

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DA CETAMINA S(+) SOBRE PARÂMETROS
CARDIORRESPIRATÓRIOS, HEMOGASOMÉTRICOS E
ÍNDICE BIESPECTRAL, EM CÃES ANESTESIADOS COM
SEVOFLUORANO**

Roberto Thiesen

Orientador: Prof. Dr. Newton Nunes

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

Agosto de 2010

Jaboticabal – São Paulo – Brasil

Thiesen, Roberto
T439e Efeitos da cetamina s(+) sobre parâmetros cardiorrespiratórios,
 hemogasométricos e índice biespectral, em cães anestesiados com sevoflurano /
 Roberto Thiesen. -- Jaboticabal, 2010
 xi, 64 f. ; 28 cm

 Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências
 Agrárias e Veterinárias, 2010
 Orientador: Newton Nunes
 Banca examinadora: Paulo Sérgio Patto dos Santos, Juan Carlos Duque
 Moreno, José Antonio Marques, Paola Castro Moraes
 Bibliografia

 1. Cetamina s(+). 2. Índice biespectral. 3. Cães. I. Título. II. Jaboticabal-
 Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

 CDU 619:616-089.5:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico
de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.



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

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: EFEITOS DA CETAMINA S(+) SOBRE PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS, HEMOGASOMÉTRICOS E ÍNDICE BIESPECTRAL, EM CÃES ANESTESIADOS COM SEVOFLUORANO

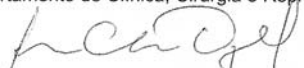
AUTOR: ROBERTO THIESEN

ORIENTADOR: Prof. Dr. NEWTON NUNES

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


Prof. Dr. NEWTON NUNES
Departamento de Clin e Cir Veterinaria / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal


Prof. Dr. PAULO SERGIO PATTO DOS SANTOS
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Odontologia de Araçatuba


Prof. Dr. JUAN CARLOS DUQUE MORENO
Departamento de Clínica Veterinária / Universidade Federal de Goiás


Prof. Dr. JOSE ANTONIO MARQUES
Departamento de Clin e Cir Veterinaria / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal


Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES
Departamento de Clin e Cir Veterinaria / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

Data da realização: 06 de agosto de 2010.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

ROBERTO THIESEN – filho de Nivaldo Pedro Thiesen e Siderleider Venturi Thiesen, nascido em 15 de março de 1980 na cidade de Rio do Sul, estado de Santa Catarina. Ingressou no curso de Medicina Veterinária em março de 1998 na Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, tendo concluído-o em dezembro de 2002. Em fevereiro de 2003, ingressou no Programa de Aprimoramento em Medicina Veterinária na área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Pequenos Animais da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, câmpus de Jaboticabal, tendo concluído-o em janeiro de 2005. Ingressou no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, curso de Mestrado, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, câmpus de Jaboticabal, em março de 2005 obtendo o título de Mestre em Cirurgia Veterinária em julho de 2006. Ingressou no curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, câmpus de Jaboticabal em agosto de 2006, obtendo o título de Doutor em Cirurgia Veterinária em agosto de 2010.

À minha família, meus pais Nivaldo e Sida, minha irmã Melissa e meu cunhado Rogério. O apoio incondicional de vocês foi muito importante pra esta conquista. Obrigado por todos estes anos de suporte. Sem a família, não somos nada e não chegamos a lugar nenhum! Amo vocês!

Dedico

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me permitir estar aqui e estar sempre comigo;

Aos meus pais Nivaldo e Sida, à minha irmã Melissa e meu cunhado Rogério. A família é a base de tudo na vida. Obrigado por sempre me apoiarem e ajudarem nos momentos que precisei. Amo vocês.

Ao professor, orientador e amigo Newton Nunes, por todos estes anos de convivência. Se estou alcançando meus objetivos profissionais hoje, é fruto das oportunidades, conversas, ensinamentos, “puxões de orelha” e incentivos que vieram da sua parte durante este período. Muito obrigado.

Aos professores e amigos Paulo Sérgio Patto dos Santos e Juan Carlos Duque Moreno, pela amizade de anos e por contribuírem com este trabalho;

Aos professores e amigos José Antonio Marques e Paola Castro Moraes, pela boa convivência e colaborações neste trabalho;

Aos professores e amigos Antônio Carlos Alessi e João Guilherme Padilha Filho, pelas correções e sugestões neste trabalho;

Ao professor e amigo Carlos Augusto Araújo Valadão, pela amizade, ensinamentos e convivência neste período que passei em Jaboticabal;

Aos camaradas da república “Antro do HV”, com os quais convivi por quase 8 anos!! Posso afirmar que não ganhei só amigos, e sim irmãos! Valeu por tudo que passamos galera!! Com alguns convivi mais tempo, porém o carinho por todos é o mesmo: Andrézão, Andrigo, Aladin, Bandarra, Bozo, Dedo, Diogo, Emílio, Evandro, Gaúcho, Gerardi, Guido, Gustavinho, João Paulo, Linguíça, Luciano, Luís Guilherme, Márcio Brunetto, Marcão, Miguelito, Pakito, Pedro Paulo, Psico, Serginho, Tchê, Vassora, Viçosa e Zaine. Não esquecendo da Cida Mara, que esteve e ainda está conosco durante este período;

Aos colegas do grupo de Anestesiologia Veterinária, pelo trabalho em equipe e por ter aprendido muito com vocês: Ana Paula, Emílio, Juliana, Patrícia, Paula Borges, Paula Costa, Priscila e Vivian.

À todos amigos que fiz em Jaboticabal durante estes quase 8 anos! São inúmeros, por isso, sem nomes para não cometer nenhuma injustiça!! Obrigado

por todos os momentos alegres, as risadas, o futebol, a banda, a capoeira, os churrascos e as baladas! Esse momentos fizeram minha estada em aqui ser, com certeza, melhor!

À todos amigos que fiz na minha rápida estadia em Davis, na Califórnia! Culturas muito diferentes, porém a amizade é a mesma!

À todos professores e funcionários do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, com os quais sempre tive um ótimo convívio;

Aos funcionários da seção de Pós-graduação, por tudo em que me ajudaram durante minha caminhada neste meio;

À todos os funcionários, residentes e estagiários do Hospital Veterinário, com os quais trabalhei sempre em harmonia;

Aos animais que involuntariamente contribuíram com este estudo;

Ao CNPq, pelo fornecimento da bolsa de estudos.

MUITO OBRIGADO!!!

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE FIGURAS	vii
RESUMO	x
SUMMARY	xi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Cetamina S(+).	3
2.2 Sevoflurano.....	6
2.3 Índice Biespectral.....	9
3. MATERIAL E MÉTODOS	12
3.1 Animais.....	12
3.2 Protocolo Experimental.....	12
3.3 Delineamento Experimental.....	14
3.3.1 Parâmetros Hemogasométricos e Respiratórios.....	15
3.3.1.1 Hemogasometria.....	15
3.3.1.2 Frequência Respiratória.....	15
3.3.1.3 Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração.....	15
3.3.2 Parâmetros Cardiovasculares.....	15
3.3.2.1 Frequência Cardíaca.....	15
3.3.2.2 Pressão Arterial Sistólica, Diastólica e Média.....	16
3.3.3 Parâmetros Relativos ao Índice Biespectral.....	16
3.3.4 Temperatura.....	16
3.3.5 Parâmetros Relacionados a Manutenção da Anestesia.....	17
3.3.5.1 Concentração de Sevoflurano ao Final da Expiração e Fração Inspirada de Sevoflurano (FiSevo).....	17
3.4 Método Estatístico.....	17
4. RESULTADOS	18

4.1 Parâmetros Hemogasométricos e Respiratórios.....	18
4.1.1 Potencial Hidrogênionico.....	18
4.1.2 Saturação da Oxihemoglobina no Sangue Arterial.....	19
4.1.3 Pressão Parcial de Oxigênio do Sangue Arterial.....	20
4.1.4 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial.....	21
4.1.5 Concentração Arterial de Bicarbonato.....	22
4.1.6 Déficit de Base.....	23
4.1.7 Frequência Respiratória.....	24
4.1.8 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração.....	26
4.2 Parâmetros Cardiovasculares.....	27
4.2.1 Frequência Cardíaca.....	27
4.2.2 Pressão Arterial Sistólica.....	28
4.2.3 Pressão Arterial Diastólica.....	29
4.2.4 Pressão Arterial Média.....	30
4.3 Parâmetros relativos ao índice biespectral.....	31
4.3.1 Índice Biespectral Máximo.....	31
4.3.2 Índice Biespectral Mínimo.....	32
4.3.3 Índice Biespectral Médio.....	33
4.3.4 Eletromiografia.....	34
4.3.5 Taxa de Supressão.....	35
4.3.6 Qualidade do Sinal.....	36
4.4 Parâmetros Relacionados à Manutenção da Anestesia.....	37
4.4.1 Concentração de Sevoflurano ao Final da Expiração.....	37
4.4.2 Fração Inspirada de Sevoflurano	38
4.5 Temperatura.....	39
5. DISCUSSÃO.....	41
6. CONCLUSÕES.....	50
7. REFERÊNCIAS.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

BIS	Índice Biespectral
bpm	Batimentos por Minuto
CAM	Concentração Alveolar Mínima
DB	Débito Cardíaco
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiografia
EtSevo	Concentração de Sevoflurano ao Final da Expiração
<i>f</i>	Frequência Respiratória
FC	Frequência Cardíaca
FiO₂	Fração Inspirada de Oxigênio
FiSevo	Fração Inspirada de Sevoflurano
mmHg	Milímetros de Mercúrio
NMDA	N-metil-D-aspartato
HCO₃	Íon Bicarbonato
PaO₂	Pressão Parcial de Oxigênio Arterial
PaCO₂	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PEtCO₂	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração
pH	Potencial Hidrogeniônico
SaO₂	Saturação da Oxihemoglobina no Sangue Arterial
SNC	Sistema Nervoso Central
SQI	Indicador da Qualidade do Sinal
SR	Taxa de Supressão
SRD	Sem Raça Definida
V%	Volume por cento

LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
01. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) de pH, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010	18
02. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da oxihemoglobina no sangue arterial (SaO ₂), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	19
03. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO ₂), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	20
04. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO ₂), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	21
05. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) de bicarbonato (HCO ₃ ⁻), no sangue arterial em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	22
06. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do déficit de base (DB) no sangue arterial, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	23
07. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência respiratória, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	25

08. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO ₂), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	26
09. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minutos (bpm), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	27
10. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial sistólica (PAS) em mmHg, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	28
11. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial diastólica (PAD) em mmHg, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	29
12. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial média (PAM) em mmHg, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	30
13. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do índice bispectral máximo (BIS máx) em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	31
14. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do índice bispectral mínimo (BIS mín) em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	32
15. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do índice bispectral médio (BIS méd) em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	33

16. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da eletromiografia (EMG), em cães anestesiados com sevofluorano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	34
17. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da taxa de supressão (SR), em cães anestesiados com sevofluorano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	35
18. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da qualidade do sinal (SQI), em cães anestesiados com sevofluorano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	36
19. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da concentração de sevofluorano ao final da expiração (EtSevo) em %, em cães anestesiados com sevofluorano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	37
20. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da fração inspirada de sevofluorano (FiSevo) em %, em cães anestesiados com sevofluorano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	38
21. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da temperatura, em cães anestesiados com sevofluorano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	39

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
01. Representação esquemática dos momentos de mensuração das variáveis após os tratamentos com Ringer com Lactato (GC) ou cetamina S(+) [GS(+)]. Jaboticabal, 2010.....	14
02. Valores médios e desvios padrão de pH, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	19
03. Valores médios e desvios padrão de SaO ₂ , em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	20
04. Valores médios e desvios padrão de PaO ₂ , em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	21
05. Valores médios e desvios padrão de PaCO ₂ , em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	22
06. Valores médios e desvios padrão de HCO ₃ ⁻ , em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	23
07. Valores médios e desvios padrão de déficit de base, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	24
08. Valores médios e desvios padrão de frequência respiratória, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. # = Ventilação assistida.....	25
09. Valores médios e desvios padrão de PEtCO ₂ , em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. # = Ventilação assistida. * = Diferença estatística entre os grupos.....	26
10. Valores médios e desvios padrão de frequência cardíaca, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	27

Valores médios e desvios padrão de pressão arterial sistólica, em	
11. cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	28
Valores médios e desvios padrão de pressão arterial diastólica, em	
12. cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	29
Valores médios e desvios padrão de pressão arterial média, em cães	
13. anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	30
Valores médios e desvios padrão de BIS máximo, em cães	
14. anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. * = Diferenças estatísticas entre os grupos.....	32
Valores médios e desvios padrão de BIS mínimo, em cães	
15. anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. * = Diferenças estatísticas entre os grupos.....	33
Valores médios e desvios padrão de BIS médio, em cães	
16. anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. * = Diferenças estatísticas entre os grupos.....	34
17. Valores médios e desvios padrão de EMG, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	35
18. Valores médios e desvios padrão da taxa de supressão, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. * = Diferenças estatísticas entre os grupos.....	36
19. Valores médios e desvios padrão da qualidade de sinal, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	37
20. Valores médios e desvios padrão da concentração de sevoflurano ao final da expiração, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.....	38

- 21.** Valores médios e desvios padrão da fração inspirada de sevoflurano, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010..... 39
- 22.** Valores médios e desvios padrão da temperatura, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010..... 40

EFEITOS DA CETAMINA S(+) SOBRE PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS, HEMOGASOMÉTRICOS E ÍNDICE BIESPECTRAL, EM CÃES ANESTESIADOS COM SEVOFLUORANO.

RESUMO – Com este estudo, objetivou-se avaliar os efeitos da cetamina S(+) sobre parâmetros cardiorrespiratórios, hemogasométricos e índice biespectral (BIS), em cães induzidos à anestesia com sevoflurano por meio de máscara facial, intubados e mantidos anestesiados com o mesmo agente em concentração equivalente à 1 CAM, em circuito com reinalação parcial de gases, $FiO_2 = 0,6$ e fluxo de 250mL + 30mL/kg em ventilação espontânea. Após 30 minutos da estabilização da anestesia e preparação dos animais, foram colhidos os valores basais. Subsequentemente os tratamentos foram realizados, sendo bolus de Ringer com Lactato para o grupo controle (GC) e cetamina S(+) (6mg/kg) para o grupo cetamina S(+) [GS(+)]. As variáveis foram registradas em intervalos de dez minutos após o tratamento durante a primeira hora e de 15 minutos na segunda hora. Os valores com distribuição normal foram submetidos à análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste de Tukey. Os parâmetros que não passaram no teste de normalidade foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5% ($p < 0,05$). As variáveis hemogasométricas e cardiovasculares não sofreram alterações significativas durante todo o período anestésico. Observou-se diminuição nos valores de BIS imediatamente após o tratamento no GS(+). Neste grupo também ocorreu depressão respiratória após a aplicação do bolus, no entanto estes valores retornaram aos basais depois de 30 minutos. Concluiu-se que a associação de cetamina S(+) na dose de 6 mg/kg à anestesia com sevoflurano em cães, aprofundou o plano anestésico dos animais de maneira transitória, sem alterar significativamente seus parâmetros cardiovasculares e hemogasométricos.

Palavras-Chave: cetamina S(+), índice biespectral, sevoflurano, cães.

EFFECTS OF (S)-KETAMINE ON CARDIORESPIRATORY PARAMETERS, BLOOD GASES AND BISPECTRAL INDEX IN DOGS ANESTHETIZED WITH SEVOFLURANE

SUMMARY – The effects of (S)-ketamine on cardiorespiratory parameters, blood gases and bispectral index was evaluated in sixteen dogs anesthetized with sevoflurane (SEV). Animals received SEV by facemask until they had the laryngotracheal reflex abolished and were able to be intubated. Dogs were kept under general anesthesia with SEV 1 MAC in closed circuit system, $\text{FiO}_2 = 0,6$ and 250mL + 30mL/kg flow rate, breathing spontaneously. Baseline values were measured after 30 minutes to allow for the anesthetic concentration to achieve a steady-state. Subsequently, animals received a loading dose of (S)-ketamine (Cetamina S+ group) or Lactate's Ringer (Control group). Cardiorespiratory parameters, blood gases and bispectral index were measured in 10 minutes intervals during the first hour and each 15 minutes during the second hour of anesthesia. Between group and within group differences were evaluated using repeated measures ANOVA for parametric data. Tukey's test was applied when results were significant. For non-parametric data Kruskal-Wallis test was used. A P value < 0.05 was considered significant for all tests. There were no significant differences among treatments in cardiovascular parameters and blood gas analysis. Respiratory depression and decreased BIS values after (S)-ketamine injection were evidenced, however, the values returned to baseline after 30 minutes. It was concluded that the injection of an anesthetic dose of (S)-ketamine increased the depth of anesthesia transitorily without significant changes in cardiovascular and blood gas parameters.

Keywords: (S)-ketamine, sevoflurane, bispectral index, dogs.

1. INTRODUÇÃO

Os agentes anestésicos causam alterações que comprometem a homeostase do paciente, sendo que estas tendem a ter início rápido e causarem graves consequências (HASKINS, 2007). Por isso, cada vez mais existe a necessidade de estudos sobre as interações entre os mais diversos fármacos disponíveis para anestesia, de modo a avaliar seus efeitos, com consequente redução dos riscos.

A cetamina é uma substância de uso frequente em medicina veterinária. Ela causa dissociação entre o córtex cerebral e o sistema límbico, não sendo, portanto, considerada um anestésico geral. Geralmente, ela não é utilizada como anestésico único, pois possui efeitos indesejáveis, como por exemplo, salivação excessiva e rigidez muscular (MUIR III et al., 2001), porém alguns trabalhos citam que o uso de doses baixas deste fármaco, durante o procedimento anestésico, proporciona analgesia trans e pós-operatória (WAGNER et al., 2002) e, ainda, estimulação de alguns parâmetros cardiovasculares em cães normovolêmicos e hipovolêmicos (HASKINS & PATZ, 1990).

Durante muito tempo, a forma mais comum de apresentação foi a mistura racêmica, a qual possui quantidades iguais de seus dois isômeros, o levógiro [S(+)] e o dextrógiro [R(-)] (DUQUE et al., 2008). Mais recentemente, foi disponibilizada no mercado uma formulação de cetamina que contém apenas o isômero S(+). White et al. (1982) concluíram que esta forma apresenta propriedades anestésicas similares às da formulação racêmica, estando, contudo, associada a menor incidência de delírios na recuperação, taquicardia ou atividade motora excitatória.

Pelo fato da cetamina não se enquadrar como um anestésico geral clássico, ela pode levar a diferentes respostas em relação à monitoração da anestesia, como por exemplo sobre os valores do índice bispectral (BIS), gerando resultados conflitantes. Alguns autores relataram que a aplicação de bolus de cetamina racêmica não alterou os valores de BIS durante o período de avaliação, em humanos anestesiados com propofol e remifentanil (FARAONI et al., 2009). No entanto, já foi relatado aumento transitório nos valores de BIS em pacientes anestesiados com propofol e que receberam bolus e

infusão de cetamina racêmica (VEREECKE et al., 2003). Devido às variações na correlação dos valores do BIS com o agente anestésico utilizado, seu uso na monitoração anestésica de cães necessita ser avaliado nas diferentes associações entre fármacos (GREENE et al., 2002a), não sendo correto assumir que os efeitos causados no BIS, em função do uso da forma racêmica da cetamina, serão os mesmos quando da utilização do isômero S(+).

A literatura não dispõe de estudos que relatem a influência de doses anestésicas de cetamina S(+) equipotentes ao racemato, sobre os valores de BIS, em cães sob anestesia geral, bem como os efeitos sobre algumas das variáveis cardiorrespiratórias e hemogasométricas.

A proposta deste trabalho foi a de avaliar os efeitos da aplicação de cetamina S(+) em dose anestésica, sobre a estabilidade da anestesia com sevoflurano em cães. Para isso foram avaliados parâmetros cardiorrespiratórios, hemogasométricos e o índice bispectral e os valores empregados para a sua validação, o qual fornece dados sobre a profundidade anestésica do paciente.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cetamina S(+)

A cetamina, [2-(o-clorofenil)-2-metilaminociclohexanona] é uma ciclohexamina derivada da fenciclidina (BERGMAN, 1999) que causa dissociação entre os sistemas tálamo-cortical e límbico, induzindo o paciente a um estado cataléptico com a preservação dos reflexos protetores (REICH & SILVAY, 1989). O efeito anestésico da cetamina pode ser descrito como depressão dose-dependente do sistema nervoso central (SNC) que leva ao chamado estado dissociativo, o qual é caracterizado por profunda analgesia e amnésia, sem levar à perda da consciência. Apesar de não estar em hipnose, o paciente parece estar completamente desligado do ambiente (KHORS & DURIEUX, 1998)

A maioria dos efeitos analgésicos, amnésicos, psicomiméticos e neurprotetivos da cetamina e seus enantiômeros ocorrem por sua ação antagonista nos receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). No entanto, o agente atua ainda em outros locais, como receptores de glutamato não NMDA, colinérgicos e até opióides, tendo todas estas interações, seus papéis nas propriedades clínicas e farmacológicas do fármaco (KHORS & DURIEUX, 1998).

Com relação a farmacocinética, Pypendop & Ilkiw (2005) sugeriram que um modelo bicompartimental é o que melhor descreve a distribuição da cetamina em cães anestesiados com isoflurano. Todavia os autores ressaltaram que existe alta variabilidade entre os indivíduos, tornando difícil predizer esta distribuição em pacientes clínicos. Em outro estudo, ficou caracterizada a relação diretamente proporcional entre as concentrações plasmáticas de cetamina e a redução da concentração alveolar mínima de isoflurano em cães (PYPENDOP et al., 2007).

Em termos de potência, o estudo de Duque et al. (2008) mostrou que a relação entre a forma racêmica e o isômero S(+) é de 1:1,29 em cães. Neste mesmo estudo, os autores concluíram que a dose anestésica média da cetamina S(+) em cães foi de 7.76 ± 2.17 mg/kg (variando de 5,86 à 11,5), enquanto que para a mistura racêmica a dose

média foi de 9.82 ± 3.02 mg/kg (variando de 6,86 à 16,5). White et al. (1980) também sugeriram maior afinidade da cetamina S(+) pelo sítio de ligação da fenciclidina nos receptores NMDA.

Os efeitos cardiovasculares deste fármaco são caracterizados por estimulação indireta pela inibição da recaptação neuronal de noradrenalina. Isto ocasiona aumento na atividade simpática eferente, consequentemente elevando a pressão arterial e a frequência cardíaca (SALT et al, 1979; COOK et al., 1992). A cetamina tem ação controversa sobre o ritmo cardíaco. Alguns autores relataram que o fármaco causa efeito inotrópico positivo, o qual seria explicado pela inibição da recaptação de noradrenalina na junção efetora, levando a ativação dos receptores beta (COOK et al., 1992). Porém Pagel et al. (1992) mostraram que o fármaco possui ação inotrópica negativa em corações de cães com o sistema nervoso autônomo bloqueado. Cook et al. (1991) sugeriram que existem diferenças espécie específicas em relação a fonte primária de cálcio no citoplasma do músculo e que estas podem contribuir para tais interpretações conflitantes. A cetamina causaria inibição parcial no fluxo normal de cálcio trans-sarcolemal, causando inotropismo negativo nas espécies onde esta é a fonte primária de cálcio intracelular utilizado na contração cardíaca. Em espécies, como os ratos, em que a principal fonte é o retículo sarcoplasmático, o uso da cetamina não influenciaria diretamente na contração cardíaca.

Reich & Silvay (1989) relataram que os efeitos estimulantes da cetamina no sistema cardiovascular podem ser evitados pela administração prévia de um benzodiazepínico, fenotiazínico ou agonista de receptores alfa-2, ou ainda pela administração concomitante de um anestésico inalatório.

O estudo de Zausig et al. (2009) mostrou que o uso de cetamina S(+), em uma ampla faixa de concentrações, em corações sépticos isolados de ratos gerou uma estabilidade muito maior na FC, contratilidade cardíaca e trabalho cardíaco, quando comparada a outros anestésicos indutores, como o etomidato e o propofol.

Sobre o sistema respiratório, a cetamina, quando administrada isoladamente, não deprime a resposta ventilatória à hipóxia. Em cães anestesiados com este fármaco, houve diminuição inicial da frequência respiratória e o volume minuto, porém estes

retornaram aos valores normais 15 minutos após a aplicação (HASKINS et al., 1985). Os autores também relataram uma diminuição nos valores de pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) e aumento da pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2), mas sem significância clínica. Hellyer et al. (1991) verificaram que tanto a associação de cetamina com midazolam ou diazepam para indução anestésica em cães, ocasionaram mínima depressão cardiovascular e respiratória.

Muir III & Hubbel (1988) relataram que os valores de PaCO_2 aumentaram significativamente após a aplicação de cetamina racêmica ou cetamina S(+) em cães durante a recuperação da anestesia com isoflurano e que estes valores permaneceram elevados durante 20 minutos, indicando o desenvolvimento de um quadro de acidose respiratória, com diminuição transitória, porém significativa, nos valores de pH e de PaO_2 .

Com relação aos tempos de indução, duração e retorno ao decúbito esternal, o uso da cetamina S(+) não mostrou diferença significativa quando comparada à mistura racêmica, mesmo tendo sido utilizada a mesma dose para ambos os fármacos (30 mg/kg) e não doses equipotentes (MUIR III & HUBBEL, 1988). Os escores de recuperação atribuídos pelos autores também não demonstraram diferenças entre os dois fármacos estudados.

Ainda, sobre a interação da cetamina com o índice bispectral, Hirota et al. (1999) relataram que o uso de doses baixas de cetamina em pacientes anestesiados com propofol elevou significativamente os valores de BIS, apesar de ter aumentado o grau de sedação. Rose'n & Ha'gerdal (1976) descreveram que em crianças, a cetamina não segue o padrão básico de EEG que é visto durante a anestesia geral e que uma dose moderada do fármaco pode produzir atividade rítmica frontal dominante, causando aumento na amplitude das ondas.

Silva et al. (2010) anestesiaram cadelas com a associação de cetamina e midazolam associados à medetomidina ou dexmedetomidina e notaram diminuição progressiva dos valores de BIS. Essa redução foi atribuída, segundo os autores, à administração dos fármacos agonistas de receptores alfa-2, pois eles teriam o poder de suprimir o estado cataléptico induzido pela cetamina.

Em humanos anestesiados com propofol associado ou não à cetamina, Friedberg (1999) relatou que os pacientes que receberam o fármaco não apresentaram alterações no BIS quando sofreram o estímulo nociceptivo e atribuíram este fato ao potencial analgésico do agente.

O uso da cetamina como analgésico no período pós-operatório em cadelas submetidas à mastectomia foi descrito por Sarrau et al. (2007), ocasião na qual os autores relataram que o uso deste fármaco associado à morfina não apresentou efeitos adversos severos e melhorou o consumo alimentar dos animais no período pós-operatório. Wagner et al. (2002) já haviam observado que o uso de infusão contínua de doses baixas de cetamina no período trans-operatório diminuiu a necessidade de analgésicos no pós-operatório.

Duque et al. (2008) relataram que em cães anestesiados com doses equipotentes de cetamina racêmica e S(+), a recuperação dos animais que receberam o enantiômero foi mais rápida para todos os parâmetros avaliados. Provavelmente isto ocorreu pelo maior clearance da forma S(+) em relação ao racemato e, também, pelo fato dos dois enantiômeros competirem pelo mesmo complexo enzimático no fígado, reduzindo assim a taxa de metabolização da forma racêmica (IHMSSEN et al., 2001).

2.2 Sevofluorano

O sevofluorano [Fluotometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter] é um anestésico geral inalatório que apresenta-se na forma de éter isopropílico fluoretado, não inflamável, não explosivo, de peso molecular 200, ponto de ebulição aos 58,5° ao nível do mar e pressão de vapor de aproximadamente 162 mmHg a 20° C (JOHNSON et al., 1998; CLARKE, 1999; PADDLEFORD, 2001).

Este agente apresenta menor coeficiente de solubilidade sangue:gás (0,68) e maior concentração alveolar mínima (2,1 a 2,36 V%), quando comparado ao isofluorano (STEFFEY & MAMA, 2007), devido à substituição de um fluoreto por um cloreto na molécula (JOHNSON et al., 1998), o que proporciona indução, controle dos planos anestésicos e recuperação de forma mais rápida. Johnson et al. (1998) estudaram o

tempo de indução para o sevoflurano e isoflurano em cães, quando fornecidos por meio de máscara, reportando indução mais rápida com o sevoflurano.

Quando comparado ao halotano, isoflurano e enflurano utilizados em CAM equivalentes, o sevoflurano apresenta odor menos pungente, mínima irritação das vias aéreas superiores (DOI & IKEDA, 1993), baixa incidência de tosse e laringoespasma e preservação da ventilação espontânea (YOUNG & APFELBAUM, 1995; CHARLES & FALLON, 2000).

Sobre o sistema cardiovascular, o sevoflurano não sensibiliza o miocárdio à ação de catecolaminas (NAVARRO et al., 1994). Nesse sentido, Nunes et al. (2004) estudaram comparativamente o comportamento do ritmo cardíaco em cães anestesiados com 1,5 CAM de sevoflurano ou desflurano e submetidos a infusão contínua de doses crescentes de adrenalina, concluindo que ambos os anestésicos são seguros quanto à baixa incidência de figuras eletrocardiográficas anormais em cães tratados com infusão da catecolamina.

Mutoh et al. (1995) observaram, em cães anestesiados com sevoflurano, aumento do débito cardíaco e da pressão arterial acima dos limites fisiológicos para a espécie, imediatamente após o início da indução anestésica por máscara naso-oral, porém 10 minutos após a intubação estes parâmetros estavam normalizados. Já Navarro et al. (1994), descreveram que o sevoflurano não aumenta a frequência cardíaca e ainda causa menor vasodilatação coronariana que o isoflurano.

A pressão arterial (PA) e a resistência vascular sistêmica (RVS) também são reduzidas de forma dose-dependente (BRANSON et al., 2001). O débito cardíaco (DC) se mantém estável sob 1,5 CAM, pois a frequência cardíaca aumenta, no entanto a elevação para 2,0 CAM promove diminuição deste parâmetro (BERNARD et al., 1990).

Branson et al. (2001) avaliaram o desempenho da anestesia inalatória com sevoflurano em 196 cães, observando que 46% dos animais apresentaram pressão arterial média (PAM) abaixo de 60 mmHg. Contudo, afirmaram ser a hipotensão facilmente controlada pela diminuição da CAM e que apenas 7% destes necessitaram o uso de fármacos vasoativos. O estudo de Johnson et al. (1998) também já havia mostrado que os valores das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e

média (PAM) mantiveram-se estáveis durante a anestesia com sevoflurano, mesmo que o agente tenha sido utilizado a uma concentração de 1,6 CAM (3,6%). Segundo Ebert et al. (1995), o sevoflurano parece ser o que oferece maior estabilidade cardiovascular, quando comparado aos demais agente inalatórios.

De forma similar a outros anestésicos inalatórios, o sevoflurano pode promover depressão respiratória dose-dependente (AIDA et al., 1996; BRANSON et al., 2001; OLIVA, 2002). Esta envolve um mecanismo de ação depressora direta sobre o centro ventilatório medular e indiretamente sobre os músculos intercostais (OMOIGUI, 1998). No entanto, Ide et al. (1992) e Patel et al. (1996) observaram que, além dos efeitos anteriores, existe diminuição do volume minuto e aumento da pressão parcial de CO₂ arterial.

Quando administrado sob 1,4 CAM, a depressão respiratória produzida pelo sevoflurano é semelhante àquela induzida pelo isoflurano e menor que a provocada pelo halotano (BRANSON et al., 2001).

O sevoflurano é capaz de preservar a ventilação espontânea (CHARLES & FALLON, 2000) e pode ser usado com segurança em cães hípidos sob respiração espontânea ou controlada (MUTOH et al., 1995; POLIS et al., 2001).

A circulação de vapor de sevoflurano através da cal sodada resulta na formação de um produto de degradação associado à nefrotoxicidade, o fluorometil-2, 2-difluoro-1-(trifluorometil) vinil éter, conhecido como composto A (BRANSON et al., 2001). Mutoh et al. (1995) relataram que cães recebendo entre 4 a 5 V% de sevoflurano num fluxo de 500 mL de O₂ por minuto, durante três horas, não demonstraram evidências de toxicidade renal aparentando serem menos susceptíveis, em relação aos humanos, quanto a nefrotoxicidade induzida por esse composto. Este anestésico pode ser utilizado em anestесias de baixo fluxo com circuito anestésico fechado sem causar aumento na concentração de composto A (O'KEEFFE & HEALY, 1999).

Segundo Tacke et al. (1998), a recuperação da anestesia com sevoflurano, mesmo quando utilizado isoladamente em cães, parece ser rápida e suave comparada ao isoflurano e sem sinais de fasciculação muscular e excitação. Porém Branson et al.

(2001) relataram episódios de excitação e movimentos de pedalagem durante esta fase da anestesia utilizando o mesmo agente em cães.

Quando comparado ao isoflurano e ao halotano, na espécie canina, o sevoflurano produz recuperação anestésica mais curta (TACKE et al., 1998), permitindo a extubação, em média, depois de seis minutos (OLIVA, 2002) e retorno à posição esternal em 10 a 15 minutos, após a interrupção da vaporização (BRANSON et al., 2001).

2.3 Índice Biespectral

O índice biepectral (BIS) é uma variável derivada da análise biepectral do EEG (LIU et al., 1993). É um eletroencefalograma processado que tem sido validado como um meio de monitoração do efeito hipnótico dos fármacos anestésicos (WU et al., 2001).

A análise biepectral usa uma combinação de subparâmetros do EEG, os quais foram selecionados depois da análise de vários dados de eletroencefalogramas provenientes de pacientes que receberam agentes hipnóticos, a fim de demonstrar limites específicos das fases do efeito anestésico. Posteriormente, estes parâmetros são combinados para formar uma configuração ótima para monitorar o estado hipnótico (RAMPIL, 1998; ROSOW & MANBERG, 1998; TODD, 1998).

O BIS finalmente é exposto como um número puro, sem unidade, entre zero e 100. Obedecendo a escala numérica que o caracteriza, observa-se BIS = 100 (paciente acordado); BIS = 70 (sedação profunda); BIS = 60 (anestesia geral); BIS = 40 (hipnose profunda); BIS = zero (EEG isoelétrico) (JOHANSEN & SEBEL, 2000).

Vários estudos têm sido realizados utilizando-se diversos anestésicos e observando-se a correlação entre o BIS e a profundidade anestésica (PLAUD, et al., 1997; TAKKALLAPALLI et al., 1999). Segundo Sebel et al. (1997), quando fármacos hipnóticos como o propofol ou isoflurano são usados como anestésico primário, existe boa correlação entre as alterações no BIS e a probabilidade de resposta à incisão de pele. Mas, quando analgésicos opióides são utilizados em adição aos anestésicos, previamente ao estímulo, esta correlação torna-se menos significativa.

Em um estudo utilizando-se propofol, midazolam, isoflurano e alfentanil em voluntários saudáveis, Glass et al. (1997) descreveram que o BIS correlacionou-se melhor com a predição da perda da consciência e responsividade do que as concentrações plasmáticas do propofol.

Outros dos benefícios reportados por Guignard et al. (2001) quanto ao uso do BIS seriam a diminuição da quantidade de isoflurano consumida em 12 à 25%, recuperação mais rápida quando comparada com a prática clínica normal e ainda, poderia resultar em benefícios econômicos potenciais. A fim de promover sedação adequada com menores doses, têm-se testado a aplicabilidade do BIS em pacientes submetidos à terapia intensiva, com sucesso, como descrito por McCunn (1999).

Wu et al. (2001) estudaram o efeito da cetamina e observaram que esta promoveu valores persistentemente elevados no índice bispectral, concluindo que o BIS não é um parâmetro confiável na monitoração de pacientes sob anestesia dissociativa. Mok et al. (2000) observaram que pacientes que apresentam BIS oscilando entre 70 e 60 ou menos, obtiveram aumento para 90, depois de sedados com midazolam e induzidos à anestesia com cetamina. Conclui-se que este fármaco tem um efeito paradoxal sobre o BIS, aumentando seu valor, quando o paciente na realidade encontra-se sob pleno efeito anestésico (MORIOKA et al., 1997).

Masayasu (2001) concluiu que variações na pressão arterial média e frequência cardíaca ocorridas na anestesia com isoflurano ou sevoflurano não interferiram na leitura bispectral, assim como a idade do paciente (HENKEL, 2000). Já England (1999), em um relato de caso, registrou redução nos valores do BIS como consequência de choque hipovolêmico e novo aumento após o reestabelecimento da volemia dos pacientes.

O indicador da qualidade do sinal (SQI) é uma medida da qualidade do sinal do EEG (ASPECT MEDICAL SYSTEM, 2007) e é calculado baseando-se nos dados da impedância e artefatos que possam interferir com este sinal (CAMPAGNOL et al., 2007). O SQI é ideal quando os valores estiverem acima de 90, porém podem ser considerados válidos acima de 50. Quando este for demasiado baixo para calcular um valor do BIS com exatidão, apenas o contorno do número será mostrado na tela,

diferente de quando o SQI é alto, onde então, visualiza-se o número preenchido (GUERRERO & NUNES, 2003).

A eletromiografia (EMG) registra a atividade muscular tal como outros artefatos de alta-frequência (GUERRERO & NUNES, 2003). Quando o indicador estiver baixo significa que a atividade EMG é baixa (ASPECT MEDICAL SYSTEM, 2007).

A taxa de supressão (SR) é um parâmetro calculado que indica quando uma condição isométrica pode existir. A SR é a percentagem de tempo nos últimos 63 segundos em que o sinal é considerado no estado suprimido (isométrico). Quando SR é igual a 100, significa que, durante 100% dos últimos 63 segundos, não foi detectada quantidade significativa de atividade elétrica (ASPECT MEDICAL SYSTEM, 2007; CAMPAGNOL et al., 2007). Em humanos, um aumento em SR é esperado à medida que se aprofunda a anestesia (JOHANSEN & SEBEL, 2000).

O SQI, a SR e a EMG são parâmetros utilizados para a validação dos valores de BIS, ficando a cargo do anestesiológista responsável determinar se os dados apresentados na tela são aceitáveis, antes de confiar no valor numérico proporcionado pelo equipamento (GUERRERO & NUNES, 2003).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Este estudo foi aprovado pela CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS da FCAV/UNESP de Jaboticabal, protocolo 015248/2010.

Foram utilizados 16 cães, sendo 12 da raça Beagle e quatro sem raça definida (SRD), compreendendo nove machos e sete fêmeas, considerados hígidos após avaliação clínica. Os animais foram fornecidos pelo laboratório de nutrição animal e pelo canil experimental da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, ambos localizados no câmpus da Unesp em Jaboticabal, SP.

Os cães do laboratório de nutrição foram mantidos em canis coletivos, contando com, no máximo, três por canil. Já os animais provenientes do canil experimental foram mantidos em canis individuais. Todos os animais receberam ração comercial para manutenção e água *ad libitum*.

Os animais foram distribuídos em dois grupos utilizando-se critérios como raça, peso, sexo e idade para que os mesmos fossem semelhantes, aumentando dessa maneira a precisão e a confiabilidade da análise (DAS, 2002). Os grupos foram assim constituídos: grupo controle (GC), constando de seis Beagles (quatro machos e duas fêmeas) e dois SRD (um macho e uma fêmea), com peso médio de $11,91 \pm 1,7$ kg e idade média de $3,6 \pm 0,6$ anos; grupo cetamina S(+) [GS(+)], formado por seis Beagles (três machos e três fêmeas) e dois animais SRD (um macho e uma fêmea), com peso médio de $10,71 \pm 2,1$ kg e idade média de $4,1 \pm 0,5$ anos.

3.2 Protocolo Experimental

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas previamente ao início do estudo. No dia do experimento foi realizada a tricotomia sobre as regiões da veia cefálica esquerda, artéria podal dorsal direita e regiões frontal e zigomática da cabeça.

A indução anestésica foi realizada com sevoflurano¹, administrado por meio de máscara facial vedada. Antes do fornecimento do anestésico, foi realizada uma pré-oxigenação dos animais e a adaptação dos mesmos a máscara facial. Subsequentemente iniciou-se o fornecimento de sevoflurano (8 V%) e, após a perda dos reflexos protetores, procedeu-se a intubação orotraqueal com sonda de Murphy. A partir desse momento, o tubo orotraqueal foi conectado à circuito com reinalação parcial de gases, sendo a anestesia mantida pelo fornecimento de sevoflurano (1 CAM) diluído em fluxo de oxigênio de 250 mL + 30 mL/kg. A fração inspirada de oxigênio (FiO₂) foi de 0,6 e os animais foram mantidos sob ventilação espontânea durante todo o período experimental.

Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito sobre um colchão térmico ativo², por onde permaneceram durante todo tempo de anestesia. Antes do início dos tratamentos, foi aguardado um período de 30 minutos para a estabilização das concentrações anestésicas. Durante este tempo, foi feita a antisepsia das áreas tricotomizadas sendo então realizada a introdução de um cateter³ na veia cefálica do animal, para posterior realização dos tratamentos e para o fornecimento de solução de Ringer com Lactato⁴ na taxa de 5 mL/kg/h. Também foi introduzido um cateter na artéria metatársica dorsal direita do animal, sendo este utilizado para a aferição dos valores de pressão arterial e para a coleta das amostras para hemogasometria.

A área sobre as regiões frontal e zigomática da cabeça do paciente foi limpa utilizando-se éter e álcool, sendo então realizado o posicionamento dos eletrodos do monitor de BIS⁵ conforme descrito por Guerrero & Nunes, (2003).

Passado o período de estabilização e preparação dos animais, colheram-se os dados basais. Imediatamente após, realizaram-se os tratamentos, por via intravenosa. Para o GS(+), foi administrado bolus de cetamina S(+)⁶ na dose de 6 mg/kg. Para o GC,

¹ Sevocris, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP

² Gaymar, mod. Tp-500 – Londres, Inglaterra. – Processo FAPESP 98/03153-0

³ Cateter Insyte 22G – BD Insyte® -Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica- Juiz de Fora – MG- Brasil

⁴ Ringer com Lactato 500 mL – TEXON – Viamão/RS - Brasil

⁵ A-2000 XP Biespectral Index Monitor System, Inc. – Processo FAPESP 02/04625-0

⁶ Ketamin S(+), 50 mg/mL, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP.

foi administrado bolus de solução de Ringer com Lactato em volume correspondente a um bolus de 6 mg/kg cetamina S(+) de acordo com o peso do animal.

3.3 Delineamento Experimental

Os tratamentos foram realizados após a colheita dos valores basais, sendo os mesmos realizados em um período de um minuto.

A colheita dos dados foi realizada em ambos os grupos, de acordo com os períodos pré-estabelecidos descritos abaixo e disposto na Figura 1:

- Basal: após o término do período de estabilização e preparação dos animais, que foi de 30 minutos após a indução anestésica;
- Aos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos após a aplicação do bolus de cetamina S(+) [GS(+)] ou de solução de Ringer com Lactato (GC).

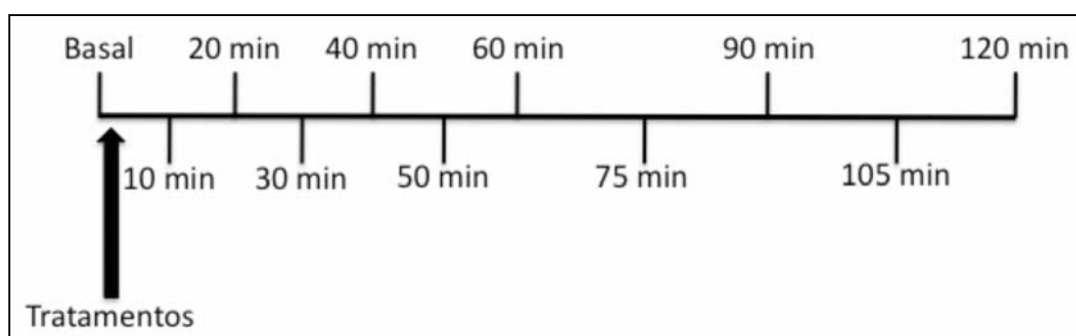


Figura 1. Representação esquemática dos momentos de mensuração das variáveis após os tratamentos com Ringer com Lactato (GC) ou cetamina S(+) [GS(+)]. Jaboticabal, 2010.

Após o término das avaliações, os animais receberam meloxicam⁷ na dose de 0,2 mg/kg apenas para diminuir a irritação causada pelo tubo orotraqueal e então a anestesia foi descontinuada para que fosse realizada a recuperação.

As variáveis estudadas e a maneira pela qual os dados foram obtidos são descritos na sequência.

⁷ Maxicam injetável 2% - Ourofino – Cravinhos/SP – Brasil

3.3.1 Parâmetros Hemogasométricos e Respiratórios

3.3.1.1 Hemogasometria

As variáveis estudadas foram a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2), em mmHg; pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), em mmHg; potencial hidrogeniônico (pH); saturação da oxihemoglobina no sangue arterial (SaO_2), em %; concentração do íon bicarbonato (HCO_3^-), em mmol/L; e déficit de base (DB), em mmol/L.

Os valores foram obtidos por leitura direta das amostras, empregando-se equipamento específico⁸. O sangue destinado às análises foi colhido em seringas previamente heparinizadas, em um volume de 0,5 mL, utilizando-se o cateter previamente introduzido na artéria metatársica do animal.

3.3.1.2 Frequência Respiratória (f)

A frequência respiratória foi obtida pela leitura direta em monitor multiparamétrico⁹, cuja amostra foi colhida por dispositivo posicionado entre o tubo orotraqueal e o circuito anestésico.

3.3.1.3 Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO_2)

Os valores foram obtidos por leitura direta em monitor mutiparamétrico¹⁰ cujas amostras foram colhidas por dispositivo posicionado entre o tubo orotraqueal e o circuito anestésico e lidas em sensor do tipo “sidestream”.

3.3.2 Parâmetros Cardiovasculares

3.3.2.1 Frequência Cardíaca (FC)

A frequência cardíaca foi obtida levando-se em conta a oximetria de pulso, cujo sensor foi posicionado na língua do paciente. Os valores foram lidos diretamente no

⁸ Roche OMNI C, Roche Diagnostica Brasil – São Paulo, SP, Brasil – Processo FAPESP 02/14054-0

⁹ DIXTAL – mod. DX2010 – Manaus, AM, Brasil – Processo FAPESP 96/1151-5

¹⁰ DIXTAL – mod. DX2010 – Módulo Analisador de Gases – Manaus, AM, Brasil – Processo FAPESP 96/1151-5

monitor e considerados fidedignos apenas quando a forma da onda de pulso apresentava-se normal e constante. Caso isso não ocorresse, o sensor era reposicionado até que fosse obtida a qualidade adequada.

3.3.2.2 Pressão Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM)

Estes parâmetros foram aferidos pelo monitor multiparamétrico cujo transdutor de pressão posicionado na altura do coração e conectado ao cateter previamente introduzido na artéria metatársica dorsal. Todo o sistema foi preenchido com solução de cloreto de sódio 0,9% heparinizada evitando-se, dessa maneira, a coagulação do sangue dentro do cateter. A leitura foi feita de maneira contínua ao longo do experimento.

3.3.3 Parâmetros Relativos ao Índice Biespectral (BIS)

Para tal avaliação, empregou-se equipamento específico¹¹. Foram utilizados sensores do tipo pediátrico, sendo o eletrodo primário posicionado na linha média da região frontal da cabeça do animal, o eletrodo terciário na região rostral ao trago da orelha direita e o eletrodo secundário sobre o osso temporal, a uma distancia média entre os eletrodos primário e terciário (GUERRERO & NUNES, 2003).

Após o posicionamento, observaram-se os valores máximos, mínimos e médios de BIS (BIS máx, BIS mín e BIS méd, respectivamente), eletromiografia (EMG), taxa de supressão (SR) e qualidade do sinal (SQI). Todas as aferições foram feitas em intervalos de um minuto.

3.3.4 Temperatura

A temperatura foi aferida por meio de termômetro esofágico, o qual era introduzido até o nível do coração após a intubação. Os valores foram lidos no monitor multiparamétrico. Utilizou-se o colchão térmico ativo durante todo o período experimental e, ainda, fez-se o uso de lâmpadas quando necessário para fornecer

¹¹ BIS XP – Aspect Medical Systems Inc. – Norwood, MA, EUA

calor, de modo a manter a temperatura o mais próximo possível da considerada normal para a espécie.

3.3.5 Parâmetros Relacionados a Manutenção da Anestesia

3.3.5.1 Concentração de Sevoflurano ao Final da Expiração (EtSevo) e Fração Inspirada de Sevoflurano (FiSevo)

As amostras do ar inspirado e expirado foram colhidas por dispositivo posicionado entre o tubo orotraqueal e o circuito anestésico, sendo a leitura dos valores feita diretamente em monitor multiparamétrico.

3.4 Método Estatístico

Os resultados obtidos foram inicialmente submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição normal foram submetidos à análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, seguida pelo teste de Tukey quando as médias fossem significativas. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram submetidos ao teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn quando necessário. Para todos os testes, o nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Para a realização da análise estatística, utilizou-se o programa de computador GraphPad Prism®, versão 4.0¹².

¹² GraphPad Prism, versão 4.0 – GraphPad Software Inc. La Jolla, Califórnia/EUA

4. RESULTADOS

4.1 Parâmetros Hemogasométricos e Respiratórios

4.1.1 Potencial Hidrogeniônico (pH)

Os valores médios de pH não sofreram alterações significativas durante todo o período de avaliação, tanto no GC como no GS(+) (Tabela 1 e Figura 2).

Tabela 1. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) de pH, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	7,318 ± 0,04	0,60	7,307 ± 0,01	0,21
10 min	7,325 ± 0,04	0,67	7,313 ± 0,02	0,35
20 min	7,333 ± 0,04	0,58	7,289 ± 0,04	0,55
30 min	7,340 ± 0,04	0,61	7,296 ± 0,03	0,53
40 min	7,340 ± 0,05	0,75	7,310 ± 0,03	0,44
50 min	7,341 ± 0,05	0,75	7,319 ± 0,03	0,52
60 min	7,352 ± 0,04	0,63	7,326 ± 0,03	0,47
75 min	7,346 ± 0,05	0,73	7,335 ± 0,03	0,53
90 min	7,349 ± 0,04	0,66	7,329 ± 0,03	0,41
105 min	7,364 ± 0,03	0,54	7,333 ± 0,02	0,37
120 min	7,361 ± 0,04	0,66	7,340 ± 0,02	0,28

Análise de variância (p>0,05)

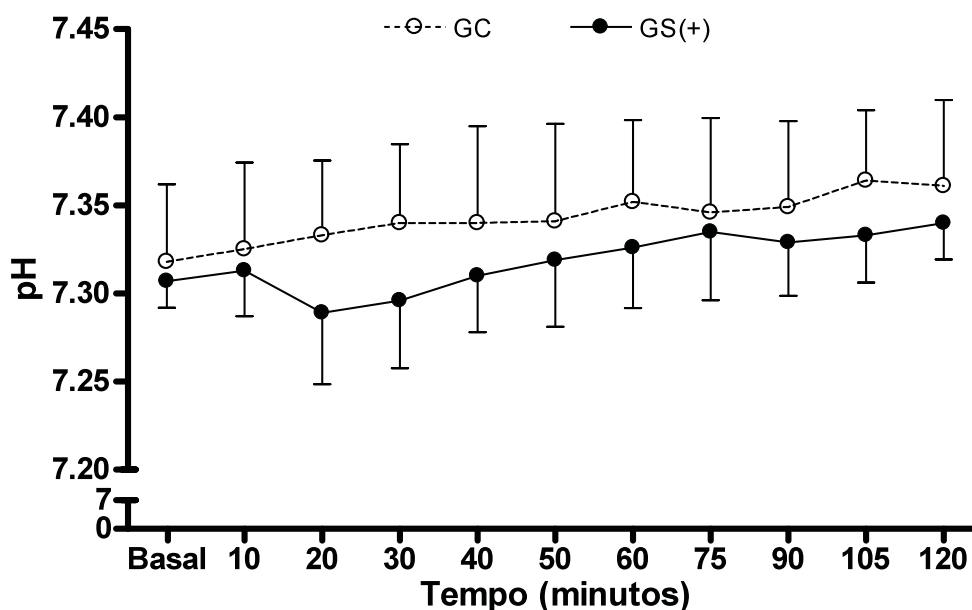


Figura 2. Valores médios e desvios padrão de pH, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.1.2 Saturação da Oxihemoglobina no Sangue Arterial (SaO₂)

Os valores de SaO₂ não seguiram um padrão de distribuição normal. Os resultados não mostraram diferença significativa entre os grupos ou entre os momentos dentro dos grupos (Tabela 2 e Figura 3).

Tabela 2. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da oxihemoglobina no sangue arterial (SaO₂), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	99,88 ± 0,04	0,05	99,73 ± 0,29	0,30
10 min	99,86 ± 0,05	0,05	99,70 ± 0,29	0,29
20 min	99,84 ± 0,07	0,07	99,70 ± 0,32	0,33
30 min	99,89 ± 0,03	0,04	99,69 ± 0,32	0,33
40 min	99,86 ± 0,07	0,07	99,74 ± 0,26	0,27
50 min	99,86 ± 0,07	0,07	99,74 ± 0,30	0,30
60 min	99,85 ± 0,07	0,08	99,76 ± 0,31	0,31
75 min	99,88 ± 0,04	0,05	99,76 ± 0,31	0,31
90 min	99,88 ± 0,04	0,05	99,71 ± 0,37	0,37
105 min	99,86 ± 0,05	0,05	99,79 ± 0,28	0,28
120 min	99,89 ± 0,03	0,04	99,74 ± 0,27	0,28

Kruskal-Wallis (p=0,055)

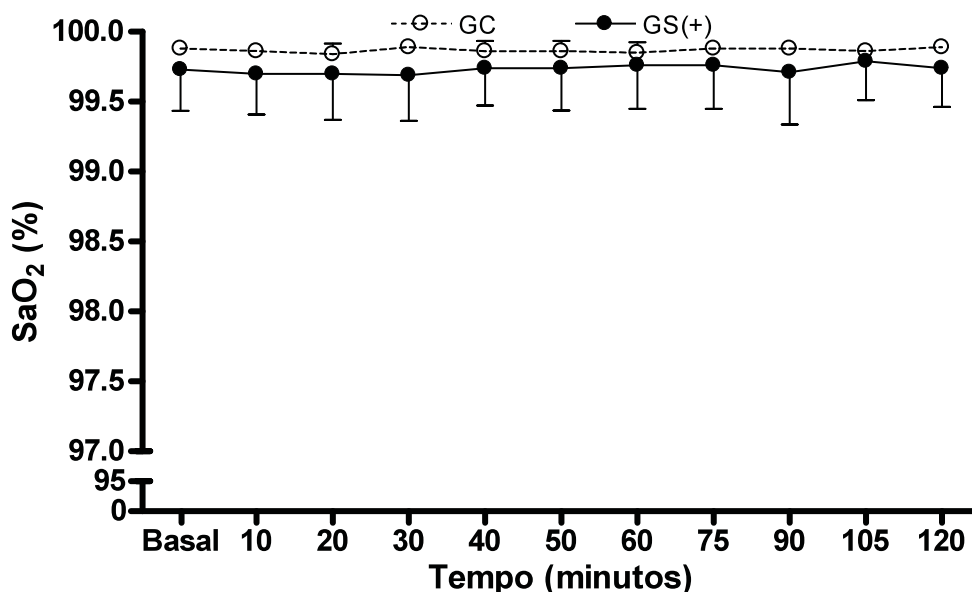


Figura 3. Valores médios e desvios padrão de SaO₂, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.1.3 Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial (PaO₂)

Os valores de PaO₂ não sofreram alterações estatisticamente significativas em ambos os grupos durante todo o período experimental (Tabela 3 e Figura 4).

Tabela 3. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	301,4 ± 34,45	11,43	270,0 ± 17,09	6,33
10 min	292,2 ± 16,30	5,58	260,5 ± 29,66	11,39
20 min	282,2 ± 19,78	7,01	265,2 ± 19,14	7,22
30 min	291,3 ± 18,12	6,22	261,7 ± 25,04	9,57
40 min	290,4 ± 16,18	5,57	264,3 ± 19,98	7,56
50 min	285,3 ± 17,72	6,21	279,5 ± 15,76	5,64
60 min	277,1 ± 18,98	6,85	282,3 ± 19,62	6,95
75 min	289,8 ± 20,53	7,08	278,0 ± 16,05	5,77
90 min	293,8 ± 22,95	7,81	263,6 ± 15,94	6,05
105 min	291,0 ± 22,04	7,58	279,8 ± 14,68	5,25
120 min	296,6 ± 20,18	6,81	274,0 ± 20,56	7,50

Análise de Variância (p>0,05)

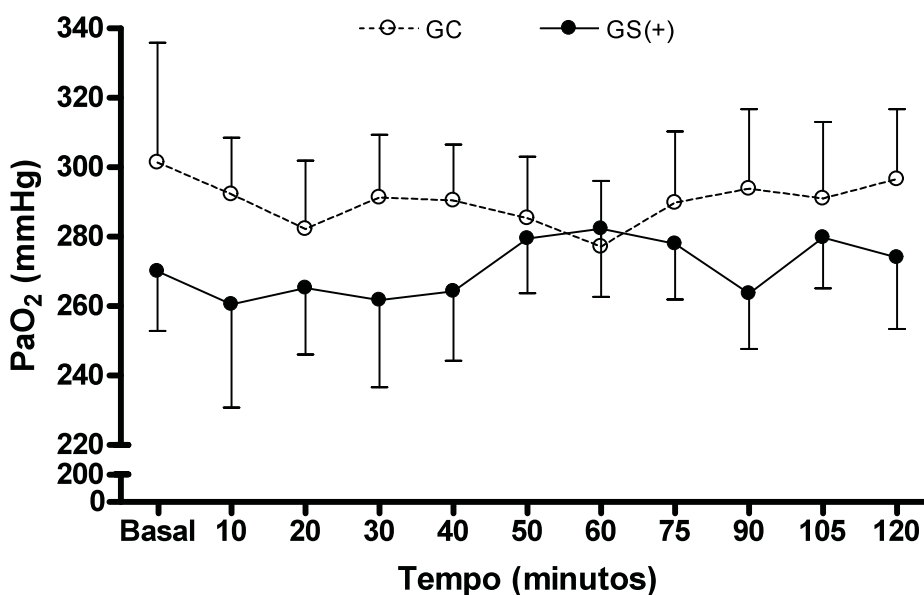


Figura 4. Valores médios e desvios padrão de PaO₂, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.1.4 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial (PaCO₂)

As médias desta variável não apresentaram diferenças entre os grupos, porém, no GC, os valores basais foram significativamente maiores que aos 105 minutos após o tratamento (Tabela 4 e Figura 5).

Tabela 4. Valores médios ($\bar{x}$), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)	GS(+) ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)
Basal	44,73 $\pm$ 3,71 ^a	8,30	44,54 $\pm$ 2,82	6,33
10 min	43,54 $\pm$ 4,57 ^{a,b}	10,50	42,21 $\pm$ 3,75	8,89
20 min	41,39 $\pm$ 3,33 ^{a,b}	8,06	46,39 $\pm$ 2,91	6,28
30 min	40,34 $\pm$ 3,41 ^{a,b}	8,47	45,74 $\pm$ 5,70	12,47
40 min	41,49 $\pm$ 4,22 ^{a,b}	10,19	44,38 $\pm$ 4,87	10,99
50 min	41,13 $\pm$ 4,04 ^{a,b}	9,83	42,56 $\pm$ 4,28	10,06
60 min	39,18 $\pm$ 3,44 ^{a,b}	8,79	41,44 $\pm$ 4,13	9,98
75 min	40,68 $\pm$ 4,49 ^{a,b}	11,06	40,26 $\pm$ 5,34	13,27
90 min	40,63 $\pm$ 3,89 ^{a,b}	9,60	41,59 $\pm$ 5,20	12,52
105 min	37,90 $\pm$ 4,30 ^b	11,35	41,05 $\pm$ 3,61	8,8
120 min	39,43 $\pm$ 2,89 ^{a,b}	7,33	39,89 $\pm$ 4,80	12,05

Análise de Variância (p=0,0001) seguida pelo teste de Tukey (p<0,05). Letras minúsculas diferentes demonstram diferenças significativas entre os momentos dentro dos grupos

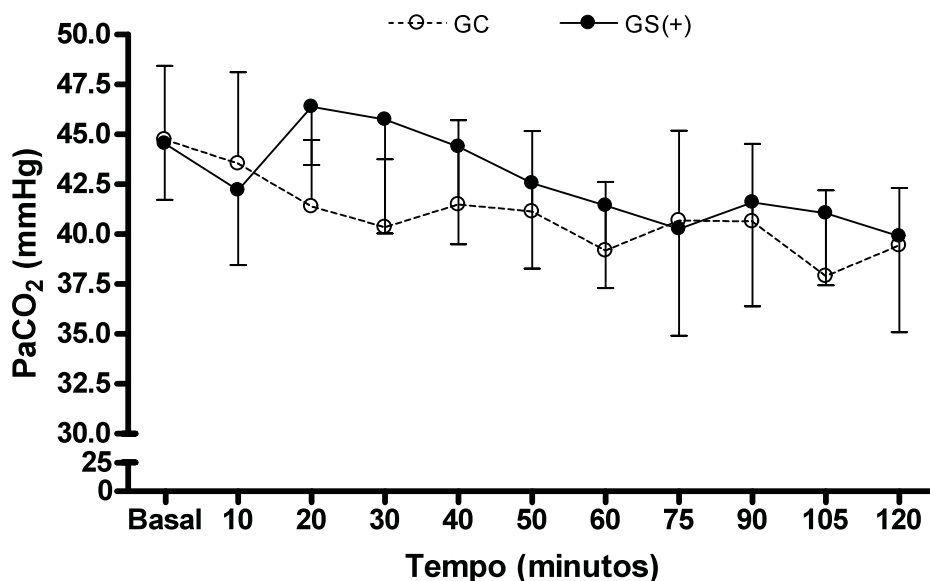


Figura 5. Valores médios e desvios padrão de PaCO₂, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.1.5 Concentração Arterial de Bicarbonato (HCO₃⁻)

As concentrações do íon bicarbonato não se alteraram significativamente durante todo o período experimental entre os grupos ou entre momentos dentro dos grupos (Tabela 5 e Figura 6).

Tabela 5. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) de bicarbonato (HCO₃⁻), no sangue arterial em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	22,39 ± 1,90	8,49	21,83 ± 1,83	8,38
10 min	22,10 ± 1,63	7,4	21,10 ± 2,06	9,79
20 min	21,49 ± 2,03	9,46	21,81 ± 1,60	7,38
30 min	21,28 ± 1,53	7,22	21,81 ± 2,19	10,08
40 min	21,88 ± 1,95	8,96	21,86 ± 2,19	10,04
50 min	21,74 ± 1,81	8,36	21,45 ± 2,08	9,72
60 min	21,29 ± 1,98	9,33	21,26 ± 2,00	9,41
75 min	21,75 ± 1,60	7,38	20,96 ± 1,90	9,08
90 min	21,93 ± 1,83	8,36	21,46 ± 1,92	8,96
105 min	21,20 ± 2,70	12,74	21,38 ± 1,30	6,12
120 min	21,84 ± 1,87	8,59	21,04 ± 2,15	10,23

Análise de Variância (p=0,961)

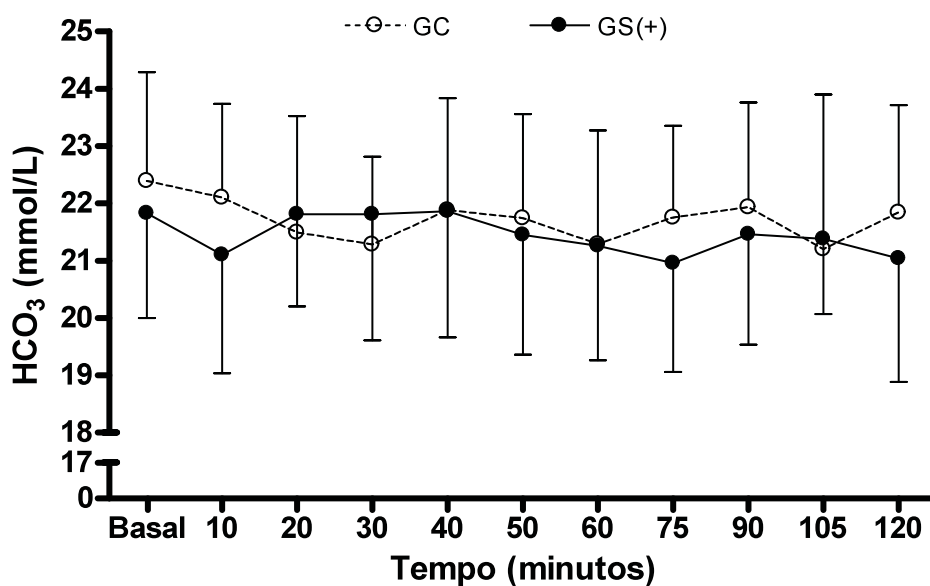


Figura 6. Valores médios e desvios padrão de HCO_3^- , em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.1.6 Déficit de Base (DB)

Os valores médios do déficit de base não mostraram diferenças estatisticamente significativas após análise, tanto entre grupos como entre momentos dentro dos grupos (Tabela 6 e Figura 7).

Tabela 6. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do déficit de base (DB) no sangue arterial, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	-3,77 ± 2,17	57,65	-4,45 ± 1,51	33,93
10 min	-3,83 ± 2,01	52,60	-4,92 ± 1,84	37,51
20 min	-4,17 ± 2,36	56,52	-4,95 ± 1,94	39,19
30 min	-4,18 ± 1,98	47,48	-4,71 ± 2,03	43,27
40 min	-3,75 ± 2,50	66,74	-4,33 ± 1,93	44,65
50 min	-3,81 ± 2,37	62,25	-4,57 ± 2,01	44,12
60 min	-3,95 ± 2,35	59,50	-4,55 ± 1,91	42,11
75 min	-3,70 ± 2,08	56,25	-4,70 ± 1,59	34,00
90 min	-3,52 ± 2,25	64,06	-4,43 ± 1,45	32,81
105 min	-3,81 ± 2,73	71,61	-4,35 ± 1,14	26,33
120 min	-3,28 ± 2,31	70,41	-4,46 ± 1,57	35,37

Análise de Variância (p=0,7474)

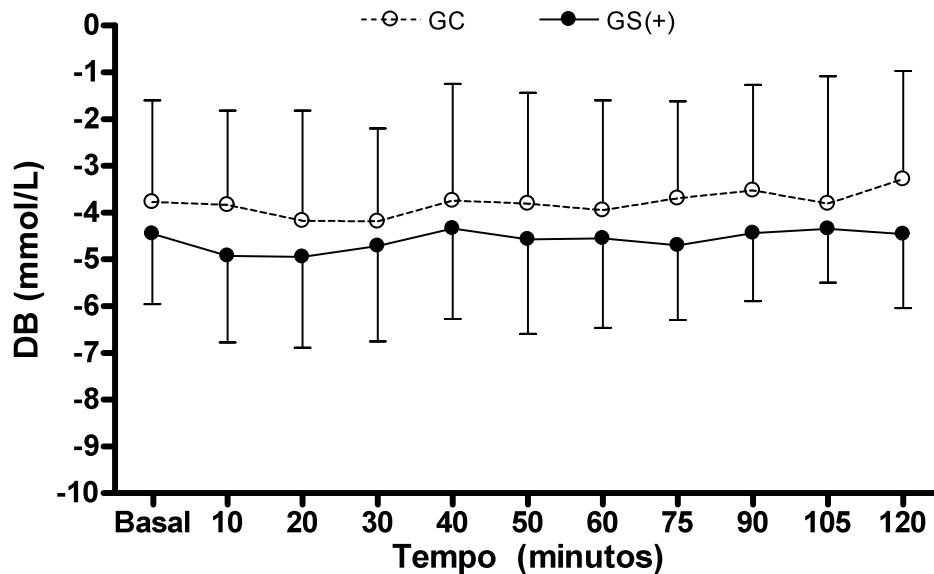


Figura 7. Valores médios e desvios padrão de déficit de base, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.1.7 Frequência Respiratória (f)

No GS(+), durante a aplicação do bolus, todos os animais apresentaram apnéia com duração média de 26,87 minutos. Durante este tempo, foi realizada a ventilação assistida dos animais com pressão inspiratória máxima de 16 cmH₂O e adequando a frequência respiratória para que os valores de P_{Et}CO₂ fossem mantidos próximos entre 35 e 45 mmHg. Os valores apresentados aos 10 e 20 minutos no GS(+) são referentes à ventilação assistida (Tabela 7).

A análise estatística não mostrou diferenças significativas entre os grupos, porém dentro do GS(+), os valores de f foram significativamente menores aos 10 e 20 minutos após o tratamento quando comparados às médias obtidos aos 60 e 75 (Tabela 7 e Figura 8).

Tabela 7. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência respiratória, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	12,88 ± 5,91	45,94	14,38 ± 3,50 ^{a,b}	24,37
10 min	14,00 ± 4,24	30,30	8,00 ± 2,80 ^a	35,36
20 min	14,88 ± 5,51	37,07	6,87 ± 2,80 ^a	40,73
30 min	15,25 ± 7,79	51,12	10,25 ± 4,80 ^{a,b}	46,86
40 min	14,63 ± 5,34	36,54	14,75 ± 4,09 ^{a,b}	27,78
50 min	15,63 ± 6,88	44,07	15,00 ± 4,78 ^{a,b}	31,87
60 min	16,00 ± 7,70	48,18	19,00 ± 11,02 ^b	58,00
75 min	16,38 ± 6,36	38,89	22,88 ± 18,19 ^b	79,50
90 min	14,38 ± 5,87	40,89	15,75 ± 4,89 ^{a,b}	31,06
105 min	15,75 ± 8,13	51,66	14,38 ± 4,24 ^{a,b}	29,50
120 min	15,13 ± 6,01	39,74	17,75 ± 6,86 ^{a,b}	38,65

Análise de variância (p=0,009) seguida pelo teste de Tukey (p<0,05). Letras minúsculas diferentes demonstram diferenças significativas entre os momentos dentro dos grupos.

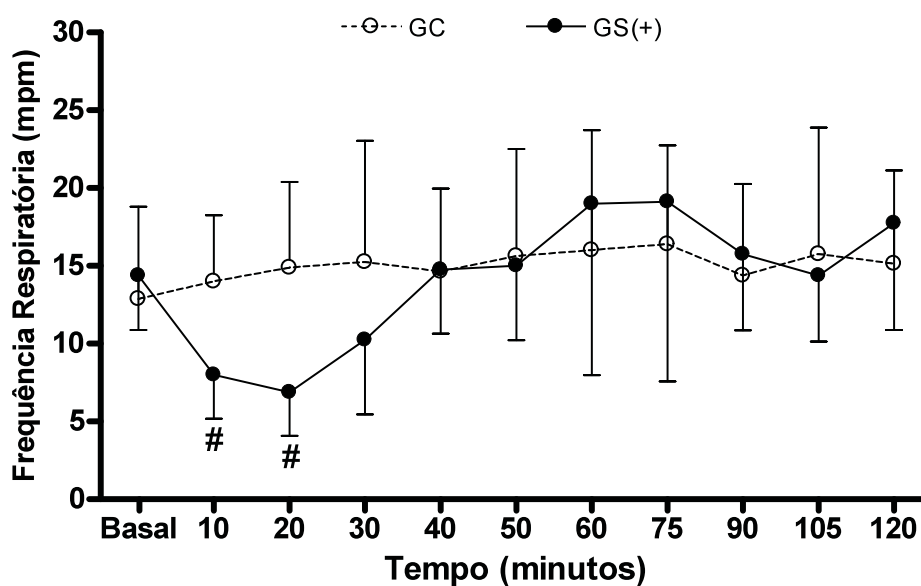


Figura 8. Valores médios e desvios padrão de frequência respiratória, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. # = Ventilação assistida.

4.1.8 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (PEtCO₂)

Após a análise estatística, verificou-se a ocorrência de diferenças significativas entre os valores médios dos dois grupos 10 minutos após os tratamentos. Não ocorreram diferenças entre os momentos dentro dos grupos (Tabela 8 e Figura 9).

Tabela 8. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (PEtCO₂), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	45,38 ± 2,92	6,45	40,75 ± 3,65	8,97
10 min	45,50 ± 3,25 ^A	7,15	38,00 ± 5,45 ^B	14,34
20 min	45,00 ± 2,13	4,75	39,38 ± 6,88	17,49
30 min	44,25 ± 3,41	7,71	41,38 ± 6,41	15,50
40 min	44,50 ± 3,92	8,83	42,38 ± 5,50	12,98
50 min	45,75 ± 3,99	8,72	42,13 ± 4,61	10,95
60 min	44,38 ± 3,73	8,43	41,00 ± 4,34	10,59
75 min	45,25 ± 3,61	7,99	40,25 ± 8,71	21,65
90 min	45,25 ± 3,65	8,08	42,75 ± 5,39	12,61
105 min	43,63 ± 3,24	7,45	42,25 ± 4,71	11,16
120 min	44,50 ± 2,77	6,24	41,75 ± 5,39	12,91

Análise de Variância (p<0,0001) seguido pelo teste de Tukey (p<0,05). Letras maiúsculas diferentes representam diferenças entre os grupos.

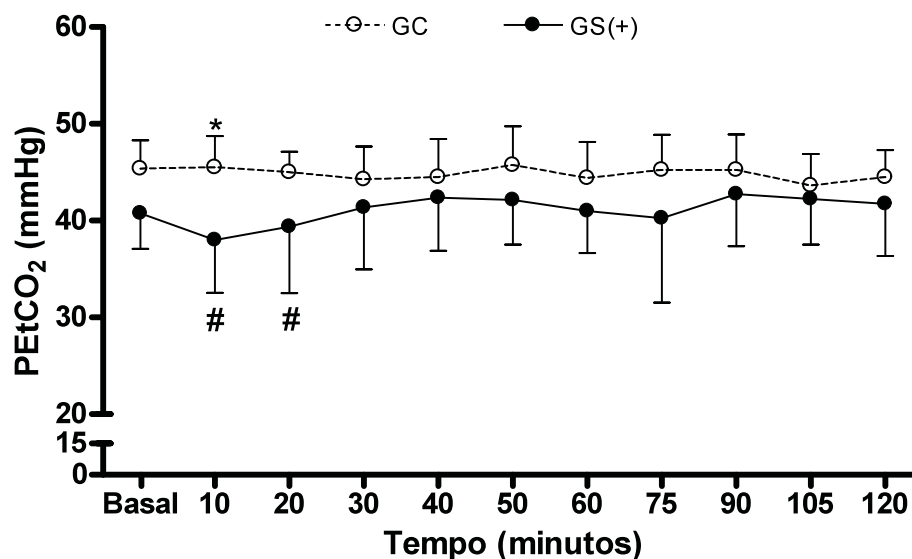


Figura 9. Valores médios e desvios padrão de PEtCO₂, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. # = Ventilação assistida. * = Diferença estatística entre os grupos.

4.2 Parâmetros Cardiovasculares

4.2.1 Frequência Cardíaca (FC)

Os valores médios de frequência cardíaca não mostraram diferenças significativas entre os grupos ou entre momentos dentro dos grupos durante todo o período experimental (Tabela 9 e Figura 10).

Tabela 9. Valores médios ($\bar{x}$), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minutos (bpm), em cães anestesiados com sevofluorano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)	GS(+) ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)
Basal	116,1 $\pm$ 17,68	15,23	103,0 $\pm$ 6,71	6,52
10 min	115,9 $\pm$ 15,84	13,67	92,50 $\pm$ 15,87	17,15
20 min	111,8 $\pm$ 8,84	7,91	99,25 $\pm$ 19,92	20,07
30 min	111,8 $\pm$ 11,22	10,04	110,6 $\pm$ 15,39	13,91
40 min	110,9 $\pm$ 12,98	11,70	109,9 $\pm$ 10,8	9,83
50 min	110,8 $\pm$ 13,40	12,10	111,3 $\pm$ 9,09	8,18
60 min	107,9 $\pm$ 15,86	14,70	111,8 $\pm$ 10,62	9,50
75 min	111,9 $\pm$ 12,98	11,60	110,0 $\pm$ 9,07	8,25
90 min	109,0 $\pm$ 13,06	11,98	107,5 $\pm$ 7,48	6,96
105 min	109,6 $\pm$ 11,19	10,20	107,3 $\pm$ 9,98	9,31
120 min	107,1 $\pm$ 11,89	11,10	106,6 $\pm$ 9,25	8,68

Análise de Variância ($p=0,162$)

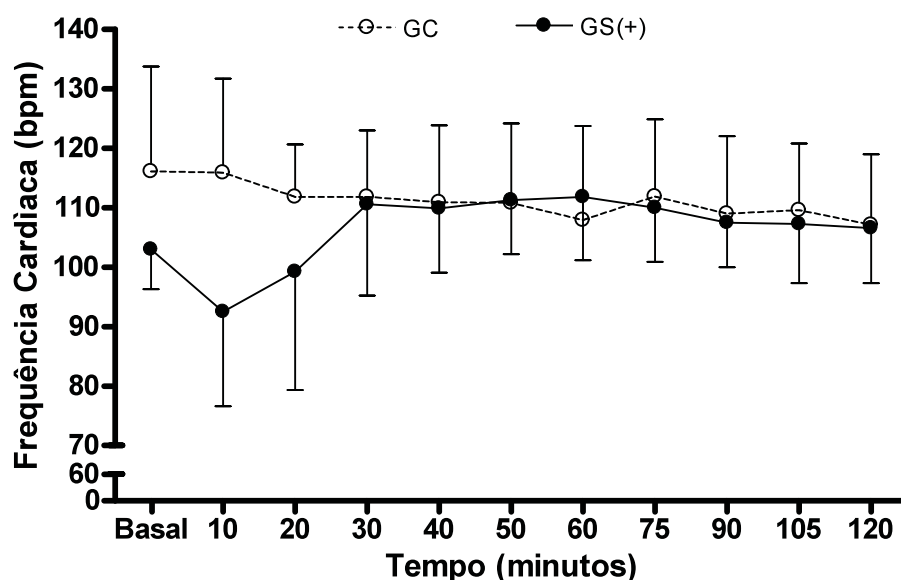


Figura 10. Valores médios e desvios padrão de frequência cardíaca, em cães anestesiados com sevofluorano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.2.2 Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Ocorreu uma diferença significativa nos valores médios da PAS apenas dentro do GS(+) aos 10 minutos após o tratamento em relação aos 120 minutos (Tabela 10 e Figura 11).

Tabela 10. Valores médios ($\bar{x}$), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial sistólica (PAS) em mmHg, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)	GS(+) ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)
Basal	94,00 $\pm$ 12,28	13,07	92,75 $\pm$ 10,66 ^{a,b}	11,49
10 min	94,00 $\pm$ 13,17	14,01	87,00 $\pm$ 16,66 ^a	19,15
20 min	91,88 $\pm$ 15,00	16,33	88,38 $\pm$ 16,20 ^{a,b}	18,33
30 min	97,88 $\pm$ 16,00	16,35	94,13 $\pm$ 18,04 ^{a,b}	19,17
40 min	95,63 $\pm$ 15,23	15,93	93,13 $\pm$ 15,30 ^{a,b}	16,43
50 min	96,88 $\pm$ 16,46	16,99	98,38 $\pm$ 11,94 ^{a,b}	12,14
60 min	98,50 $\pm$ 13,71	13,92	99,38 $\pm$ 13,29 ^{a,b}	13,37
75 min	101,1 $\pm$ 12,09	11,95	105,5 $\pm$ 14,17 ^{a,b}	13,43
90 min	101,1 $\pm$ 13,89	13,74	104,0 $\pm$ 12,57 ^{a,b}	12,09
105 min	103,9 $\pm$ 15,25	14,86	101,0 $\pm$ 12,25 ^{a,b}	12,13
120 min	102,0 $\pm$ 15,91	15,60	107,3 $\pm$ 14,43 ^b	13,45

Análise de Variância (p=0,004) seguido pelo teste de Tukey (p<0,05).

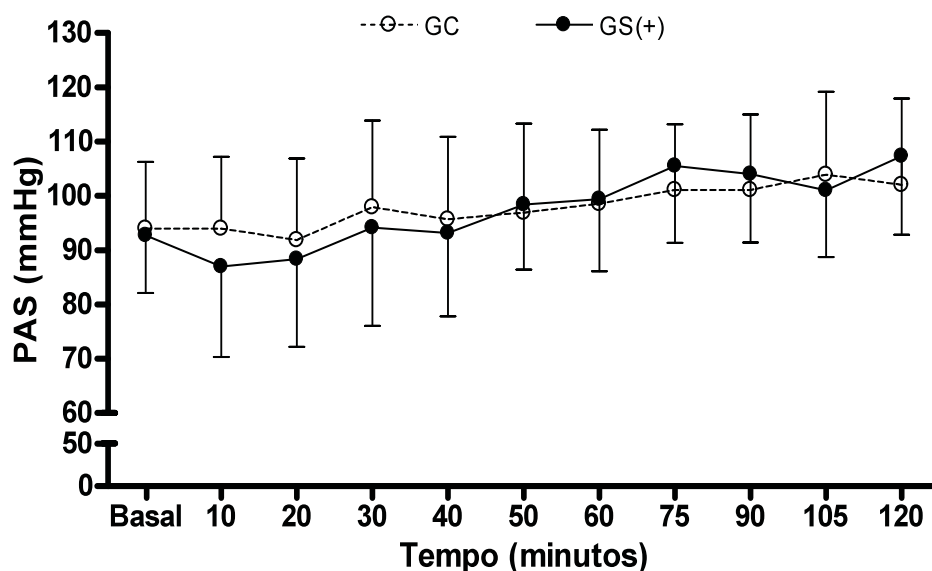


Figura 11. Valores médios e desvios padrão de pressão arterial sistólica, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.2.3 Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Não ocorreram diferenças estatísticas significativas entre os grupos ou entre momentos dentro dos grupos para os valores médios de PAD durante todo o período experimental (Tabela 11 e Figura 12).

Tabela 11. Valores médios ($\bar{x}$), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial diastólica (PAD) em mmHg, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). $n=16$. Jaboticabal, 2010.

	GC ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)	GS(+) ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)
Basal	57,75 $\pm$ 10,25	17,75	61,38 $\pm$ 10,70	17,44
10 min	56,75 $\pm$ 9,02	15,89	54,75 $\pm$ 13,84	25,28
20 min	56,88 $\pm$ 9,52	16,74	54,25 $\pm$ 12,95	23,87
30 min	59,75 $\pm$ 9,05	15,15	61,25 $\pm$ 12,23	19,97
40 min	56,25 $\pm$ 7,64	13,60	61,00 $\pm$ 11,12	18,23
50 min	57,75 $\pm$ 8,31	14,39	62,50 $\pm$ 8,48	13,58
60 min	56,13 $\pm$ 9,52	16,97	62,63 $\pm$ 8,60	13,73
75 min	59,38 $\pm$ 7,00	11,80	68,00 $\pm$ 12,07	17,75
90 min	59,38 $\pm$ 8,36	14,09	64,88 $\pm$ 7,56	11,66
105 min	60,00 $\pm$ 9,92	16,55	62,88 $\pm$ 5,98	9,52
120 min	59,38 $\pm$ 8,84	14,90	66,38 $\pm$ 10,60	15,96

Análise de Variância ($p=0,154$)

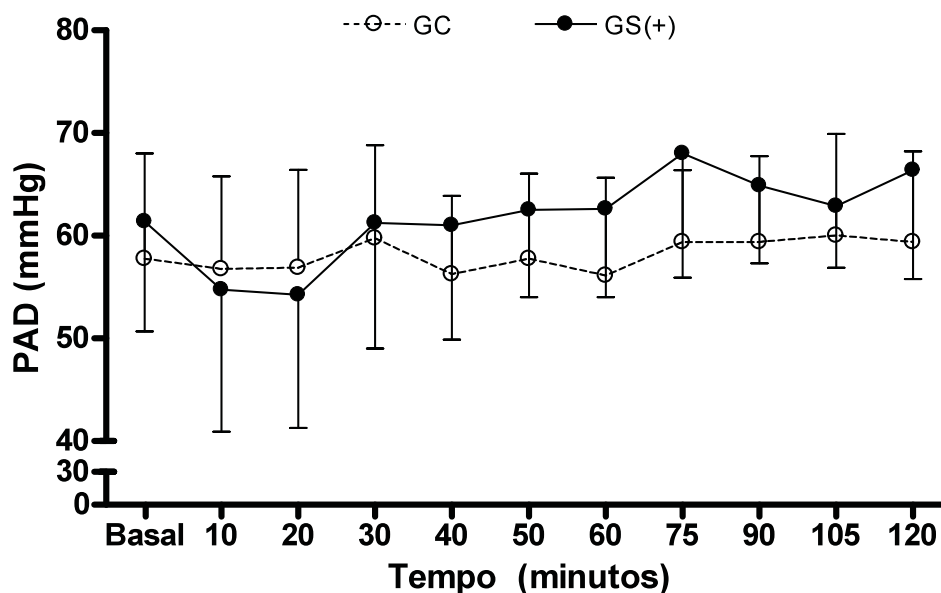


Figura 12. Valores médios e desvios padrão de pressão arterial diastólica, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). $n=16$. Jaboticabal, 2010.

4.2.4 Pressão Arterial Média (PAM)

Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos durante todo o experimento. Dentro do GS(+), a PAM aos 10 minutos foi significativamente menor quando comparada à obtida aos 75 minutos após a aplicação da cetamina (Tabela 12 e Figura 13).

Tabela 12. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial média (PAM) em mmHg, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	70,25 ± 9,69	13,80	73,88 ± 9,84 ^{a,b}	13,33
10 min	69,50 ± 9,72	13,99	65,88 ± 15,32 ^a	23,26
20 min	68,75 ± 9,61	13,99	66,75 ± 13,78 ^{a,b}	20,65
30 min	72,75 ± 9,51	13,08	73,63 ± 13,87 ^{a,b}	18,83
40 min	70,13 ± 8,98	12,81	73,13 ± 12,31 ^{a,b}	16,84
50 min	70,00 ± 12,05	17,21	76,13 ± 9,40 ^{a,b}	12,35
60 min	71,25 ± 9,02	12,66	76,50 ± 9,18 ^{a,b}	12,00
75 min	74,38 ± 5,95	8,00	82,50 ± 11,48 ^b	13,91
90 min	75,00 ± 7,87	10,50	79,75 ± 7,96 ^{a,b}	9,98
105 min	76,25 ± 7,81	10,25	77,50 ± 7,19 ^{a,b}	9,28
120 min	74,75 ± 9,23	12,36	81,63 ± 10,54 ^{a,b}	12,91

Análise de Variância (p=0,008) seguido pelo teste de Tukey (p<0,05). Letras minúsculas diferentes representam diferenças entre os momentos

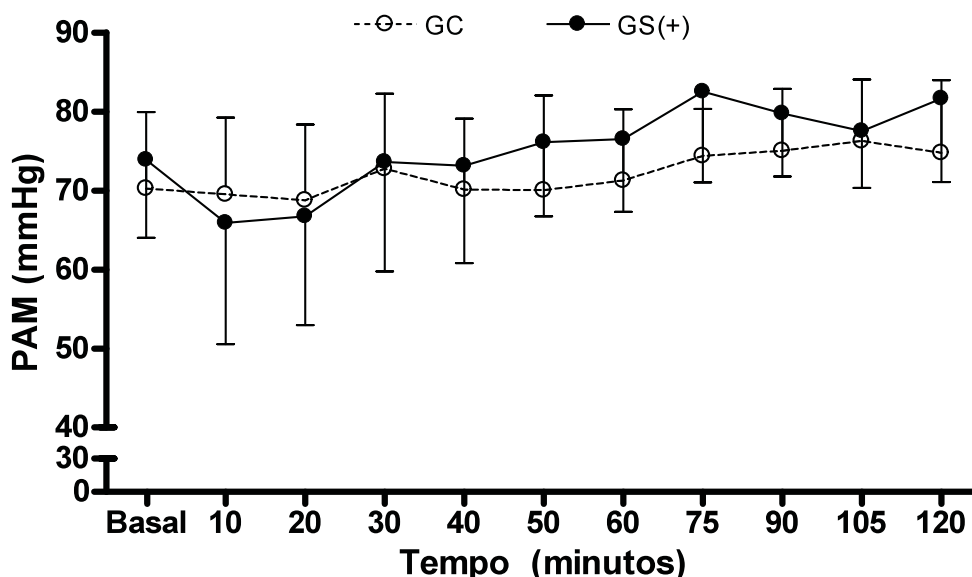


Figura 13. Valores médios e desvios padrão de pressão arterial média, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.3 Parâmetros relativos ao índice biespectral

4.3.1 Índice Biespectral Máximo (BIS máx)

Dez minutos após o tratamento, as médias do GC foram significativamente maiores que as do GS(+), o qual apresentou diferenças significativas entre os momentos, sendo que as médias ao 10 minutos foram menores quando comparados com os valores basais e aos 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos (Tabela 13 e Figura 14).

Tabela 13. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do índice biespectral máximo, em cães anestesiados com sevofluorano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	71,38 ± 8,99	12,60	76,38 ± 18,52 ^a	24,24
10 min	71,13 ± 8,52 ^A	11,99	39,75 ± 23,34 ^{B,b}	58,72
20 min	70,75 ± 9,14	12,93	61,50 ± 24,51 ^{a,b}	39,86
30 min	73,13 ± 9,10	12,46	64,25 ± 19,15 ^a	29,81
40 min	72,63 ± 10,77	14,83	72,63 ± 14,23 ^a	19,60
50 min	76,13 ± 9,67	12,71	74,13 ± 10,55 ^a	14,23
60 min	74,75 ± 10,48	14,03	75,38 ± 11,64 ^a	15,44
75 min	74,00 ± 9,39	12,70	77,50 ± 12,07 ^a	15,58
90 min	76,38 ± 8,07	10,57	71,00 ± 13,43 ^a	18,91
105 min	77,13 ± 10,2	13,23	75,38 ± 13,05 ^a	17,31
120 min	75,50 ± 7,70	10,21	75,25 ± 14,42 ^a	19,16

Análise de Variância (p<0,0001) seguido pelo teste de Tukey (p<0,05). Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes apresentam diferenças entre grupos. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes apresentam diferenças entre momentos dentro do grupo.

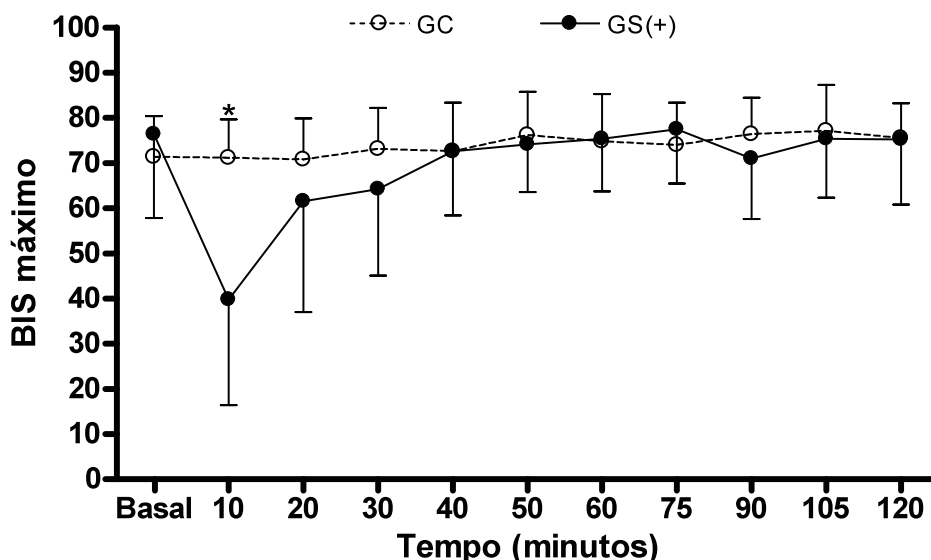


Figura 14. Valores médios e desvios padrão de BIS máximo, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. * = Diferenças estatísticas entre os grupos.

4.3.2 Índice Biespectral Mínimo (BIS mín)

Ocorreram diferenças significativas entre os grupos aos 10 minutos, onde as médias do GC foram mais altas que as do GS(+). Dentro deste grupo, valores aos 10 minutos foram significativamente menores quando comparados aos basais e aos 40, 50, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos (Tabela 14 e Figura 15).

Tabela 14. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do índice biespectral mínimo, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	59,63 ± 11,03	18,50	68,75 ± 20,12 ^a	29,26
10 min	58,25 ± 10,43 ^A	17,91	31,88 ± 19,53 ^{B,b}	61,26
20 min	59,75 ± 11,40	19,08	47,50 ± 19,10 ^{a,b}	40,21
30 min	62,00 ± 11,05	17,82	55,25 ± 19,34 ^{a,b}	35,01
40 min	59,63 ± 13,61	22,82	63,00 ± 17,92 ^a	28,45
50 min	66,13 ± 11,68	17,66	62,50 ± 15,15 ^a	24,24
60 min	63,50 ± 14,74	23,21	59,88 ± 16,60 ^a	27,72
75 min	61,88 ± 14,23	22,99	67,63 ± 15,58 ^a	23,04
90 min	64,63 ± 11,40	17,64	60,75 ± 15,06 ^a	24,79
105 min	66,75 ± 11,26	16,87	63,88 ± 15,00 ^a	23,48
120 min	62,38 ± 10,06	16,12	65,25 ± 17,65 ^a	27,04

Análise de Variância (p=0,0007) seguido pelo teste de Tukey (p<0,05). Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes apresentam diferenças entre grupos. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes apresentam diferenças entre momentos dentro do grupo.

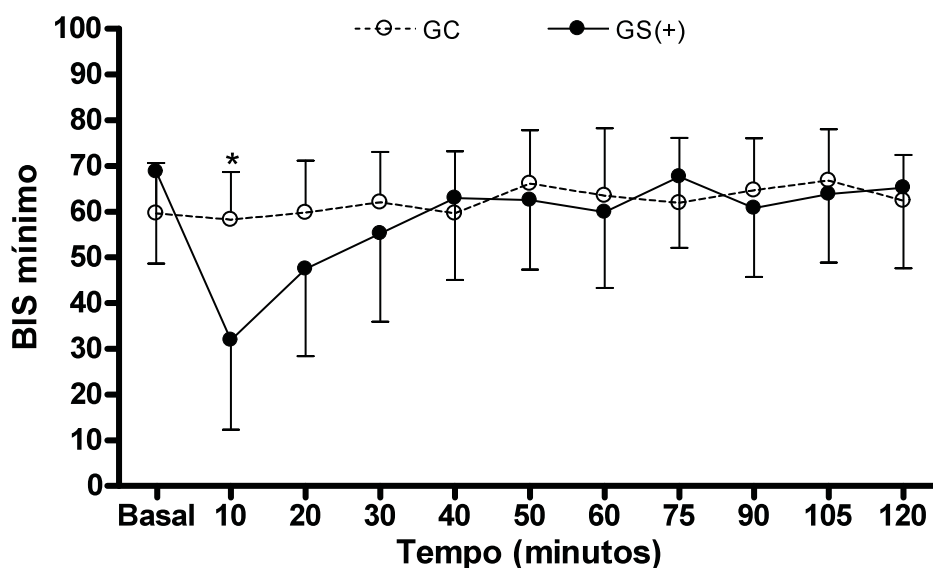


Figura 15. Valores médios e desvios padrão de BIS mínimo, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. * = Diferenças estatísticas entre os grupos

4.3.3 Índice Biespectral Médio (BIS méd)

As médias aos 10 minutos foram significativamente maiores no GC comparadas às do GS(+). Neste último, os valores tiveram uma diferença significativa aos 10 minutos, sendo estes menores quando comparados aos valores basais e aos 40, 50, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos (Tabela 15 e Figura 16).

Tabela 15. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do índice biespectral médio, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	64,63 ± 10,04	15,54	73,00 ± 20,07 ^a	27,49
10 min	63,88 ± 9,07 ^A	14,21	35,64 ± 21,73 ^{B, b}	60,98
20 min	64,63 ± 9,97	15,43	54,00 ± 20,82 ^{a, b}	38,55
30 min	66,75 ± 10,11	15,15	59,00 ± 18,40 ^{a, b}	31,19
40 min	67,75 ± 11,55	17,05	67,25 ± 16,10 ^a	23,95
50 min	70,50 ± 10,64	15,09	68,13 ± 13,12 ^a	19,26
60 min	68,63 ± 12,6	18,37	67,25 ± 14,66 ^a	21,79
75 min	68,38 ± 9,75	14,26	72,75 ± 13,22 ^a	18,17
90 min	70,38 ± 9,76	13,88	66,13 ± 13,81 ^a	20,88
105 min	72,00 ± 10,47	14,55	69,38 ± 13,79 ^a	19,88
120 min	69,00 ± 8,73	12,66	69,75 ± 14,95 ^a	21,43

Análise de Variância (p<0,0001) seguido pelo teste de Tukey (p<0,05). Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes apresentam diferenças entre grupos. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes apresentam diferenças entre momentos dentro do grupo.

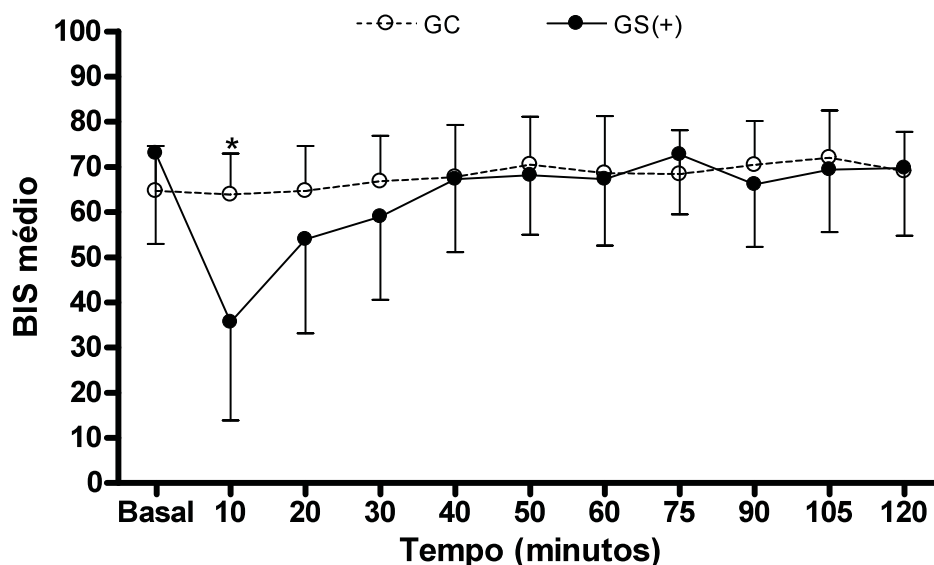


Figura 16. Valores médios e desvios padrão de BIS médio, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. * = Diferenças estatísticas entre os grupos

4.3.4 Eletromiografia (EMG)

Os valores médios da eletromiografia não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ou entre momentos dentro dos grupos (Tabela 16 e Figura 17).

Tabela 16. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da eletromiografia (EMG), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	33,13 ± 2,99	9,05	42,00 ± 13,20	31,43
10 min	31,75 ± 2,43	7,67	33,13 ± 5,30	16,01
20 min	32,25 ± 3,10	9,63	35,38 ± 10,29	29,10
30 min	33,38 ± 3,99	11,98	35,88 ± 9,71	27,08
40 min	34,63 ± 3,77	10,91	35,75 ± 10,08	28,20
50 min	34,25 ± 3,65	10,67	35,13 ± 8,45	24,08
60 min	34,13 ± 5,48	16,08	36,50 ± 10,34	28,32
75 min	33,88 ± 5,24	15,50	38,25 ± 10,47	27,38
90 min	33,25 ± 2,43	7,32	35,25 ± 8,86	25,13
105 min	35,75 ± 6,11	17,10	37,75 ± 10,17	26,93
120 min	32,88 ± 2,23	6,79	37,75 ± 10,17	26,93

Análise de Variância (p=0,445)

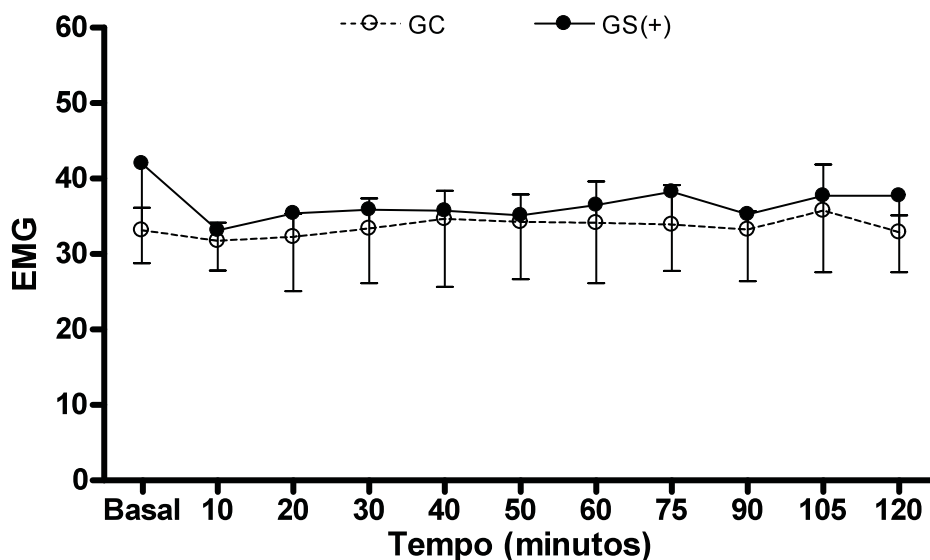


Figura 17. Valores médios e desvios padrão de EMG, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.3.5 Taxa de Supressão (SR)

Ocorreram diferenças entre os grupos aos 10 e 20 minutos após o tratamento, sendo que os valores do GS(+) foram significativamente maiores que os do GC (Tabela 17 e Figura 18). Dentro do GS(+), os valores aos 10 minutos foram maiores que em todos os outros momentos e as médias aos 20 minutos maiores que os dados basais e aos 50, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos.

Tabela 17. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da taxa de supressão (SR), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	0 ± 0	---	0 ± 0 ^a	---
10 min	0 ± 0 ^A	---	25,5 ± 21,73 ^{B,b}	85,22
20 min	0 ± 0 ^A	---	10,0 ± 10,98 ^{B,c}	109,81
30 min	0 ± 0	---	2,87 ± 4,94 ^{a,c}	171,85
40 min	0 ± 0	---	0,75 ± 1,75 ^{a,c}	233,67
50 min	0 ± 0	---	0 ± 0 ^a	---
60 min	0 ± 0	---	0 ± 0 ^a	---
75 min	0 ± 0	---	0 ± 0 ^a	---
90 min	0 ± 0	---	0 ± 0 ^a	---
105 min	0 ± 0	---	0 ± 0 ^a	---
120 min	0 ± 0	---	0 ± 0 ^a	---

Análise de Variância (p<0,0001) seguido pelo teste de Tukey (p<0,05). Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes apresentam diferenças entre grupos. Médias seguidas por letras minúsculas diferentes apresentam diferenças entre momentos dentro do grupo.

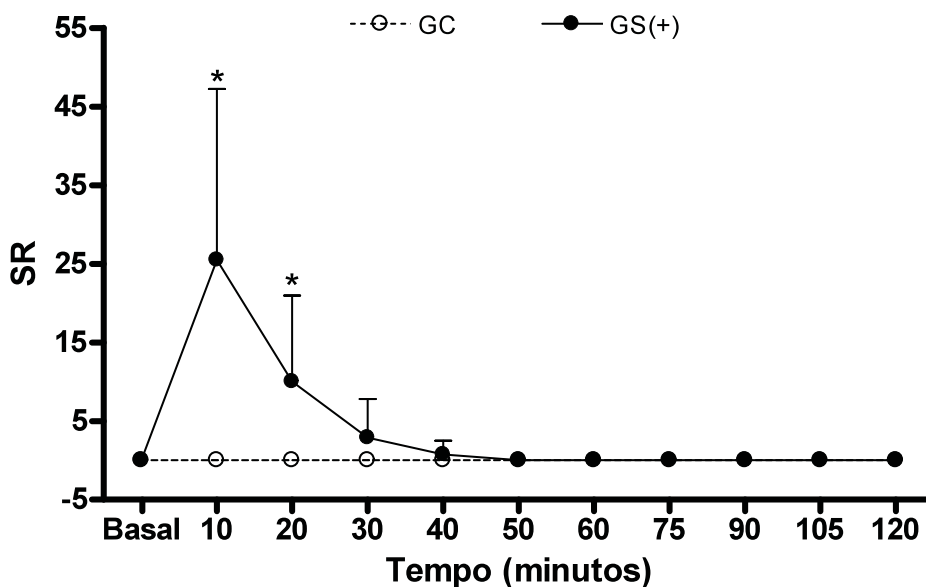


Figura 18. Valores médios e desvios padrão da taxa de supressão, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010. * = Diferenças estatísticas entre os grupos

4.3.6 Qualidade do Sinal (SQI)

As médias desta variável não apresentaram diferenças significativas entre os grupos nem entre os momentos dentro dos grupos durante todo o período experimental (Tabela 18 e Figura 19).

Tabela 18. Valores médios ($\bar{x}$), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da qualidade do sinal (SQI), em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)	GS(+) ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)
Basal	99,75 $\pm$ 0,70	0,71	99,63 $\pm$ 0,74	0,75
10 min	99,63 $\pm$ 1,06	1,06	97,63 $\pm$ 3,42	3,50
20 min	98,63 $\pm$ 1,68	1,71	98,75 $\pm$ 1,75	1,77
30 min	100,0 $\pm$ 0,00	0,00	97,63 $\pm$ 5,92	6,07
40 min	99,50 $\pm$ 1,41	1,42	98,75 $\pm$ 2,55	2,58
50 min	99,00 $\pm$ 1,60	1,62	99,50 $\pm$ 1,41	1,42
60 min	99,75 $\pm$ 0,46	0,46	99,50 $\pm$ 1,06	1,07
75 min	99,50 $\pm$ 0,92	0,93	99,75 $\pm$ 0,46	0,46
90 min	97,88 $\pm$ 3,94	4,03	99,13 $\pm$ 2,47	2,50
105 min	98,88 $\pm$ 2,47	2,50	98,88 $\pm$ 2,23	2,26
120 min	99,50 $\pm$ 1,41	1,42	99,75 $\pm$ 0,70	0,71

Kruskal-Wallis (p=0,752)

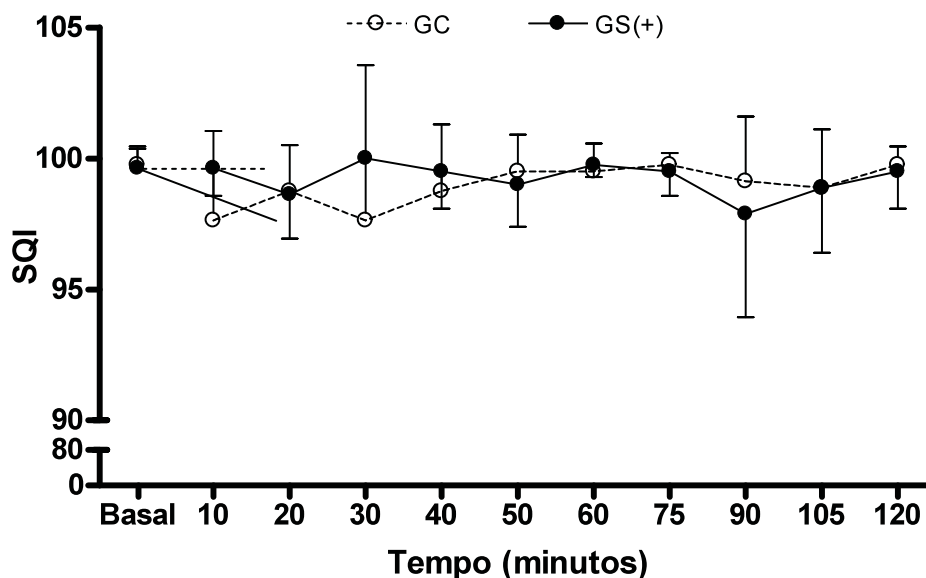


Figura 19. Valores médios e desvios padrão da qualidade de sinal, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.4 Parâmetros relacionados à manutenção da anestesia

4.4.1 Concentração de Sevoflurano ao final da expiração (EtSevo)

Os valores de EtSevo mantiveram-se estáveis durante todo o período experimental, não ocorrendo diferenças entre os grupos ou entre os momentos dentro dos grupos (Tabela 19 e Figura 20).

Tabela 19. Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da concentração de sevoflurano ao final da expiração (EtSevo) em %, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC (x ± s)	CV (%)	GS(+) (x ± s)	CV (%)
Basal	2,32 ± 0,14	6,40	2,32 ± 0,08	3,81
10 min	2,33 ± 0,11	5,08	2,37 ± 0,12	5,40
20 min	2,36 ± 0,10	4,49	2,32 ± 0,08	3,81
30 min	2,35 ± 0,09	3,94	2,37 ± 0,08	3,73
40 min	2,35 ± 0,09	3,94	2,36 ± 0,10	4,49
50 min	2,35 ± 0,07	3,22	2,33 ± 0,05	2,21
60 min	2,37 ± 0,04	1,95	2,36 ± 0,05	2,19
75 min	2,38 ± 0,06	2,68	2,40 ± 0,07	3,15
90 min	2,37 ± 0,07	2,98	2,40 ± 0,05	2,23
105 min	2,35 ± 0,05	2,27	2,43 ± 0,09	3,76
120 min	2,38 ± 0,06	2,68	2,41 ± 0,09	4,11

Análise de Variância (p=0,479)

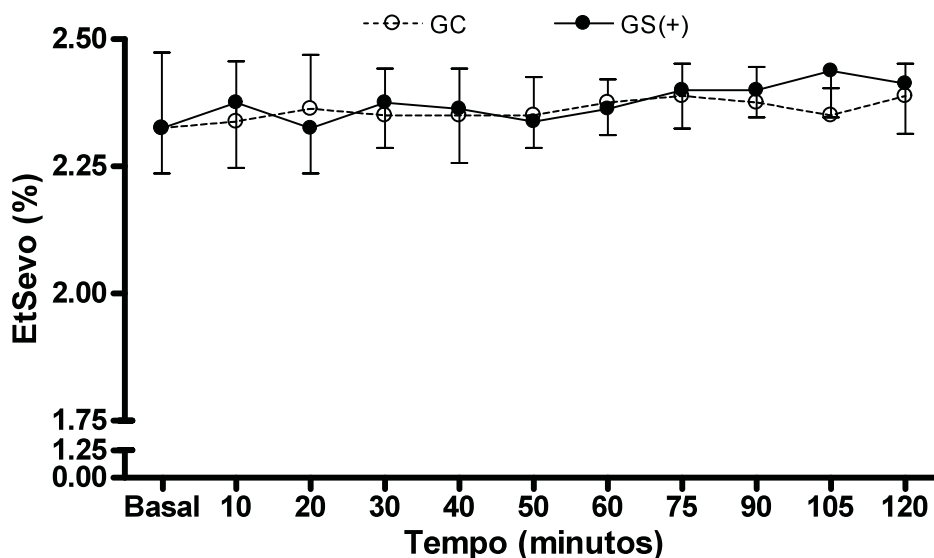


Figura 20. Valores médios e desvios padrão da concentração de sevoflurano ao final da expiração, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.4.2 Fração Inspirada de Sevoflurano (FiSevo)

Não ocorreram diferenças estatisticamente significativas tanto entre grupos quanto entre momentos dentro dos grupos (Tabela 20 e Figura 21).

Tabela 20. Valores médios ($\bar{x}$), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da fração inspirada de sevoflurano (FiSevo) em %, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)	GS(+) ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)
Basal	2,53 $\pm$ 0,19	7,80	2,50 $\pm$ 0,10	4,28
10 min	2,52 $\pm$ 0,18	7,26	2,57 $\pm$ 0,17	6,81
20 min	2,56 $\pm$ 0,09	3,58	2,56 $\pm$ 0,13	5,08
30 min	2,51 $\pm$ 0,08	3,32	2,60 $\pm$ 0,15	5,81
40 min	2,51 $\pm$ 0,11	4,48	2,57 $\pm$ 0,10	4,02
50 min	2,52 $\pm$ 0,10	4,10	2,56 $\pm$ 0,09	3,58
60 min	2,52 $\pm$ 0,07	2,80	2,56 $\pm$ 0,07	2,90
75 min	2,52 $\pm$ 0,07	2,80	2,53 $\pm$ 0,09	3,61
90 min	2,52 $\pm$ 0,07	2,80	2,56 $\pm$ 0,07	2,90
105 min	2,50 $\pm$ 0,07	3,02	2,56 $\pm$ 0,11	4,64
120 min	2,42 $\pm$ 0,05	2,10	2,52 $\pm$ 0,08	3,51

Análise de Variância (p=0,925)

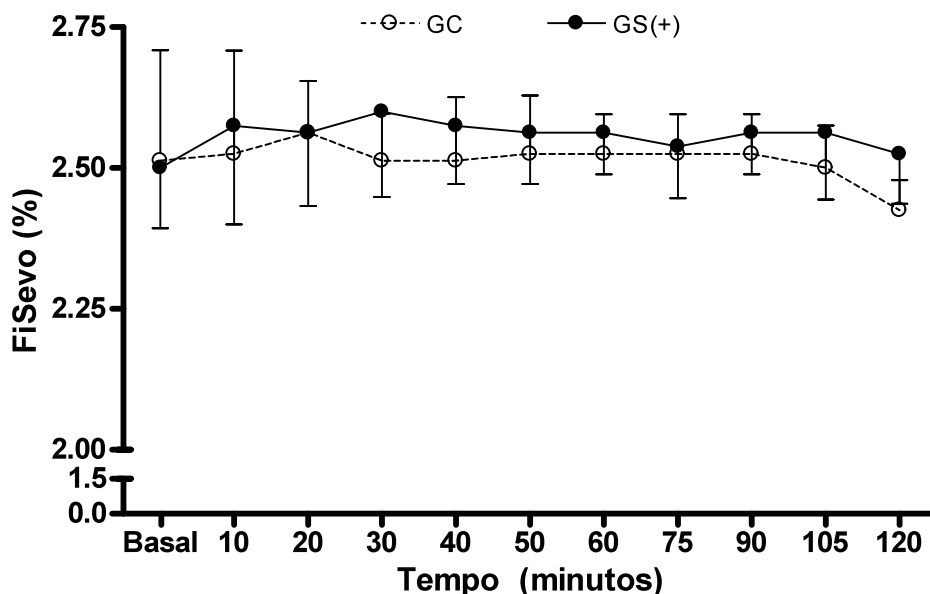


Figura 21. Valores médios e desvios padrão da fração inspirada de sevoflurano, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

4.5 Temperatura

A temperatura não apresentou diferenças significativas entre os grupos ou dentro de cada grupo durante todo o período experimental (Tabela 21 e Figura 22).

Tabela 21. Valores médios ($\bar{x}$), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da temperatura, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

	GC ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)	GS(+) ($\bar{x} \pm s$)	CV (%)
Basal	37,09 $\pm$ 0,44	1,19	36,96 $\pm$ 1,05	2,84
10 min	36,98 $\pm$ 0,43	1,17	36,80 $\pm$ 1,11	3,04
20 min	36,93 $\pm$ 0,45	1,23	36,78 $\pm$ 1,16	3,15
30 min	36,85 $\pm$ 0,44	1,21	36,75 $\pm$ 1,19	3,26
40 min	36,83 $\pm$ 0,45	1,25	36,74 $\pm$ 1,26	3,46
50 min	36,81 $\pm$ 0,43	1,18	36,68 $\pm$ 1,28	3,50
60 min	36,78 $\pm$ 0,47	1,28	36,61 $\pm$ 1,21	3,30
75 min	36,76 $\pm$ 0,49	1,34	36,55 $\pm$ 1,11	3,04
90 min	36,74 $\pm$ 0,55	1,51	36,56 $\pm$ 0,93	2,55
105 min	36,75 $\pm$ 0,56	1,53	36,55 $\pm$ 0,79	2,16
120 min	36,78 $\pm$ 0,54	1,48	36,58 $\pm$ 0,75	2,07

Análise de Variância (p=0,996)

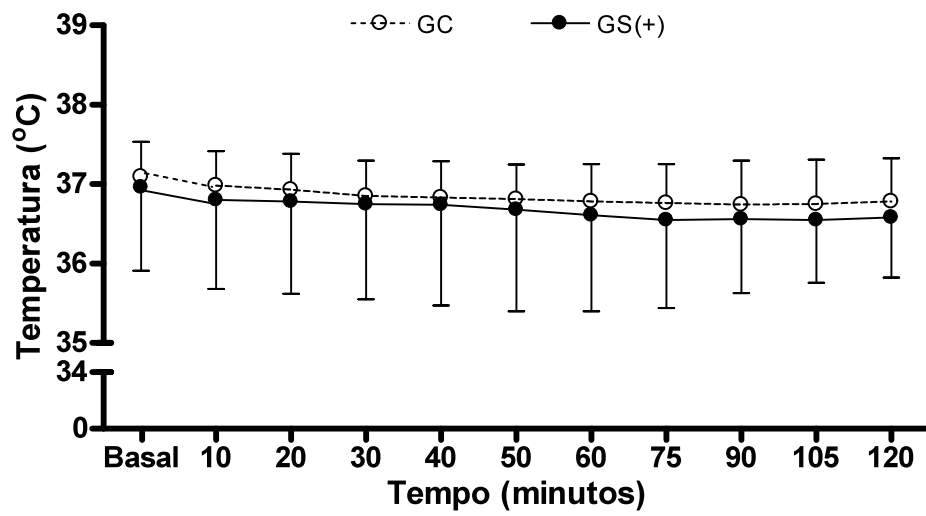


Figura 22. Valores médios e desvios padrão da temperatura, em cães anestesiados com sevoflurano tratados ou não com cetamina S(+) (6 mg/kg). n=16. Jaboticabal, 2010.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo avaliaram-se os efeitos da aplicação de cetamina S(+) sobre parâmetros cardiovasculares, respiratórios, hemogasométricos e índice biespectral, em cães anestesiados com sevoflurano. Apesar de não terem sido utilizados os mesmos animais em ambos os grupos, a distribuição foi feita considerando-se algumas variáveis auxiliares como peso, raça, idade e sexo. A utilização destes critérios permite uma melhor análise e interpretação dos resultados, assim como um aumento na precisão e a confiabilidade do estudo (DAS, 2002). Isso pode ser notado pela ausência de diferenças nos valores basais de todos os parâmetros entre os grupos.

Para a realização deste ensaio, optou-se pelo uso do sevoflurano devido a este agente possuir algumas características necessárias para o procedimento, como baixo coeficiente de solubilidade sangue:gás (0,68) (WALLIN et al., 1975; KAZAMA & IKEDA, 1988) o que possibilitou indução e recuperação rápidas da anestesia e ainda, o fato de não ser um agente pungente e desta maneira não causar irritação das vias aéreas (WALLIN et al., 1975; DUQUE, 2005), o que facilita a indução por meio de máscara facial.

Quando comparado com isoflurano para indução, o sevoflurano apresentou menores tempos para que ocorresse a perda de reflexos e fosse possível realizar a intubação orotraqueal (JOHNSON et al., 1998; HOFMEISTER et al., 2008). Ao contrário destes resultados, Pottie et al. (2008), em um estudo clínico, relataram que não ocorreram diferenças significativas entre os tempos de indução quando feita a comparação entre o halotano, isoflurano e sevoflurano.

No presente ensaio a indução feita por meio de máscara facial vedada foi rápida, com um tempo médio de cinco minutos entre o início do fornecimento do agente até a intubação orotraqueal, sendo este tempo, similar ao reportado por Johnson et al. (1998) que foi de $5,7 \pm 1,6$ minutos e por Pottie et al. (2008), que foi de $3,29 \pm 0,24$ minutos. Porém, durante o período de indução, alguns animais apresentaram certo grau de excitação após, aproximadamente, três minutos do início do fornecimento do

sevofluorano, tendo sido necessária a contenção física. Isto ocorreu pelo fato dos animais terem passado pelo estágio II da anestesia segundo Guedel, o qual é conhecido como estágio de excitação ou delírio (MASSONE, 2003). Este tipo de reação não foi relatada em estudos prévios que utilizaram a mesma técnica de indução empregada neste ensaio, onde se ajustou o vaporizador diretamente em 8% (BENNETT et al., 2008; HOFMEISTER et al., 2008; POTTIE et al., 2008). Talvez a indução seriada pudesse ter evitado essa excitação, já que Johnson et al. (1998) utilizaram esta técnica e obtiveram induções sem nenhum tipo de complicação.

A manutenção da anestesia foi feita com o mesmo agente, sendo que a concentração média de sevofluorano ao final da expiração, em V%, durante todo o período anestésico foi de $2,355 \pm 0,08$ e $2,37 \pm 0,07$ para GC e GS(+), respectivamente. Apesar da CAM individual dos animais não ter sido objeto do estudo, os valores da manutenção ficaram muito próximos aos relatados por vários autores como sendo o de 1 CAM de sevofluorano em cães (KAZAMA & IKEDA, 1988; GALLOWAY et al., 2004; HOFMEISTER et al., 2008). O período de estabilização de 30 minutos foi suficiente para se atingir o estado de equilíbrio das concentrações anestésicas (*steady-state*) como houvera sido descrito por Johnson et al. (1998).

Apesar de não ser o objetivo do estudo em discussão, a recuperação da anestesia foi observada. Ela ocorreu de forma rápida e tranquila em ambos os grupos e os animais deambularam menos de 10 minutos após o término do fornecimento do anestésico. Lopez et al. (2009) relataram a recuperação mais demorada da anestesia com sevofluorano, porém também de modo suave e tranquilo, no entanto os animais do citado ensaio foram mantidos anestesiados na concentração de 3,2 V%, o que equivale a, aproximadamente, 1,4 CAM, o que provavelmente interferiu no tempo de recuperação.

Os valores médios basais da frequência cardíaca, pressões arteriais sistólica, diastólica e média, frequência respiratória e $PEtCO_2$ em ambos os grupos, foram registrados após o período de estabilização da anestesia e corroboram os obtidos em outros estudos que utilizaram o mesmo fármaco também a 1 CAM (GALLOWAY et al., 2004; BENNETT et al., 2008). Dados semelhantes foram obtidos em outros ensaios,

cujos autores utilizaram concentrações de sevoflurano entre 1,4 e 1,6 CAM (JOHNSON et al., 1998; LOPEZ et al., 2009), comprovando a estabilidade cardiovascular que este anestésico produz (EBERT et al., 1995).

A cetamina, quando administrada por via intravenosa em cães saudáveis e não pré-medicados, elevou os valores da PAM e FC (HASKINS et al., 1985). Estes aumentos também ocorreram em humanos anestesiados com cetamina S(+) (KIEMBAUM et al., 2001). Os resultados descritos foram atribuídos principalmente ao aumento generalizado do tônus simpático mediado centralmente (WONG & JENKINS, 1974) e pelo aumento das concentrações séricas de noradrenalina (KIEMBAUM et al., 2001), devido a inibição da recaptação neuronal e extraneuronal deste neurotransmissor.

No entanto, os valores de FC, PAS, PAD e PAM logo após os tratamentos foram menores no grupo que recebeu cetamina S(+), porém estas diferenças não foram significativas e após 30 minutos os valores já haviam retornado aos basais. Kanellopoulos et al. (1998) e Duque (2005) sugeriram que o isômero S(+) possui potencial hipotensor menor que a forma racêmica da cetamina, pois a hipotensão seria um efeito estereoseletivo do isômero R(-). Jacobson & Hartsfield (1993) também relataram a diminuição das PAS, PAD e PAM, mas não da FC, em cães anestesiados com isoflurano após receberem um bolus de cetamina racêmica em dose equipotente à utilizada em nosso estudo, associada ao midazolam. Os autores creditaram estes resultados ao bloqueio efetivo das propriedades cardioestimulantes da cetamina pelo isoflurano.

No presente ensaio é provável que o sevoflurano, que possui atividade vagolítica, inibe o barorreflexo e é depressor direto do miocárdio (PARK, 2002), tenha contribuído no bloqueio da resposta simpática da cetamina, hipótese esta também considerada por Duque (2005). Contudo, segundo Pagel et al. (1992) a cetamina possui efeito inotrópico negativo sobre o coração que pode ter sido potencializado pelo agente inalatório, levando à diminuição da contratilidade do miocárdio.

Vale também lembrar que o uso de cetamina como adjuvante na anestesia com sevoflurano diminui significativamente a CAM do agente (WILSON et al., 2008) e como

no presente estudo a EtSevo foi mantida constante (1 CAM) durante todo o experimento, a cetamina S(+) aprofundou a anestesia, contribuindo, assim, para a redução nos parâmetros cardiovasculares estudados.

Imediatamente após os tratamentos, os animais do GS(+) apresentaram apnéia, apesar deste fármaco não ser um potente depressor respiratório e não diminuir a resposta ventilatória à hipóxia (PADDLEFORD, 2001). No entanto, Haskins et al. (1985) descreveram que a cetamina causou depressão respiratória transitória e sem causar apnéia em cães que receberam a aplicação do racemato na dose de 10 mg/kg. Outro estudo mostrou que a cetamina S(+) possui um efeito depressor dose dependente sobre a respiração (FREYE et al., 1994). Os autores utilizaram doses crescentes deste enantiômero em cães e demonstraram que doses altas do fármaco causaram diminuição da frequência respiratória, efeito este revestido de importância clínica. Este fato foi atribuído à interação do fármaco com receptores opióides.

Duque (2005) utilizou cetamina racêmica e S(+) em doses equipotentes, em cães hipovolêmicos anestesiados com sevoflurano e relatou que, em ambos os grupos, os animais apresentaram-se apneicos após a aplicação dos anestésicos dissociativos. A apnéia também foi observada em pôneis anestesiados com isoflurano e que receberam um bolus de cetamina racêmica ou S(+) (LARENZA et al., 2007). Também existem relatos de apnéia prolongada com a aplicação de cetamina por via intramuscular em crianças (JONNAVITHULA, N. et al., 2008).

Essa depressão respiratória ocorreu pelo fato da cetamina ter potencializado o efeito depressor respiratório do sevoflurano. Este efeito foi comprovado em estudo prévio, no qual a cetamina racêmica e seus dois isômeros, S(+) e R(-), deprimiram a respiração em cães não anestesiados (MUIR III & HUBBELL, 1988). Porém neste estudo, as doses utilizadas não foram equipotentes e os autores relataram que a curva de resposta ventilatória ao acúmulo de CO₂ (sensibilidade ventilatória) permaneceu inalterada. Já o sevoflurano inibe, mesmo que em menor proporção em relação ao isoflurano, o reflexo de respiração, sendo este efeito dose dependente (MUTOH et al., 2001). É possível que tal implicação possa ter contribuído para a depressão respiratória dos animais do presente ensaio.

Neste estudo e também no de Duque (2005) durante o período de apnéia, os animais foram ventilados de maneira assistida, com pressão inspiratória máxima de 16 cmH₂O e frequência e amplitude respiratórias suficientes para manter os valores de P_{Et}CO₂ entre 35 e 45 mmHg o que determinou as diferenças estatísticas vistas nos resultados. Pelo fato deste efeito ser dose dependente (FREYE et al., 1994), provavelmente com doses menores de cetamina S(+) esses efeitos depressores poderiam ter sido minimizados.

A análise dos valores de pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração, identificou diferenças entre GC e GS(+) aos 10 minutos após os tratamentos, porém, durante este período os animais do grupo que recebeu o isômero S(+) estavam em apnéia e sendo ventilados. Os valores durante esse momento foram maiores no GC, quando se esperaria o contrário, já que a associação de cetamina com outros depressores do SNC pode levar à hipercapnia e hipóxia (OKLU et al., 2003). Ocorreu que a ventilação assistida foi realizada de maneira a manterem-se os valores de P_{Et}CO₂ dentro da faixa considerada normal pra espécie, portanto os resultados obtidos não devem ser creditados à um efeito direto da cetamina S(+) e sim o fato dela causar apnéia e tornar-se necessária a ventilação, tanto que após os animais voltarem a respirar espontaneamente, os valores entre os grupos não apresentaram diferenças significativas em nenhum momento até o final do procedimento.

A hemogasometria é utilizada para monitoração do equilíbrio ácido-base do paciente e também da qualidade da ventilação. O diagnóstico de distúrbios ácido-base tem-se baseado tradicionalmente na interpretação das mudanças do pH sanguíneo, PaCO₂ e concentrações de HCO₃⁻, sinalizando quadros de acidose ou alcalose (MUIR III et al., 2001). Em geral, a cetamina não influencia os gases sanguíneos. Contudo, em alguns pacientes pode causar intensa hipóxia e hipercarbia, especialmente quando associada à fármacos depressores do SNC (PADDLEFORD, 2001).

Haskins et al. (1985) descreveram os efeitos da cetamina racêmica (10 mg/kg IV) sobre os valores hemogasométricos de cães saudáveis e, apesar dos autores terem relatado diferenças estatísticas nos valores de PaCO₂, os quais aumentaram, e de PO₂, que diminuíram, estas alterações não tiveram significância clínica e foram atribuídas

parte à hipoventilação transitória e parte à diminuição da eficiência na oxigenação sanguínea. O estudo de Ilkiw & Pascoe (2003) mostrou que, em gatos, o uso da cetamina racêmica como adjuvante da anestesia com propofol não causou alterações nestes parâmetros, porém os autores empregaram doses baixas de cetamina e não verificaram depressão respiratória.

No trabalho em discussão, foram avaliados os valores de pH, PaCO_2 , PaO_2 , SaO_2 , HCO_3^- e DB durante todo o período de anestesia e os dados mostraram que o uso da cetamina S(+) não interferiu nos parâmetros, não ocorrendo diferenças entre os grupos estudados. Estes resultados conflitam com os encontrados por Muir III & Hubbell (1988) que compararam doses não equipotentes de cetamina racêmica, S(+) e R(-) e registraram diminuições do pH e aumento da PaCO_2 por um período de 30 minutos após a aplicação dos fármacos. Os autores relacionaram estas alterações com a depressão respiratória transitória causada pelos anestésicos dissociativos. Provavelmente resultados semelhantes teriam sido obtidos no estudo, objeto desta discussão, caso os animais não tivessem sido ventilados, pois também apresentaram depressão respiratória.

Em outro trabalho, Larenza et al. (2009) relataram que a cetamina S(+), quando utilizada para indução e posteriormente em infusão contínua, em cavalos anestesiados com isoflurano, alterou em menor grau os valores hemogasométricos quando comparada ao composto racêmico. Os resultados de PaO_2 e SaO_2 mostraram-se significativamente maiores nos animais que receberam o isômero levógiro do fármaco.

O estudo de Jacobson & Hartsfield (1993) mostrou que a aplicação da associação de cetamina e midazolam em cães anestesiados com isoflurano diminuiu os valores de pH e do DB, indicando um quadro de acidose metabólica moderada, porém essas reduções não foram clinicamente significativas. Ainda, quando utilizadas em cães hipovolêmicos, a cetamina racêmica ou a S(+) em doses equipotentes provocaram diminuição significativa dos valores de pH e aumento dos valores de PaCO_2 também devido a depressão respiratória transitória, sendo que os valores retornaram ao normal 30 minutos após a aplicação dos fármacos (DUQUE, 2005).

Como pode-se observar na maioria dos estudos citados, independentemente das doses e da formulação utilizada, a cetamina causou depressão respiratória transitória com duração média de 30 minutos e, em alguns casos, até apnéia. Sendo assim, uma maior atenção deve ser dispensada ao sistema respiratório durante o período inicial de anestesia com estes fármacos.

O índice bispectral pode ser definido como um monitor de profundidade anestésica que possibilita avaliar, objetiva e numericamente, o grau de sedação ou hipnose do paciente (GUERRERO & NUNES, 2003), correlacionando mudanças comportamentais com tais graus (RAMPIL, 1998). O BIS é representado por um número sem unidade, de 0 a 100, em que zero representa silêncio ou supressão cortical (EEG isoeletrico) e 100 indica a consciência plena (JOHANSEN & SEBEL, 2000). Para cães, Guerrero (2003) descreveu que valores entre 55 e 65 são consistentes com planos cirúrgicos de anestesia.

A validação do BIS é feita considerando-se os valores referentes ao SQI e a EMG. O primeiro refere-se a qualidade do sinal da eletroencefalografia e, segundo Campagnol et al. (2007) e Guerrero & Nunes (2003), deve estar acima de 50 para que o BIS seja confiável. No presente estudo, as médias de SQI em ambos os grupos mantiveram-se sempre acima de 97 em todos os momentos. Em relação a EMG, ela é uma representação visual da energia, convertida em decibéis, no intervalo de frequência 70 a 110 Hz e este intervalo de frequência contém a força da atividade muscular (ASPECT MEDICAL SYSTEM, 2007). Esta variável também deve ser levada em consideração quando se determina a confiabilidade do BIS. Valores baixos significam que a atividade muscular é baixa, o que é melhor, porém médias entre 38 e 47 são consideradas aceitáveis (ASPECT MEDICAL SYSTEM, 2007). Para este estudo, as médias obtidas ficaram entre 32 e 40. Portanto levando-se em consideração o SQI e a EMG, pode-se afirmar que os valores do BIS aqui relatados foram confiáveis, pois valores de validação ficaram dentro da faixa adequada.

Alguns autores mostraram que os valores de índice bispectral possuem uma boa correlação com o grau de sedação em crianças (GHARDE et al., 2006; BAYSAL et al., 2008), ajudam no ajuste do fornecimento de agentes anestésicos inalatórios em

adultos (SONG et al., 1997) e em cães (GUERRERO, 2003) e na anestesia com propofol, em diferentes taxas de infusão contínua em cães (FERRO et al., 2008). Porém, Campagnol et al. (2007) relataram que, na ausência de estímulos nocivos, o BIS pode não refletir as mudanças na profundidade anestésica, em cães anestesiados com isoflurano, devido a baixa correlação entre os valores do BIS e estas mudanças induzidas pelo aumento nas concentrações expiradas de isoflurano. Dando suporte a estes dados, Morimoto et al. (2005) verificaram que existe correlação entre o aumento nos valores do BIS e a presença de estímulos nociceptivos.

Uma controvérsia no tocante ao uso do monitor de índice biespectral existe quando o protocolo utilizado envolve o uso de cetamina. Neste sentido, vários trabalhos mostraram que a adição deste fármaco ao procedimento anestésico ocasionou aumento dos valores do BIS (SAKAI et al, 1999; MOK et al., 2000; HANS et al., 2005), indicando que a cetamina pode ter um efeito paradoxal sobre o BIS, aumentando seus valores mesmo com o paciente profundamente anestesiado (MORIOKA et al., 1997). Porém, Friedberg (1999) não evidenciou alterações do BIS em humanos anestesiados com propofol e que receberam 50 mg de cetamina, independente do peso corporal. O autor justificou que na dose utilizada teria apenas potencial analgésico em pacientes sob anestesia estável com propofol.

No estudo em discussão, o efeito paradoxal da cetamina sobre os valores do BIS não foi observado, ocorrendo exatamente o contrário, tendo sido registrada a redução do BIS após o tratamento no grupo que recebeu o bolus de cetamina S(+). Uma hipótese provável para estes resultados é a de que a aplicação do fármaco dissociativo aprofundou a anestesia tendo em vista o estudo de Wilson et al. (2008) que mostrou a redução da CAM do sevoflurano em cães com o uso de cetamina racêmica como adjuvante na anestesia. Esta teoria pode ser reforçada quando observados os valores basais do BIS obtidos aqui ($68,8 \pm 15,2$) que corroboram os obtidos por Greene et al, (2002b) que obtiveram médias de $72 \pm 0,5$ também fornecendo sevoflurano a 1 CAM. Mais um fato que suporta esta hipótese é o de que os valores de SR, os quais representam a porcentagem daquele minuto em que o BIS ficou isoeletrico (GUERRERO & NUNES, 2003), aumentaram simultaneamente à diminuição dos

valores do BIS. Johansen & Sebel (2000) já haviam descrito que, em humanos, à medida que a profundidade anestésica aumentou, a taxa de supressão também se elevou.

Outra teoria que pode explicar a diminuição nos valores do BIS registrada neste estudo é a de que o efeito paradoxal da cetamina, relatado por Morioka et al. (1997), possa ter sido causado pelo isômero R(-) já que os ensaios que mostram o aumento do BIS com o uso de cetamina utilizaram a forma racêmica do fármaco (SAKAI et al, 1999; MOK et al., 2000; VEREECKE et al., 2003; HANS et al., 2005). No entanto, esta hipótese não pôde ser testada aqui pelo fato de não terem sido utilizados o racemato ou o isômero R(-) no estudo.

Com relação a temperatura corporal, os valores deste estudo não sofreram alterações em ambos os grupos. O estudo de Haskins et al., (1985) registrou elevação da temperatura corpórea com a utilização de cetamina racêmica em cães e atribuiu estes dados ao aumento da atividade muscular e metabólica. No entanto, o fato dos animais do presente estudo estarem sob anestesia geral inalatória impediu que estes aumentos ocorressem.

Durante qualquer procedimento anestésico, é necessário que a temperatura seja mantida dentro dos valores fisiológicos para a espécie. Isso porque a hipotermia tem repercussões indesejáveis no organismo, como arritmias, elevação do consumo de oxigênio, aumento do tempo de recuperação, entre outras (YAZBEK, 2002). Além dos fatores citados, sabe-se que em animais hipotérmicos ocorre diminuição da CAM (STEFFEY & MAMA, 2007) devido ao aumento da solubilidade do anestésico no sangue. Neste estudo, a anestesia estava sendo mantida com agente inalatório em concentração fixa de 1 CAM, tendo sido necessária a manutenção da temperatura dentro da faixa considerada normal para a espécie, a qual foi feita pelo uso de colchão térmico e lâmpada de calor.

6. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos com a metodologia empregada, pode-se concluir que:

1. A associação da cetamina S(+) na dose de 6 mg/kg, em cães anestesiados com sevoflurano, aprofunda a anestesia dos animais, fato caracterizado pela redução dos valores do índice biespectral e pela depressão respiratória;
2. A associação de cetamina S(+) à anestesia com sevoflurano, em cães, não altera a frequência cardíaca e a pressão arterial de maneira clinicamente significativa;
3. A cetamina S(+) não influencia diretamente o status ácido-base do paciente.

7. REFERÊNCIAS

AIDA, H., MIZUNO, Y., HOBO, S., YOHIDA, K., FUJINAGA, T. Cardiovascular and pulmonary effects of sevoflurane anesthesia in horses. **Veterinary Surgery**, v.25, p.164-70, 1996.

ASPECT MEDICAL SYSTEMS. BIS – Sistema de monitorização BIS VIEW™, manual de utilização. 2007. Disponível em: <http://asrs.aspectmedical.com/Manuals/View/070-0105%201.01%20-%20BIS%20VIEW%20manual%20-%20Portuguese.pdf>. Acessado em 29 de julho de 2010.

BAYSAL, A., POLAT, T. B., YALCIN, Y., CELEBI, A. Can analysis of the bispectral index prove helpful when monitoring titration of doses of midazolam and ketamine for sedation during paediatric cardiac catheterization. **Cardiology in the Young**, v. 18, p. 51-57, 2008.

BENNETT, R. C., FANCY, S. P. J., WALSH, C. M., BROWN, A. J., TYLOR, P. M. Comparison of sevoflurane and isoflurane in dogs anaesthetised for clinical surgical or diagnostic procedures. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, p. 392-397, 2008.

BERGMAN, A. S. Ketamine: review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. **Anesthesia Progress**, v.46, p.10–20, 1999.

BERNARD, J. M., WOUTERS, P. F., DOURSOUT, M. F., FLORENCE, B., CHELLY, J. E., MERIN, R. G. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. **Anesthesiology**, v.72, n.4, p.659-62, 1990.

BRANSON, K. R., QUANDT, J. E., MARTINEZ, E. A., CARROLL, G. L., TRIM, C. M., DODAM, J. R., HARTSFIELD, S. M., MATTHEWS, N. S., MACKENTHUN, A., BELEAU,

M. H. A multisite case report on the clinical use of sevoflurane in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.37, p.420-432, 2001.

CAMPAGNOL, D., TEIXEIRA NETO, F. J., MONTEIRO, E. R., BEIER, S. L., AGUIR, A. J. A. Use of bispectral index to monitor depth of anesthesia in isoflurane-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 12, p. 1300-1307, 2007.

CHARLES, E. S., FALLON, W. F. Sevoflurane mask anesthesia for urgent tracheostomy in an uncooperative trauma patient with a difficult airway. **Canadian Journal Anesthesiology**, v.47, n.3, p.242-245, 2000.

CLARKE, K. W. Desflurane and Sevoflurane. **The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice: Clinical anesthesia**, v. 29, n. 3, 1999.

COOK, D. J., CARTON, E. G., HOUSMANS, P. R. Mechanism of the positive inotropic effect of ketamine in isolated ferret ventricular papillary muscle. **Anesthesiology**, v. 74, n. 5, p. 880-888, 1991.

COOK, D. J., HOUSMANS, P. R., RORIE, D. K. Effect of ketamine HCl on norepinephrine disposition in isolated ferret ventricular myocardium. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, n. 261(1), p. 101-107, 1992.

DAS, R. E. G. Role of ancillary variables in the design, analysis, and interpretation of animal experiments. **Institute of Laboratory Animal Research Journal**, Whashington D.C., v. 43, n. 4, p. 214–222, 2002.

DOI, M., IKEDA, K. Arway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparision of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 40, p. 122-126, 1993.

DUQUE, J. C. Avaliação da potência relativa da cetamina ou cetamina S(+) e dos efeitos em cães anestesiados com sevoflurano e submetidos a choque hemorrágico experimental. **Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária)** – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2005.

DUQUE, J. C., OLESKOVICZ, N., GUIRRO, E. C. B. P., VALADÃO, C. A. A., SOARES, V. E. Relative potency of ketamine and S(+)-ketamine in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, p. 344-348, 2008.

EBERT, T. J., HARKIN, C. P., MUZI, M. Cardiovascular responses to sevoflurane; a review. **Anesthesia and Analgesia**, v.81, n.6, p.11-22, 1995

ENGLAND, M. R. The Changes in Bispectral Index during a Hypovolemic Cardiac Arrest. **Anesthesiology**, v. 91, n. 6, p. 1947, 1999.

FARAONI, D., SALENGROS, J. C., ENGELMAN, E., ICKX, B., BARVAIS, L. Ketamine has no effect on bispectral index during stable propofol-remifentanil anesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 102, n. 3, p. 336-339, 2009.

FREYE, E., LATASCH, L., SCHMIDHAMMER, H., PORTOGHESE, P. Interaction of S-(+)-ketamine with opiate receptors. Effects on EEG, evoked potentials and respiration in awake dogs. **Der Anaesthesist**, v. 43, suppl. 2, p. 52-58, 1994.

FRIEDBERG, B. L. The effect of a dissociative dose of ketamine on the bispectral index (BIS) during propofol hypnosis. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 11, p. 4-7, 1999.

GALLOWAY, D. S., KO, J. C., REAUGH, H. F., MANDSAGER, R. E., PAYTON, M. E., INOUE, T., PORTILLO, E. Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 255, n. 5, p. 700-704, 2004.

GHARDE, P., CHAUHAN, S., KIRAN, U. Evaluation of efficacy of midazolam, ketamine, and their mixture as premedication and its relation with bispectral index in children with tetralogy of fallot undergoing intracardiac repair. **Annals of Cardiac Anesthesia**, v. 9, p. 25-30, 2006.

GLASS, P. S., BLOOM, M., KEARSE, L., ROSOW, C., SEBEL, P., MANBERG, P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. **Anesthesiology**. v. 86, p. 836-847, 1997.

GUERRERO, P. N. H. **Influência do monitoramento do índice bispectral na condução da anestesia em cães submetidos ao sevoflurano**. 2003. 65f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal, 2003.

GUERRERO, P. N. H., NUNES, N. Monitoramento do índice bispectral em cães. **Semina**, Londrina, v. 24, n.1, p.163-170, 2003.

GUIGNARD, B., COSTE, C., MENIGAUX, C., CHAUVIN, M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 45, p. 308-314, 2001.

GREENE, S. A., BENSON, G. J., TRANQUILLI, W .J., GRIMM, K. A. Bispectral index in dogs anesthetized with isoflurane: comparison with sevoflurane. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 29, n. 2, p. 97-112, 2002a.

GREENE, S. A., BENSON, G. J., TRANQUILLI, W .J., GRIMM, K. A. Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes. **Comparative Medicine**, v.52, n.5, p. 424-428, 2002b.

HANS, P., DEWANDRE, P. Y., BRICHANT, J. F., BONHOMME, V. Comparative effects of ketamine on bispectral index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94, n. 3, p. 336-340, 2005.

HASKINS, S. C. Monitoring the anesthetized patient. In: THURMON, J. C., TRANQUILLI, W. J., BENSON, G. J. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 4 ed., Oxford: Blackwell Publishing, 2007. p.533-560.

HASKINS, S. C., FARVER, T. B., PATZ, J. D. Ketamine in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 46, n. 9, p. 1855-1860, 1985.

HASKINS, S. C., PATZ, J. D. Ketamine in hypovolemic dogs. **Critical Care Medicine**, v. 18, n. 6, p. 625-629, 1990.

HELLYER, P. W., FREEMAN L., HUBBELL, J. A. E. Induction of anesthesia with diazepam-ketamine and midazolam-ketamine in greyhounds. **Veterinary Surgery**, v. 20, n. 2, p. 143-147, 1991.

HENKEL, G. Does Aging Influence Bispectral Index and 95% Spectral Edge Frequency? **Anesthesiology**, v. 92, n. 1, p. A5, 2000.

HIROTA, K., KUBOTA, T., ISHIHARA, H., MATSUKI, A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. **European Journal of Anaesthesiology**, n. 16, p. 779-783, 1999.

HOFMEISTER, E. H., BRAINARD, B. M., SAMS, L. M., ALLMAN, D. A., CRUSE, A. M. Evaluation of induction characteristics and hypnotic potency of isoflurane and sevoflurane in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 4, p. 451-456, 2008.

IDE, T., KOCHI, T., ISONO, S., MIZUGUCHI, T. Effect of sevoflurane on diaphragmatic contractility in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v.74, p.739-746, 1992.

IHMSEN, H., GEISSLINGER, G., SCHUTTLER, J. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(1S)-ketamine inhibits the elimination of S(2R)-ketamine. **Clinical and Pharmacology Therapeutics**, v. 70, p. 431–438, 2001.

ILKIW, J. E., PASCOE, P. J. Cardiovascular effects of propofol alone and in combination with ketamine for total intravenous anesthesia in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 7, p. 913-917, 2003.

JACOBSON, J. D., HATSFIELD, S. M. Cardiovascular effects of intravenous bolus administration and infusion of ketamine-midazolam in isoflurane-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 54, n. 10, p. 1715-1720, 1993.

JOHANSEN, J. W., SEBEL, P. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. **Anesthesiology**, v. 93, p. 1336–1344, 2000.

JOHNSON, R. A., STRILER, E., SAWYER, D. C., BRUNSON, D. B. Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.59, p.478-481, 1998.

JONNAVITHULA, N., KULKARNI, D. K., RAMACHANDRAN, G. Prolonged apnea with intramuscular ketamine: a case report. **Pediatric Anesthesia**, n. 18, p. 330-331, 2008.

KANELLOPOULOS, A., LENZ, G., MÜHLBAUER, B. Stereoselective differences in the vasorelaxing effects of S(1S) and R(1R) ketamine on rat. **Anesthesiology**, v. 88, n. 3, p. 718-724, 1998.

KAZAMA, T., IKEDA, K. Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. **Anesthesiology**, v. 68, n. 3, p. 435-437, 1988.

KIEMBAUM, P., HEUTER, T., PAVLAKOVIC, G., MICHEL, M. C., PETERS, J. S(+)-ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. **Anesthesiology**, v. 94, n. 2, p. 252-258, 2001.

KHORS, R., DURIEUX, M. E., Ketamine: Teaching an old drug new tricks. **Anesthesia and Analgesia**, v. 87, p. 1186-1193, 1998.

LARENZA, M. P., LANDONI, M. F., LEVIONNOIS, O. L., KNOBLOCH, M., KRONEN, P. W., THEURILLAT, R., SCHATZMANN, U., THORMANN, W. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after racemic ketamine or S-ketamine administration during isoflurane anaesthesia in Shetland ponies. **British Journal of Anesthesia**, v. 98, n. 2, p. 204-212, 2007.

LARENZA, M. P., RINGER, S. K., KUTTER, A. P. N., CONROT, A., THEURILLAT, R., KUMMER, M., THORMANN, W., BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. Evaluation of anesthesia recovery quality after low-dose racemic or S-ketamine infusions during anesthesia with isoflurane in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 6, p. 710-718, 2009.

LIU, J., SINGH, H., WHITE, P. F. Use of EEG bispectral analysis for assessing depth of sedation. **Anesthesiology**, v. 79, n. 3a, p. 445A, 1993.

LOPES, P. C. F., NUNES, N., PAULA, D. P., NISHIMORI, C. T., GUERRERO, P. N., CONCEIÇÃO, E. D. V. Bispectral index in dogs at three intravenous infusion rates of propofol. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 3, p. 228-231, 2008.

LOPEZ, L. A., HOFMEISTER, E. H., PAVEZ, J. C., BENJAMIN, M. B. Comparison of recovery from anesthesia with isoflurane, sevoflurane, or desflurane in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 11, p. 1339-1344, 2009.

MASAYASU, N., MICHIKO, H., HIROMICHI, I., SHUJI, Y., NORIYAKI, K., AKIYOSHI, N. Values of the bispectral index do not parallel the hemodynamic response to the rapid increase in isoflurane concentration. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 48, n. 10, p. 958-962, 2001.

MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária. Farmacologia e técnicas**. 4. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2003. 326p.

McCUNN, M., VANDERHEYDEN, B. A. Bispectral index during isoflurane administration in the intensive care unit during extracorporeal support. **Critical Care Medicine**, v. 27, n. 12, p. A132, 1999.

MOK, M. S., WU, C. C., HAN, S. R. EEG bispectral index monitoring of midazolam-ketamine anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, p. S224, 2000.

MORIMOTO, Y., MATSUMOTO, A., KOIZUMI, Y., GOHARA, T., SAKABE, T., HAGIHARA, S. Changes in the bispectral index during intraabdominal irrigation in patients anesthetized with nitrous oxide and sevoflurane. **Anesthesia and Analgesia**, v. 100, p. 1370-1374, 2005.

MORIOKA, N., OZAKI, M., MATSUKAWA, T., SESSLER, D. I., ATARASHI, K., SUZUKI, H. Ketamine causes a paradoxical increase in the bispectral index. **Anesthesiology**, v. 87, suppl. 3, p. A502, 1997.

MUIR III, W. W., HUBBELL, J. A. E. Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 49, n. 4, p. 530-534, 1988.

MUIR III, W. W., HUBBELL, J. A. E., SKARDA, R. T., BEDNARSKI, R. M. **Manual de Anestesia Veterinária**. 3 ed., ARTMED:Porto Alegre – RS. 2001. 432p.

MUTOH, T., KANAMARU, A., TSUBONE, H., NISHIMURA, R., SASAKI, N. Respiratory reflexes in response to upper-airway administration of sevoflurane and isoflurane in anesthetized, spontaneously breathing dogs. **Veterinary Surgery**, v. 30, n. 1, p. 87-96, 2001.

MUTOH, T., NISHIMURA, R., KIM, H., MATSUNAGA, S., *et al.* Rapid inhalation induction of anesthesia by halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane and their cardiopulmonary effects in dogs. **Journal Veterinary Medical Science**, v.57, n.6, p.1007-1013, 1995.

NAVARRO, R., WEISKOPF, R. B., MOORE, M. A., LOCKHART, S., EGER, E. I. 2nd, KOBLIN, D., LU, G., WILSON, C. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. **Anesthesiology**, v.80, p.545-9, 1994.

NUNES, N., REZENDE, M. L., DOS SANTOS, P. S. P., WANG, L. Sevoflurano e desflurano sobre o ritmo cardíaco de cães tratados com infusão contínua de doses crescentes de adrenalina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.1, p-125-130, 2004.

O'KEEFFE, N. J., HEALY, T. E. J. The role of new anesthetic agents. **Pharmacology & Therapeutics**, v.84, n.3, p.233-248, 1999.

OKLU, E., BULUCTU, F. S., YALCIN, Y., OZBEK, E., CAKALI, E., BAYINDIR, M. D. Which anesthetic agent alters the hemodynamic status during pediatric catheterization?

comparison of propofol versus ketamine. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, n. 6, p. 686-690, 2003.

OLIVA, V. N. L. S. Anestesia Inalatória. In: FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 1ed. São Paulo: Editora Roca, 2002. p.174-184.

OMOIGUI, S. **Manual de Drogas Usadas em Anestesia**. 2.ed. São Paulo: Livraria Santos, 1998. 566p.

PADDLEFORD, R. R. Drogas Anestésicas. In: PADDLEFORD, R. R. **Manual de anestesia em pequenos animais**. 2.ed. São Paulo: Roca, 2001, p.37-88

PAGEL, P. S., KAMPINE, J. P., SCHMELLING, W. T., WARLTIER, D. C., Ketamine depresses myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs with autonomic nervous system blockade. **Anesthesiology**, v. 76, n. 4, p. 564-572, 1992.

PARK, K. W. Cardiovascular effects of inhalational anesthetics. **International Anesthesia Clinics**, v. 40, n. 1, p. 1-14, 2002.

PATEL, S. S., GOA, K. L. Sevoflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. **Drugs**, v.51, p.658-700, 1996.

PLAUD, B., BILLARD, V., DEBAENE, B. BIS predict inadequate level of anesthesia during sevoflurane administration. **Anesthesiology**. v. 87, p. A326, 1997.

POLIS, I., GASTHUSYS, F., LAESENS, H., VAN HAM, L., DE RICK, A. The influence of ventilation mode on cardiopulmonary parameters in sevoflurane anaesthetized dogs.

Journal Veterinary Medical Physiology Pathology Clinic Medicine, v.48, n.10, 0.619-630, 2001.

POTTIE, R. G., DART, C. M., PERKINS, N. R. Speed of induction of anaesthesia in dogs administered halothane, isoflurane, sevoflurane or propofol in a clinical setting. **Australian Veterinary Journal**, v. 86, n. 1 e 2, p. 26-31, 2008.

PYPENDOP, B., ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, norketamine, after intravenous administration of a bolus of ketamine to isoflurane anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 12, p. 2034-2038, 2005.

PYPENDOP, B., SOLANO, A., BOSCAN, P., ILKIW, J. E. Characteristics of the relationship between plasma ketamine concentration and its effect on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 209-212, 2007

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

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

ROSE´N, I., HA´GERDAL, M. Electroencephalographic study of children during ketamine anesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 20, p. 32-39, 1976.

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

SAKAI, T., SINGH, H., MI, W. D., KUDO, T., MATSUKI, A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.43, n.2, p. 212-216, 1999.

SALT, P. J., BARNES, P. K., BESWICK, F. J. Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart. **British Journal of Anesthesia**, v. 51, n. 9, p. 835-838, 1979.

SARRAU, S., JOURDAN, J., DUPUIS-SOYRIS, F., VERWAERDE, P. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. **Journal of Small Animal Practice**, v. 48, p. 670-678, 2007.

SEBEL, P. S., LANG, E., RAMPIL, I. J., WHITE, P. F., CORK, R., JOPLING, M., SMITH, N. T., GLASS, P. S., MANBERG, P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. **Anesthesia and Analgesia**, v. 84, p. 891-899, 1997.

SILVA, F. C., HATSCHBACH, E., CARVALHO, Y. K., MINTO, B. W., MASSONE, F., NASCIMENTO JUNIOR, P. Hemodynamics and bispectral index (BIS) of dogs anesthetized with midazolam and ketamine associated with medetomidine or dexmedetomidine and submitted to ovariohysterectomy. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 25, n. 2, p. 181-189, 2010.

SONG, D., JOSHI, G. P., WHITE, P. F. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. **Anesthesiology**, v. 87, n. 4, p. 842-848, 1997.

STEFFEY, E. P., MAMA, K. R. Inhalation anesthetics. In: THURMON, J. C., TRANQUILLI, W. J., BENSON, G. J. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. p. 355-393.

TACKE, S., XIONG, H. J., SCHIMKE, E. Sevoflurane as an inhalation agent in dogs comparison with halothane and isoflurane. **Tierärztliche praxis ausgabe**, v.26, n.6, p.369-377, 1998.

TAKKALLAPALI, R., MEHTA, M., DELIMA, L., PATEL, A., MAY, W., EICHHORN, J. Bispectral index: can it predict arousal from noxious stimuli during GA (abstract). **Anesthesia and Analgesia**, v. 88, n. 2, suppl. 1, p. 424, 1999.

TODD, M. M. EEG's, EEG processing, and the bispectral index. **Anesthesiology**. v. 89, p. 815-817, 1998.

VEREECKE, H. E. M., STRUYS, M. M. R. F., MORTIER, E. P. A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anesthesia. **Anesthesia**, v. 58, p. 957-961, 2003.

WAGNER, A. E., WALTON, J. A., HELLYER, P. W., GAYNOR, J. S., MAMA, K. R. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 1, p. 72-75, 2002.

WALLIN, R. F., REGAN, B. M., NAPOLI M. D., STERN I. J. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. **Anesthesia and Analgesia**, v. 54, n. 6, p. 758-766, 1975.

WHITE, P. F., HAM, J. WAY, W. TREVOR, A. J. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. **Anesthesiology**. v. 52, p. 231-239, 1980.

WHITE, P. F., WAY, W. TREVOR, A. J. Ketamine – Its pharmacology and therapeutic uses. **Anesthesiology**, v. 56, n. 2., p. 119-136, 1982.

WILSON, J., DOHERTY, T. J., EGGER, C. M., FIDLER, A., COX, S., ROHRBACH, R. Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 4, p. 289-296, 2008.

WONG, D. H. W., JENKINS, L. C. An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system. **Canadian Anaesthetists Society Journal**, v. 21, n. 1, p. 57-67, 1974.

WU, C. C., MOK, M. S., LIN, C. S., NAH, S. R. EEG-bispectral index changes with ketamine versus thiamylal induction of anesthesia. **Acta Anaesthesiologica Sinica**. v. 39, n. 1, p. 11-15, 2001.

YAZBEK, K. V. B. Hipotermia. In: FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: ROCA. 2002. p. 373-378.

YOUNG, C. J., APFELBAUM, J. L. International anesthetics: desflurane and sevoflurane. **Journal of Clinical Anesthesia**, v.7, n.7, p.564-577, 1995

ZAUSIG, Y. A., BUSSE, H., LUNZ, D., SINNER, B., ZINK, W., GRAF, B. M. Cardiac effects of induction agents in the septic rat heart. **Critical Care**, v.13, n.5, R144. Epub 2009.