

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

**ANESTESIA DE SUÍNOS COM AZAPERONA, MIDAZOLAM E
PROPOFOL EM ASSOCIAÇÃO COM TRAMADOL OU NÃO**

Paulo Sérgio Marqueti

Médico Veterinário

JABOTICABAL - SÃO PAULO - BRASIL
2008

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

**ANESTESIA DE SUÍNOS COM AZAPERONA, MIDAZOLAM E
PROPOFOL EM ASSOCIAÇÃO COM TRAMADOL OU NÃO**

Paulo Sérgio Marqueti

Orientador: Prof. Dr. José Antônio Marques

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do Título de Mestre em Cirurgia Veterinária - Área de Concentração em Cirurgia Veterinária.

JABOTICABAL - SÃO PAULO - BRASIL
Dezembro de 2008

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

PAULO SÉRGIO MARQUETI - Nascido em 11 de maio de 1973, em Jaborandi - SP, é Médico Veterinário formado pela Faculdade de Ciências Agrárias da Universidade de Marília - UNIMAR, em dezembro de 1998. Foi estagiário bolsista no Setor de Bovinocultura de Leite de janeiro a dezembro de 1998, na mesma instituição. Atua como médico veterinário autônomo e na prestação de serviços. Em fevereiro de 2004 ingressou como professor na Escola Técnica Agropecuária Municipal São Francisco de Assis no município de Colina - SP, efetivando-se em fevereiro de 2008. Ingressou, em março de 2006, no Programa de Pós-graduação, Mestrado em Cirurgia Veterinária, Área de Concentração em Cirurgia Veterinária, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, Câmpus de Jaboticabal.

EPÍGRAFE

“Não importa onde você parou, em que momento da vida você cansou, o que importa é que sempre é possível recomeçar. Recomeçar é dar uma nova chance a si mesmo. É renovar as esperanças e na vida o mais importante: acreditar em você.”

Carlos Drumond de Andrade

DEDICATÓRIA

A Deus...

Ser supremo e criador do universo. Fonte de vida, sabedoria, inteligência, fortaleza e inspiração. Luz que me guia e me sustenta em todos os momentos. Agradeço pela minha vida, pelos meus dons e por tudo de bom que o Senhor tem me dado. Obrigado por mais esta conquista.

Aos meus Pais Dalva Sadoco Marqueti e Antônio Marqueti

Por me criarem num lar cheio de amor e carinho, com exemplos de trabalho, honestidade, dedicação e princípios, tão importantes na minha formação. Sou eternamente grato pelo apoio e incentivo nos momentos difíceis, e por compartilharem comigo as vitórias e os momentos felizes. Muito obrigado.

Ao meu irmão Antônio Carlos Marqueti

Por sempre estar ao meu lado e acreditar na minha capacidade, mesmo nos momentos mais difíceis. Você é exemplo de filho, de irmão, de pai e de profissionalismo, pela sua forma de encarar a vida e superar os obstáculos. Suas atitudes de companheirismo, força e motivação, me ajudaram muito a evoluir. Você é um vencedor. Muito obrigado.

Aos meus sobrinhos Laíssa Helena Marqueti e Rafael Carlos Marqueti

Pela alegria, dinamismo e amor que vocês trouxeram para nossa família. Amo vocês.

OFERECIMENTO

Aos meus amigos Alessandro Rodrigues de Carvalho Martins, Camila de Castro Neves, Daniele Amaro Pereira, Márcia Maria Sanches, que de uma forma ímpar e especial, sempre estiveram do meu lado me apoiando e acreditando em minha capacidade, mesmo nos momentos mais difíceis. Muito obrigado pela amizade sincera, pelo companheirismo e pelos ensinamentos que muito me ajudaram e continuam me ajudando, a evoluir cada vez mais.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. José Antônio Marques por contribuir com o meu crescimento e evolução. Foi orientador, professor, pai e amigo. Obrigado pela paciência, por toda a ajuda e por sempre acreditar em mim e na minha capacidade, mesmo nos momentos mais difíceis.

Aos Professores Doutores Newton Nunes e Júlio Carlos Canola, membros da Banca do Exame Geral de Qualificação, os meus agradecimentos pelas correções e colaboração para a melhoria deste trabalho.

Aos Professores Doutores Jorge Luiz Oliveira Costa e Carlos Augusto Araújo Valadão, membros da Banca Examinadora de Defesa da Dissertação, meu muito obrigado pelas colaborações e correções finais.

À Prof. Dr^a. Maria Cristina Thomaz, responsável pelo Setor de Suinocultura e atual vice-diretora do Câmpus da Unesp de Jaboticabal, que gentilmente cedeu às instalações onde ficaram alojados os animais durante todo o experimento.

Aos funcionários do Setor de Suinocultura José Antonio Segecic e Wilson Antonio de Moraes, pela ajuda, comprometimento, convívio e amizade durante a realização deste trabalho.

A toda a equipe que trabalhou durante a realização do experimento, os amigos Alessandro Rodrigues de Carvalho Martins, André Luis Corrêa, Caio José Xavier Abimussi, Daniele Amaro Pereira, Jerusa Palauro Spasiani, que colaboraram na realização do experimento, sem os quais seria impossível a realização deste trabalho. Obrigado pelo companheirismo, amizade.

Aos funcionários do Hospital Veterinário Carlos Roberto Januário (Carlão), Laerte Santana, Edson Giangrecco, Arildo Pereira dos Santos, Marco Antonio Rogério, Roberto Aparecido Pereira (Beto), Lauro César Alves, Maria Rosa Aplatí Santucci, Rosana Abramo Vilella, José Raimundo dos Santos, Roberto Bertanha, Arnildo César de Faria, José Eduardo Miguel, pela ajuda, amizade e companheirismo, durante a realização deste trabalho.

Aos funcionários da Farmácia do Hospital Veterinário, Flávia Regina de Souza Soldi e Aloísio Miranda Castro, pela ajuda, paciência, amizade e confiança em nosso trabalho.

Aos funcionários da Biblioteca, Adriana Cristina Damato, Claudemir Antonio Soares, Fábio Assis Pinho, Mabel Aparecida Mastro Custódio, Marta Delmino de Andrade, Neli Silira Pereira Saccani, Tiêko Takamiya Sugahara, tão competentes e atenciosos às nossas solicitações, sempre com palavras amigas de estímulo e encorajamento. Muito obrigado.

À Chefe da Enfermaria do Hospital Veterinário, Márcia Martucci Simoni, pelo apoio e boa vontade em contribuir com a realização deste trabalho.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Veterinário, na pessoa do Eugênio de Campos Filho, pela boa vontade, atenção e conhecimentos transmitidos.

Aos funcionários do Setor de Esterilização do Hospital Veterinário, José Carlos Buzoli Isaias Pereira, pela amizade, cooperação e profissionalismo.

Aos funcionários do Laboratório de Pesquisa de Clínica e Cirurgia Veterinária do Hospital Veterinário, Renata Lemos N. Jorge, Cláudia S. Nogueira, Paulo César da Silva e Ana Teresa E. Marques, pela atenção, paciência, ensinamentos, confiança e amizade durante a realização deste trabalho.

Aos funcionários do Laboratório de Anatomia, Iara e Cobrinha, pela ajuda, profissionalismo e amizade.

Aos Amigos da pós-graduação, Leonardo Augusto F. Pascoal, Márcia Cristina Alves Teixeira, Larissa, Beto, Gustavo, André, Paulo, Rodrigo, João, Daniel, Carol, Luís, Camila, Tati, pela amizade e companheirismo.

Ao funcionário do Setor de Ovinocultura João Luís Guariz, pela amizade e colaboração.

Aos funcionários do Setor de Bovinocultura de Corte na pessoa do Ademir Valentin Servidone, pela amizade e cooperação na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gener Tadeu Pereira do Departamento de Ciências Exatas da FCAV/UNESP, Câmpus de Jaboticabal-SP, pelos ensinamentos, atenção e paciência durante a análise estatística dos dados experimentais, e às secretárias Shirley, Juliana e Zezé, pelo carinho e amizade.

À Isilda Alves de Oliveira (xérox) e funcionários Michele e Anderson, pelo profissionalismo, convívio, amizade e atenção.

À direção, coordenação, docentes, funcionários e alunos da Escola Técnica Agropecuária Municipal São Francisco de Assis de Colina - SP, pelo apoio e cooperação durante todo o período da realização deste trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Pós-graduação pela simpatia, boa vontade e atenção ao tratar dos assuntos de nossos interesses. Muito obrigado.

Ao CNPQ pelo apoio financeiro.

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	xiii
RESUMO.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
I INTRODUÇÃO.....	1
II REVISÃO DE LITERATURA.....	5
1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	5
2 AZAPERONA.....	6
3 MIDAZOLAM.....	9
4 PROPOFOL.....	12
5 TRAMADOL.....	16
III MATERIAL E MÉTODOS.....	20
1 ANIMAIS.....	20
2 PROTOCOLOS ANESTÉSICOS.....	20
3 MOMENTOS EXPERIMENTAIS.....	21
4 PARÂMETROS AVALIADOS.....	22
5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL E PROCEDIMENTOS.....	22
6 CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS.....	25
6.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC).....	25
6.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (f).....	25
6.3 TEMPERATURA RETAL (TR).....	26
6.4 SEDAÇÃO.....	26
6.5 INTUBAÇÃO.....	26
6.6 ANALGESIA.....	26
6.7 PRESSÕES ARTERIAIS SISTÓLICA (PAS), DIASTÓLICA (PAD) E MÉDIA (PAM).....	27
6.8 SATURAÇÃO DE OXIHEMOGLOBINA (SpO_2).....	27
6.9 REFLEXOS PROTETORES.....	27
6.10 DOSAGEM DE CORTISOL.....	28

6.11 RECUPERAÇÃO.....	28
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
IV RESULTADOS.....	30
1 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC).....	30
2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (f).....	32
3 TEMPERATURA RETAL (TR).....	35
4 SEDAÇÃO.....	39
5 INTUBAÇÃO.....	39
6 ANALGESIA.....	40
7 PRESSÕES ARTERIAIS.....	40
7.1 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS).....	40
7.2 PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD).....	42
7.3 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM).....	44
8 SATURAÇÃO DE OXIHEMOGLOBINA (SpO_2).....	47
9 REFLEXOS PROTETORES.....	48
9.1 REFLEXO OCULAR (RO).....	48
9.2 REFLEXO PALPEBRAL (RP).....	50
9.3 REFLEXO ANAL (RA).....	52
10 DOSAGEM DE CORTISOL (DC).....	53
11 RECUPERAÇÃO.....	55
11.1 TEMPO DE EXTUBAÇÃO (TE).....	56
11.2 TEMPO PARA POSIÇÃO ESTERNAL (TPE).....	56
11.3 TEMPO PARA POSIÇÃO QUADRUPEDAL (TPQ).....	57
12 COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS GRUPOS ANTES E APÓS O ESTÍMULO	
DOLOROSO.....	59
12.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC).....	59
12.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (f).....	60
12.3 TEMPERATURA RETAL (TR).....	62
12.4 PRESSÕES ARTERIAIS.....	62
12.5 SATURAÇÃO DE OXIHEMOGLOBINA (SpO_2).....	63
12.6 REFLEXOS PROTETORES.....	63
V DISCUSSÃO.....	66
VI CONCLUSÕES.....	80

VII REFERÊNCIAS.....	81
----------------------	----

ABREVIATURAS

G1 - Grupo 1

G2 - Grupo 2,

P1 - Protocolo anestésico 1 (azaperona, midazolam, propofol)

P2 - Protocolo anestésico 2 (azaperona, midazolam, propofol, tramadol)

FC - Frequência Cardíaca

f - Frequência Respiratória

TR - Temperatura Retal

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAM - Pressão Arterial Média

SpO₂ - Saturação de Oxihemoglobina

MPA - Medicação Pré-anestésica

MB - Momento Basal

MB+15 - Momento Basal mais 15 minutos

M0 - Momento zero

M1 - Momento um

M2 - Momento dois

M3 - Momento três

M4 - Momento quatro

M5 - Momento cinco

A - Analgesia

DC - Dosagem de Cortisol

RO - Reflexo Ocular

C - Centralizado

R - Rotacionado

RP - Reflexo Palpebral

RA - Reflexo Anal

TE - Tempo de Extubação

TDE - Tempo para Decúbito Estral

TPQ - Tempo para Posição Quadrupedal

IM – Intramuscular

IV - Intravenosa

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01 -** Médias da frequência cardíaca (FC) observada em suínos, nos momentos MB e MB+15. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 30
- Figura 02 -** Médias da frequência respiratória (f) observada em suínos, nos momentos MB e MB+15. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 32
- Figura 03 -** Média geral de frequência respiratória (f) observada nos momentos de M1 a M5, antes do estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 34
- Figura 04 -** Média geral de frequência respiratória (f), observada nos momentos de M1 a M5, após o estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 34
- Figura 05 -** Média de temperatura retal TR observada em suínos, nos momentos MB e MB+15 minutos. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 35

- Figura 06 -** Médias de temperatura retal TR, observada nos momentos de M1 a M5, aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos dos grupos G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula e de mesma letra minúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos e momentos, respectivamente pelo Teste de Tukey..... 37
- Figura 06 -** Médias de temperatura retal TR, observada nos momentos de M1 a M5, aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos dos grupos G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula e de mesma letra minúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos e momentos, respectivamente pelo Teste de Tukey..... 37
- Figura 07 -** Médias de temperatura retal TR, observada nos momentos de M1 a M5, aferida após o estímulo doloroso nos suínos dos grupos G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula e de mesma letra minúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos e momentos, respectivamente pelo Teste de Tukey..... 38
- Figura 08 -** Frequências observadas dos escores para sedação nos suínos dos grupos G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher..... 39

- Figura 09** - Freqüências observadas dos escores para intubação nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Freqüências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher..... 40
- Figura 10** - Médias da pressão arterial sistólica (PAS), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 41
- Figura 11** - Médias de pressão arterial sistólica (PAS), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas após o estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 41
- Figura 12** - Médias de pressão arterial diastólica (PAD), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 42
- Figura 13** - Médias de pressão arterial diastólica (PAD), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas após o estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 43

- Figura 14 -** Médias de pressão arterial diastólica (PAD) observada antes do estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 43
- Figura 15 -** Médias de pressão arterial diastólica (PAD) observada após o estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 44
- Figura 16 -** Médias de pressão arterial média (PAM) observadas antes do estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 45
- Figura 17 -** Médias de pressão arterial média (PAM) observadas após o estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 45
- Figura 18 -** Médias de pressão arterial média (PAM), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 46
- Figura 19 -** Médias de pressão arterial média (PAM), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas após o estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 46

- Figura 20** - Médias de saturação da oxihemoglobina (SpO_2), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 47
- Figura 21** - Médias gerais de saturação da oxihemoglobina (SpO_2), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas após o estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 48
- Figura 22** - Frequências dos escores, centralizado (C) e rotacionado (R), observadas para o reflexo ocular (RO), antes do estímulo doloroso, durante os momentos de M1 a M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher..... 49
- Figura 23** - Frequências dos escores, centralizado (C) e rotacionado (R), observadas para o reflexo ocular (RO), após o estímulo doloroso, durante os momentos de M1 a M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher..... 50

- Figura 24** - Freqüências dos escores observados para o reflexo palpebral (RP), antes do estímulo doloroso, durante os momentos de M1 a M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Freqüências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher..... 51
- Figura 25** - Freqüências dos escores observados para o reflexo palpebral (RP), após o estímulo doloroso, nos momentos de M1 a M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Freqüências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher..... 51
- Figura 26** - Freqüências dos escores observados para o reflexo anal (RA), antes do estímulo doloroso, nos momentos de M1 a M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Freqüências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher..... 52
- Figura 27** - Freqüências dos escores observados para o reflexo anal (RA), após o estímulo doloroso, nos momentos de M1 a M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Freqüências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher..... 53
- Figura 28** - Médias gerais da dosagem de cortisol (DC), observadas nos momentos M0, M1, M3 e M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey..... 54

Figura 29 - Médias observadas para o tempo de extubação dos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0.05$) pelo teste de Tukey.....	56
Figura 30 - Médias observadas do tempo para decúbito esternal (TDE), nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.....	57
Figura 31 - Médias observadas do tempo para posição quadrupedal (TPQ), nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo teste de Tukey.....	58
Figura 32 - Frequência cardíaca (FC) observada no G1 antes e após o estímulo doloroso.....	60
Figura 33 - Frequência respiratória (f) observada no G1 antes e após o estímulo doloroso.....	61
Figura 34 - Frequência respiratória (f) observada no G2 antes e após o estímulo doloroso.....	61
Figura 35 - Temperatura retal (TR) observada no G2 antes e após o estímulo doloroso.....	62
Figura 36 - Saturação de oxihemoglobina (SpO_2) observada no G1 antes e após o estímulo doloroso.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Resumo da análise de variância para frequência cardíaca (FC), considerando os efeitos de grupo (G1 e G2) e momento (MB e MB+15), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam.....	31
Tabela 02 -	Resumo da análise de variância para frequência respiratória (<i>f</i>), considerando os efeitos de grupo (G1 e G2) e momento (MB e MB+15), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam.....	33
Tabela 03 -	Resumo da análise de variância para temperatura retal (TR), considerando os efeitos de grupo (G1 e G2) e momento (MB e MB+15), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam.....	36
Tabela 04 -	Desdobramento da interação entre grupo e momento da variável temperatura retal (TR), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2), antes do estímulo doloroso.....	37
Tabela 05 -	Desdobramento da interação entre grupo e momento da variável temperatura retal (TR), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2), após o estímulo doloroso.....	38
Tabela 06 -	Resumo da análise de variância para dosagem de cortisol considerando os efeitos de grupo (G) e momento (M) em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2).....	55

Tabela 07 -	Resumo da análise de variância para tempo de extubação (TE), tempo para decúbito esternal (TDE) e tempo para posição quadrupedal (TPQ), considerando os efeitos de grupo (G) em suínos pré-tratados com a associação azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2).....	59
Tabela 08 -	Resumo da análise de variância frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (<i>f</i>), temperatura retal (TR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e saturação de oxihemoglobina (SpO ₂) considerando efeitos de grupo (G) e momento (M) em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2), antes do estímulo doloroso.....	64
Tabela 09 -	Resumo da análise de variância para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (<i>f</i>) e temperatura retal (TR), pressão Resumo da análise de variância para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (<i>f</i>) e temperatura retal (TR), pressão considerando os efeitos de grupo (G) e momento (M) em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2), após o estímulo doloroso.....	65

ANESTESIA DE SUÍNOS COM AZAPERONA, MIDAZOLAM E PROPOFOL EM ASSOCIAÇÃO COM TRAMADOL OU NÃO

RESUMO – Foram utilizados 20 suínos machos ou fêmeas, distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais, grupo 1 (G1) e grupo 2 (G2). Empregou-se como medicação pré-anestésica (MPA) azaperona 1,0 mg/kg e midazolam 0,2 mg/kg, administrados por via intramuscular, nos animais de ambos os grupos. Decorridos 15 minutos da aplicação da MPA, aos animais dos grupos 1 e 2, procedeu-se a indução anestésica com propofol na dose de 4,0 mg/kg, via intravenosa, mantendo-se por infusão contínua, por via intravenosa, propofol na dose de 0,4 mg/kg/minuto, durante uma hora. Aos animais do G2, administrou-se um “bolus” de tramadol na dose de 4,0 mg/kg, por via intravenosa, logo após a indução anestésica com propofol. Avaliaram-se as frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal, sedação, intubação orotraqueal, analgesia, pressões arteriais (sistólica, diastólica e média), saturação da oxihemoglobina, reflexos protetores, dosagem de cortisol e recuperação (tempo de extubação, tempo para decúbito esternal, tempo para posição quadrupedal), entre os grupos, dentro de cada momento. As frequências cardíaca e respiratória e a dosagem de cortisol apresentaram diferenças significativas ($P < 0,05$) entre os momentos. A temperatura retal apresentou efeito significativo ($P < 0,05$) da interação entre grupo e momento. As pressões arteriais (sistólica, diastólica e média) apresentaram diferenças significativas ($P < 0,05$) entre grupos e momentos. Os reflexos protetores (ocular, palpebral e anal), apresentaram diferenças significativas ($P \leq 0,05$) entre os grupos, assim como o tempo de extubação, um dos parâmetros de recuperação. Sedação, intubação orotraqueal, analgesia, saturação de oxihemoglobina, tempo para decúbito esternal e tempo para posição quadrupedal não apresentaram diferenças significativas ($P > 0,05$) entre os grupos e nem entre momentos. Concluiu-se que a associação azaperona/midazolam e ou tramadol são seguros e podem ser empregados em suínos jovens, como medicação pré-anestésica, para anestesia geral com infusão contínua intravenosa de propofol.

Palavras-Chave: azaperona, infusão contínua, midazolam, propofol, suínos, tramadol

ANESTHESIA OF SWINES WITH AZAPERONE, MIDAZOLAM AND PROPOFOL IN ASSOCIATION WITH TRAMADOL OR NO

ABSTRACT - Twenty swines were used, among males or females, both duly spreaded over randomly performed, in two experimental groups: group 1 (G1) and group 2 (G2). The pre-anesthetic medication made up of an association of azaperone 1,0 mg/kg and midazolam 0,2 mg/kg, together IM, was common to both groups. After 15 minutes of the application of the pre-anesthetic medication, to the animals of the groups 1 and 2, the anesthetic induction with propofol was proceeded on the basis of 4,0 mg/kg, intravenous via, keeping a the a continuous intravenous infusion with the same drug, on the basis of 0,4 mg/kg/min, during the period of an hour. The G2 animals, it was administered a “bolus” of tramadol on the basis of 4,0 mg/kg, intravenous via, shortly after the anesthetic induction with propofol. It was assessed both cardiac and respiratory frequencies, rectal temperature, sedation, orotraqueal induction, analgesia, arterial pressures (systolic, diastolic and average), oxihemoglobine saturation, protective reflexes, cortisol dosage and recovery (extubation time, time for esternal decubitus and time for a four-footed standing), among the groups, within each moment. Both cardiac and respiratory frequencies besides the cortisol dosage showed significative differences ($P < 0,05$) among the moments. The rectal temperature showed significative effect ($P < 0,05$) in the interaction among groups and moments. The arterial pressures (systolic, diastolic and average) showed substantial differences ($P < 0,05$) among groups and moments. The protective reflexes (ocular, eye-lids and rectal), showed substantial differences ($P \leq 0,05$) among the groups, as well the time of extubation, one of the parameters of recovery. Sedation, orotraqueal intubation, analgesia, oxihemoglobine saturation, time for esternal decubitus and time for four-footed standing, did not present significative differences ($P > 0,05$) among groups and nor among moments. It was concluded that the association of azaperone/midazolam and or tramadol are safe and can be applied among young swines, as pre-anesthetic medication, for anesthetic general with intravenous continuous with the propofol.

Key-Words: azaperone, continuous infusion, midazolam, propofol, swine, tramadol

I INTRODUÇÃO

A dor e seus efeitos tem sido objeto de estudo pelos pesquisadores na definição de protocolos anestésicos e analgésicos adequados, visando proporcionar maior conforto e bem estar dos indivíduos, tanto no trans-operatório quanto no pós-operatório.

A dor é definida como percepção sensorial, emocional, central e consciente decorrente de trauma tissular, provocando a ativação de sistemas nociceptivos, e segundo THURMON et al. (1996) e PADDLEFORD (2001), a nocicepção é a resposta neural provocada por estímulo nocivo, ou seja, esta sensação dolorosa, ou percepção, consiste em resposta protetora do organismo frente à injúria, decorrente do evento traumático, cirúrgico ou infeccioso.

A capacidade de perceber a dor pode ser o mecanismo de sobrevivência, como também causar um sofrimento insuportável, com conseqüências desastrosas para o paciente, dentre estas se destacam a diminuição da ingestão de alimentos, alterações na função respiratória, distúrbios cardiovasculares, alterações comportamentais como automutilação, hipersensibilização central e dor crônica (LOESER & MELZACK, 1999 e MILLAN, 1999).

Estes mecanismos são descritos por NATALINI (2007), como protetores das funções naturais, portanto, a ativação do sistema nervoso simpático está envolvida nas reações de fuga ou retirada diante do trauma, assim como desenvolve papel nas reações locais de aumento de fluxo sanguíneo e permeabilidade capilar com conseqüente processo inflamatório, ocorrendo inicialmente, participação dos neurônios do corno dorsal da medula, por ativação dos receptores do tipo N-metil-D-aspartato que mediam a propagação dos impulsos aferentes, ocasionando aumento do influxo neuronal de cálcio e produzindo disparo neuronal para tratos superiores.

MACPHERSON (2000) e THOMSEN et al. (2001) relatam que quando não ocorre o bloqueio da sensibilização periférica, nas terminações nervosas ou nociceptores, grande quantidade de estímulo segue para o sistema nervoso central através de fibras do tipo C e A-delta, especializadas na condução do estímulo nociceptivo. Pode ocorrer também a participação das fibras A-beta, que são aquelas

que conduzem as sensações de tato e pressão, desenvolvendo-se a chamada sensibilização central na medula espinal e nas regiões supra-espinais.

FISBAIN et al. (1992) e HADDOX & JORANSON (1997), definiram que a sensibilização central é um processo mórbido causado pela hiperalgesia, a qual consiste em aumento nas respostas dolorosas provocadas pela estimulação continuada. Portanto, o emprego de técnicas analgésicas apropriadas diminui a ansiedade, o estresse, respostas neuroendócrinas e produz um estado de conforto mais apropriado ao animal, o que reflete em tempo de recuperação mais rápido.

Os protocolos analgésicos mais apropriados são, em geral, aqueles que envolvem mais de um fármaco analgésico atuando em níveis diferentes do sistema nervoso central e periférico (CODD & SHANK, 1995 e OXENHAM & FARRER, 1998). Nesse sentido, pesquisadores da área da anestesiologia têm avaliado o efeito de vários fármacos, utilizando-se de inúmeros modelos animais na experimentação científica, entretanto, as diferenças entre os modelos experimentais em relação aos seres humanos têm sido questionadas.

Devido às similaridades observadas entre suínos e os seres humanos, esta espécie animal é considerada de relevância, conforme observado nos trabalhos de SCHUMAN et al. (1994), WERTZ & WAGNERT (1995) e PULZ et al. (2006), nos quais relatam que a espécie suína é fisiologicamente mais semelhante aos seres humanos, em relação às outras espécies, especialmente quanto ao sistema cardiopulmonar, pele e trato gastrintestinais. Além disso, tamanho, estrutura, órgãos internos, padrões alimentares, hábitos dietéticos, enzimas gástricas, sistemas endócrino e parácrino, também foram destacados, como semelhantes, nos trabalhos de HALL & CLARKE (1990), THURMON et al. (1996), LUKASIK & GILLIES (2003) e MARQUETI (2003).

CLUTTON et al. (1997) e MARIANO (2003) relataram que a espécie suína permite coletas freqüentes de amostras e o fato da fêmea adulta produzir em média 10 filhotes por parição, facilita a experimentação científica entre animais de uma mesma cria, reduzindo assim, a variabilidade genética.

Por outro lado, os suínos também apresentam desvantagens que devem ser levadas em consideração, como o fato de se estressarem facilmente, algumas raças

serem portadoras do gene da Síndrome da Hipertermia Maligna, o qual aumenta a sensibilidade, dos animais, ao halotano e outros agentes anestésicos inalatórios, induzem as arritmias cardíacas assim como a xilazina, a qual tem efeito arritmico sobre o miocárdio, sendo recomendado o monitoramento por eletrocardiograma (ECG) durante a anestesia, bem como a monitoração da pressão sangüínea e gases sangüíneos, nos procedimentos invasivos envolvendo os sistemas cardíaco e pulmonar, com manipulação cardíaca e veias centrais, segundo HOLZCHUH & CREMOSENI (1991), HOUDE et al. (1993) e KO et al. (1997).

Quanto aos aspectos anatômicos, a espécie suína possui algumas particularidades, conforme observado nos trabalhos de SVENDSEN & CARTER (1989), SMITH et al. (1990), PENDER et al. (1991) e BENSON & THURMON (1993), que relatam dificuldades no procedimento de intubação orotraqueal, devido à pequena abertura da rima labial, impedindo a perfeita visualização das estruturas do fundo da boca, associada à profundidade da cavidade oral. Entretanto, este procedimento se torna fundamental em suínos submetidos a intervenções com duração maior que 30 minutos, sendo os mesmos são suscetíveis ao laringoespasmo e acúmulo de secreções na região da faringe (HALL & CLARKE, 1991).

A administração de fármacos por via intramuscular se torna dificultada, conforme observado nos estudos de SWINDELL (1991), ROEWER et al. (1995) e NATALINI (2007) que realçam, como pontos de eleição, a região do pescoço e no membro posterior de animais adultos, requerendo uso de agulhas com comprimento mínimo de 4 cm para ser possível atingir a camada muscular.

Quanto à administração de fármacos por via intravenosa, esta espécie apresenta poucas veias superficiais, sendo que as principais ocorrem na superfície dorsolateral das orelhas, as quais são comumente empregadas. Portanto a via intramuscular é mais apropriada para a imobilização e indução da anestesia (THURMON et al., 1996).

BAILY et al. (1990) e STOELTING (1991), descreveram que dentre as raças existem vários fatores a serem considerados como a idade, o peso e o sexo do animal que influenciam diretamente em relação aos efeitos fisiológicos produzidos pelas substâncias anestésicas ou analgésicas utilizadas em procedimentos cirúrgicos.

Contudo, a espécie tem sido encarada dentro da pesquisa biomédica, nas últimas décadas, como a mais compatível e preferida dentre os modelos de experimentação (CULAU et al., 2002 e MALAVASY & NYMAN, 2004), razão pela qual esta espécie animal foi escolhida como modelo experimental.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi apresentar um método de anestesia para suínos jovens, analisando os efeitos do tramadol sobre os parâmetros fisiológicos desses animais, os quais foram pré-tratados com a associação de azaperona, midazolam e anestesiados com infusão contínua intravenosa de propofol.

II REVISÃO DE LITERATURA

1 Considerações iniciais

Para a indução anestésica de suínos, FIKES et al. (1989) e KO et al. (1992), relataram que os tiobarbitúricos são tidos como padrão quando comparados aos outros anestésicos, comumente usados em suínos, como os agentes dissociativos e os inalatórios.

OLIVEIRA (2004) e MALAVASY & NYMAN (2004) citaram que a indução anestésica em suínos pode ser realizada através de injeções, com o uso de associações de fármacos, como a quetamina e o midazolam, ou de substâncias utilizadas isoladamente, como barbitúricos, etomidato ou propofol. A azaperona indicada na tranquilização de suínos para transporte ou como medicação pré-anestésica, podendo ser empregada por via intramuscular ou intravenosa.

WOREC et al. (1988) SKARDA et al. (1990) consideraram os tiobarbitúricos, analgésicos fracos, sendo necessária uma dose muito próxima da que causa apnéia, para se conseguir efeito analgésico satisfatório. Além do fato que algumas associações de fármacos promovem melhor relaxamento da laringe do que os tiobarbitúricos, como por exemplo, as associações de guaifenesim, quetamina e xilazina.

De acordo com SKARDA et al. (1990), quanto ao processo de indução anestésica com agentes inalatórios no oxigênio, como o isoflurano, tem-se pouco tempo para completar o procedimento de intubação, após a remoção do cone do focinho do animal. Considerando as dificuldades anatômicas da espécie, salientou-se ainda a importância da experiência por parte do anestesista e do correto posicionamento da cabeça e pescoço para uma intubação traqueal segura.

Derivados fenotiazínicos foram citados por REICH & SILVAY (1989) e STOELTING (1991), como tranquilizantes não efetivos em suínos bem como em muitas outras espécies, sendo relatado reação vigorosa à contenção mecânica e considerando ainda a azaperona como mais efetivo em suínos.

Estes efeitos não foram verificados em pesquisa realizada por MARQUES et al. (1995) durante a utilização do flunitrazepam, em diferentes doses, na espécie suína, onde foi observado que, na dose de 0,03 mg/kg, por via intramuscular, produziu maior grau de sedação nesta espécie, e as diferentes doses empregadas não interferiram nos parâmetros de frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal e equilíbrio ácido-base dos animais.

2 AZAPERONA

A azaperona é um derivado butirofenônico que produz, em suínos, importante ação comportamental, reduzindo a agressividade, característica desta espécie, surgindo como tranqüilizante com o objetivo de controlar e promover a prevenção do estresse nessa espécie (PORTIER & SLUSSER, 1985 e OLIVIER & LORENZ, 1993).

Em seu trabalho, MOON & SMITH (1996), verificaram que a azaperona causa depressão de movimentos e indiferença ao meio ambiente, efeitos estes desejáveis quando da eleição de um agente pré-anestésico. SILVA et al. (1999) concluíram que o grau de sedação é dose dependente, os efeitos foram percebidos após alguns minutos da aplicação e a máxima sedação ocorreu 15 a 20 minutos após a injeção.

NIENABER (1972) descreveu que apesar da grande margem de segurança e tolerância observada em suínos, o uso desta substância, mesmo em doses terapêuticas, pode desencadear reações adversas inesperadas, em diferentes graus de intensidade, como respiração ofegante, salivação, mastigação constante, tremores musculares e inquietação, principalmente quando expostos a estímulos fortes, como ambientes tumultuados.

Os fenotiazínicos e as butirofenonas podem provocar alterações cardiovasculares e térmicas, além de inibição psicomotora, ou seja, diminuição de atividade involuntária, aumento do tempo de reação, indiferença ao meio e modificações do tônus muscular (catalepsia, catatonia), bem como, movimentos anormais (tremores, mioclonias e taquicinesia) como relatado por GINESTET (1998).

MARROUM et al. (1994) citaram que os neurolépticos possuem vários mecanismos de ação, dentre eles, o mais importante refere-se ao bloqueio dopaminérgico. Esses efeitos podem ser atribuídos ao antagonismo de mediação dopamínica na transmissão sináptica.

As butirofenonas exercem seus efeitos, principalmente, devido ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, impedindo, desta forma, que o agonista endógeno atue no receptor. Além deste efeito, parece claro também o bloqueio de receptores dopaminérgicos pré-sinápticos e, possivelmente, com intensidade variável, alguns receptores adrenérgicos e serotoninérgicos centrais. Apresentam também efeitos alfa-adrenolítico, anti-histaminérgico H_1 , anti-serotoninérgico e anticolinérgico periféricos, corroborando os relatos de SPINOSA et al. (1999), que observaram ainda, indiferença aos estímulos exteriores, sem efeito hipnótico e sem perda da consciência. Efeitos estes demonstrados experimentalmente em animais, pelo bloqueio das respostas condicionadas, mesmo quando preservada a resposta motora.

De acordo com PORTIER & SLUSSER (1985) e RIEBOLD et al. (1995), as butirofenonas são usualmente empregadas em associações com outros agentes, exceto a azaperona, na dose de 2 a 8 mg/kg, por via intramuscular, apresentando mínimos efeitos cardiovasculares e oferecendo imobilização, por cerca de 20 minutos.

Segundo BOOTH (1992), a aplicação de azaperona deve ser feita por via intramuscular sendo que sua aplicação por via intravenosa pode resultar em excitação e efeitos cardiovasculares, tanto em suínos quanto em eqüinos.

RAUWS et al. (1976), verificaram em seus estudos utilizando a espécie suína, que a azaperona apresentou características de rápida biotransformação e eliminação após sua administração, tendo sido este fármaco ativo por 2 a 3 horas e quase que totalmente eliminado dos tecidos 16 horas após a aplicação, registrando ainda presença de resíduos acumulados nos rins, fígado, cérebro e musculatura esquelética.

HEITZMAN (1995) apresentou dados referentes à biotransformação da azaperona, tendo concluído que esta é biotransformada no fígado, com eliminação de, cerca de 13%, pelas fezes e 87% por via renal. Quatro horas após a sua aplicação,

menos de 4% do total ainda foi encontrado no organismo, e que apenas 3 a 22%, dessa parcela, permaneceram ainda na forma inalterada.

Relatos de JONES (1972) mostraram inúmeras vantagens e indicações do uso deste agente, tanto nos períodos pré quanto pós-anestésico, pois além de promover potencialização de anestésicos gerais, ele reduz a excitação em suínos. Pesquisas realizadas por VICENTE et al. (1985) testaram o emprego da azaperona como tranqüilizante em fêmeas suínas e observaram variações na temperatura retal e freqüências respiratória e cardíaca, nos períodos trans e pós-operatórios imediatos com doses que variaram de 2,0 a 4,0 mg/kg, por via intraperitoneal.

SVENDSEN & CARTER (1989), administraram a atropina, como medicação prévia e anestesiaram com associações de: azaperona e metomidato; e em outro grupo utilizaram a acepromazina e o tiopental, para intubação orotraqueal, seguido de halotano e metoxifluorano diluídos em oxigênio. Avaliaram neste estudo a taxa de respiração, os níveis de oxigênio e gás carbônico, o pH arterial, a pressão sangüínea arterial média e a freqüência cardíaca registrados em 15 intervalos mínimos de 30 a 120 min, após a indução da anestesia, observando que a associação azaperona-metomidato causou leve acidose respiratória, mantendo o equilíbrio ácido-base e elevação da freqüência cardíaca ao longo do período de observação, o que não foi constatado na segunda associação, a qual apresentou depressão respiratória e cardiovascular, sem maiores complicações durante as duas horas de anestesia cirúrgica, motivo pela qual se recomendou o metomidato para indução, uma vez que o tiopental provocou depressão respiratória.

OLIVEIRA et al. (2003), realizaram pesquisa observando os efeitos da associação de cetamina e midazolam em suínos pré-tratados com azaperona ou acepromazina, concluindo que a associação azaperona, midazolam e cetamina induziu analgesia cutânea por um período de 20 minutos e miorelaxamento de melhor qualidade quando comparada com a associação de acepromazina, midazolam e cetamina, observando-se ainda nesta última associação alteração dos parâmetros cardiorrespiratórios e respostas clínicas de maneira mais evidente quando comparada à associação de azaperona, midazolam e cetamina.

3 MIDAZOLAM

O midazolam é um derivado benzodiazepínico, de ação ultracurta no homem sendo utilizado como pré-anestésico, sedativo e indutor, destacando-se dos demais devido a sua propriedade física de hidrossolubilidade, como descrito por KANTO & KLOTZ (1982), REVES et al., (1985) e MAISEL (1980). De acordo com DEL NERO et al. (1973), em humanos os benzodiazepínicos possuem propriedades sedativas, anticonvulsivantes, miorelaxantes e evidente efeito hipnótico. Estes fármacos atuam potencializando os efeitos inibitórios do ácido gama aminobutírico (GABA), tanto no cérebro quanto na medula espinhal, bloqueando a excitação e deprimindo, centralmente, os reflexos espinhais (SPINOSA et al. 1999).

Posteriormente, GILMAN et al. (1990), descreveram que este grupo farmacológico possui efeitos sedativo, tranqüilizante, anticonvulsivante e miorelaxante.

COLDWELL et al. (1998), LAU et al. (1998), ANDERSEN et al. (2000), MUIR et al. (2000) e WIKINSKI et al. (2001) citaram que o midazolam e o diazepam produziram relaxamento muscular, possuindo ainda efeito anticonvulsivante, ansiolítico e hipnótico por produzirem depressão na formação reticular e bloqueio dos reflexos espinhais pós-sinápticos por potencializarem a transmissão GABAérgica.

Segundo WIKINSKI et al. (2001), estes fármacos exercem seus efeitos ao se ligarem a sítios específicos no complexo macromolecular do sistema receptor do GABA, potencializando a captação de cloreto para dentro do axônio, com conseqüente hiperpolarização e ação inibitória.

COLDWELL et al. (1998), em testes com humanos, afirmaram que o midazolam em infusão contínua na dose de 0,75 µg/kg/min., durante 70 minutos, provocou diminuição do pico de força muscular, cinco minutos após o início da administração, indicando tolerância ao efeito do medicamento nos tempos seguintes, comparado ao grupo controle.

Em experimento com ratos, LAU et al. (1998) observaram que a administração de midazolam nestes animais indicou a existência de efeito bifásico, sendo que, em doses inferiores a 0,3mg/kg, observaram efeito excitatório, enquanto que em doses

superiores, de 1,0 a 10,0 mg/kg, observaram efeito sedativo. Tais observações também foram descritas por LOPEZ et al. (1988) em pesquisa com camundongos.

Em suínos, o midazolam associado à acepromazina produziu contenção adequada, com facilidade de manipulação segundo DRECHLER & NATALINI (1989).

No homem, o midazolam promoveu alterações mínimas da mecânica respiratória, como descrito por SOUTHORN et al. (1981), embora FORSTER et al. (1980) citaram que este fármaco reduz a resposta ventilatória ao CO₂, ocasionando significativa depressão respiratória de origem central.

MARQUES et al. (1995) descreveram que a associação midazolam/droperidol em suínos não provocou alterações significativas na frequência cardíaca e hemogasometria arterial, observaram também que o período médio de tranquilização foi de 60 minutos e o período de latência foi de 3 minutos. Além disso, esta associação provocou relaxamento muscular, perda dos reflexos posturais, indiferença ao meio ambiente e manutenção de reflexos protetores, concluindo que esta associação é indicada para a tranquilização desta espécie animal.

ZAMUR (2002), em sua pesquisa para avaliação dos efeitos sedativos e/ou antinociceptivos em eqüinos, concluiu que o midazolam, nas doses de 0,05, 0,10 e 0,15 mg/kg, por via intravenosa, demonstrou ter efeito sedativo mais eficiente, sem nenhum efeito significativo para a nocicepção, sendo que o diazepam, nas doses de 0,05; 0,15 e 0,25 mg/kg por via intravenosa, por sua vez, não mostrou efeito sedativo relevante (nas doses testadas), mas destacou-se na ação antinociceptiva.

Segundo OCHS et al. (1987) e SMITH et al. (1991) o midazolam na dose de 0,1 a 0,5mg/kg por via intramuscular ou intravenosa, ou na dose de 0,6 a 1,5 mg/kg/h por infusão intravenosa, provoca sedação completa por 20 minutos com depressão hemodinâmica mínima e pode ser utilizado, seguramente, por períodos de tempo prolongados e regularmente.

Os benzodiazepínicos exibem efeitos ansiolíticos, tranqüilizantes, hipnóticos, miorrelaxantes, provocam amnésia e alterações psicomotoras, agindo, fundamentalmente, sobre o sistema límbico reduzindo a atividade funcional do hipotálamo e córtex, com ação sobre o ácido gama aminobutírico (GABA), como

neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central relatado nos estudos de MATOT et al. (1993) e BETHS et al. (2001).

GRAEFF (1990) descreveu que o efeito hipnótico do midazolam, é devido à ocupação e acúmulo do GABA nos receptores benzodiazepínicos, e o seu possível mecanismo anticonvulsivante é o resultado da ação gabaérgica central, sendo o diazepam e o midazolam os dois agentes mais empregados. Ainda neste estudo foi atribuído ao midazolam o efeito miorrelaxante, devido à ação da glicina em receptores específicos espinhais, e que o efeito da amnésia, é dose dependente.

REVES et al. (1985) citam que o mecanismo de ação que provoca a amnésia após a administração do midazolam em doses elevadas ainda é desconhecido.

HELLYER et al. (1991) e ILKIW et al. (1998) citaram que a administração conjunta de cetamina e benzodiazepínicos representa uma das associações mais empregadas para pré-medicação e anestesia em pequenos animais. Estes autores observaram que a administração do midazolam freqüentemente produz alterações de comportamento, tais como, excitação, vocalização e agressividade à contenção em gatos. Esse fármaco demonstra maior potência do que o diazepam, proporcionando segurança, mínimos efeitos depressores, além de rápida recuperação anestésica.

Segundo LUNA (1990) e JACOBSON & HARTSFIELD (1993), devido a sua hidrossolubilidade, o midazolam é compatível em solução com a cetamina e, de acordo com suas características de rápida indução anestésica e propriedades cardio-estimulatórias do agente dissociativo, produziu indução com maior relaxamento muscular do que a associação da cetamina com o diazepam.

Estudos de MATSUKAWA et al. (1997) em humanos mostraram que o midazolam dificulta a vasoconstrição termorregulatória e provoca rápido núcleo de distribuição de calor de maneira dose-dependente, portanto, seu uso como pré-medicação deve afetar o controle da temperatura durante a anestesia geral (TOYOTA et al., 2004).

A eficácia do aquecimento pré-operatório combinado com o aquecimento intraoperatório para a manutenção do núcleo da temperatura corporal durante a

anestesia geral entre pacientes pré-medicados com midazolam foi recentemente demonstrado por VANNI et al. (2003).

O midazolam tem sido consagrado como um efetivo anticonvulsivante, quando administrado por via intravenosa, de acordo com JAIMOVICH et al. (1990), em modelos animais, sendo também constatado em humanos nos estudos realizados por GALVIN & JELINEK (1987).

Quanto à absorção e sedação, devido à sua boa solubilidade, a administração do midazolam, pela via intramuscular, quando o acesso intravenoso não está disponível, segundo estudos de VINIK et al. (1982), tem excelente desempenho, sendo indicado também para o controle do estado epilético.

Em suínos, os benzodiazepínicos, geralmente são associados com anestésicos e/ou analgésicos mais potentes para acentuar a ação anestésica, sendo o diazepam utilizado na dose de 1,0 a 10,0 mg/kg, por via intramuscular, ou 0,5 a 2,0 mg/kg, por via intravenosa, usualmente combinado com quetamina e xilazina, ou a um agente inalatório para acentuar o relaxamento muscular e seus efeitos sedativos (GRONERT, 1980).

ROEWER et al. (1995), descreveram que em altas doses, os benzodiazepínicos prolongam a recuperação; isto é particularmente verdade quando administrado por via intramuscular em porcas idosas. Já o midazolam, ao contrário do diazepam, por ser hidrossolúvel, pode ser administrado pelas vias intravenosa ou intramuscular, sem causar dor severa. O midazolam é aproximadamente duas vezes mais potente que o diazepam.

4 PROPOFOL

A anestesia intravenosa tem sido objeto de estudo desde a sua introdução na anestesia geral conforme relatado por BORGEAT et al. (1992a), WEIR et al. (1993) e EWALENKO et al. (1996), onde as seqüelas da anestesia e cirurgia como náuseas e vômitos foram primeiramente descritas em 1846, por John Snow.

Além destes efeitos citados, enjôos e dor de cabeça foram relatados nos trabalhos de NUMAZAKI & FUJII (2000).

O propofol (2,6 diisopropilfenol) é largamente utilizado como fármaco sedativo/hipnótico em anestesiologia e nos cuidados intensivos, e por ser muito insolúvel em água, foi formulado em uma emulsão lipídica a 1% contendo óleo de soja, glicerol e fosfato de ovo purificado (Diprivan®) de acordo com EGAN et al. (2003).

Devido à sua formulação lipídica, esta substância suporta rápido crescimento microbiano, conforme relatou (SOSIS & BRAVERMAN, 1993 e SOSIS et al., 1995), e contaminação imperceptível, podendo causar septicemia pós-operatória potencialmente letal, de acordo com BENNETT et al. (1995), além do que, freqüentemente produz dor quando injetada (MCLESKEY et al., 2003) e foi associada a sérias reações alérgicas, sendo citadas por LAXENAIRE et al. (1992) e DE LEON-CASASOLA et al. (1993).

Quanto ao seu mecanismo de ação, COLLINS (1988), CONCAS et al. (1990) e GUY & GELB (1991) referem-se ao mecanismo pelo qual o propofol age como anestésico geral, de forma pouco compreendida, parecendo exercer ação sobre o sistema nervoso central, responsável pela potencialização da transmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA) e pela modulação da ligação do GABA ao seu complexo receptor.

Tem sido demonstrado por MCCOLLUM et al. (1988) e RAFTERY & SHERRY (1992) que o propofol age diretamente sobre os receptores nicotínicos da acetilcolina no córtex frontal e hipocampo e que este fármaco é utilizado para indução anestésica, se tornado a substância de escolha para a manutenção da anestesia geral intravenosa.

Assim BARANN et al. (1993) explicaram que o propofol possivelmente exerce seus efeitos farmacológicos pelo aumento da função do GABA por meio da ativação dos canais de cloro ligados aos seus receptores, cujo efeito é semelhante ao exercido pelo pentobarbital e benzodiazepínicos, afetando todas as estruturas do sistema nervoso central, porém de forma rapidamente reversíveis.

Segundo KRESS et al. (2000) e KAISER et al. (2003) o propofol, como sedativo, permite recuperação rápida em humanos e em suínos.

Devido a esta característica e de acordo com HALL, CLARCK E TRIM (2001), este fármaco, ao contrário dos tiobarbitúricos, apresenta efeito cumulativo reduzido mesmo após sucessivas aplicações.

Quanto aos efeitos centrais do propofol, inúmeras publicações, entre elas as de BERGEAT et al. (1992b), MATOT et al. (1993), AVRAMOV et al. (1997), BLAKE et al. (1998), CARVALHO (2000), CARMONA & SLULLITEL (2001) e MUIR III & GADAWSKI (2002), indicaram que a administração do propofol foi associada à diminuição da pressão sangüínea, resistência vascular e da produção cardíaca e volume sistólico, promovendo ainda vasoconstrição, diminuição do fluxo sangüíneo, redução da taxa metabólica e de oxigênio, além da diminuição da pressão intracraniana e a pressão de perfusão cerebral, não sendo relatado hipóxia ou isquemia cerebral, conforme verificado também nos estudos de LÓPEZ et al. (1994).

De acordo com PADDLEFORD (2001), o propofol causou depressão do sistema nervoso central por diminuir a atividade metabólica cerebral e, por exacerbar o efeito do neurotransmissor GABA, sugeriu ocasionar depressão respiratória e apnéia, de modo semelhante ao tiopental, podendo causar ainda diminuição temporária da pressão sanguínea arterial, da contratilidade miocárdica e provocar hipotensão primariamente resultante da vasodilatação arterial e venosa, não sendo propriamente arritmogênico, embora exacerbe a arritmogenicidade das catecolaminas.

O propofol, na dose de 4,0 a 20,0 mg/kg, por via intravenosa, foi sugerido como agente hipnótico que pode ser utilizado em associação com outras substâncias para indução da anestesia sendo que FOSTER et al. (1992) relatou sua reduzida margem de ação terapêutica em suínos, podendo inclusive provocar severa hipotensão e apnéia.

CARVALHO (2000) descreveu que em doses subhipnóticas, o propofol produz sedação e amnésia no homem, e ainda pode ser utilizado no tratamento de crises convulsivas. Mas 8% dos animais anestesiados com esta substância desenvolvem tremores musculares, opistótonos, hiperextensão de membros e movimentos mandibulares (LÓPEZ et al., 1994 e ROBERTSON et al., 1992).

Apresenta também propriedades miorrelaxantes, sendo por isso utilizado na terapia do tétano (BERGEAT et al., 1991) e, como todo anestésico geral, causa

hipotermia de acordo com DuGRES et al. (1989), McMURRAY (1989), FONDA (1991) e BERGEAT et al. (1994).

Quanto à sua metabolização, o curto período de ação anestésica do propofol deve-se à sua rápida redistribuição circulatória aos tecidos, bem como a rápida biotransformação realizada no fígado por reações de conjugação, conforme relatos de GLEN (1980) e MANDSAGER et al. (1995), e por mecanismos extra-hepáticos, segundo FRAGEN & DUNN (1996) e DAWIDOWICZ et al. (2000).

Na qualidade de agente de manutenção anestésica, o propofol pode ser empregado em administrações intravenosas de “bolus” sucessivos segundo FIENI et al. (1990) ou através de infusão contínua como descrito por WATKINS et al. (1987), FAU et al. (1989), VAINIO (1991) e HAMMOND & ENGLAND (1994).

A respeito dos efeitos cardiovasculares do propofol, sua influência sobre a contratilidade do miocárdio foi estudada em preparações de corações isolados de diferentes modelos animais segundo BRUSSEL et al. (1989), De HERT et al. (1990), MAYER et al. (1993) e PUTTICK & TERRAR (1992) e apresentaram conclusões que diferem desde a ausência de efeito do propofol sobre a contratilidade até a significativa depressão na contratilidade.

Estudos sobre células isoladas do miocárdio de ratos e cobaias mostraram que o propofol provoca redução do cálcio livre no citosol (LI et al., 1997), inibindo os canais de cálcio tipo “L” segundo dados de YANG et al. (1996).

A fibrilação, flutter ou taquicardia atriais freqüentemente complicam o período perioperatório e são reconhecidos como a principal causa de morbidade, permanência no hospital e altos custos com a internação dos pacientes, de acordo com MATTHEW et al. (1996) e AMAR (2002), relatando ainda que a administração anestésica segura nos indivíduos com taquiarritmias atriais depende do entendimento da patofisiologia desta síndrome e dos efeitos destes agentes anestésicos sobre a eletrofisiologia cardíaca e a taquiarritmia atrial.

HEAPY & PICKERING (1989), NAPOLITANO et al. (1996) e POLANCZYK et al. (1998) descreveram os efeitos dos agentes anestésicos intravenosos, em particular o

tiopental e o propofol, sobre a vulnerabilidade atrial é limitada, mas eles sugerem diferenças entre seus efeitos sobre as propriedades eletrofisiológicas.

Em doses menores, RAFF & HARRISON (1989), relataram que a atividade cardíaca e o fluxo de sangue coronariano são pouco deprimidos, havendo ainda uma pobre analgesia. Quanto em infusão contínua na dose de 12 a 20 mg/kg/h pode ser usada para fornecer anestesia geral estável, de acordo com RAMSEY et al. (1993).

Acredita-se que a anestesia intravenosa produza efeitos cardiovasculares menos evidentes que o emprego de anestesia inalatória (KEEGAN & GREENE, 1993), e ainda evita a contaminação do ambiente por gases anestésicos, de acordo com BETHS et al. (2001).

Quanto aos efeitos gastrintestinais produzidos por este fármaco, em seres humanos, em dose hipnótica produz atraso no esvaziamento gástrico como descrito por MUSHAMBI et al. (1992) e FREYE et al. (1998).

LEE et al. (1999) citaram que em seres humanos, a experimentação *in vitro* utilizando o propofol, demonstrou um prejuízo dose-dependente na atividade gástrica e na contratilidade do cólon.

Esta substância foi freqüentemente associada com opióides, os quais exibem mais efeitos inibitórios sobre a motilidade intestinal, segundo os trabalhos de SCHILLER (1995) e KURZ & SESSLER (2003).

5 TRAMADOL

Dentre os analgésicos utilizados em medicina veterinária, os derivados do ópio têm sido uma alternativa bastante viável devido à sua eficiência no que diz respeito ao controle da dor e à possibilidade de causarem poucos efeitos adversos (PAPICH, 1997).

Os opióides endógenos modulam a transmissão dolorosa através de sistema antinociceptivo endógeno, conforme relatou GIUBLIN (2002), em seu estudo, descrevendo três famílias de opióides peptídeos que fazem parte deste sistema: as encefalinas que são derivadas da proencefalina A; a β -endorfina que é derivada do pró-

opiomelanocortina e é liberada juntamente com o hormônio ACTH pela glândula pituitária, sendo considerado o opióide endógeno mais potente e a dimorfina, a qual é originada da prodinorfina, porém com menor efeito analgésico.

De acordo com LEE et al. (1993), os potentes analgésicos, como os opióides, são requeridos para o tratamento da dor aguda e crônica, onde o tramadol, um análogo sintético da codeína, denominado 4-fenilpiperidine, tem se tornado disponível como analgésico para o tratamento da dor moderada a severa, sendo metabolizado no fígado e os efeitos analgésicos e antinociceptivos são somente parcialmente antagonizados pelo antagonista opióide naloxona, o qual sugere o envolvimento de outros mecanismos não opióides, conforme RAFFA et al. (1993).

Os estudos de VICKERS et al. (1992), DAYER et al. (1997) e TEIXEIRA (1999), demonstraram que o tramadol elevou o limiar da dor em animais de experimentação e em seres humanos, apresentando ainda atividade béquica, ou seja, antitussígena, não apresentando efeito antitérmico, porém, reduzindo os níveis de β -endorfina circulante em condições de dor pós-operatória. Entretanto, alguns efeitos adversos foram observados em humanos, tais como, náuseas, sonolência e tonturas, e ainda, em algumas ocasiões citadas, fadiga, sedação, dispnéia, cefaléia, sudorese, êmese, disúria, extra-sístoles, palpitações, ansiedade, alterações da percepção do corpo, alucinações e hiperemia cutânea, com efeitos menos intensos de constipação e depressão respiratória com doses analgésicas equivalentes a de outros opióides. Esses achados também foram confirmados por HOUMES et al. (1992).

RADBRUCH et al. (1996), BAMIGBADE et al. (1998), FANTONI & MASTROCINQUE (2002) e REIG (2002), descreveram que este fármaco parece atuar em várias unidades modulatórias do sistema nervoso central, incluindo a medula e a formação reticular do tronco encefálico, apresentando moderada afinidade pelos receptores morfínicos μ e fraca afinidade pelos receptores κ e δ , tendo seus efeitos reduzidos parcialmente com o uso de naloxona.

MASTROCINQUE & FANTONI (2003), ao comparar a utilização profilática do tramadol com a morfina, em cadelas, para controle da dor após ovariectomia, puderam observar que ambos os agentes produziram analgesia satisfatória, redução

dos requerimentos de isofluorano no período trans-operatório e baixos escores de sedação ou outros efeitos adversos nos períodos trans e pós-operatório.

MIRANDA & PINARDI (1998), em experimento científico, avaliaram os efeitos da morfina e do tramadol, após uso crônico em ratos, concluindo que ao contrário da morfina, o tramadol não induz a tolerância e a dependência física.

Quando comparado com a morfina de liberação prolongada, os efeitos analgésicos proporcionados pelo tramadol são superiores, com poucos efeitos adversos e tolerabilidade excepcionais (REIG, 2002).

RADBRUCH et al. (1996), em experimentos realizados em ratos, revelaram a não tolerância ou dependência induzida pelo uso do tramadol por tempo prolongado.

Os opióides podem ser usados em infusões intravenosas para fornecer analgesia primária para protocolos cirúrgicos cardíacos, sendo associados com outros anestésicos, como os inalatórios, durante procedimentos manipulativos muito importantes, podendo também ser utilizados em infusões de baixas doses durante cirurgias em geral para oferecer anestesia e analgesia balanceadas como citado por SWINDLE et al. (1986), SCHUMMAN et al. (1994) e SMITH et al. (1997).

Entretanto, em estudo controlado aleatoriamente por fármacos ativos, STUBHAUG et al. 1995, descreveram que não foi encontrado efeito analgésico significativo em terapia em humanos com uma simples dose oral após a cirurgia ortopédica, verificando a incidência de efeitos adversos, incluindo vômitos e sedação após a administração de tramadol.

Apesar de o tramadol inibir a recaptção e, portanto, elevar seus níveis sanguíneos, estudo experimental feito por NAGAOKA et al. (2002) demonstrou que, ao administrar doses de até 30 mg/kg deste agente em ratos, houve elevação das concentrações plasmáticas de norepinefrina, porém, sem alterações do fluxo sanguíneo renal nos ratos sadios ou mesmo naqueles com nefrite induzida, ressaltando a possibilidade do emprego deste fármaco em pacientes com insuficiência renal.

Acredita-se, ainda, que esta substância possua ação antiinflamatória, teoria baseada no estudo desenvolvido por BIANCHI et al. (1999), os quais observaram que a

administração de tramadol em ratos reduziu o edema e a hiperalgesia induzidos experimentalmente nesta espécie.

Além das características do tramadol anteriormente citadas, foi descrita por CHAN et al. (1999), a capacidade deste agente em suprimir tremores em mulheres, após anestesia regional, para realização de cesarianas foi observado, embora não se tenha esclarecimento sobre este mecanismo de ação.

A eficácia do tramadol por via sistêmica, em humanos, tem sido investigada por muitos autores (BUDD & LANGFORD, 1999; HOUMES et al., 1992; VICKERS et al., 1992) os quais ressaltam sua segurança em relação ao sistema respiratório.

Com relação ao emprego do tramadol em cães e gatos, YAZBEK et al. (2005), comparou a analgesia profilática deste agente com aquela produzida pelo antiinflamatório não esteroide flunixin-meglumine, em cães que sofreram intervenções ortopédicas e verificaram um resultado bastante satisfatório em relação ao controle da dor no grupo tratado com tramadol, o qual apresentou menores escores de dor, avaliada pela escala de analogia visual e também maiores escores de sedação.

III MATERIAL E MÉTODOS

1 ANIMAIS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem-estar Animal - CEBEA¹, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias FCAV - UNESP, Câmpus de Jaboticabal - SP. Para a realização deste estudo foram utilizados vinte leitões híbridos, da linhagem Daland, sendo 10 machos e 10 fêmeas, de três a quatro meses de idade, pesando entre 42,5 e 71,5kg, considerados clinicamente sadios, evitando-se fêmeas prenhes e em fase de lactação, os quais foram devidamente alojados no Setor de Suinocultura do Departamento de Zootecnia da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Câmpus de Jaboticabal, SP. Esses animais foram distribuídos de forma aleatória, em dois grupos, com cinco fêmeas e cinco machos em cada um, denominados de grupo 1 (G1) e grupo 2 (G2), os quais foram alimentados com ração balanceada² e água *ad libitum*.

2 PROTOCOLOS ANESTÉSICOS

Para os animais do G1, empregou-se o protocolo 1 (P1), composto por azaperona³ e midazolam⁴, nas doses de 1,0 e 0,2 mg/kg, respectivamente, por via intramuscular, aguardando-se um período de latência de quinze minutos. Após este período empregou-se propofol⁵, na dose de 4,0 mg/kg, pela via intravenosa, para a indução anestésica, e posterior manutenção anestésica, com o mesmo fármaco, na dose de 0,4 mg/kg/minuto, administrado por via intravenosa, através de infusão contínua, por uma hora.

¹ Protocolo nº 000638-08, de fevereiro de 2008.

² Ração Agromix® Crescimento – Jaboticabal – SP – Brasil.

³ Suicalm ® - Janseen Pharmaceutica – Bélgica.

⁴ Dormonid® – União Química Farmacêutica Nacional S.A – São Paulo – SP – Brasil.

⁵ Fresofol ® (10mg/ml) – Frenesius Kabi Brasil Ltda – Campinas – SP – Brasil.

Para os animais do grupo 2, empregou-se o protocolo 2 (P2), composto pelo mesmo protocolo utilizado nos animais do G1, acrescido de um “bolus” de tramadol⁶, na dose de 4 mg/kg, por via intravenosa, diluído em 20 ml de solução de Ringer com lactato⁷, administrado durante o período de um minuto, imediatamente após a indução anestésica com o propofol.

3 MOMENTOS EXPERIMENTAIS

Para a comparação dos protocolos experimentais, os parâmetros propostos neste estudo, foram avaliados nos seguintes momentos, antes e após o estímulo doloroso, conforme o quadro abaixo:

MOMENTOS ANALISADOS	ESPECIFICAÇÃO DOS MOMENTOS
Momento Basal (MB)	Momento antes da medicação pré-anestésica (MPA)
Momento Basal + 15 min (MB + 15)	Momento 15 min. após a MPA
Momento Zero (M0)	Momento da indução anestésica
Momento Um (M1)	Momento 20 min. após a indução anestésica
Momento Dois (M2)	Momento 10 min. após M1
Momento Três (M3)	Momento 10 min. após M2
Momento Quatro (M4)	Momento 10 min. após M3
Momento Cinco (M5)	Momento 10 min. após M4

⁶ Tramaliv® injetável (50mg/ml) – Laboratório Teuto – Anápolis – GO – Brasil.

⁷ Solução de Ringer com lactato de sódio 500 ml – Aster – Sorocaba – SP – Brasil.

4 PARÂMETROS AVALIADOS

Os parâmetros avaliados neste estudo, e os momentos em que foram avaliados, constam no quadro abaixo:

PARÂMETROS	MOMENTOS
Frequência Cardíaca	MB; MB + 15; M1 a M5
Frequência Respiratória	MB; MB + 15; M1 a M5
Temperatura Retal	MB; MB + 15; M1 a M5
Sedação	M0
Intubação	M0
Analgesia	M1 a M5
Pressões Arteriais - Sistólica, Diastólica e Média	M1 a M5
Saturação de Oxihemoglobina	M1 a M5
Reflexos Protetores - Ocular, Palpebral e Anal	M1 a M5
Níveis Séricos de Cortisol	Imediatamente antes de M0; M1, M3 e M5
Recuperação - Tempo de Extubação, Tempo para Decúbito Estral e Tempo para Posição Quadrupedal	Após M5

5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL E PROCEDIMENTOS

Os animais dos grupos G1 e G2 foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas, hídrico de 6 horas e posteriormente pesados.

Imediatamente antes da administração da medicação pré-anestésica (MPA), momento este denominado de Momento Basal (MB), em ambos os grupos, foi realizada a mensuração dos parâmetros basais, assim descritos: frequência cardíaca (FC), avaliando-se os batimentos cardíacos no intervalo de um minuto, por meio de estetoscópio⁸, nos momentos MB e MB + 15; frequência respiratória (*f*), avaliando-se a movimentação do gradil costal por minuto e temperatura retal (TR), por meio de termômetro clínico digital⁹, introduzido na ampola retal, em ângulo, com a extremidade

⁸ Estetoscópio Littman Classic 2 – LF Equipamentos – São Paulo – SP - Brasil.

⁹ Termômetro digital – Microlife - São Paulo – SP - Brasil.

tocando a mucosa retal do animal, durante um minuto. Imediatamente após, os animais do G1 e G2 receberam a MPA, anteriormente descrita, por via intramuscular, na região do músculo cervical do lado direito, utilizando-se de agulha hipodérmica¹⁰ 40 x 0,8 mm. Decorridos quinze minutos da administração da MPA, denominado de Momento Basal mais quinze minutos (MB+15), os mesmos parâmetros avaliados anteriormente no MB, foram novamente aferidos.

Ato contínuo, os animais foram levados para a sala de experimentação onde foram acomodados sobre uma mesa cirúrgica e colocados em decúbito lateral esquerdo. Neste momento avaliou-se o grau de sedação dos animais, durante a punção e cateterização das veias marginais das orelhas direita e esquerda, utilizando-se cateteres¹¹ nº22, estabilizando-os com seringas plásticas de 20 ml devidamente acomodadas na porção ventral dos pavilhões auditivos e fixando-os externamente com esparadrapo. Em seguida, procedeu-se a primeira coleta de sangue venoso para avaliação das dosagens de cortisol, através do cateter posicionado na veia marginal da orelha direita, sendo esta mesma via, também utilizada para indução e manutenção anestésica. Após a indução com propofol, denominado de momento zero (M0), iniciou-se a manutenção anestésica, com o mesmo fármaco, por infusão contínua intravenosa, por meio de bomba de infusão¹², durante uma hora. Este procedimento foi padronizado para os animais do G1 e G2, excetuando-se que os animais do G2, logo após a indução anestésica, receberam 4,0 mg/kg de tramadol, por via intravenosa.

Na seqüência todos os animais foram intubados, com sonda magil orotraqueal¹³ nº9, avaliando-se neste momento o parâmetro intubação. A partir deste ponto, todos os animais receberam suplementação com oxigênio, na dose de 10 ml/kg, através de aparelho de anestesia¹⁴.

Foi instaurado um período de vinte minutos, a partir da indução anestésica com propofol, tempo este, necessário para a instrumentação e estabilização dos parâmetros.

¹⁰ Agulha BD Precision Glide® - Indústria Cirúrgica Becton Dickinson - São Paulo - SP - Brasil.

¹¹ Angiocath - Becton Dickinson and Company - São Paulo - SP - Brasil.

¹² Bomba de Seringa ST 670 - Samtronic - Paraíso - São Gonçalo - RJ - Brasil.

¹³ Sonda Orotraqueal Free-Bac® - Well Lead Medical Instruments CO Ltda - Hualong - China.

¹⁴ Aparelho de Anestesia Takaoka Sansei Plus 675 - K. Takaoka Indústria e Comércio Ltda - São Paulo - SP - Brasil.

Foi instituída fluidoterapia com solução de Ringer com lactato de sódio¹⁵, na dose de 10 ml/Kg/h, por via intravenosa, através do cateter colocado na veia marginal da orelha esquerda, nos animais do G1 e G2.

Os eletrodos de um eletrocardiógrafo digital¹⁶ foram conectados em todos os animais, nos membros anteriores e posteriores, na derivação II, na velocidade 50 mm/seg e calibrado para 1 cm = 1 miliVolts, para monitoramento da frequência cardíaca, durante os momentos de M1 a M5.

Um oxímetro de pulso¹⁷ com o conjunto emissor - sensor foi colocado na língua do animal, para a avaliação da saturação da oxihemoglobina (SpO₂), nos momentos M1 a M5.

A artéria femoral esquerda foi puncionada e cateterizada, com cateter nº18¹⁸, para monitoramento das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), nos momentos de M1 a M5, por meio de monitor multiparamétrico¹⁹, cujo transdutor foi acoplado ao cateter, por meio de uma torneira de três vias, sendo o circuito previamente lavado com solução de heparina²⁰, na diluição de 1:10 em solução de cloreto de sódio²⁰ a 0,9%. O transdutor foi posicionado na altura do coração de cada animal. Acoplando-se uma seringa à torneira de três vias, efetuaram-se coletas de sangue arterial para a avaliação dos níveis séricos de cortisol, nos momentos M1, M3 e M5.

Para avaliação da analgesia, três esferas de aço de aproximadamente 1,5 cm de diâmetro, foram posicionadas medial, dorsal e lateralmente, sobre a articulação radio-cárpica-metacárpica, do membro anterior direito. As esferas foram previamente fixadas sobre uma superfície de plástico flexível e revestidas com esparadrapo. As esferas ficaram em contato com a pele do animal, e o conjunto todo foi recoberto por um manguito conectado a um manômetro²¹. Para estimulação dolorosa aplicava-se pressão

¹⁵ Solução de Ringer com Lactato de Sódio 500ml – Aster – Sorocaba – SP – Brasil.

¹⁶ TEB® – mod. ECGPC software versão 1.10 – São Paulo – SP - Brasil.

¹⁷ Ox - P -10 EMAI – Equipamentos Hospitalares Ltda - Rio de Janeiro – RJ - Brasil.

¹⁸ Angiocath - Bencton Dickinson and Company - São Paulo - SP - Brasil.

¹⁹ Digimax 5000 - mod. ESFMN 2T - São Paulo - SP - Brasil.

²⁰ Heparin® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda - Itapira – SP - Brasil.

²¹ Manômetro Arenóide Arterial 1154 Bic - Indústria Bic de Aparelhos Médicos - São Paulo - SP - Brasil.

padronizada de 300 mmHg, durante 30 segundos, a cada 10 minutos, nos momentos de M1 a M5, para a avaliação da resposta ao estímulo nocivo.

Decorridos vinte minutos e com os animais devidamente instrumentalizados, iniciou-se, a partir de M1 até M5, as mensurações dos parâmetros frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, pressões arteriais (sistólica, diastólica e média) e reflexos protetores (ocular, palpebral e anal), antes e após o estímulo doloroso, com exceção dos parâmetros sedação e intubação, que foram avaliados somente em M0, e níveis séricos de cortisol, que foram avaliados antes de M0 e nos momentos M1, M3 e M5 após o estímulo doloroso. Foi ainda avaliado o período de recuperação, observando os tempos de extubação, para obter decúbito esternal e para posição quadrupedal, sendo todos realizados a partir de M5.

6 CRITÉRIOS PARA AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS

6.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

A avaliação da frequência cardíaca, realizada pela auscultação dos batimentos cardíacos no intervalo de um minuto, realizada através de um estetoscópio²², nos momentos MB e MB+15. Nos demais momentos (M0 a M5), as aferições foram feitas por meio de eletrocardiógrafo digital²³, observando-se a contagem dos intervalos R-R, na derivação II.

6.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (*f*)

A frequência respiratória (*f*) foi aferida através da observação e contagem da movimentação do gradil costal no intervalo de um minuto, do MB a M5.

²² Estetoscópio Littman Classic 2 – LF Equipamentos – São Paulo – SP - Brasil.

²³ TEB® – mod. ECGPC software versão 1.10 – São Paulo – SP - Brasil.

6.3 TEMPERATURA RETAL (TR)

A temperatura retal foi aferida introduzindo um termômetro clínico digital²⁴ na ampola retal, em ângulo, com a extremidade tocando a mucosa retal, durante 1 minuto, do MB a M5.

6.4 SEDAÇÃO

Os escores para sedação e indução anestésica, foram padronizados de acordo com as recomendações de THURMON et al. (1996):

- Boa (10): sem sinal de excitação, permanece rapidamente na posição esternal e promove fácil intubação orotraqueal;
- Regular (5): apresenta leves sinais de excitação com movimentos continuados, apresentando tentativas de levantar-se;
- Ruim (0): permanece deitado, apresenta claros sinais de excitação, não permanece em decúbito e apresenta pouco relaxamento muscular.

6.5 INTUBAÇÃO

Este procedimento foi avaliado de acordo com os escores definidos por POMPERMAYER et al. (1998), como segue:

- Boa (10): fácil execução, bom relaxamento da musculatura massetérica e sem reflexo laringotraqueal;
- Regular (5): responsivo à intubação orotraqueal;
- Ruim (0): vigorosa resistência à manipulação;

6.6 ANALGESIA

Este parâmetro foi avaliado clinicamente, observando-se a presença ou ausência de resposta positiva de retração do membro anterior dos animais, após o estímulo

²⁴ Termômetro digital – Microlife - São Paulo – SP - Brasil.

doloroso, ocorrido nos momentos M1 a M5, por um período de 30 segundos, conforme já descrito.

6.7 PRESSÕES ARTERIAIS SISTÓLICA (PAS), DIASTÓLICA (PAD) E MÉDIA (PAM)

As pressões arteriais foram aferidas por meio de um monitor multiparamétrico de pressão invasiva²⁵, nos momentos M1 a M5, de forma invasiva, conectando-se um cateter n°18 no lúmen da artéria femoral esquerda, sendo o circuito previamente lavado com solução de heparina²⁶, na diluição de 1:10 em solução de cloreto de sódio a 0,9%²⁷, com o transdutor localizado na altura do coração de cada animal.

6.8 SATURAÇÃO DE OXIHEMOGLOBINA (SpO₂)

A mensuração da porcentagem de SpO₂ no sangue arterial foi realizada por meio da utilização de oxímetro de pulso²⁸, com o conjunto emissor-sensor posicionado na língua do animal, durante os momentos M1 a M5.

6.9 REFLEXOS PROTETORES

A presença dos reflexos protetores palpebral e anal foram avaliados de acordo com as recomendações de THURMON et al. (1996):

- Bom (10): não responsivo a estímulos (leve toque);
- Regular (5): leve resposta aos estímulos;
- Ruim (0): responsivo a estímulos de qualquer natureza;

Quanto ao reflexo ocular, observou-se clinicamente o globo ocular, verificando sua posição, classificando-o em centralizado ou rotacionado.

²⁵ Digimax 5000 - mod. ESFMN 2T - São Paulo - SP - Brasil.

²⁶ Heparin® - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda - Itapira – SP - Brasil.

²⁷ Solução de Cloreto de Sódio 0,9% (500 ml) – Frenesius Kabi – Campinas – SP - Brasil.

²⁸ Ox- P-10 EMAI – Equipamentos Hospitalares Ltda - Rio de Janeiro – RJ - Brasil.

6.10 DOSAGEM DE CORTISOL

A primeira amostra de sangue foi coletada imediatamente antes de M0, da veia marginal da orelha direita. As demais, nos momentos M1, M3 e M5, foram da artéria femoral esquerda, conectando-se uma seringa a torneira de três vias acoplada ao cateter introduzido na referida artéria, após o estímulo doloroso. As amostras foram colocadas em tubos sem EDTA, centrifugados durante 10 minutos, em centrífuga²⁹ a 2.500 RPM (1.048,13 G; eixo de 15 cm). A seguir as amostras plasmáticas foram colocadas em tubos³⁰, identificadas e congeladas a - 20 °C. As análises foram enviadas para o Laboratório de Dosagens Hormonais do Departamento de Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de São Paulo (USP), para a mensuração das concentrações plasmáticas de cortisol, pelo método de radioimunoensaio³¹.

6.11 RECUPERAÇÃO (R)

Esta avaliação foi feita após cessar a infusão contínua de propofol, sendo os parâmetros analisados: tempo de extubação, tempo para decúbito esternal e tempo para posição quadrupedal. A análise destes parâmetros foi baseada em THURMON et al. (1996), conforme segue:

- Boa (10): animal assume posição esternal com pouca ou nenhuma dificuldade, permanece em pé e anda;
- Regular (5): animal se debate pouco, requer ajuda para ficar em pé, pouco responsivo;
- Ruim (0): se esforça por um período prolongado, não permanece em pé, se debate muito em resposta à manipulação.

²⁹ Centrífuga Excelsa Baby I 206 – FANEM – São Paulo – SP - Brasil.

³⁰ Tubo tipo Eppendorf – Alfa Mare – Instrumentos Científicos e Médicos Ltda – Uberaba – MG - Brasil.

¹⁵ Coat-A-Count Cortisol – TKCO2 (200 tubos) – Diagnostic Products Corporation – Los Angeles - USA.

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram conduzidas análises de variância, considerando um delineamento inteiramente casualizado em parcelas subdivididas, tendo como parcelas os grupos (G1 e G2), os quais receberam os protocolos anestésicos (P1 e P2), respectivamente, e como subparcelas, os momentos, conduzidas em cinco etapas:

1 - Análise dos parâmetros: FC, f e TR, nos momentos MB e MB+15 minutos.

2 - Análise dos parâmetros: FC, f , TR, PAS, PAD, PAM e SpO₂, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4, M5 e comparação dos mesmos, antes e após o estímulo doloroso, dentro de cada momento. Análise das dosagens de cortisol imediatamente antes de M0, e nos momentos M1, M3 e M5, após o estímulo doloroso.

3 - Análise dos parâmetros: reflexo ocular, reflexo palpebral e reflexo anal, nos momentos M0, M1, M2, M3, M4, M5 e comparação dos mesmos, antes e após o estímulo doloroso, dentro de cada momento. Análise do grau de sedação e intubação observados no momento M0.

4 - Análise dos parâmetros de recuperação: tempo de extubação, tempo para decúbito esternal e tempo para posição quadrupedal.

5 – Comparação das médias dos parâmetros FC, f , TR, PAS, PAD, PAM, SpO₂ e reflexos protetores, no intervalo do M1 a M5, dentro de cada grupo, antes e após o estímulo doloroso.

O teste de Tukey foi utilizado para a comparação das médias dos grupos, dos momentos e nos desdobramentos das interações grupo x momento. Um valor de $P \leq 0,05$ foi considerado significativo para as etapas 1,2 e 4. O teste Exato de Fisher foi utilizado para avaliar a independência entre grupos e momentos das freqüências das variáveis, na etapa 3. O teste de MacNemar foi utilizado para comparar as freqüências antes e após o estímulo doloroso, na etapa 5.

IV RESULTADOS

1 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

As médias observadas e os resumos das análises de variância para FC estão descritos nas Tabelas 01, 08 e 09. Para FC aferidas no MB e MB+15 não houve efeito significativo ($P>0,05$) da interação de grupo e momento e as médias não diferiram significativamente ($P>0,05$) entre grupos. A média de FC apresentou-se significativamente maior ($P<0,05$) no MB $128,8\pm5,96$ quando comparada à média observada em MB+15 $111,5\pm5,31$, conforme a Figura 01.

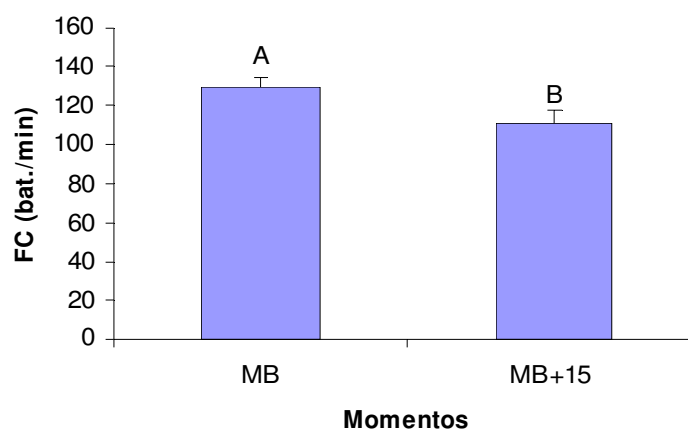


Figura 01 - Médias da frequência cardíaca (FC) observada em suínos, nos momentos MB e MB+15. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

Tabela 01 - Resumo da análise de variância para frequência cardíaca (FC), considerando os efeitos de grupo (G1 e G2) e momento (MB e MB+15), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam.

Fontes de	Variáveis
Variação	FC
	(bat./min)
Parcelas	
P (G) *	0,160
G1	127,1±4,72 A
G2	113,2±6,64 A
CV %	24,940
Sub-Parcelas	
P (M) *	0,01
MB	128,8±5,96 ^a
MB+15	111,5±5,31B
CV %	15,3
P (GxM)*	0,8256
R ² %	0,78

Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem significativamente ($P>0,05$) entre si pelo Teste de Tukey; * probabilidade para teste F; MB: momento basal; MB+15: 15 min após a aplicação de azaperona/midazolam.

Antes e após o estímulo doloroso (Tabelas 08 e 09, respectivamente) as médias observadas de FC mantiveram-se constantes entre grupos e entre momentos e não houve efeito significativo ($P>0,05$) da interação momento e grupo.

2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (f)

As médias observadas e o resumo das análises de variância da f estão descritos nas Tabelas 02, 08 e 09. Não houve efeito significativo ($P>0,05$) da interação de grupo e momento. Entre os grupos as médias também não diferiram significativamente ($P>0,05$) para f aferida no MB e MB+15. Entretanto, a média geral da f observada no MB ($54,95\pm4,03$) foi significativamente maior ($P<0,05$) que a média observada no MB+15 ($41,25\pm5,71$), conforme a Figura 02.

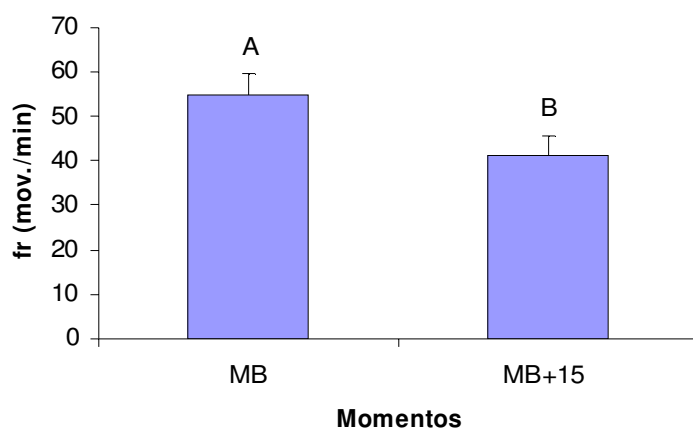


Figura 02 - Médias da frequência respiratória (f) observadas em suínos, nos momentos MB e M+15. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo teste de Tukey.

Tabela 02 - Resumo da análise de variância para frequência respiratória (f), considerando os efeitos de grupo (G1 e G2) e momento (MB e MB+15), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam.

Fontes de Variação	Variáveis
	F (mov./min)
Parcelas	
P (G) *	0,26
G1	52,35±5,76 A
G2	43,85±4,30 A
CV %	47,8
Sub-Parcelas	
P (M) *	0,04
MB	54,95±4,03 A
MB+15	41,25±5,71 B
CV %	41,91
P (GxM)*	0,1341
R ² %	0,64

Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem significativamente ($P>0,05$) entre si pelo Teste de Tukey; * probabilidade para teste F; MB: momento basal; MB+15: 15 min após a aplicação de azaperona/midazolam.

Para f aferida antes e após o estímulo doloroso em M1, M2, M3, M4 e M5 não houve efeito significativo ($P>0,05$) da interação de grupo e momento. Entre grupos, as médias também não diferiram significativamente ($P>0,05$).

Entre momentos a média geral diminuiu significativamente ($P<0,05$) de M0 para M1, mantendo-se constante de M1 a M3, aumentando significativamente ($P<0,05$) de M3 a M4, em relação a M1, mantendo-se constante de M4 a M5, antes do estímulo doloroso, conforme a Figura 03.

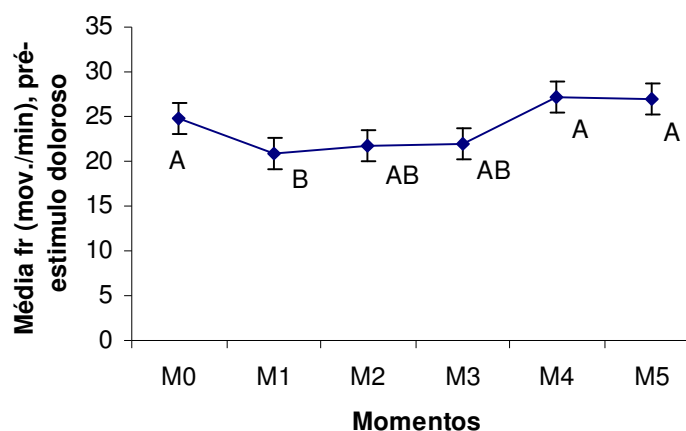


Figura 03 - Média geral da frequência respiratória (f) observada nos momentos de M1 a M5, antes do estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

Após o estímulo doloroso houve um acréscimo significativo ($P<0,01$) de aproximadamente 10 mov/minuto de M1 a M4, aumentando ainda mais em M5, conforme a Figura 04.

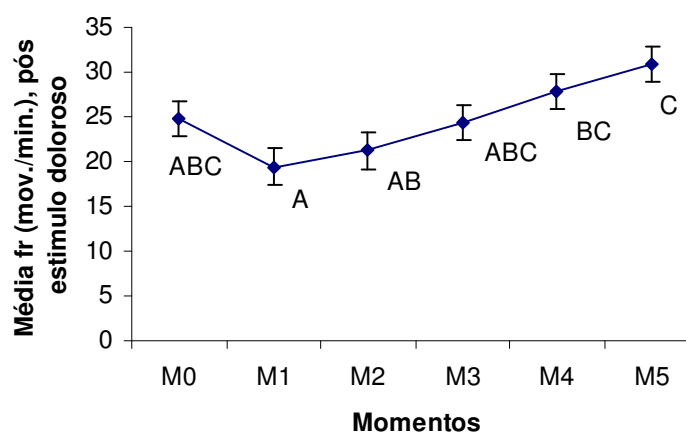


Figura 04 - Média geral de frequência respiratória (f), observada nos momentos de M1 a M5, após o estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

3 TEMPERATURA RETAL (TR)

O resumo das análises de variância e as médias observadas para temperatura retal estão descritas nas Tabelas 03, 08 e 09. Quando comparadas às médias de TR no MB e MB+15 (Tabela 03), não houve efeito significativo ($P>0,05$) da interação entre grupo e momento e entre os grupos. Entretanto, a média da TR diminuiu significativamente ($P<0,01$) do MB para MB+15, conforme a Figura 05.

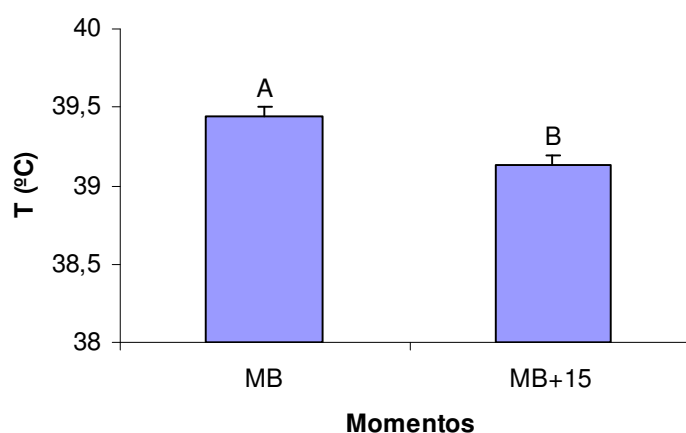


Figura 05 - Médias da temperatura retal (TR) observadas em suínos, nos momentos MB e MB+15. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

Tabela 03 - Resumo da análise de variância para temperatura retal (TR), considerando os efeitos de grupo (G1 e G2) e momento (MB e MB+15), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam.

Fontes de Variação	Variáveis
	TR (°C)
Parcelas	
P (G) *	0,96
G1	39,27±0,14 A
G2	39,28±0,08 A
CV %	1,62
Sub-Parcelas	
P (M) *	0,00
MB	39,44±0,09 A
MB+15	39,13±0,12 B
CV %	0,66
P (GxM)*	0,476
R ² %	0,87

Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem significativamente ($P>0,05$) entre si pelo Teste de Tukey; * probabilidade para teste F; MB: momento basal; MB+15: 15 min após a aplicação de azaperona/midazolam.

Para a TR aferida em M0, M1, M2, M3, M4 e M5, houve efeito significativo ($P<0,05$) da interação entre grupo e momento, sobre as médias tanto antes quanto após a estimulação dolorosa (Tabelas 08 e 09). O desdobramento da interação entre grupo e momento, para TR antes e após o estímulo doloroso, estão descritos nas Tabelas 04 e 05, respectivamente. Não houve diferença significativa ($P>0,05$) de momento dentro de grupo para TR (G1 ou G2) tanto antes quanto depois do estímulo doloroso. Entretanto, em função de grupo as respostas dos grupos estudados foram distintas. A média de TR em G1 foi significativamente maior ($P<0,05$) que a média em G2 em todos os momentos, exceto em M0 e M2, antes do estímulo doloroso e em M0 e M4, após o estímulo doloroso, onde as médias dos grupos não diferiram entre si, conforme as Figuras 06 e 07.

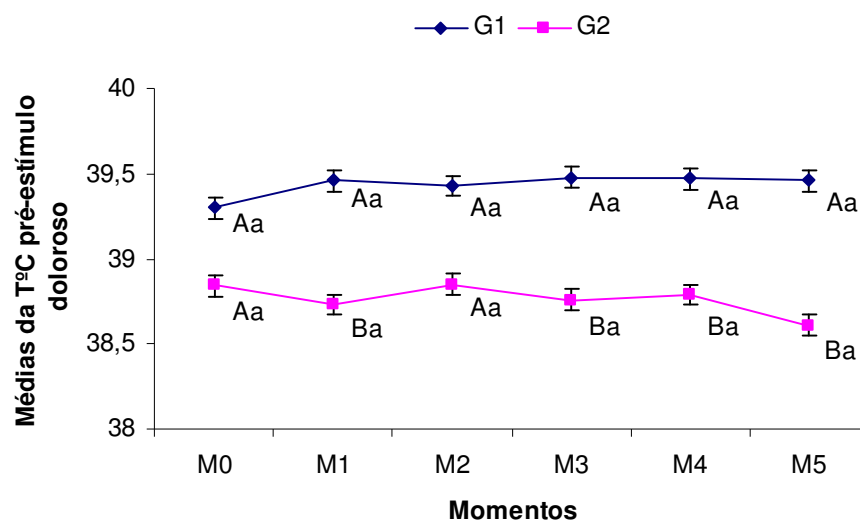


Figura 06 - Médias de temperatura retal TR, observada nos momentos de M1 a M5, aferida antes do estímulo doloroso nos suínos nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula e de mesma letra minúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos e momentos, respectivamente pelo Teste de Tukey.

Tabela 04 - Desdobramento da interação entre grupo e momento da variável temperatura retal (TR), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2), antes do estímulo doloroso.

Grupos	Momentos					
	M0	M1	M2	M3	M4	M5
G1	39,30±0,20 Aa	39,46±0,23 Aa	39,43±0,22 Aa	39,48±0,24 Aa	39,47±0,20 Aa	39,46±0,22 Aa
G2	38,84±0,17 Aa	38,73±0,22 Ba	38,85±0,23 Aa	38,76±0,23 Ba	38,79±0,24 Ba	38,61±0,27 Ba

Médias seguidas de mesma letra maiúscula na coluna e de mesma letra minúscula na linha não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey; M0 a M5: momentos da anestesia.

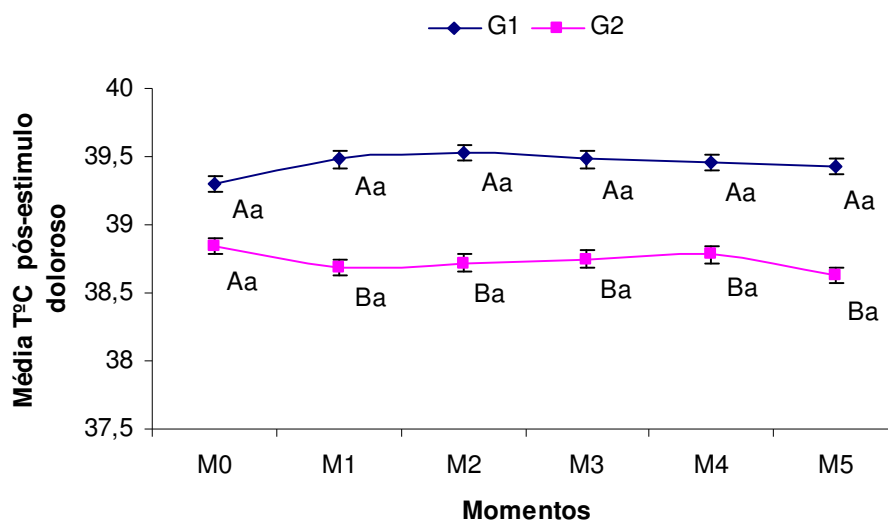


Figura 07 - Médias de temperatura retal TR, observada nos momentos de M1 a M5, aferida após o estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula e de mesma letra minúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos e momentos, respectivamente pelo Teste de Tukey.

Tabela 05 - Desdobramento da interação entre grupo e momento da variável temperatura retal (TR), em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2), após o estímulo doloroso.

Grupos	Momentos					
	M0	M1	M2	M3	M4	M5
G1	39,30±0,20 Aa	39,48±0,24 Aa	39,53±0,24 Aa	39,48±0,26 Aa	39,46±0,22 Aa	39,43±0,22 Aa
G2	38,84±0,17 Aa	38,69±0,23 Ba	38,72±0,24 Ba	38,75±0,23 Ba	38,78±0,26 Aa	38,63±0,26 Ba

Médias seguidas de mesma letra maiúscula na coluna e de mesma letra minúscula na linha não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey; M0 – M5: momentos da anestesia.

4 SEDAÇÃO

O parâmetro sedação foi avaliado apenas antes do M0 e para este momento não houve diferença significativa ($P>0,05$) entre as frequências observadas nos dois protocolos anestésicos estudados, conforme a Figura 08.

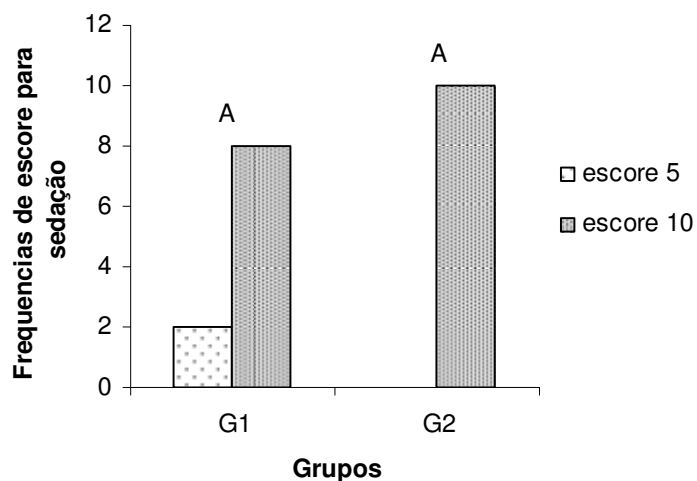


Figura 08 - Frequências observadas dos escores para sedação nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher.

5 INTUBAÇÃO

O parâmetro intubação foi avaliado somente após o M0 e não houve diferença significativa ($P>0,05$) entre as frequências observadas nos dois protocolos anestésicos estudados, conforme a Figura 09.

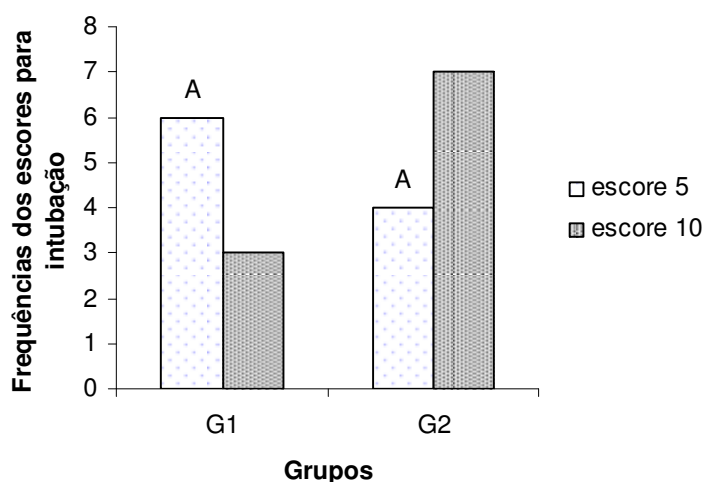


Figura 09 - Frequências observadas dos escores para intubação nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher.

6 ANALGESIA

O parâmetro analgesia não apresentou diferenças estatísticas significativas ($P>0,05$), entre os grupos nos momentos avaliados.

7 PRESSÕES ARTERIAIS

7.1 Pressão Arterial Sistólica (PAS)

As médias observadas e o resumo das análises de variância para PAS estão descritos nas Tabelas 08 e 09. Antes e após o estímulo doloroso as médias observadas de PAS não sofreram efeito significativo da interação de grupo e momento e não diferiram significativamente ($P>0,05$) entre grupos. Considerando os momentos, antes do estímulo doloroso, a média da PAS apresentou-se constante de M0 a M4, com um aumento significativo de M5 quando comparado ao M1, conforme a Figura 10.

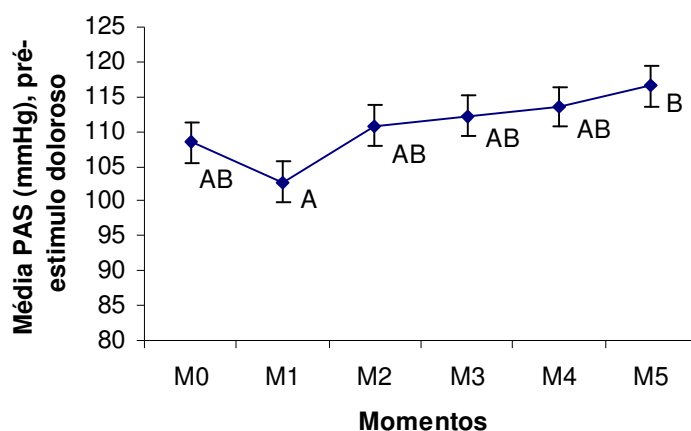


Figura 10 - Médias da pressão arterial sistólica (PAS), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

Após o estímulo doloroso, as médias da PAS mantiveram-se constantes de M0 a M3, sendo que as médias em M4 e M5 foram significativamente maiores que a média no M1, não diferindo da média no M0, conforme a Figura 11.

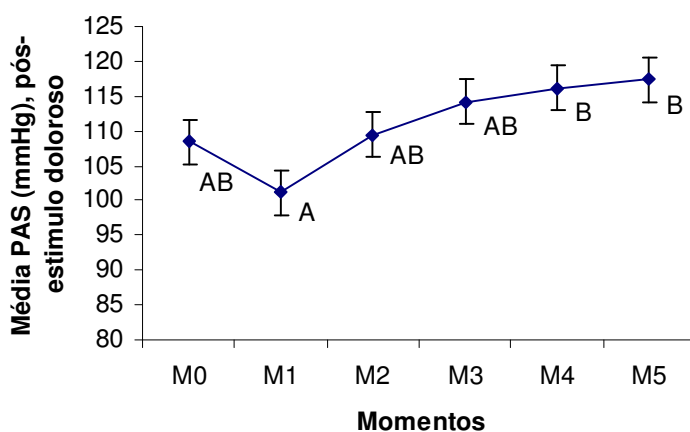


Figura 11 - Médias de pressão arterial sistólica (PAS), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas após o estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

7.2 Pressão Arterial Diastólica (PAD)

As médias observadas e os resumos das análises de variância de PAD estão descritas nas Tabelas 08 e 09. Observou-se que não houve efeito significativo ($P>0,05$) da interação de grupo e momento, antes e após o estímulo doloroso. As médias dos momentos não diferiram significativamente ($P>0,05$) antes do estímulo doloroso, conforme a Figura 12, mas diferiram significativamente ($P<0,01$), após o estímulo doloroso, conforme a Figura 13.

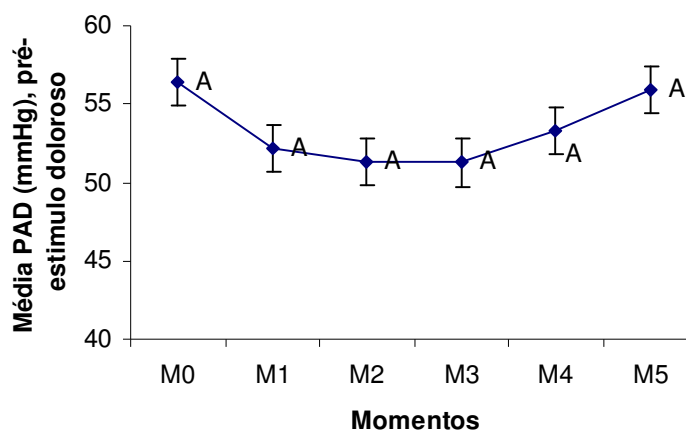


Figura 12 - Médias de pressão arterial diastólica (PAD), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

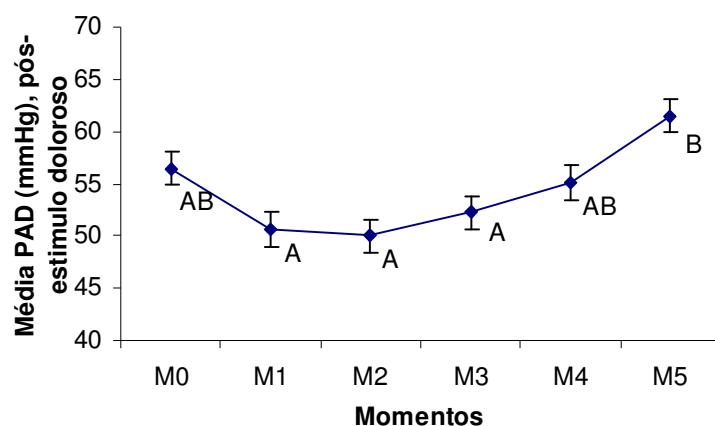


Figura 13 - Médias de pressão arterial diastólica (PAD), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas após o estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

As médias da PAD foram significativamente ($P<0,05$) diferentes para os grupos, sendo que a média de G1 foi maior antes do estímulo doloroso (G1 $60,78 \pm 1,88$ e G2 $45,98 \pm 1,98$), conforme a Figura 14 e após o estímulo doloroso (G1 $61,27 \pm 1,86$ e G2 $47,37 \pm 1,90$), conforme a Figura 15.

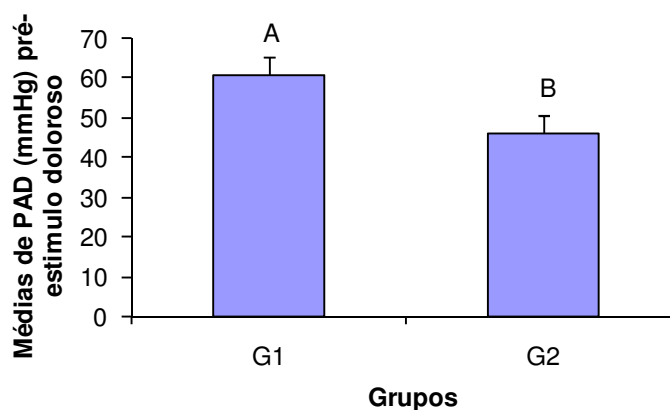


Figura 14 - Médias de pressão arterial diastólica (PAD) observada antes do estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

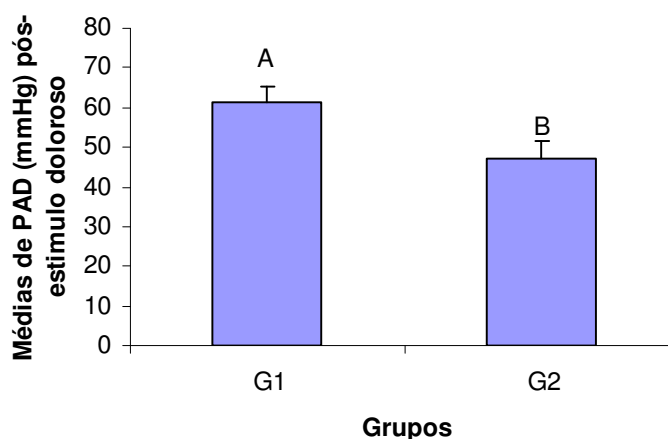


Figura 15 - Médias de pressão arterial diastólica (PAD) observada após o estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P > 0,05$) pelo Teste de Tukey.

7.3 Pressão Arterial Média (PAM)

O resumo da análise de variância e as médias observadas para PAM estão descritos nas Tabelas 08 e 09 para valores observados antes e após estímulo doloroso, respectivamente. Não houve efeito da interação grupo e momento para PAM antes e após o estímulo doloroso.

Antes do estímulo doloroso as médias da PAM foram significativamente ($P \leq 0,05$) menores para os animais do G2, conforme Figura 16, enquanto que após o estímulo doloroso não houve diferença significativa ($P > 0,05$) entre as médias dos grupos, conforme a Figura 17.

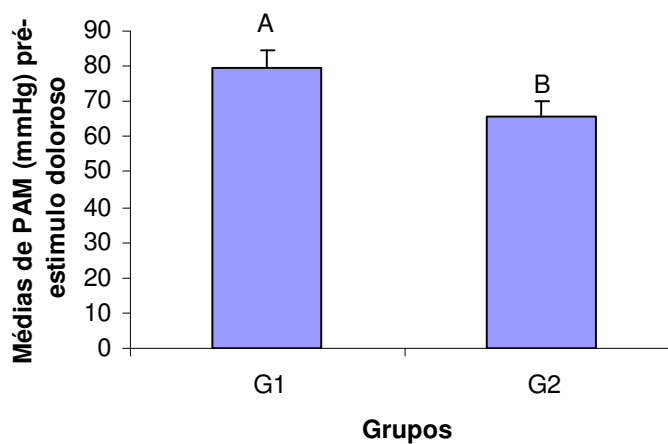


Figura 16 - Médias de pressão arterial média (PAM) observadas antes do estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P > 0,05$) pelo Teste de Tukey.

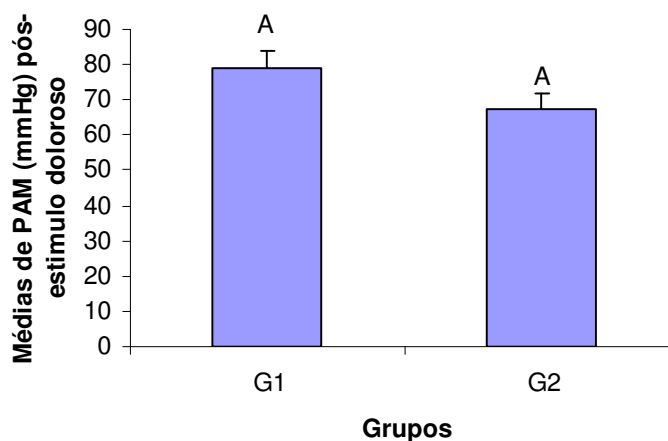


Figura 17 - Médias de pressão arterial média (PAM) observadas após o estímulo doloroso, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P > 0,05$) pelo Teste de Tukey.

Considerando os momentos, não houve diferença significativa nas médias observadas antes do estímulo doloroso (Figura 18). Após o estímulo (Figura 19), podemos observar que a PAM manteve-se significativamente igual do M0 ao M4,

apresentando diferença significativa do M1 e M2 para M5, sendo que o M5 e M0 obtiveram maiores médias, conforme a Tabela 4B.

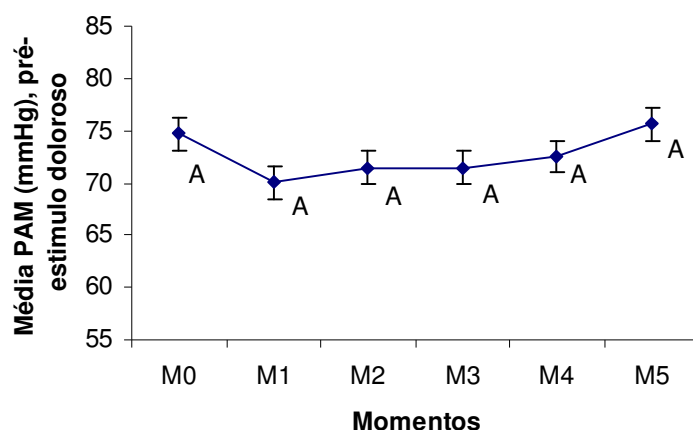


Figura 18 - Médias de pressão arterial média (PAM), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

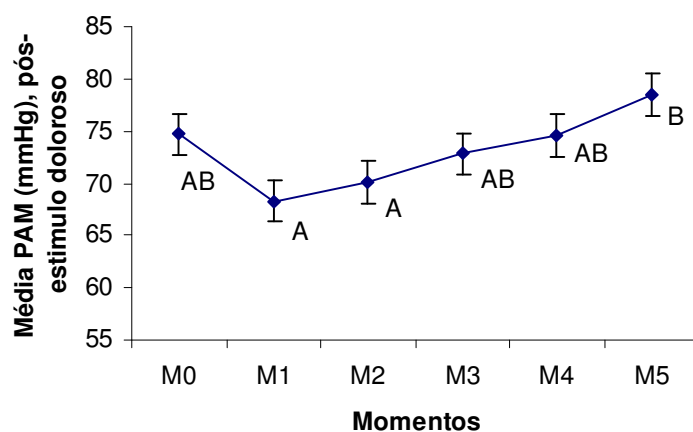


Figura 19 - Médias de pressão arterial média (PAM), observadas nos momentos da anestesia (M1 a M5), aferidas após o estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

8 SATURAÇÃO DA OXIHEMOGLOBINA (SpO₂)

O resumo das análises de variância e as médias observadas de SpO₂ antes e após o estímulo doloroso estão descritos nas Tabelas 08 e 09, respectivamente. As médias da SpO₂ mantiveram-se constantes durante todo o experimento, ou seja, não houve efeito da interação entre grupo e momento e as médias não diferiram significativamente ($P>0,05$) entre grupos e entre momentos, em nenhuma das situações analisadas, antes e após o estímulo doloroso, conforme as Figuras 20 e 21.

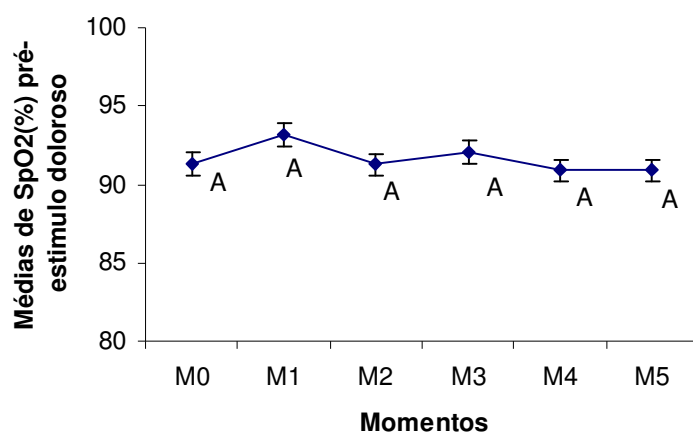


Figura 20 - Médias de saturação da oxihemoglobina (SpO₂), observadas nos momentos da anestesia (M1 a M5), aferidas antes do estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

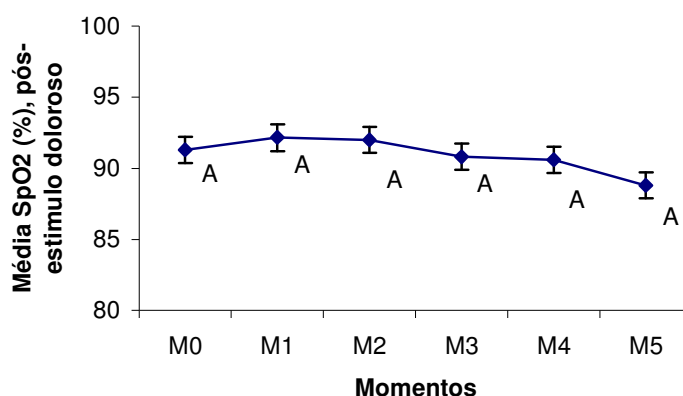


Figura 21 - Médias gerais de saturação da oxihemoglobina (SpO_2), observadas nos momentos de M1 a M5, aferidas após o estímulo doloroso nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo Teste de Tukey.

9 REFLEXOS PROTETORES

9.1 Reflexo Ocular (RO)

Antes e após a estimulação dolorosa não houve diferença significativa ($P>0,05$) entre momentos.

Antes da estimulação dolorosa, não houve efeito significativo ($P>0,05$) de momento dentro do G1, mas houve diferenças significativas ($P<0,05$) nas proporções de escores nos momentos dentro de G2.

Todas as proporções foram significativamente iguais para G1 e G2 ($P>0,05$), em todos os momentos antes da estimulação dolorosa, conforme Figura 22.

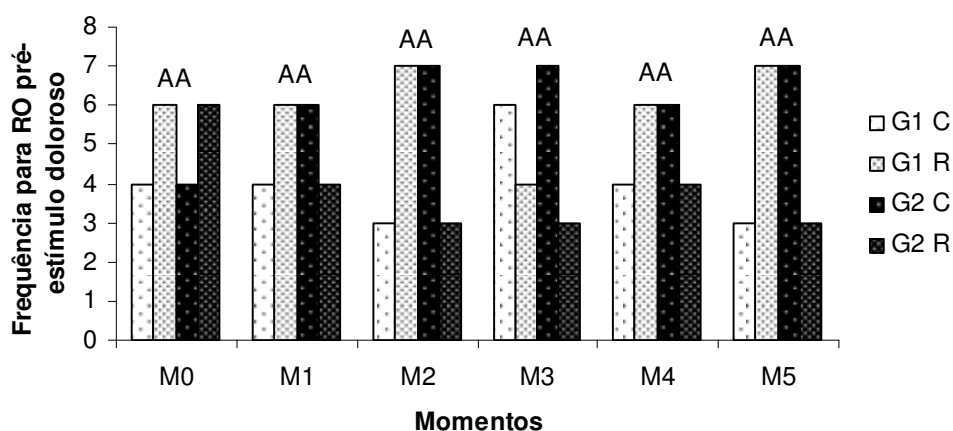


Figura 22 - Frequências dos escores, centralizado (C) e rotacionado (R), observadas para o reflexo ocular (RO), antes do estímulo doloroso, durante os momentos de anestesia (M1 a M5) nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher.

Após a estimulação dolorosa os momentos não apresentaram diferenças significativas ($P>0,05$) de proporções dentro de cada grupo. Houve diferenças significativas ($P<0,01$) entre grupos, após o estímulo doloroso, sendo que G2 apresentou maior proporção de escore centralizado (C) quando comparado a G1.

Os grupos não apresentaram diferenças significativas ($P>0,05$) nas proporções de escores dentro de cada momento, com exceção do M4, onde o G2 apresentou maior frequência de escore centralizado do que G1, conforme a Figura 23.

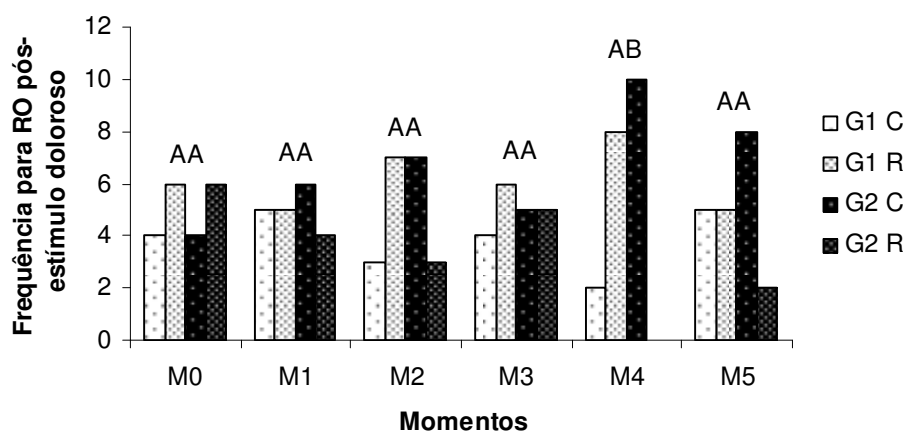


Figura 23 - Freqüências dos escores, centralizado (C) e rotacionado (R), observadas para o reflexo ocular (RO), após o estímulo doloroso, durante os momentos de anestesia (M1 a M5) nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Freqüências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher.

9.2 Reflexo Palpebral (RP)

Considerando os grupos, G1 apresentou freqüência significativamente maior ($P<0,05$) de escore 5 do que o G2, antes e após o estímulo doloroso. Entre momentos dentro dos grupos, não houve diferenças significativas ($P>0,05$) nas freqüências dos escores observados, antes e após o estímulo doloroso, conforme Figura 24.

Avaliando os grupos, dentro de cada momento, G1 apresentou freqüência significativamente maior ($P<0,05$) de escore 05 do que o G2, em todos os momentos, antes e após o estímulo doloroso, com exceção do M4, após o estímulo doloroso, onde as freqüências não diferiram significativamente ($P>0,05$), entre si, conforme a Figura 25.

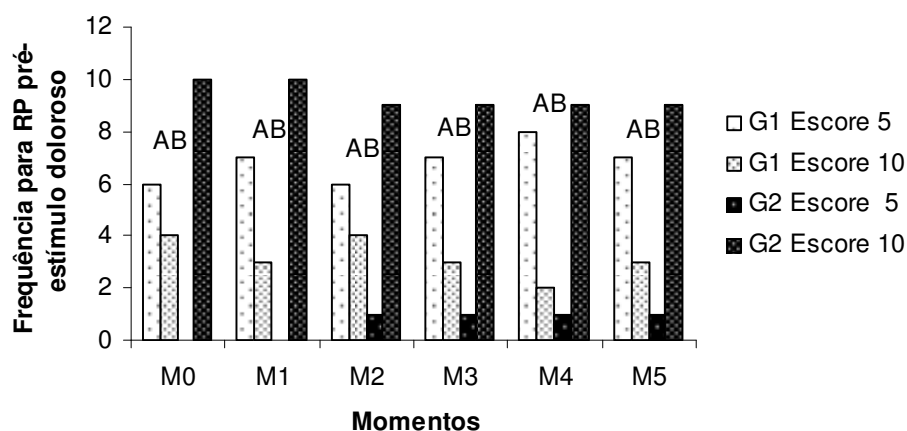


Figura 24 - Frequências dos escores observados para o reflexo palpebral (RP), antes do estímulo doloroso, durante os momentos de M1 a M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de m mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher.

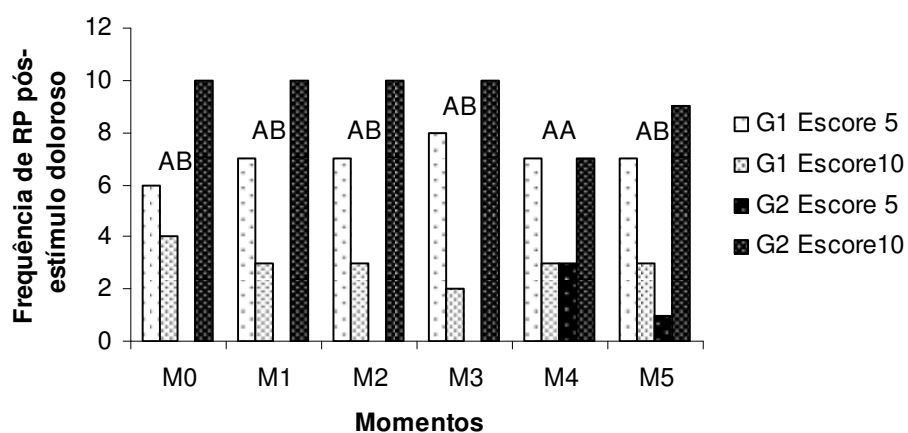


Figura 25 - Frequências dos escores observadas para o reflexo palpebral (RP), após o estímulo doloroso, nos momentos de M1 a M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher.

9.3 Reflexo Anal (RA)

O reflexo anal diferiu significativamente ($P < 0,05$) entre G1 e G2 antes e após o estímulo doloroso, sendo que G1 apresentou, nas duas situações, maior frequência de escore 5 quando comparado a G2. Entretanto, as frequências de escores não diferiram entre os momentos estudados. Dentro de grupos também não houve diferenças significativas ($P > 0,05$) entre os momentos.

Avaliando grupos dentro de momentos, as frequências dos escores para os dois grupos, diferiram em M2, M4 e M5, antes do estímulo doloroso (Figura 26) e M1, M4 e M5 após o estímulo doloroso (Figura 27). Nestes momentos G1 apresentou maior porcentagem de escore 5 do que G2 e nos demais momentos as frequências dos grupos não diferiram significativamente ($P > 0,05$) entre si.

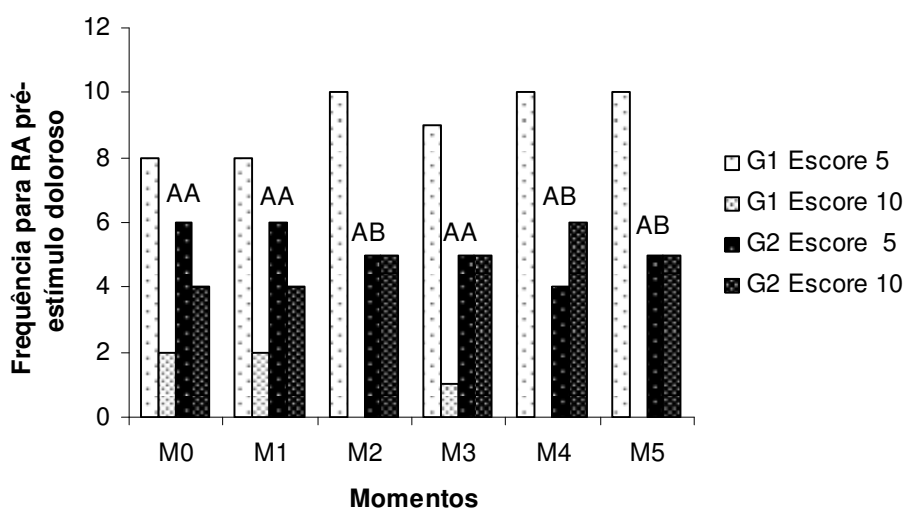


Figura 26 - Frequências dos escores observados para o reflexo anal (RA), antes do estímulo doloroso, nos momentos de anestesia (M1 a M5), nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P > 0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher.

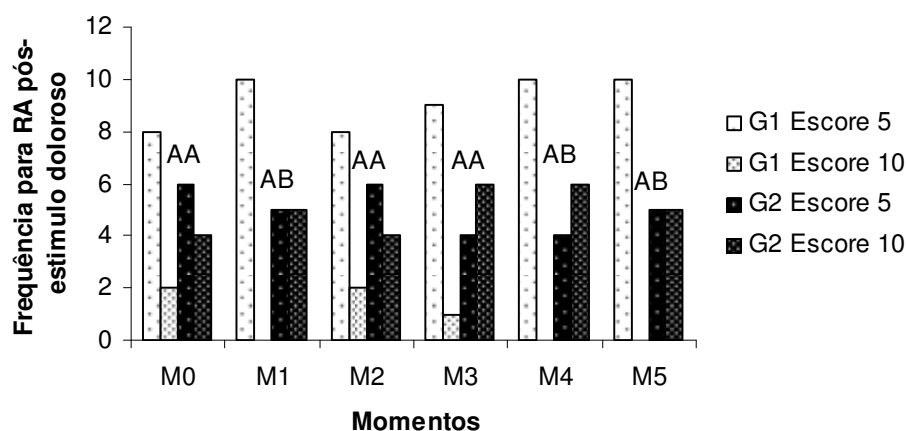


Figura 27 - Frequências dos escores observados para o reflexo anal (RA), após o estímulo doloroso, nos momentos de anestesia (M1 a M5), nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Frequências seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P > 0,05$) entre grupos pelo Teste Exato de Fisher.

10 DOSAGEM DE CORTISOL (DC)

Considerando os momentos, as médias diminuíram significativamente ($P < 0,05$) de M1 para M3, mantendo-se constantes de M0 para M1 e de M3 para M5 (Figura 28).

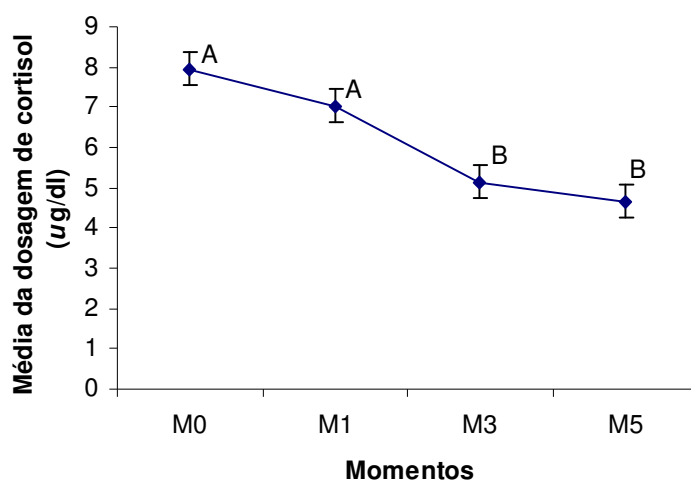


Figura 28 - Médias gerais da dosagem de cortisol (DC), observadas nos momentos M0, M1, M3 e M5, nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P > 0,05$) pelo Teste de Tukey.

A Tabela 06 apresenta o resumo da análise de variância e as médias observadas das dosagens de cortisol. As médias de cortisol não sofreram efeito significativo ($P > 0,05$) da interação entre grupo e momento, e não diferiram significativamente ($P > 0,05$) entre os grupos anestésicos (G1 e G2).

Tabela 06 - Resumo da análise de variância para dosagem de cortisol considerando os efeitos de grupo (G) e momento (M) em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2).

Fontes de Variação	Dosagem de Cortisol
Parcelas	
P (G) *	0,09
G1	6,14±0,52 ^a
G2	6,27±0,42 ^a
CV %	71,20
Sub-Parcelas	
P (M) *	0,00
M0	7,95±0,58 A
M1	7,04±0,54 A
M3	5,15±0,42 B
M5	4,66±0,72 B
P (G x M) *	0,15
CV %	30,02
R ²	0,23

Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem significativamente ($P>0,05$) entre si pelo Teste de Tukey; * probabilidade para teste F; M0, M1, M3 e M5: momentos da anestesia.

11 RECUPERAÇÃO

Esta avaliação foi dividida em três etapas: tempo de extubação (TE), tempo para decúbito esternal (TDE) e tempo para posição quadrupedal (TPQ).

11.1 Tempo de Extubação (TE)

O resumo da análise de variância e as médias de tempo de extubação estão descritos da Tabela 07. Houve diferença significativa ($P < 0,05$) entre as médias dos grupos G1 e G2, que foram $12,2 \pm 20,20$ e $22,10 \pm 2,80$ minutos, respectivamente, sendo que os animais do G2 apresentaram maior média de tempo de extubação, quando comparados com os animais do G1, conforme a Figura 29.

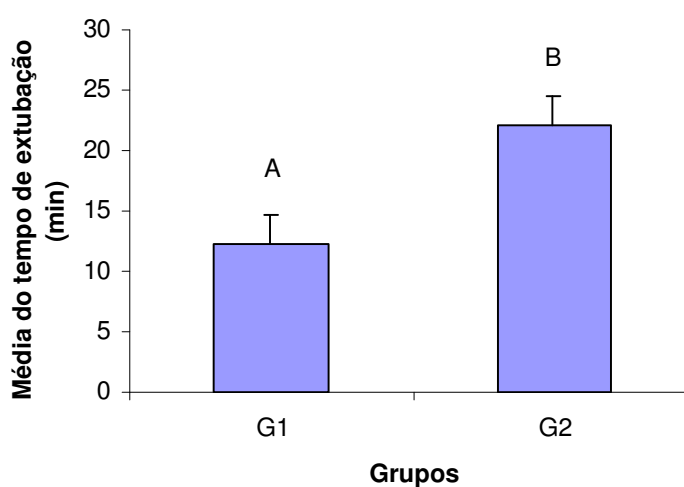


Figura 29 - Médias observadas para o tempo de extubação dos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P > 0,05$) pelo teste de Tukey.

11.2 Tempo para Decúbito Esternal (TDE)

O resumo da análise de variância e as médias de tempo para decúbito esternal (TDE) estão descritos da Tabela 07. As médias de tempo para decúbito esternal, de G1 e G2, foram respectivamente de $47,7 \pm 7,16$ e $49,8 \pm 5,44$ minutos, não diferindo significativamente ($P > 0,05$) entre si, conforme a Figura 30.

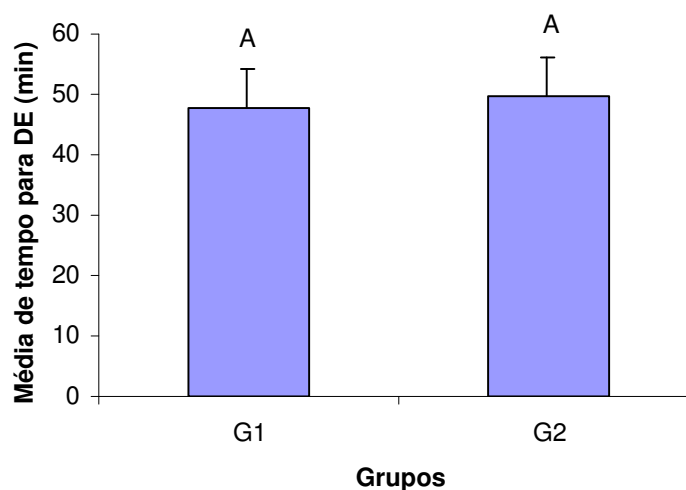


Figura 30 - Médias observadas do tempo para decúbito esternal (TDE), nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo teste de Tukey.

11.3 Tempo para Posição Quadrupedal (TPQ)

O resumo da análise de variância e as médias de tempo para posição quadrupedal (TPQ) estão descritos da Tabela 07. As médias de tempo para posição quadrupedal de G1 e G2 foram respectivamente $106,6 \pm 8,92$ e $77,5 \pm 12,82$ minutos para posição quadrupedal, não diferindo significativamente ($P>0,05$) entre si, conforme a Figura 31.

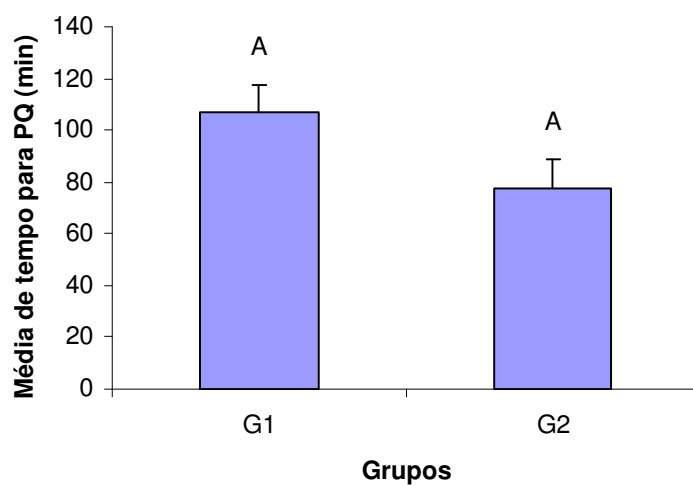


Figura 31 - Médias observadas do tempo para posição quadrupedal (TPQ), nos suínos do G1 e G2, de acordo com P1 e P2, respectivamente. Médias seguidas de mesma letra maiúscula não diferem significativamente ($P>0,05$) pelo teste de Tukey.

O resumo da análise de variância e as médias de tempo de extubação, tempo para decúbito esternal e tempo para posição quadrupedal estão descritos conforme segue na tabela abaixo.

Tabela 07 - Resumo da análise de variância para tempo de extubação (TE), tempo para decúbito esternal (TDE) e tempo para posição quadrupedal (TPQ), considerando os efeitos de grupo (G) em suínos pré-tratados com a associação azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2).

Fontes de	Variáveis		
	TE (min)	TDE (min)	TPQ (min)
Parcelas (Grupos)			
P (G) *	0,01	0,81	0,08
G1	12,2±20,20 A	47,7±7,16 A	106,6±8,92 A
G2	22,10±2,80 B	49,8±5,44 A	77,5±12,82 A
CV %	44,97	4,26	37,94
R ² %	0,31	0,003	0,16

Médias seguidas de letras distintas na coluna diferem significativamente ($P < 0,05$) entre si pelo Teste de Tukey; * probabilidade pelo teste F.

12 COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS GRUPOS ANTES E APÓS O ESTÍMULO DOLOROSO

12.1 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

Quando comparadas às médias observadas antes e após o estímulo doloroso de FC, observou-se diferença significativa apenas no M1 do G1, sendo que a média observada antes do estímulo doloroso ($106,10 \pm 4,36$) foi maior que a média observada após o estímulo doloroso ($103,40 \pm 3,86$). Em todos os outros momentos do G1 e todos os momentos de G2, as médias observadas, antes e após o estímulo doloroso, não diferiram significativamente ($P > 0,05$) entre si, conforme a Figura 32.

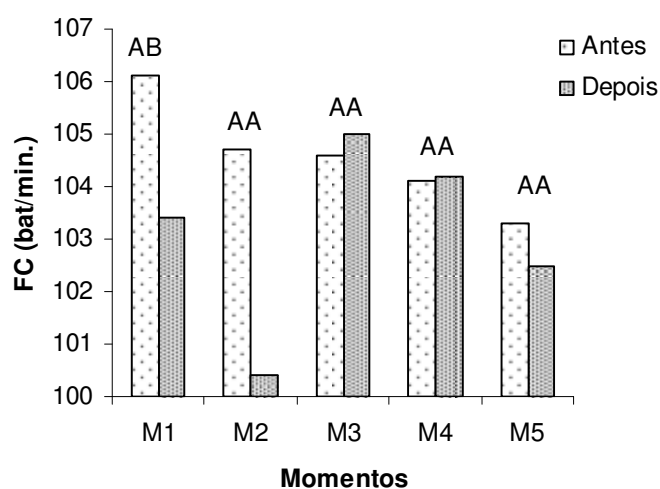


Figura 32 - Frequência cardíaca (FC) observada no G1 antes e após o estímulo doloroso.

12.2 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (f)

Considerando a média geral observada antes e após o estímulo doloroso, a f apresentou diferença significativa apenas no M5 para os dois grupos. As médias observadas em M5, antes e depois do estímulo doloroso foram, respectivamente $31,20 \pm 5,71$ e $36,00 \pm 5,99$ para G1, e $22,70 \pm 7,02$ e $25,80 \pm 7,27$ para G2. Nos outros momentos as médias não diferiram entre si em nenhum dos grupos, conforme a figura 33.

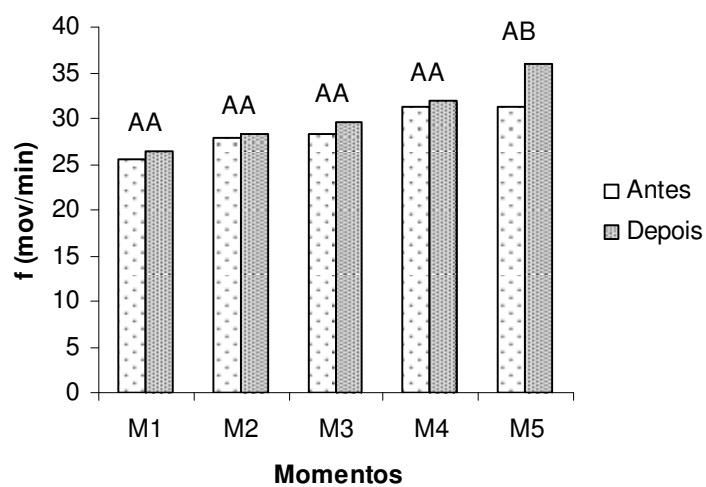


Figura 33 - Frequência respiratória (f) observada no G1 antes e após o estímulo doloroso.

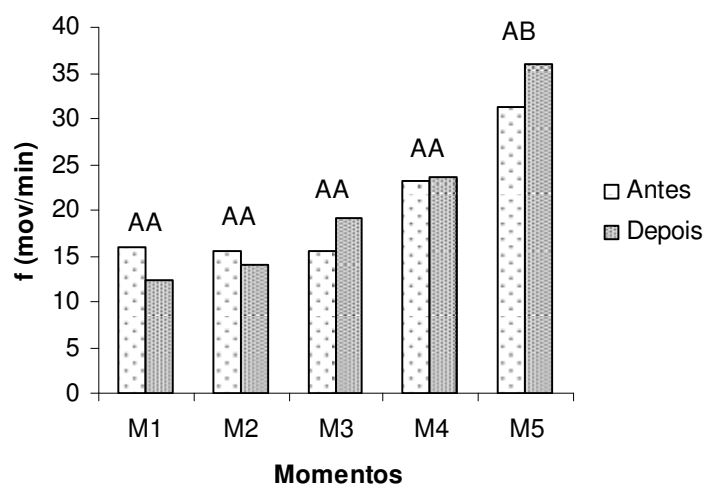


Figura 34 - Frequência respiratória (f) observada no G2 antes e após o estímulo doloroso.

12.3 TEMPERATURA RETAL (TR)

Para médias observadas de TR antes e após o estímulo doloroso, houve diferença significativa apenas no M2 do G2. As médias observadas antes e após o estímulo doloroso no M2 do G2 foram de $38,85 \pm 0,23$ e $38,72 \pm 0,24$, respectivamente. Nos outros momentos para G2 e em todos os momentos para o G1 não houve diferença significativa ($P > 0,05$) entre as médias nos momentos considerados, conforme a Figura 35.

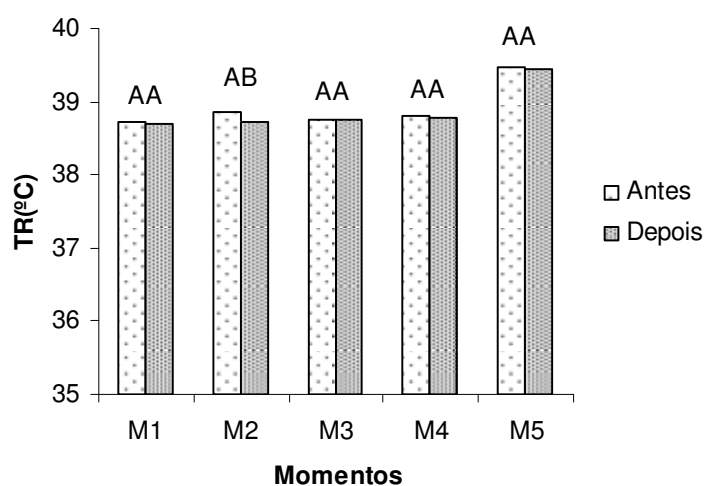


Figura 35 - Temperatura retal (TR) observada no G2 antes e após o estímulo doloroso.

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

Na comparação das médias antes e após o estímulo doloroso para PAM, PAS e PAD, não houve diferença significativa para G1 e G2 nos momentos considerados.

12.5 SATURAÇÃO DA OXIHEMOGLOBINA (SpO₂)

Quando comparadas às médias observadas de SpO₂ antes e após o estímulo doloroso, houve diferença significativa no M2 do G1. As médias observadas antes e após o estímulo doloroso foram respectivamente de $91,90 \pm 1,43$ e $92,60 \pm 1,20$. Nos outros momentos em G1 e em todos os momentos do G2 não houve diferença significativa entre as médias observadas, conforme a Figura 36.

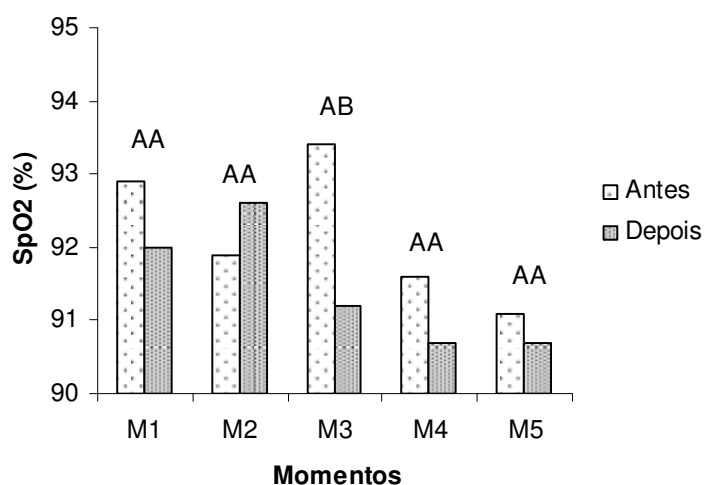


Figura 36 - Saturação de oxihemoglobina (SpO₂) observada no G1 antes e após o estímulo doloroso.

12.6 REFLEXOS PROTETORES

Na comparação das frequências de escores observados antes e após o estímulo doloroso para os reflexos protetores: RO, RP, RA, não houve diferença significativa em G1 e G2 nos momentos considerados.

Tabela 08 - Resumo da análise de variância frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (TR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e saturação de oxihemoglobina (SpO₂) considerando efeitos de grupo (G) e momento (M) em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2), antes do estímulo doloroso.

Fontes de	Variáveis						
	FC (bat./min)	F (mov./min)	TR(°C) (°C)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	SpO ₂ (%)
Parcelas							
P (G) *	0,45	0,16	0,04	0,11	0,03	0,05	0,40
G1	104,28±1,33 A	29,36±2,62 A	39,43±0,09 B	117,70±2,18 A	60,78±188 B	79,67±1,81 B	92,12±0,48 A
G2	99,73±2,17 A	18,43±1,86 A	38,76±0,09 A	103,73±3,24 A	45,98±1,98 A	65,58±2,18 A	91,07±0,54 A
CV %	31,59	171,37	4,33	40,53	64,95	49,75	7,25
Sub-Parcelas							
P (M) *	0,58	0,03	0,47	0,03	0,05	0,11	0,20
M0	100,20±2,59 A	24,75±4,20 A	39,07±0,14 A	108,45±5,90 AB	56,45±4,50 A	74,70±4,55 A	91,30±0,86 A
M1	103,90±4,05A	20,80±4,32 B	39,10±0,18 A	102,70±5,40 A	52,20±4,31 A	70,05±4,22 A	93,15±0,82 A
M2	102,40±3,55 A	21,70±3,82 AB	39,14±0,17 A	110,85±3,77 AB	51,30±2,77 A	71,45±2,76 A	91,25±0,96 A
M3	101,00±3,10 A	22,00±3,57 AB	39,12±0,18 A	112,25±4,60 AB	51,25±3,46 A	71,45±3,72 A	92,05±0,84 A
M4	101,95±3,06A	27,20±4,41 A	39,13±0,17 A	113,55±5,10 AB	53,25±3,33 A	72,50±3,67 A	90,90±0,90 A
M5	102,60±2,60A	26,95±4,51 A	39,04±0,20 A	116,50±5,15 B	55,85±3,99 A	75,60±3,99 A	90,90±0,83 A
CV %	6,53	32,34	0,48	11,74	12,57	9,61	3,47
P (G x M) *	0,91	0,73	0,03*	0,80	0,48	0,78	0,35
R ² %	0,83	0,87	0,95	0,75	0,88	0,87	0,51

Médias seguidas de letras distintas na coluna diferem significativamente (P<0,05) entre si pelo Teste de Tukey; * probabilidade para teste F;

M0 – M5: momentos da anestesia.

Tabela 09 - Resumo da análise de variância para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*) e temperatura retal (TR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e saturação de oxihemoglobina (SpO₂) considerando os efeitos de grupo (G) e momento (M) em suínos pré-tratados com a associação de azaperona/midazolam e anestesiados com propofol (G1) ou propofol/tramadol (G2), após o estímulo doloroso.

Fontes de		Variáveis					
	FC (bat./min)	f (mov./min)	TR(°C) (°C)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	SpO ₂ (%)
Parcelas							
P (G) *	0,46	0,13	0,04	0,17	0,03	0,06	0,60
G1	103,02±1,33 A	30,70±2,68 A	39,45±0,09 B	116,10±2,46 A	61,27±1,86 B	79,12±1,98 A	91,33±0,55 A
G2	98,68±2,33 A	18,77±1,98 A	38,74±0,09 A	106,12±2,81 A	47,37±1,90 A	67,18±1,98 A	90,55±0,72 A
CV %	30,94	164,91	4,51	34,62	58,62	44,33	8,80
Sub-Parcelas							
P (M) *	0,65	0,00	0,58	0,00	0,00	0,01	0,14
M0	100,20±2,59 A	24,75±4,21 ABC	39,07±0,14 A	108,45±5,89 AB	56,45±4,50 AB	74,70±4,54 AB	91,30±0,86 A
M1	98,15±4,85 A	19,40±4,29 A	39,08±0,19 A	101,15±5,19 A	50,60±3,99 A	68,30±3,93 A	92,15±0,92 A
M2	100,35±3,42 A	21,20±3,68 AB	39,12±0,19 A	109,40±4,22 AB	50,00±3,12 A	70,10±3,22 A	92,00±0,76 A
M3	102,75±3,48 A	24,35±4,29 ABC	39,12±0,19 A	114,15±3,07 AB	52,25±3,01 A	72,80±2,94 AB	90,80±1,31 A
M4	102,25±2,70 A	27,80±4,42 BC	39,12±0,18 A	116,15±3,85 B	55,10±3,06 AB	74,55±2,98 AB	90,60±0,93 A
M5	101,40±2,59 A	30,90±4,73 C	39,03±0,19 A	117,35±4,96 B	61,50±3,43 B	78,45±4,12 B	88,80±1,63 A
P (G x M) *	0,60	0,85	0,04*	0,80	0,61	0,57	0,55
CV %	9,06	36,70	0,48	12,96	13,32	12,28	4,59
R ²	0,71	0,83	0,96	0,64	0,85	0,77	0,47

Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem significativamente (P>0,05) entre si pelo Teste de Tukey;

* probabilidade para teste F; M0 – M5: momentos da anestesia.

V DISCUSSÃO

O emprego de técnicas analgésicas apropriadas diminui a ansiedade, o estresse, respostas neuroendócrinas e produz um estado de conforto mais apropriado ao animal, o que reflete em tempo de recuperação mais rápido, sendo que os protocolos analgésicos mais apropriados são, em geral, aqueles que envolvem mais de um fármaco analgésico atuando em níveis diferentes do sistema nervoso central e periférico, segundo os trabalhos de CODD et al. (1995) e OXENHAM et al. (1998).

A espécie suína possui vantagens para ser utilizada em experimentos científicos, graças às similaridades observadas entre suínos e os seres humanos, além do que esta espécie animal é considerada relevante, conforme observado nos trabalhos de SCHUMAN et al (1994), WERTZ et al. (1995) e PULZ et al. (2006), onde relataram que a espécie suína é fisiologicamente mais semelhante aos seres humanos do que outras espécies, especialmente quanto ao sistema cardiopulmonar, pele e tratos gastrintestinais, corroborados pelos trabalhos de HALL & CLARKE (1991), THURMON et al. (1996), LUKASIK & GILLIES (2003) e MARQUETI (2003).

Assim sendo, este trabalho comparou dois protocolos anestésicos, cuja medicação pré-anestésica foi azaperona e midazolam, e avaliou os efeitos do tramadol, em suínos anestesiados por infusão contínua intravenosa de propofol, em relação ao referido modelo biológico.

Em ambos os grupos a frequência cardíaca apresentou diminuição significativa quando mensurada 15 minutos após aplicação da medicação pré-anestésica, em relação ao momento basal. Essa diminuição pode ser explicada pelo efeito da azaperona e do midazolam, que segundo SMITH et al. (1991), estes fármacos apresentam capacidade de desencadear diminuição de parâmetros fisiológicos, como a frequência cardíaca, discordando dos achados de SVENDSEN & CARTER (1989), que administraram a atropina, como medicação prévia e anestesiaram com associações de azaperona e metomidato, e em outro grupo utilizaram a acepromazina e o tiopental, para intubação orotraqueal, seguido de halotano e metoxifluorano diluídos em oxigênio,

observando que a associação azaperona-metomidato causou elevação da frequência cardíaca ao longo do período de observação.

Corroborado pelo estudo de GINESTET (1998), que relatou que os neurolépticos, como os fenotiazínicos e as butirofenonas podem provocar alterações do tipo vegetativas (cardiovasculares e térmicas); inibição psicomotora, ou seja, diminuição de atividade involuntária, aumento do tempo de reação, indiferença ao meio, além de modificações do tônus muscular (catalepsia, catatonia) bem como, movimentos anormais (tremores, mioclonias e taquicinesia), assim como os achados de VICENTE et al. (1985), que observaram variações na temperatura retal e frequências respiratória e cardíaca, em seu estudo, que utilizou a azaperona como tranqüilizante em fêmeas suínas e BOOTH (1992), após seus estudos, recomendou que a aplicação de azaperona deve ser feita por via intramuscular, sendo que, sua aplicação por via intravenosa, pode resultar em excitação e efeitos cardiovasculares, tanto em suínos quanto em eqüinos. Em contrapartida os trabalhos de MARQUES et al. (1995), descreveram que a associação midazolam/droperidol em suínos não provocou alterações significativas na frequência cardíaca, corroborando os relatos citados por PORTIER & SLUSSER (1985) e RIEBOLD et al. (1995), onde afirmaram que as butirofenonas são usualmente encontradas em associações com outros agentes, exceto a azaperona, na dose de 2 a 8 mg/kg, por via intramuscular, apresentando mínimos efeitos cardiovasculares.

Neste sentido conforme também os resultados obtidos por OLIVEIRA et al. (2003), que pesquisaram os efeitos da associação de cetamina e midazolam em suínos pré-tratados com azaperona ou acepromazina, e concluíram que a associação de acepromazina, midazolam e cetamina alteraram os parâmetros cardiorrespiratórios e respostas clínicas de maneira mais evidente quando comparada à associação de azaperona, midazolam e cetamina.

Na comparação das médias antes e após o estímulo doloroso, dentro do mesmo grupo, houve uma diferença significativa para a média de FC, somente nos M1 do G1, sendo que a média observada antes do estímulo doloroso, foi maior que a média observada após o estímulo doloroso. Nos demais momentos do G1 e em todos os

momentos do G2, assim como entre os grupos G1 e G2, não houve diferença significativa da frequência cardíaca (FC), durante o período da infusão contínua de propofol. O fato de não ocorrer diferenças significativas de FC entre os protocolos avaliados, corrobora os relatos de SWINDLE et al. (1986), SCHUMMAN et al. (1994) e SMITH et al. (1997), que citaram em seus trabalhos que os opióides podem ser usados em infusões intravenosas para fornecer analgesia primária para protocolos cirúrgicos cardíacos, podendo ser associados com outros anestésicos, como os agentes inalatórios, durante procedimentos manipulativos muito importantes, podendo também ser utilizados em infusões de baixas doses durante cirurgias em geral para oferecer anestesia e analgesia balanceadas, discordando dos achados de HOUMES et al. (1992), que relataram alguns efeitos adversos observados em humanos como náuseas, sonolência e tonturas, e ainda, em algumas ocasiões, outras complicações, como a fadiga, sedação, dispnéia, cefaléia, sudorese, êmese, disúria, extra-sístoles, palpitações, ansiedade, alterações da percepção do corpo, alucinações e hiperemia cutânea, com efeitos menos intensos de constipação e depressão respiratória com doses analgésicas equivalentes a de outros opióides.

Comentando sobre os efeitos cardiovasculares do propofol, a sua influência sobre a contratilidade miocárdial foi estudada em preparações de corações isolados de diferentes modelos animais segundo BRUSSEL et al. (1989), De HERT et al. (1990), MAYER et al. (1993) e PUTTICK et al. (1992), que apresentaram conclusões que diferem desde a ausência de efeito do propofol sobre a contratilidade, até a uma significativa depressão na contratilidade. Sendo que a fibrilação, flutter ou taquicardia atriais freqüentemente complicam o período perioperatório, e são reconhecidos como a principal causa de morbidade, permanência no hospital e altos custos com a internação dos pacientes, de acordo com MATTHEW et al. (1996) e AMAR (2002), relatando ainda que a administração anestésica segura nos indivíduos com taquiarritmias atriais depende do entendimento da fisiologia desta síndrome e dos efeitos destes agentes anestésicos sobre a eletrofisiologia cardíaca e a taquiarritmia atrial.

Ainda sobre o propofol RAFF & HARRISON (1989), relataram que em doses menores, a atividade cardíaca e o fluxo de sangue coronariano são pouco deprimidos,

havendo também pobre analgesia, e que na taxa de infusão contínua na dose de 12 a 20 mg/kg/h pode ser usada para fornecer anestesia geral estável, de acordo com RAMSEY et al. (1993), corroborando os achados de KEEGAN e GREENE (1993), que acreditam que a anestesia intravenosa produza efeitos cardiovasculares menos evidentes que o emprego de anestesia inalatória, e ainda evita a contaminação do ambiente por gases anestésicos, de acordo com BETHS et al. (2001).

Da mesma forma, a média geral de frequência respiratória para os dois protocolos, comparando os momentos MB e MB+15, mostrou-se menor neste último, 15 minutos após a aplicação da azaperona e do midazolam, contradizendo os dados obtidos por OLIVEIRA (2004), onde relatou que não houve diferença nos efeitos cardiorrespiratórios, quando utilizou o protocolo midazolam/droperidol como medicação pré-anestésica. Contudo, OLIVEIRA et al. (2003), em sua pesquisa, observando os efeitos da associação de cetamina e midazolam em suínos pré-tratados com azaperona ou acepromazina, concluíram que a associação de acepromazina, midazolam e cetamina, alterou os parâmetros cardiorrespiratórios e respostas clínicas de maneira mais evidente quando comparada à associação de azaperona, midazolam e cetamina.

Comparando os momentos, após a aplicação dos fármacos indutores para os dois protocolos, a média geral diminuiu do M0 para o M1, manteve-se constante de M1 a M3, aumentou significativamente para M4 e manteve-se constante de M4 a M5, antes do estímulo doloroso. Após o estímulo doloroso, ocorreu um acréscimo significativo nos valores do M1 a M4, porém sem diferença de um protocolo para o outro. Isso ocorreu, provavelmente, devido aos efeitos sedativos do midazolam, conforme trabalho de ZAMUR (2002), corroborado pelo experimento de SMITH et al. (1991) que relatou sedação completa por 20 minutos, sendo classificado como seguro para longos períodos de atendimento.

No homem, o midazolam promoveu alterações mínimas da mecânica respiratória, como descrito por SOUTHORN et al. (1981), embora FORSTER et al. (1980) citaram que este fármaco reduz a resposta ventilatória ao CO₂, ocasionando significativa depressão respiratória de origem central. Da mesma forma HELLYER et al. (1991) e ILKIW et al. (1998) citaram que a administração conjunta de cetamina e

benzodiazepínicos representa uma das associações mais amplamente empregadas para pré-medicação e anestesia em pequenos animais. Os referidos autores também relataram, que a administração do midazolam freqüentemente produz alterações de comportamento, tais como, excitação, vocalização e agressividade à contenção em gatos, e que esse fármaco, demonstra maior potência do que o diazepam, proporcionando segurança, mínimos efeitos depressores, além de rápida recuperação anestésica.

Da mesma forma, SVENDSEN & CARTER (1989), administraram atropina, como medicação prévia e anestesiaram com associações de azaperona e metomidato; e em outro grupo utilizaram a acepromazina e o tiopental, para intubação orotraqueal, seguido de halotano e metoxifluorano diluídos em oxigênio, observando que a associação azaperona-metomidato causou leve acidose respiratória, mantendo o equilíbrio ácido-base e elevação da freqüência cardíaca ao longo do período de observação, o que não foi constatado na segunda associação, a qual apresentou depressão respiratória e cardiovascular, sem maiores complicações durante as duas horas de anestesia cirúrgica, motivo pela qual recomendou-se o metomidato para indução, uma vez que o tiopental provocou depressão respiratória. Entretanto, as pesquisas realizadas por VICENTE et al. (1985), demonstraram que o emprego da azaperona como tranqüilizante em fêmeas suínas promoveu variações na temperatura retal e freqüências respiratória e cardíaca, nos períodos trans e pós-operatórios imediatos com doses que variaram de 2,0 a 4,0 mg/kg, por via intraperitoneal.

Na comparação das médias antes e após o estímulo doloroso, dentro do mesmo grupo, houve diferença apenas no M5, para os dois protocolos experimentais, onde G1 apresentou médias mais altas que G2. Nos demais momentos e entre os grupos, não ocorreram diferenças significativas para o parâmetro em questão. Contudo esse fato corrobora os achados sobre os efeitos dos opióides, segundo HOUMES et al. (1992), que citaram alguns efeitos adversos observados em humanos como náuseas, sonolência e tonturas, e ainda, em algumas ocasiões citadas, outras complicações como a fadiga, sedação, dispnéia, cefaléia, sudorese, êmese, disúria, extra-sístoles, palpitações, ansiedade, alterações da percepção do corpo, alucinações e hiperemia

cutânea, com efeitos menos intensos de constipação e depressão respiratória com doses analgésicas equivalentes a de outros opióides.

Quanto aos efeitos do propofol, de acordo com PADDLEFORD (2001), causou depressão do sistema nervoso central por diminuir a atividade metabólica cerebral e, por exacerbar o efeito do neurotransmissor GABA, sugeriu ocasionar depressão respiratória e apnéia, de modo semelhante ao tiopental. Da mesma forma o propofol, na dose de 4,0 a 20,0 mg/kg, por via intravenosa, foi sugerido como um agente hipnótico que pode ser utilizado em associação com outras substâncias para indução da anestesia sendo que FOSTER et al. (1992) relatou uma reduzida margem de ação terapêutica em suínos e podendo provocar severa hipotensão e apnéia, discordando dos achados deste trabalho.

Quanto à avaliação da temperatura retal, pode-se notar uma diminuição significativa do momento MB para o MB+15, fato ocasionado provavelmente pela azaperona e o midazolam, corroborado pelo relato de GINESTET (1998), afirmando que os fenotiazínicos e as butirofenonas podem provocar alterações do tipo vegetativas (cardiovasculares e térmicas); inibição psicomotora, ou seja, diminuição de atividade involuntária, aumento do tempo de reação, indiferença ao meio, além de modificações do tônus muscular (catalepsia, catatonia) bem como, movimentos anormais (tremores, mioclonias e taquicinesia), confirmando ainda, as pesquisas realizadas por VICENTE et al. (1985), que demonstraram que o emprego da azaperona como tranqüilizante em fêmeas suínas, promoveram variações na temperatura retal e freqüências respiratória e cardíaca, nos períodos trans e pós-operatórios imediatos com doses que variaram de 2,0 a 4,0 mg/kg, por via intraperitoneal.

Do mesmo modo POSTER & SLUSSER (1985) e BUSTAMANTE & VALVERDE (1997), em pesquisas com azaperona e midazolam, relataram que estes fármacos, respectivamente, são capazes de reduzir os valores desse parâmetro fisiológico, fato semelhante ocorreu no estudo de OLIVEIRA (2004), utilizando o midazolam, onde verificou redução nos valores de temperatura retal, em relação à utilização de outros protocolos experimentais, sendo concorde com as pesquisas de MATSUKAWA et al. (1997), em humanos, que mostraram que o midazolam dificulta a vasoconstrição

termorregulatória e provoca rápido núcleo de distribuição de calor de maneira dose-dependente, portanto, seu uso como pré-medicação deve afetar o controle da temperatura durante a anestesia geral (TOYOTA et al., 2004).

Em relação aos momentos de cada protocolo experimental, as respostas foram distintas, para a maioria dos momentos a média da temperatura retal foi superior no G1 tanto antes quanto após o estímulo doloroso, onde foi utilizado apenas o propofol como anestésico. Discordando das pesquisas com o propofol, que concluíram que este fármaco apresentou também propriedades miorrelaxantes, sendo por isso utilizado na terapia do tétano (BORGEAT et al., 1991) e, como todo anestésico geral, causou hipotermia de acordo com DuGRES et al. (1989), McMURRAY (1989), FONDA (1991) e BORGEAT et al. (1994). Tal fato poderia estar associado ao tramadol, mas estudos de VICKERS et al. (1992), DAYER et al. (1997) e TEIXEIRA et al. (1999), demonstraram que o tramadol elevou o limiar da dor em animais de experimentação e em seres humanos, apresentando ainda atividade béquica, ou seja, antitussígena, não apresentando efeito antitérmico.

Na comparação das médias antes e após o estímulo doloroso, dentro do mesmo grupo, houve diferença significativa apenas no M2 do G2, nos demais momentos de G2 e em todos os momentos de G1 não houve diferença significativa entre as médias.

Ao analisar o grau de sedação conferido aos animais dos respectivos grupos estudados, verificou-se que não houve diferença significativa entre os dois protocolos anestésicos testados, sendo que este mesmo resultado foi observado por OLIVEIRA (2004), comparando diferentes associações de fármacos anestésicos com azaperona, midazolam e propofol. Contudo os resultados obtidos neste trabalho foram corroborados pelos trabalhos de PORTIER & SLUSSER (1985) e OLIVIER & LORENZ (1993), que relataram que a azaperona é um derivado butirofenônico que produz, em suínos, importante ação comportamental, reduzindo a agressividade característica desta espécie, surgindo como tranquilizante com o objetivo de controlar e promover a prevenção do estresse nessa espécie.

Em suas pesquisas, MOON & SMITH (1996), verificaram que a azaperona causa depressão de movimentos e indiferença ao meio ambiente, efeitos estes desejáveis

quando da eleição de um agente pré-anestésico. Segundo SILVA et al. (1999), o grau de sedação é dose dependente e os efeitos foram percebidos após alguns minutos da aplicação, e que a sedação máxima, foi obtida 15 a 20 minutos após a injeção, corroborando os achados deste trabalho. Entretanto, NIENABER (1972), descreveu que apesar da grande margem de segurança e tolerância observada em suínos, o uso desta substância, mesmo em doses terapêuticas, pode desencadear reações adversas inesperadas, em diferentes graus, como respiração ofegante, salivação, mastigação constante, tremores musculares e inquietação, principalmente quando expostos à estímulos fortes, como ambientes tumultuados, o que não ocorreu neste trabalho.

GILMAN et al. (1990) descreveram que os benzodiazepínicos, possuem efeitos sedativo, tranqüilizante, anticonvulsivante e miorrelaxante, discordando de LAU et al. (1998), em experimento com ratos, os quais observaram que a administração de midazolam nestes animais, indicou a existência de efeito bifásico, onde, em doses inferiores a 0,3mg/kg, observou-se efeito excitatório, enquanto que em doses superiores, de 1,0 a 10,0 mg/kg, observou-se efeito sedativo. Tal observação também foi descrita por LOPEZ et al. (1988) em pesquisa com camundongos. Em suínos, o midazolam associado à acepromazina produziu contenção adequada, com facilidade de manipulação segundo DRECHLER & NATALINI (1989).

Da mesma forma, MARQUES et al. (1995), descreveram que a associação midazolam/droperidol em suínos não provocou alterações significativas na frequência cardíaca e hemogasometria arterial. Os autores observaram também que o período médio de tranquilização foi de 60 minutos e o período de latência de 3 minutos. Além disso, esta associação provocou relaxamento muscular, perda dos reflexos posturais, indiferença ao meio ambiente e manutenção de reflexos protetores, concluindo que esta associação é indicada para a tranquilização desta espécie animal.

Quanto à intubação os resultados obtidos neste trabalho revelam que não houve diferença significativa entre as frequências observadas nos dois protocolos anestésicos estudados, o que também pode ser observado nos estudos de DEL NERO et al. (1973), GILMAN et al. (1990), BERGEAT et al. (1991), MATOT et al. (1993) e BETHS et al. (2001), os quais se referiram às propriedades miorrelaxantes do midazolam,

corroborando os estudos de LUNA (1990) e JACOBSON & HARTSFIELD (1993), onde relataram que, devido a sua hidrossolubilidade, o midazolam é compatível em solução com a cetamina e, de acordo com suas características de rápida indução anestésica e propriedades cardio-estimulatórias do agente dissociativo, produziu indução com maior relaxamento muscular do que a associação da cetamina com o diazepam, concordando também com os estudos de YAGAMI et al. (2003), onde utilizaram somente o propofol.

Quanto à analgesia, em ambos os protocolos avaliados, não houve resposta aos estímulos dolorosos nos momentos de M1 a M5, mesmo assim, estudos de VICKERS et al., (1992) DAYER et al. (1997) e TEIXEIRA et al. (1999), demonstraram que o tramadol elevou o limiar da dor em animais de experimentação e em seres humanos, apresentando ainda atividade béquica, ou seja, antitussígena, não apresentando efeito antitérmico, porém, reduzindo os níveis de β -endorfina circulante em condições de dor pós-operatória, graças a sua atuação em várias unidades modulatórias do sistema nervoso central, incluindo a medula e a formação reticular do tronco encefálico, apresentando moderada afinidade pelos receptores morfínicos μ e fraca afinidade pelos receptores κ e δ , tendo seus efeitos reduzidos parcialmente com o uso de naloxona de acordo com RADBRUCH et al. (1996), BAMIGBADE et al. (1998), FANTONI & MASTROCINQUE (2002) e REIG (2002).

Dentre os analgésicos utilizados em medicina veterinária, os opióides têm sido uma alternativa bastante viável devido à sua eficiência no que diz respeito ao controle da dor e à possibilidade de causarem poucos efeitos adversos (PAPICH, 1997). Assim sendo, MASTROCINQUE & FANTONI (2003), ao compararem a utilização profilática do tramadol com a morfina, em cadelas, para controle da dor após ovariectomia, puderam observar que ambos os agentes produziram analgesia satisfatória, redução dos requerimentos de isoflurano no período trans-operatório e baixos escores de sedação ou outros efeitos adversos nos períodos trans e pós-operatório.

Da mesma forma, MIRANDA & PINARDI (1998), em seus estudos científicos, avaliaram os efeitos da morfina e do tramadol, após uso crônico em ratos, concluindo que ao contrário da morfina, o tramadol não induz a tolerância e a dependência física, corroborando os resultados de RADBRUCH et al. (1996), em experimentos realizados

em ratos, revelaram a não tolerância ou dependência induzida pelo uso do tramadol por tempo prolongado. Em semelhante estudo, quando comparado com a morfina de liberação prolongada, os efeitos analgésicos proporcionados pelo tramadol são superiores, com poucos efeitos adversos e tolerabilidade excepcional (REIG, 2002).

Diferentemente, STUBHAUG et al. (1995), em um recente estudo, controlado aleatoriamente por fármacos ativos, descreveram que não foi encontrado efeito analgésico significativo em terapia em humanos com uma simples dose oral após a cirurgia ortopédica, verificando a incidência de efeitos adversos, incluindo vômitos e sedação, após a administração de tramadol. Discordando de YAZBEK et al. (1999), empregando o tramadol em cães e gatos, compararam a analgesia profilática deste agente com aquela produzida pelo antiinflamatório não esteroide, flunixin-meglumine, em cães que sofreram intervenções ortopédicas e verificaram resultado bastante satisfatório em relação ao controle da dor no grupo tratado com tramadol, o qual apresentou menores escores de dor, avaliada pela escala de analogia visual e também maiores escores de sedação.

A pressão arterial sistólica apenas apresentou diferença significativa, na média geral dos momentos, tanto antes quanto depois do estímulo doloroso, sendo que antes permaneceu constante de M0 a M4, aumentando em M5, quando comparado a M1. Após o estímulo doloroso a média geral se manteve constante de M0 a M3, aumentou significativamente de M3 a M4, em relação a M1, mantendo-se constante de M4 a M5. Isto pode ser explicado possivelmente pela ação da azaperona e do midazolam, que conforme SELMI (2005), o primeiro deles é capaz de diminuir estes parâmetros fisiológicos, exercendo bloqueio dos receptores- α_1 nos vasos sangüíneos, acarretando vasodilatação periférica, além de considerar a inibição dos efeitos simpatomiméticos, exercida pelo midazolam, de acordo com LUNA et al. (1997).

Com relação à pressão arterial diastólica, a média geral observada, após o estímulo doloroso, manteve-se constante de M0 a M4, aumentando significativamente de M4 a M5, em relação a M1, diferentemente da média antes do estímulo doloroso, que não apresentou diferença significativa. Ainda, houve diferença significativa entre os

dois protocolos experimentais, sendo o G1 apresentou média maior tanto antes quanto após o estímulo doloroso, em relação ao G2.

Quanto à pressão arterial média, sua média observada apresentou diferença significativa entre os grupos, antes do estímulo doloroso, sendo que G1 apresentou maior média que G2. Após o estímulo doloroso a média geral da PAM também apresentou diferença significativa entre momentos, permanecendo constante de M0 a M4, aumentando em M5, em relação a M1 e M2. Isto possivelmente ocorreu devido aos efeitos hipotensores da azaperona, segundo SELMI (2005), ocorrendo a recuperação dos valores, nos momentos seguintes, aumentando significativamente no momento M5.

SVENDSEN & CARTER (1989), em seus estudos, administraram a atropina, como medicação prévia e anestesiaram com associações de: azaperona e metomidato; e em outro grupo utilizaram a acepromazina e o tiopental, para intubação orotraqueal, seguido de halotano e metoxiflurano diluídos em oxigênio, observando que a associação azaperona-metomidato causou leve acidose respiratória, mantendo o equilíbrio ácido-base e elevação da frequência cardíaca ao longo do período de observação, diferentemente dos resultados deste trabalho.

Quanto aos efeitos cardiovasculares, de acordo com os trabalhos de BRUSSEL et al. (1989), De HERT et al. (1990), MAYER et al. (1993) e PUTTICK et al. (1992), o propofol exerce diversos efeitos sobre a contratilidade miocárdica, corroborando os resultados de BERGEAT et al. (1992), MATOT et al. (1993), AVRAMOV et al. (1997), BLAKE et al. (1998), CARVALHO (2000), CARMONA et al. (2001) e MUIR et al. (2002), que associaram a administração do propofol à diminuição da pressão sangüínea, diminuição da resistência vascular, diminuição da produção cardíaca e diminuição do volume sistólico, promovendo ainda vasoconstrição, diminuição do fluxo sangüíneo, redução da taxa metabólica e de oxigênio, além da diminuição da pressão intracraniana e da pressão de perfusão cerebral, não sendo relatados hipóxia ou isquemia cerebral, conforme verificados também nos estudos de LÓPEZ et al. (1994).

Corroborando os achados de PADDLEFORD (2001), que em suas pesquisas, verificou que o propofol causou depressão do sistema nervoso central, por diminuir a atividade metabólica cerebral, e por exacerbar o efeito do neurotransmissor GABA,

sugerindo ocasionar depressão respiratória e apnéia, de modo semelhante ao tiopental, podendo causar ainda diminuição temporária da pressão sangüínea arterial, da contratilidade miocárdica e provocar hipotensão primariamente resultante da vasodilatação arterial e venosa, não sendo propriamente arritmogênico, embora exacerbe a arritmogenicidade das catecolaminas, corroborando os achados de FOSTER et al. (1992), que citou uma reduzida margem de ação terapêutica em suínos, podendo provocar severa hipotensão e apnéia.

De acordo com MATTHEW et al. (1996), a fibrilação, flutter ou taquicardia atriais freqüentemente complicam o período perioperatório e são reconhecidos como as principais causas de morbidade, permanência no hospital e altos custos com a internação dos pacientes. AMAR (2002) relatou ainda que a administração anestésica segura nos indivíduos com taquiarritmias atriais depende do entendimento da patofisiologia desta síndrome e dos efeitos destes agentes anestésicos sobre a eletrofisiologia cardíaca e a taquiarritmia atrial. Conforme relatos de RAFF & HARRISON (1989), em doses menores, a produção cardíaca e o fluxo de sangue coronariano são pouco deprimidos, havendo ainda pobre analgesia, e uma taxa de infusão contínua na dose de 12 a 20 mg/kg/h pode ser usada para fornecer anestesia geral estável, de acordo com RAMSEY et al. (1993), e concordando com KEEGAN e GREENE (1993), acredita-se que a anestesia intravenosa produza efeitos cardiovasculares menos evidentes que o emprego de anestesia inalatória, e ainda evita a contaminação do ambiente por gases anestésicos, de acordo com BETHS et al. (2001).

Quanto à avaliação da saturação da oxihemoglobina, sua taxa não demonstrou diferenças significativas entre os protocolos experimentais, em nenhum dos momentos avaliados. Entretanto, na comparação das médias antes e após o estímulo doloroso, dentro do mesmo grupo, houve diferença significativa somente no M2 do G1. Isto possivelmente ocorreu, devido ao pouco efeito cardiorrespiratório que a azaperona parece exercer, conforme relatos de (FANTONI & CORTOPASSI 2000), assim como o midazolam, que normalmente apresenta os percentuais de saturação de oxihemoglobina, próximos dos valores basais, segundo SELMI (2005).

Os reflexos protetores foram observados antes e após o estímulo doloroso, comparando os grupos dentro de momentos, sendo que em relação ao reflexo ocular, observou-se diferenças significativas entre grupos, sendo que G1 apresentou maior proporção de escore rotacionado, quando comparado ao G2, que apresentou maior proporção de escore centralizado, antes do estímulo doloroso, e após o estímulo doloroso, houve diferença significativa apenas no M4, sendo que o escore centralizado foi predominante no G2.

O reflexo palpebral, também apresentou diferença significativa entre os grupos, sendo que G1 apresentou maior proporção de escore 5, e G2 maior proporção de escore 10, em todos os momentos analisados, antes e após o estímulo doloroso, com exceção do M4, onde as proporções não diferiram significativamente. O mesmo pode ser observado quando comparados os momentos entre os dois grupos, onde o protocolo com o uso do tramadol não apresentou estímulo algum, a um leve toque. Isto confirma a eficácia do tramadol de acordo com as respostas aos estímulos.

Quanto ao reflexo anal, G1 mais uma vez apresentou maior proporção de escore 5 que G2, sendo que este apresentou maior proporção de escore 10, apresentando portanto melhores resultados. Avaliando-se os grupos dentro de momentos, as proporções dos escores entre os dois grupos diferiram em M2, M4 e M5, antes do estímulo doloroso, e em M1, M4 e M5, após o estímulo doloroso, apresentando as proporções já mencionadas, sendo que nos demais momentos as proporções de escores entre os grupos, não diferiram entre si. Estas respostas podem ser atribuídas às características apresentadas pelo tramadol, como sendo um analgésico opióide sintético, que modula a atividade sensitiva, motora e psíquica, agindo de tal forma que propiciam melhores resultados em relação aos reflexos protetores dos animais TEIXEIRA et al. (1999).

Corroborado estes resultados, os estudos de VICKERS et al. (1992), DAYER et al. (1997) e TEIXEIRA et al. (1999), demonstraram que o tramadol elevou o limiar da dor em animais de experimentação e em seres humanos, apresentando ainda atividade béquica, ou seja, antitussígena, não apresentando efeito antitérmico, porém, reduzindo os níveis de β -endorfina circulante em condições de dor pós-operatória.

A dosagem de cortisol (DC), não apresentou nenhuma diferença significativa entre os grupos, neste estudo, possivelmente, segundo os estudos de KNOL et al. (1992), esta variável clínica tende apresentar elevações plasmáticas significativas em um minuto, após exposição ao agente agressor, o que não ocorreu neste estudo. Considerando os momentos, a DC manteve-se constante de M0 a M1, diminuiu significativamente de M1 a M3 e manteve-se constante M3 a M5. O fato do nível sérico de cortisol se encontrar elevado no momento M0, pode indicar influência do estresse do manejo dos animais, interferindo assim na função neuroendócrina e metabólica CALDEIRA et al., (2006).

Quanto aos parâmetros de recuperação, o tempo de extubação apresentou-se menor no G1, isto provavelmente ocorreu devido aos efeitos do tramadol, que elevou o limiar da dor em animais de experimentação, e em seres humanos, apresentou ainda, atividade béquica, ou seja, antitussígena, conforme estudos de VICKERS et al. (1992), DAYER et al. (1997) e TEIXEIRA et al. (1999). Quanto aos tempos para decúbito external e para posição quadrupedal, dos animais utilizados neste trabalho, não houve diferença significativa comparando os dois protocolos experimentais. Isto pode indicar que, o tramadol como medicação anestésica, não interfere nestes parâmetros de recuperação, quando associado com infusão contínua de propofol, corroborando os resultados semelhantes encontrados por OLIVEIRA (2004).

VI CONCLUSÕES

Após a avaliação dos resultados do presente trabalho, concluimos que:

1. A associação azaperona/midazolam diminuiu significativamente os parâmetros de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f) e temperatura retal (TR), em suínos jovens.
2. O tramadol associado ao propofol em suínos jovens, pré-tratados com azaperona e midazolam, diminuiu significativamente as pressões diastólica e média e a temperatura retal.
3. O tramadol associado à anestesia geral por infusão contínua intravenosa com propofol diminuiu a resposta frente aos estímulos dolorosos e aumentou o tempo de extubação, em suínos jovens.

1 VII REFERÊNCIAS

- AMAR, D. Perioperative atrial tachyarrhythmias. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 97, n. 2, p. 1618–1623, 2002.
- ANDERSEN, I. L.; FAEREVERIK, G.; BOE, K. E.; JANCZAK, A. M.; BAKKEN, M. Effects of diazepam on the behaviour of weaned pigs in three putative models of anxiety. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, Amsterdam, v. 68, n. 2, p. 121-130, 2000.
- AVRAMOV, M. N.; BADRINATH, S.; SHADRICK, M.; KOVICH, A. D. The effect of ketamine on EEG-Bispectral Index during propofol infusion. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 87, n. 3, p.671-677, 1997.
- BAILEY, P. L.; CLARK, N. J.; PACE, N. L.; STANLEY, T. S.; EAST, K. A.; VREESWIJK, H. van; DE POL, P. van; CLISSOLD, M A : ROZENDAAL, W. Antagonism with postoperative opioid-induced respiratory depression: nalbuphine versus naloxone. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 70, p. 8-15, 1990.
- BAMIGBADE, T. A.; DAVIDSON, C.; LANGFORD, R. M. et al. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br. J. Anaesth.*, v.79, p. 352-356, 1997.
- BAMIGBADE, T. A.; LANGFORD, T. A.; LANGFORD, R. M. Tramadol hydrochloride: an overview of current use. *Hosp Med.*, London, v. 59, n. 5, p. 373-376, 1998.
- BARANN, M.; GÖTHERT, M.; FINK, K.; BONISCH, H. Inhibition by anaesthetics of ¹⁴C-guanidinium flux through the voltage-gated sodium channel and the cation channel of the 5-HT₃ receptor of N1E-115 neuroblastoma cells. *Naunyn-schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, Berlin, v. 347, n. 2, p. 125-132, 1993.
- BENNETT, S. N.; MCNEIL, M. M.; BLAND, L.A.; ARDUINO, M. J.; VILLARINO, M. E.; PERROTTA, B. M.; BURWEN, D. R.; WELBEL, S. F.; PEGUES, D. A.; STROUD, L.; ZEITZ, P. S.; JARVIS, W. R. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic propofol. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 333, n. 3, p. 147–154, 1995.
- BENSON, G. J.; THURMON, J. C. Anesthesia of swine under field conditions. *J. Vet. Med. Assoc.*, v.179, p.594-6, 1993.
- BETHS, T.; REID, J.; NOLAN, A. M.; GLEN, J. B. Evaluation and optimization of a target controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total

intravenous anaesthetic technique during dental surgery. *Vet. Rec.*, v.148, n. 7, p. 198-203, 2001.

BIANCHI, M.; ROSSONI, G.; SACERDOTE, P.; PANERAI, A. E.. Effects of tramadol on experimental inflammation. *Fund. & Clin. Pharmacol.*, Paris, v. 13, n. 2, p. 220-225, 1999.

BLAKE, D. W.; HOGG, M.N.; HACKMAN, C. H.; PANG, J.; BJORKSTEN, A. R. Induction of anaesthesia with sevoflurane, preprogrammed propofol infusion or combined sevoflurane/propofol for laryngeal mask insertion: cardiovascular, movement and EEG bispectral index responses. *Anaesth. Intensive Care*, Moscow, v. 26, n. 4, p. 360-365, 1998.

BOOTH, N. H. Agentes psicotrópicos. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. C. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 141-314.

BORGEAT, A.; DESSIBOURG, C.; ROCHANI, M. Sedation by propofol in tetanus: is it a muscular relaxant? *Intensive Care Med.*, Berlin, v. 17, n. 7, p. 427-429, 1991.

BORGEAT, A.; WILDER-SMITH, O.; SAIHAH, M. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 76, p. 510-512, 1992a.

BORGEAT, A.; WILDER-SMITH, O. H. G.; SAIHAH, M. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v.74, p.539-41, 1992b.

BORGEAT, A.; WILDER-SMITH, O. H. G.; SUTER, P. M. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiol.*, v.80, p.642-56, 1994.

BRUSSEL, T.; THEISSEN, J. L.; VIGFUSSEN, LUNKENHEIMER, G.; AKEN, H. VAN; LAWIN, P. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 69, p. 35-40, 1989.

BUDD, K.; LANGFORD, R. Tramadol revisited. *Br. J. Anaesth.*, London, v. 82, n. 4, p. 493-495, 1999.

CARMONA, M. J.; SLULLITEL, A. Monitorização em anestesia. In: YAMASHITA, A. M.; TAKAOKA, F.; AULER JUNIOR, J. O. C., IWATA, N. M. *Anestesiologia*. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. cap. 7, p. 163.

CARVALHO, W.A. *Avaliação de um modelo farmacocinético para infusão alvo-controlada de propofol e das respostas hemodinâmica, endócrina e do índice bispectral*

à indução e intubação. Botucatu, 2000. 330p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

CLUTTON, R. E.; BLISSIT, K. J.; BRADLEY, A. A.; CAMBURN, A. Comparison of three injectable anaesthetic techniques in pigs. *Vet. Rec.*, London, v. 141, n. 6, p. 140-146, 1997.

CODD, E.; SHANK, R. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics : structural determinants and role in antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Bethesda, v. 274, n. 3, p. 1263-1270, 1995.

COLDWELL, S. E.; KAUFMAN, E.; MILGROM, P.; KHARASCH, E. D.; CHEN, P.; MAUTZ, D.; RAMSAY, D. Acute tolerance and reversal of the motor control effects of midazolam. *Pharmacol. Biochem. & Behav.*, Oxford, v. 59, n. 2, p. 537-545, 1998.

COLLINS, G. G. S. Effects of the anaesthetic 2,6-diisopropylphenol on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 95, n. 3, p. 939-949, 1988.

CONCAS, A.; SANTORO, G.; MASCIA, M. P.; SERRA, M.; SANNA, E.; BIGGIO, G. The general anesthetic propofol enhances the function of γ -aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. *J. Neurochem.*, Oxford, v. 55, n. 6, p. 2135-2138, 1990.

CULAU, P. O.; LOPEZ, J.; RUBENSAM, J. M.; LOPES, R. F. F.; NICOLAIEWSKY, S. Influência do gene halotano sobre a qualidade da carne suína. *Rev. Bras. Zootec.*, Viçosa, v. 31, n. 2, p. 954-961, 2002.

DAWIDOWICZ, A. L.; FORMAL, E.; MARDAROWICZ, M.; FIJALBOWSKA, A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 93, p. 992-997, 2000.

DAYER, P.; DESMEULES, J.; COLLART, L. Pharmacology of tramadol. *Drugs.*, Auckland, v. 53, suppl. 2, p. 18-24, 1997.

DE HERT, S. G., VERMEYEN, K. M.; ADRIAENSEN, H. F. Influence of thiopental, etomidate and propofol on regional myocardial function in the normal and acute ischemic heart segment in dogs. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 70, p. 600-607, 1990.

DE LEON-CASASOLA, O. A.; WEISS, A.; LEMA, M. J. Anaphylaxis due to propofol. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 78, n. 3, p. 607-609, 1993.

DEL NERO, R. R.; SAVIANO, A.; CARNEIRO, P. A. Novo diazepínico na indução da anestesia geral. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, Rio de Janeiro, v. 1, p. 79-92, 1973.

DRECHLER, H. U.; NATALINI, C. C. Uso da associação levomepromazina com midazolam como medicação pré-anestésica em suínos submetidos à cirurgia experimental. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, Rio de Janeiro, v. 39, supl. 11, p. 173, 1989.

DUGRES, B.; FLAMENS, C.; GRUNNER, M. C. A. Comparison of the effect of propofol and midazolam infusion for postoperative sedation after cardiac surgery: preliminary reports. *J. Drug Dev.*, Basel, v. 2, p. 129-130, 1989.

EGAN, T. D.; KERN, S. E.; JOHNSON, K. B. PACE, N. L. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a modified cyclodextrin formulation (Captisol®) versus propofol in a lipid formulation (Diprivan®): An electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 97, p. 72-79, 2003.

EWALENKO, P.; JANNY, S.; DEJONCKHEERE, M.; WYNS, C. Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br. J. Anaesth.*, London, v. 77, n. 4, p. 463-467, 1996.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. (Ed.). *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. cap. 31, p. 329-330.

FAU, D; GUYONNET, V; GENEVOIS, J. P. et al. Utilisation chez le chien d'un nouvel anesthésique: le propofol, 2. résultats après administration continue du produit. *Rev. Méd. Vét.*, Toulouse, v. 140, p. 891-898, 1989.

FIENI, F.; TAINURIER, D.; FAU, D.; Utilisation chez le chien d'un nouvel anesthésique: le propofol, note 3: résultats après injection de doses itératives de produit. *Rev. Méd. Vét.*, Paris, v. 141, n. 12, p. 181-186, 1990.

FIKES, L. W.; LIN, H. C.; THURMON, J. C. A preliminary comparison of lidocaine and xylazine as epidural analgesics in ponies. *Vet. Surg. Anesth.*, v. 18, p. 5-86, 1989.

FISBAIN, D. A.; ROSOMOFF, H. L. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. *Clin. J. Pain.*, v. 8, p. 77-85, 1992.

FONDA, D. Continuous infusion anesthesia with propofol in dogs: clinically optimized dosages. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIA, 1991, Utrecht. *Proceedings...* p. 43.

FOSTER, P. S.; HOPKINSON, K. C.; DENBOROUGH, M. A. Propofol anaesthesia in malignant hyperpyrexia susceptible swine. *Clin. Exp. Pharmacol.*, Carlton, v. 19, n. 3, p. 183-186, 1992.

FORSTER, A.; GARDAZ, J. P.; SUTTER, P. M.; GEMPERLE, M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 53, n. 6, p. 494-497, 1980.

FRAGEN, R. J., DUNN, K. L. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *J. Clin. Anesth.*, New York, v. 8; n. 5, p. 352-356; 1996.

FREYE, E.; SUNDERMANN, S.; WILDER-SMITH, O. H. No inhibition of gastrointestinal propulsion after propofol- or propofol/ketamine-N₂O/O₂ anaesthesia. A comparison of gastro-cecal transit after isoflurane anaesthesia. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, Copenhagen, v. 42, p.664-669, 1998.

GALVIN, G. M.; JELINEK, G. A. Midazolam: An effective intravenous agent for seizure control. *Arch. Emerg. Med.*, v. 4, n. 3, p.169-172, 1987.

GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; NIES, A. S. Utilisation chez le chien d'un nouvel anesthésique: le propofol, note 3: résultats après injection de doses itératives de produit. 8. ed. Pergamon Press, 1990. 1811 p.

GINESTET, D. Neuroleptics revisited: antipsychotics? *Presse Med.*, Paris, v. 27, n. 40, p.2164-2169, 1998.

GIUBLIN, M. L. Tratamento farmacológico. In: CONSENSO NACIONAL DE DOR ONCOLÓGICA, 1., 2002, São Paulo: São Paulo: Editora de Projetos Médicos, 2002. p. 51-65.

GLEN, J. B. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35868. *Br. J. Anaesth.*, London, v. 52, n. 8, p. 731-742, 1980.

GRAEFF, F. G. Ansiolíticos. In: GRAEFF, F. G. *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação*. 2. ed. São Paulo: Pedagógica e Universitária, 1990. p.61-83.

GRONERT, G. A. Malignant hyperthermia. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 53, p. 395-423, 1980.

GUY, J.; GELB, A. W. The neuropharmacology of propofol. *J. Drug Dev.*, Basel, v.4, suppl. 30, p. 103-105, 1991.

HADDOX, J. D.; JORANSON, D. The use of opioids for the treatment of chronic pain. *Clin. J. Pain.*, v. 13, p. 6-8, 1997.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W. *Veterinary anesthesia*. 9. ed. London: Bailliere Tindal, 1990. 410 p.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. *Veterinary anaesthesia*. 10. ed. London: W. B. Saunders, 2001. 561 p.

HAMMOND, R. A.; ENGLAND, G. C. M. The effect of medetomidine premedication upon propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *J. Vet. Anaesth.*, Newmarket, v. 21, p. 24-28, 1994.

HEAPY, I. B. C. G.; PICKERING, L. Electrophysiological effects of propofol on isolated sinoatrial node preparations and isolated atrial conduction in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 97, p. 504, 1989.

HEITZMAN, R. J. Azaperone. *F.A.O. Food. Nutr. Paper.*, Rome, v.47, n.4, p. 1-7, 1995.

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

HOLZCHUH, M. P.; CREMOSENI, E. *Anaesthesia in pigs. Analysis of azaperone and etomidate effects separately and in associations*. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF VETERINARY ANAESTHESIA, 4., 1991, Ultretch. *Proceedings...* p. 197-200.

HOUDE, A.; POMNIER, S. A.; ROY, R. Detection of the ryanodine receptor mutation associated with malignant hyperthermia in purebred swine populations. *J. Anim. Sci.*, Champaign, v. 71, n. 6, p. 1414-1418, 1993.

HOUMES, R. J. M.; VOETS, M. A.; VERKAAIK, A.; ERDMANN, W.; LACHMANN, B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v.74, p.510-514, 1992.

HUG, C. C.; McLESKEY, C. H.; NAHRWOLD, M. L. et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25000 patients. *Anesth. Analg.*, v.77, p.21-29, 1993.

ILKIW, J. E.; SUTER, C.; MCNEAL, D.; FARVER, T. B.; STEFFEY, E. P. The optimal intravenous dose of midazolam after intravenous ketamine in healthy cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v. 21, n. 1, p. 54-61, 1998.

JACOBSON, J. D.; HARTSFIELD, S. M. Cardiorrespiratory effects of intravenous bolus administration and infusion of ketamine-midazolam in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 54, n. 10, p. 1710-1714, 1993.

JAIMOVICH, D. G.; SHABINO, C. L.; NOORANI, A.; BITTLE, B. K.; OSBORNE, C. E. Intravenous midazolam suppression on pentylenetetrazol-induced epileptogenic activity in a porcine model. *Crit. Care Med.*, Baltimore, v. 18, n. 3, p. 3113-3116, 1990.

JONES, R. S. A review of tranq ilization on sedation in large animals. *Vet. Rec.*, London, v. 90, n. 22, p. 613-617, 1972.

KAISER, G. M.; FRUHAUF, N. R.; ZHANG, H.; WESTERMANN, S.; BOLLE, I.; OLDHAFFER, K. J.; BROELSCH, C. E. Intravenous infusion anesthesia with propofol-midazolam-fentanyl for experimental surgery in swine. *J. Invest. Surg.*, v. 16, n. 6, p. 353-357, 2003.

KANTO, J.; KLOTZ, V. Intravenous benzodiazepines as anaesthetic agents: pharmacokinetics and clinical consequences. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, Copenhagen, v. 26, n. 6, p. 554-569, 1982.

KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A. Cardiopulmonary effects of a continuous two-hours propofol infusion in dogs: comparison with isoflurane anesthesia. *Vet. Surg.*, Philadelphia, v. 22, p. 537-543, 1993.

KO, J. C. H.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J. Evaluation of analgesia induced by epidural injection of detomidine or xylazine in swine. *J. Vet. Anaesth.*, Newmarket, v. 19, n. 1, p. 56-60, 1992.

KO, J. C. H.; WILLIAMS, C. J.; McGRATH, C. E.; SHORT, E. E.; ROGERS, E. R. Comparison of anesthetic effects of telazol-xylazine-xylazine, telazol-xylazine-butorphanol and telazol-xylazine- azaperone combinations in swine. *Contemp. Top. Lab. Anim. Sci.*, Memphis, v. 35, n. 5, p. 71-74, 1997.

KRESS, J. P.; POHLMAN, A. S.; O'CONNOR, M. F.; JESSE, B. H. Interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.*, Boston, v. 342, n. 20, p. 1471-1477, 2000.

KURZ, A.; SESSLER, D. I. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*, Auckland, v. 63, n. 7, p. 649-671, 2003.

LAU, C. E.; WANG, Y.; FANG, M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the coexistence of stimulatory and sedative components for midazolam. *Europ. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 346, n. 2-3, p. 131-144, 1998.

LAXENAIRE, M. C.; MATA-BERMEJO, E.; MONERET-VAUTRIN, D. A.; GUEANT, J. L. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 77, p. 275-280, 1992.

LEE, C. R.; McTAVISH, D.; SORKIN, E. M. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, Auckland, v. 46, n. 2, p. 313-340, 1993.

LEE, T. L.; ANG, S. B.; DAMBISYA, Y. M.; ADAIKAN, G. P.; LAU, L-C. The effect of propofol on human gastric and colonic muscle contractions. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 89, p.1246–1249, 1999.

LI, Y. C, RIDEFELT, P., WIKLUND, L.; BJERNEROTH, G. Propofol induces a lowering of free cytosolic calcium in myocardial cells. *Acta. Anaesth. Scand.*, Copenhagen, v. 41, n. 5, p. 633-638, 1997.

LOESER, J. D.; MELZACK, R. Pain: an overview. *Lancet*, Minneapolis, v. 353, p. 1607-1609, 1999.

LOPEZ, F.; MILLER, L. G.; GREENBLATT, D. J.; PAUL, S. M.; SHADER, R. I. Low-dose alprazolam augments motor-activity in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, Oxford, v. 30, n. 2, p. 511-513, 1988.

LÓPEZ, H. S.; GALLARDO, N. P.; IZQUIERDO, P.; MEDINA, J. A. C. Anestesia general con propofol en perros mediante infusión continua. Experiencias clínicas. *Vet. México.*, México, v. 25, n. 1, p. 199-205, 1994.

LUKASIK, V. M.; GILLIES, R. J. Animal anesthesia for in vivo magnetic resonance. *N.M.R. Biomed.*, v. 16, n. 8, p. 459-467, 2003.

LUNA, S. P. L. *Avaliação da associação levomepromazina, midazolam e éter glicérol guaiacol, com e sem quetamina, na indução à anestesia geral volátil pelo halotano em eqüinos*. 1990. 100 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina e Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 1990.

MACPHERSON, R. D. The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacol. Ther.*, Anglicka, v. 88, n. 2, p. 163-185, 2000.

MAISEL, G. M. Midazolam: second generation benzodiazepine. *Anesthesiol. Prog.*, New York, v. 27, n. 5, p. 159-160, 1980.

MALAVASY, L. M.; NYMAN, G. Anestesia e analgesia de suínos utilizados como modelo experimental. *Rev. CFMV*, Brasília, v. 31, supl.,2004.

MANDSAGER, R. E.; CLARKE, C. R.; SHAWLEY, R. V. et al. Effects of chloramphenicol on infusion pharmacokinetics of propofol in Greyhounds. *Am. J. Vet. Res.*, v.56, p.95-99, 1995.

MARIANO, M. Minisuíno na pesquisa biomédica experimental. O minipig br 1. *Acta Cir. Bras.*, São Paulo, v. 18, n. 5, p. 101-111, 2003.

MARQUES, J. A.; CARVALHO, L. F. O. S.; VALADÃO, C. A.; NUNES, N.; VAZ, B. B. D. Emprego do flunitrazepam na sedação de suínos. *Ciênc. Rur.*, Santa Maria, v. 25, n. 3, p. 405-409, 1995.

MARQUES, J. A.; VALADÃO, C. A. A.; TEIXEIRA NETO, F. J. Avaliação da associação midazolam/droperidol na tranquilização de suínos. *Ciênc. Rur.*, Santa Maria, v. 25, n. 2, p. 245-249, 1995.

MARQUETI, A. C. *Lesão periapical induzida experimentalmente: estudo histopatológico em suínos*. 2003.120 f. Dissertação (Mestrado em Estomatologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2003.

MARROUM, P. J.; WEBB, A. I.; AESCHBACHER, G. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acepromazine in horses. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 55, n. 10, p. 1428-1433, 1994.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in bitches submitted to ovariohysterectomy. *Vet. Anesth. Analg.*, v. 30, n. 4, p. 220-228, 2003.

MATOT, I.; NEELY, C.F.; KATZ, R.Y.; NEUFELD, G. R. Pulmonary uptake of propofol in cats.. Effect of fentanyl and halothane. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 78, n. 6, p. 1157-1165, 1993.

MATSUKAWA, T.; HANAGATA, K.; OKAZI, M.; KOSHIMIZU, I. M.; KUMAZAWA, T. Midazolam as premedication produces a concentration-dependent decrease in core temperature in male volunteers. *Br. J. Anaesth.*, New York, v. 78, n. 4, p. 4396-4399, 1997.

MATTHEW, J. P.; PARKS, R.; SAVINO, J. S. et al. *Atrial fibrillation following artery bypass graft surgery: Predictors, outcomes, and resource utilization*. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*, Schaumburg, v. 276, n. 4, p. 300-306, 1996.

MAYER, N., LEGAT, K., WEINSTABL, C.; ZIMPFER, M. Effects of propofol on the function of normal, collateral-dependent, and ischemic myocardium. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 76, p. 33-39, 1993.

MCCOLLUM, J. S. C.; MILLIGAN, K. R.; DUNDEE, J. W. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia*, London, v.43, p.239-240, 1988.

MCLESKEY, C. H.; WALAWANDER, C. A.; NAHRWOLD, M. L.; ROIZEN, M. F.; STANLEY, T. H.; THISTED, R. A.; APFELBAUM, J. L.; GRASELA, T. H.; HUG JR, C. C. Adverse events in a multicenter phase intravenous study of propofol: evaluation by

anesthesiologists and postanesthesia care unit nurses. *Anesth Analg.*, Baltimore, v.77, suppl. 4, p. S3–9, 2003.

McMURRAY, T. J. Propofol sedation following open heart surgery: a clinical and pharmacokinetic study. *J. Drug Dev., Suppl.*, p.131-132, 1989.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. *Prog. Neurobiol.*, Oxford, v. 57, n. 1, p. 1-164, 1999.

MIRANDA, H. F.; PINARDI, G. Antinociception, tolerance, and physical dependence comparison between morphine and tramadol. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, Oxford, v. 61, n. 4, p. 357-360, 1998.

MOON, P. F.; SMITH, L. J. General anesthetic techniques in swine. *Vet. Clin. North. Am.: Food. Anim. Pract.*, Philadelphia, v. 12, n. 3, p. 663-691, 1996.

MUIR III, W. W.; GADAWSKI, J. E. Cardiovascular effects of a higher dose of romifidine in propofol-anesthetized cats. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 63, p. 1241-1246, 2002.

MUIR, W. W.; HUBBEL, J. A. E.; SKARDA, R. T. et al. *Handbook of veterinary anesthesia*. 3. ed. St. Louis: Mosby Year Book, 2000. p. 574.

MUSHAMBI, M. C.; ROWBOTHAM, D. J.; BAILEY, S. M. Gastric emptying after minor gynaecological surgery: the effect of anaesthetic technique. *Anaesthesia*, London, v. 47, p. 297–299, 1992.

NAGAOKA, E.; MINAMI, K.; YOSHUQUE, S. et al. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow – despite increased serum catecholamine levels – in anesthetised rats: implications for analgesia in renal insufficiency. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 94, n. 3, p. 619-625, 2002.

NAPOLITANO, C.; RAATIKAINEN, P.; MARTENS, J.; DENNIS, D. M. Effects of intravenous anesthetics on atrial wavelength and atrioventricular nodal conduction in guinea pig heart. Potential antidysrhythmic properties and clinical implications. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 85, p. 393–402, 1996.

NATALINI, C. C. *Teoria e técnicas em anestesiologia veterinária*. Porto Alegre: Artmed, 2007. 296 p.

NIENABER, J. *Zur anwendung Von azaperon in der tierärztlichen schweinepraxis*. 1972. 78 f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Tierärztliche Hochschule. Hannover, 1972.

NUMAZAKI, M.; FUJII, Y. Subhypnotic dose of propofol for the prevention of nausea and vomiting during spinal anaesthesia for caesarean section. *Anaesth. Intensive Care.*, Sydney, v. 28, p. 262-265, 2000.

OCHS, H. R.; GREENBLATT, D. J.; EICHELKRAUT, W.; BAKKER, R. G.; HAHM, N. Hepatic vs. gastrointestinal presystemic extraction of oral midazolam and flurazepam. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Bethesda, v. 243, n. 3, p. 852-856, 1987.

OLIVEIRA, L. C. R. *Efeitos do tiopental sódico, da cetamina ou do propofol em suínos jovens (Sus scrofa) pré-tratados com azaperona e midazolam*. 2004. 67 f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.

OLIVEIRA, L. C. R.; MARQUES, J. A.; SANTOS, D. A. S.; FEURNANDES, C. H. C. Efeitos da associação de cetamina e midazolam em suínos (*Sus scrofa*) pré-tratados com azaperona ou acepromazina. *Ars Vet.*, Jaboticabal, v. 19, n. 3, p. 235-240, 2003.

OLIVIER Jr, J. E.; LORENZ, M. D. *Handbook of veterinary neurology*. 2. ed. Philadelphia: W. A. Saunders, 1993. 415 p.

OXENHAM, D.; FARRER, K. Methadone: opioid, N-methyl-Daspartate antagonist or both? *Palliat. Med.*, v. 12, p. 302, 1998.

PADDLEFORD, R. R. *Manual de anestesia em pequenos animais*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2001. p. 423.

PAPICH, M. G. *Principles of analgesic drug therapy. Sem. Vet. Med. Surg. Small Anim.*, Philadelphia, v. 12, n. 2, p. 80-93, 1997.

PENDER, K. S.; POLLACK, C. V.; WOODALL, B. N.; PARKS, B. R. Intraosseous administration of lorazepam: same-dose comparison with intravenous administration in the weanling pig. *J. Mo. State. Med. Assoc.*, Saint Louis, v. 32, n. 10, p. 365-368, 1991.

POLANCZYK, C. A.; GOLDMAN, L.; MARCANTONIO, E. R.; ORAV, E. J.; LEE, T. H. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect of length of stay. *Ann. Intern. Med.*, Helsinki, v. 129, n. 4, p. 279-285, 1998.

POPEMAYER, L. G.; MASSONE, F.; NUNES, N.; PRIOLO, J. Levomepromazina e atropine como medicação pré-anestésica na anestesia pela associação teletamina/zolazepam, em cães. *Ciên. Rur.*, Santa Maria, v. 28, n. 1, p. 65-70, 1998.

PORTIER, D. B.; SLUSSER, C. A. Azaperone: a review of a new neuroleptic agent for swine. *Vet. Med.*, v. 80, n. 1, p. 88-92, 1985.

PULZ, R. S.; SILVA FILHO, A. P. R.; STEDILE, R.; SCHIOCHET, F.; SILVEIRA, R. F. S.; FACIN, F.; LAWAL, T. Evaluation of the respiratory function of swine submitted to the balanced general anesthesia under controlled ventilation in experimental thoracic surgery. *Vet. Foco*, Canoas, v. 4, n. 1, p. 73-85, 2006.

PUTTICK, R. M.; TERRAR, D. A. Effects of propofol and enflurane on action potentials, membrane currents and contraction of guineapig isolated ventricular myocytes. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 107, n. 2, p. 559-565, 1992.

RADBRUCH, L.; GROND, S.; LEHMANN, K. A. Risk-benefit assessment of tramadol in the management pain. *Drug Saf.*, Auckland, v. 15, n. 1, p. 8-29, 1996.

RAFF, M.; HARRISON, G. The screening of propofol in MHS swine. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 68, n. 6, p. 750-751, 1989.

RAFFA, R. B.; FRIDERICH, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Bethesda, v. 260, n. 1, p. 275, 1993.

RAFTERY, S.; SHERRY, E. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting. *Can. J. Anaesth.*, Toronto, v. 39, p.37-40, 1992.

RAMSEY, D. E.; ALDRED, N.; POWER, J. M. A simplified approach to the anesthesia of porcine laparoscopic surgical subjects. *Lab. Anim. Sci.*, Memphis, v. 43, n. 4, p. 336-7, 1993.

RAUWS, A. G.; OLLENG, M.; FRUDENTHAL, J.; HAM, M. Azaperol, a new metabolite of the veterinary butyrophenone tranquilizer azaperone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 35, n. 2, p. 333-339, 1976.

REICH, D. L.; SILVAY, G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can. J. Anesth.*, Toronto, v. 36, p. 186-197, 1989.

REIG, E. Tramadol in musculoskeletal. *Clin. Rheumatol.*, suppl. 1, p.S9-S12, 2002.

REVES, J. G.; FRAGEN, R. J.; VINIK, H. R.; GREENBLATT, D. J. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 62, p. 310-324, 1985.

RIEBOLD, T. W.; GEISER, D. R.; GOBLE, D. O. *Large animal anesthesia: principles and techniques*. 2nd. ed. Ames: Iowa State University Press, 1995.

ROBERTSON, S.A.; JOHNSTON, S.; BEEMSTERBOER, J. Cardiopulmonary anaesthetic and postanaesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non Greyhounds. *Am. J. Vet. Res.*, Schaumburg, v. 53, N. 6, p. 1027-1032, 1992.

ROEWER, N.; DZIADZKA, A.; GREIM, C.; CLEMENS, A.; KRAAS, E.; SCHULTE, E. J. Cardiovascular and metabolic responses to anesthetic-induced malignant hyperthermia in swine. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 83, p. 141-159, 1995.

SCHILLER, L. R. Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v. 9, n. 1, p. 87-106, 1995.

SCHUMMAN, R. E.; SWINDLE, M. M.; KNICK, C. L. et al. High dose narcotic anesthesia using sufentanil in swine for cardiac catheterization and electrophysiologic studies. *J. Invest. Surg.*, v. 7, p. 243-248, 1994.

SELMÍ, A.L.; FIGUEIREDO, J.P.; MENDES, G.M.; LAVOR, L.M.S.; MACHADO, P.M.L. Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina-midazolam. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte, v. 57, n.3, p. 295-299, 2005.

SILVA, L. A. F.; MATOS, M. P.C.; PÔRTO, R. N. G.; GAMBARINI, M. L.; SOBESTIANSKY, J. Utilização do azaperone em suínos: tenotomia do músculo levantador do lábio maxilar. *Hora Vet.*, Porto Alegre, v. 18, n. 107, p. 19-22, 1999.

SKARDA, R. T.; MUIR, W. W.; BEDNARDI, L. S. A preliminary study of caudal epidural and subarachnoid analgesia after detomidine administration in horses. In: ANNUAL MEETING, MIDWEST ANESTHESIA CONFERENCE, 6., 1990, Champaign. *Proceedings...*

SMITH, A. C.; EHLER, W.; SWINDLE, M. M. Anesthesia and analgesia in swine. In: KOHN, D. H.; WIXSON, S. K.; WHITE, W. J.; BENSON, G. J. *Anesthesia and analgesia in laboratorial animals*. New York: Academic Press, 1997. p. 313-336.

SMITH, A. C.; SPINALE, F. G.; SWINDLE, M. M. Cardiac function and morphology of Hanford miniature swine and Yucatan miniature and micro swine. *Lab. Anim. Sci.*, Memphis, v. 40, n. 1, p. 47-50, 1990.

SMITH, A. C.; ZELLNER, J. L.; SPINALE, F. G.; SWINDLE, M. M. Sedative and cardiovascular effects of midazolam in swine. *Lab. Anim. Sci.*, Memphis, v. 41, n. 1, p. 157-161, 1991.

SOSIS, M. B.; BRAVERMAN, B. Growth of *Staphylococcus aureus* in four intravenous anesthetics. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 77, p. 766-768, 1993.

SOSIS, M. B.; BRAVERMAN, B.; VILLAFLO, E. Propofol, but not thiopental, supports the growth of *Candida albicans*. *Anesth. Analg.*, Hagerstown, v.81, n.1, p.132-134, 1995.

SOUTHORN, P.; REHDER, K.; DIDIER, E. P. Midazolam sedation and respiratory mechanics in man. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 55, p. A367, 1981.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia aplicada à veterinária*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 647 p.

STOELTING, R. K. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 2. ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991. p. 134-147.

STUBHAUG, A.; GRIMSTAD, J.; BREIVIK, H. Lack of analgesic effect of 50 and 100mg oral tramadol after orthopedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. *Pain*, Amsterdam, v. 62, n. 1, p. 111-118, 1995.

SVENDSEN, P.; CARTER, A. M. Blood gas tensions, acid-base status and cardiovascular function in miniature swine anesthetized with halothane and methoxyflurane or intravenous metomidate hydrochloride. *Pharmacol. Toxicol.*, Copenhagen, v. 64, n. 1, p. 88-93, 1989.

SWINDELL, M. M. *Anesthetic and perioperative techniques in swine*. Wilmington, MA: Chavers River Laboratories, 1991. (Technical Bulletin).

SWINDLE, M. M.; HORNEFFER, T. J.; GARDNER, V. L.; GOTT, V. L.; HALL, T. S.; STUART, R. S.; BAUMGARTNER, W. A.; BORKON, A. M.; GALLOW, E.; REITZ, B. A. Anatomic and anesthetic considerations in experimental cardiopulmonary surgery in swine. *Lab. Anim. Sci.*, Memphis, v. 36, p. 357-361, 1986.

TEIXEIRA, M. J. Fisiopatologia da dor. In: TEIXEIRA, M. J. *Dor: tratamento farmacológico da dor*. São Paulo: Editora Maio, 1999. p. 47-77.

THOMSEN, A. B.; SORENSEN, J.; SJOGREN, P.; ERIKSEN, J. Economic evaluation of multidisciplinary pain management in chronic pain patients: a qualitative systematic review. *J. Pain Symptom Manage*, New York, v. 22, n. 2, p. 688-698, 2001.

THURMON, J. C.; BENSON, G.J. Anesthesia in ruminants and swine. In: HOWARD, J. (Ed.). *Current veterinary therapy 3, food animal practice*. Philadelphia: W.B. Saunders., 1993. p. 58-76.

THURMON, J. C.; TRANQUILI, W. J.; BENSON, G. J. *Lumb & Jones veterinary anesthesia*. 3. ed. Baltimore: Lea & Febiger, 1996. 928 p.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J. Anesthesia for cardiovascular research. In: STANTON, H. C.; MERSMANN, H. J. *Swine in Cardiovascular Research*, v.1, Boca Raton, FL: CRC Press, p.39-59, 1986.

TOYOTA, K.; SAKURA, S.; SAITO, Y.; OZAVA, H.; UCHIDA, H. The effect of pre-operative administration of midazolam on the development of intra-operative hypothermia. *Anaesthesia*, London, v. 59, n. 2, p. 116-121, 2004.

VAINIO, O. Propofol infusion anaesthesia in dogs premedicated with medetomidine. *J. Vet. Anaesth.*, Newmarket, v. 18, n. 1, p. 35-37, 1991.

VANNI, S. M.; BRAZ, J. R.; MODULO, N. S.; AMORIM, R. B.; RODRIGUES, G. R. Preoperative combined with intraoperative skin-surface warming avoids hypothermia caused by general anesthesia and surgery. *J. Clin. Anesth.*, Stoneham, v. 15, n. 2, p. 119-125, 2003.

VICENTE, W. R. R. et al. Observação sobre tranquilização de porcas com azaperona submetidas à operação cesariana. *Vet. Zootec.*, São Paulo, v. 1, p. 65-71, 1985.

VICKERS, M. D.; O'FLAHERTY, D.; SZEKELY, S. M.; READ, M.; YOSHIMIZU, J. Tramadol: pain relief by na opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*, London, v.47, n. 4, p. 291, 1992.

VINIK, H. R.; REEVES, J. G.; WRIGHT, D. Premeditation with intramuscular midazolam: A prospective randomized double blind control study. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 61, p. 933-937, 1982.

WATKINS, S. B.; HALL, L. W.; CLARKE, K. W. Propofol as an intravenous anaesthetic agent in dogs. *Vet. Rec.*, London, v.120, n. 14, p.326-329, 1987.

WEIR, P. M.; MUNRO, H. M.; REYNOLDS, P. I.; READ, M.; YOSHIMIZU, J. Propofol infusion and the incidence of emesis in pediatric outpatient strabismus surgery. *Anesth. Analg.*, Baltimore, v. 76, p. 760-764, 1993.

WERTZ, E. M.; WAGNERT, A. E. Anesthesia in potbellied pigs. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, Princeton, v. 17, p. 369-382, 1995.

WIKINSKI, S. I.; ACOSTA, G. B.; GRAVIELLE, M. C.; WIKINSKI, S. I.; ACOSTA, G. M. C.; BONAVIDA, C. D.; BISAGNO, V.; FISZER DE PLAZAS, S.; RUBIO, M. C. Diazepam fails to potentiate GABA-induced chloride uptake and to produce anxiolytic-like action in aged rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, Oxford, v. 68, n. 4, p. 721-727, 2001.

WOREC, F. S.; BLUMEL, G.; ZARAVIK, J. et al. Comparison of ketamine and pentobarbital anesthesia with the conscious state in a porcine model of *pseudomonas aeruginosa* septicemia. *Acta. Anesthesiol. Scand.*, Copenhagen, v.32, p. 509-515, 1988.

YANG, C. Y., WONG, C. S., YU, C. C. et al. Propofol inhibits cardiac L-type calcium current in guinea pig ventricular myocytes. *Anesthesiology*, Hagerstown, v. 84, p. 626-635, 1996.

YAZBEK, K. V. B.; FANTONI, D. T. Evalution of tramadol, an atypical opioid analgesic in the control of immediate postoperative pain in dogs submitted to orthopedic surgical procedures. *Braz. J. Vet. Res Anim. Sci.*, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 250-258, 2005.

ZAMUR, G. *Estudo dos efeitos antinociceptivos e sedativos de anestésicos gerais, tranqüilizantes, ansiolíticos e opióides em eqüinos*. Jaboticabal. 2002. 122 f. Tese (Doutorado EM Patologia Animal) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.