UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

EFEITOS DO CLORIDRATO DE REMIFENTANIL, ADMINISTRADO EM INFUSÃO CONTÍNUA, NA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM) DE ISOFLUORANO EM FELINOS

TATIANA HENRIQUES FERREIRA

Botucatu – SP
Fevereiro 2008

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

EFEITOS DO CLORIDRATO DE REMIFENTANIL, ADMINISTRADO EM INFUSÃO CONTÍNUA, NA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM) DE ISOFLUORANO EM FELINOS

TATIANA HENRIQUES FERREIRA

Dissertação apresentada junto ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Ass. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar

Botucatu - SP
Fevereiro 2008

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

Ferreira, Tatiana Henriques.
Efeitos do cloridrato de remifentanil, administrado em infusão contínua, na concentração alveolar mínima (CAM) de isofluorano em felinos / Tatiana Henriques Ferreira. – Botucatu: [s.n.], 2008

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2008.
Orientador: Antonio José de Araujo Aguiar
Assunto CAPES: 50501011

1. Gato - Anestesia 2. Anestesia veterinária

CDD 636.8089796

Palavras-chave: Anestesia balanceada; Concentração alveolar mínima; Gatos; Isofluorano; Remifentanil

TATIANA HENRIQUES FERREIRA

EFEITOS DO CLORIDRATO DE REMIFENTANIL, ADMINISTRADO EM INFUSÃO CONTÍNUA, NA CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM) DE ISOFLUORANO EM FELINOS

Banca examinadora:

_____
Antonio José de Araujo Aguiar

_____
Stelio Pacca Loureiro Luna

_____
Sílvia Renata Gaido Cortopassi

Botucatu, 22 de Fevereiro de 2008.

Dedico este trabalho

A minha família, pois sem seu apoio este trabalho não teria nem começado. Aos meus pais, Maria de Fátima e Claudio, por todo amor e grande dedicação. Por serem grandes exemplos na minha vida. Por me ensinarem a buscar meus objetivos e sempre acreditarem em mim. Às minhas irmãs e melhores amigas Mariangela e Camila por estarem sempre ao meu lado, compartilhando tudo e me dando muita força para continuar apesar das nossas dificuldades.

Ao meu amor, Leandro, por todo o amor, apoio, companheirismo e grande paciência em muitos momentos. Você apareceu para completar minha vida, sendo, portanto de grande importância para o desfecho desta etapa a se cumprir.

AMO VOCÊS!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pois sem Sua presença nada disto seria possível.

Ao meu orientador, Prof. Antonio José de Araujo Aguiar, pela grande oportunidade oferecida e pelos ensinamentos transmitidos durante nossa convivência, além do apoio a mais uma etapa que está por vir (doutorado).

Ao Prof. Francisco José Teixeira Neto pelo apoio, ajuda e grande contribuição científica no decorrer deste mestrado.

Ao Prof. Alexander Valverde por ter vindo ao Brasil para ajudar neste trabalho, por estar sempre disponível e com grande prazer contribuir em muitos momentos decisivos deste trabalho.

Ao Prof. Stelio Pacca Loureiro Luna, pelo apoio e contribuição principalmente em outros trabalhos desenvolvidos no período do mestrado.

Ao grande amigo João Henrique N. Soares (John), por toda ajuda antes, durante e no final deste trabalho, sendo de fundamental importância para o término do mesmo. Obrigado pelo grande incentivo, orientação, paciência, dedicação e conhecimento transmitido.

Ao grande amigo Fabio Otero Ascoli (Binho), pela orientação na minha "introdução" a anestesia, pela grande amizade, dedicação, preocupação comigo e pela grande contribuição profissional (conhecimentos e "política").

Ao para sempre orientador Firmino Mársico Filho (*in memorian*) pelo incentivo a minha introdução a Anestesiologia Veterinária, e apesar do pouco tempo de convivência, por me mostrar o que é ORIENTAÇÃO. E juntamente com seus "filhos" John e Binho por me apresentar a anestesia e a pesquisa, demonstrando a importância e o amor a elas.

A grande amiga de sempre, ou podemos até dizer irmã, Leticia Osorio (Le), pela dedicada amizade, por toda ajuda para superar crises e incentivo para completar este trabalho.

Às grandes amigas Daniela Campagnol (Xiguela), Tatiana Giordano (Tati) e Lisiane Char Candido Rodrigues (Tribu), pelas longas conversas, pela ajuda no desenvolvimento da parte experimental, pela paciência nos momentos mais críticos, por agüentar as lágrimas e pelo companheirismo.

Ao amigo, Paulo V. M. Steagall (Pankeka), que me apresentou os gatos de uma maneira tão especial que marcou o início da minha paixão pela espécie, pela ajuda e incentivo para vir para Botucatu, pela oportunidade de trabalhar com diversos outros estudos no decorrer do mestrado, pelo teto, pela amizade e pelas muitas chatices também (mas sempre visando o meu bem, né?!).

A amiga Juliany Quitzan, por ter me acolhido tão bem em um momento onde precisei muito e apesar do pouco tempo de convivência por ter me dado atenção e amizade.

A minha cunhadinha, Raffaella Bertoni Cavalcanti Teixeira (Raffolinas), que se tornou uma grande amiga. Obrigada por todo apoio, conversas e por me fazer refletir (sem saber) em muitas coisas importantes.

Aos amigos do “Laboratório” (Laboratório de Anestesiologia Experimental – Firmino Máralém Filho – UFF) que estiveram presentes desde o meu “início na anestesiologia”: John, Binho, Dani, Alice, Mariana, Fabinho, Edgard e Marivaldo.

Aos novos amigos Luciana Yamaguti (Lu), Bruno (Crema), Beatriz (Cabô), Talissa (Trosoba), Eduardo (Kuna), Fernanda (Traia), Renata (Erlichia), Natache (Vagi) e Juliana Brondani (Ju) pelos diversos momentos divertidos que passamos em muitas festas e também pelo apoio em momentos sérios.

À FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo apoio financeiro concedido: bolsa de mestrado (05/58005-1), auxílio financeiro (05/60025-0) e auxílio pesquisador visitante (05/57662-9) que possibilitaram a execução deste trabalho.

À Nestlé S/A do Brasil pela doação da ração Catchow, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos nossos animais.

Ao Hélio Rubens de Carvalho Nunes por toda assistência na análise estatística deste estudo.

Aos animais do gatil da Anestesiologia Veterinária (FMVZ – Botucatu): Coruja, Tribu, Hasmina, Hosmano, Magrela, Willie Kit, Trico, Bisco, Toppo, Mãezinha e Alpinista... os fiiilhos mais lindos do mundo, pela grande contribuição para a Anestesiologia e por me proporcionar momentos importantes de tranqüilidade, aprendizado e reflexão no tempo que passei com eles.

Ao funcionário do departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ – UNESP Botucatu, Seu Luis, pelo cuidado e dedicação com estes animais.

Às funcionárias do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ – UNESP Botucatu Ana Maria Sauer Tardevo e Vanessa Vidotto Basseto, por todos os favores e atenção dispensada.

Aos animais da minha vida: Mel, minha filha cadela desde neném e ao Azul, meu novo filho gato.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão das CAM_{ISO} (A) e das porcentagens de redução em relação à CAM_{basal} (B), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das dose de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle. **28**

FIGURA 2. Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão de freqüência cardíaca (batimentos/minuto) (A), e da mediana e quartis de pressão arterial sistólica (mmHg) (B), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle. **29**

FIGURA 3. Representação gráfica da mediana e quartis de freqüência respiratória (movimentos/minuto) (A), e dos valores médios e desvios-padrão de P_{INSP} (cmH_2O) (B), pHv (C), $PvCO_2$ (mmHg) (D), $ETCO_2$ (mmHg) (E) e HCO^-_3 (mmol/L) (F), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle. **31**

FIGURA 4. Representação gráfica da mediana e quartis de PvO_2 (mmHg) (A), SpO_2 (%) (B) e temperatura corporal (˚C) (C), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle. **32**

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Valores médios (média±desvio-padrão) de CAM_{ISO}, da porcentagem de redução em relação à CAM_{basal} e do tempo de determinação de CAM (minutos), e mediana (1˚; 3˚ quartis) do tempo de determinação de CAM (minutos), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle. **27**

TABELA 2. Valores médios (média±desvio-padrão) de freqüência cardíaca (batimentos/minuto) e de pressão arterial sistólica (mmHg), e mediana (1˚; 3˚ quartis) de pressão arterial sistólica (mmHg), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle. **29**

TABELA 3. Valores médios (média±desvio-padrão) de freqüência respiratória (mov/min), P_{INSP} (cmH_2O), pHv, PvO_2 (mmHg), HCO^-_3 (mmol/L), $PvCO_2$ (mmHg), $ETCO_2$ (mmHg), SpO_2 (%) e temperatura corporal (ºC); e das medianas (1˚; 3˚ quartis) de freqüência respiratória (mov/min), PvO_2 (mmHg), SpO_2 (%) e temperatura corporal (ºC), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle. **30**

TABELA 4. Valores médios (média±desvio-padrão) e medianas (1˚; 3˚ quartis) do tempo de infusão (minutos) e doses totais de cloridrato de remifentanil (μg^{-1} e $\mu g.kg^{-1}$) administradas em gatos (n=6) durante as taxas de infusão contínua testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) realizadas na fase II. **33**

TABELA 5. Valores médios (média±desvio-padrão) dos tempos até a extubação traqueal (minutos), a deambulção com ataxia (minutos) e a deambulação normal (minutos), em seis felinos após a fase II. **34**

LISTA DE ABREVIATURAS

BIS	índice bispectral
CAM	concentração alveolar mínima
CAM_{ISO}	concentração alveolar mínima do isofluorano
$CAM_{R0,25}$	concentração alveolar mínima durante a infusão contínua de remifentanil na dose de 0,25 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$
$CAM_{R0,5}$	concentração alveolar mínima durante a infusão contínua de remifentanil na dose de 0,5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$
$CAM_{R1,0}$	concentração alveolar mínima durante a infusão contínua de remifentanil na dose de 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$
$ETCO_2$	concentração de dióxido de carbono ao final da expiração
ET_{ISO}	concentração expirada de isofluorano
f	freqüência respiratória
FC	freqüência cardíaca
HCO^-_3	concentração de bicarbonato
PAS	pressão arterial sistólica
pHv	pH no sangue venoso
P_{INSP}	pressão inspiratória de pico
$PvCO_2$	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso
PvO2	pressão parcial de oxigênio no sangue venoso
SNC	sistema nervoso central
SpO_2	saturação de oxigênio na hemoglobina
T˚C	temperatura corporal

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	**xi**
ABSTRACT	**xii**
1. INTRODUÇÃO	**01**
2. REVISÃO DE LITERATURA	
2.1. Concentração alveolar mínima (CAM)	**03**
2.2. Isofluorano	**10**
2.3. Remifentanil	**13**
3. OBJETIVO	**19**
4. HIPÓTESE	**20**
5. MATERIAL E MÉTODOS	
5.1. Animais	**21**
5.2. Indução Anestésica e Instrumentação	**21**
5.3. Protocolo Experimental	**24**
5.4. Análise Estatística	**26**
6. RESULTADOS	**27**
7. DISCUSSÃO	**35**
8. CONCLUSÕES	**42**
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	**43**
APÊNDICES	**57**

FERREIRA, T.H. Efeitos do cloridrato de remifentanil, administrado em infusão contínua, na concentração alveolar mínima (CAM) de isofluorano em felinos. Botucatu, 2008, 63p., Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

A concentração alveolar mínima (CAM), o índice de potência de anestésicos inalatórios mais utilizado na literatura médica, tem sido utilizada para avaliar a eficácia analgésica de diversos opióides, permitindo a comparação entre eles. O objetivo deste estudo foi determinar os efeitos de três doses de remifentanil (0,25, 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), administradas em infusão intravenosa contínua, na CAM de isofluorano em gatos. Foram utilizados seis felinos hígidos, adultos sem raça definida. O estudo foi dividido em duas fases com intervalo mínimo de 10 dias. Na primeira, foram determinados os valores de CAM individuais dos animais (CAM_{basal}). Na segunda fase, a CAM durante cada dose de remifentanil realizadas em ordem crescentes foi determinada. Antes de cada determinação nas doses de remifentanil utilizadas foi permitido um tempo de 30 minutos de infusão contínua. Um período de 15 minutos com apenas infusão de ringer lactato foi realizada após cada infusão de remifentanil. E finalmente, após a última dose de remifentanil, uma outra determinação de CAM de isofluorano foi realizada ($CAM_{controle}$). Os valores de $ETCO_2$, ET_{ISO}, temperatura corporal, FC, PAS foram registrados imediatamente antes de cada determinação de CAM. Amostras de sangue venoso para análise hemogasométrica foram colhidas nos mesmos momentos. As CAM_{basal} e $CAM_{controle}$ foram respectivamente, 1,85 ± 0,09 e 1,70 ± 0,23. As doses crescentes de remifentanil utilizadas significativamente reduziram a CAM_{basal} em 23.4 ± 7.9%, 29.8 ± 8.3% and 26.0 ± 9.4%, respectivamente. As infusões de remifentanil promoveram significativa redução na CAM de isofluorano em gatos, alcançando um efeito-teto desde a dose mais baixa.

Palavras-chave: Concentração alveolar mínima, isofluorano, remifentanil, gatos, anestesia balanceada.

FERREIRA, T.H. Effects of remifentanil on isoflurane minimum alveolar concentration in cats Botucatu. 2008, 63p., Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Minimum alveolar concentration (MAC), which is considered the potency index of inhaled anesthetics, has been extensively used to evaluate the analgesic efficacy of many opioids, permitting comparisons among them. The aim of this study was to evaluate the effects of ascending doses of CRI of remifentanil on the MAC of isoflurane in cats. Six healthy adult cross-breed cats. Study was completed using the cats on two occasions within a 2 week interval. For each study day, anesthesia was induced and maintained with isoflurane, instrumented with a catheter in a cephalic vein for the administration of lactated Ringer's solution or remifentanil CRIs and a jugular catheter for collection of blood gases. On the first study day, individual basal MAC (MAC_{basal}) was determined. Two weeks later, MAC was determined for three remifentanil CRI doses (0.25 [$MAC_{R0.25}$], 0.5 [$MAC_{R0.5}$], and 1.0 [$MAC_{R1.0}$] µg/kg/min) administered in ascending order. At least 30 minutes of CRI were allowed before MAC determinations for each dose. A 15-minute wash out period was allowed after each CRI and subsequent doses. A control MAC ($MAC_{control}$) was determined after the last remifentanil dose. MAC_{basal} and $MAC_{control}$ values were 1.85 ± 0.09% and 1.70 ± 0.23%, respectively and not significantly different. MAC values with the three remifentanil doses were not significantly different between them; however these ascending doses significantly decreased MAC_{basal} by 23.4 ± 7.9%, 29.8 ± 8.3% and 26.0 ± 9.4%, respectively. The three CRI doses of remifentanil resulted in a similar degree of isoflurane MAC reduction, indicating that a ceiling effect was already present at the lowest dose.

Key words: Minimum alveolar concentration, isoflurane, remifentanil, cats, balanced anesthesia.

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A manutenção da anestesia geral em felinos normalmente é realizada pelo uso de anestésicos inalatórios, que promovem depressão cardiorrespiratória dose-dependente (STEFFEY & HOWLAND, 1977; INGWERSEN et al., 1988; GRANDY et al., 1989; HIKASA et al., 1996; HIKASA et al., 1997; PYPENDOP & ILKIW, 2004). Os agentes opióides estão sendo bastante empregados em associação aos anestésicos inalatórios, técnica esta conhecida como anestesia balanceada, com a finalidade de reduzir a concentração necessária do agente inalatório e bloquear parcial ou completamente as respostas autonômicas (hemodinâmicas e hormonais) e somáticas (motoras e sensoriais) frente a estímulos nociceptivos, resultando em maior estabilidade hemodinâmica (ILKIW, 1999).

Esta redução na concentração do agente inalatório, causada pela associação com opióides, tem sido estudada em muitas espécies e com uma grande variedade de agentes (HECKER et al., 1983; HALL et al., 1987a; HALL et al., 1987b; LANG et al., 1996; MICHELSEN et al., 1996; ILKIW et al., 1997; ILKIW et al., 2002 e CRIADO & SEGURA, 2003). Este efeito pode ser quantificado através da determinação da concentração alveolar mínima (CAM) do anestésico inalatório, antes e após a administração de fármacos opióides (ILKIW et al., 1997).

A concentração alveolar mínima é definida como a concentração alveolar que produz ausência de resposta motora em 50% dos indivíduos expostos a um estímulo nociceptivo supramáximo. Seus valores, expressos em múltiplos, permitem comparar não só a potência entre diversos anestésicos inalatórios, mas também é um parâmetro importante na avaliação da redução do requerimento de anestésicos inalatórios quando associados a outros fármacos, em situações orgânicas diversas (QUASHA et al., 1980).

Na espécie felina, o uso de opióides é restrito às medicações pré-anestésica ou pós-anestésica, e geralmente são administrados em doses reduzidas (ILKIW et al., 1997), devido ao receio de causar reações de excitação quando usados em doses elevadas (STURTEVANT & DRILL, 1957).

O cloridrato de remifentanil é o mais recente opióide agonista de receptores OP3 introduzido na prática clínica, apresentando uma ação ultra-curta, potente atividade analgésica (WESTMORELAND et al., 1993) e efeitos pouco significativos sobre o sistema cardiovascular (GLASS et al., 1993). Quando administrado em doses elevadas, o remifentanil produziu bradicardia leve e redução de 15 a 20% na pressão arterial (GLASS, 1995), sendo considerado a melhor opção para o controle dos efeitos analgésicos e cardiorrespiratórios durante a anestesia balanceada no homem (DUTHIE, 1998).

Existem poucos estudos na literatura relacionando os efeitos do remifentanil sobre a CAM de anestésicos inalatórios em animais. Com a utilização deste fármaco, administrado sob infusão contínua em diferentes doses, já foi demonstrada redução na CAM de enflurano em cães (MICHELSEN et al., 1996), e de isofluorano em ratos (CRIADO & SEGURA, 2003), cães (MONTEIRO, 2007) e seres humanos (LANG et al., 1996).

Os efeitos do cloridrato de remifentanil sobre a CAM de agentes anestésicos inalatórios, bem como os seus efeitos cardiorrespiratórios, não são conhecidos na espécie felina. O estudo realizado torna-se importante, uma vez que procedimentos de anestesia balanceada com associações de anestésicos inalatórios e agentes opióides podem ser alternativas viáveis na anestesia felina. O emprego do remifentanil, um opióide que possui características farmacocinéticas únicas, associado ao isofluorano, apresentaria muitas vantagens como melhor qualidade de analgesia, estabilidade hemodinâmica e maior segurança anestésica, quando comparado ao uso isolado de anestésicos inalatórios.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Concentração alveolar mínima (CAM)

Definição

A potência de anestésicos inalatórios refere-se à quantidade do agente necessária para promover um determinado efeito (STEFFEY, 1996). Na anestesia, um método de determinação objetiva deste índice é de fundamental importância, já que estes agentes causam depressão do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiorrespiratório (STEFFEY, 1996). A CAM foi inicialmente desenvolvida para definir a potência de diversos anestésicos inalatórios, permitindo conseqüentemente a comparação entre agentes quanto à potência e aos efeitos cardiorrespiratórios produzidos por doses equipotentes (MERKEL & EGER, 1963; EGER et al., 1965).

A CAM foi inicialmente definida como a concentração anestésica alveolar mínima necessária para bloquear uma resposta motora grosseira frente a um estímulo doloroso em cães (MERKEL & EGER, 1963). Além disso, os autores estabeleceram uma correlação entre pressão parcial alveolar do anestésico inalatório e a profundidade anestésica, tornando a CAM um parâmetro importante e objetivo de determinação de plano anestésico. Um ano depois, Saidman & Eger (1964) descreveram a CAM como a concentração alveolar em que 50% dos pacientes apresentavam resposta motora, utilizando o estímulo elétrico e a incisão cirúrgica de pele. E finalmente, Eger et al. (1965), estudaram a reprodutibilidade da técnica e a influência de diversos fatores que poderiam alterar a CAM, complementando assim o seu conceito.

Devido à grande consistência e reprodutibilidade na determinação de CAM em homens e animais (MERKEL & EGER, 1963; SAIDMAN & EGER, 1964; EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980), esta variável é considerada o melhor índice de potência dos anestésicos inalatórios (QUASHA et al., 1980). É definida como a concentração alveolar mínima que produz imobilidade em 50% dos indivíduos expostos a um estímulo nociceptivo supramáximo, correspondendo, portanto, à dose efetiva 50 (DE_{50}) (STEFFEY & MAMA, 2007).

A CAM representa a pressão parcial alveolar anestésica, não sofrendo alteração do seu valor de acordo com a pressão atmosférica, ou seja, ao nível

do mar ou em altitudes elevadas, a CAM será sempre a mesma (QUASHA et al., 1980; STEFFEY & MAMA, 2007; STANSKI & SHAFER, 2005). Porém, a CAM é representada pela concentração de anestésico em uma porcentagem de volume relativa à pressão de 1 atmosfera (760 mmHg) (QUASHA et al., 1980; STEFFEY & MAMA, 2007), devendo ser corrigida de acordo com a pressão atmosférica local (STEFFEY & MAMA, 2007). A concentração anestésica é expressa em múltiplos de CAM (MERKEL & EGER, 1963; QUASHA et al., 1980).

Determinação da CAM e fatores que podem alterar seu valor

Para determinação da CAM em animais, o anestésico inalatório deve ser fornecido em oxigênio, até que seja possível a realização da intubação orotraqueal. A concentração expirada do agente inalatório em questão deve ser mantida constante por pelo menos 15 minutos em cada concentração testada, com a finalidade de se estabelecer o equilíbrio entre as pressões parciais de anestésico nos alvéolos, no sangue arterial e no SNC. Após o equilíbrio, um estímulo supramáximo deve ser aplicado. Em caso de resposta positiva, a concentração expirada é aumentada entre 10 e 20%. Sendo observada uma resposta negativa, a concentração deve ser reduzida na mesma proporção (QUASHA et al., 1980). A CAM é o resultado da média aritmética entre a maior concentração anestésica que promove uma resposta positiva e a menor que a previne (EGER et al., 1965). Quanto mais próximas forem estas concentrações, mais preciso será o valor de CAM (QUASHA et al., 1980).

Na determinação da CAM, não é indicada a utilização da concentração inspirada, principalmente para os agentes anestésicos mais solúveis (MERKEL & EGER, 1963). Quanto maior o coeficiente de solubilidade sangue/gás de um agente, mais lento é o equilíbrio entre a sua pressão parcial no gás alveolar e no sangue, ou seja, mais lentamente a concentração alveolar se aproxima da concentração inspirada (EGER & LARSON, 1964). Tomando-se como exemplo o halotano, um agente de grande solubilidade, verifica-se que as elevações das suas concentrações alveolar e arterial, em relação à concentração inspirada, são lentas (LARSON et al., 1962), visto que após 120 minutos do início do fornecimento desse agente, a concentração alveolar corresponde apenas a 80% da concentração inspirada (SECHZER et al., 1962). Apesar disto, o

halotano necessita de apenas 15 minutos para que 95% do equilíbrio entre as tensões no sangue arterial e no cérebro sejam atingidos (EGER et al., 1965). Portanto, para os outros anestésicos inalatórios, que apresentam solubilidade menor, este período permite uma aproximação ainda maior do estado de equilíbrio (EGER et al., 1965). De acordo com um estudo em seres humanos, onde foi determinada a concentração arterial de isofluorano, simulações em computador indicaram que 10 minutos foram suficientes para que se atingisse equilíbrio cerebral (PETERSEN-FELIX et al., 1993).

A pressão parcial expirada é considerada uma aproximação razoável da pressão parcial alveolar (QUASHA et al., 1980). A utilização da pressão parcial alveolar (expirada) de um anestésico inalatório pode ser uma boa estimativa de sua pressão parcial arterial, apresentando um erro pequeno, de até 10%, quando a diferença entre as pressões parciais expirada e inspirada não ultrapassar 50% (EGER & BAHLMAN, 1971). Dentre os fatores que contribuem para a ocorrência de diferenças significativas entre as pressões parciais expirada e inspirada estão: o débito cardíaco, a ventilação alveolar e a solubilidade do agente (EGER & BAHLMAN, 1971; QUASHA et al., 1980; EGER, 2005; STEFFEY & MAMA, 2007). Quanto mais elevado for débito cardíaco, maior será a quantidade de anestésico removida dos alvéolos e mais lenta a elevação de sua concentração alveolar (EGER, 2005; STEFFEY & MAMA, 2007). Adicionalmente, o aumento da ventilação pulmonar irá acelerar a elevação da concentração anestésica alveolar em relação à concentração anestésica inspirada (EGER, 2005). Além disso, quanto maior for a solubilidade do agente, maior será a variação na sua tensão alveolar em relação às alterações na ventilação alveolar e no débito cardíaco (EGER & LARSON, 1964; EGER, 2005).

Além dos fatores que contribuem para as diferenças na relação entre as concentrações expirada e inspirada, existem outros que contribuem para diferenças entre as pressões parciais expirada e arterial do agente inalatório. Entre esses estão as alterações na relação ventilação/perfusão alveolar, que ocasionam o aumento da pressão parcial alveolar e a diminuição da pressão parcial arterial (QUASHA et al., 1980; EGER, 2005). Esses fatores também irão depender da solubilidade dos agentes, pois com a utilização de anestésicos

menos solúveis haverá um aumento discreto na pressão parcial expirada, com significativa redução da pressão parcial arterial (EGER, 2005).

Um dos principais aspectos considerados na determinação da CAM é o estímulo nociceptivo a ser realizado. Um estímulo considerado ideal para determinação de potência anestésica deve ser bem definido, de fácil execução, apresentar repetibilidade, demonstrar valores consistentes e não provocar lesão (ZBINDEN et al., 1994). Porém, um dos fatores mais importantes a ser considerado, relacionado ao estímulo para determinação de CAM, foi relatado por Eger et al. (1965) em um estudo onde observaram que a partir de certo ponto, o aumento na intensidade do estímulo realizado, não causou elevação adicional da CAM, demonstrando a importância da aplicação de estímulos supramáximos na sua determinação.

O pinçamento de cauda, realizado com uma pinça hemostática, é comumente utilizado como estímulo na determinação de CAM em pequenos animais (STEFFEY & HOWLAND, 1977; DRUMMOND et al., 1983; HALL et al., 1987a; HALL et al., 1987b; MICHELSEN et al., 1996; PASCOE et al., 1997; ILKIW et al., 2002; CRIADO & SEGURA, 2003), porém, este pode produzir lesões teciduais, e alguns autores recomendam a mudança do local de estimulação no decorrer do experimento (HECKER et al., 1983; VALVERDE et al., 2004).

O estímulo elétrico apresenta vantagens por ser quantificável, reproduzível, não-invasivo e por produzir sinais aferentes sincronizados (LEBARS et al., 2001). Além disso, foi comprovado que em voltagens diferentes, a estimulação elétrica pode ser utilizada em substituição ao pinçamento de cauda, não havendo diferença significativa entre eles (LASTER et al., 1993). Porém, o estímulo elétrico apresenta limitação na produção de estímulo supramáximo, pois estimulações repetidas, em altas voltagens, podem causar dessenssibilização, recomendando-se, a estimulação em posicionamentos diferentes (LASTER et al., 1993).

Em seres humanos, a incisão de pele é normalmente utilizada para determinação de CAM, porém, em cães, foi demonstrado que este estímulo resultou em valores de CAM inferiores aos de pinçamento de cauda e de estímulo elétrico (30 e 50V) (EGER et al., 1965). Em outro estudo, realizado em cães e coelhos, foi confirmado que a incisão cirúrgica não pode ser

considerada um estímulo supramáximo nestas espécies (VALVERDE et al., 2003). Além disso, não houve diferença no valor de CAM quando o estímulo elétrico foi aplicado em diferentes áreas anatômicas (membros torácicos e pélvicos, e mucosa oral) (VALVERDE et al., 1989; VALVERDE et al., 2003).

Além do estímulo somático (pinçamento de cauda, estímulo elétrico e incisão de pele), utilizado na maioria dos estudos encontrados na literatura, há também relatos da utilização de estímulo visceral para determinação de CAM em gatos (MARCH & MUIR, 2003a; MARCH & MUIR, 2003b). A distensão da bexiga foi realizada com a infusão de solução salina, porém, não foi observada diferença significativa nos valores de CAM quando os estímulos somático (elétrico) e visceral foram comparados (MARCH & MUIR, 2003a; MARCH & MUIR, 2003b). Apesar disso, os autores sugeriram que o estímulo visceral pode ser um método mais apropriado para se determinar planos anestésicos cirúrgicos.

A oclusão de vias aéreas, também considerada um estímulo visceral, foi testada em gatos (IDE et al., 1998). Neste estudo, os valores de CAM com a utilização deste estímulo foram significativamente menores que os registrados com o emprego de estímulo elétrico. Entretanto, os autores observaram que a oclusão de vias aéreas apresentou resultados confiáveis e reprodutíveis, demonstrando ser um método consistente e de fácil aplicação.

Assim como o tipo de estímulo e a sua forma de aplicação podem resultar em diferenças nos valores de CAM obtidos, outro aspecto importante a ser considerado é o da definição das respostas consideradas positivas e negativas (VALVERDE et al., 2003), o que é raramente descrito em detalhes nos estudos de CAM. Segundo Eger et al. (1965) e Quasha et al. (1980), são consideradas respostas positivas, os movimentos grosseiros, na maioria das vezes dos membros (pedalagem ou movimentos com as mãos e pés) e da cabeça. Porém, os movimentos leves e discretos da cabeça não são considerados como respostas positivas, sendo levados em consideração apenas os movimentos abruptos e intensos, além do seu levantamento e de torções de pescoço (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980; MARCH & MUIR, 2003a). Algumas respostas como, deglutição e tosse, movimentos de mastigação, enrijecimentos e tremores musculares, movimentação da cauda e o aumento

dos movimentos respiratórios, são consideradas negativas (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980; DRUMMOND et al., 1983; MARCH & MUIR, 2003a).

O tipo de estímulo supramáximo aplicado, alcalose metabólica, hipocapnia (limite mínimo de $PaCO_2$ considerado – 15 mmHg), hipercapnia (limite máximo de $PaCO_2$ considerado - 95 mmHg) e hipóxia (PaO_2 até 38 mmHg) (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980; THURMON et al., 1996) não alteram a CAM dos anestésicos inalatórios.

A acidose metabólica causada pela administração de amônia produziu alteração discreta na CAM do halotano em cães (EGER et al., 1965), porém os autores atribuíram esse resultado à presença desta substância no sangue, e não propriamente a redução do pH sangüíneo, já que, o emprego de bicarbonato com a posterior elevação do pH a valores apresentados anteriormente a administração da amônia resultou em pequena alteração da CAM.

A relação entre CAM e sexo ainda é controversa. Alguns trabalhos descrevem que o sexo não influencia os valores de CAM (QUASHA et al., 1980; WADHWA et al., 2003). Entretanto, um estudo em seres humanos demonstrou que a CAM do xenônio em mulheres foi significativamente inferior a dos homens (GOTO et al., 2002). Dois fatores devem ser levados em consideração neste estudo: a utilização exclusiva de indivíduos idosos (a partir de 65 anos), e o gás escolhido. O xenônio é um antagonista de receptores NMDA (DE SOUZA et al., 2000; YAMAKURA & HARRIS, 2000), que são mais efetivos em fêmeas do que em machos (WATERMAN & LIVINGSTON, 1978).

A duração da anestesia, como fator de alteração da CAM, é outro ponto de divergência na literatura. Em um estudo realizado em cães, foi demonstrado que após 500 minutos de anestesia com o halotano, não houve variação no valor de CAM (EGER et al., 1965). A CAM do isofluorano também não foi alterada após 270 minutos de anestesia (MACHADO et al., 2006; CAMPAGNOL et al., 2007). Entretanto, em seres humanos foi observada variação nos valores de CAM de quase 20%, com grande variabilidade interindividual, em um período anestésico médio de 250 minutos (PETERSEN-FELIX et al., 1993). Porém, neste estudo, cirurgias foram realizadas nos

pacientes, e os valores de CAM comparados foram referentes aos períodos pré e pós-cirúrgicos.

A hipotensão causada por fármacos e por hemorragias causou redução de 20 a 70% na CAM do halotano em cães (EGER et al., 1965; TANIFUJI & EGER, 1976). Os efeitos de diversos vasopressores foram avaliados no cão (EGER et al., 1965; STEFFEY & EGER, 1975), e observou-se que apenas a hipertensão arterial não altera os valores de CAM, sendo necessária a liberação de catecolaminas no SNC.

A temperatura corporal é um dos fatores que influencia significativamente a CAM dos anestésicos inalatórios, reduzindo-a em aproximadamente 4 a 5% a cada grau Celsius abaixo dos valores fisiológicos (EGER & JOHNSON, 1987; EGER et al., 1965; SATAS et al., 1996), não havendo a necessidade da utilização de anestésicos quando a temperatura corporal é reduzida a 20 ºC (ANTOGNINI, 1993). Entretanto, a CAM do óxido nitroso não é alterada significativamente pela hipotermia em ratos (ANTOGNINI et al., 1994).

A gestação também alterou significativamente a CAM, causando redução de até 25% na CAM de halotano e de 40% na de isofluorano (PALAHNIUK et al., 1974). Este efeito foi associado ao aumento da concentração plasmática de progesterona, porém, este hormônio parece não ser o único responsável por este resultado (QUASHA et al., 1980).

Em seres humanos parece existir uma relação indiretamente proporcional entre idade e CAM, havendo redução de aproximadamente 7% na CAM de diversos anestésicos inalatórios a cada década de idade (EGER, 2001). Além disso, o ritmo circadiano em ratos e diversas classes de fármacos, como os opióides, também foram responsáveis por alterações no valor de CAM (QUASHA et al., 1980). A associação de opióides a anestésicos inalatórios tem sido estudada em muitas espécies e com uma grande variedade de agentes, normalmente resultando em uma redução da CAM (HECKER et al., 1983; HALL et al., 1987a; HALL et al., 1987b; LANG et al., 1996; MICHELSEN et al., 1996; ILKIW et al., 1997; DRUMMOND et al., 2002; ILKIW et al., 2002; CRIADO & SEGURA, 2003; MONTEIRO, 2007).

Utilizações da CAM

A CAM tem sido utilizada amplamente em pesquisa e na rotina clínica. As concentrações de diversos anestésicos inalatórios correlacionam-se com seus efeitos depressores do SNC (THURMON et al., 1996), e indicam, portanto, o plano anestésico (QUASHA et al., 1980). Assim, clinicamente, a monitoração da concentração expirada de anestésicos inalatórios, associada ao conhecimento de suas respectivas concentrações alveolares mínimas, são muito importantes na manutenção anestésica, trazendo vantagens para a segurança da anestesia (QUASHA et al., 1980; THURMON et al., 1996).

Em pesquisa, a utilização de múltiplos de CAM fornece um padrão de comparação, permitindo definir índices terapêuticos para os diversos anestésicos inalatórios (QUASHA et al., 1980). Além disso, a CAM tem sido utilizada para quantificar os efeitos de diversos fármacos, e relacioná-los ao requerimento dos anestésicos inalatórios em algumas condições clínicas como: hipovolemia, hipertensão, hipoxemia, hipotermia, hipertermia e gestação (QUASHA et al., 1980; THURMON et al., 1996).

O emprego da CAM também é importante na determinação da potência antinociceptiva de fármacos analgésicos e de suas associações com os anestésicos inalatórios. Com esta finalidade, a CAM permite a quantificação de confiança dos efeitos observados, possibilitando comparações entre diferentes fármacos analgésicos, sendo também mais aceitável eticamente quando um estímulo nocivo é aplicado em um animal inconsciente (DOCQUIER et al., 2003). Estas informações não representam apenas os resultados de efeitos antinociceptivos dos fármacos testados, mas sim uma complexa interação entre estes e o anestésico inalatório na antinocicepção (DOCQUIER et al., 2003).

2.2 Isofluorano

O isofluorano é um agente halogenado comumente empregado na manutenção anestésica em pequenos animais. O seu coeficiente de partição sangue/gás é baixo (1,4), sendo superior apenas ao do desflurano (0,4), óxido nitroso (0,5) e sevoflurano (0,7) (STEFFEY & MAMA, 2007). Essa baixa

solubilidade no sangue permite que sua concentração alveolar se eleve rapidamente em relação à concentração inspirada, atingindo em 30 minutos de anestesia, uma concentração alveolar equivalente a 70% da concentração inspirada (EGER, 1981). Esta característica também lhe confere uma maior velocidade de indução anestésica (STEFFEY & MAMA, 2007). Em um estudo realizado em gatos, o isofluorano apresentou tempo de indução inferior ao do halotano (LERCHE et al., 2002). Porém, em outro estudo nesta espécie, o tempo de indução do isofluorano foi semelhante aos do halotano e do sevofluorano (HIKASA et al., 1996).

A baixa solubilidade do isofluorano também influencia a sua eliminação, e conseqüentemente o tempo de recuperação (EGER, 1981). Em eqüinos e felinos, foram observados períodos de recuperação semelhantes entre o isofluorano e o sevofluorano (HIKASA et al., 1996; GROSENBAUGH & MUIR, 1998), e um período mais longo de recuperação com o halotano (MATTHEWS et al., 1992; HIKASA et al., 1996; GROSENBAUGH & MUIR, 1998).

O isofluorano promove depressão respiratória dose-dependente em gatos (STEFFEY & HOWLAND, 1977; HIKASA et al., 1996; HIKASA et al., 1997), similar ao sevofluorano e de menor magnitude que o halotano e o enfluorano (HIKASA et al., 1996, HIKASA et al., 1997). Apesar de a depressão respiratória ser mais intensa com a utilização do enflurano e do halotano, o isofluorano causou redução mais significativa na freqüência respiratória (HIKASA et al., 1996; HIKASA et al., 1997). Porém, com a utilização do índice anestésico respiratório, calculado pela razão entre a concentração de isofluorano que promoveu apnéia nos animais e a CAM individual, verificou-se que o isofluorano foi um depressor respiratório mais potente que o halotano e o enfluorano em cães e gatos (STEFFEY & HOWLAND, 1977; STEFFEY & HOWLAND, 1978). Além disso, foi demonstrado com o aumento na concentração dos agentes halogenados, que a hipercapnia promovida pelo isofluorano foi mais acentuada, quando comparada às causadas pelo enfluorano e halotano (STEFFEY & HOWLAND, 1978).

Algumas diferenças foram observadas, quanto aos efeitos respiratórios causados pelo isofluorano, entre cães e gatos. O índice anestésico respiratório do isofluorano calculado para os gatos foi inferior ao dos cães (STEFFEY & HOWLAND, 1977), demonstrando um potencial depressor maior em felinos.

Esse efeito depressor respiratório significativo na espécie felina também foi observado com a utilização do halotano (GRANDY et al, 1989). Outra diferença entre as duas espécies, é que a depressão respiratória em felinos é caracterizada por uma redução no volume minuto, causada pela diminuição do volume corrente, com a freqüência respiratória mantendo-se relativamente constante (STEFFEY & HOWLAND, 1977), enquanto que no cão, ocorrem reduções no volume minuto e na freqüência respiratória (STEFFEY & HOWLAND, 1977).

Quanto ao sistema cardiovascular, estudos em gatos, sob ventilações controlada e espontânea, demonstraram que o isofluorano causou redução na resistência vascular periférica e hipotensão dose-dependente (STEFFEY & HOWLAND, 1977; HIKASA et al., 1996; HIKASA et al., 1997; HODGSON et al., 1998). A freqüência cardíaca permaneceu inalterada ou apresentou redução discreta (STEFFEY & HOWLAND, 1977; HIKASA et al., 1996). Entretanto em outros estudos, houve bradicardia significativa (HIKASA et al., 1997; HODGSON et al., 1998). O débito cardíaco manteve-se relativamente constante em concentrações crescentes do anestésico em gatos sob ventilação espontânea, sendo esta, portanto, uma importante vantagem da utilização do isofluorano sobre outros agentes inalatórios (HODGSON et al., 1998).

A manutenção do débito cardíaco proporcionada pelo isofluorano é atribuída à elevação da freqüência cardíaca e redução dose-dependente da pós-carga (STEVENS et al., 1971; MERIN, 1981; STEFFEY et al., 1987). Porém, em um estudo com isofluorano em gatos houve redução da freqüência cardíaca, e o índice cardíaco manteve-se constante, mesmo em concentrações elevadas de isofluorano (2 CAM) (HODGSON et al., 1998). Segundo os autores desse trabalho, a manutenção do índice cardíaco foi provavelmente devido ao aumento discreto no volume sistólico, além da diminuição da resistência vascular periférica (pós-carga).

Os efeitos cardiovasculares causados pelo isofluorano também apresentaram diferenças entre cães e gatos. Em felinos, quando a concentração de isofluorano foi elevada a níveis apnêicos (2,5 CAM), os valores da freqüência cardíaca e da pressão arterial foram semelhantes, ou mesmo superiores aos observados com 1,5 CAM. Isso não ocorreu em cães, havendo uma redução adicional destas variáveis nesta espécie (STEFFEY &

HOWLAND, 1977). Segundo os autores, a resposta observada nos gatos foi provavelmente ocasionada pelo efeito estimulante simpático associado à hipercapnia.

A estimulação simpática, causada pelo aumento na concentração dos agentes inalatórios, produziu liberação de catecolaminas, o que provocou arritmias cardíacas em alguns gatos anestesiados com enfluorano e halotano sob ventilação espontânea (HIKASA et al., 1996; HIKASA et al., 1997). Com o isofluorano e o sevofluorano, isso não aconteceu, provavelmente devido às doses arritmogênicas de epinefrina, para estes agentes, serem mais elevadas que as com o enfluorano e o halotano (SUMIKAWA et al., 1983; HAYASHI et al., 1988).

2.3 Cloridrato de remifentanil

O cloridrato de remifentanil é um opióide derivado da piperidina, com ação seletiva em receptores OP3, cujos efeitos são antagonizados pela naloxona, porém, sem antagonismo pela norbinaltorphimine (antagonista de receptores OP2) e pelo ICI 174864 (antagonista de receptores OP1) (JAMES et al., 1991). Este fármaco, comercializado na forma liofilizada, quando reconstituído, apresenta pH de aproximadamente 3,0 e pKa de 7,07, permanecendo estável por até 24 horas em pH inferior a 4,0 (GLASS et al., 1999).

O remifentanil apresenta uma ligação éster em sua estrutura química tornando-o susceptível ao rápido metabolismo por esterases plasmáticas e teciduais não-específicas (FELDMAN et al., 1991). Devido a estas características farmacocinéticas únicas, este opióide possui curta duração de ação e rápida recuperação, sem efeitos cumulativos, mesmo em infusões contínuas prolongadas (MICHELSEN et al., 1996), o que torna este fármaco apropriado para procedimentos de longa duração. Além disso, o remifentanil não causou aumento nas concentrações plasmáticas de histamina (GLASS et al., 1993; SEBEL et al., 1995).

Quando comparadas as potências analgésicas, o remifentanil foi similar ao fentanil em seres humanos (JAMES et al., 1991; LANG et al., 1996). Em contrapartida, em cães anestesiados com enfluorano, a potência do remifentanil foi cerca de metade da do fentanil (MICHELSEN et al., 1996).

Quando comparado ao alfentanil, a relação de potência observada em diversos estudos no homem foi muito variada, sendo, o remifentanil considerado de oito a 40 vezes mais potente (JAMES et al., 1991; GLASS et al., 1993; EGAN et al., 1996; LANG et al., 1996; BLACK et al., 1999). Em cães, a potência analgésica do remifentanil foi oito vezes superior a do alfentanil (HOKE et al., 1997). Quando comparado ao sufentanil, o remifentanil apresentou potência analgésica oito vezes menor (JAMES et al., 1991).

Devido à metabolização única do remifentanil, uma das vantagens é a sua variabilidade farmacocinética reduzida (ROSOW, 1999). O fator mais importante responsável pela variabilidade na concentração plasmática, durante infusões contínuas, é a alteração da taxa de depuração (MINTO et al., 1997). As concentrações plamáticas de remifentanil sofrem poucas variações (MINTO et al., 1997), pois sua taxa de depuração não é afetada pela forma de administração (bolus ou infusão contínua), funções hepática e renal, sexo e interação com outros fármacos (ROSOW, 1999). Portanto, sugeriu-se que a relação entre concentração plasmática e taxas de infusão de remifentanil é mais previsível do que a de outros opióides (MINTO et al., 1997), produzindo concentrações plasmáticas mais estáveis, com velocidade de eliminação mais uniforme (ROSOW, 1999).

A metabolização extra-hepática extensa do remifentanil, via hidrólise por esterases plasmáticas e teciduais não-específicas, correlacionou-se com uma taxa de depuração 3 a 4 vezes superior ao fluxo sangüíneo hepático (WESTMORELAND et al., 1993). O remifentanil é predominantemente biotransformado em um metabólito ácido (GR90291), um opióide agonista de receptores OP3, excretado principalmente por via renal (GLASS et al., 1993), porém com atividade de apenas 1/4600 da atividade do remifentanil (HOKE et al., 1997). Esse metabólito não apresenta efeito quando doses clínicas de remifentanil são administradas, mesmo após infusões de seis a oito horas de duração (MICHELSEN et al., 1996).

No homem, o volume de distribuição do remifentanil, em concentrações plasmáticas estáveis, e a sua taxa de depuração total são independentes da dose administrada (WESTMORELAND et al., 1993). Neste estudo, a distribuição inicial foi extremamente rápida, apresentando uma meia-vida de aproximadamente 30 segundos.

A meia-vida de eliminação do remifentanil é de apenas 9,52 minutos no homem (GLASS et al., 1993), e de 5,59 minutos em cães (HOKE et al., 1997). Entretanto, a meia-vida de eliminação pode não ser um indicador confiável da duração dos efeitos farmacológicos de fármacos que assumem um modelo farmacocinético multicompartimental (SHAFER & VARVEL, 1991; HUGHES et al., 1992), pois a taxa de depuração e a distribuição extravascular contribuem para a diminuição da concentração plasmática do fármaco e sua redução no local de ação (WESTMORELAND et al., 1993). Portanto, a meia-vida contexto-sensível foi considerada o indicador mais adequado da velocidade de eliminação de fármacos como o remifentanil (HUGHES et al, 1992; WESTMORELAND et al., 1993).

A meia-vida contexto-sensível é definida como o tempo necessário para um fármaco reduzir sua concentração plasmática em 50%, durante uma infusão destinada a manter concentrações plasmáticas constantes (HUGHES et al, 1992). No homem, ela é de aproximadamente 3 minutos para o remifentanil, menor que as de outros opióides de curta duração como: o sufentanil (33,9 minutos), o alfentanil (58,5 minutos) e o fentanil (262 minutos) (WESTMORELAND et al., 1993; KAPILA et al., 1995). Além disso, a meia-vida contexto-sensível do remifentanil independe do tempo de infusão, diferindo assim de outros agonistas OP3, que apresentam elevação deste parâmetro com o aumento da duração da infusão (GLASS et al.,1993; WESTMORELAND et al., 1993).

Outra importante vantagem do remifentanil é a capacidade de redução da CAM dos anestésicos inalatórios. Existem muitos estudos que relatam esse efeito associado a diversos opióides de curta duração (HECKER et al., 1983; HALL et al., 1987a; HALL et al., 1987b; MCEWAN et al., 1993; ILKIW et al., 1997; PASCOE et al., 1997; ILKIW et al., 2002).

O remifentanil, administrado em ratos em diversas doses, apresentou efeito redutor máximo de 64% na CAM de isofluorano (CRIADO & SEGURA, 2003). Em seres humanos, foi observada redução máxima de 91% na CAM de isofluorano com a infusão contínua de remifentanil (LANG et al., 1996). Nos cães, o remifentanil causou redução de aproximadamente 70% na CAM de enfluorano (MICHELSEN et al., 1996) e de isofluorano (MONTEIRO, 2007). Em

outro estudo mais recente, redução de até 50% na concentração expirada do isofluorano foi observada em cães com as doses de remifentanil testadas (ALLWEILER et al., 2007).

Apesar das vantagens, o remifentanil apresenta alguns efeitos colaterais em função de sua ação agonista em receptores OP3. Este fármaco pode causar bradicardia, depressão respiratória, rigidez muscular, náuseas e vômito (REVES, 1999). A incidência desses efeitos foi similar a outros opióides como o alfentanil e o fentanil (JAMES et al., 1992; GLASS et al., 1993; HOFFMAN et al., 1993; CRIADO & SERGURA, 2003), porém outros autores a consideraram mais freqüente com a utilização do remifentanil (AMIN et al., 1995; SCOTT & PERRY, 2005). Comparando-se o remifentanil com o alfentanil, o fentanil e o sufentanil, foram observadas maiores incidências de bradicardia e de hipotensão, e uma freqüência menor de depressão respiratória com o emprego do remifentanil (KOMATSU et al., 2007). As ocorrências de náuseas e vômitos foram semelhantes entre todos os opióides (KOMATSU et al., 2007).

Os efeitos colaterais são dose-dependentes e, assim como os efeitos analgésicos, podem ser revertidos com a administração de naloxona (REVES, 1999). Entretanto, foi verificado que a melhor maneira de reverter os efeitos provocados pelo remifentanil é a interrupção de sua infusão, sendo este o procedimento mais efetivo, e tão rápido quanto a reversão dos efeitos do alfentanil pela naloxona (AMIN et al., 1995). A recuperação dos efeitos promovidos pelo remifentanil foi de apenas 10 minutos após a interrupção de sua administração (HOFFMAN et al., 1993; AMIN et al., 1995).

Utilizando-se diferentes protocolos anestésicos e taxas de infusão de remifentanil e de alfentanil em cães, foram observados efeitos cardiovasculares e hemodinâmicos semelhantes para os dois opióides (JAMES et al., 1992; HOFFMAN et al., 1993). As alterações predominantes foram bradicardia e hipotensão (JAMES et al., 1992), e reduções na velocidade do fluxo sangüíneo cerebral, pressão intracraniana, pressão arterial (25%) e freqüência cardíaca (30%) (HOFFMAN et al., 1993).

Em cães anestesiados com o enfluorano, associado a diferentes doses de remifentanil em infusão contínua, foi observada redução dose-dependente de até 35% nos valores de freqüência cardíaca, porém, sem redução significativa

de pressão arterial (MICHELSEN et al., 1996). Em um estudo clínico nesta mesma espécie, com a utilização de isofluorano durante procedimentos cirúrgicos ortopédicos, bradicardia também foi observada, porém, os valores de pressão arterial foram mais elevados nos grupos que utilizaram remifentanil, em relação ao grupo controle em que foi administrado bolus de meperidina, a cada duas horas (ALLWEILER et al., 2007).

Em ratos anestesiados com isofluorano, administrando-se diferentes taxas de infusão de remifentanil e fentanil, houve redução de até 23% na pressão arterial média e de aproximadamente 15% na freqüência cardíaca, não sendo observadas diferenças significativas entre os dois fármacos (CRIADO & SEGURA, 2003). A associação de remifentanil e propofol, administrada em infusão intravenosa contínua em felinos, causou bradicardia e hipotensão arterial (CORREA et al., 2007).

As doses de remifentanil no homem, em infusão contínua durante a manutenção anestésica, variam de 0,05 a 2,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ (DUTHIE, 1998; NORA & FORTIS, 2001). Como a concentração de remifentanil na biofase atingiu 50% e 90% da concentração plasmática de equilíbrio após 1,3 e 17 minutos, respectivamente (WESTMORELAND et al., 1993), a administração de uma dose *bolus* deste fármaco, antes do início da infusão, torna-se dispensável (NORA & FORTIS, 2001). Desta maneira, os efeitos colaterais mais significativos, como apnéia, rigidez torácica, bradicardia e hipotensão arterial poderiam ser evitados (VIDEIRA & CRUZ, 2004).

Em um estudo em cães foram administradas taxas de infusão entre 0,05 e 5,5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$. A redução máxima na freqüência cardíaca foi observada com a taxa de infusão de 0,6 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$. Houve redução significativa na CAM de enfluorano com a administração de 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ de remifentanil, sendo as proporções de redução mantidas mesmo quando a infusão destas doses foi alternada, demonstrando a ausência de efeito cumulativo do opióide. A CAM do enfluorano foi reduzida em 50% e 63% com a administração das doses de 0,7 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ de remifentanil, respectivamente, verificando-se ausência de efeito redutor adicional significativo com taxas de infusão mais elevadas (MICHELSEN et al., 1996).

A associação de propofol (0,3 $mg.kg^{-1}.min^{-1}$) e de remifentanil (0,2 a 0,3 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) foi avaliada em felinos, aplicando-se dois tipos de estímulo nociceptivo (elétrico e cirúrgico). Neste estudo, foi necessária a dose de remifentanil de 0,3 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ para que houvesse abolição de resposta motora ao estímulo elétrico, e taxas de infusão entre 0,2 e 0,27 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ para a modulação de respostas autonômicas durante a realização de ovariosalpingohisterectomia (CORREA et al., 2007).

A redução na CAM de anestésicos inalatórios causada por fármacos opióides tem sido bastante estudada em diversas espécies (HECKER et al., 1983; HALL et al., 1987a; HALL et al., 1987b; LANG et al., 1996; MICHELSEN et al., 1996; ILKIW et al., 1997; DRUMMOND et al., 2002; ILKIW et al., 2002; CRIADO et al., 2003; MONTEIRO, 2007). Em muitos estudos, são administradas doses crescentes, em busca de um possível "efeito-teto" do fármaco analgésico (ILKIW et al., 1997). Os opióides produzem seus efeitos ligando-se a receptores específicos, e seu efeito máximo será produzido quando todos os receptores forem ocupados, portanto, um "efeito-teto" em intensidade é esperado (HALL et al., 1987a). Isso tem sido observado em muitos estudos com diversos opióides em diferentes espécies, como o fentanil em cães (MURPHY & HUG, 1982) e em seres humanos (MCEWAN et al., 1993), o sufentanil em cães (HALL et al., 1987a) e seres humanos (BRUNNER et al., 1994), o alfentanil em cães (HALL et al., 1987b) e gatos (ILKIW et al., 1997), e o remifentanil em cães (MICHELSEN et al., 1996).

3. OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do cloridrato de remifentanil, administrado por infusão intravenosa contínua, em três diferentes doses (0,25, 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), sobre a concentração alveolar mínima (CAM) do isofluorano em felinos.

4. HIPÓTESE

De acordo com estudos anteriores, relacionando o efeito de diversos opióides na concentração alveolar mínima de anestésicos inalatórios, esperou-se observar neste trabalho redução dose-dependente na concentração alveolar mínima de isofluorano em felinos, produzida pela administração em infusão intravenosa contínua de doses crescentes de cloridrato de remifentanil.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Animais

Após aprovação do estudo pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp, campus de Botucatu (Protocolo n˚124/2005-CEEA), foram empregados seis gatos hígidos, adultos, pesando 3,9±0,5 kg (média±desvio-padrão), machos e fêmeas, provenientes do gatil experimental da disciplina de Anestesiologia Veterinária. Os animais foram alimentados com ração comercial seca[1] para felinos e água fornecida à vontade.

Todos os animais foram vacinados[2] contra *Chlamydia psittacii*, panleucopenia, calicivirose e rinotraqueíte felinas; vermifugados[3] e receberam ectoparasiticida[4]. Hemograma completo e exames bioquímicos (funçao renal e hepática) foram realizados a cada três meses, além de exames físicos periódicos durante toda a pesquisa. Além disso, foram submetidos a testes diagnósticos para imunodeficiência e leucemia felinas, realizados pelo laboratório de diagnóstico molecular do Instituto de Biociências – Unesp, campus de Botucatu, sendo incluídos no estudo apenas os animais que apresentaram resultados negativos para essas afecções. Os animais foram visitados diariamente pelos pesquisadores, que realizaram inspeção completa das condições gerais do ambiente e do comportamento de todos os animais.

5.2 Indução anestésica e instrumentação

Constatada a higidez dos animais antes da realização do experimento, os mesmos foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas.

A indução anestésica foi realizada em uma câmara de acrílico (41,5 X 21 X 28 cm – C X L X A), administrando-se isofluorano[5] (5 V%), diluído em oxigênio (5 $L.min^{-1}$). Logo após a indução, os animais foram retirados da câmara anestésica e posicionados em decúbito lateral direito ou esquerdo sobre uma

[1] Cat Chow Purina - Nestlé do Brasil S/A
[2] Fel-O-Vax LvK IV - FORT DODGE® Saúde Animal Ltda.
[3] Drontal® Gatos - Bayer S.A.
[4] Frontline® Plus - Merial Brasil
[5] Isoforine - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

manta elétrica[6]. A administração de isofluorano foi continuada via máscara facial até que houvesse a perda dos reflexos palpebrais e ausência de resposta ao pinçamento interdigital. A intubação traqueal foi realizada a seguir com uma sonda endotraqueal de diâmetro proporcional à traquéia do animal, que foi conectada a um circuito valvular pediátrico. O fluxo de O_2 foi mantido em 500 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$ para evitar a reinalação de gases expirados e para uma estabilização mais rápida nas concentrações de isofluorano desejadas. A ventilação mecânica[7] foi instituída, com pressão controlada, sendo a freqüência respiratória (*f*) e a pressão inspiratória de pico (P_{INSP}) ajustadas para a manutenção da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso ($PvCO_2$) entre 30 e 40 mmHg.

Uma sonda uretral rígida[8] foi adaptada e introduzida no lúmen da sonda endotraqueal até a sua extremidade distal, sendo acoplada ao tubo coletor de amostras do analisador de gases[9], para as determinações da concentração expirada de isofluorano (ET_{ISO}), da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração ($ETCO_2$) e da freqüência respiratória (*f*). O analisador de gases foi calibrado, antes e durante o experimento, com a utilização de uma amostra de concentração conhecida de isofluorano[10].

Foram realizadas tricotomia e antissepsia rigorosas na face crânio-lateral do antebraço direito ou esquerdo, local onde seria aplicado o estímulo elétrico; na região cervical ventral, para implantação de cateter na veia jugular; na região cranial do antebraço direito ou esquerdo, para implantação de cateter na veia cefálica e na face caudal do metatarso direito ou esquerdo, para o posicionamento do sensor do doppler.

Um cateter 24G[11] foi implantando na veia cefálica, sendo este conectado a um adaptador PRN[12], por onde foi realizada a administração de cloridrato de remifentanil[13] ou Ringer Lactato[14] através de duas bombas de infusão de

[6] Colchão termo-elétrico Estek®, Ortovet.
[7] Interlinea C Anesthesia - Intermed Médico Hospitalar Ltda.
[8] Sonda Uretral para gatos - PROVAR Produtos Veterinários Ltda.
[9] Datex Engstrom AS/3 - Division Instrumentation Corp., Helsinki, Finlândia
[10] Quick Cal™ Calibration gas - Datex Engstrom - Division Instrumentation Corp., Helsinki, Finlândia
[11] BD Insyte™ Vialon™ - Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda.)
[12] Adaptador PRN - BD (Becton Dickinson)
[13] Ultiva® 1 mg - Glaxo Welcome S.A.
[14] Solução Ringer Lactato - Halex Istar Indústrias Farmacêuticas Ltda.

fluidos[15]. Nos períodos em que o cloridrato de remifentanil não foi administrado, foi realizada a infusão de Ringer Lactato, ambos na vazão de 3 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$. O remifentanil foi reconstituído em solução de cloreto de sódio 0,9%[16] na concentração de 500 $\mu g.mL^{-1}$. Para cada taxa de infusão de remifentanil a ser administrada (0,25, 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), calculou-se o volume total da solução do fármaco a ser administrado durante duas horas (tempo estimado para a determinação da CAM_{ISO}) ao qual foi adicionada solução de cloreto de sódio 0,9% em q.s.p 20 mL^{-1}. Portanto, para cada dose de remifentanil utilizou-se uma concentração final diferente do fármaco (5, 10 e 20 $\mu g.mL^{-1}$, respectivamente).

Um cateter 20G[10] foi implantado na veia jugular direita ou esquerda para a colheita de amostras sangüíneas para análise hemogasométrica[17] (pHv, $PvCO_2$, PvO_2 e HCO^-_3). A temperatura corporal (T˚C) foi mantida entre 37,5 e 38,5 ºC por meio de um insuflador de ar aquecido[18] e colchão térmico[6], e foi mensurada continuamente através de um termômetro digital esofágico[8]. A freqüência (FC) e o ritmo cardíacos foram monitorados durante todo o experimento por meio de um monitor de eletrocardiograma[8], na derivação II do plano frontal, com os eletrodos posicionados nos coxins metacarpianos e metatarsianos.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada através da utilização de doppler ultrassônico[19], sendo o sensor posicionado sobre o ramo caudal da artéria safena, e o manguito neonatal, com a largura de 40% da circunferência do membro do animal, colocado ao redor do terço distal da região tibial. Um manômetro aneróide foi acoplado ao manguito, sendo este insuflado até que o som do fluxo sangüíneo detectado não fosse mais audível. O ar insuflado foi então liberado lentamente até que o som pudesse ser novamente escutado, momento este em que era registrado o valor de pressão arterial sistólica. O sensor de oxímetro de pulso[8] foi posicionado na língua do animal para mensuração da saturação de oxigênio na hemoglobina (SpO_2).

---

[15] Bomba de infusão de seringa ST680 (Proc. FAPESP 2005/60025-0) e Bomba de infusão Peristáltica ST550-T2 - Samtronic Infusion System.
[16] Cloreto de sódio 0,9% - Halex Istar Indústrias Farmacêuticas Ltda.
[17] Rapidlab 348 - CHIRON Diagnostics
[18] Warmtouch - Mallinckrodt Medical Inc.
[19] Ultrasonic Doppler Flow Detector - Modelo 811-B - Parks Medical Eletronics, Inc.

5.3 Protocolo experimental

As determinações de CAM_{ISO} foram realizadas utilizando-se um estímulo álgico supramáximo, aplicado através de duas agulhas hipodérmicas 24-gauge (20x0,55)[20] implantadas paralelamente no tecido subcutâneo, na altura do terço médio da região crânio-lateral do antebraço e distantes entre si 3,0 cm. As agulhas foram conectadas a um estimulador elétrico[21]. O estímulo elétrico aplicado foi de 50V, na freqüência de 50Hz em pulsos de 10ms (VALVERDE et al., 2003), em uma seqüência de quatro estímulos aplicados em intervalos de 5 segundos, sendo os dois primeiros simples e os dois últimos contínuos, com 2 a 3 segundos de duração cada. A seqüência completa de estímulo era realizada, exceto quando fosse observada uma resposta positiva antes de seu término, caracterizada como movimento proposital de membros ou cabeça. Neste caso, o estímulo era interrompido imediatamente.

A ET_{ISO} foi mantida constante durante 15 minutos com a finalidade de se estabelecer o equilíbrio entre a pressão parcial alveolar, arterial e cerebral do isofluorano, sendo elevada (após uma resposta positiva) ou reduzida (após uma resposta negativa) em 0,1V%. A CAM_{ISO} foi obtida pela média aritmética entre a menor concentração em que foi observada ausência de resposta ao estímulo e a maior concentração em que houve resposta positiva, (QUASHA et al., 1980). Os valores de $ETCO_2$, ET_{ISO}, T˚C, FC, PAS, *f* e P_{INSP} foram registrados imediatamente antes de cada estímulo. As amostras de sangue venoso para análise hemogasométrica foram colhidas nos mesmos momentos.

O estudo foi dividido em duas fases, com intervalo mínimo de 10 dias. Em um primeiro momento foi determinada a CAM_{ISO} individual basal dos animais (CAM_{basal}). Para isto, a ET_{ISO} inicial foi ajustada entre 1,8V% e 2,0V%, valores baseados em estudos de CAM_{ISO} em felinos (MARCH & MUIR, 2003a; BARTER et al., 2004; YACKEY et al., 2004; PYPENDOP & ILKIW, 2005; PASCOE et al., 2007). A seleção da ET_{ISO} inicial variou de acordo com as respostas individuais durante o período de instrumentação (movimentação e/ou elevações de FC e de PAS). A seguir, a CAM_{basal} era então determinada conforme descrito anteriormente.

[20] Agulha descartável estéril, Injex Ind. Cirúrgicas Ltda.
[21] S48 Stimulador - GRASS Instrument Division - Astra Med Inc.

Na segunda fase do experimento foram determinadas as CAM_{ISO} durante a administração das três taxas de infusão de remifentanil (0,25, 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), realizada em ordem crescente. Cada infusão de remifentanil foi mantida constante durante 30 minutos antes das determinações de CAM_{ISO}. Ao final de cada determinação, a infusão de remifentanil era interrompida e solução de Ringer Lactato era então administrada, durante 15 minutos, antes do início da infusão da dose de remifentanil seguinte. Após o final da infusão última dose de remifentanil, Ringer Lactato foi administrado novamente (15 minutos) e outra determinação de CAM_{ISO} realizada ($CAM_{controle}$). No intervalo entre a segunda e a terceira infusões de remifentanil, durante a segunda fase do estudo, as agulhas por onde o estímulo era realizado foram transferidas 1 cm distalmente ao posicionamento inicial, para se excluir a possibilidade de dessenssiblilização, como observada anteriormente em outro estudo em cães (LASTER et al., 1993).

Após a determinação da $CAM_{controle}$, a ET_{ISO} foi elevada aproximadamente 0,5V% até que todo o material de instrumentação fosse removido, e houvesse tempo suficiente para a compressão das veias jugular e cefálica. Nos locais onde foram implantados os cateteres intravenosos e agulhas para o estímulo elétrico foi realizada antissepsia rigorosa com clorexidina[22], e uma pomada cicatrizante[23] foi aplicada.

Os tempos de recuperação dos animais (extubação, deambulação com ataxia e deambulação normal) foram registrados. Sendo o tempo de extubação considerado desde a interrupção da administração de isofluorano até a extubação dos animais; e os tempos de deambulação com ataxia e deambulação normal, considerados entre a interrupção da administração de isofluorano até os momentos em que caminhavam com certo grau de ataxia e normalmente, respectivamente. Ao final de cada fase meloxicam[24] foi administrado na dose de 0,2 $mg.kg^{-1}$, pela via subcutânea em todos os animais.

[22] Riohex 2% Clorexidina solução degermante e Riohex 0,5% Clorexidina solução alcoólica – Bioquímica Indústria Farmacêutica
[23] Alantol® - Vetnil Indústria e Comércio de Produtos Veterinários Ltda.
[24] Meloxicam 15mg - Eurofarma

5.4 Análise estatística

Foram comparados os momentos basal, as doses de remifentanil e controle para cada variável registrada neste estudo. Os testes de Shapiro Wilk, para verificação da normalidade, e o teste Levene para verificação da igualdade de variâncias foram realizados.

Para as variáveis que apresentaram forma simétrica, onde a hipótese de normalidade não foi rejeitada (FC, P_{INSP}, $ETCO_2$, pHv, $PvCO_2$ e HCO^-_3) foi realizada análise de variância (ANOVA) para amostras dependentes, sendo os resultados expressos como média e desvio-padrão. Para as variáveis cuja distribuição normal foi rejeitada (PAS, *f*, PvO_2, SpO_2, T˚C, tempos de infusão e de determinação de CAM_{ISO}) foi realizado o teste de Friedman para amostras dependentes, sendo os resultados representados como mediana e quartis.

Os testes de comparação múltipla disponíveis nos softwares estatísticos utilizados[25] são para amostras independentes, e por isso, a comparação entre os momentos (basal, cada dose de remifentanil e controle) para cada variável registrada foi realizada por intervalos de confiança para as médias (95%) ou para as medianas (96,9%).

[25] SPSS 12.0 for Windows, desenvolvido por SPSS Inc. e GraphPad Prism 4.0 for Windows desenvolvido por GraphPad Software Inc

6. RESULTADOS

Os valores médios de CAM_{ISO} durante a administração das três doses de remifentanil ($CAM_{R0,25}$, $CAM_{R0,5}$ e $CAM_{R1,0}$) foram significativamente reduzidos quando comparados à CAM_{basal} (Tabela 1 e Figura 1). Porém, quando comparados à $CAM_{controle}$, não foi detectada diferença significativa (Tabela 1 e Figura 1). Também não foi observada diferença significativa entre $CAM_{R0,25}$, $CAM_{R0,5}$ e $CAM_{R1,0}$; entre os valores médios de CAM_{basal} e de $CAM_{controle}$; e entre os tempos de determinação de CAM_{ISO} (Tabela 1). As porcentagens de redução nos valores médios de $CAM_{R0,25}$, de $CAM_{R0,5}$ e de $CAM_{R1,0}$ foram calculadas em relação à CAM_{basal} (Tabela 1 e Figura 1).

TABELA 1: Valores médios (média±desvio-padrão) de CAM_{ISO}, da porcentagem de redução em relação à CAM_{basal} e do tempo de determinação de CAM (minutos), e mediana (1°; 3° quartis) do tempo de determinação de CAM (minutos), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle.

Variáveis	**Momentos**				
	Basal	**R0,25**	**R0,5**	**R1,0**	**Controle**
CAM_{ISO} (V%)	1,85±0,09[a]	1,42±0,15[b]	1,30±0,19[b]	1,37±0,17[b]	1,70±0,23[ab]
% Redução	-----	23,4±7,9	29,8±8,3	26,0±9,4	8,1±11,8
Tempo de	77±27	56±13	48±21	42±10	69±39
Determinação (min)	73 (53; 105)[a]	51 (47; 69)[a]	40 (37; 69)[a]	39 (34; 54)[a]	55 (35;117)[a]

[a,b] Médias ou medianas seguidas da mesma letra, na linha, não diferem entre si.

Intervalos de confiança (95%) para valor de CAM_{ISO}: basal (1,76–1,94), R0,25 (1,26–1,58), R0,5 (1,10–1,50), R1,0 (1,19–1,55) e controle (1,45–1,94).

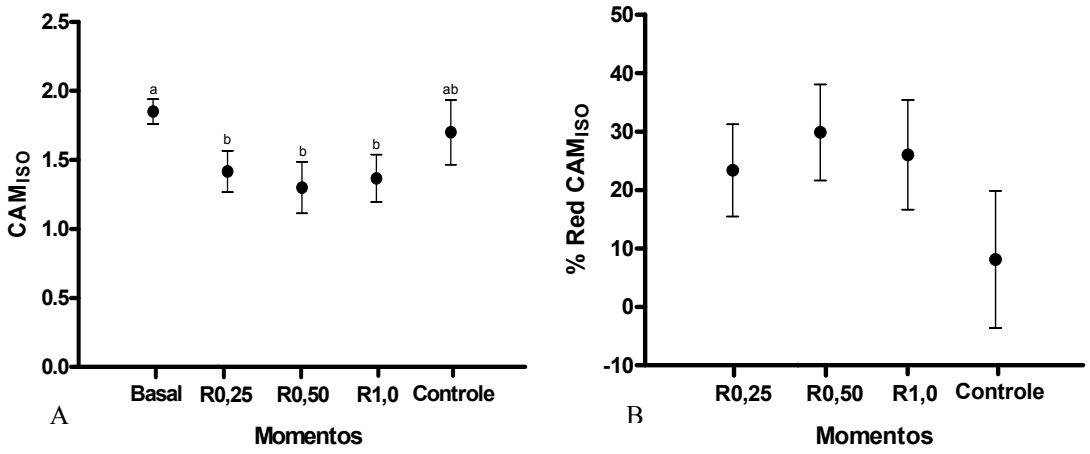


FIGURA 1: Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão das CAM_{ISO} (A) e das porcentagens de redução em relação à CAM_{basal} (B), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das dose de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle.

[a,b] Médias seguidas da mesma letra não diferem entre si.

Analisando as variáveis cardiovasculares, foi observada elevação significativa nos valores de PAS entre os tratamentos 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ de remifentanil e controle (Tabela 2 e Figura 2). Não houve diferença significativa nos valores médios de FC entre todos os tratamentos (Tabela 2 e Figura 2).

TABELA 2: Valores médios (média±desvio-padrão) de freqüência cardíaca (batimentos/minuto) e de pressão arterial sistólica (mmHg), e mediana (1˚; 3˚ quartis) de pressão arterial sistólica (mmHg), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle.

Variáveis	Momentos				
	Basal	**R0,25**	**R0,5**	**R1,0**	**Controle**
FC (bat/min)	168±26[a]	204±42[a]	213±24[a]	195±20[a]	182±13[a]
PAS (mmHg)	136±33 118 (110;178)[ab]	160±26 153 (136;191)[ab]	167±28 167 (137;198)[ab]	168±17 163 (157;183)[b]	131±17 133 (114;147)[ac]

[a,b,c] Médias ou medianas seguidas da mesma letra, na linha, não diferem entre si.

Intervalos de confiança para PAS (96,9%): basal (108–181), R0,25 (136–202), R0,5 (131–200), R1,0 (153–201) e controle (106–148).

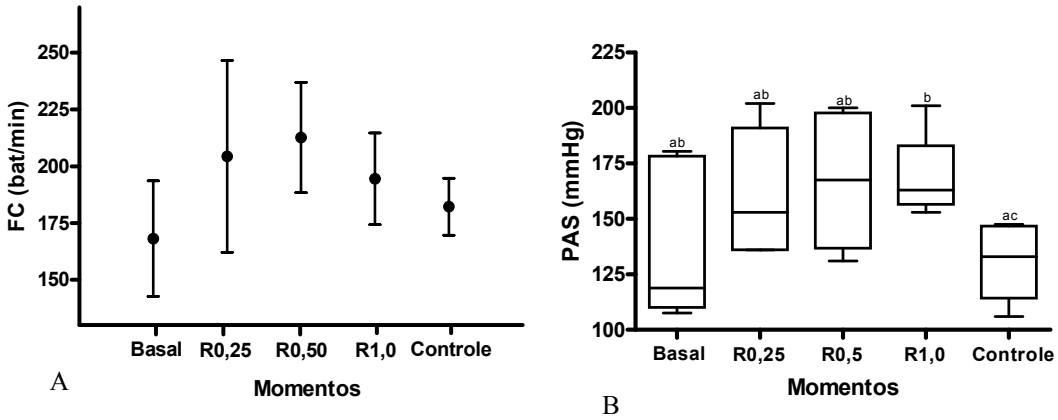


Figura 2: Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão de freqüência cardíaca (batimentos/minuto) (A), e da mediana e quartis de pressão arterial sistólica (mmHg) (B), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle.

[a,b,c] Medianas seguidas da mesma letra não diferem entre si.

Quanto às variáveis respiratórias (*f*, P_{INSP}, $ETCO_2$ e SpO_2), às hemogasométricas (pHv, $PvCO_2$, PvO_2, HCO^-_3) e à temperatura corporal, foi detectada diferença significativa apenas nos valores de $PvCO_2$, entre os tratamentos 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ de remifentanil (Tabela 3 e Figuras 3 e 4).

TABELA 3: Valores médios (média±desvio-padrão) de freqüência respiratória (mov/min), P_{INSP} (cmH_2O), pHv, PvO_2 (mmHg), HCO^-_3 (mmol/L), $PvCO_2$ (mmHg), $ETCO_2$ (mmHg), SpO_2 (%) e temperatura corporal (ºC); e das medianas (1˚; 3˚ quartis) de freqüência respiratória (mov/min), PvO_2 (mmHg), SpO_2 (%) e temperatura corporal (ºC), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle.

Variáveis	Momentos				
	Basal	**R0,25**	**R0,5**	**R1,0**	**Controle**
f (mov/min)	17±1 17 (16; 18)[a]	19±4,4 19 (15; 24)[a]	22±2,5 22 (19±23)[a]	22±2,4 23 (19; 24)[a]	20±5 23 (14; 23)[a]
P_{INSP} (cmH_2O)	13±3[a]	11±2[a]	12±1[a]	15±2[a]	12±3[a]
pHv	7,35±0,05[a]	7,36±0,04[a]	7,34±0,03[a]	7,29±0,04[a]	7,37±0,04[a]
PvO_2 (mmHg)	101,5±52,2 86,5 (64,9;127,8)[a]	149,9±83,5 115 (95;172,5)[a]	144,4±34,3 140 (118;160)[a]	103,9±20,6 97,6 (90;120,8)[a]	105±62,2 75,4 (67;113,6)[a]
HCO^-_3 (mmol/L)	19,9±1,8[a]	20,3±1,9[a]	19,1±1,5[a]	18,4±1,7[a]	19,8±1,3[a]
$PvCO_2$ (mmHg)	34,5±4,7[ab]	34,5±3,5[ab]	32,7±1,2[b]	37,5±2,4[ac]	32,5±4,8[ab]
$ETCO_2$ (mmHg)	33±2,1[a]	32±3,6[a]	32±2,9[a]	35±3,4[a]	33±4,8[a]
SpO_2 (%)	99,3±0,4 99,5 (99,1; 99,5)[a]	99,3±0,6 99,3 (99; 99,9)[a]	99,1±0,6 99,3 (99; 99,5)[a]	99,3±0,8 99,3 (99; 99,9)[a]	99,5±0,5 99,5 (99; 100)[a]
T(ºC)	38,2±0,3 38,3 (37,9; 38,4)[a]	38,0±0,1 38,0(37,9;38,2)[a]	38,2±0,1 38,2(38,1;38,2)[a]	38,4±0,1 38,4(38,2;38,5)[a]	38,4±0,1 38,1(38,0;38,3)[a]

[a,b,c] Médias ou medianas seguidas da mesma letra, na linha, não diferem entre si.

Intervalos de confiança (95%) para $PvCO_2$: basal (29,5–39,4), R0,25 (30,8–38,2), R0,5 (31,4–33,9), R1,0 (35,1–40,0) e controle (27,5–37,6).

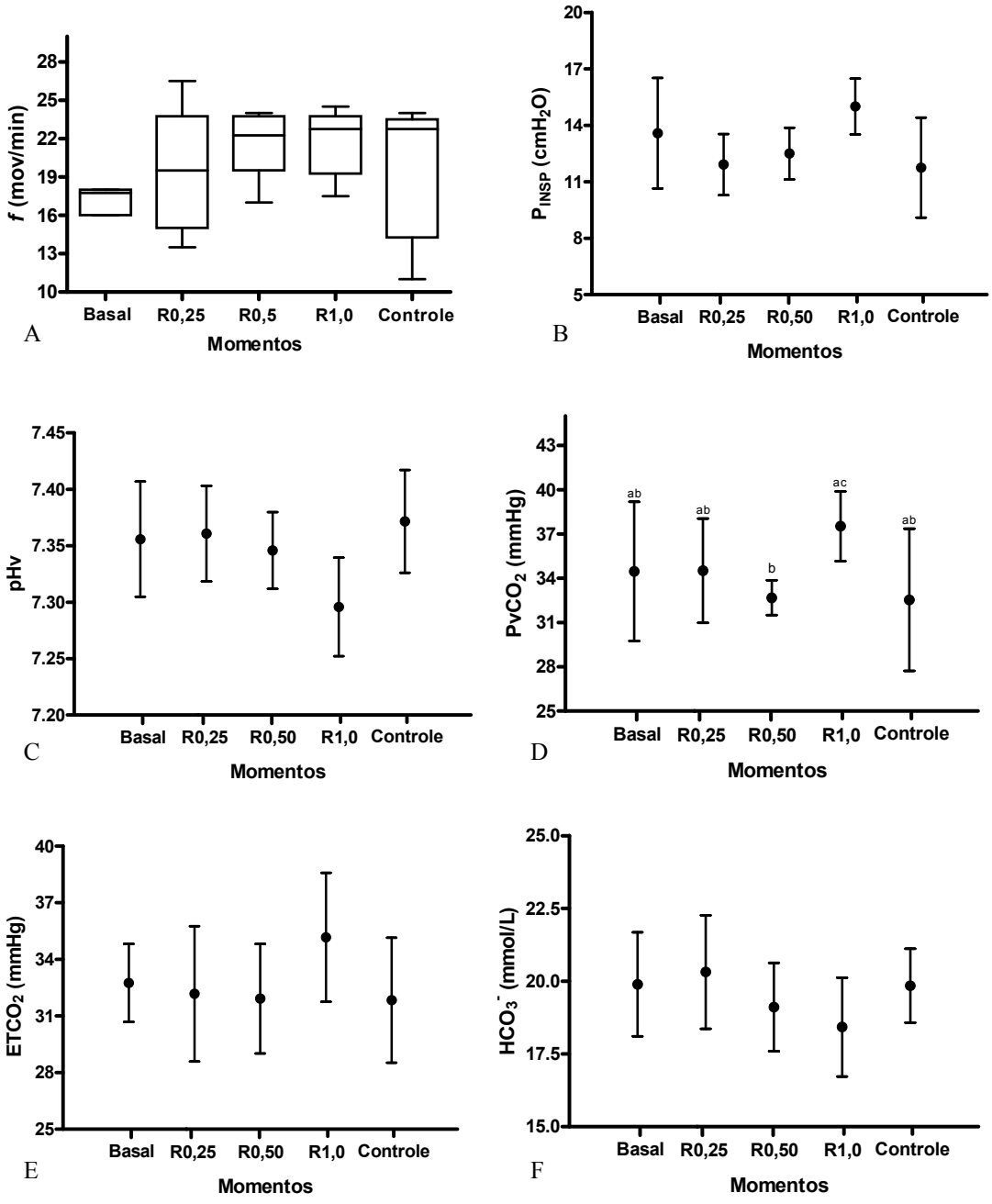


FIGURA 3: Representação gráfica da mediana e quartis de freqüência respiratória (movimentos/minuto) (A), e dos valores médios e desvios-padrão de P_{INSP} (cmH_2O) (B), pHv (C), $PvCO_2$ (mmHg) (D), $ETCO_2$ (mmHg) (E) e HCO^-_3 (mmol/L) (F), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle.

[a,b,c]Médias seguidas da mesma letra não diferem entre si.

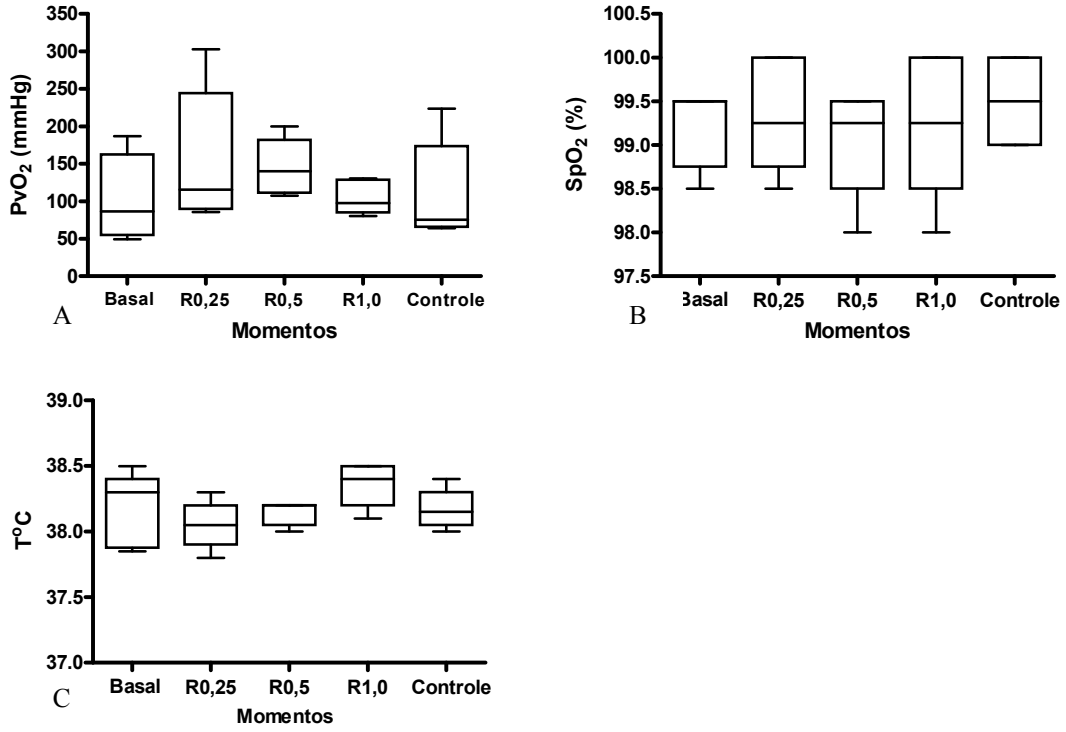


FIGURA 4: Representação gráfica da mediana e quartis de PvO_2 (mmHg) (A), SpO_2 (%) (B) e temperatura corporal (˚C) (C), obtidos em gatos (n=6) durante o momento basal, a administração de infusão contínua das doses de remifentanil testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e no momento controle.

Para a realização da instrumentação no início de cada fase experimental foram necessários em média 32 minutos. A indução anestésica em câmara de acrílico foi realizada em 7±2 minutos, com 3±1 minutos de complementação na máscara facial até que a intubação endotraqueal pudesse ser realizada. Não houve diferença significativa entre os tempos de infusão de remifentanil (Tabela 4). O tempo de infusão de remifentanil em cada tratamento e as suas doses totais administradas estão representados na Tabela 4.

TABELA 4: Valores médios (média±desvio-padrão) e medianas (1°; 3° quartis) do tempo de infusão (minutos) e doses totais de cloridrato de remifentanil (μg^{-1} e $\mu g.kg^{-1}$) administradas em gatos (n=6) durante as taxas de infusão contínua testadas (0,25; 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) realizadas na fase II.

Variáveis	**Doses de Remifentanil**		
	0,25 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$	**0,5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$**	**1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$**
Tempo de Infusão (min)	73,7±14,2 68,0 (62,0; 91,0)[a]	62,0±20,7 54,0 (51,5; 80,5)[a]	57,3±9,5 53,5 (49,5; 69,0)[a]
Dose Total (µg)	73,1±11,6 75,5 (60,2; 83,5)	126,8±55,1 114,5 (85,8; 180,0)	237,2±66,5 236,1 (165,0; 310,5)
Dose Total ($\mu g.kg^{-1}$)	18,4±3,5 17,0 (15,5; 22,8)	31,0±10,4 27,0 (25,8; 40,3)	60,3±19,8 62,2 (38,8; 80,0)

[a] Medianas seguidas da mesma letra, na linha, não diferem entre si.

A administração de isofluorano foi interrompida 15±2 minutos após a última determinação de CAM_{ISO} ($CAM_{controle}$). Na primeira fase do experimento (determinação da CAM_{basal}), os tempos de recuperação não foram registrados devido alguns animais apresentarem agitação e vocalização logo após a extubação. No decorrer do experimento verificou-se que, se nesse período pós-extubação (aproximadamente 10 minutos), os animais fossem mantidos em uma caixa de transporte, estes se mantinham calmos, sem agitação. Após esse período inicial de recuperação, os animais foram alocados em uma gaiola de dimensões maiores (120x60x80 cm), para a observação da recuperação anestésica e a determinação dos tempos de deambulação com ataxia e de deambulação normal. Os tempos de recuperação da fase II são apresentados na Tabela 5.

Apenas dois dos seis animais estudados na fase II apresentaram recuperação anestésica tranqüila, sem sinais de excitação logo após a extubação. Porém, após o período de recuperação inicial, todos os gatos apresentaram-se calmos, e permaneceram assim durante o restante do período de recuperação.

TABELA 5: Valores médios (média±desvio-padrão) dos tempos até a extubação traqueal (minutos), a deambulção com ataxia (minutos) e a deambulação normal (minutos), em seis felinos após a fase II.

Variáveis	Tempo (minutos)
Extubação	1,5±0,5
Deambulação com Ataxia	12,4±1,5
Deambulação Normal	24,5±5,2

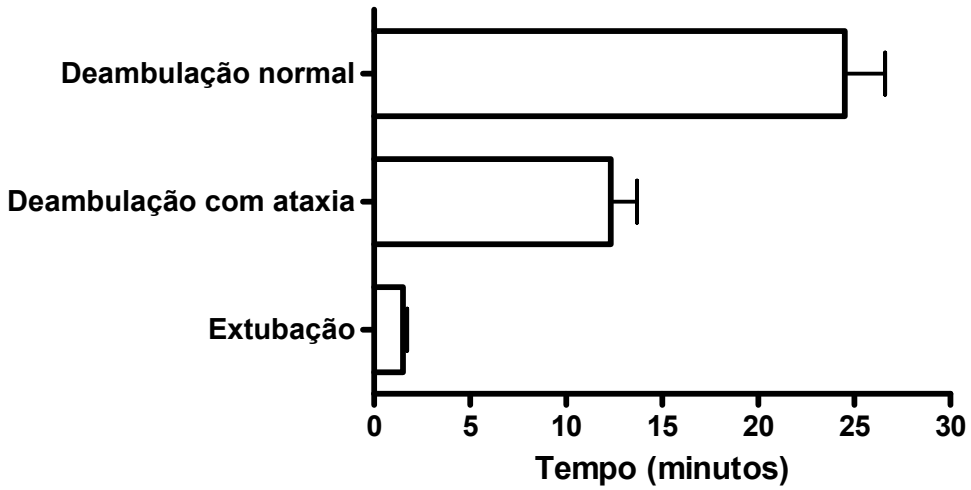


FIGURA 5: Representação gráfica dos valores médios e desvios-padrão dos tempos até a extubação traqueal (minutos), a deambulção com ataxia (minutos) e a deambulação normal (minutos), em seis felinos após a fase II.

7. DISCUSSÃO

A CAM_{basal} média determinada nos animais deste estudo foi de 1,85V%, o que encontra-se de acordo com a literatura diponível para a espécie felina (BARTER et al., 2004, MARCH & MUIR 2003a). A determinação da $CAM_{controle}$ foi realizada para a verificação de alterações da CAM_{basal} após três infusões de remifentanil, ocasionadas por um possível efeito cumulativo do opióide ou pelas estimulações elétricas repetidas durante as determinações de CAM_{ISO}, o que poderia ocasionar dessenssibilização, alterando o valor de CAM, como já observado anteriormente por Laster et al. (1993). No presente estudo, a $CAM_{controle}$ não foi estatisticamente diferente da CAM_{basal} (8,1%), semelhante a um estudo realizado em cães, onde não foi encontrada diferença significativa nos valores de CAM do halotano, determinados em dias diferentes (EGER et al., 1965). Variações entre 1,2 e 2,2% nos valores de CAM em felinos já foram relatadas em alguns estudos (STEFFEY & HOWLAND, 1977; ILKIW et al., 1997, ILKIW et al., 2002; MARCH & MUIR, 2003a, BARTER et al., 2004, YACKEY et al., 2004, PYPENDOP & ILKIW, 2005, PASCOE et al., 2007).

Houve diferença estatisticamente significativa entre a CAM_{basal} e as CAM_{ISO} determinadas durante as três infusões de remifentanil. O efeito redutor na CAM causado por diversos opióides tem sido estudado em muitas espécies (HALL et al., 1987a; HALL et al., 1987b; MICHELSEN et al., 1996; ILKIW et al., 1997; ILKIW et al., 2002; CRIADO & SEGURA, 2003), sendo comumente atribuído ao efeito antinociceptivo promovido por esses fármacos (STEFFEY et al., 1994; DOCQUIER et al, 2003; STEFFEY et al., 2003). O efeito sedativo, observado com a administração de diversos opióides em felinos (LASCELLES & WATERMAN, 1997; ANSAH et al., 2002; ROBERTSON et al., 2003; ROBERTSON & TAYLOR, 2004; MOLLENHOFFF et al., 2005), também pode exercer um papel na redução da CAM (PETERSEN-FELIX et al., 1995), porém este efeito ainda não foi comprovado com a utilização do remifentanil nesta espécie.

Nos gatos utilizados neste estudo, a porcentagem de redução máxima na CAM_{ISO}, com as doses de remifentanil testadas, foi de 29,8%. Diferenças na magnitude de redução da CAM entre as espécies têm sido descritas com

diferentes opióides agonistas OP3, como o fentanil, o alfentanil e a morfina (MURPHY & HUG, 1982; LAKE et al., 1985; HALL et al, 1987b; MCEWAN et al., 1993, PASCOE et al., 1993; STEFFEY et al., 1994; ILKIW et al., 1997; ILKIW et al., 2002; CRIADO & SEGURA, 2003; STEFFEY et al., 2003; THOMASY et al., 2006). De acordo com esses estudos, em eqüinos, suínos e felinos observaram-se menores porcentagens de redução na CAM do que em cães, ratos, macacos e seres humanos. No homem e em ratos, infusões de remifentanil causaram reduções máximas na CAM_{ISO} de 91% e de 65%, respectivamente (LANG et al., 1996; CRIADO & SEGURA, 2003). Em cães, o mesmo opióide reduziu em até aproximadamente 70% a CAM de enfluorano (MICHELSEN et al., 1996) e de isofluorano (MONTEIRO, 2007), e em até 50% a concentração de isofluorano necessária para a realização de procedimentos cirúrgicos ortopédicos (ALLWEILER et al., 2007).

Neste estudo em felinos, a redução máxima observada na CAM_{ISO}, causada pela infusão de remifentanil na dose de 0,5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$, foi considerada de pequena magnitude em comparação aos resultados observados em outras espécies (LANG et al., 1996; MICHELSEN et al., 1996; CRIADO & SEGURA, 2003; ALLWEILER et al., 2007).

As explicações para a variabilidade na sensibilidade analgésica de opióides entre as espécies ainda é controversa. Este efeito pode ser baseado em características genéticas individuais (MOGIL, 1999; RODE et al., 2007) ou farmacológicas dos analgésicos testados (STEFFEY et al, 1994). Entretanto, na comparação da administração de morfina em eqüinos, suínos, cães e macacos, a diferença farmacocinética entre essas espécies foi pouco significativa e não poderia explicar a variabilidade na eficácia analgésica observada do opióide avaliado (STEFFEY et al., 1994). Segundo os autores, isso poderia estar mais relacionado às diferenças entre as espécies na transferência de opióides aos receptores ou na densidade e na distribuição dos receptores opióides.

Os opióides promovem sedação na maioria das espécies, porém este efeito não é observado claramente em felinos, eqüinos e suínos, provavelmente devido à estimulação do SNC (PASCOE et al., 1993; STEFFEY et al., 1994; ILKIW et al., 1997; STEFFEY et al., 2003). Em gatos, foi demonstrado que estimulação simpática pode ocorrer por ação em receptores

opióides em centros supra-espinais, portanto, sendo mediada centralmente (GAUMANN et al., 1988). A estimulação do SNC tem sido associada a um efeito antagonista à analgesia promovida pelos opióides, causando assim, efeito redutor na CAM de anestésicos inalatórios de menor intensidade, a ausência deste ou até mesmo a elevação da CAM (PASCOE et al., 1993; ILKIW et al., 1997; STEFFEY et al., 2003).

Um "efeito-teto" na redução da CAM foi descrito em diferentes espécies com o uso do fentanil (MURPHY & HUG, 1982; MCEWAN et al., 1993), do sufentanil (HALL et al., 1987a; BRUNNER et al., 1994), do alfentanil (HALL et al., 1987b; ILKIW et al., 1997) e do remifentanil (MICHELSEN et al., 1996). No presente estudo, não foi observada diferença significativa nos valores de CAM_{ISO} com as três taxas de infusão de remifentanil testadas, mesmo quando administraram-se as doses mais altas, duas (0,5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) e quatro (1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) vezes maiores que a dose inicial (0,25 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), atingindo-se portanto, o "efeito-teto" de remifentanil.

A utilização de doses de remifentanil superiores a 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ possibilitaria verificar se efeito redutor na CAM_{ISO} em felinos seria menos significativo, como descrito com o fentanil e o alfentanil em eqüinos (PASCOE et al., 1993; THOMASY et al., 2006). Além disso, o estudo de doses inferiores a 0,25 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ também seria interessante, já que com as doses utilizadas neste estudo não foi possível observar uma redução dose-dependente na CAM_{ISO}.

A ausência de diferença entre os valores de $CAM_{R0,25}$, $CAM_{R0,5}$ e $CAM_{R1,0}$, e principalmente, quando estes foram comparados com a $CAM_{controle}$, poderia ser explicada estatisticamente como um erro de tipo II, ou seja, um resultado falso negativo (HOFMEISTER et al., 2007). Esta conclusão se baseia no fato de que houve uma grande variabilidade nos valores individuais de CAM_{ISO} observados neste estudo, principalmente nos valores de $CAM_{controle}$, e pelo tamanho amostral reduzido do estudo (n=6), fatores potenciais para a ocorrência deste tipo de erro (HOFMEISTER et al., 2007). Não foi possível controlar a variabilidade observada nos valores de CAM_{ISO}, mesmo utilizando-se exatamente a mesma metodologia em todas as suas determinações.

A grande variabilidade encontrada nos valores de $CAM_{controle}$ nos gatos deste estudo, assim como já observado anteriormente em cães em

experimento realizado no mesmo laboratório (MONTEIRO, 2007), poderia ser por uma dessenssibilização no local de estímulo, já que estes valores foram menores que os determinados na $CAM_{basal.}$ Porém, esta hipótese é pouco provável para o presente estudo, já que houve troca do local de estimulação durante as determinações de CAM realizadas na segunda fase do estudo.

Outra possível causa seria um efeito cumulativo do opióide utilizado. Em homens, a meia-vida contexto-sensível deste opióide é de aproximadamente 3 minutos (WESTMORELAND et al., 1993; KAPILA et al., 1995), além disso, o tempo necessário para ocorrer redução de 80% na sua concentração plasmática foi inferior a 15 minutos, independente da duração de infusão (GLASS et al., 1993; GLASS et al., 1999). Em cães, já foi demonstrado ausência de efeito cumulativo para o remifentanil, com retorno dos valores de CAM de enfluorano a valores basais em apenas 30 minutos após a interrupção da administração deste opióide.

Como a farmacocinética do remifentanil em gatos não é conhecida, baseando-se em valores encontrados em cães e homens, o efeito cumulativo do remifentanil nos gatos do presente estudo também seria pouco provável, já que entre a interrupção da infusão de remifentanil e a determinação da $CAM_{controle}$ houve um intervalo de aproximadamente 70 minutos. Além disso, os menores valores determinados na $CAM_{controle}$, que colaboraram para o grande desvio-padrão encontrado neste momento, foram registrados nos animais onde o tempo de determinação da CAM foi mais prolongado (Apêndice I), resultando em um maior intervalo e, conseqüentemente, menor probabilidade de acúmulo do fármaco.

Reduções na FC e na pressão arterial são comumente descritas com a utilização de opióides em várias espécies (HALL et al., 1987a; JAMES et al., 1992; STEFFEY et al., 1994; MICHELSEN et al., 1996; CRIADO & SEGURA, 2003; ALLWEILER et al., 2007). Entretanto, em felinos e eqüinos observa-se com freqüência elevação nessas variáveis com a administração de opióides, provavelmente devido ao estímulo simpático causado por esses fármacos nas duas espécies (PASCOE et al., 1993; PASCOE et al., 1997; STEFFEY et al., 2003; YACKEY et al., 2004; THOMASY et al., 2006). Embora não tenha havido diferença estatística nos valores de FC entre todos os tratamentos, e nos valores de PAS entre os momentos das determinações da CAM_{basal}, da

$CAM_{R0,25}$ e da $CAM_{R0,5}$, os valores médios observados de FC e PAS foram até 26 e 23% mais elevados que os registrados no momento de determinção da CAM_{basal}. Isso indica que, possivelmente, tenha ocorrido alguma estimulação cardiovascular.

O alfentanil em felinos, além de causar estímulo cardiovascular, provocou aumento nas concentrações plasmáticas de dopamina, de epinefrina, de norepinefirna e de cortisol (PASCOE et al., 1997). Os autores sugeriram que a estimulação simpática do sistema cardiovascular ocorreu provavelmente devido ao efeito estimulatório central e/ou a liberação de epinefrina. Em outro estudo, o alfentanil administrado em eqüinos, provocou movimentos espontâneos durante o fornecimento de concentrações de halotano capazes de abolir as respostas ao estímulo nociceptivo aplicado, sendo esta resposta atribuída possivelmente a uma estimulação simpática (PASCOE et al., 1993). Do mesmo modo, esses movimentos também foram observados nos animais do presente estudo.

A utilização de altas doses de opióides em cavalos e gatos é indesejável, já que isto pode levar a quadros de excitação (STURTEVANT & DRILL, 1957) e à estimulação central (PASCOE et al., 1993), que antagonizarão a analgesia promovida por esses fármacos.

As alterações cardiovasculares observadas no presente estudo não são clinicamente relevantes, pois as variações foram pouco significativas e os valores médios de FC (TILLEY, 1992; TRIM, 1994) e de PAS (TRIM, 1994; MUIR et al., 2007) permaneceram dentro dos limites fisiológicos para a espécie felina em todos os momentos estudados. Como foram monitoradas apenas as variáveis cardiovasculares FC e PAS, um estudo mais detalhado seria necessário para avaliar se em felinos haveria melhoria significativa nos efeitos hemodinâmicos, causada pela redução da CAM_{ISO} com a associação de cloridrato de remifentanil. Este efeito foi descrito com a utilização de alfentanil nessa espécie (PASCOE et al., 1997), e constitui uma das grandes vantagens do emprego de técnicas anestésicas balanceadas.

A avaliação da pressão arterial por mensuração direta é preferível à utilização de métodos indiretos, como o doppler que foi utilizado neste trabalho, por produzir valores mais acurados (GRANDY et al., 1992). Porém, por limitações técnicas, a cateterização arterial não foi executada nos animais

deste estudo. Na comparação de três métodos indiretos (doppler ultra-sonográfico, esfigmomanômetro oscillométrico e fotopletismografia) com a mensuração direta da pressão arterial em felinos, o doppler foi considerado o método mais eficiente (BINNS et al., 1995). Entretanto, os valores de PAS mensurados pelo doppler foram significativamente inferiores aos obtidos com o método invasivo pela cateterização da artéria femoral, sendo sugerida a correção nos valores obtidos pelo doppler adicionando-se a estes 14 mmHg (GRANDY et al., 1992). Considerando-se os resultados de PAS mensurados no presente estudo, essa correção não causaria alterações significativas e não influenciaria as comparações entre as medianas dessa variável, tornando-se, portanto desnecessária.

Nas avaliações da função pulmonar e da oxigenação sangüínea, a análise de gases sangüíneos realizada com amostras arteriais é preferível, pois as concentrações de oxigênio e de dióxido de carbono não são alteradas pelo metabolismo tecidual (DIBARTOLA, 2006). No presente estudo, como a cateterização arterial não foi executada, a análise de gases sangüíneos foi realizada com amostras de sangue venoso colhidas da veia jugular. A comparação entre amostras de sangue arterial e venoso de cães apresentou alto coeficiente de correlação em todos os parâmetros hemogasométricos avaliados, com exceção da pressão parcial de oxigênio (ILKIW et al., 1991), concluido-se que amostras de sangue venoso em cães, com padrão circulatório normal, podem refletir um adequado estado ácido-básico. Além disso, alta correlação também foi encontrada quando comparação semelhante foi realizada em bovinos saudáveis, sendo concluído que as amostras de sangue venoso puderam ser analisadas para estimar os valores arteriais de pH, PCO_2, HCO_3^-, excesso de base e dióxido de carbono total nessa espécie (GUNES & ATALAN, 2006). Essas informações conferiram suporte para a utilização de amostras venosas na análise hemogasométrica do presente estudo.

Todos os parâmetros hemogasométricos registrados (pHv, $PvCO_2$, PvO_2, HCO_3^-) permaneceram dentro dos limites de normalidade considerados para a espécie felina (FINK & SCOOLMAN, 1963; MIDDLETON et al., 1981; DIBARTOLA, 2006).

O tempo de recuperação anestésica nos animais deste experimento foi, possivelmente, resultante apenas dos efeitos residuais de isofluorano, pois a

última determinação de CAM_{ISO} ($CAM_{controle}$) foi realizada aproximadamente 70 minutos após o término da infusão da taxa mais elevada de remifentanil (1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), e a administração do isofluorano somente foi interrompida cerca de 15 minutos após essa determinação. Hikasa et al. (1996), avaliando os efeitos cardiorrespiratórios de diversos anestésicos inalatórios, relataram um tempo de recuperação semelhante ao do presente estudo com o emprego de isofluorano em felinos.

A excitação, observada em alguns gatos no período inicial de recuperação anestésica, pode estar associada a um comportamento específico da espécie, pois mesmo na primeira fase do experimento (determinação da CAM_{basal}), quando apenas o isofluorano foi administrado, os mesmos efeitos foram verfificados. Comportamento semelhante também foi relatado com a utilização de outros fármacos nesta espécie (ILKIW et al., 1996; ILKIW et al., 1997).

8. CONCLUSÕES

A administração de doses crescentes de cloridrato de remifentanil (0,25, 0,5 e 1,0 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) reduziu a concentração alveolar mínima de isofluorano (CAM_{ISO}) em felinos.

O efeito redutor na CAM_{ISO}, produzido pelo cloridrato de remifentanil, não foi dose-dependente com as taxas de infusão avaliadas, atingindo-se o "efeito-teto" com a dose de 0,25 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$.

A dose de 0,25 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ de cloridrato de remifentanil foi considerada a mais adequada, dentre as três taxas de infusão estudadas, para ser administrada em felinos submetidos a anestesia inalatória com o isofluorano, já que não houve redução adicional significativa na CAM_{ISO} a partir dessa dose.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLWEILER, S.; BRODBELT, D.; BORER, K.; HAMMOND, R.A.; ALIBHAI, H.I.K. The isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanil in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.34, p.388-393, 2007.

AMIN, H.M.; SOPCHAK, A.M.; ESPOSITO, B.F.; HENSON, L.G.; BATENHORST, R.L.; FOX, A.W.; CAMPORESI, E.M. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.274, n.1, p.34-39, 1995.

ANSAH, O.B.; VAINIO, O.; HELLSTEN, C.; RAEKALLIO, M. Postoperative pain control in cats: clinical trials with medetomidine and butorphanol. **Vet. Surg.**, v.31, p. 99-103, 2002.

ANTOGNINI, J.F. Hypothermia eliminates isoflurane requirements at 20˚C. **Anesthesiology**, v.78, n.6, p.1152-1156, 1993.

ANTOGNINI, J.F.; LEWIS, B.K.; REITAN, J.A. Hypothermia minimally decreases nitrous oxide anesthetic requirements. **Anesth. Analg.**, v.78, p.980-982, 1994.

BARTER, L.S.; ILKIW, J.E.; STEFFEY, E.P.; PYPENDOP, B.H.; IMAI, A. Animal dependence of inhaled anaesthetic requirement in cts. **Br. J. Anaesth.**, v.92, n.2, p.275-277, 2004.

BINNS, S.H.; SISSON, D.D.; BUOSCIO, D.A.; SCHAEFFER, D.J. Doppler ultrasonographic, oscillometric, sphygmomanometric, and photoplethystomographic techniques for noninvasive blood pressure measurement and in anesthetized cats. **J. Vet. Intern. Med.,** v. 9, p.405-414, 1995.

BLACK, M.L.; HILL, J.L.; ZACNY, J.P. Behavioral and physiological effects of remifentanil and alfentanil in healthy volunteers. **Anesthesiology**, v.90, n.3, p.718-726, 1999.

BRUNNER, M.D.; BRAITHWAITE, P.; JHAVERI, R.; MCEWAN, A.I.; GOODMAN, D.K.; SMITH, L.R.; GLASS, P.S.A. MAC reduction of isoflurane by sufentanil. **Br. J. Anaesth.,** v.72, p.42-46, 1994.

CAMPAGNOL, C.; TEIXEIRA NETO, F.J.; GIORDANO, T.; FERREIRA, T.H.; MONTEIRO, E.R. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.68, n.12, p.1308-1318, 2007.

CORREA, M.A.; AGUIAR, A.J.A.; TEIXEIRA NETO, F.J.; MENDES, G.M.; STEAGALL, P.V.M.; LIMA, A.F.M. Effects of remifentanil infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol-anesthetized cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.68, n.9, p.932-940, 2007.

CRIADO, A.B.; SEGURA, I.A.G. Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanil in rats. **Vet. Anaesth. Analg.,** v.30, p.250-256, 2003.

DE SOUZA, S.L.M.; DIXON, C.K.; DIKINSON, R.; LIEB, W.R.; FRANKS, N.P. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. **Anesthesiology,** v.92, n.4, p.1055-1066, 2000.

DIBARTOLA, S.P. Introduction to acid-base disorders. In: DIBARTOLA, S.P. (Ed). **Fluid electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 3ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2006. p.229-250.

DOCQUIER, M.A.; LAVAND`HOMME, P.; LEDERMANN, C.; COLLET, V.; KOCK, M. Can determining the minimum alveolar anesthetic concentration of volatile anesthetic be used as an objective tool to assess antinociception in animals? **Anesth. Analg.,** v.97, p.1033-1039, 2003.

DRUMMOND, J.C.; TODD, M.M.; SHAPIRO, H.M. Minimal alveolar concentrations for halothane, enflurane and isoflurane in the cat. **J. Am. Vet. Med. Assoc.,** v.182, p.1099-1101, 1983.

DUTHIE, D.J.R. Remifentanil and tramadol. **Br. J. Anaesth.,** v.81, p.51-57, 1998.

EGAN, T.D.; MINTO, C.F.; HERMANN, D.J.; BARR, J.; MUIR, K.T.; SHAFER, S.L. Remifentanil versus alfentanil – Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. **Anesthesiology**, v.84, n.4, p.821-833, 1996.

EGER, E.I. Isoflurane: a review. **Anesthesiology**, v.55, n.5, p.559-576, 1981.

EGER, E.I. Age, minimum alveolar concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. **Anesth. Analg.,** v.93, p.947-953, 2001.

EGER, E.I. Uptake and distribution. In: MILLER, R.D. (Eds). **Miller's Anesthesia.** 6ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. p.131-154.

EGER, E.I.; BAHLMAN, S.H. Is the end-tidal anesthetic partial pressure and an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure? **Anesthesiology**, v.35, n.3, p.301-303, 1971.

EGER, E.I.; JOHNSON, B.H. MAC of I-685 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. **Anesth. Analg.,** v.66, p.974-976, 1987.

EGER, E.I.; LARSON, C.P. Anesthetic solubility I blood and tissues: values and significance. **Br. J. Anesth.**, v.36, p.140-149, 1964.

EGER II, E.I.; SAIDMAN, L.J.; BRANDSTATER, B.M. Minimum alveolar anesthetic concentration: A standart of anesthetic potency. **Anesthesiology,** v.26, p. 756-763, 1965.

FELDMAN, P.L.; JAMES, M.K.; BRACKEEN, M.F. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort to long-acting opioid analgetics. **J. Med. Chem.**, v.34, p.2202-2208, 1991.

FINK, B.R.; SCHOOLMAN, A. Arterial blood acid-base balance in unrestrained waking cats. **P.S.E.B.M. V.**, v.112, p.328-330, 1963.

GAUMANN, D.M.; YAKSH, T.L.; TYCE, G.M.; STODDARD, S. Sympathetic stimulating effects of sufentanil in the cat are mediated centrally. **Neurosci. Lett.,** v.91, p.30-35, 1988.

GLASS, P.S.A. Pharmacology of remifentanil. **Eur. J. Anaesthesiol.**, v.12, n.10, p.73-74, 1995.

GLASS, P.S.A.; HARDMAN, D.; KAMIYAMA, Y.; QUILL, T.J.; MARTON, G.; DONN, K.H.; GROSSE, C.M.; HERMANN, D. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanil (GI87084B). **Anesth. Analg.,** v.77, p.1031-1040, 1993.

GLASS, P.S.A.; GAN, T.J.; HOWELL, S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. **Anesth. Analg.,** v.89, p.S7-14, 1999.

GOTO, T.; NAKATA, Y.; MORITA, S. The minimum alveolar concentration of xenon in the elderly is sex-dependent. **Anesthesiology.,** v.97, n.5, p.1129-1132, 2002.

GRANDY, J.L.; HODGSON, D.S.; DUNLOP, C.I.; CURTIS, C.R.; HEATH, R.B. Cardiopulmonary effects of halothane anesthesia in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.50, n.10, p.1729-1732, 1989.

GRANDY, J.L.; DUNLOP, C.I.; HODGSON, D.S.; CURTIS, C.R.; CHAPMAN, P.L. Evaluation of the doppler ultrasonic method of measuring systolic arterial blood pressure in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.53, n.7, p.1166-1169, 1992.

GROSENBAUGH, D.A.; MUIR, W.W. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v.59, n.1, p.101-106, 1998.

GUNES, V.; ATALAN, G. Comparison of ventral coccigeal arterial and jugular venous blood samples for pH, pCO2, HCO3, Be_{ecf} and ctCO2 values in calves with pulmonary diseases. **Res. Vet. Sci.**, v. 81, p.148-151, 2006.

HALL R.I., MURPHY, M.R., HUG, C.C. The enflurane sparing effect of sufentanil in dogs. **Anesthesiology**, v.67, p.518-525, 1987a.

HALL, R.I.; SZLAM, F.; HUG, C.C. The enflurane-sparing effect of alfentanil in dogs. **Anesth. Analg.**, v. 66, p.1287-1291, 1987b.

HAYASHI, Y.; SUMIKAWA, K.; TASHIRO, C.; YAMATODANE, A.; YOSHIYA, I. Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. **Anesthesiology**, v.68, n.1, p.145-147, 1988.

HECKER, B.R.; LAKE, C.L.; DIFAZIO, C.A.; MOSCICKI, J.C.; ENGLE, J.S. The decrease of the minimum alveolar anesthetic concentration produced by sufentanil in rats. **Anesth. Analg.,** v.62, p.987-990, 1983.

HIKASA, Y.; KAWANABE, H.; TAKASE, K.; OGASAWARA, S. Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. **Vet. Surg.,** v.25, p.234-243, 1996.

HIKASA, Y.; OHE, N.; TAKASE, K.; OGASAWARA, S. Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. **Res. Vet. Sci.**, v.63, p.205-210, 1997.

HODGSON, D.S.; DUNLOP, C.I.; CHAPMAN, P.L.; GRANDY, J.L. Cardiopulmonary effects of anesthesia induced and maintained with isoflurane in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.59, n.2, p.182-185, 1998.

HOFFMAN, W.E.; CUNNINGHAM, F.; JAMES, M.K.; BAUGHMAN, V.L.; ALBRECHT, R.F. Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. **Anesthesiology,** v.79, p.107-113, 1993.

HOFMEISTER, E.H.; KIING, J.; READ, M.R.; BUDSBERG, S.C. Sample size and statistical power in the small-animal analgesia literature. **J. Small Anim. Pract.**, v.48, p.76-79, 2007.

HOKE, J.F.; CUNNINGHAM, F.; JAMES, M.K.; MUIR, K.T.; HOFFMAN, W.E. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its

principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. **J. Pharmacol. Exp. Ther.,** v.281, n.1, p.226-232, 1997.

HUGHES, M.A.; GLASS, P.S.A.; JACOBS, J.R. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. **Anesthesiology,** v.76, p.334-341, 1992.

IDE, T.; SAKURAI, Y.; AONU, M.; NISHINU, T. Minimum alveolar anesthetic concentration for airway occlusion in cats: a new concept of minimum alveolar concentration-airway occlusion response. **Anesth. Analg.**, v.86, p.191-197, 1998.

ILKIW, J.E. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. **Clin. Tech. Small Anim. Pract.**, v.14, n.1, p.27-37, 1999.

ILKIW, J.E.; ROSE, R.J.; MARTIN, I.C.A. A comparison of simultaneously collected arterial, mixed venous, jugular venous and cephalic venous blood samples in the assessment of blood-gas and acid-base status in the dog. **J. Vet. Intern. Med.**, v.5, p.294-298, 1991.

ILKIW, J.E.; SUTER, C.M.; FARVER, T.B.; MCNEAL, D.; STEFFEY, E.P. The behaviour of healthy awake cats following intravenous and intramuscular administration of midazolam. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.19, p.205-216, 1996.

ILKIW, J.E.; PASCOE, P.J.; FISHER, L.D. Effects of alfentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Am. J. Vet. Res.,** v.58, n.11, p.1274-1279, 1997.

ILKIW, J.E.; PASCOE, P.J.; TRIPP, L.D. Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Am. J. Vet. Res.,** v.63, n.8, p.1198-1202, 2002.

INGWERSEN, W.; ALLEN, D.G.; DYSON, D.H.; PASCOE, P.J.; O'GRADY, M.R. Cardiopulmonary effects of a halothane/oxygen combination in healthy cats. **Can. J. Vet. Res.**, v.52, p.386-391, 1988.

JAMES, M.K.; FELDMAN, P.L.; SCHUSTER, S.V.; BILOTTA, J.M.; BRACKEEN, M.F.; LEIGHTON, H.J. Opiod receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.259, n.2, p.712-718, 1991.

JAMES, M.K.; VUONG, A.; GRIZZLE, M.K.; SCHUSTER, S.V.; SHAFFER, J.E. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. **J. Pharmacol. Exp. Ther.,** v.263, n.1, p.84-91, 1992.

KAPILA, A.; GLASS, P.S.A.; JACOBS, J.R.; MUIR, K.T.; HERMANN, D.J.; SHIRAISHI, M.; HOWELL, S.; SMITH, R.L. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. **Anesthesiology**, v.83, n.5, p.968-975, 1995.

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

LAKE, C.L.; DIFAZIO, C.A.; MOSCICKI, J.C.; ENGLE, J.S. Reduction and halotane MAC: comparison of morphine and alfentanil. **Anesth. Analg.**, v.64, p.807-810, 1985.

LANG, E.; KAPILA, A.; SHLUGMAN, M.B.; HOKE, J.F.; SEBEL, P.S.; GLASS, P.S.A. Reduction of isoflurane minimum alveolar concentration by remifentanil. **Anesthesiology,** v.85, p.721-728, 1996.

LARSON, C.P.; EGER, E.I.; SEVERINGHAUS, J.W. The solubility of halothane in blood and tissue homogenates. **Anesthesiology,** v.23, n.3, p.349-355, 1962.

LASCELLES, D.; WATERMAN, A. Analgesia in cats. **In Prac.,** p.203-213, 1997.

LASTER, M.J.; LIU, J.; EGER II, E.I.; TAHERI, S. Electrical stimulation as a substitute for tail clamp in the determination of minimum alveolar concentration. **Anesth. Analg.,** v.76, p.1310-1312, 1993.

LEBARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S.W. Animal models of nociception. **Pharmacol. Rev.**, v.53, n.4, p.597-652, 2001.

LERCHE, P.; MUIR, W.W.; GRUBB, T.L. Mask induction of anaesthesia with isoflurane or sevoflurane in premedicated cats. **J. Small Anim. Pract.**, v.43, p.12-15, 2002.

MACHADO, C.E.G.; DYSON, D.H.; GRANT MAXIE, M. Effects of oxymorphone and hydromorphone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.33, n.1, p.70-77, 2006.

MARCH, P.A.; MUIR III, W.W. Minimum alveolar concentration measures of central nervous system activation in cats anesthetized with isoflurane. **Am. J. Vet. Res.**, v. 64, n.12, p.1528-1533, 2003a.

MARCH, P.A.; MUIR III, W.W. Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane. **Am. J. Vet. Res.**, v. 64, n.12, p.1534-1541, 2003b.

MATTHEWS, N.S.; MILLER, S.M.; HARTSFIELD, S.M.; SLATER, M.R. Comparison of recoveries from halothane vs isoflurane anesthesia in horses. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.201, n.4, p.559-563, 1992.

MCEWAN, A.I.; SMITH, C.; DYAR, O.; GOODMAN, D.; SMITH, L.R.; GLASS, P.S.A. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. **Anesthesiology,** v.78, p.864-869, 1993.

MERIN, R.G. Are the myocardial functional and metabolic effects of isoflurane really different from those of halothane and enflurane? **Anesthesiology**, v.55, n.4, p.398-408, 1981.

MERKEL, G.; EGER, E.I. Comparative study of halothane and halopropane anesthesia. **Anesthesiology**, v.24, n.3, p.346-357, 1963.

MICHELSEN, L.G.; SALMENPERA, M.; HUG, C.C.; SZLAM, F.; VANDERMEER, D. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. **Anesthesiology,** v.84, p.865-872, 1996.

MIDDLETON, D.J.; ILKIW, J.E.; WATSON, A.D.J. Arterial and venous gas tensions in clinically healthy cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.42, p.1609-1611, 1981.

MINTO, C.F.; SCHNIDER, T.W.; SHAFER, S.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil - II. Model Application. **Anesthesiology**, v.86, n.1, p.24-33, 1997.

MOGIL, J.S. The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,** v.96, p.7744-7751, 1999.

MÖLLENHOFF, A.; NOLTE, I.; KRAMER, S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. **J. Vet. Med.**, v.52, p.186-198, 2005.

MONTEIRO, E.R. **Estudo da anestesia com remifentanil e isoflurano em cães: efeito redutor sobre a concentração alveolar mínima (CAM) e avaliação hemodinâmica.** 2007. 147f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu.

MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E.; BEDNARSKI, R.M.; SKARDA, R.T. Patient monitoring during anesthesia. In: MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E.; BEDNARSKI, R.M.; SKARDA, R.T. (Eds). **Handbook of Veterinary Anesthesia**. 4ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2007. p.269-303.

MURPHY, M.R.; HUG, C.C. The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. **Anesthesiology**, v. 57, p.485-488, 1982.

NORA, F.S.; FORTIS, E.A.F. Remifentanil: Por que precisamos de outro opióide? **Rev. Bras. Anestesiol.,** v.51, n.2, p.146-159, 2001.

PALAHNIUK, R.J.; SHNIDER, S.M.; EGER, E.I. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. **Anesthesiology**, v.41, n.1, p.82-83, 1974.

PASCOE, P.J.; STEFFEY, E.P.; BLACK, W.D.; CLAXTON, J.M.; JACOBS, J.R.; WOLINER, M.J. Evaluation of the effects of alfentanil on the minimum alveolar concentration of halothane in horses. **Am. J. Vet. Res.**, v.54, p.1327-1332, 1993.

PASCOE, P.J.; ILKIM, J.E.; FISHER, L.D. Cardiovascular effects of equipotent isoflurane and alfentanil/isoflurane minimum alveolar concentration multiple in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.58, n.11, p.1267-1273, 1997.

PASCOE, P.J.; ILKIW, J.E.; CRAIG, C.; KOLLIAS-BAKER, C. The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.34, n.1, p.31-39, 2007.

PETERSEN-FELIX, S.; ZBIDEN, A.M.; FISHER, M.; THONSOM, D.A.; ANAES, F.R.C. Isoflurane minimum alveolar concentration decreases during anesthesia and surgery. **Anesthesiology,** v.79, n.5, p.959-965, 1993.

PETERSEN-FELIX, S.; ARENDT-NIELSEN, L.; BAK, P.; ROTH, D.; FISHER, M.; BJERRING, P.; ZBINDEN, A.M. Analgesic effect in humans of subanesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain. **Br. J. Anaesth.**, v.75, p.55-60, 1995.

PYPENDOP, B.H.; ILKIW, J.E. Hemodynamic effects of sevoflurane in cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.65, n.1, p.20-25, 2004.

PYPENDOP, B.H.; ILKIW, J.E. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Anesth. Analg.**, v.100, p.97-101, 2005.

QUASHA, A.L.; EGER, E.I.; TINKER, J.H. Determinations and Applications of MAC. **Anesthesiology,** v.53, p.315-334, 1980.

REVES, J.G. Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. **Anesth. Analg.**, v.89, p.S4-6, 1999.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – Clinical pharmacology. **J. Feline Med. Surg.**, v.6, p.321-333, 2004.

ROBERTSON, S.A.; TAYLOR, P.M.; LASCELLES, B.D.X.; DIXON, M.J. Changes in the thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. **Vet. Rec.**, v.153, p.462-465, 2003.

RODE, F.; THOMSEN, E.M.; BROLOS, T.; JENSEN, D.G.; BLACKBURN-MUNRO, G.; BJERRUM, O.J. The importance of genetic background on pain behaviours and pharmacological sensitivity in the rat spared serve injury model of peripheral neurophatic pain. **Eur. J. Pharmacol.**, v.564, p.103-111, 2007.

ROSOW, C.E. An overview of remifentanil. **Anesth. Analg.,** v.89, p.S1-3, 1999.

SAIDMAN, L.J.; EGER, E.I. Effect of nitrous oxide and narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. **Anesthesiology**, v.25, p.302-306, 1964.

SATAS, S.; HAALAND, K.; THORESEN, M.; STEEN, P.A. MAC for halothane and isoflurane during normothermia and hypothermia in the newborn piglets. **Acta Anesthesiol. Scand.**, v.40, p.452-456, 1996.

SCOTT, L.J.; PERRY, C.M. Remifentanil – A review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. **Drugs**, v.65, n.13, p.1793-1823, 2005.

SEBEL, P.S.; HOKE, J.F.; WESTMORELAND, C.; HUG, C.C.; MUIR, K.T.; SZLAM, F. Histamine concentrations and hemodynamics responses after remifentanil. **Anesth. Analg.,** v.80, p.990-993, 1995.

SECHZER, P.H.; HARRY, M.D.; LINDE, W.; DRIPPS, R.D. Uptake of halothane by the human body. **Anesthesiology,** v.23, n.1, p.161-162, 1962.

SHAFER, S.L.; VARVEL, J.R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. **Anesthesiology**, v.74, p.53-63, 1991.

STANSKI, D.R.; SHAFER, S.L. Measuring depth of anesthesia. In: MILLER, R.D. (Ed). **Miller's Anesthesia**. 6ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005. p.1227-1264.

STEFFEY, E.P. Inhalation Anesthetics. In: THURMON, J.C.; TRANQUILI, W.J.; BENSON, G.J. (Eds). **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia.** 3ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. p.297-329.

STEFFEY, E.P.; EGER, E.I. The effect of seven vasopressors on halothane MAC in dogs. **Br. J. Anaesth.**, v.47, p.435-438, 1975.

STEFFEY, E.P.; HOWLAND, D. Isoflurane potency in the dog and cat. **Am. J. Vet. Res.,** v.38, p.1833-1836, 1977.

STEFFEY, E.P.; HOWLAND, D. Potency of enflurane in dogs: comparison with halothane and isoflurane. **Am. J. Vet. Res.,** v.38, n.4, p.573-577, 1978.

STEFFEY, E. P.; MAMA, K.R. Inhalation Anesthestics. In: TRANQUILI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p.355-394.

STEFFEY, E.P.; DUNLOP, C.I.; FARVER, T.B.; WALINER, M.J.; SCHULTZ, L.J. Cardiovascular and respiratory measurement in awake and isoflurane-anesthetized horses. **Am. J. Vet. Res.,** v.48, n.1, p.7-12, 1987.

STEFFEY, E.P.; BAGGOT, D.; EISELE, J.H.; WILLITS, N.; WOLINER, M.J.; JARVIS, K.A.; ELLIOT, A.R.; TAGAWA, M. Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v.17, p.202-210, 1994.

STEFFEY, E.P.; EISELE, J.H.; BAGGOT, D. Interactions of morphine and isoflurane in horses. **Am. J. Vet. Res.,** v.64, p.166-175, 2003.

STEVENS, W.C.; CROMWELL, T.H.; HALSEY, M.J.; EGER, E.I.; SHAKESPEARE, T.F.; BAHLMAN, S.H. The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. **Anesthesiology**, v.35, n.1, p.8-16, 1971.

STURTEVANT, F.M.; DRILL, V.A. Tranquilizing drugs and morphine-mania in cats. **Nature,** v.4572, n.15, p.1253-1253, 1957.

SUMIKAWA, K.; ISHIZAKA, N.; SUZAKI, M. Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog. **Anesthesiology**, v.58, n.4, p.322-325, 1983.

TANIFUJI, Y.; EGER, E.I. Effects of arterial hypotension on anesthetic requirement in dogs. **Br. J. Anaesth.**, v.48, n.10, p.947-952, 1976.

THOMASY, S.M.; STEFFEY, E.P.; MAMA, K.R.; SOLANO, A.; STANLEY, S.D. The effects of i.v. fentanil administration of the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. **Br. J. Anaesth.**, v.97, p.232-237, 2006.

THURMON, J.C.; TRANQUILI, W.J.; BENSON, G.J. Considerations for general anesthesia. In: THURMON, J.C.; TRANQUILI, W.J.; BENSON, G.J. (Eds). **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia.** 3ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. p.5-34.

TILLEY, L.P. Analysis of feline P-QRS-T deflections. In: TILLEY, L. P. (Ed). **Essentials of canine and feline eletrocardiography**. 3ed. Malvern: Lea & Febiger, 1992. p.100-126.

TRIM, C.M. Monitoring the anesthetized cat. In: HALL, L.W.; TAYLOR, P.M. (Eds). **Anesthesia of the cat**. 1ed. London: Bailliere Tindall, 1994. p.194-223.

VALVERDE, A.; DYSON, D.H.; MCDONELL, W.N. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. **Can. J. Anaesth.,** v.36, n.6, p.629-632, 1989.

VALVERDE, A.; MOREY, T.E.; HERNANDEZ, 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.,** v.64, n.8, p.957-962, 2003.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T.J.; HERNADEZ, J.; DAVIES, W. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.31, p.264-271, 2004.

VIDEIRA, R.L.R.; CRUZ, J.R.S. Remifentanil na prática clínica. **Rev. Bras. Anestesiol.**, v.54, n.1, p.114-128, 2004.

WADHWA, A.; DURRANI, J.; SENGUPTA, P.; DOUFAS, A.G.; SESSLER, D.I. Women have the same desflurane minimum alveolar concentration as men. **Anesthesiology**, v.99, n.5, p.1062-1065, 2003.

WATERMAN, A.E.; LIVINGSTON, A. Effects of age and sex on ketamine anesthesia in the rat. **Br. J. Anaesth.**, v.50, p.885-889, 1978.

WESTMORELAND, C.L.; HOKE, J.F.; SEBEL, M.B.; HUG, C.C.; MUIR, K.T. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. **Anesthesiology**, v.79, p.893-903, 1993.

YACKEY, M.; ILKIW, J.E.; PASCOE, P.J.; TRIPP, L.D. Effects of transdermally administered fentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. **Vet. Anaesth. Analg.**, v.31, p.183-189, 2004.

YAMAKURA, T.; HARRIS, A. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. **Anesthesiology,** v.93, n.4, p.1095-1101, 2000.

ZBINDEN, A.M.; MAGGIORINI, M.; PETERSEN-FELIX, S.; LAUBER, R.; THOMSON, D.A.; ANAES, F.R.C.; MINDER, C.E. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. **Anesthesiology,** v. 80, p.253-260, 1994.

APÊNDICES

Apêndice I: Valores individuais de CAM, porcentagem de redução da CAM e seus tempos de determinação.

Apêndice I.I: Valores individuais de CAM de isofluorano (%) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	CAM_{basal}	CAMR0,25	CAMR0,50	CAMR1,0	$CAM_{controle}$
1	1,95	1,45	1,35	1,25	1,65
2	1,85	1,55	1,15	1,35	1,75
3	1,75	1,35	1,25	1,35	1,85
4	1,95	1,55	1,65	1,65	2,05
5	1,85	1,15	1,15	1,15	1,45
6	1,75	1,45	1,25	1,45	1,45
Média	**1,85**	**1,42**	**1,30**	**1,37**	**1,70**
Desvio Padrão	**0,1**	**0,2**	**0,2**	**0,2**	**0,2**

Apêndice I.II: Valores individuais de porcentagem de redução de CAM de isofluorano durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle em relação ao momento basal.

Animal / Momentos	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	25,6	30,8	35,9	15,4
2	16,2	37,8	27,0	5,4
3	22,9	28,6	22,9	-5,7
4	20,5	15,4	15,4	-5,1
5	37,8	37,8	37,8	21,6
6	17,1	28,6	17,1	17,1
% Redução Média	**23,4**	**29,8**	**26,0**	**8,1**
Desvio Padrão	**7,9**	**8,3**	**9,4**	**11,8**

Apêndice I.III: Valores individuais de tempo de determinação de CAM de isofluorano obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	CAM_{basal}	CAMR0.25	CAMR0,50	CAMR1,0	$CAM_{controle}$
1	75	52	42	54	54
2	70	50	90	42	55
3	40	49	37	53	37
4	90	45	36	35	33
5	65	81	37	34	111
6	120	57	48	33	123
Média	**76,7**	**55,7**	**48,3**	**41,8**	**68,8**
Desvio Padrão	**26,8**	**13,0**	**20,9**	**9,6**	**38,5**

Apêndice II: Valores individuais de cada parâmetro fisiológico registrado durante o estudo.

Apêndice II.I: Valores individuais de freqüência cardíaca (batimentos/minuto) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	150	221	221	208	177
2	176	257	239	172	164
3	142	215	203	226	196
4	150	155	234	197	193
5	184	152	173	178	174
6	208	228	207	187	190
Média	**168,2**	**204,3**	**212,7**	**194,5**	**182,2**
Desvio Padrão	**25,5**	**42,3**	**24,3**	**20,2**	**12,6**

Apêndice II.II: Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	123	136	143	160	123
2	115	180	158	162	106
3	113	159	177	164	143
4	108	147	200	201	146
5	181	136	131	153	123
6	176	202	196	165	148
Média	**135,7**	**160,0**	**167,3**	**167,5**	**131,3**
Desvio Padrão	**33,4**	**26,4**	**28,2**	**17,0**	**16,7**

Apêndice II.III: Valores individuais de temperatura esofágica (˚C) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	38,3	38,3	38,2	38,5	38,2
2	38,5	37,8	38,2	38,5	38,1
3	37,85	38,0	38,2	38,3	38,0
4	38,3	38,0	38	38,1	38,2
5	38,3	38,1	38,1	38,5	38,1
6	37,9	38,1	38,2	38,3	38,4
Média	**38,2**	**38,0**	**38,2**	**38,4**	**38,1**
Desvio Padrão	**0,3**	**0,1**	**0,1**	**0,1**	**0,1**

Apêndice II.IV: Valores individuais de freqüência respiratória (movimentos/minuto) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	18	17	17	18	18
2	16	27	24	25	24
3	16	20	22	23	23
4	18	19	23	21	23
5	18	21	24	23	23
6	18	14	22	23	11
Média	**17,3**	**19,4**	**21,8**	**21,9**	**20,2**
Desvio Padrão	**1,0**	**4,4**	**2,5**	**2,4**	**5,0**

Apêndice II.V: Valores individuais de pressão inspiratória de pico (cmH_2O) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	11	12	12	16	14
2	13	11	11	14	10
3	16	14	15	18	13
4	15	13	13	16	12
5	17	14	13	14	15
6	10	10	13	14	8
Média	**13,6**	**11,9**	**12,5**	**15,0**	**11,8**
Desvio Padrão	**2,9**	**1,6**	**1,4**	**1,5**	**2,7**

Apêndice II.VI: Valores individuais de pH obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	7,37	7,37	7,36	7,28	7,36
2	7,38	7,40	7,39	7,35	7,39
3	7,30	7,35	7,33	7,27	7,34
4	7,41	7,41	7,38	7,34	7,45
5	7,29	7,29	7,31	7,30	7,32
6	7,39	7,36	7,31	7,24	7,38
Média	**7,35**	**7,36**	**7,34**	**7,29**	**7,37**
Desvio Padrão	**0,09**	**0,04**	**0,03**	**0,04**	**0,05**

Apêndice II.VII: Valores individuais de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso (mmHg) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	36,9	34,1	31,5	37,2	34,6
2	29,0	32,3	32,0	36,1	29,1
3	35,0	35,5	33,7	42,0	33,7
4	37,5	36,5	33,3	37,5	28,7
5	40,0	39,5	34,2	35,2	40,8
6	28,5	29,3	31,5	37,3	28,5
Média	**34,5**	**34,5**	**32,7**	**37,5**	**32,5**
Desvio Padrão	**4,7**	**3,5**	**1,2**	**2,4**	**4,8**

Apêndice II.VIII: Valores individuais de pressão parcial de oxigênio no sangue venoso (mmHg) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	60,7	185,8	114,8	130,6	68,6
2	95,4	132,6	148,6	93,0	64,2
3	138,6	302,9	164,0	80,5	124,1
4	49,5	93,8	199,9	127,0	223,6
5	77,8	98,7	107,6	89,8	67,6
6	186,9	85,7	131,5	102,3	82,4
Média	**101,5**	**149,9**	**144,4**	**103,9**	**105,0**
Desvio Padrão	**52,2**	**83,5**	**34,3**	**20,6**	**62,2**

Apêndice II.IX: Valores individuais da concentração de bicarbonato no sangue venoso (mmol/L) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	21,3	20,7	19,2	17,6	20,0
2	19,4	21,1	20,7	20,3	19,3
3	18,0	19,9	18,7	18,6	19,0
4	22,7	23,5	20,9	20,4	22,2
5	18,5	18,7	18,3	17,9	20,1
6	19,5	18,1	16,9	15,9	18,6
Média	**19,9**	**20,3**	**19,1**	**18,4**	**19,8**
Desvio Padrão	**1,8**	**1,9**	**1,5**	**1,7**	**1,3**

Apêndice II.X: Valores individuais da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (mmHg) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	32,5	33,0	34,0	35,5	34,5
2	31,0	30,5	30,0	32,0	28,5
3	33,0	36,5	35,0	39,0	35,0
4	35,5	34,0	34,0	39,5	32,5
5	34,5	33,0	31,0	33,0	33,5
6	30,0	26,0	27,5	32,0	27,0
Média	**32,8**	**32,2**	**31,9**	**35,2**	**31,8**
Desvio Padrão	**2,1**	**3,6**	**2,9**	**3,4**	**3,3**

Apêndice II.XI: Valores individuais da concentração de saturação de oxigênio na hemoglobina (%) obtidos no momento basal, durante cada infusão de remifentanil testada e no momento controle.

Animal / Momentos	Basal	R0,25	R0,50	R1,0	Controle
1	98,5	99,5	99,5	99,5	99,0
2	99,0	99,0	98,0	99,0	99,0
3	99,5	98,5	99,0	99,0	99,0
4	99,5	100,0	99,0	100,0	100,0
5	99,5	100,0	99,5	100,0	100,0
6	99,5	99,0	99,5	98,0	100,0
Média	**99,3**	**99,3**	**99,1**	**99,3**	**99,5**
Desvio Padrão	**0,4**	**0,6**	**0,6**	**0,8**	**0,5**

Apêndice III: Valores individuais de infusão de remifentanil.

Apêndice III.I: Valores individuais do tempo de infusão e a dose total infundida (em microgramas) de remifentanil em cada dose administrada no estudo.

	R0,25		R0,50		R1,0	
Animal/Momentos	**Tempo infusão**	**Dose total**	**Tempo infusão**	**Dose total**	**Tempo infusão**	**Dose total**
1	70	79	56	126	70	315
2	66	74	104	234	57	257
3	64	54	52	88	68	306
4	60	66	51	112	50	170
5	96	77	52	83	49	216
6	86	88	57	117	50	160
Média	**73,7**	**73,1**	**62,0**	**126,8**	**57,3**	**237,2**
Desvio Padrão	**14,2**	**11,6**	**20,7**	**55,1**	**9,5**	**66,5**