reitan JA, Stengert KB, Wymore ML, Martucci RW. Central vagal control of fentanyl-induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth Analg* 1978; 57: 31-6.

Rigatto M. Circulação pulmonar (normal e patológica). In: Krieger EM, editor. Fisiologia cardiovascular. São Paulo: Byk-Prociex; 1976. p. 199-222.

Rockhold RW, Crofton JT, Wang BC, Share L. Effect of intracarotid administration of morphine and naloxone on plasma vasopressin levels and blood pressure in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 224: 386-90.

Roebel LE, Cavanagh RL, Buyniski JP. Comparative gastrointestinal and biliary tract effects of morphine and butorphanol (Stadol). *J Med* 1979; 10: 225-38.

Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision--MAC BAR. *Anesthesiology* 1981; 54: 390-8.

Russell D, Royston D, Rees PH, Gupta SK, Kenny GN. Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanyl. *Br J Anaesth* 1997; 79: 456-9.

Saidman LJ, Eger EI 2nd. Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. *Anesthesiology* 1964; 25: 302-6.

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.

Schwinn DA, Reves JG. Time course and hemodynamic effects of α_1 -adrenergic bolus administration in anesthetized patients with myocardial disease. *Anesth Analg* 1989; 68: 571.

Schwieger IM, Hall RI, Hug CC Jr. Less than additive antinociceptive interaction between midazolam and fentanyl in enflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1989; 74: 1060-6.

Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985; 62: 234-41.

Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1991; 74: 34-42.

Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995; 80: 990-3.

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

Steffey EP. Inhalation anesthetics. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 297-329.

Steffey EP, Eger EI 2nd. Hyperthermia and halothane MAC in the dog. *Anesthesiology* 1974; 41: 392-6.

Steffey EP, Eger EI. The effect of seven vasopressors of halothane MAC in dogs. *Br J Anaesth* 1975; 47: 435-8.

Steffey EP, Howland D Jr. Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 1977; 38: 1833-6.

Steffey EP, Howland D Jr. Potency of enflurane in dogs: comparison with halothane and isoflurane. *Am J Vet Res* 1978; 39: 573-7.

Steffey EP, Farver TB, Woliner MJ. Cardiopulmonary function during 7 h of constant-dose halothane and methoxyflurane. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1351-9.

Steffey EP, Eisele JH, Baggot JD, Woliner MJ, Jarvis KA, Elliott AR. Influence of inhaled anesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine. *Anesth Analg* 1993; 77: 346-51.

Stevens WD, Dolan WM, Gibbons RT, White A, Eger EI, Miller RD, et al. Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* 1975; 42: 197-200.

Sumikawa K, Ishizaka N, Suzaki M. Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1983; 58: 322-5.

Tanifuji Y, Eger EI 2nd. Effect of arterial hypotension on anaesthetic requirement in dogs. *Br J Anaesth* 1976; 48: 947-52.

Teixeira Neto FJ, Luna SP, Cruz ML, Braz JR, Masone F, Nogueira CS. A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 107-16.

Tirel O, Chanavaz C, Bansard JY, Carré F, Ecoffey C, Senhadji L, et al. Effect of remifentanyl with and without atropine on heart rate variability and RR interval in children. *Anaesthesia* 2005; 60: 982-9.

Toski JA, Bacon DR, Calverley RK. A História da Anestesiologia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Anestesia clínica*. São Paulo: Manole; 2004. p. 3-24.

Valverde A, Dyson DH, Cockshutt JR, McDonnell WN, Valliant AE. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. *Am J Vet Res* 1991; 52: 505-9.

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.

Vitez TS, White PF, Eger EI 2nd. Effects of hypothermia on halothane MAC and isoflurane MAC in the rat. *Anesthesiology* 1974; 41: 80-1.

Wagner AE. Opioids. In: Gaynor JS, Muir WW 3rd, editors. *Handbook of veterinary pain management*. St. Louis: Mosby, 2002. p. 164-83.

Wallace AG, Skinner NS Jr, Mitchell JH. Hemodynamic effects of the maximal rate of rise of left ventricular pressure. *Am J Physiol* 1963; 205: 30-6.

Warner HR, Toronto AF. Regulation of cardiac output through stroke volume. *Circ Res* 1960; 8: 549-52.

Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC Jr, Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893-903.

Yamanaka T, Oku K, Koyama H, Mizuno Y. Time-related changes of the cardiovascular system during maintenance anesthesia with sevoflurane and isoflurane in horses. *J Vet Med Sci* 2001; 63: 527-32.

APÊNDICE I
VALORES INDIVIDUAIS DAS VARIÁVEIS RELATADAS NO CAPÍTULO 1
(FASE 1)

Apêndice I.I. Valores de concentração alveolar mínima (CAM_{ISO}), porcentagens de redução na CAM_{ISO} e tempos de determinação da CAM_{ISO} em seis cães anestesiados com isoflurano antes (CAM_{BASAL}), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e após a interrupção na administração do remifentanil (CAM_{FINAL}).

	CAM_{BASAL}	Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)				CAM_{FINAL}
		0,15	0,30	0,60	0,90	
CAM_{ISO} (%)						
Animal 1	1,35	0,85	0,45	0,45	0,35	1,35
Animal 2	1,45	0,75	0,55	0,45	0,45	1,35
Animal 3	1,25	0,65	0,55	0,35	0,25	1,05
Animal 4	1,75	0,85	0,65	0,55	0,55	1,45
Animal 5	1,25	0,65	0,45	0,35	0,25	0,95
Animal 6	1,25	0,95	0,75	0,65	0,55	1,15
Redução na CAM_{ISO} (% redução)						
Animal 1	---	37	67	67	74	0
Animal 2	---	48	62	69	69	7
Animal 3	---	48	56	72	80	16
Animal 4	---	51	63	69	69	17
Animal 5	---	48	64	72	80	24
Animal 6	---	24	40	48	56	8
Tempos de determinação da CAM_{ISO} (min)						
Animal 1	93	62	140	101	68	64
Animal 2	77	121	122	78	66	113
Animal 3	128	96	98	149	66	80
Animal 4	62	117	110	146	66	71
Animal 5	105	128	108	130	78	87
Animal 6	131	68	121	117	76	58

Apêndice I.II. Valores dos tempos de instrumentação, período total de anestesia, tempos decorridos até a extubação, posição esternal e posição quadrupedal e dose cumulativa de remifentanil em seis cães anestesiados com isoflurano e remifentanil (0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

	Instrumentação (min)	Período de anestesia (horas)	Extubação (min)	Esternal (min)	Quadrupedal (min)	Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Animal 1	68	10,2	10	10	17	173,2
Animal 2	40	10,6	6	6	14	160,3
Animal 3	28	10,9	16	19	22	190,9
Animal 4	55	11,4	13	13	22	196,8
Animal 5	50	11,8	10	11	14	198,3
Animal 6	42	10,7	17	17	18	183,5

Apêndice I.III. Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD) em seis cães anestesiados com isoflurano antes (CAM_{BASAL}), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aproximadamente 80 minutos após a interrupção na administração do remifentanil (CAM_{FINAL}).

	Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					CAM_{FINAL}
	CAM_{BASAL}	0,15	0,30	0,60	0,90	
FC (bpm)						
Animal 1	79	59	37	39	34	100
Animal 2	93	51	52	41	42	91
Animal 3	84	62	60	60	61	90
Animal 4	100	65	60	59	52	109
Animal 5	112	96	109	92	77	113
Animal 6	88	66	62	46	42	102
PAS (mm Hg)						
Animal 1	121	126	168	154	162	117
Animal 2	109	166	180	213	213	132
Animal 3	117	153	147	160	158	125
Animal 4	101	130	144	166	168	116
Animal 5	98	100	123	136	127	113
Animal 6	110	135	133	143	153	117
PAM (mm Hg)						
Animal 1	73	70	88	77	81	76
Animal 2	70	89	85	94	93	81
Animal 3	74	85	79	82	80	78
Animal 4	67	70	73	76	79	76
Animal 5	74	72	87	94	90	81
Animal 6	71	74	73	74	75	80
PAD (mm Hg)						
Animal 1	59	51	67	55	58	62
Animal 2	56	67	60	66	65	66
Animal 3	59	63	57	59	61	60
Animal 4	55	51	52	55	55	58
Animal 5	62	59	66	70	70	67
Animal 6	56	58	57	58	58	64

Apêndice I.IV. Valores de frequência respiratória (f), concentração expirada de dióxido de carbono ($ETCO_2$), pressão inspiratória nas vias aéreas e temperatura esofágica em seis cães anestesiados com isoflurano antes (CAM_{BASAL}), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aproximadamente 80 minutos após a interrupção na administração do remifentanil (CAM_{FINAL}).

	Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					CAM_{FINAL}
	CAM_{BASAL}	0,15	0,30	0,60	0,90	
f (mpm)						
Animal 1	37,9	37,9	37,9	38,0	38,2	38,1
Animal 2	38,1	38,1	38,0	38,2	38,2	38,1
Animal 3	37,9	38,0	38,0	38,3	38,0	38,1
Animal 4	38,1	38,3	38,4	38,1	38,2	38,1
Animal 5	38,1	38,2	38,3	38,3	38,0	37,9
Animal 6	38,1	38,1	38,1	37,9	38,0	38,1
Pressão inspiratória (cm H_2O)						
Animal 1	10	12	14	14	12	9
Animal 2	11	11	11	11	12	10
Animal 3	14	14	12	13	15	12
Animal 4	10	12	9	11	10	12
Animal 5	11	15	19	18	15	10
Animal 6	9	11	13	13	12	9
$ETCO_2$ (mm Hg)						
Animal 1	38	37	36	35	37	37
Animal 2	38	37	35	36	35	35
Animal 3	37	37	38	36	38	39
Animal 4	39	39	38	39	39	34
Animal 5	35	34	33	35	36	33
Animal 6	39	39	37	36	37	36
Temperatura esofágica ($^{\circ}\text{C}$)						
Animal 1	14	15	15	15	15	10
Animal 2	13	13	13	14	14	10
Animal 3	16	15	14	17	18	15
Animal 4	14	16	14	15	15	13
Animal 5	15	20	20	29	25	15
Animal 6	13	14	15	15	15	17

Apêndice I.V. Valores de pH arterial, pressões parciais de dióxido de carbono (PaCO_2) e oxigênio (PaO_2) arteriais e íon bicarbonato (HCO_3^-) em seis cães anestesiados com isoflurano antes ($\text{CAM}_{\text{BASAL}}$), durante a infusão de remifentanil nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aproximadamente 80 minutos após a interrupção na administração do remifentanil ($\text{CAM}_{\text{FINAL}}$).

	Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					$\text{CAM}_{\text{FINAL}}$
	$\text{CAM}_{\text{BASAL}}$	0,15	0,30	0,60	0,90	
pH arterial						
Animal 1	7,401	7,411	7,360	7,371	7,380	7,432
Animal 2	7,404	7,383	7,399	7,360	7,366	7,457
Animal 3	7,423	7,442	7,444	7,464	7,411	7,425
Animal 4	7,441	7,406	7,404	7,388	7,396	7,463
Animal 5	7,386	7,383	7,398	7,359	7,399	7,457
Animal 6	7,428	7,391	7,377	7,402	7,372	7,461
PaCO_2 (mm Hg)						
Animal 1	39,4	38,4	43,8	36,6	37,0	37,5
Animal 2	36,8	37,1	36,5	38,9	38,3	31,5
Animal 3	39,0	40,3	40,3	37,8	42,9	40,4
Animal 4	38,0	38,3	38,6	40,6	40,6	34,9
Animal 5	40,3	40,1	38,2	42,4	38,1	31,9
Animal 6	38,9	42,2	42,2	38,6	40,5	35,4
PaO_2 (mm Hg)						
Animal 1	409,7	438,2	480,5	446,2	458,4	423,8
Animal 2	504,0	533,2	508,2	503,9	502,9	503,5
Animal 3	365,9	455,5	432,3	483,0	455,3	433,6
Animal 4	518,7	504,5	529,8	518,6	493,8	514,1
Animal 5	422,9	396,3	491,2	502,1	490,6	477,8
Animal 6	535,7	493,2	491,7	494,8	503,5	505,2
HCO_3^- (mEq/L)						
Animal 1	24,1	24,2	23,4	21,6	22,1	25,0
Animal 2	23,1	22,4	22,9	21,9	21,9	23,5
Animal 3	25,1	26,9	27,1	27,2	26,1	25,9
Animal 4	25,8	23,9	24,0	23,9	24,4	25,6
Animal 5	23,6	23,4	23,6	22,9	23,5	24,0
Animal 6	25,5	24,7	23,9	23,9	23,0	25,9

APÊNDICE II
VALORES INDIVIDUAIS DAS VARIÁVEIS RELATADAS NO CAPÍTULO 1
(FASE 2)

Apêndice II.I. Valores de concentração alveolar mínima (CAM_{ISO}), porcentagens de redução na CAM_{ISO} e tempos de determinação da CAM_{ISO} em seis cães anestesiados com isoflurano e remifentanil ($0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) decorridas 2, 4 e 6 horas do início da infusão de remifentanil.

	2 horas	4 horas	6 horas
CAM_{ISO} (%)			
Animal 1	0,85	0,85	0,85
Animal 2	0,85	0,85	0,85
Animal 3	0,75	0,65	0,65
Animal 4	0,95	0,95	0,95
Animal 5	0,65	0,65	0,65
Animal 6	0,95	0,95	0,95
Redução na CAM_{ISO} (% redução)			
Animal 1	37	37	37
Animal 2	41	41	41
Animal 3	40	48	48
Animal 4	46	46	46
Animal 5	48	48	48
Animal 6	24	24	24
Tempos de determinação da CAM_{ISO} (min)			
Animal 1	120	236	359
Animal 2	130	246	346
Animal 3	113	243	369
Animal 4	121	241	344
Animal 5	122	233	352
Animal 6	130	251	353

Apêndice II.II. Valores dos tempos de instrumentação, período total de anestesia, tempos decorridos até a extubação, posição esternal e posição quadrupedal e dose cumulativa de remifentanil em seis cães anestesiados com isoflurano e remifentanil ($0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

	Instrumentação (min)	Período de anestesia (horas)	Extubação (min)	Esternal (min)	Quadrupedal (min)	Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Animal 1	37	6,9	5	5	7	54,6
Animal 2	33	7,3	3	8	8	60,4
Animal 3	32	7,0	10	12	13	57,0
Animal 4	60	7,5	4	5	11	57,6
Animal 5	36	7,2	7	7	9	59,0
Animal 6	35	7,3	5	5	7	59,0

Apêndice II.III. Valores de frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD) em seis cães anestesiados com isoflurano e remifentanil (0,15 µg/kg/min) decorridas 2, 4 e 6 horas do início da infusão de remifentanil.

	2 horas	4 horas	6 horas
FC (bpm)			
Animal 1	54	46	53
Animal 2	57	56	59
Animal 3	56	63	56
Animal 4	56	65	105
Animal 5	65	89	61
Animal 6	49	50	48
PAS (mm Hg)			
Animal 1	135	144	133
Animal 2	146	155	155
Animal 3	150	167	150
Animal 4	128	123	114
Animal 5	150	134	140
Animal 6	136	130	125
PAM (mm Hg)			
Animal 1	69	66	68
Animal 2	83	77	78
Animal 3	76	80	76
Animal 4	66	65	74
Animal 5	94	81	78
Animal 6	74	72	67
PAD (mm Hg)			
Animal 1	51	47	49
Animal 2	60	56	56
Animal 3	54	56	54
Animal 4	49	47	51
Animal 5	75	61	60
Animal 6	58	55	51

Apêndice II.IV. Valores de frequência respiratória (f), pressão inspiratória, concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂) e temperatura esofágica em seis cães anestesiados com isoflurano e remifentanil (0,15 µg/kg/min) decorridas 2, 4 e 6 horas do início da infusão de remifentanil.

	2 horas	4 horas	6 horas
f (mpm)			
Animal 1	16	15	16
Animal 2	14	12	11
Animal 3	16	15	14
Animal 4	15	13	20
Animal 5	10	10	9
Animal 6	14	14	14
Pressão inspiratória (cm H₂O)			
Animal 1	13	13	14
Animal 2	11	11	12
Animal 3	14	13	13
Animal 4	11	10	15
Animal 5	15	16	15
Animal 6	13	12	12
ETCO₂ (mm Hg)			
Animal 1	39	39	39
Animal 2	36	38	37
Animal 3	37	37	37
Animal 4	38	35	38
Animal 5	36	32	37
Animal 6	38	39	37
Temperatura esofágica (°C)			
Animal 1	38,0	38,2	38,1
Animal 2	38,2	38,0	38,1
Animal 3	38,0	38,1	38,2
Animal 4	38,3	38,3	38,1
Animal 5	38,0	38,1	38,2
Animal 6	38,0	38,0	38,0

Apêndice II.V. Valores de pressões parciais de dióxido de carbono (PaCO_2) e oxigênio (PaO_2) arteriais e íon bicarbonato (HCO_3^-) em seis cães anestesiados com isoflurano e remifentanil ($0,15 \mu\text{g/kg/min}$) decorridas 2, 4 e 6 horas do início da infusão de remifentanil.

	2 horas	4 horas	6 horas
pH arterial			
Animal 1	7,419	7,424	7,439
Animal 2	7,390	7,388	7,411
Animal 3	7,388	7,408	7,421
Animal 4	7,369	7,429	7,380
Animal 5	7,358	7,437	7,425
Animal 6	7,382	7,412	7,419
PaCO_2 (mm Hg)			
Animal 1	41,3	43,2	42,1
Animal 2	39,8	40,6	39,5
Animal 3	40,1	38,9	36,7
Animal 4	39,2	38,1	43,3
Animal 5	42,3	35,5	39,2
Animal 6	40,9	41,2	40,1
PaO_2 (mm Hg)			
Animal 1	451,5	461,0	440,1
Animal 2	517,1	482,1	518,1
Animal 3	431,4	433,2	457,0
Animal 4	501,2	534,2	516,9
Animal 5	453,3	498,7	499,6
Animal 6	427,5	511,1	521,0
HCO_3^- (mEq/L)			
Animal 1	25,9	27,1	27,7
Animal 2	23,7	23,9	24,6
Animal 3	23,7	24,3	24,0
Animal 4	22,3	25,2	24,5
Animal 5	22,8	24,5	25,5
Animal 6	23,7	25,5	25,4

APÊNDICE III
VALORES INDIVIDUAIS DAS VARIÁVEIS RELATADAS NO CAPÍTULO 2

Apêndice III.I. Valores dos tempos de instrumentação, período total de anestesia, tempos decorridos até a extubação, posição esternal e posição quadrupedal, dose cumulativa de remifentanil e volume total de fluidos administrados em seis cães anestesiados com isoflurano e salina (Controle) ou isoflurano e remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 µg/kg/min.

	Instrumentação (min)	Período de anestesia (horas)	Extubação (min)	Esternal (min)	Quadrupedal (min)	Remifentanil (µg/kg)	Volume de Fluidos (mL/kg)
Animal 1	80	8,5	6	16	21	---	3,5
Animal 2	70	8,7	9	31	41	---	3,6
Animal 3	70	8,6	12	19	33	---	3,6
Animal 4	105	9,0	9	12	27	---	3,8
Animal 5	73	8,7	16	16	22	---	3,3
Animal 6	79	8,8	5	9	14	---	3,7
Animal 1	93	9,7	11	17	22	139	3,4
Animal 2	65	9,1	7	15	28	137	2,9
Animal 3	80	8,6	6	11	23	128	4,2
Animal 4	85	9,0	13	13	25	132	4,0
Animal 5	82	8,5	13	15	20	127	3,9
Animal 6	112	9,0	11	29	29	137	3,9

Apêndice III.II. Valores dos tempos reais de avaliação em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final
Tempos reais de avaliação (minutos de anestesia)							
Controle	Animal 1	140	200	260	320	380	440
	Animal 2	135	200	265	345	410	470
	Animal 3	150	215	270	330	390	455
	Animal 4	165	235	295	355	415	480
	Animal 5	138	203	268	328	388	453
	Animal 6	139	199	264	324	384	449
REM	Animal 1	153	220	291	360	430	508
	Animal 2	149	214	278	346	435	500
	Animal 3	140	206	267	329	394	464
	Animal 4	145	211	275	345	410	480
	Animal 5	162	227	287	347	407	482
	Animal 6	147	232	296	362	432	507

Apêndice III.III. Valores frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC) e índice cardíaco (IC) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					Final
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	
FC (bpm)							
Controle	Animal 1	86	83	78	80	81	78
	Animal 2	109	115	108	110	101	104
	Animal 3	83	84	82	90	89	92
	Animal 4	111	106	107	104	111	108
	Animal 5	116	111	101	103	114	96
	Animal 6	85	89	88	84	83	82
REM	Animal 1	82	53	40	37	36	100
	Animal 2	107	54	44	44	44	136
	Animal 3	95	54	50	42	54	136
	Animal 4	106	52	49	56	55	130
	Animal 5	113	76	60	46	60	125
	Animal 6	82	42	32	32	32	89
DC (L/min)							
Controle	Animal 1	1,91	1,96	2,06	2,06	2,37	2,16
	Animal 2	2,52	2,78	2,6	2,66	2,71	2,72
	Animal 3	2,52	2,48	2,35	2,78	2,72	2,68
	Animal 4	1,71	1,88	2,14	2,19	2,62	2,68
	Animal 5	3,36	3,24	3,48	3,4	4,02	3,6
	Animal 6	2,14	2,28	2,25	2,28	2,6	2,45
REM	Animal 1	1,73	1,52	1,42	1,39	1,53	3,08
	Animal 2	2,18	1,46	1,26	1,34	1,45	3,35
	Animal 3	2,33	1,7	1,66	1,52	2,77	3,48
	Animal 4	1,72	1,56	1,61	1,75	1,87	3,99
	Animal 5	3,57	1,97	1,57	1,1	1,75	4,32
	Animal 6	2,67	1,47	1,14	1,03	1,18	3,22
IC (L/min/m²)							
Controle	Animal 1	2,05	2,10	2,21	2,21	2,54	2,31
	Animal 2	2,33	2,57	2,41	2,46	2,51	2,52
	Animal 3	2,71	2,66	2,52	2,99	2,92	2,88
	Animal 4	2,17	2,39	2,72	2,78	3,32	3,40
	Animal 5	3,77	3,64	3,91	3,82	4,51	4,04
	Animal 6	2,34	2,49	2,46	2,49	2,84	2,68
REM	Animal 1	1,85	1,63	1,52	1,49	1,64	3,30
	Animal 2	2,02	1,35	1,17	1,24	1,34	3,10
	Animal 3	2,50	1,83	1,78	1,63	2,97	3,74
	Animal 4	2,18	1,98	2,04	2,22	2,37	5,06
	Animal 5	4,01	2,21	1,76	1,23	1,96	4,85
	Animal 6	2,92	1,61	1,24	1,12	1,29	3,52

Apêndice III.IV. Valores de volume sistólico (VS) e índice sistólico (IS) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final
VS (mL/bat)							
Controle	Animal 1	22,2	23,6	26,4	25,8	29,3	27,7
	Animal 2	23,1	24,2	24,1	24,2	26,8	26,2
	Animal 3	30,4	29,5	28,7	30,9	30,6	29,1
	Animal 4	15,4	17,7	20,0	21,1	23,6	24,8
	Animal 5	29,0	29,2	34,5	33,0	35,3	37,5
	Animal 6	25,2	25,6	25,6	27,1	31,3	29,9
REM	Animal 1	21	29	36	38	43	31
	Animal 2	20	27	29	30	33	25
	Animal 3	25	31	33	36	51	26
	Animal 4	16	30	33	31	34	31
	Animal 5	32	26	26	24	29	35
	Animal 6	33	35	36	32	37	36
IS (mL/bat/m²)							
Controle	Animal 1	23,8	25,3	28,3	27,6	31,3	29,7
	Animal 2	21,4	22,4	22,3	22,4	24,8	24,2
	Animal 3	32,6	31,7	30,8	33,2	32,8	31,3
	Animal 4	19,5	22,5	25,4	26,7	29,9	31,5
	Animal 5	32,5	32,8	38,7	37,0	39,6	42,1
	Animal 6	27,5	28,0	27,9	29,6	34,2	32,6
REM	Animal 1	23	31	38	40	46	33
	Animal 2	19	25	26	28	30	23
	Animal 3	26	34	36	39	55	27
	Animal 4	21	38	42	40	43	39
	Animal 5	35	29	29	27	33	39
	Animal 6	36	38	39	35	40	40

Apêndice III.V. Valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial diastólica (PAD) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					Final
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	
		PAS (mm Hg)					
Controle	Animal 1	96	98	101	98	99	103
	Animal 2	113	125	109	116	122	122
	Animal 3	129	118	124	127	121	123
	Animal 4	86	89	93	92	95	100
	Animal 5	113	121	144	134	137	140
	Animal 6	104	114	112	116	121	120
REM	Animal 1	93	120	150	150	162	107
	Animal 2	109	137	153	174	190	101
	Animal 3	127	127	140	150	159	104
	Animal 4	88	120	124	132	138	93
	Animal 5	124	145	149	162	174	137
	Animal 6	117	131	133	160	166	118
		PAM (mm Hg)					
Controle	Animal 1	62	62	63	61	62	63
	Animal 2	75	82	71	72	78	77
	Animal 3	80	74	75	77	75	74
	Animal 4	62	62	65	64	67	68
	Animal 5	78	80	93	88	87	91
	Animal 6	70	76	75	77	78	78
REM	Animal 1	58	62	70	71	74	67
	Animal 2	72	77	83	81	81	68
	Animal 3	83	71	74	84	86	73
	Animal 4	60	67	65	73	74	63
	Animal 5	81	92	90	89	100	96
	Animal 6	76	67	70	73	76	80
		PAD (mm Hg)					
Controle	Animal 1	51	51	51	49	50	50
	Animal 2	61	66	57	57	64	61
	Animal 3	62	59	58	59	57	56
	Animal 4	53	52	53	52	55	55
	Animal 5	66	65	74	70	71	72
	Animal 6	58	63	61	63	64	63
REM	Animal 1	48	48	52	52	52	55
	Animal 2	59	59	63	58	58	52
	Animal 3	67	53	54	61	63	60
	Animal 4	51	51	47	55	54	48
	Animal 5	65	74	73	71	78	79
	Animal 6	63	52	53	52	57	66

Apêndice III.VI. Valores pressão venosa central (PVC), pressão média da artéria pulmonar (PAP) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 µg/kg/min (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil (µg/kg/min)					Final
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	
		PVC (mm Hg)					
Controle	Animal 1	4	3	4	4	4	5
	Animal 2	5	5	5	4	4	4
	Animal 3	3	3	3	3	3	2
	Animal 4	6	5	6	5	5	4
	Animal 5	2	3	4	4	5	5
	Animal 6	4	4	4	4	6	4
REM	Animal 1	4	7	11	11	11	5
	Animal 2	3	9	10	10	10	3
	Animal 3	3	6	8	11	10	2
	Animal 4	5	7	7	7	9	4
	Animal 5	4	9	10	10	10	3
	Animal 6	3	7	9	11	10	4
		PAP (mm Hg)					
Controle	Animal 1	12	11	11	11	12	11
	Animal 2	12	12	12	11	11	12
	Animal 3	15	14	15	15	15	14
	Animal 4	13	13	14	13	14	14
	Animal 5	15	15	15	15	16	15
	Animal 6	12	12	13	12	12	12
REM	Animal 1	10	12	15	16	18	13
	Animal 2	12	15	16	15	16	14
	Animal 3	16	14	16	18	20	15
	Animal 4	12	11	12	12	14	14
	Animal 5	16	17	16	16	18	18
	Animal 6	13	14	16	16	16	15
		POAP (mm Hg)					
Controle	Animal 1	6	6	6	7	6	6
	Animal 2	5	5	5	5	5	6
	Animal 3	5	4	5	4	4	3
	Animal 4	9	8	8	8	8	8
	Animal 5	5	6	6	6	7	7
	Animal 6	5	6	6	6	6	6
REM	Animal 1	6	8	12	13	13	9
	Animal 2	5	10	13	11	13	5
	Animal 3	5	6	9	13	13	3
	Animal 4	7	7	8	8	10	7
	Animal 5	6	9	10	10	10	7
	Animal 6	7	8	10	11	11	8

Apêndice III.VII. Valores de resistência vascular sistêmica (RVS) e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final
		RVS (dinas.seg/cm⁵)					
Controle	Animal 1	2426	2405	2288	2211	1955	2145
	Animal 2	2219	2213	2028	2043	2182	2144
	Animal 3	2441	2287	2448	2127	2115	2147
	Animal 4	2617	2423	2203	2153	1891	1908
	Animal 5	1807	1899	2043	1974	1630	1909
	Animal 6	2464	2523	2521	2558	2213	2413
REM	Animal 1	2494	2891	3320	3449	3290	1608
	Animal 2	2529	3721	4629	4234	3912	1550
	Animal 3	2743	3055	3177	3837	2192	1630
	Animal 4	2555	3073	2878	3013	2777	1181
	Animal 5	1723	3366	4071	5738	4109	1720
	Animal 6	2185	3261	4275	4810	4469	1886
		IRVS (dinas.seg/cm⁵/m²)					
Controle	Animal 1	2599	2576	2451	2368	2095	2298
	Animal 2	2054	2048	1877	1890	2019	1984
	Animal 3	2621	2456	2629	2284	2271	2305
	Animal 4	3320	3074	2795	2731	2399	2421
	Animal 5	2028	2131	2294	2216	1829	2142
	Animal 6	2691	2755	2753	2794	2416	2635
REM	Animal 1	2672	3097	3556	3695	3524	1723
	Animal 2	2340	3444	4284	3917	3620	1435
	Animal 3	2946	3280	3411	4120	2354	1750
	Animal 4	3242	3899	3652	3823	3524	1499
	Animal 5	1934	3778	4570	6441	4612	1931
	Animal 6	2386	3561	4669	5252	4880	2059

Apêndice III.VIII. Valores de resistência vascular pulmonar (RVP) e índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					Final
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	
		RVP (dinas.seg/cm⁵/m²)					
Controle	Animal 1	251	204	194	155	202	185
	Animal 2	222	201	215	180	177	176
	Animal 3	317	322	340	316	323	328
	Animal 4	187	213	224	182	183	179
	Animal 5	238	222	207	212	179	178
	Animal 6	261	210	249	210	184	196
REM	Animal 1	185	210	169	172	261	104
	Animal 2	257	274	190	239	165	215
	Animal 3	377	376	337	263	202	276
	Animal 4	232	205	199	183	171	140
	Animal 5	224	324	305	436	365	203
	Animal 6	180	326	421	388	339	174
		IRVP (dinas.seg/cm⁵/m²)					
Controle	Animal 1	269	218	208	166	217	198
	Animal 2	205	186	199	167	164	163
	Animal 3	340	346	365	339	347	352
	Animal 4	237	270	284	231	232	227
	Animal 5	267	249	232	237	201	199
	Animal 6	285	230	271	230	201	214
REM	Animal 1	198	225	181	185	280	111
	Animal 2	237	253	176	221	153	199
	Animal 3	405	404	362	282	217	296
	Animal 4	295	260	252	232	217	178
	Animal 5	251	364	343	489	410	228
	Animal 6	196	356	459	424	370	190

Apêndice III.IX. Valores da concentração plasmática de hemoglobina (Hb), hematócrito e concentração plasmática de proteínas (PT) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final
Hb (g/dL)							
Controle	Animal 1	11,7	11,6	12,0	11,5	11,3	10,6
	Animal 2	12,6	13,3	12,0	10,6	10,8	11,9
	Animal 3	12,1	11,9	11,5	11,6	11,3	11,4
	Animal 4	12,9	12,0	11,5	11,8	12,1	11,7
	Animal 5	13,0	13,6	13,0	12,9	12,4	12,4
	Animal 6	13,6	13,4	13,2	12,9	12,7	12,9
REM	Animal 1	11,1	11,1	14,4	15,8	14,9	12,0
	Animal 2	11,7	15,3	18,1	16,2	15,7	13,3
	Animal 3	12,1	11,7	12,6	16,1	16,6	11,7
	Animal 4	11,3	11,1	11,4	12,3	11,5	11,3
	Animal 5	12,9	14,6	15,2	16,3	16,2	14,1
	Animal 6	13,4	13,9	16,3	17,6	18,3	14,4
Hematócrito (%)							
Controle	Animal 1	34	33	34	33	32	31
	Animal 2	35	35	34	33	34	34
	Animal 3	35	33	33	33	33	33
	Animal 4	37	36	35	35	34	34
	Animal 5	38	38	38	38	36	36
	Animal 6	37	37	37	37	36	35
REM	Animal 1	34	35	42	46	46	38
	Animal 2	34	45	54	49	45	38
	Animal 3	36	35	39	49	50	35
	Animal 4	32	32	33	35	34	33
	Animal 5	38	43	43	48	48	44
	Animal 6	39	39	41	54	54	44
Proteínas totais (g/dL)							
Controle	Animal 1	5,6	5,2	5,2	5,0	5,0	5,0
	Animal 2	5,4	5,4	5,2	5,0	5,0	5,0
	Animal 3	6,0	5,8	5,8	5,6	5,6	5,4
	Animal 4	5,0	4,8	4,8	4,8	4,6	4,6
	Animal 5	6,0	6,0	5,8	5,8	5,6	5,6
	Animal 6	5,4	5,4	5,2	5,2	5,0	5,0
REM	Animal 1	5,4	5,4	5,6	5,4	5,4	5,4
	Animal 2	6,2	6,0	5,6	5,2	5,0	5,0
	Animal 3	6,4	6,0	6,0	6,0	6,0	5,6
	Animal 4	5,0	4,8	4,8	4,6	4,4	4,4
	Animal 5	5,8	5,6	5,6	5,8	5,8	6,0
	Animal 6	5,4	5,4	5,2	5,0	5,0	5,0

Apêndice III.X. Valores do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), transporte de oxigênio (DO_2) e índice de transporte de oxigênio (IDO_2) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)					Final
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	
		CaO_2 (mL/dL)					
Controle	Animal 1	17,2	17,0	17,6	16,9	16,6	15,7
	Animal 2	18,5	19,4	17,8	15,9	16,1	17,6
	Animal 3	17,5	17,2	16,6	16,9	16,5	16,6
	Animal 4	19,0	17,7	17,0	17,4	17,8	17,3
	Animal 5	18,9	19,7	18,9	18,8	18,1	18,3
	Animal 6	19,9	19,6	19,4	19,0	18,6	18,9
REM	Animal 1	16,3	16,4	20,8	22,7	21,4	17,4
	Animal 2	17,3	22,2	25,9	23,3	22,7	19,5
	Animal 3	17,6	17,2	18,3	23,0	23,8	17,1
	Animal 4	16,7	16,5	16,9	18,1	17,0	16,8
	Animal 5	18,5	20,8	21,7	23,3	23,2	20,2
	Animal 6	19,6	20,2	23,4	25,1	26,0	20,8
		DO_2 (dL/min)					
Controle	Animal 1	3,3	3,3	3,6	3,5	3,9	3,4
	Animal 2	4,7	5,4	4,6	4,2	4,4	4,8
	Animal 3	4,4	4,3	3,9	4,7	4,5	4,5
	Animal 4	3,2	3,3	3,6	3,8	4,7	4,6
	Animal 5	6,3	6,4	6,6	6,4	7,3	6,6
	Animal 6	4,3	4,5	4,4	4,3	4,8	4,6
REM	Animal 1	2,8	2,5	2,9	3,2	3,3	5,4
	Animal 2	3,8	3,2	3,3	3,1	3,3	6,5
	Animal 3	4,1	2,9	3,0	3,5	6,6	5,9
	Animal 4	2,9	2,6	2,7	3,2	3,2	6,7
	Animal 5	6,6	4,1	3,4	2,6	4,1	8,7
	Animal 6	5,2	3,0	2,7	2,6	3,1	6,7
		IDO_2 (dL/min/m²)					
Controle	Animal 1	3,5	3,6	3,9	3,7	4,2	3,6
	Animal 2	4,3	5,0	4,3	3,9	4,0	4,4
	Animal 3	4,7	4,6	4,2	5,0	4,8	4,8
	Animal 4	4,1	4,2	4,6	4,8	5,9	5,9
	Animal 5	7,1	7,2	7,4	7,2	8,2	7,4
	Animal 6	4,7	4,9	4,8	4,7	5,3	5,1
REM	Animal 1	3,0	2,7	3,2	3,4	3,5	5,7
	Animal 2	3,5	3,0	3,0	2,9	3,0	6,0
	Animal 3	4,4	3,1	3,3	3,8	7,1	6,4
	Animal 4	3,7	3,3	3,5	4,0	4,0	8,5
	Animal 5	7,4	4,6	3,8	2,9	4,6	9,8
	Animal 6	5,7	3,2	2,9	2,8	3,4	7,3

Apêndice III.XI. Valores de frequência respiratória (f), pressão inspiratória e concentração expirada de dióxido de carbono (ETCO₂) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 µg/kg/min (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil (µg/kg/min)					Final
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	
f (mpm)							
Controle	Animal 1	14	14	12	13	13	12
	Animal 2	10	10	12	10	7	13
	Animal 3	12	11	12	12	12	13
	Animal 4	13	15	15	15	12	12
	Animal 5	21	9	10	10	10	10
	Animal 6	12	12	12	12	14	14
REM	Animal 1	12	14	15	13	12	13
	Animal 2	12	12	15	12	14	15
	Animal 3	15	15	14	15	16	14
	Animal 4	13	12	14	12	13	12
	Animal 5	10	14	12	14	14	25
	Animal 6	10	15	13	14	14	10
Pressão inspiratória (cm H₂O)							
Controle	Animal 1	12	12	12	12	12	10
	Animal 2	10	10	9	8	9	8
	Animal 3	12	12	12	12	12	11
	Animal 4	11	11	11	11	12	12
	Animal 5	11	12	12	11	12	12
	Animal 6	11	11	11	10	9	9
REM	Animal 1	12	12	14	12	12	13
	Animal 2	10	11	11	12	12	8
	Animal 3	12	13	13	12	14	11
	Animal 4	10	11	11	10	10	9
	Animal 5	13	14	13	14	14	5
	Animal 6	11	13	13	14	14	14
ETCO₂ (mm Hg)							
Controle	Animal 1	37	36	37	37	37	36
	Animal 2	37	36	38	37	38	39
	Animal 3	35	36	36	37	37	35
	Animal 4	36	37	37	39	38	40
	Animal 5	36	36	35	35	35	34
	Animal 6	37	37	38	36	36	36
REM	Animal 1	37	37	36	36	36	36
	Animal 2	39	39	34	34	34	35
	Animal 3	36	36	37	36	35	36
	Animal 4	38	38	37	35	39	40
	Animal 5	32	43	33	31	27	27
	Animal 6	37	34	34	34	35	31

Apêndice III.XII. Valores do pH arterial, pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) e íon bicarbonato (HCO₃⁻) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 µg/kg/min (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil (µg/kg/min)					
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final
pH arterial							
Controle	Animal 1	7,416	7,409	7,413	7,414	7,396	7,419
	Animal 2	7,406	7,414	7,378	7,43	7,404	7,391
	Animal 3	7,382	7,412	7,404	7,394	7,386	7,413
	Animal 4	7,415	7,422	7,381	7,401	7,387	7,392
	Animal 5	7,383	7,409	7,415	7,414	7,415	7,426
	Animal 6	7,347	7,409	7,4	7,416	7,422	7,429
REM	Animal 1	7,408	7,410	7,382	7,347	7,351	7,390
	Animal 2	7,407	7,350	7,334	7,344	7,361	7,411
	Animal 3	7,411	7,393	7,382	7,365	7,376	7,425
	Animal 4	7,391	7,388	7,402	7,375	7,342	7,357
	Animal 5	7,444	7,365	7,338	7,348	7,419	7,487
	Animal 6	7,392	7,371	7,354	7,325	7,303	7,444
PaCO₂ (mm Hg)							
Controle	Animal 1	39,9	36,4	42,3	38,4	38,7	38,8
	Animal 2	35,8	38,1	33,5	31,9	35,7	39,3
	Animal 3	39,9	42,4	42,5	39,6	44,3	38,1
	Animal 4	39,1	37,5	37,0	41,1	37,3	41,1
	Animal 5	38,5	36,2	35,2	36,3	35,4	36,7
	Animal 6	39,0	36,8	42,7	36,7	36,6	35,5
REM	Animal 1	41,0	37,3	39,5	41,7	33,8	31,7
	Animal 2	33,6	44,8	31,7	40,0	35,0	32,7
	Animal 3	37,8	40,3	43,6	39,1	40,9	36,0
	Animal 4	36,3	40,5	41,0	32,1	42,6	44,1
	Animal 5	33,0	43,9	39,3	36,8	31,2	33,2
	Animal 6	39,5	37,2	33,9	35,6	41,1	32,6
HCO₃⁻ (mEq/L)							
Controle	Animal 1	25,2	23,3	26,1	24,4	23,5	24,8
	Animal 2	22,8	24,3	20,6	22,4	22,7	23,5
	Animal 3	23,2	26,0	25,6	23,8	25,2	24,2
	Animal 4	24,8	24,5	22,1	24,8	22,5	24,2
	Animal 5	22,8	23,3	23,2	23,6	23,2	24,4
	Animal 6	21,1	23,5	25,4	23,8	24,2	24,0
REM	Animal 1	25,1	23,7	23,2	22,2	19,9	20,6
	Animal 2	22,0	23,3	18,8	21,5	20,6	21,9
	Animal 3	24,1	24,0	24,7	22,3	23,4	24,0
	Animal 4	22,3	23,8	24,8	20,0	22,1	23,4
	Animal 5	23,7	23,8	20,9	20,6	22,1	26,4
	Animal 6	23,7	21,7	20,1	19,4	19,9	23,0

Apêndice III.XIII. Valores de pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), temperatura do sangue e da concentração plasmática de arginina vasopressina (AVP) em seis cães antes (Basal), após a administração de salina (Controle) ou remifentanil (REM) nas doses de 0,15; 0,30; 0,60 e 0,90 µg/kg/min (momentos T1, T2, T3 e T4) e após a interrupção na infusão de salina ou remifentanil (Final).

		Remifentanil (µg/kg/min)					
		Basal	T1/0,15	T2/0,30	T3/0,60	T4/0,90	Final
PaO₂ (mm Hg)							
Controle	Animal 1	509,0	466,3	499,7	486,4	466,3	502,2
	Animal 2	540,8	517,8	545,1	544,9	541,9	540,0
	Animal 3	432,0	422,3	397,9	427,1	441,9	441,1
	Animal 4	548,0	529,6	509,4	523,4	513,2	524,7
	Animal 5	479,4	485,2	493,8	508,9	489,3	533,1
	Animal 6	548,5	541,9	549,4	550,2	526,4	535,1
REM	Animal 1	460,3	495,6	478,7	510,5	464,2	438,4
	Animal 2	541,9	545,4	542,6	527,9	530,0	546,1
	Animal 3	453,2	484,0	461,7	471,1	510,0	451,0
	Animal 4	517,7	535,3	543,1	533,2	510,0	526,7
	Animal 5	406,8	393,4	441,0	475,9	477,2	419,8
	Animal 6	542,9	515,5	522,8	487,7	494,1	485,6
Temperatura do sangue (°C)							
Controle	Animal 1	38,2	38,0	38,1	38,0	38,0	38,0
	Animal 2	37,8	38,1	38,0	38,0	38,2	38,1
	Animal 3	37,8	38,0	37,9	38,0	37,9	38,0
	Animal 4	38,2	38,1	38,1	38,1	38,1	38,1
	Animal 5	38,1	38,2	37,9	38,0	38,0	38,1
	Animal 6	38,0	38,0	38,0	38,0	38,1	38,0
REM	Animal 1	38,1	38,2	38,2	38,2	38,2	38,1
	Animal 2	38,1	38,1	38,1	38,1	37,9	38,0
	Animal 3	38,2	38,1	38,1	38,2	38,1	38,2
	Animal 4	38,1	38,1	38,1	38,0	38,1	38,1
	Animal 5	38,0	37,9	37,9	37,7	37,9	37,9
	Animal 6	38,0	38,0	38,1	38,0	38,0	37,9
AVP (pg/mL)							
Controle	Animal 1	5,5	3,7	1,7	0,9	1,8	0,9
	Animal 2	1,1	0,2	1,2	0,5	0,2	0,5
	Animal 3	2,2	0,5	2,2	1,5	0,7	0,9
	Animal 4	8,7	5,2	4,0	2,7	1,7	2,6
	Animal 5	1,8	1,8	2,1	2,0	0,6	1,8
	Animal 6	4,5	5,2	1,8	2,1	1,2	0,7
REM	Animal 1	4,5	12,5	52,5	90,0	93,7	3,7
	Animal 2	2,6	15,0	54,0	42,0	17,0	1,9
	Animal 3	3,4	9,7	7,2	32,5	18,0	1,4
	Animal 4	16,2	9,7	5,2	10,2	5,0	1,5
	Animal 5	0,4	19,0	13,0	52,5	15,0	2,6
	Animal 6	7,5	16,2	97,5	77,5	38,7	3,6