

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

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE EMULSÃO LIPÍDICA DE
ISOFLUORANO EM CÃES

Ricardo Miyasaka de Almeida
Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

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

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Novembro de 2008

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

RICARDO MIYASAKA DE ALMEIDA. Nascido em Santos, SP, no dia 30 de abril de 1975, concluiu Graduação em Medicina Veterinária (1998), Residência em Medicina Veterinária na área de Clínica Cirúrgica e Anestesiologia de Grandes Animais (2001) e Mestrado em Cirurgia Veterinária (2003) pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, SP. Em 2006, obteve o Título de Especialista em Anestesiologia Veterinária pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária. Atualmente reside em Brasília, DF, onde é professor da disciplina de Anestesiologia na Faculdade de Medicina Veterinária da União Pioneira de Integração Social e conselheiro efetivo do Conselho Regional de Medicina Veterinária do Distrito Federal.

Aos meus pais, Tércio e Joana,
pela dedicação incondicional ao longo de todos esses anos.

Aos meus irmãos, Andréa e Alexandre,
pelo exemplo de pessoas lutadoras que são

Amo vocês.

À Samara, dedico e agradeço de uma forma especial,
pela paciência e compreensão que tiveste nas minhas ausências,
e pelo amor e carinho que tens na minha presença.

Nega, te amo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de uma forma direta ou indireta, ajudaram-me a concluir essa fase tão importante de minha vida profissional e pessoal. E entre todos, agradeço especialmente:

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, principalmente ao Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, ao Hospital Veterinário e ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, pelas instalações e equipamentos utilizados na execução do projeto experimental;

Ao grande amigo e professor Carlos Augusto Araújo Valadão, por todos esses anos de ensinamentos e confiança;

Aos amigos e irmãos André Escobar e Roberto Thiesen, sem os quais este trabalho não teria sido possível. Valeu pela dedicação e paciência!

Aos amigos e irmãos: Rita Campbell, Anderson Farias, Daniel Gerardi, Sandro Stefanos, Carlos Henrique Saquetti, Antônio Raphael, Nara Benato, Rodrigo Bazolli, Gustavo Sabatini, Robson Amaro, Guilherme Sellera, João Cioffi, Rosângela Alves, Juan Duque, Richard Filgueiras, Carlos Eduardo, José Vanderlei, Marcello Roza, José Renato e Roberta Godoy;

Aos residentes e funcionários dos Hospitais Veterinários da UPIS e UnB, pela excelente amizade e ótimo trabalho durante esses 5 anos;

Aos meus queridos tios e tias: Hércio e Vera, Ayrton e Zalmi, Celinho e Sheila, Liana e Benedito e Antônia, pela força e amparo em Brasília;

À minha avó Lúcia;

Aos irmãos da República “Antro do HV”, pela hospitalidade e risadas durante minhas passagens por Jaboticabal;

Aos amigos Guilherme, Maria Luiza, Vítor e Maria, pela força nessa reta final;

A vocês, Branca e Preto, pelo amor que sempre demonstraram e pela inspiração que me dão para exercer minha profissão.

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
SUMMARY.....	viii
1. INTRODUÇÃO	2
2. REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1. Histórico	12
2.2. Isoflurano.....	13
2.3. O uso intravenoso de anestésicos inalatórios halogenados.....	18
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1. Determinação da taxa de infusão intravenosa de isoflurano em emulsão lipídica	23
3.2. Efeitos da infusão intravenosa de isoflurano nas variáveis fisiológicas em cães	29
4. RESULTADOS	37
4.1. Determinação da taxa de infusão intravenosa de isoflurano em emulsão lipídica	37
4.2. Efeitos da infusão intravenosa de isoflurano nas variáveis fisiológicas em cães	40
4.2.1. Variáveis relacionadas à manutenção da anestesia	40
4.2.2. Variáveis relacionadas à avaliação cardiovascular	44
4.2.3. Variáveis relacionadas à avaliação respiratória	59
5. DISCUSSÃO	73
6. CONCLUSÕES	87
7. REFERÊNCIAS.....	88

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE EMULSÃO LIPÍDICA DE ISOFLUORANO EM CÃES

RESUMO – A administração intravenosa de anestésicos voláteis halogenados pode ser considerada uma alternativa à aplicação pela via inalatória, e neste contexto, as formulações emulsificadas têm mostrado segurança, eficiência e bons planos anestésicos. Neste estudo, objetivou-se comparar os efeitos hemodinâmicos e respiratórios das administrações intravenosa e inalatória de isofluorano em cães, após a determinação da taxa de infusão intravenosa de 6,99 mL/kg/h deste halogenado em emulsão lipídica. Para tanto, foram utilizados oito cães, os quais formaram três grupos distintos: grupo IV – anestesia intravenosa por infusão de emulsão lipídica com isofluorano; grupo E - anestesia inalatória com isofluorano, associada à infusão intravenosa de emulsão lipídica sem o halogenado; e grupo IN - anestesia inalatória com isofluorano, associada à infusão intravenosa de solução de NaCl 0,9%. Foram evidenciadas diminuições da contratilidade cardíaca, índice cardíaco e pressão arterial sistêmica a partir de 10 e 40 minutos de anestesia, respectivamente, nos grupos IV e E. A hipotensão no grupo IV resultou em acidose metabólica, porém, hipoxemia não foi observada. O grupo IN apresentou manutenção do índice cardíaco, apesar de reduções do índice de resistência vascular sistêmica e pressão arterial. A taxa de infusão intravenosa determinada foi efetiva na manutenção de plano de anestesia cirúrgica em cães. As infusões intravenosas de isofluorano e emulsão lipídica causaram depressão cardíaca e hipotensão. Em relação à função respiratória, nenhum dos grupos mostrou efeitos deletérios.

Palavras-Chave: anestesia geral inalatória, anestesia total intravenosa, cães, emulsão lipídica, isofluorano

INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF EMULSIFIED ISOFLURANE IN DOGS

SUMMARY – The intravenous administration of halogenated anesthetics can be considered an alternative to the application by the inhalation route, moreover, emulsified formulations have been showing safety, efficiency and appropriated anesthetic depth. The aim of this study was to compare the effects of isoflurane anesthesia by intravenous or inhalational route on hemodynamic and respiratory variables, after the determination of the intravenous infusion rate of 6.99 mL/kg/h of this anesthetic in lipid emulsion, in dogs. Therefore, eight dogs were distributed in three different protocols: IV group – intravenous anesthesia with emulsified isoflurane; E group – inhalational anesthesia with isoflurane associated to intravenous infusion of lipid emulsion; and IN group - inhalational anesthesia with isoflurane associated to intravenous infusion of 0.9% NaCl solution. The results regarding IV and EM groups revealed decreases of heart contractility, cardiac index and systemic blood pressure starting from 10 and 40 minutes of anesthesia, respectively. The hypotension in the IV group resulted in metabolic acidosis, however, hypoxemia was not observed. The IN group demonstrated maintenance of cardiac index, despite of reduction of the blood pressure and systemic vascular resistance index. The intravenous infusion rate determined was effective in the maintenance of an anesthetic depth of general anesthesia in dogs. The intravenous infusions of isoflurane and lipid emulsion caused cardiac depression and hypotension. In relation to respiratory function, the inhalational route and the intravenous infusions of isoflurane and lipid emulsion did not result in harmful effects.

Keywords: dogs, inhalation anesthesia, intravenous anesthesia, lipid emulsion, emulsified isoflurane

1. INTRODUÇÃO

A anestesia geral inalatória é uma técnica consagrada tanto na Medicina Humana quanto na Veterinária, sendo alvo de estudos e aperfeiçoamento contínuo que envolve a elaboração de aparelhos e fármacos anestésicos mais seguros. A administração intravenosa de anestésicos rotineiramente aplicados pela via pulmonar tem sido pouco aceita, desde que a inalação vem mostrando segurança e efetividade (LUDDERS, 1992), diferentemente dos efeitos relatados para a injeção intravascular de halogenados líquidos puros (KAWAMOTO et al., 1992).

A injeção intravenosa de agentes halogenados pode apresentar vantagens sobre sua administração por via inalatória, pois a indução anestésica pode ser mais rápida por não haver necessidade de equilíbrio entre o circuito anestésico e a capacidade residual funcional pulmonar. Além disso, a administração de anestésicos voláteis que causam irritação das vias aéreas ou que possuam pressão de vapor baixa seria facilitada. Os custos com a aquisição e manutenção de aparelhos de anestesia inalatória e vaporizadores calibrados seriam reduzidos, assim como a quantidade do fármaco utilizado e a poluição ambiental, incorporando-se um circuito respiratório fechado. Desse modo, o plano anestésico poderia ser aprofundado com a aplicação de bolus intravenosos ou superficializado pela abertura do circuito (EGER e MACLEOD, 1995).

Os primeiros relatos da injeção intravascular de anestésicos inalatórios puros não revelaram resultados animadores, em razão da ocorrência de lesões vasculares pulmonares seguidas de edema pulmonar difuso, hemorragias alveolares e óbito (BERMAN e TATTERSALL, 1982; DWYER e COPPEL, 1989). Entretanto, a hipótese do uso destes fármacos na forma de emulsões lipídicas foi testada em modelo experimental em animais sem acarretar os efeitos deletérios observados anteriormente (BIBER et al., 1982).

Estudos que abrangeram o uso do isoflurano administrado pela via intravenosa já foram descritos em camundongos (SILVA, 2006), ratos (ZHOU et al., 2006), cães (YANG et al., 2006) e porcos (MATHIAS et al., 2004), no entanto, a literatura não

reporta a existência do emprego desse halogenado em emulsão lipídica na manutenção anestésica por infusão contínua intravenosa em cães. Portanto, com este trabalho, visou-se estudar as implicações hemodinâmicas e respiratórias produzidas pela aplicação intravenosa de isoflurano emulsificado em cães, mediante a comparação da administração inalatória convencional com a manutenção intravenosa pautada em taxa de infusão determinada.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Histórico

A Anestesiologia moderna teve seu início em 1846, quando William Thomas Green Morton comprovou publicamente que a inalação do vapor do éter sulfúrico poderia promover a ausência de sinais de dor a um procedimento cirúrgico. Anteriormente a essa revelação, outros médicos já tinham obtido a narcose com o éter, como Crawford Long e Smilie, em 1842 e 1844, respectivamente, contudo, sem divulgação para a comunidade científica. Em 1845, Horace Wells descobriu o poder anestésico do óxido nitroso, porém, sua demonstração pública foi classificada como farsa depois que o paciente reagiu ao procedimento cirúrgico ao qual estava sendo submetido (THORWALD, 2001). Desde então, outros anestésicos inalatórios foram utilizados, como o clorofórmio (a partir de 1847) e o próprio óxido nitroso, entretanto, o éter e o ciclopropano (introduzido em 1934) permaneceram como referências por várias décadas (SAKAI et al., 2005).

Os maiores problemas relacionados a estes fármacos eram a alta incidência de náusea e vômitos causados pelo éter no período pós-anestésico e a excessiva ativação simpática e arritmias cardíacas ocasionadas pelo ciclopropano. Além disso, os dois anestésicos eram inflamáveis, o que tornava perigoso o uso em cirurgias prolongadas (SAKAI et al., 2005). Com isso, as pesquisas subseqüentes tiveram enfoque nos hidrocarbonetos fluoretados ou alcanos, cujo maior representante, o halotano, teve seu lançamento em 1957 após ter apresentado resultados mais satisfatórios em relação ao éter sulfúrico e ao ciclopropano, além de não ser inflamável. Após o halotano, o interesse foi dirigido aos éteres halogenados com a fabricação e liberação do metoxifluorano (1960) e enflurano (1973). No entanto, em vista das dificuldades de síntese e purificação, o isofluorano foi produzido somente em 1965 e apenas liberado para uso em 1979, nos Estados Unidos. Os primeiros estudos com o isofluorano em animais e no homem indicaram várias vantagens em relação aos seus antecessores,

como menor solubilidade sangüínea, poucos efeitos na pressão intracraniana e fluxo sangüíneo cerebral, e menor depressão miocárdica *in vivo*. Ademais, o isofluorano não predispunha a convulsões e melhorava o efeito dos bloqueadores neuromusculares (EGER II, 1984; AMARAL, 2001). Nos dias atuais, estão à disposição mais dois éteres halogenados, o sevofluorano e o desfluorano (STEFFEY, 1992).

2.2. Isofluorano

2.2.1. Características gerais

O isofluorano é um éter halogenado não-inflamável em concentrações clínicas, com pressão de vapor de 238 mmHg a 20°C e ponto de ebulição de 48,5°C a 1,0 atm de pressão. Resistente à decomposição por agentes físicos (raios ultravioleta) e químicos (cal sodada e álcalis fortes), além de não reagir com metais como o cobre, dispensa a associação com conservantes como o timol (EGER II, 1984; LUDDERS, 1992).

Este halogenado possui a concentração alveolar mínima (CAM) que varia entre algumas espécies estudadas, com os valores médios de 1,15% no homem (EGER II, 1984; MCKINNEY et al., 1993), 1,31% em cavalos (GROSENBAUGH e MUIR, 1998), 1,14% a 1,64% em cães (MUTOH et al., 1997; GALLOWAY et al., 2004) e 1,61% a 1,63% em gatos (HIKASA et al., 1996; HODGSON et al., 1998), e deste modo, apresenta potência intermediária entre o halotano (CAM = 0,75% a 1,19%) e o sevofluorano (CAM = 1,90% a 2,82%) (EGER II, 1984; MCKINNEY et al., 1993; HIKASA et al., 1996; MUTOH et al., 1997; GROSENBAUGH e MUIR, 1998; HODGSON et al., 1998; GALLOWAY et al., 2004).

As velocidades de indução e recuperação dos anestésicos inalatórios são determinadas principalmente pelos seus coeficientes de partição entre o sangue e o gás alveolar ($C_{p_{s/g}}$), quando outros fatores são mantidos estáveis, como débito cardíaco, fração inspirada, ventilação alveolar e circuito anestésico (JOHNSON et al., 1998; SAKAI et al., 2005). Como a solubilidade sangüínea do isofluorano é muito baixa ($C_{p_{s/g}}$

= 1,4 a 37°C), ele proporciona indução e recuperação anestésicas mais rápidas do que o halotano ($C_{p_{s/g}} = 2,4$) e o enflurano ($C_{p_{s/g}} = 1,9$), entretanto, é relativamente mais lento que o sevoflurano ($C_{p_{s/g}} = 0,6$ a $0,69$) e que o desflurano ($C_{p_{s/g}} = 0,42$) (STEFFEY, 1992; MUTOH et al., 1995; AMARAL, 2001).

Em geral, quando se compara o isoflurano ao halotano e sevoflurano, ele possui vantagem por apresentar várias das características desejáveis de um anestésico geral inalatório ideal, como: rápido controle de planos anestésicos; produção de amnésia, miorelaxamento, inconsciência e analgesia; recuperação de boa qualidade; custo baixo; relativa estabilidade cardiovascular e biotransformação insignificante (HASKINS, 1992; LUDDERS, 1992; STEFFEY, 1996; NATALINI e PIRES, 2000; SAKAI et al., 2005).

2.2.2. Efeitos no sistema circulatório

Os efeitos gerais dos agentes halogenados no sistema circulatório são resultado da soma e interação de seus efeitos individuais no miocárdio, vasculatura periférica, barorreceptores e sistema nervoso autônomo (PARK, 2002).

Todos os anestésicos inalatórios diminuem a contratilidade do miocárdio, sendo o halotano e o enflurano mais depressores do que o isoflurano, sevoflurano ou o desflurano em cães, gatos e seres humanos (KLIDE 1976; PAGEL et al., 1991b; MCKINNEY et al., 1993; HIKASA et al., 1997; MUTOH et al., 1997; HODGSON et al., 1998; SOUSA et al., 2008). Apesar disso, a diminuição da contratilidade foi similar entre o halotano, isoflurano e sevoflurano na espécie equina (GROSENBAUGH e MUIR, 1998). O efeito no miocárdio é proveniente do desacoplamento excitação-contração das miofibrilas, o qual se dá por interferência na dinâmica celular do cálcio em diversas vias, tais como influxo celular induzido por despolarização, inibição da liberação ou captação dos sítios de armazenamento (retículo sarcoplasmático), deslocamento do cálcio da troponina ou liberação de energia para que este cátion promova a contração celular (EGER II, 1984; AMARAL, 2001; PARK, 2002).

Ainda com relação ao miocárdio, alguns inalatórios podem gerar um aumento de sua automaticidade e, conseqüentemente, a propagação de impulsos provenientes de focos ectópicos ventriculares. Eles podem sensibilizar o miocárdio à ação arritmogênica de catecolaminas endógenas e exógenas, causando extra-sístoles ventriculares em baixas concentrações, com este efeito mais definido após o emprego dos alcanos, como o halotano (HIKASA et al., 1997). Em cães, Hayashi et al. (1988) compararam as doses arritmogênicas da adrenalina do enflurano, sevoflurano e isoflurano, e concluíram que o último possui a menor capacidade de desencadear arritmias ventriculares e assim como o desflurano, proporcionou menos intercorrências quando confrontado com o sevoflurano (NUNES et al., 2004).

Sobre a vasculatura periférica e sistema nervoso autônomo, o isoflurano, o sevoflurano e o desflurano diminuem a pressão arterial de maneira dose-dependente pelo decréscimo da resistência vascular sistêmica, enquanto o halotano provoca hipotensão pela diminuição do débito cardíaco. Ainda que a causa da redução da resistência vascular seja incerta, o efeito direto do fármaco na inervação da musculatura vascular ou a ampliação da atividade beta-simpática são duas possibilidades prováveis. A última proposição explicaria a dilatação marcante dos leitos musculares e cardíacos, mas não elucidaria a dilatação dos vasos renais e cerebrais (EGER II, 1984).

Em pacientes saudáveis, o isoflurano reduz a pressão arterial e a resistência periférica, contudo, o débito cardíaco pode permanecer próximo aos valores basais até a concentração de 2,0 CAM, pois se observa a elevação da frequência cardíaca em até 20%, o que compensa a diminuição do volume sistólico (PAGEL et al., 1991a; HODGSON et al., 1998; AMARAL, 2001; PARK, 2002). Entretanto, o débito cardíaco pode não ser preservado pelo isoflurano em humanos com isquemia de miocárdio (MERIN, 1988). Duas explicações foram sugeridas em relação a esta resposta da frequência cardíaca frente ao isoflurano. A primeira baseia-se no tônus simpático, pois embora este halogenado deprima tanto a atividade simpática como a parassimpática, o primeiro sistema tem a sua função mais preservada e evidente. A segunda explicação é que a diminuição da pressão arterial sistêmica ocasionada pelo isoflurano causa a estimulação dos barorreceptores e conseqüente aumento da frequência cardíaca

(EGER II, 1984; HIKASA et al., 1996). Estímulo cardiovascular associado à ativação simpática também pode ser observado após a indução anestésica rápida com isoflurano e desflurano, e em menor magnitude com o sevoflurano, no cão e no homem. A liberação excessiva de catecolaminas pode acarretar hipertensão arterial e taquicardia, efeito atribuído à ação irritante destes fármacos sobre as vias aéreas (EBERT e MUZI, 1993; YLI-HANKALA et al., 1993; MUTOH et al., 1995).

O sistema de baroreflexo consiste de grupos de receptores de distensão localizados no arco aórtico e seios carotídeos e é um importante mecanismo de regulação imediata da pressão arterial, cujo intuito é a manutenção de um fluxo sanguíneo adequado para os órgãos vitais frente a variações hemodinâmicas (CUNNINGHAM, 2004). Existem dois componentes principais responsáveis por este sistema: o mecanismo cardíaco, no qual as alterações pressóricas induzem modificações na frequência e débito cardíacos, e o componente vascular, controlado pelo tônus periférico do sistema nervoso simpático ou pela síntese de óxido nítrico pelo endotélio vascular (MUZI e EBERT, 1995; PARK, 2002). Esta resposta reflexa dos barorreceptores está mais suprimida na anestesia com o halotano e enflurano do que com o isoflurano, sevoflurano e desflurano, o que explica o fato do halotano causar mínimas alterações no cronotropismo em resposta à hipotensão. Observa-se ainda redução progressiva da resposta dos barorreceptores carotídeos a concentrações crescentes de halotano (a partir de 1,1%), porém, efeitos similares podem surgir na anestesia com o isoflurano somente em concentrações acima de 2,5% (AMARAL, 2001). Em seres humanos, a sensibilidade dos barorreceptores pode ser reduzida em 50% a 60% com o uso do isoflurano ou sevoflurano e a recuperação pode durar aproximadamente duas horas durante o período pós-anestésico para ambos os fármacos (MUZI e EBERT, 1995).

O isoflurano também pode exercer efeitos vasodilatadores na circulação coronariana, todavia, parece que não predispõe a situações de sequestro de fluxo coronariano e isquemia do miocárdio como se acreditava anteriormente (EGER II, 1984; PRIEBE, 1989; PAGEL et al., 1991a). O termo “sequestro coronariano” é usado quando o fluxo sanguíneo é desviado de uma região miocárdica dependente de irrigação

colateral para locais em que a circulação coronariana é considerada normal, provocando dessa forma o agravamento da hipóxia da região já prejudicada e levando à isquemia do músculo cardíaco (PARK, 2002).

Estudos mais recentes indicaram evidências que se opõem ao fenômeno de sequestro miocárdico. Os halogenados, especialmente o isoflurano, podem exercer o efeito de pré-condicionamento isquêmico, no qual a ativação ou bloqueio de receptores ou enzimas miocárdicas, após momentos breves ou prolongados de isquemia, promove um estado de proteção contra períodos de isquemia e reperfusão subseqüentes (KERSTEN et al., 1996 e 1997; CHIARI et al., 2004; MINGUET et al., 2007). Este efeito de pré-condicionamento farmacológico promovido pelo isoflurano foi relatado em outros órgãos além do coração, como vasos sangüíneos, pulmões, fígado, intestino e sistema nervoso central (SNC), os quais mostraram maior proteção contra injúrias de isquemia e reperfusão (MINGUET et al., 2007).

2.2.3. Efeitos no sistema respiratório

Da mesma forma dose-dependente que os agentes inalatórios deprimem o sistema circulatório, eles o fazem com o sistema respiratório. Em cavalos, cães e seres humanos, a depressão respiratória induzida pelo isoflurano é comparável à promovida pelo sevoflurano, as quais são mais pronunciadas que as causadas pelo enflurano ou pelo halotano (KLIDE 1976; MCKINNEY et al., 1993; MUTOH et al., 1997; GROSENBAUGH e MUIR, 1998; HODGSON et al., 1998), diferentemente ao que se nota em gatos, nos quais os graus de hipercapnia e acidose respiratória com o uso do isoflurano e do sevoflurano são menores do que os causados pelo halotano (HIKASA et al., 1996 e 1997). Os valores de pH arterial e capnografia podem se manter normais em cães e gatos submetidos a até 1,5 CAM de isoflurano, porém, hipercapnia e acidemia surgem em concentrações de 2,0 CAM, especialmente quando a ventilação é mantida de modo espontâneo. A hipercapnia oriunda da redução da frequência respiratória é responsável pela liberação de catecolaminas, que por sua vez, pode estar

relacionada ao estímulo cardiovascular presente na anestesia com este anestésico (MUTOH et al., 1995 e 1997; HIKASA et al., 1997).

Galloway et al. (2004) definiram o índice anestésico do isoflurano e o compararam com o alcançado pelo sevoflurano. O índice anestésico é um modo de se comparar a segurança respiratória dos anestésicos inalatórios e é obtido calculando-se a relação entre a concentração apnéica (concentração anestésica que cessa a ventilação espontânea durante 60 segundos) e a CAM. Por conseguinte, estes autores descreveram que embora os dois fármacos ocasionem depressão respiratória dependente da dose, o sevoflurano concedeu maior segurança que o isoflurano por possuir índice anestésico inferior e por levar a menores efeitos deletérios na respiração em altas concentrações inspiradas.

2.3. O uso intravenoso de anestésicos inalatórios halogenados

2.3.1. Histórico

Os primeiros relatos da aplicação intravenosa de anestésicos inalatórios foram relacionados a falhas funcionais de vaporizadores, imprudência médica ou suicídios. As duas primeiras publicações aconteceram em 1965 por Munson, e em 1969 por Kopriva e Lowenstein, e revelaram que se altos fluxos de oxigênio (O₂) fossem admitidos em vaporizadores com o volume máximo de halotano, pequenas gotas do fármaco puro poderiam adentrar no circuito anestésico e causar sobredose no paciente, sendo potencialmente fatal (KOPRIVA e LOWENSTEIN, 1969).

O primeiro óbito determinado pela administração intravenosa de halogenado ocorreu por edema pulmonar induzido pela injeção de halotano puro. Na tentativa de se limpar a linha de infusão intravenosa, o frasco no qual se retirou o líquido aplicado em bolus foi erroneamente rotulado como solução fisiológica estéril, enquanto este possuía o anestésico (SANDISON et al., 1970). Em 1971, Sutton et al. reportaram outro episódio de erro médico em que a aplicação intravenosa de halotano resultou em hipóxia e

insuficiência respiratória ocasionadas por edema pulmonar e insuficiência cardíaca, porém, a recuperação sobreveio após terapia intensiva.

Dois casos de suicídio foram também descritos entre os acidentes gerados a partir da aplicação intravenosa de halotano puro. O exame necroscópico revelou que os óbitos foram causados por edema pulmonar agudo e hemorragia alveolar provenientes de vasculite provocada pelo halotano (BERMAN e TATTERSALL, 1982; DWYER e COPPEL, 1989).

A explicação da fisiopatogenia das lesões oriundas da injeção intravascular de halotano puro foi sugerida por Sandison et al. (1970), após exames histológicos de cães submetidos a vários volumes do anestésico por via intravenosa. Em decorrência da solubilidade deste anestésico na água e no sangue ser baixa, quando certa quantidade é colocada diretamente na corrente circulatória não há a dissolução adequada no momento da sua primeira passagem pelos capilares pulmonares. Dessa maneira, estes vasos ficam expostos a altas quantias do halogenado puro em sua forma líquida, o que causa efeitos tóxicos na membrana endotelial que leva a aumentos de permeabilidade e destruição celular.

No entanto, controvérsias em torno da fisiopatogenia surgiram em outras publicações. Stemp (1990) afirmou que o edema pulmonar pode resultar em vasoconstrição hipóxica seguida de hipertensão pulmonar. Gould (1995) mencionou a hipótese de que, quando o halotano é injetado no sangue, a temperatura corpórea faz com que haja a formação abrupta de grande quantidade de halogenado em forma gasosa, promovendo embolia pulmonar fatal. No entanto, contra esta afirmação, Eger (1995) afirmou que a embolia gasosa não poderia ser possível, uma vez que o ponto de ebulição do halotano (50,2°C) é superior à temperatura corporal.

Kawamoto et al. (1992) estudaram os efeitos da aplicação do halotano por esta via em cães e concluíram que o edema pulmonar foi suscitado por danos diretos à vasculatura dos pulmões, e que a vasoconstrição pulmonar e o aumento da pré-carga cardíaca esquerda (disfunção sistólica esquerda) são menos importantes em sua fisiopatogenia.

2.3.2. Halogenados em emulsão lipídica

Em 1982, Biber e colaboradores demonstraram com sucesso a primeira administração intravenosa de halotano sem a ocorrência de óbito em gatos anestesiados com hidrato de cloral. Estes autores, com base na lipossolubilidade do halotano, idealizaram uma formulação do halogenado em emulsão, por meio da mistura de 2,0 ml do anestésico puro em 18,0 ml de emulsão lipídica a 20% utilizada para nutrição parenteral, o Intralipid[®], cuja formulação consta de óleo de soja, lecitina de ovo, glicerol e água. Assim, a partir da injeção desta nova apresentação do anestésico, descreveram que a eliminação do agente acontecia pelos pulmões, contudo, os efeitos colaterais deste protocolo não foram avaliados.

Pesquisas posteriores foram realizadas com a indução e a manutenção de anestesia intravenosa com halotano ou isoflurano em emulsão lipídica, no intuito de se avaliar os efeitos fisiológicos em ratos (JOHANNESSON et al., 1984; EGER e MACLEOD, 1995; ZHOU et al., 2006), cães (BIBER et al., 1984; YANG et al., 2006), suínos (MUSSEER et al., 1999; MATHIAS et al., 2004) e camundongos (SILVA, 2006), assim como os efeitos tóxicos (BIBER et al., 1984; JOHANNESSON et al., 1984) e determinação de doses efetiva e letal (EGER e MACLEOD, 1995; MUSSEER et al., 1999; SILVA, 2006; YANG et al., 2006; ZHOU et al., 2006).

Os resultados dos ensaios que avaliaram os efeitos fisiológicos desta nova forma de manutenção de anestesia por halogenados em animais revelaram que esses eram semelhantes aos já relatados após a administração pela via inalatória. Diminuições dose-dependentes da pressão arterial, débito cardíaco, volume sistólico e contratilidade cardíaca foram citados em cães, ratos, suínos e camundongos (BIBER et al., 1984; JOHANNESSON et al., 1984; MUSSEER et al., 1999; SILVA, 2006), ao passo que estabilidade cardiorrespiratória foi reportada em suínos submetidos a procedimento cirúrgico (MATHIAS et al., 2004). Reações adversas como dor no local de aplicação e agitação durante a indução anestésica (JOHANNESSON et al., 1984; CASCORBI, 1999), bem como induções suaves sem evidências de dor à injeção ou excitação

(EGER e MACLEOD, 1995; SILVA, 2006; YANG et al., 2006; ZHOU et al., 2006) foram descritas com o halotano e com o isoflurano em emulsão, respectivamente.

Em relação à determinação da dose efetiva, foi observado que os valores da CAM foram menores em infusões lipídicas, quando comparadas à administração por via inalatória, tanto para o halotano a 5% quanto para o isoflurano a 8% (MUSSER et al., 1999; YANG et al., 2006). Isso foi explicado pelo fato de os lipídeos contidos na emulsão aumentarem a solubilidade sangüínea dos agentes halogenados, determinando maior concentração do anestésico no sangue e dificultando sua eliminação pelos pulmões (MUSSER et al., 1999; YANG et al., 2006; ZHOU et al., 2006).

Yang et al. (2006) relataram que embora a CAM do isoflurano seja diferente entre as duas vias de administração, pode haver similaridade das pressões parciais arteriais e venosas mínimas. Este achado indicou que pressões parciais cerebrais equivalentes existiram nas concentrações alveolares de 1,0 CAM e, portanto, o mesmo plano anestésico foi alcançado nas duas modalidades anestésicas. Esses autores também obtiveram boa correlação linear entre as pressões parciais arteriais e a concentração expirada do isoflurano durante a manutenção intravenosa, e concluíram que a profundidade da anestesia pode ser controlada pelo ajuste da taxa de infusão do fármaco.

O isoflurano em emulsão lipídica promoveu proteção do miocárdio contra infarto após oclusão e reperfusão coronária (pré-condicionamento isquêmico farmacológico) da mesma maneira que a descrita para a administração inalatória, porém, as doses empregadas foram menores que 1,0 CAM, o que levou à conclusão de que os halogenados emulsificados produzem cardioproteção sem alterações na consciência ou na hemodinâmica (CHIARI et al., 2004).

Há um consenso na importância da composição e estabilidade da formulação entre todos os trabalhos sobre o uso intravenoso de halogenados emulsificados quando a discussão tem ênfase na segurança deste tipo de anestesia. Preparações com emulsões lipídicas não permitem que o halogenado cause danos à vasculatura pulmonar, pois a emulsificação do agente volátil forma micelas ao redor de micro-bolhas

do fármaco líquido, aumenta sua solubilidade sangüínea e, concomitantemente, reduz a sua concentração nos locais onde poderia causar danos tóxicos diretos, como nos vasos pulmonares (BIBER et al., 1984; JOHANNESSON et al., 1984; KAWAMOTO et al., 1992; EGER, 1995; EGER e MACLEOD, 1995; MUSSER et al., 1999; SILVA, 2006).

Trabalhos recentes comprovaram a segurança da emulsão lipídica de isoflurano em ratos, comparando-a à anestesia com propofol (ZHOU et al., 2006) e em camundongos, com associação ou não do fentanil (SILVA, 2006). A margem de segurança da emulsão lipídica foi de 3,08 e 3,2 contra 3,16 do propofol, o que ratificou estudo toxicológico anterior, no qual foi estabelecido o índice terapêutico de 3,2 para a anestesia com isoflurano emulsificado (EGER e MACLEOD, 1995). A recuperação anestésica também foi comparada entre as emulsões de propofol e isoflurano, e um retorno melhor e mais rápido foi evidenciado após a anestesia com o isoflurano (ZHOU et al., 2006).

Enfim, a quantidade de anestésico volátil presente na emulsão lipídica também é importante, como concluíram Zhou et al. (2006). Estes pesquisadores afirmaram que a concentração máxima de isoflurano em emulsão lipídica a 20% e 30% encontra-se em torno de 5,64% e 8,24% vol/vol, isto é, o volume máximo de isoflurano puro que poderia ser dissolvido em 100 mL de lipídeo a 20% e a 30% é de 5,64mL e 8,24 mL, respectivamente. Quantidades maiores ultrapassam a concentração saturada, que representa o volume máximo de anestésico que pode ser dissolvido em um solvente sem a separação do fármaco em sua forma líquida pura. A separação de halogenado líquido da emulsão pode resultar na injeção da sua forma pura na corrente circulatória e nos problemas conseqüentes relacionados a esta aplicação equivocada.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi submetido à aprovação da Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, Universidade Estadual Paulista (FCAV/UNESP – Jaboticabal), sob protocolo nº 022506-07.

3.1. Determinação da taxa de infusão intravenosa de isoflurano em emulsão lipídica

3.1.1. Animais

Inicialmente foi realizada a determinação da taxa de infusão intravenosa que estabelecesse um plano de anestesia cirúrgica em cães, para posterior avaliação de seus efeitos hemodinâmicos e respiratórios. Para tanto, foram utilizados seis cães, adultos e castrados, machos (n=3) e fêmeas (n=3), com massa corpórea entre 14,8 e 18,6 kg ($16,48 \pm 1,56$ kg) e considerados hígidos após exames físicos, laboratoriais e eletrocardiográficos. Os animais foram vacinados e vermifugados e permaneceram durante três meses em regime de alimentação com ração comercializada¹ fornecida duas vezes ao dia, além de água à vontade, nos canis experimentais da FCAV/UNESP – Jaboticabal.

3.1.2. Preparo dos animais

O jejum pré-anestésico consistiu em um período de 12 horas para alimentos sólidos, porém, livre acesso à água foi permitido aos cães. Anteriormente à indução anestésica, os animais foram tricotomizados em suas regiões frontal e zigomática para

¹ Ração Herói Adultos Carne 25 kg – Guabi Nutrição Animal – Campinas, SP

posterior colocação dos eletrodos de mensuração do índice biespectral (BIS)², conforme descrito por Guerrero e Nunes (2003) (Figura 1). A pele da região sobre a veia cefálica também foi igualmente preparada para a colocação de cateter vascular 22G³.

A indução anestésica foi realizada com isoflurano⁴ em O₂ a 100% fornecido por meio de máscara facial, na concentração de 5%, com o auxílio de aparelho de anestesia inalatória⁵ com vaporizador calibrado⁶ e monitor multiparamétrico⁷ dotado de analisador de gases expirados. Ato contínuo, procedeu-se a intubação orotraqueal com sonda de Murphy de diâmetro adequado ao porte de cada animal, a qual foi conectada ao mesmo aparelho de anestesia inalatória, cujo filtro valvular foi adaptado para a reinalação mínima de gases, conseguida pela regulação do fluxo de O₂ em duas vezes o volume minuto de cada animal e abertura da válvula de escape.



Figura 1. Imagem fotográfica que ilustra o posicionamento dos sensores de aferição do índice biespectral em cão anestesiado com isoflurano – FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

² BIS Quatro – Aspect Medical Systems Inc. – Norwood, MA, EUA

³ Cateter intravascular periférico Jelco 22 G – Johnson e Johnson Ltda. – São José dos Campos, SP

⁴ Isoforine – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP

⁵ Excel 210 SE – Datex Ohmeda – Miami, FL, EUA

⁶ Isotec 5 – Datex Ohmeda – Miami, FL, EUA

⁷ DX 2010 LCD – Dixtal Biomédica Indústria e Comércio Ltda. – São Paulo, SP

3.1.3. Manutenção anestésica

Nesta fase experimental, o plano de anestesia cirúrgica foi definido com o auxílio do monitor de BIS⁸, cujos valores médios entre 55 e 65 foram estabelecidos como ideais para a caracterização desse plano anestésico, de acordo com Guerrero (2003). Os valores do índice foram considerados válidos quando acompanhados de qualidade de sinal acima de 98, taxa de supressão próxima a zero e eletromiografia abaixo de 35. A leitura do BIS e dos parâmetros relativos à sua validação foi realizada na tela do equipamento (Figura 2).

Antes do início da infusão intravenosa do isoflurano, os animais foram mantidos em anestesia inalatória com o mesmo agente com o intuito de estabilização do plano de anestesia geral. Desse modo, quando os valores de BIS médio alcançavam a faixa entre 55 e 65, instituía-se o período de 15 minutos naquela concentração anestésica expirada, estabelecendo-se assim, o chamado estado de equilíbrio “*steady-state*” do anestésico inalatório (EGER II et al., 1965; QUASHA et al., 1980).

Constituído o plano anestésico desejado, interrompia-se a manutenção anestésica pela via inalatória e iniciava-se a administração intravenosa do isoflurano a 10% em emulsão⁹, por meio de bomba de infusão peristáltica circular¹⁰. A taxa de infusão (mL/h) foi regulada sempre que necessário, com o objetivo da manutenção do BIS médio entre os valores pré-definidos. No caso de alteração da taxa, o período de 15 minutos entre os ajustes na bomba de infusão e o estabelecimento dos valores ideais do BIS foi respeitado.

O isoflurano em emulsão foi cedido pela Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos. A concentração utilizada foi de 10% vol/vol, ou seja, para cada 90 mL do veículo de emulsão lipídica foram adicionados 10 mL de isoflurano líquido com grau de pureza de 99,9%. O anestésico foi acondicionado em frascos de 10 mL, os quais permaneceram sob refrigeração à temperatura média de 4,0°C até o momento da

⁸ BIS XP – Aspect Medical Systems Inc. – Norwood, MA, EUA

⁹ Isoflurano Microemulsão Injetável a 10%, lotes 013/08 e 043/08 – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP

¹⁰ FARS 600 – Lifemed – São Paulo, SP

administração intravenosa. Anteriormente às infusões, a emulsão do halogenado era levemente agitada e transferida para um frasco vazio ao qual foi inserido o equipo da bomba peristáltica. Durante a manutenção anestésica o frasco que continha o isofluorano em emulsão foi agitado periodicamente.



Figura 2. Imagem fotográfica da tela do monitor de aferição do índice biespectral de cão anestesiado com isofluorano. Notar os parâmetros de validação dos valores de BIS (seta) – FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

No período de determinação da taxa de infusão, todos os animais foram submetidos à ventilação mecânica¹¹ com pressão sustentada de 10 cmH₂O e pressão de pico de 20 cmH₂O. A frequência respiratória foi mantida entre 10 e 20 mpm e o volume corrente entre 10 e 20 mL/kg, ajustando-se o ventilador de modo a conservar a capnografia entre 35 e 45 mmHg, mensurada com monitor de perfil respiratório¹². Ademais, os cães permaneceram em decúbito lateral sobre colchão térmico ativo¹³ para a manutenção da temperatura corpórea dentro dos limites fisiológicos.

¹¹ Ventilator 7800 – Datex Ohmeda – Miami, FL, EUA

¹² CO₂SMO DX 8100 – Dixtal Biomédica Indústria e Comércio Ltda. – São Paulo, SP

¹³ TP 500 – Gaymar – Londres, Inglaterra

Cada animal permaneceu sob anestesia por aproximadamente 60 minutos, e ao fim desse período, a manutenção anestésica foi interrompida e os animais foram observados durante a recuperação quanto a quaisquer alterações comportamentais ou reações adversas.

3.1.4. Variáveis mensuradas

Durante a manutenção anestésica por infusão intravenosa, as seguintes variáveis foram registradas em intervalos regulares de dez minutos:

- Concentração expirada de isoflurano (ETiso, em %): a concentração do halogenado ao final da expiração foi medida por meio do analisador de gases do monitor multiparamétrico, cujo sensor “*sidestream*” foi adaptado à extremidade distal da sonda orotraqueal (Figura 3);
- Concentração expirada de gás carbônico (ETCO₂, em mmHg): a capnografia foi analisada por monitor de perfil respiratório, cujo sensor do tipo “*mainstream*” foi acoplado em série com o sensor do analisador de gases anestésicos (Figura 3);
- Taxa de infusão do isoflurano (mL/kg/h): foram anotados os valores, em mL/h, referentes às taxas que mantiveram o BIS entre 55 e 65. Ao final, a unidade foi convertida em mL/kg/h, dividindo-se os valores em mL/h pela massa corpórea do animal, em kg.

3.1.5. Análise estatística

Os dados obtidos pela mensuração das variáveis supracitadas foram submetidos a análises descritivas, de regressão linear e de correlação de Pearson¹⁴. Por meio da relação entre as taxas de infusão e seus respectivos valores de BIS médio, construiu-se gráfico dose-efeito, e determinou-se a taxa de infusão para a segunda fase experimental. Análises por regressão linear foram executadas relacionando-se taxa de

¹⁴ SPSS version 15.0 for Windows – SPSS – Chicago, IL, EUA

infusão x ETiso e ETiso x BIS médio. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$ (MONTIANI-FERREIRA et al., 2004).



Figura 3. Imagem fotográfica que ilustra o posicionamento dos sensores do analisador de gases anestésicos (a) e da capnografia (b), além do colchão térmico (c) em cão anestesiado com isoflurano – FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

3.2. Efeitos da infusão intravenosa de isoflurano nas variáveis fisiológicas em cães

3.2.1. Animais

Posteriormente à determinação da taxa de infusão intravenosa necessária para a manutenção de plano de anestesia cirúrgica em cães, os seus efeitos nas variáveis hemodinâmicas e respiratórias foram avaliados. Para isso, mais dois cães (um macho e uma fêmea) foram adicionados ao grupo pré-existente, obtendo-se nos oito indivíduos, a massa corpórea média de $16,12 \pm 1,34$ kg. Nesta fase, cada animal foi utilizado por duas vezes, em dois protocolos experimentais distintos. Assim sendo, o intervalo mínimo de uma semana foi estabelecido entre os procedimentos anestésicos.

3.2.2. Preparo dos animais

Os cães foram colocados em jejum sólido durante as 12 horas que precederam esta fase experimental. Antes da administração do isoflurano na taxa de infusão pré-determinada, a região da veia cefálica foi preparada para a introdução e fixação de cateter intravascular para a indução anestésica com propofol a 1%¹⁵ (10 mg/kg, IV) e posterior administração de fluidos. Ato contínuo, os animais foram submetidos à intubação orotraqueal com sonda de Murphy de diâmetro adequado ao porte do animal, a qual foi conectada ao aparelho de anestesia inalatória para a manutenção com isoflurano diluído em O₂ a 100%. Empregou-se circuito anestésico com reinalação parcial de gases, com fluxo de 60 mL/kg/minuto de O₂, em ventilação espontânea.

A colocação dos eletrodos para aferição do BIS foi executada de modo similar à primeira fase experimental, e eletrodos de eletrocardiógrafo¹⁶ foram posicionados para a monitoração da frequência e ritmo cardíacos na derivação II. Os sensores de captação das frações expiradas de isoflurano e CO₂ foram conectados em série na extremidade distal da sonda orotraqueal. Para a aferição da pressão arterial e colheita

¹⁵ Propovan 1% – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP

¹⁶ TEB – C10 – Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda. – São Paulo, SP

de amostras sanguíneas arteriais para análise hemogasométrica, inseriu-se um cateter intravascular 22G na artéria podal dos cães. Durante esta fase experimental, os animais também permaneceram em decúbito lateral sobre colchão térmico ativo, para a manutenção da temperatura corpórea dentro dos limites fisiológicos.

A seguir, foi realizada a preparação cirúrgica e dissecação roma da região inguinal para a localização e isolamento da veia femoral, na qual foi inserido um cateter de Swan-Ganz¹⁷, cuja extremidade distal foi introduzida e mantida na luz da artéria pulmonar, mediante a observação dos valores e formas das ondas de pressão na tela do monitor multiparamétrico⁷ (Figura 4).

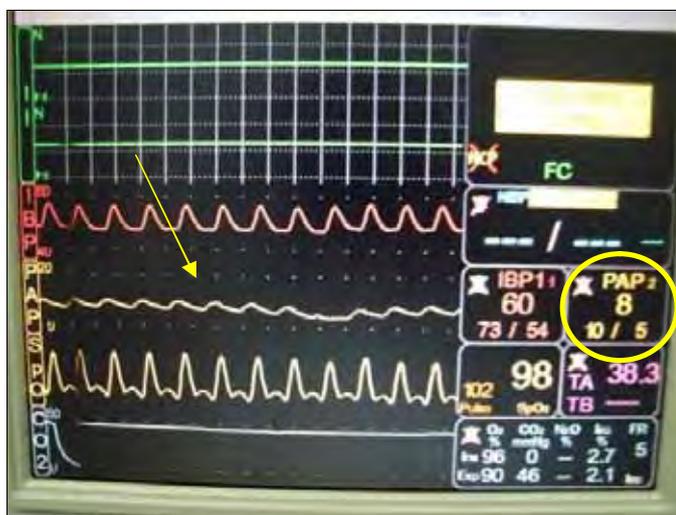


Figura 4. Imagem fotográfica da tela do monitor utilizado para a mensuração das variáveis e auxílio na correta colocação do cateter de Swan-Ganz. Notar as ondas e os valores típicos de pressão de artéria pulmonar (seta e círculo) – FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

¹⁷ Cateter pediátrico Swan-Ganz 132-F5 – Edwards Lifesciences Corp.– Irvine, CA, EUA

3.2.3. Delineamento experimental

Após a preparação do animal, o plano de anestesia cirúrgica foi obtido pela manutenção dos valores de BIS médio entre 55 e 65 por meio de ajustes no vaporizador. Assim que o plano anestésico desejado era alcançado, aguardava-se o tempo de estabilização de 15 minutos, e a partir desse período, executava-se a primeira mensuração das variáveis fisiológicas (M0). Em seguida ao registro dos valores basais, para a avaliação dos efeitos da anestesia sobre as variáveis fisiológicas, três grupos experimentais foram estabelecidos:

Grupo IV – isoflurano intravenoso (n=8): infusão intravenosa de isoflurano a 10% em emulsão lipídica por meio de bomba de infusão peristáltica circular. Ao mesmo tempo em que a administração intravenosa foi iniciada, interrompeu-se a manutenção por via inalatória.

Grupo E – emulsão intravenosa (n=4): infusão de emulsão lipídica¹⁸ sem o isoflurano por meio de bomba de infusão peristáltica circular. Nesse grupo, a manutenção anestésica por via inalatória não foi interrompida.

Grupo IN – isoflurano inalatório (n=4): infusão de solução fisiológica a 0,9%¹⁹ por meio de bomba de infusão peristáltica circular. Nesse grupo, a manutenção anestésica por via inalatória não foi interrompida.

Os animais utilizados no grupo IV foram divididos entre os grupos E e IN, de forma que os procedimentos anestésicos em um mesmo cão foram realizados após uma semana de intervalo.

A taxa de infusão utilizada nos três grupos foi de 6,99 mL/kg/h, e independentemente do grupo avaliado, o plano anestésico sempre foi conservado de maneira a se obter valores do BIS médio entre 55 e 65, o que foi conseguido por ajustes no vaporizador ou bomba de infusão conforme necessidade.

Nos três grupos, as variáveis de interesse foram continuamente monitoradas, porém, registradas a cada dez minutos após o início das infusões intravenosas, durante

¹⁸ Microemulsão Lipídica Placebo, lote 015/08 – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira, SP

¹⁹ Solução fisiológica a 0,9% – Laboratório Sanobiol Ltda. – São Paulo, SP

um intervalo de 60 minutos (Figura 5). Ao final do período de avaliação, a infusão intravenosa e a manutenção anestésica foram descontinuadas e a recuperação de cada animal foi observada até o reaparecimento do reflexo de deglutição, anotando-se qualquer reação adversa.

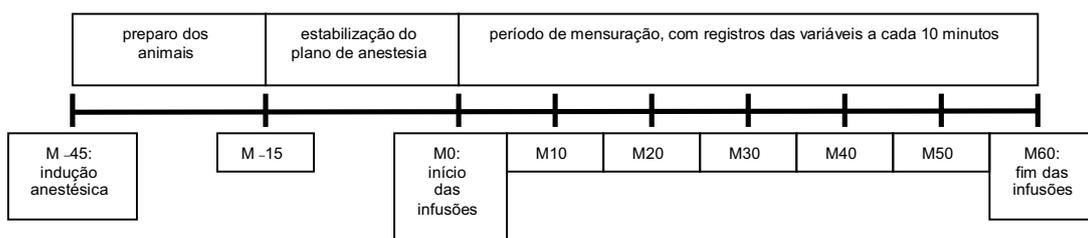


Figura 5. Representação esquemática dos momentos de preparação prévia e mensuração das variáveis após infusões intravenosas de isofluorano, emulsão ou solução fisiológica – FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

3.2.4. Variáveis mensuradas e calculadas

3.2.4.1. Variáveis relacionadas à manutenção da anestesia

- Concentração expirada de isofluorano (ETiso, em %): esta variável foi monitorada durante toda manutenção anestésica de maneira similar à descrita na primeira fase experimental;
- Concentração inspirada de isofluorano (INSiso, em %): para esta avaliação, usou-se o mesmo equipamento e técnica de colheita descritos para a ETiso;
- Taxas de infusão (mL/kg/h): os valores foram registrados e convertidos da mesma forma ao descrito na primeira fase experimental.

3.2.4.2. Variáveis relacionadas à avaliação hemodinâmica

- Freqüência cardíaca (FC, em bat/min): variável obtida com o uso de aparelho de eletrocardiografia, em derivação bipolar II, à velocidade de 50 mm/s;
- Pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD, em mmHg): aferidas continuamente por método invasivo com o uso de monitor multiparamétrico, cujo transdutor foi posicionado e calibrado à altura estimada do coração dos animais e conectado ao cateter intra-arterial;
- Pressão venosa central (PVC, em cmH₂O): registrada com o monitor multiparamétrico, cujo transdutor de pressão foi adaptado à via proximal do cateter de Swan-Ganz destinada à administração de solução fisiológica resfriada na veia cava caudal ou átrio direito. Os valores, em mmHg, foram convertidos em cmH₂O pelo cálculo:
$$\text{PVC (cmH}_2\text{O)} = \text{PVC (mmHg)} \times 1,36 \text{ (MASSONE, 2008);}$$
- Pressão média da artéria pulmonar (PAPm, em mmHg) e pressão de capilar pulmonar (PCP, em mmHg): A PAPm foi mensurada por meio do cateter de Swan-Ganz, cuja via da abertura distal foi encaixada no transdutor de pressão do aparelho multiparamétrico. Esta via também foi empregada para a obtenção da PCP, após a insuflação do balão do cateter com 0,7 mL de ar;
- Débito cardíaco (DC, em L/min): variável mensurada pela técnica de termodiluição, por meio da injeção de 3,0 mL de solução fisiológica resfriada (0 a 3,0°C) na via proximal do cateter de Swan-Ganz, cuja abertura estava situada na veia cava caudal ou átrio direito. A extremidade interna da via do termistor do cateter foi alojada na luz da artéria pulmonar e a externa foi ligada ao monitor multiparamétrico, que forneceu o valor médio das medições calculadas após três injeções sucessivas.

- Índice cardíaco (IC, em L/min/m²): variável calculada pela divisão do valor de DC (L/min) pela área de superfície corpórea (ASC), em m², a qual foi estimada em função da massa corporal dos cães (HASKINS et al., 2005):

$$ASC = (10,1 \times kg^{0,67}) / 100$$

$$IC = DC / ASC$$
- Índice sistólico (IS, em mL/min/m²): calculado a partir da relação entre IC e FC (HASKINS et al., 2005):

$$IS = IC / FC$$
- Índice da resistência vascular sistêmica (IRVS, em dina.sec/cm⁵.m²): calculado pela relação entre PAM, PVC e IC (HASKINS et al., 2005):

$$IRVS = (PAM - PVC) \times 79,92 / IC$$
- Índice da resistência vascular pulmonar (IRVP, em dina.sec/cm⁵.m²): definida por meio da relação entre PAPm, PCP e IC (HASKINS et al., 2005):

$$IRVP = (PAPm - PCP) \times 79,92 / IC$$
- Índices dos trabalhos sistólicos ventriculares direito e esquerdo (ITVD e ITVE, em g.min/m²): resultado da relação entre PAM, PAPm e IS (HASKINS et al., 2005):

$$ITVD = IS \times PAPm \times 0,0144$$

$$ITVE = IS \times PAM \times 0,0144$$
- Temperatura corpórea (T, em °C): variável mensurada por aparelho multiparamétrico, ao qual foi conectada a via do termistor do cateter de Swan-Ganz.

3.2.4.3. Variáveis relacionadas à avaliação respiratória

- Freqüência respiratória (*f*, em mov/min): obtida com o auxílio de monitor de perfil respiratório, o qual teve seu sensor encaixado ao do analisador de gases, como já descrito;

- Volume minuto (Vm, em L): mensurado pela mesma técnica utilizada para a f;
- Parâmetros hemogasométricos: para análise dessas variáveis, o cateter de artéria pulmonar e o cateter arterial periférico foram usados para colheitas simultâneas de amostras heparinizadas de sangue venoso misto e arterial, respectivamente, com os seguintes cuidados: retirada de qualquer bolha de ar do interior das seringas, as quais foram seladas com material apropriado, conservação das seringas sob refrigeração (0 a 3,0°C) por no máximo 30 minutos e ajuste das temperaturas das amostras no hemogasômetro²⁰ de acordo com a temperatura corpórea central no momento da colheita. Analisou-se: pH arterial, saturações arterial e venosa mista da oxihemoglobina (SaO₂ e SvO₂, em %), pressões parciais arterial e venosa mista de O₂ (PaO₂ e PvO₂, em mmHg), pressão parcial arterial de CO₂ (PaCO₂, em mmHg) e concentração arterial de bicarbonato (HCO₃⁻, em mmol/L);
- Pressão parcial alveolar de O₂ (P_AO₂, em mmHg): a P_AO₂ foi calculada pela equação do gás alveolar (HASKINS et al., 2005):

$$P_{A}O_2 = [FiO_2 \times (P_b - 50)] - (PaCO_2 / 0,9)$$
, em que FiO₂ é a fração inspirada de O₂, e P_b é a pressão barométrica ambiente.
- Mistura arteriovenosa (Q_s/Q_t, em %): calculada a partir dos seguintes parâmetros e fórmulas (HASKINS et al., 2005):

$$(CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2) \times 100$$
, em que:

$$CaO_2 = (1,34 \times H_{ba} \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$$

$$CvO_2 = (1,34 \times H_{bv} \times SvO_2) + (0,003 \times PvO_2)$$

$$CcO_2 = (1,34 \times H_{ba} \times SaO_2) + (0,003 \times P_{A}O_2)$$

²⁰ OMNI C – Roche Diagnostics GmbH – Mannheim, Alemanha

3.2.5. Análise estatística

Os dados obtidos pela mensuração e cálculo das variáveis foram submetidos a análises estatísticas, sendo as diferenças consideradas significativas quando $p \leq 0,05$ (MONTIANI-FERREIRA et al., 2004).

Na detecção de diferenças entre os grupos, utilizou-se análise de variância unidirecional seguida de teste de comparação de médias de Tukey para os dados com distribuição normal e análise de escores de Kruskal-Wallis para os dados sem distribuição normal. Dentro dos diferentes grupos, para a comparação entre os momentos ao longo do tempo, empregou-se a análise de variância unidirecional para medidas repetidas seguida de teste de comparação de médias de Tukey, quando os dados tinham distribuição normal e análise de variância bidirecional de Friedman seguida de teste de Dunn, quando não possuíam distribuição normal.

4. RESULTADOS

4.1. Determinação da taxa de infusão intravenosa de isoflurano em emulsão lipídica

Os dados relativos às variáveis mensuradas estão representados na forma de médias e desvios-padrão (Tabela 1).

Todos os animais mostraram plano estável de anestesia com valores de BIS médio na faixa de $55,26 \pm 2,30$ e, com isso, poucas alterações foram necessárias na bomba de infusão durante o período de observação.

Tabela 1. Valores das médias, desvios padrão e coeficientes de variação das variáveis mensuradas em seis cães durante anestesia para a determinação de taxa de infusão intravenosa de isoflurano. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Variáveis	Médias	Desvios-padrão	Coeficiente de variação
Taxa (ml/kg/h)	6,99	0,02	0,34
BIS	55,26	2,30	4,16
ETiso (%)	1,81	0,21	11,60
ETCO ₂ (mmHg)	40,75	2,47	6,06

Com base nas análises descritivas e de regressão linear entre as taxas de infusão intravenosa e os valores de BIS médio, foi estabelecida a linha de tendência e um gráfico dose-efeito, além de determinada a taxa de infusão de $6,99 \pm 0,02$ mL/kg/h (6,96 a 7,02 mL/kg/h), a qual foi utilizada para a segunda parte experimental (Figura 6 e Tabela 1).

A taxa de infusão revelou correlações negativa com o BIS e positiva com o ETiso. Portanto, o plano anestésico aprofundou e a fração expirada de isoflurano aumentou com a elevação da taxa de infusão (Figuras 6 e 7 e Tabela 2). Ademais, as análises de regressão e correlação indicaram que o BIS e o ETiso são inversamente relacionados, ou seja, maiores concentrações expiradas de isoflurano proporcionaram planos de anestesia mais profundos (Figura 8 e Tabela 2). Os coeficientes de correlação estão dispostos na Tabela 2.

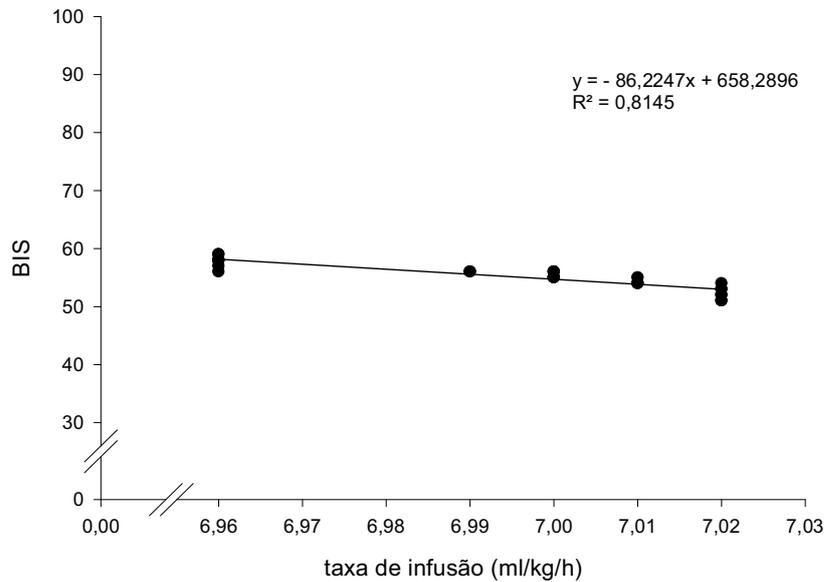


Figura 6. Representação gráfica da regressão linear obtida a partir das taxas de infusão intravenosa de isoflurano e valores correspondentes de índice biespectral médio (BIS) característicos de plano de anestesia cirúrgica em cães. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

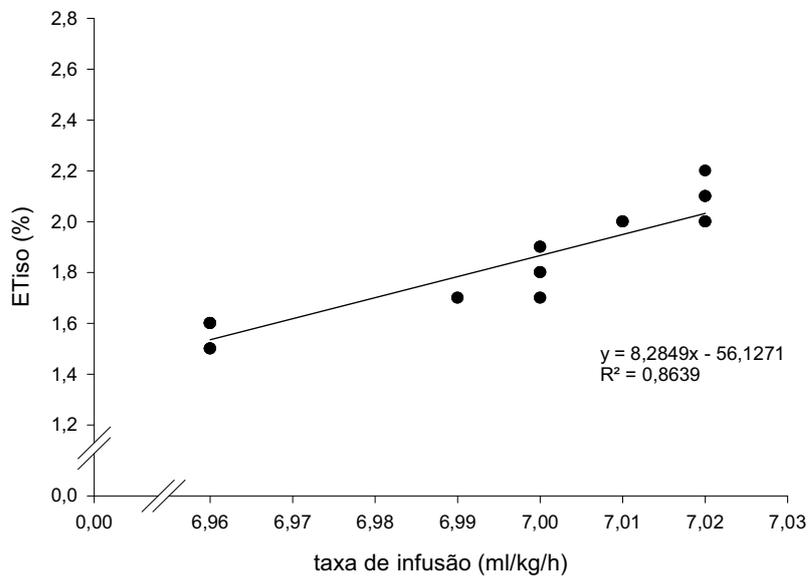


Figura 7. Representação gráfica da regressão linear obtida a partir das taxas de infusão intravenosa de isoflurano e valores correspondentes da fração expirada de isoflurano (ETiso) em cães. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

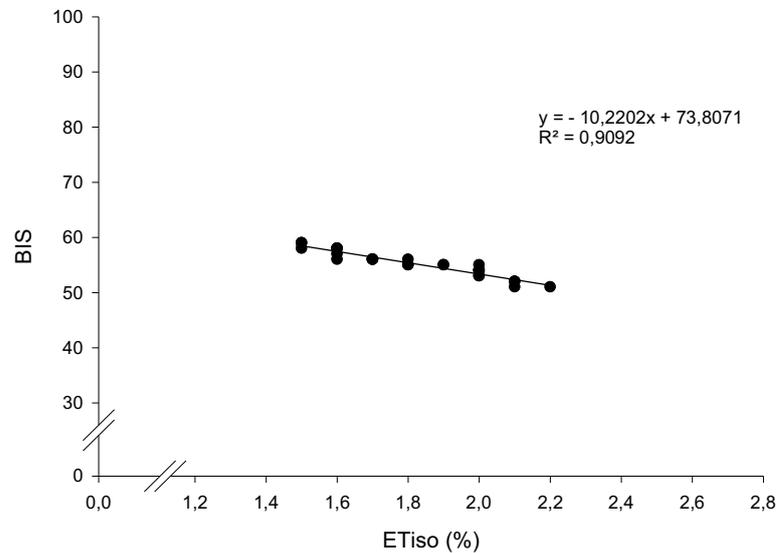


Figura 8. Representação gráfica da regressão linear obtida a partir da fração expirada de isoflurano (ETiso) e valores correspondentes de índice bispectral médio (BIS) em cães. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Tabela 2. Valores dos coeficientes de correlação entre as variáveis mensuradas em seis cães durante anestesia para a determinação de taxa de infusão intravenosa de isoflurano. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Variáveis	Taxa	BIS	ETiso	ETCO ₂
Taxa (ml/kg/h)	1	-0,903*	0,929*	0,719*
BIS	-0,903*	1	-0,954*	-0,827*
ETiso (%)	0,929*	-0,954*	1	0,891*
ETCO ₂ (mmHg)	0,719*	-0,827*	0,891*	1

* Correlação de Pearson é significativa em nível de 0,01%.

No período de recuperação anestésica todos os animais readquiriram o reflexo de deglutição em tempo inferior a dez minutos.

Dois cães apresentaram vômito durante a fase de retorno da anestesia, aproximadamente cinco minutos após a extubação.

4.2. Efeitos da infusão intravenosa de isofluorano nas variáveis fisiológicas em cães

4.2.1. Variáveis relacionadas à manutenção da anestesia

Concentração expirada de isofluorano (ETiso)

As análises desta variável evidenciaram que o grupo IV apresentou menores valores de ETiso a partir de M10, quando comparado ao M0. Não houve diferenças entre os grupos quando confrontados entre si (Tabela 3 e Figura 9).

Concentração inspirada de isofluorano (INSiso)

Os achados relativos ao INSiso mostraram diferenças significativas no grupo IV em relação ao M0 a partir de M10, e em relação aos outros grupos em todos os momentos de aferição a partir de M10 (Tabela 4 e Figura 10).

Taxa de infusão intravenosa

Os grupos E e IN não revelaram alterações na taxa de infusão intravenosa durante o período experimental, fato que não ocorreu no grupo IV, no qual se observaram diferenças significativas em todos os momentos quando comparados à taxa inicial (Tabela 5 e Figura 11).

Tabela 3. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da concentração expirada de isofluorano (%) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	1,81	1,39*	1,29*	1,38*	1,43*	1,30*	1,35*
	s	0,37	0,29	0,24	0,40	0,24	0,20	0,13
E (n=4)	\bar{x}	1,95	2,03	2,00	2,15	2,23	2,13	1,95
	s	0,37	0,29	0,22	0,19	0,48	0,69	0,84
IN (n=4)	\bar{x}	1,83	1,90	1,78	1,90	1,93	2,00	2,08
	s	0,43	0,32	0,24	0,48	0,60	0,62	0,69

* - diferença significativa quando comparado ao M0. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

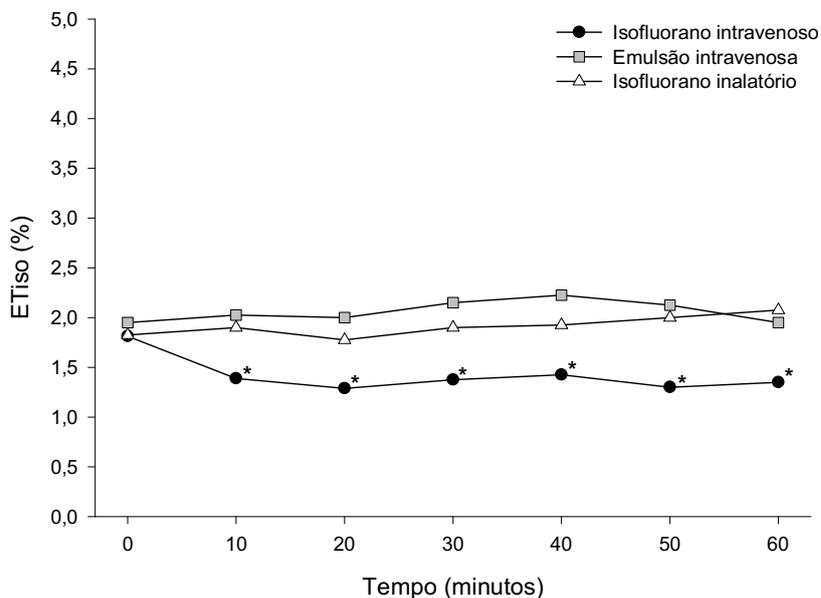


Figura 9. Representação gráfica dos valores das médias da concentração expirada de isofluorano (ETiso) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 4. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da concentração inspirada de isoflurano (%) observada em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos grupos isoflurano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isoflurano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	2,11	0,73 ^{*+##}	0,74 ^{*+##}	0,73 ^{*+##}	0,74 ^{*+##}	0,73 ^{*+##}	0,76 ^{*+##}
	s	0,63	0,20	0,10	0,13	0,14	0,11	0,05
E (n=4)	\bar{x}	2,48	2,43	2,45	2,55	2,53	2,40	2,18
	s	0,46	0,30	0,24	0,34	0,76	0,99	1,22
IN (n=4)	\bar{x}	2,28	2,38	2,13	2,40	2,43	2,53	2,65
	s	0,67	0,57	0,26	0,69	0,81	0,85	0,89

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

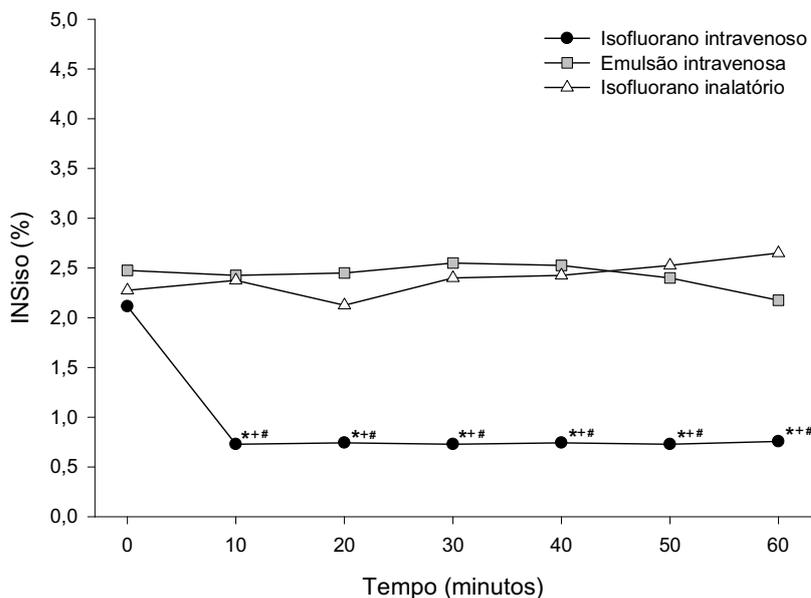


Figura 10. Representação gráfica dos valores das médias da concentração inspirada de isoflurano (INSiso) observada em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

Tabela 5. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da taxa de infusão (mL/kg/h) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	6,99	6,23*	5,87*	5,59*+ [#]	5,55*+ [#]	5,80* [#]	6,33*
	s	0,02	0,60	0,74	0,71	1,03	0,98	0,93
E (n=4)	\bar{x}	6,99	6,77	6,77	6,77	6,77	6,77	6,77
	s	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
IN (n=4)	\bar{x}	6,99	6,78	6,78	6,78	6,78	6,78	6,78
	s	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

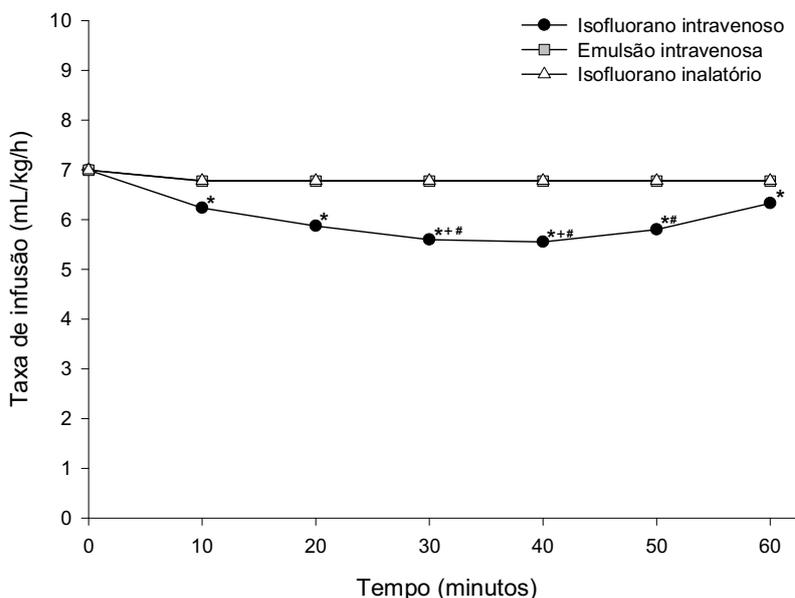


Figura 11. Representação gráfica dos valores das médias da taxa de infusão observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

4.2.2. Variáveis relacionadas à avaliação cardiovascular

Frequência cardíaca (FC)

A FC manteve-se estável nos três grupos durante todo o período de anestesia, não havendo diferenças significativas em relação ao M0. Houve diferença apenas entre os grupos IV e E, em M10 e M20 (Tabela 6 e Figura 12).

Pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD)

As análises estatísticas destas variáveis revelaram que a partir de M10, todos os momentos apresentaram médias menores que M0 no grupo IV. No grupo E, estas diferenças ocorreram a partir de M30 para a PAD e M40 para a PAS e PAM, persistindo até o final das aferições. Não houve diferenças significativas ao longo do tempo no grupo IN.

Quando comparados os três grupos, as médias de PAS, PAM e PAD do grupo IV foram menores que as do grupo E em M10 e M20, e as médias de PAS do grupo IV foram menores que as do grupo IN em M10, M40, M50 e M60 (Tabelas 7, 8 e 9 e Figuras 13, 14 e 15).

Pressão venosa central (PVC)

As médias dos valores de PVC não variaram estatisticamente entre os grupos ou entre os momentos, com exceção no grupo IV, onde M10 foi menor que M0. (Tabela 10 e Figura 16).

Índice cardíaco (IC)

A análise desta variável apontou que no grupo IV, as médias de todos os momentos de mensuração foram menores que M0. No grupo E, essa diferença ocorreu em M40 e M50. O grupo IN não apresentou variações significativas ao longo do tempo.

Ademais, o IC dos animais do grupo IV foi menor do que o observado nos grupos IN e E, a partir de M10 até o fim das aferições, e entre M10 e M30, respectivamente. No grupo E, o IC foi menor em M40 e M50, quando comparado ao grupo IN (Tabela 11 e Figura 17).

Índice sistólico (IS)

No grupo IV, o IS foi menor de M10 até M60, quando comparado ao M0 e aos mesmos momentos do grupo IN, e em M10 e M30, quando comparado ao grupo E.

No grupo E, os valores de IS entre M30 e M50 foram menores que os mesmos momentos no grupo IN, assim como M40 e M50 foram menores que M0 (Tabela 12 e Figura 18).

Índice da resistência vascular sistêmica (IRVS)

A comparação entre os grupos indicou que o IRVS foi maior no grupo IV do que no grupo IN, entre M10 e M60. Outras diferenças significativas não foram observadas (Tabela 13 e Figura 19).

Índice da resistência vascular pulmonar (IRVP)

A estatística apontou que dentro do grupo IV, as médias a partir de M10 foram maiores que a média em M0. Quando o grupo IV foi comparado ao grupo E, evidenciou-se que o primeiro teve valores mais elevados em M10, M30, M50 e M60, e quando

comparado ao grupo IN, apresentou maiores médias em todos os momentos, com exceção de M40 (Tabela 14 e Figura 20).

Índices dos trabalhos sistólicos ventriculares direito e esquerdo (ITVD e ITVE)

O comportamento destas duas variáveis foi semelhante dentro dos grupos IV e E, com diminuição significativa das médias entre M10 e M60 no primeiro grupo e em M40 e M50 no segundo grupo, quando comparadas a M0.

Em ITVD, as médias em M10 do grupo IV e M40 do grupo E foram inferiores aos mesmos momentos dentro do grupo IN. Da mesma forma, em ITVE, as médias em M10, M40 e M50 no grupo IV e M40 e M50 no grupo E foram mais baixas que as observadas no grupo IN.

Na comparação do ITVE entre os grupos IV e E, só foi evidenciada diferença em M10, no qual os valores do último grupo foram maiores que os do primeiro (Tabelas 15 e 16 e Figuras 21 e 22).

Temperatura central (TEMP)

Os achados relacionados a esta variável não indicaram variações significativas ao longo do tempo ou entre os grupos (Tabela 17 e Figura 23).

Tabela 6. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da frequência cardíaca (bat/min) observada em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos grupos isoflurano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isoflurano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	98	102*	97*	97	100	100	101
	s	12	16	13	12	11	11	12
E (n=4)	\bar{x}	110	112	116	103	96	96	99
	s	15	11	10	12	9	9	10
IN (n=4)	\bar{x}	98	96	97	97	95	94	92
	s	13	12	9	7	5	6	5

* - diferença significativa quando comparado ao grupo E. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

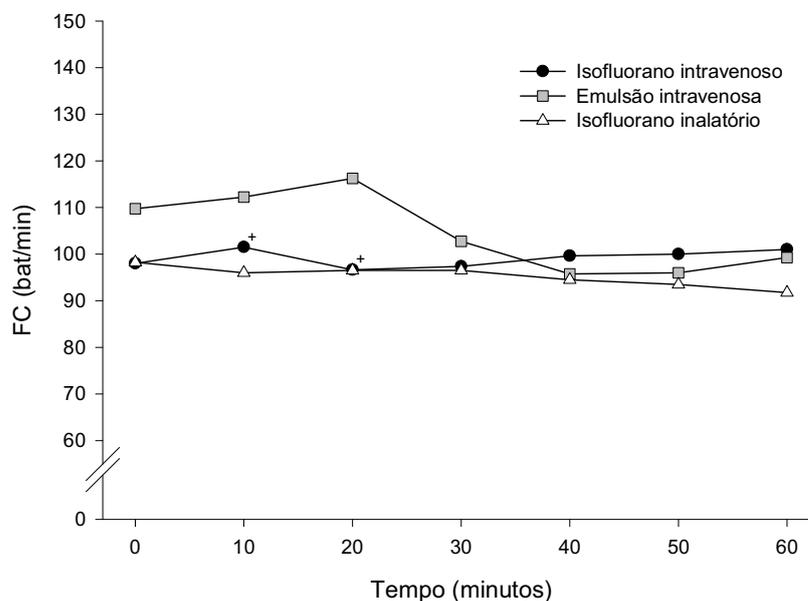


Figura 12. Representação gráfica dos valores das médias da frequência cardíaca (FC) observada em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao grupo E. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 7. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da pressão arterial sistólica (mmHg) observada em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos grupos isoflurano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isoflurano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	91,00	46,63 ^{**#}	49,63 ^{**}	41,63 [*]	35,63 ^{**#}	35,00 ^{**#}	37,75 ^{**#}
	s	23,62	17,96	21,10	17,13	10,36	10,65	10,90
E (n=4)	\bar{x}	86,75	89,75	82,50	53,75	40,50 [*]	40,00 [*]	42,50 [*]
	s	16,15	8,66	14,27	20,48	7,05	7,70	11,00
IN (n=4)	\bar{x}	81,00	75,25	67,00	64,00	60,50	63,00	64,00
	s	18,85	11,98	7,87	10,36	8,58	7,26	12,19

* - diferença significativa quando comparado ao M0; ⁺ - diferença significativa quando comparado ao grupo E; [#] - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

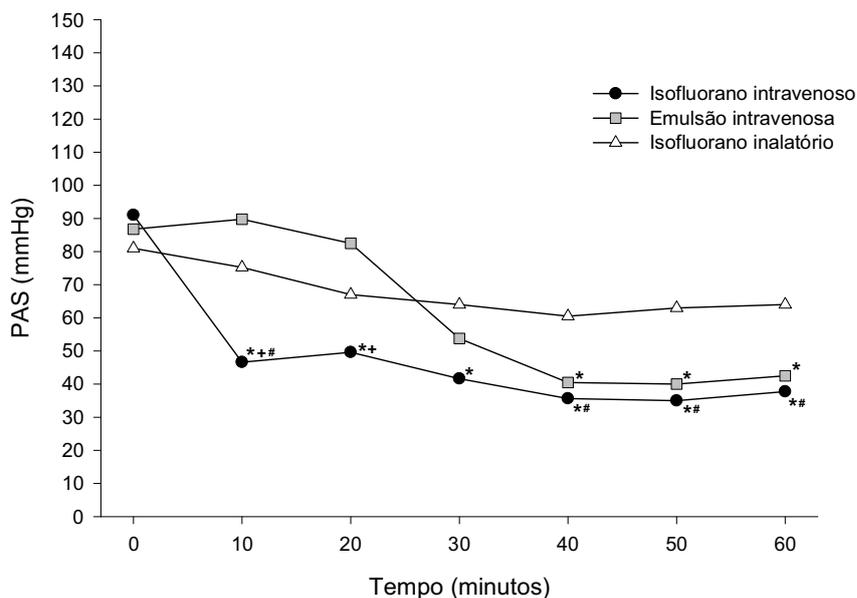


Figura 13. Representação gráfica dos valores das médias da pressão arterial sistólica (PAS) observada em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; ⁺ - diferença significativa quando comparado ao grupo E; [#] - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

Tabela 8. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da pressão arterial média (mmHg) observada em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos grupos isoflurano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isoflurano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	74,75	41,75**	42,38**	35,50*	31,63*	31,38*	33,13*
	s	14,12	16,17	17,01	13,75	8,57	8,14	8,94
E (n=4)	\bar{x}	71,75	75,25	69,00	45,75	33,50*	32,75*	35,50*
	s	12,76	9,29	13,04	14,93	4,20	5,56	8,70
IN (n=4)	\bar{x}	64,50	58,25	51,00	47,25	44,75	47,50	48,00
	s	9,68	7,97	7,12	11,15	10,01	7,05	10,49

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

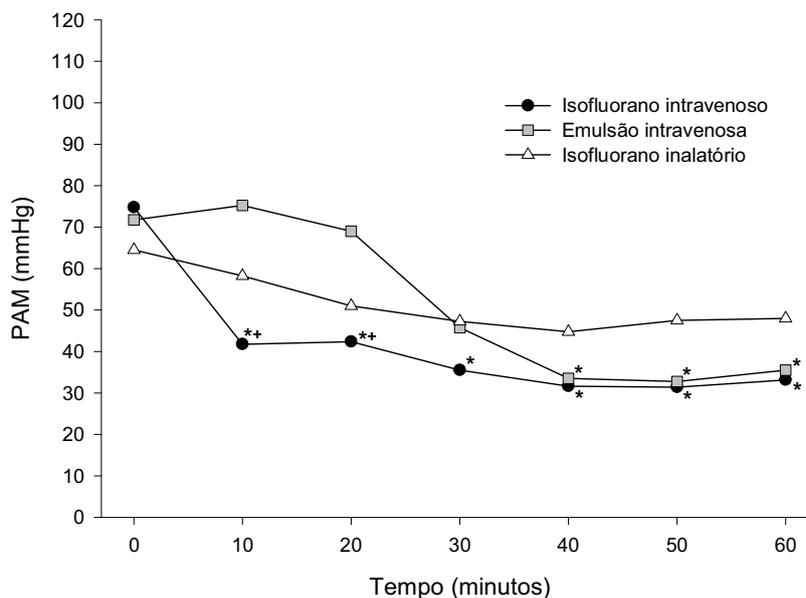


Figura 14. Representação gráfica dos valores das médias da pressão arterial média (PAM) observada em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 9. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da pressão arterial diastólica (mmHg) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	64,63	36,63**	38,50*	30,75*	27,13*	27,13*	28,25*
	s	12,79	14,55	17,20	12,37	7,36	6,96	7,69
E (n=4)	\bar{x}	62,00	66,75	60,25	40,00*	28,25*	27,50*	29,75*
	s	10,80	9,91	13,20	11,97	3,10	4,80	7,59
IN (n=4)	\bar{x}	54,50	49,50	40,75	36,75	34,00	37,25	38,00
	s	9,11	7,85	5,91	11,35	10,39	6,75	10,39

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

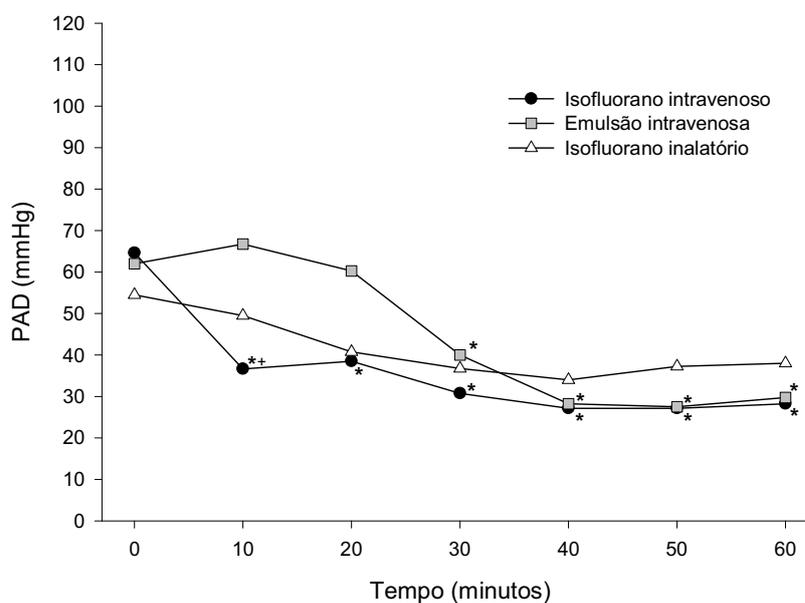


Figura 15. Representação gráfica dos valores das médias da pressão arterial diastólica (PAD) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 10. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da pressão venosa central (cmH₂O) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	0,72	-1,45*	-0,68	-1,45	-0,63	-1,18	-1,83
	s	2,34	3,37	2,91	4,27	3,48	3,98	4,60
E (n=4)	\bar{x}	1,36	2,38	1,36	-0,68	-1,36	-1,36	0,00
	s	2,94	4,21	4,71	4,65	5,21	5,33	5,33
IN (n=4)	\bar{x}	0,84	0,86	-0,34	0,00	0,00	0,00	0,34
	s	4,27	5,36	5,81	4,71	4,00	3,33	4,76

* - diferença significativa quando comparado ao M0. (teste de Tukey; p≤0,05)

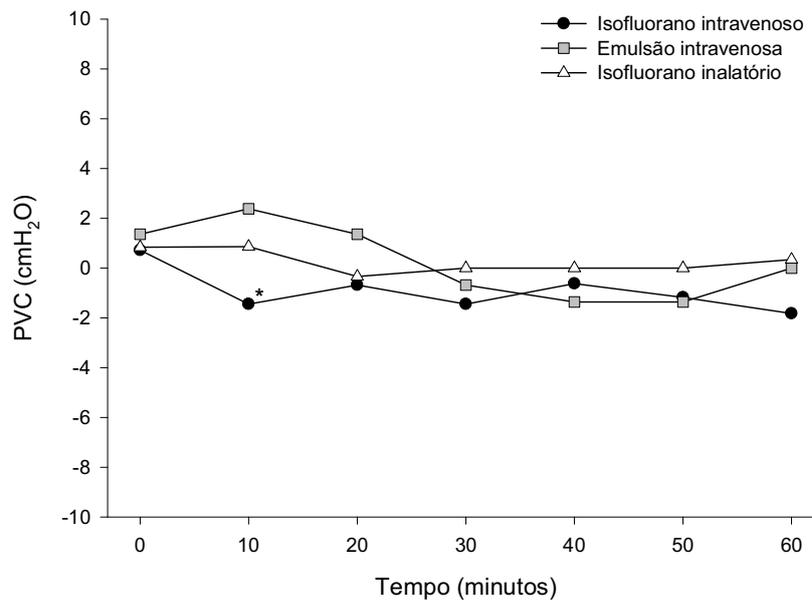


Figura 16. Representação gráfica dos valores das médias da pressão venosa central (PVC) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0. (teste de Tukey; p≤0,05)

Tabela 11. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) do índice cardíaco (L/min/m²) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	4,83	2,23 ^{*+##}	2,21 ^{*+##}	1,91 ^{*+##}	2,01 ^{*#}	1,91 ^{*#}	2,01 ^{*#}
	s	0,68	0,44	0,67	0,29	0,22	0,16	0,40
E (n=4)	\bar{x}	4,92	4,50	4,44	3,61	2,34 ^{*#}	2,47 ^{*#}	2,82
	s	1,10	1,05	1,10	1,50	0,63	0,50	0,85
IN (n=4)	\bar{x}	4,30	5,04	4,85	5,08	5,04	4,86	4,59
	s	0,89	1,13	0,52	0,86	0,82	0,98	0,80

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

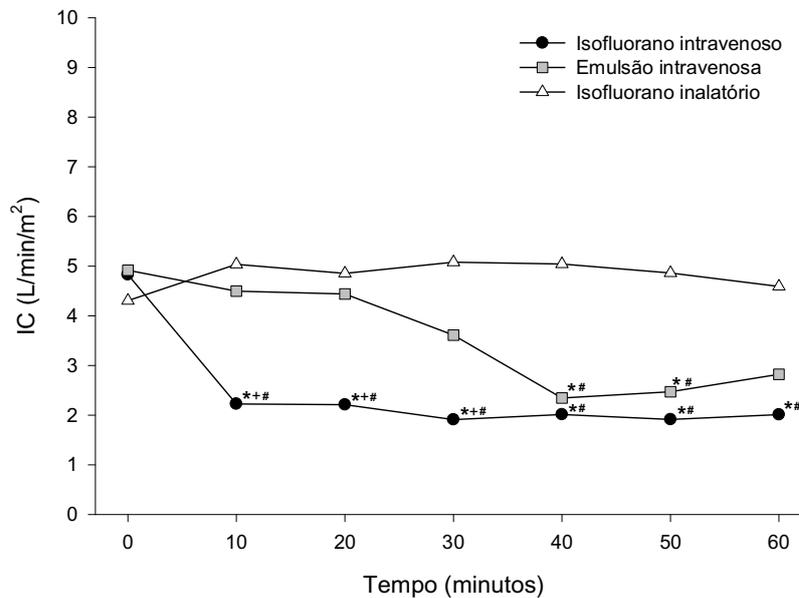


Figura 17. Representação gráfica dos valores das médias do índice cardíaco (IC) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

Tabela 12. Valores das médias (\bar{X}) e desvios-padrão (s) do índice sistólico (mL/bat/m²) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{X}	49,41	22,17 ^{***}	23,67 ^{**}	19,88 ^{***}	20,29 ^{**}	19,31 ^{**}	19,86 ^{**}
	s	6,29	4,39	9,59	3,72	1,86	2,44	3,05
E (n=4)	\bar{X}	44,39	39,93	38,62	34,79 [#]	24,95 ^{**}	26,19 ^{**}	28,08
	s	4,27	7,67	7,77	12,05	8,20	7,44	11,03
IN (n=4)	\bar{X}	43,66	52,54	50,32	52,82	53,44	51,85	49,47
	s	6,04	10,85	3,17	9,82	9,00	8,93	5,62

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

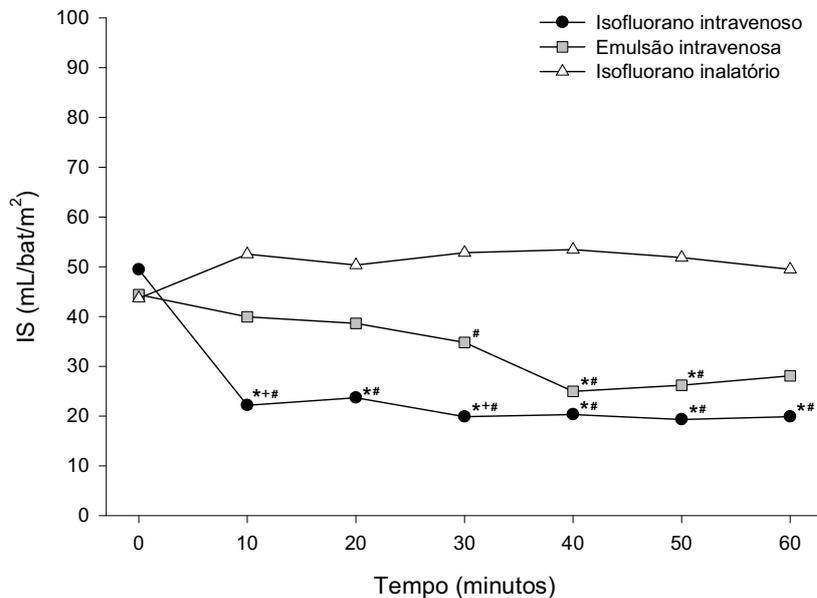


Figura 18. Representação gráfica dos valores das médias do índice sistólico (IS) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

Tabela 13. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) do índice da resistência vascular sistêmica (dina.seg/cm⁵.m²) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	1235,93	1522,78 [#]	1581,29 [#]	1553,86 [#]	1281,74 [#]	1354,52 [#]	1398,25 [#]
	s	223,94	342,08	491,04	456,90	217,28	186,16	246,55
E (n=4)	\bar{x}	1159,34	1318,61	1262,41	1052,92	1202,41	1118,42	1044,34
	s	159,44	157,19	9,12	135,57	69,92	197,77	164,87
IN (n=4)	\bar{x}	1239,62	954,84	849,14	772,02	725,70	794,49	846,54
	s	406,14	288,99	149,37	244,70	168,33	125,74	19,61

[#] - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

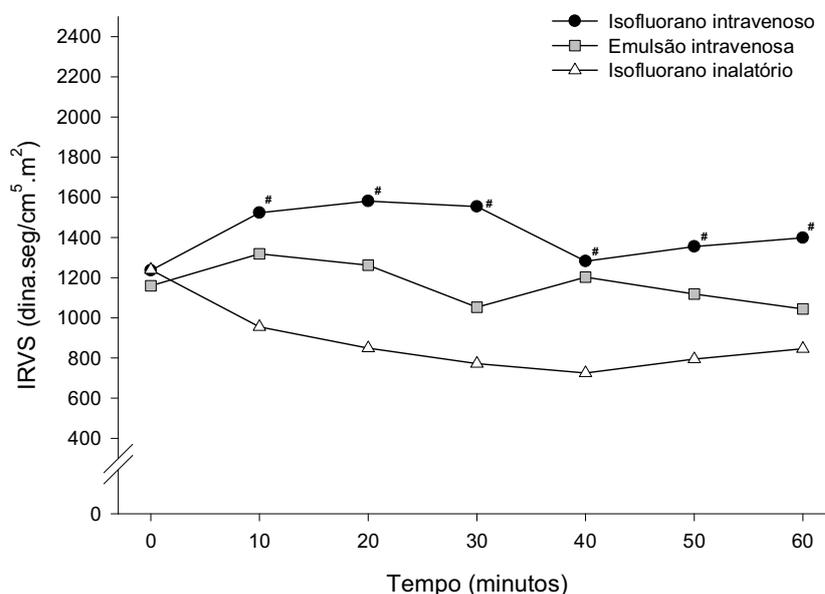


Figura 19. Representação gráfica dos valores das médias do índice da resistência vascular sistêmica (IRVS) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. [#] - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

Tabela 14. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) do índice da resistência vascular pulmonar ($\text{dina}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5\cdot\text{m}^2$) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	132,06	454,15 ^{**#}	412,11 ^{*#}	418,80 ^{**#}	441,42 [*]	461,69 ^{**#}	424,17 ^{**#}
	s	18,13	55,32	74,15	58,23	89,79	42,00	75,48
E (n=4)	\bar{x}	147,68	146,62	170,31	149,53	207,99	205,43	144,60
	s	13,37	43,14	0,00	44,04	97,62	68,49	14,50
IN (n=4)	\bar{x}	171,52	154,90	157,52	189,54	206,75	213,14	174,47
	s	34,58	34,56	31,80	71,31	56,92	76,95	9,73

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

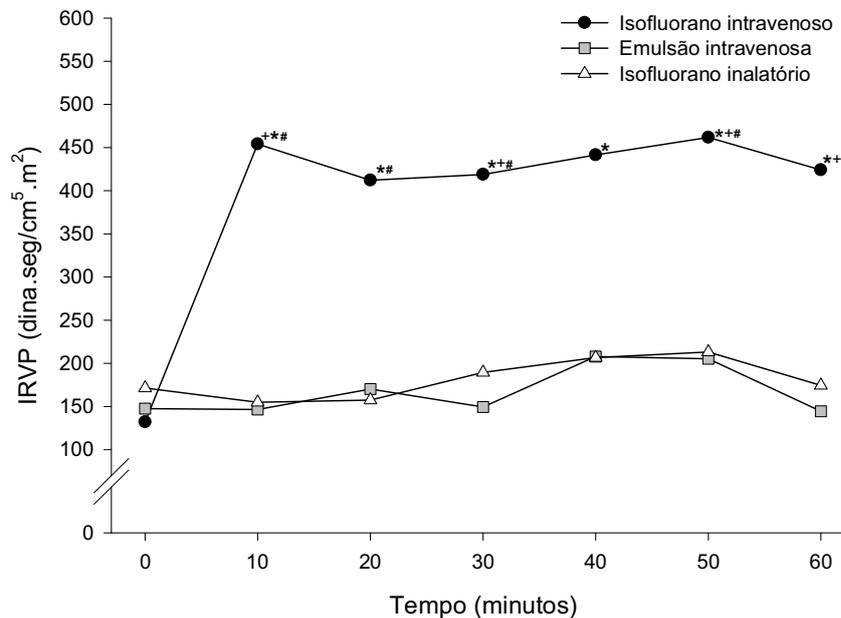


Figura 20. Representação gráfica dos valores das médias do índice da resistência vascular pulmonar (IRVP) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 15. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) do índice do trabalho sistólico ventricular direito ($\text{g}\cdot\text{min}/\text{m}^2$) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	7,86	3,59* [#]	3,91*	3,17*	3,58*	3,13*	3,34*
	s	2,42	1,07	1,28	1,03	1,16	0,91	1,07
E (n=4)	\bar{x}	5,27	4,57	3,49	2,82	1,64* [#]	1,91*	2,78
	s	2,32	1,17	0,93	0,65	0,84	1,10	0,55
IN (n=4)	\bar{x}	6,82	7,24	7,36	7,19	7,59	7,19	8,78
	s	1,56	1,69	2,31	3,50	3,81	4,31	4,07

* - diferença significativa quando comparado ao M0; [#] - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

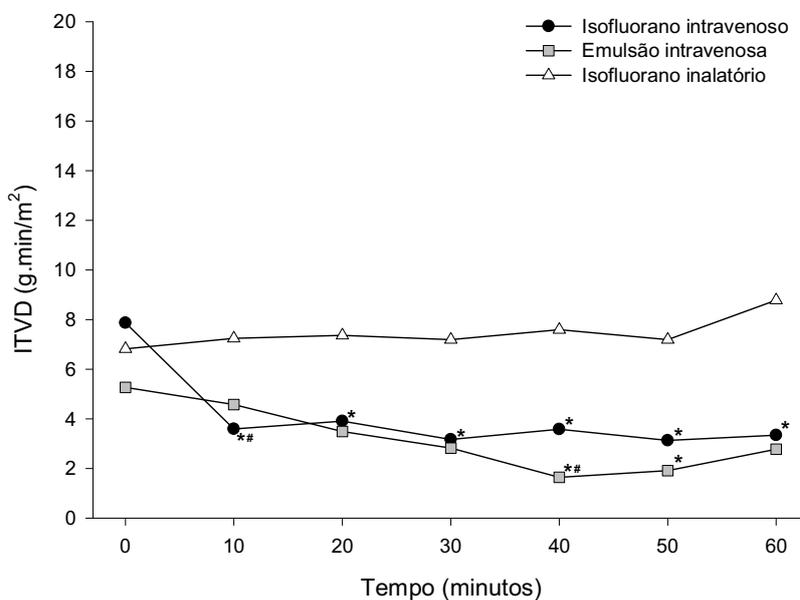


Figura 21. Representação gráfica dos valores das médias do índice do trabalho sistólico ventricular direito (ITVD) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; [#] - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 16. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) do índice do trabalho sistólico ventricular esquerdo ($\text{g}\cdot\text{min}/\text{m}^2$) observado em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos grupos isoflurano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isoflurano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	53,90	13,90 ^{*+#}	15,11 [*]	10,27 [*]	9,33 ^{*#}	8,86 ^{*#}	9,77 [*]
	s	15,26	6,98	8,59	4,09	2,96	3,05	4,30
E (n=4)	\bar{x}	46,43	43,55	40,89	24,62	12,27 ^{*#}	12,37 ^{*#}	16,18
	s	12,52	11,28	15,99	17,12	4,98	4,49	9,63
IN (n=4)	\bar{x}	40,11	44,30	36,90	35,15	34,28	35,62	36,86
	s	3,90	12,30	4,97	7,33	9,88	8,99	11,35

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

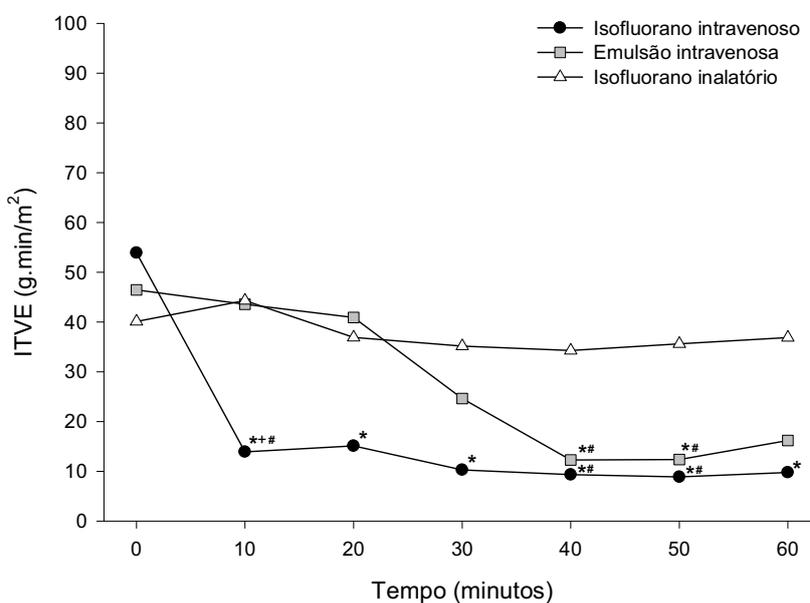


Figura 22. Representação gráfica dos valores das médias do índice do trabalho sistólico ventricular esquerdo (ITVE) observado em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 17. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da temperatura central (°C) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	36,96	36,86	36,70	36,64	36,64	36,60	36,65
	s	0,85	0,92	0,86	0,80	0,72	0,70	0,68
E (n=4)	\bar{x}	37,65	37,23	37,08	36,90	36,93	36,90	36,73
	s	0,34	0,38	0,32	0,35	0,46	0,41	0,67
IN (n=4)	\bar{x}	37,30	36,90	36,75	36,63	36,53	36,50	36,40
	s	0,81	0,59	0,61	0,57	0,57	0,59	0,59

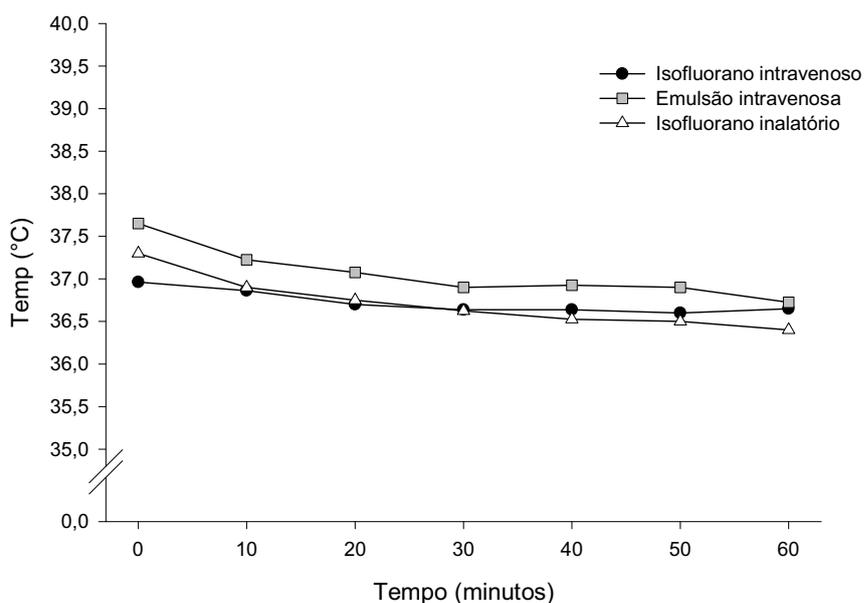


Figura 23. Representação gráfica dos valores das médias da temperatura central (T°C) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

4.2.3. Variáveis relacionadas à avaliação respiratória

Frequência respiratória (f)

As médias dos valores de f apresentaram aumento progressivo desde o início das observações, o que determinou diferenças significativas a partir de M20 nos grupos IV e E em relação ao M0. As médias do grupo IV entre M20 e M60 foram significativamente maiores que as médias do grupo IN nos mesmos momentos. A f dos animais do grupo IN não mostrou variações (Tabela 18 e Figura 24).

Volume minuto (V_m)

Dentro dos grupos, as médias de V_m aumentaram ao longo do tempo, com diferenças significativas em relação a M0 a partir de M20 e M30, nos grupos IV e E, respectivamente. Na comparação entre os grupos, observou-se valores mais altos de V_m no grupo IV em relação ao IN (Tabela 19 e Figura 25).

Saturações arterial e venosa mista da oxihemoglobina (SaO_2 e SvO_2)

Os três grupos não indicaram diferenças entre si ou durante todo o período experimental para a variável SaO_2 , ao passo que os grupos IV e E tiveram médias de SvO_2 significativamente inferiores ao grupo IN e ao seus M0 a partir de M10 e M40, respectivamente. Em M10 e M20, as médias do grupo IV foram menores que as do grupo E (Tabelas 20 e 21 e Figuras 26 e 27).

Pressão parcial arterial de O_2 (PaO_2)

Esta variável não apresentou diferenças estatísticas ao longo do tempo ou entre os grupos testados (Tabela 22 e Figura 28).

Pressão parcial venosa mista de O₂ (PvO₂)

A PvO₂ diminuiu de maneira significativa a partir de M10 até M60 no grupo IV, e entre M30 e M60 no grupo E, enquanto que a variável não mostrou alterações no grupo IN.

Entre os grupos, as médias de IV foram menores que as de E e IN durante todos os momentos a partir de M10, enquanto que as médias de E foram inferiores quando confrontadas com IN, entre M30 e M60 (Tabela 23 e Figura 29).

Pressão parcial alveolar de O₂ (PAO₂)

As análises indicaram que esta variável teve maiores médias no grupo IV, quando comparado aos grupos E ou IN, a partir de M20 ou entre M20 e M30, respectivamente. Além disso, dentro do grupo IV, foram produzidas maiores médias nos dois momentos finais quando comparados ao M0 (Tabela 24 e Figura 30).

Pressão parcial arterial de CO₂ (PaCO₂)

As médias de PaCO₂ não variaram significativamente nos grupos E e IN, porém, no grupo IV seus valores foram menores que os dos grupos E ou IN, a partir de M20 e em M20 e M30, respectivamente, além de menores que M0 em M50 e M60 (Tabela 25 e Figura 31).

Mistura arteriovenosa (Qs/Qt)

A variável Qs/Qt não apresentou diferenças estatísticas durante o período de aferição dentro dos grupos ou entre eles (Tabela 26 e Figura 32).

pH arterial (pH)

A comparação entre os momentos no grupo IV mostrou que as médias diminuíram significativamente durante a manutenção anestésica. Quando os grupos foram comparados entre si, não se notou variação estatística significativa (Tabela 27 e Figura 33).

Concentração arterial de HCO_3^- (HCO_3^-)

Não foram obtidas diferenças nos grupos E e IN ao longo do tempo, no entanto, as médias de HCO_3^- dentro do grupo IV diminuíram após M10. A comparação entre os grupos revelou que os valores de HCO_3^- foram menores no grupo IV do que em E e IN, de M20 ao final do período de observação (Tabela 28 e Figura 34).

Tabela 18. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da frequência respiratória (mov/min) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	8	13	17*#	17*#	17*#	18*#	17*#
	s	3	4	6	5	4	7	7
E (n=4)	\bar{x}	6	7	10*	14*	14*	14*	13*
	s	2	2	2	5	8	5	5
IN (n=4)	\bar{x}	8	7	7	7	7	7	6
	s	4	4	3	2	2	1	2

* - diferença significativa quando comparado ao M0; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

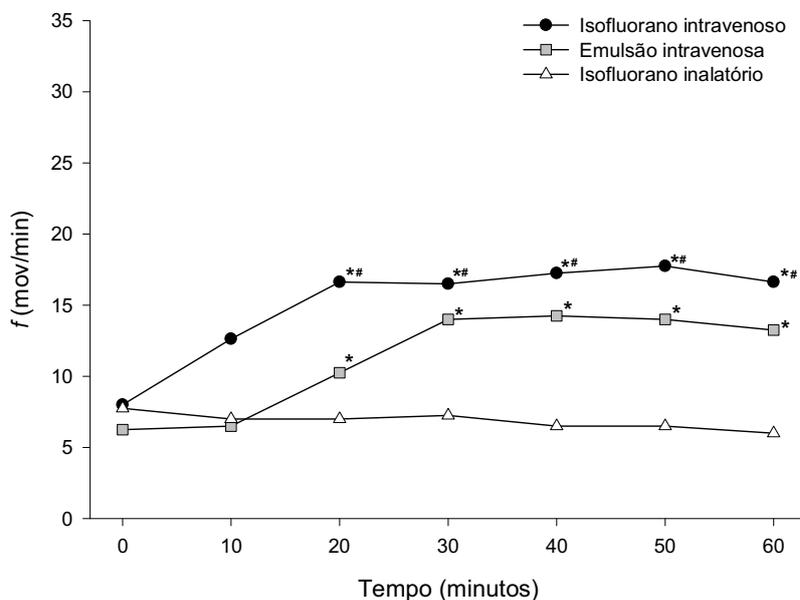


Figura 24. Representação gráfica dos valores das médias da frequência respiratória (f) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 19. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) do volume minuto (L) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	2,49	3,24	3,70*	4,18**	4,41**	4,78**	4,51**
	s	0,76	1,24	0,83	0,51	1,28	1,04	1,17
E (n=4)	\bar{x}	2,33	2,33	3,10	3,18*	3,35*	3,80*	3,75*
	s	0,69	0,38	0,48	0,52	0,83	1,15	1,18
IN (n=4)	\bar{x}	2,25	2,10	2,25	2,33	2,23	2,20	2,03
	s	0,69	0,96	0,52	0,32	0,10	0,08	0,19

* - diferença significativa quando comparado ao M0; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

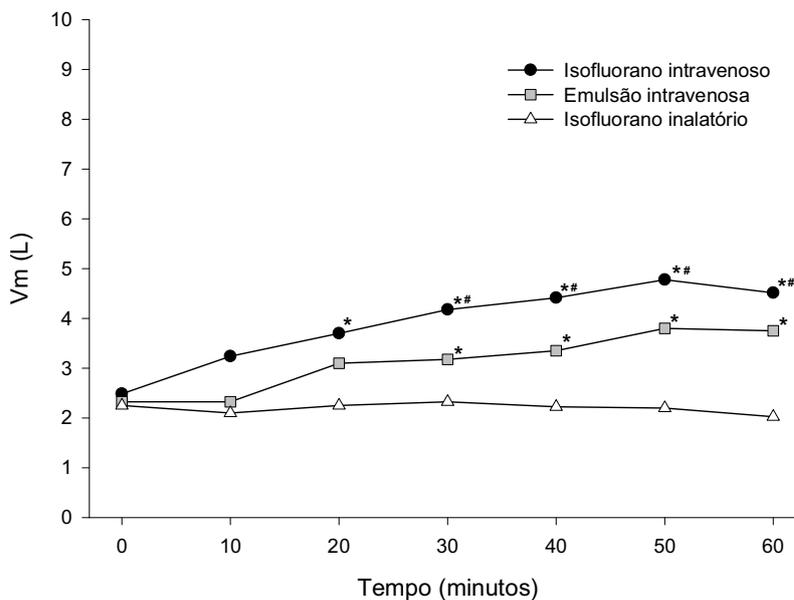


Figura 25. Representação gráfica dos valores das médias do volume minuto (Vm) observado em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 20. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da saturação arterial da oxihemoglobina (%) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	99,93	99,92	99,79	99,79	99,86	99,79	99,73
	s	0,05	0,04	0,25	0,22	0,11	0,25	0,35
E (n=4)	\bar{x}	99,97	99,95	99,98	99,95	99,93	99,93	99,95
	s	0,06	0,06	0,05	0,10	0,05	0,06	0,06
IN (n=4)	\bar{x}	99,93	99,93	99,93	99,93	99,93	99,93	99,93
	s	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06

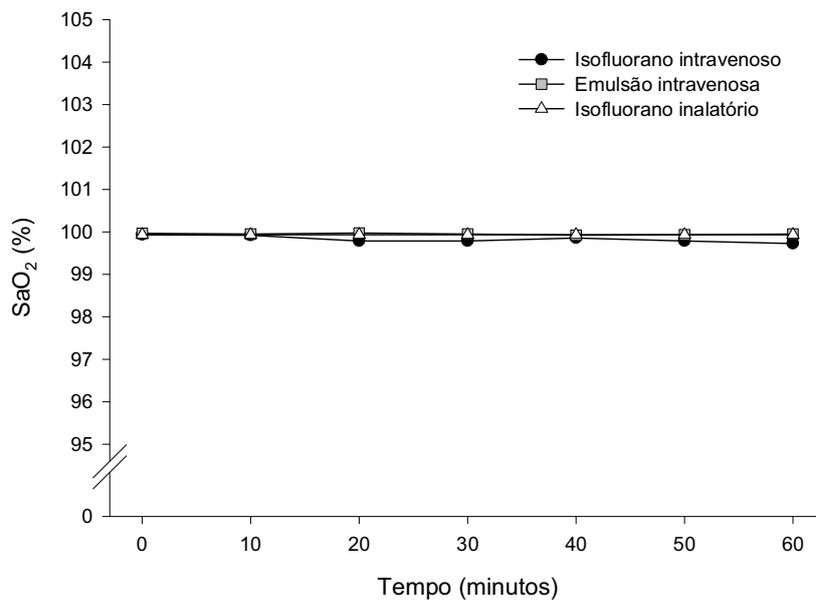


Figura 26. Representação gráfica dos valores das médias da saturação arterial da oxihemoglobina (SaO₂) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Tabela 21. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da saturação venosa mista da oxihemoglobina (%) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	92,96	71,20 ^{*+##}	70,00 ^{*+##}	68,89 ^{*#}	66,27 ^{*#}	67,49 ^{*#}	70,19 ^{*#}
	s	2,62	13,03	10,05	7,58	6,15	7,38	5,83
E (n=4)	\bar{x}	93,20	90,90	90,58	81,50	78,00 ^{*#}	76,53 ^{*#}	77,70 ^{*#}
	s	3,92	5,45	5,49	8,76	7,72	6,71	7,25
IN (n=4)	\bar{x}	93,30	94,30	94,60	94,50	94,60	94,63	96,00
	s	1,65	1,64	0,56	0,46	0,98	0,67	1,21

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

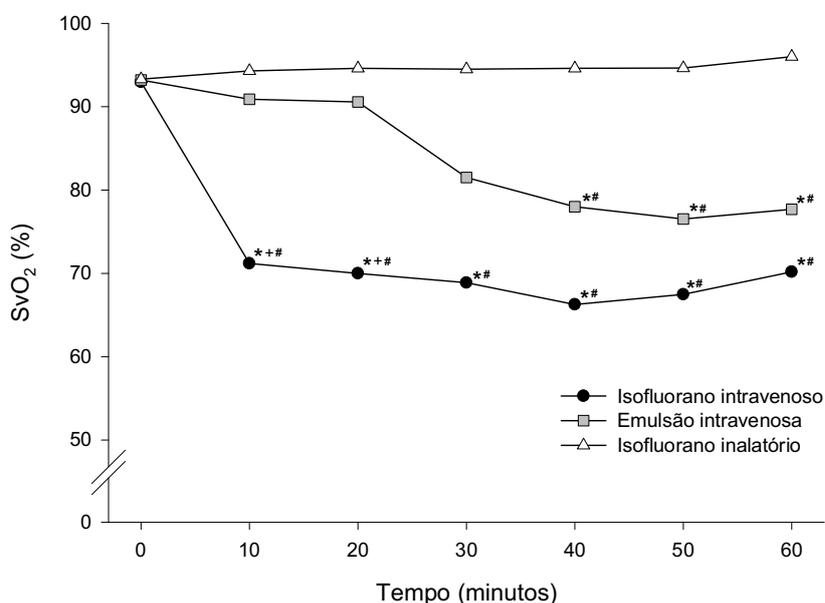


Figura 27. Representação gráfica dos valores das médias da saturação venosa mista da oxihemoglobina (SvO₂) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 22. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da pressão parcial arterial de O₂ (mmHg) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	413,94	426,80	405,38	415,10	418,55	407,60	403,86
	s	48,14	32,67	26,37	24,23	35,17	38,24	39,73
E (n=4)	\bar{x}	454,38	449,98	471,73	435,95	425,13	450,93	433,43
	s	14,16	16,04	25,40	67,60	67,08	16,16	72,57
IN (n=4)	\bar{x}	437,07	435,37	433,70	444,80	444,43	421,30	448,13
	s	50,52	6,57	12,04	9,28	11,55	2,85	24,74

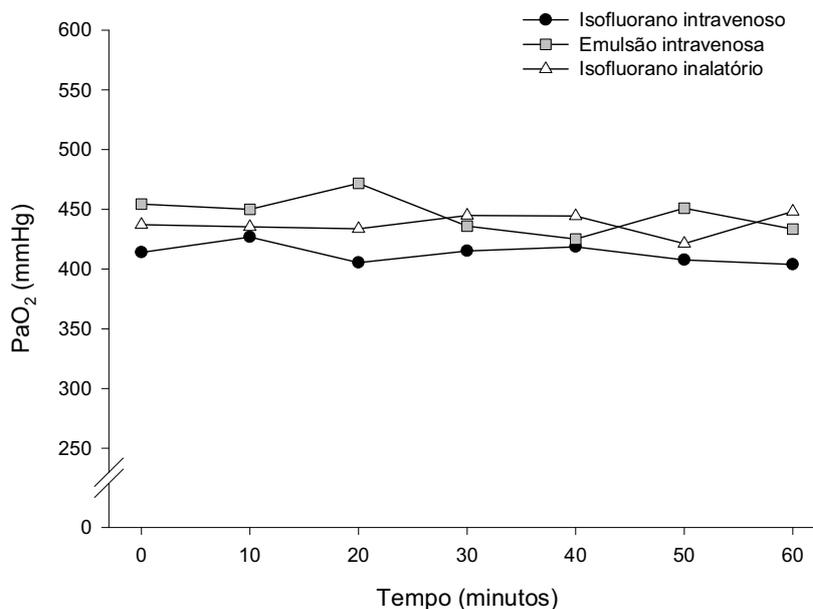


Figura 28. Representação gráfica dos valores das médias da pressão parcial arterial de O₂ (PaO₂) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Tabela 23. Valores das médias (\bar{X}) e desvios-padrão (s) da pressão parcial venosa mista de O₂ (mmHg) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{X}	81,51	52,49 ^{*+##}	49,34 ^{*+##}	47,94 ^{*+##}	45,94 ^{*+##}	46,76 ^{*+##}	49,18 ^{*+##}
	s	11,43	12,99	8,55	7,53	6,03	5,92	4,94
E (n=4)	\bar{X}	82,98	77,90	76,83	60,53 ^{*#}	55,65 ^{*#}	53,10 ^{*#}	54,73 ^{*#}
	s	12,97	12,86	14,15	14,70	7,62	5,89	5,89
IN (n=4)	\bar{X}	82,90	87,20	86,63	86,07	86,07	85,80	87,45
	s	14,44	12,82	5,00	8,81	2,61	2,88	1,34

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

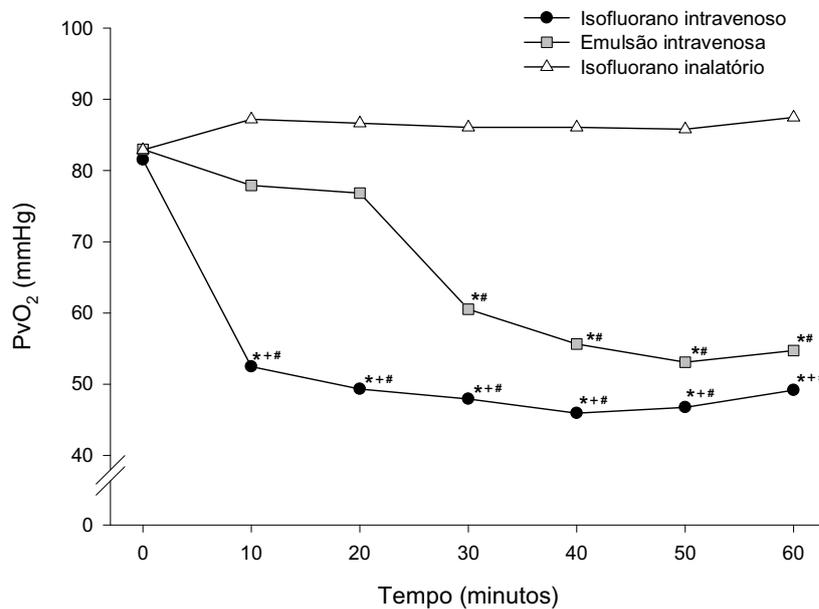


Figura 29. Representação gráfica dos valores das médias da pressão parcial venosa mista de O₂ (PvO₂) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

Tabela 24. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da pressão parcial alveolar de O₂ (mmHg) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	614,24	616,39	617,98 ^{#+}	618,88 ^{#+}	617,58 ⁺	621,21 ^{**}	620,53 ^{**}
	s	7,96	4,60	4,72	6,64	6,29	6,12	4,63
E (n=4)	\bar{x}	605,84	605,64	605,48	602,84	598,78	602,53	597,26
	s	4,26	3,72	5,13	7,11	7,99	8,39	15,76
IN (n=4)	\bar{x}	604,64	603,35	603,46	602,61	605,50	606,09	607,57
	s	10,77	9,87	10,60	9,91	6,62	9,82	4,20

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

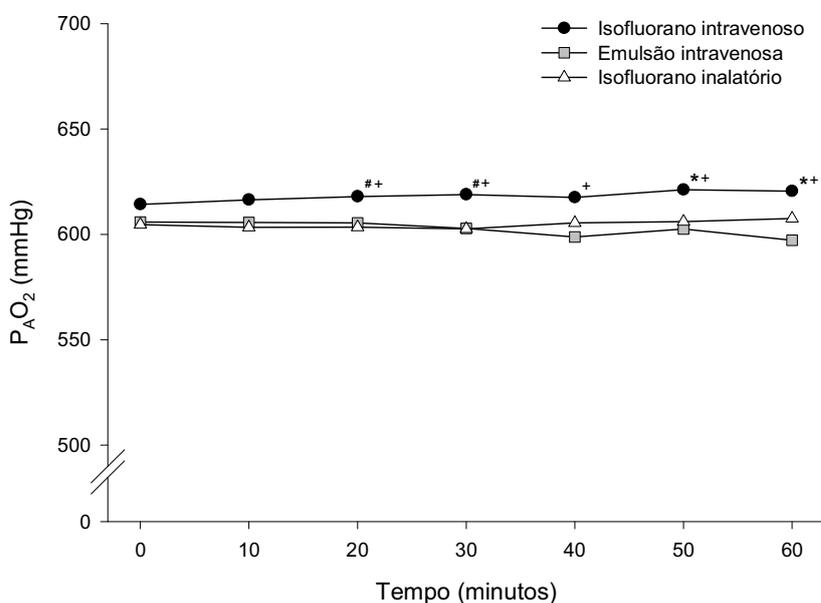


Figura 30. Representação gráfica dos valores das médias da pressão parcial alveolar de O₂ (P_AO₂) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

Tabela 25. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da pressão parcial arterial de CO₂ (mmHg) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	42,26	40,33	38,90 ^{+#}	38,09 ^{+#}	39,26 ⁺	35,99 ⁺⁺	36,60 ⁺⁺
	s	7,17	4,14	4,25	5,98	5,66	5,51	4,17
E (n=4)	\bar{x}	49,83	50,00	50,15	52,53	56,18	52,80	57,55
	s	3,83	3,35	4,62	6,40	7,19	7,55	14,18
IN (n=4)	\bar{x}	50,90	52,07	51,97	52,73	50,13	49,60	48,27
	s	9,70	8,88	9,54	8,92	5,96	8,84	3,78

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

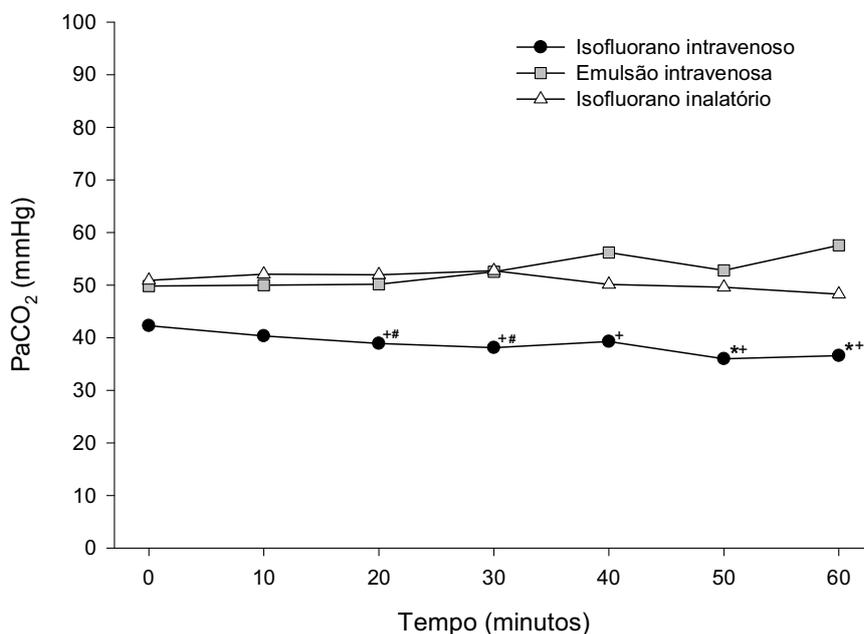


Figura 31. Representação gráfica dos valores das médias da pressão parcial arterial de CO₂ (PaCO₂) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; p≤0,05)

Tabela 26. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da mistura arteriovenosa (%) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	8,85	7,67	6,94	7,63	5,98	7,67	8,17
	s	1,22	0,60	0,66	1,54	0,79	1,82	1,25
E (n=4)	\bar{x}	8,18	8,31	6,75	7,63	7,57	6,72	5,57
	s	0,54	1,28	1,73	1,98	2,02	0,60	2,36
IN (n=4)	\bar{x}	7,97	7,38	7,96	6,97	7,13	8,53	7,45
	s	1,17	2,23	2,09	1,77	2,51	2,56	3,94

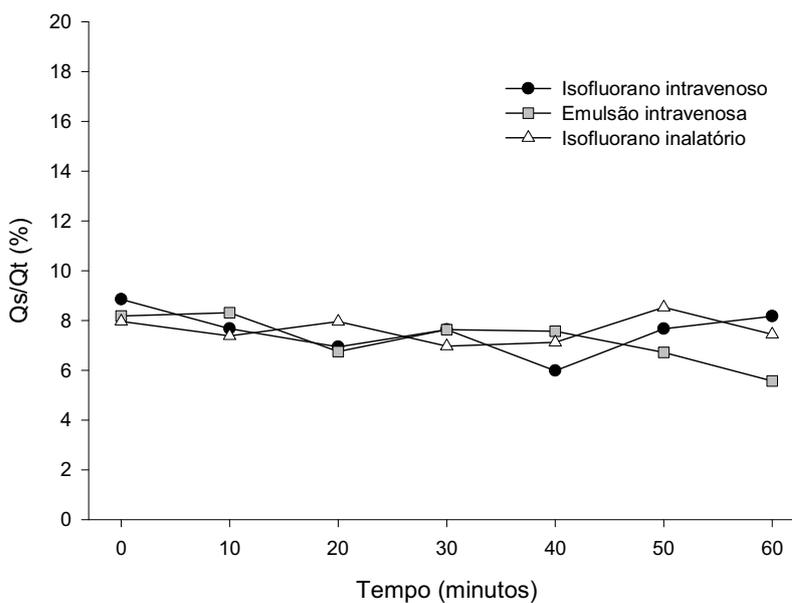


Figura 32. Representação gráfica dos valores das médias da mistura arteriovenosa (Qs/Qt) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Tabela 27. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) do pH arterial observado em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos grupos isoflurano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isoflurano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	7,29	7,22*	7,22*	7,23*	7,22*	7,22*	7,21*
	s	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,05	0,05
E (n=4)	\bar{x}	7,27	7,27	7,28	7,24	7,21	7,22	7,21
	s	0,05	0,03	0,04	0,05	0,03	0,05	0,08
IN (n=4)	\bar{x}	7,27	7,25	7,26	7,26	7,27	7,27	7,28
	s	0,10	0,09	0,07	0,07	0,06	0,06	0,05

* - diferença significativa quando comparado ao M0. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

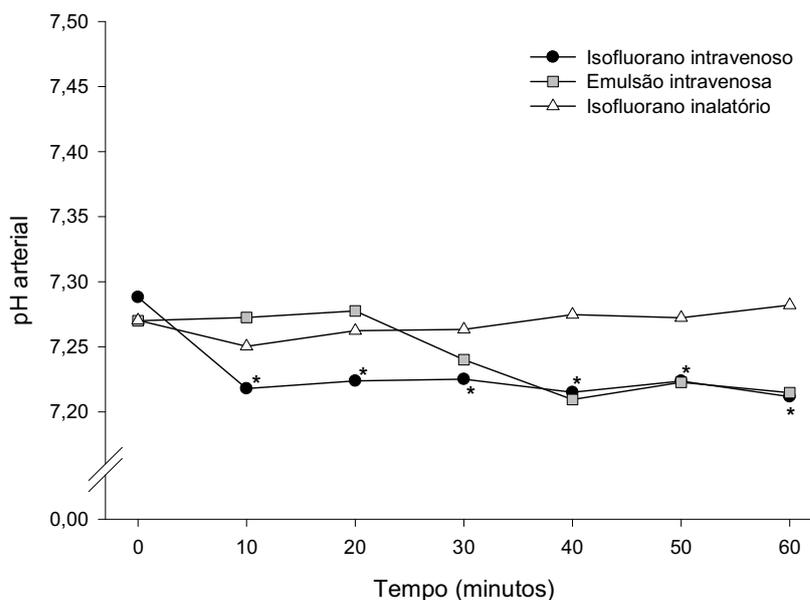


Figura 33. Representação gráfica dos valores das médias do pH arterial observado em cães submetidos à anestesia geral com isoflurano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

Tabela 28. Valores das médias (\bar{x}) e desvios-padrão (s) da concentração arterial de bicarbonato (mmol/L) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos grupos isofluorano intravenoso (IV), emulsão intravenosa (E) e isofluorano inalatório (IN). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008.

Grupos (n)		Momentos (minutos)						
		0	10	20	30	40	50	60
IV (n=8)	\bar{x}	22,55	16,03*	15,71* ^{##}	15,39* ^{##}	15,49* ^{##}	14,50* ^{##}	14,41* ^{##}
	s	2,58	1,62	0,72	1,32	1,08	1,55	1,44
E (n=4)	\bar{x}	22,53	22,48	22,83	21,90	21,88	21,20	22,40
	s	2,10	0,78	1,22	0,62	1,84	0,69	1,50
IN (n=4)	\bar{x}	23,50	23,70	22,80	23,27	22,83	22,37	22,47
	s	0,95	1,32	0,56	0,47	1,19	1,35	1,11

* - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

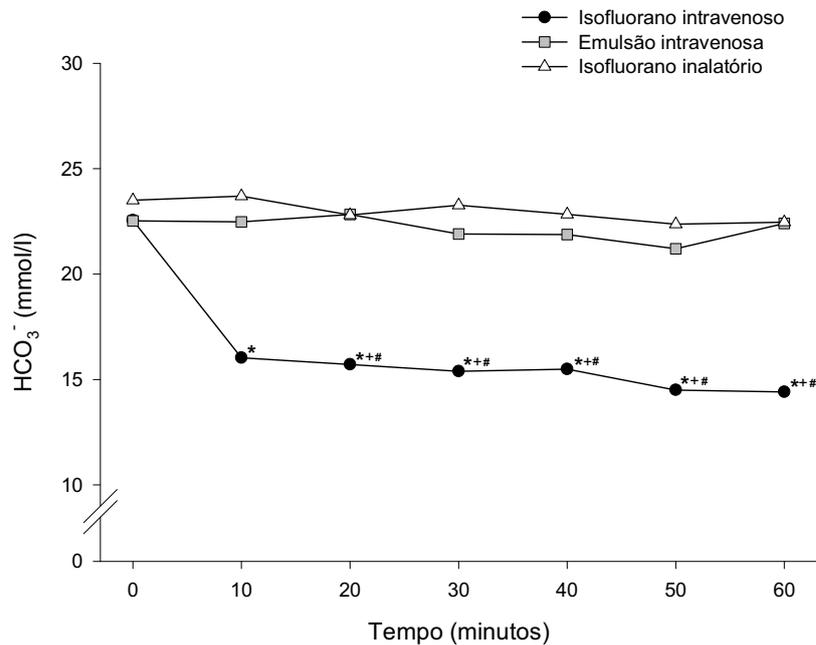


Figura 34. Representação gráfica dos valores das médias da concentração arterial de bicarbonato (HCO_3^-) observada em cães submetidos à anestesia geral com isofluorano, nos três diferentes grupos experimentais. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2008. * - diferença significativa quando comparado ao M0; + - diferença significativa quando comparado ao grupo E; # - diferença significativa quando comparado ao grupo IN. (teste de Tukey; $p \leq 0,05$)

5. DISCUSSÃO

Após a primeira anestesia intravenosa ter sido descrita empregando-se o halotano emulsificado (BIBER et al., 1982), vários pesquisadores têm investigado esta alternativa de administração com o intuito de provar suas eficácia, segurança e possíveis vantagens sobre a via usual (EGER e MACLEOD, 1995; MUSSER et al., 1999; MATHIAS et al., 2004; SILVA, 2006; YANG et al., 2006; ZHOU et al., 2006). Neste particular, a obtenção de anestesia geral mediante a infusão intravenosa contínua com isoflurano emulsificado ainda não havia sido praticada em cães segundo a literatura consultada.

Por conseguinte, dúvidas surgiram inicialmente em relação à taxa de infusão intravenosa de isoflurano que promovesse planos apropriados de anestesia geral, em face da inexistência de estudos sobre o emprego deste fármaco nesta modalidade anestésica em cães. Com isso, primariamente, houve a necessidade de delinear e validar um protocolo experimental para se instituir a taxa de infusão anestésica ideal, tendo-se como objetivo posterior a avaliação de seus efeitos nas variáveis fisiológicas desta espécie. Assim sendo, foram definidos os elementos balizadores para a mensuração da anestesia promovida pela modalidade intravenosa, que a exemplo da administração de isoflurano por via pulmonar, causa a depressão do SNC de maneira dependente da concentração aplicada, o que é determinante para a produção de hipnose (THURMON et al., 1996). Dentre as técnicas de avaliação da profundidade anestésica, encontram-se a perda do reflexo postural, grau de hipnose e respostas motoras ou autonômicas frente a estímulos nocivos (MARCH e MUIR, 2005).

Uma das técnicas que abrange a resposta motora é a concentração alveolar mínima em que 50% dos pacientes testados respondem ou não a um estímulo nocivo (CAM). Contudo, ainda que para a comparação da potência entre os anestésicos inalatórios a CAM seja efetiva, em termos de monitoração do nível de hipnose ela pode ser imprecisa. A interpretação da ausência ou presença de uma resposta motora para avaliar adequadamente a profundidade anestésica supra-espinal pode ser equivocada,

pois sabe-se que a falta da resposta reflexa a um estímulo doloroso está principalmente associada à inibição de transmissões motoras espinhais. Neste contexto, o isoflurano é capaz de deprimir movimentos motores reflexos mesmo em concentrações ineficazes de suprimir a transmissão nociceptiva ascendente e a subsequente ativação do córtex cerebral (ZANG et al., 2001a e 2001b; CAMPAGNA et al., 2003; WHITE, 2003). Além disso, apesar da determinação da CAM ser um teste padrão para a estimativa do efeito anestésico na metade dos pacientes testados, ela pode ser subestimada dependendo do estímulo algico (VALVERDE et al., 2003) e ainda, embora não sejam consideradas positivas algumas respostas eliciadas, movimentos de mastigação, reflexos de tosse e deglutição e mudanças do padrão respiratório podem indicar atividade do SNC ou planos superficiais de anestesia (MARCH e MUIR, 2005).

Quando se faz o uso do agente inalatório pela via intravenosa após sua emulsificação, ocorre a eliminação do fármaco pelos pulmões (BIBER et al., 1984; JOHANNESSON et al., 1984; EGER e MACLEOD, 1995). No entanto, dois estudos de determinação da CAM de halogenados emulsificados revelaram que a fração alveolar após administração intravenosa foi menor que a encontrada pela via inalatória, embora as pressões parciais arteriais tenham sido muito próximas (MUSSEY et al., 1999; YANG et al., 2006). Assim, ao correlacionar-se a CAM do isoflurano inalado como indicador de profundidade anestésica após aplicação pela via intravenosa, poder-se-ia superestimar os planos promovidos pela última via. Portanto, ao considerar este aspecto, não se empregou a CAM ou a fração expirada como parâmetros de profundidade anestésica neste estudo, pois as vias inalatória e intravenosa seriam comparadas entre si.

A monitoração do plano anestésico por meio da atividade autonômica é fundamentada nas alterações das frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial e diâmetro pupilar (THURMON et al., 1996). Entretanto, estas respostas autonômicas são primariamente originadas em regiões subcorticais e não dependem da atividade do córtex cerebral e, conseqüentemente, podem ser consideradas como reflexos naturais similares às respostas reflexas motoras, indicando ou não a percepção consciente de nocicepção (MARCH e MUIR, 2005). Em adição, os reflexos autonômicos podem ser

suprimidos por vários fármacos, são afetados pela duração da anestesia e, ainda, podem ser preservados em concentrações anestésicas que bloqueiam respostas motoras (ROIZEN et al., 1981; ZBINDEN et al., 1994). Portanto, com base nestas informações e associado ao fato de que os efeitos hemodinâmicos da infusão de isoflurano seriam posteriormente avaliados, as respostas autonômicas também não foram usadas como referência de profundidade anestésica.

Por conseguinte, outros meios foram necessários para se definir com segurança o plano anestésico promovido por esta via não-usual de administração de um anestésico inalatório. O índice bispectral (BIS) foi recentemente introduzido na prática clínica como uma medida direta da atividade do córtex cerebral inversamente relacionada ao grau de hipnose (MARCH e MUIR, 2005). O BIS foi inicialmente idealizado para avaliar o nível de hipnose em humanos, sendo representado por um número sem unidade, de 0 a 100, em que o zero representa silêncio ou supressão cortical (EEG isoeletrico) e 100 indica a consciência plena (EEG com características de paciente acordado) (SIGL e CHAMOUN, 1994; JOHANSEN e SEBEL, 2000). Em cães, admite-se que valores de BIS médio entre 55 a 65 são consistentes com plano de anestesia cirúrgica (GUERRERO, 2003) e, por isso, considerou-se neste estudo que a taxa de infusão do isoflurano foi condizente com um plano anestésico ideal quando tais valores foram obtidos.

A validação do BIS na monitoração da profundidade anestésica em animais e seres humanos ainda é controversa, desde que alguns autores reportaram correlação inversa entre os valores de BIS e a concentração anestésica expirada de anestésicos inalatórios (HAGA et al., 1999; ANTOGNINI et al., 2000; GREENE et al., 2002; GUERRERO, 2003; CARRASCO-JIMÉNEZ et al., 2004; WHYTE e BOOKER, 2004; LAMONT et al., 2005; GRANADOS et al., 2007), enquanto outros relataram fraca ou nenhuma correlação ou, ainda, revelaram aumentos dos valores de BIS concomitantemente às elevações nas concentrações expiradas de halogenados (DETSCH et al., 2000; HAGA e DOLVIK, 2002; CAMPAGNOL et al., 2007). Ao se examinar os dados obtidos nas análises de correlação e regressão linear, evidenciou-se que o aumento da taxa de infusão diminuiu diretamente o BIS. Assim, a redução do BIS

refletiu a profundidade anestésica, que se apresentou inversamente proporcional aos valores de ETiso, corroborando os relatos de Greene et al. (2002), Guerrero (2003) e Granados et al. (2007). Este fato pôde ser comprovado pelo controle imediato do plano anestésico quando do ajuste da velocidade de administração intravenosa do isoflurano emulsificado, conforme também reportado por outros autores (MATHIAS et al., 2004; SILVA, 2006; YANG et al., 2006).

Ademais, foi descrito que a concentração alveolar e o plano anestésico são dependentes da dose após halotano em bolus intravenosos em cães e ratos e por meio da infusão contínua de isoflurano em camundongos (BIBER et al., 1984; JOHANNESSON et al., 1984; SILVA, 2006). Em suínos, as maiores taxas de infusão intravenosa do isoflurano foram determinantes para planos anestésicos mais profundos (BIS < 40), estabelecendo-se relação direta entre a velocidade de administração e fração expirada de isoflurano, apoiando o que foi observado neste estudo (MATHIAS et al., 2004).

Um fator importante que diferencia os trabalhos citados, relacionados ao uso do BIS, é a presença ou não de estímulo cirúrgico. Alguns grupos de pesquisa concluíram que o aumento do BIS após um estímulo alérgico pode ser mais importante e preciso na avaliação da inconsciência do que apenas os valores antes do estímulo (ANTOIGNINI et al., 2000; HAGA e DOLVIK, 2002; MARCH e MUIR, 2003). Assim, o consenso que se atingiu foi que na ausência de estímulo nociceptivo o BIS é confiável para mensurar a hipnose, porém, como não possui relação direta com a condição analgésica, pode ser um indicador fraco de superficialização de plano anestésico depois de um estímulo alérgico intenso (MARCH e MUIR, 2005). Como nenhum estímulo nocivo foi aplicado aos animais, no estudo em discussão, concluiu-se que o BIS foi confiável na estimativa da profundidade anestésica promovida pela infusão de isoflurano.

Além da ausência de estímulo cirúrgico, outro aspecto relevante a ser considerado foi o período decorrido para a estabilização dos valores de BIS e ETiso subsequente aos ajustes da taxa de infusão. Investigações que envolveram agentes halogenados aplicados por via inalatória ou intravenosa relataram períodos de 10 minutos (CAMPAGNOL et al., 2007), 15 minutos (BIBER et al., 1984; JOHANNESSON

et al., 1984; MUSSER et al., 1999; MATHIAS et al., 2004), 20 minutos (WHYTE e BOOKER, 2004; YANG et al., 2006) ou 30 minutos (HAGA e DOLVIK, 2002). Neste estudo, o intervalo de 15 minutos foi proposto para assumir que as pressões parciais arteriais e cerebrais estariam em equilíbrio antes do registro da correspondência entre os valores das taxas de infusão e BIS. O período foi pautado no estipulado por Eger II et al. (1965) e corroborado por Quasha et al. (1980), na ocasião em que idealizaram a CAM. Com base no fluxo sanguíneo cerebral e no coeficiente de partição do halotano entre o cérebro e o sangue, estes pesquisadores consideraram que 15 minutos seriam suficientes para a aquisição de 95% de estado de equilíbrio, sendo que períodos mais curtos poderiam ser instituídos para os outros anestésicos de menor solubilidade sanguínea, como o isoflurano.

Durante o período de manutenção anestésica com isoflurano, as taxas de infusão permaneceram constantes nos grupos submetidos à anestesia inalatória (grupos IN e E), no entanto, no grupo IV, observou-se uma tendência à diminuição que pode ser justificada pela manutenção dos animais em circuito anestésico com reinalação parcial de gases, diferentemente da fase de determinação da taxa de infusão, na qual foi empregado o circuito sem reinalação. Deve-se ressaltar que, mesmo quando o isoflurano é aplicado pela via intravenosa, sua eliminação ocorre pelos pulmões, portanto, a subsequente reinalação interferiria na determinação da taxa de infusão realizada na primeira fase experimental (BIBER et al., 1984; JOHANNESSON et al., 1984; MATHIAS et al., 2004). Dessa forma, evidenciou-se que depois de cessada a administração inalatória, detectou-se concentração expirada de isoflurano proveniente da infusão intravenosa, indicando eliminação pela via pulmonar (SILVA, 2006; YANG et al., 2006).

Neste particular, pode-se afirmar que a reinalação do halogenado aplicado por via intravenosa reduziu a taxa de infusão no grupo IV. Isso favoreceu a conservação de um plano anestésico estável e constante e, por conseguinte, os ajustes na bomba de infusão foram realizados sempre com o intuito da manutenção dos valores de BIS médio dentro do intervalo proposto (55-65). Esta é uma das vantagens da anestesia intravenosa com halogenados sobre a via inalatória, corroborando Eger e Macleod

(1995), os quais defenderam que aplicação intravenosa destes agentes associada ao uso de um sistema fechado ou semi-fechado para a reinalação reduziria doses, custos e a poluição ambiental.

As afirmações de que a fração expirada de isoflurano (ETiso) é diretamente dependente da dose injetada, como mostrado por vários autores (BIBER et al., 1982; BIBER et al., 1984; JOHANNESSON et al., 1984; EGER e MACLEOD, 1995; MATHIAS et al., 2004; YANG et al., 2006), foram corroboradas pela relação diretamente proporcional entre as menores taxas de infusão requeridas pelo grupo IV e os valores de ETiso mais baixos em relação aos outros grupos. Uma hipótese que poderia justificar o ETiso menor neste grupo seria que as emulsões lipídicas aumentam a solubilidade sangüínea do anestésico, uma vez que Yang et al. (2006) reportaram que o Cp sangue/gás do isoflurano emulsificado atingiu o valor máximo de 5,23 contra 1,4 para a modalidade inalatória, o que dificulta sua eliminação pulmonar.

Por outro lado, ainda que a taxa de infusão e o ETiso do grupo IV tenham sido menores, a mesma profundidade anestésica foi obtida nos três grupos. Isso pôde ser assegurado porque as taxas de infusão foram ajustadas com o objetivo da padronização do plano de anestesia monitorado pelo BIS, para que desse modo os efeitos hemodinâmicos e respiratórios pudessem ser comparados entre as vias intravenosa e inalatória. Além disso, a diferença do ETiso entre as duas modalidades não alterou o plano de anestesia, pois as pressões parciais arteriais podem ter sido as mesmas, garantindo pressões parciais cerebrais compatíveis com a profundidade anestésica atingida. Tal condição foi exposta e comprovada por Musser et al. (1999) e Yang et al. (2006).

O emprego de novos compostos como alternativa às substâncias já conhecidas tem que se mostrar seguro e de aplicabilidade clínica. Os principais balizadores dos efeitos dos anestésicos são os parâmetros hemodinâmicos, e em relação ao achados relativos ao grupo IN, foram confirmadas as respostas já reportadas na literatura. O isoflurano causou depressão cardiovascular de maneira dose-dependente, diminuindo a pressão arterial sistêmica, sobretudo pela redução da resistência periférica. Sabe-se que o decréscimo do IRVS gera a diminuição da pós-carga e, portanto, foi considerado

uma das razões pela qual o IC pôde ser mantido satisfatoriamente nas concentrações alveolares utilizadas deste fármaco (HODGSON et al., 1998). Em adição, o isoflurano pode ainda causar elevação da FC, com tendência à conservação do IC próximo aos valores basais (EGER II, 1984; PARK, 2002). Assim sendo, as respostas hemodinâmicas do grupo IN foram características e mostraram estabilidade de IS, IC, PVC, IRVP, ITVD e ITVE, com tendência à redução de PAS, PAM e PAD, simultaneamente ao decréscimo do IRVS.

O fato da FC ter permanecido constante, mesmo na vigência de hipotensão, poderia ser explicada pela inibição ou supressão da resposta dos barorreceptores às alterações da pressão arterial, que pode ser provocada pelo agente anestésico (MUZI e EBERT, 1995; AMARAL, 2001). No entanto, esta hipótese da manutenção da FC frente à hipotensão pode não ser responsável pelo observado no grupo sob anestesia inalatória, uma vez que o isoflurano só causaria a supressão da resposta barorreceptora a partir de concentrações expiradas acima de 2,5% (AMARAL, 2001), as quais não foram alcançadas em nenhum dos grupos. Por sua vez, deve ser considerado ainda que a necessidade da execução de técnicas invasivas de monitoração cardiovascular dificulta a obtenção de valores confiáveis no cão acordado, em razão dos estímulos nocivos causarem liberação de catecolaminas endógenas. Assim, a FC já poderia ter aumentado no período de preparação em relação aos valores que poderiam ter sido aferidos nos animais conscientes, sem efeito de qualquer fármaco. No entanto, como a FC e a PAM dos cães não foram registradas antes da anestesia, esta hipótese não pode ser confirmada, apenas sugerida. Por outro lado, como todos os grupos foram submetidos ao mesmo delineamento experimental, a manutenção das médias de PAS, PAM, PAD, IC, IS, ITVD e ITVE próximas aos valores basais após o início da infusão de solução de NaCl a 0,9% foi considerada como indicador de que a anestesia não interferiu na hemodinâmica dos animais do grupo IN.

A manutenção dos parâmetros hemodinâmicos não foi obtida no grupo IV a partir do início da infusão do isoflurano emulsificado, e no grupo E após aproximadamente 30 a 40 minutos de anestesia. Dessa forma, diminuições de PAS, PAM, PAD, IS, IC, ITVD e ITVE foram evidenciadas em ambos os grupos, associadas às elevações dos

valores de IRVS e IRVP no grupo IV. Assim sendo, a redução da pressão arterial foi proveniente do decréscimo do IC, pois não houve diminuição no IRVS no grupo IV, ao contrário, foram registrados aumentos desta variável. A diminuição do IC foi resultante dos IS baixos observados nos cães destes grupos, já que a FC conservou-se estável durante toda a anestesia (HASKINS et al., 2005).

No grupo IV, a redução do IC também pode ter relação com o maior IRVS, desde que elevações da pós-carga cardíaca representam maior tensão a ser desenvolvida pelos ventrículos para a ejeção do sangue, restringindo o encurtamento sistólico ventricular e diminuindo o IS em face da contratilidade cardíaca prejudicada pela ação dos anestésicos (BONAGURA e MUIR III, 1991; CUNNINGHAM, 2004). A ativação do sistema simpático em resposta à anestesia originando vasoconstrição periférica e elevação da pós-carga pode ter tido um papel importante na diminuição do IC no presente estudo, hipótese igualmente sugerida por Sousa et al. (2008), os quais observaram restrição da função ventricular em cães anestesiados com apenas 1,0 CAM de isoflurano. Apesar desta provável participação adrenérgica e da hipotensão severa, o aumento da FC também não foi evidenciado neste grupo, o que pode indicar falta do componente cardíaco da resposta barorreflexa.

Após a análise dos indicadores indiretos da função inotrópica ventricular (ITVD e ITVE) e das pressões de enchimento ventricular (PVC e PCP), pode-se sugerir que as reduções dos IS e IC também foram oriundas da disfunção sistólica e da menor pré-carga, evidenciadas pelos valores baixos destes índices (PAGEL et al., 1991a e 1991b). Geralmente, o comprometimento do inotropismo aumenta os valores de PVC e PCP (MONACHINI et al., 2008), contudo, em algumas condições isquêmicas os decréscimos do IC, IS e PAM podem ocorrer concomitantemente à manutenção ou diminuição das pressões de enchimento, assim como da FC e do IRVS (MERIN, 1988). A contração do volume plasmático, a vasodilatação e a redução do retorno venoso podem ser causas importantes de diminuição da pré-carga durante um procedimento anestésico (BONAGURA e MUIR III, 1991), por isso, deve-se considerar que a baixa reposição parenteral de fluidos, as perdas metabólicas durante o período experimental e um

possível sequestro sangüíneo em órgãos abdominais podem ter contribuído para o decréscimo do retorno venoso nos três grupos estudados.

Os dados da literatura descrevem respostas hemodinâmicas distintas depois de injeções em bolus ou infusões intravenosas de halogenados em animais. Na comparação das anestésias intravenosa e inalatória com halotano em suínos, ainda que tenham acontecido reduções na PAM e na contratilidade cardíaca de acordo com a dose e por ambas as vias, estes parâmetros foram melhores na modalidade injetável, mantidas as mesmas concentrações sangüíneas do halogenado e planos anestésicos similares (MUSSEER et al., 1999), diferentemente do que evidenciado neste estudo em cães. Não obstante, estudo com isoflurano em infusão intravenosa mostrou estabilidade cardiovascular, sem reduções da PAM e do DC, em suínos (MATHIAS et al., 2004). Entretanto, cabe ressaltar que estes autores utilizaram conjuntamente o óxido nítrico e anotaram baixa correlação entre ET_{iso} x PAM e ET_{iso} x DC ($R^2_{ET_{iso} \times PAM} = 0,038$ e $R^2_{ET_{iso} \times DC} = 0,0009$), apontando a interferência de outros fatores, além do ET_{iso}, na manutenção da PAM e DC.

A infusão de isoflurano em camundongos induziu plano anestésico com depressão cardiovascular conforme a dose empregada (SILVA, 2006). De maneira análoga, em ensaios com bolus de halotano em emulsão, Biber et al. (1982) e Johannesson et al. (1984) reportaram diminuições severas da PAM, que atingiu valores de 48 mmHg em gatos e ratos. Para infusões com o mesmo agente, Biber et al. (1984) descreveram reduções da ordem de 62% na PAM, 39% no DC e 50% na contratilidade cardíaca. Dessa forma, a magnitude das variações da pressão arterial observada neste estudo apresenta-se de acordo com as alterações dose-dependentes já descritas após o uso de halogenados pela via intravenosa.

A ação do isoflurano sobre a função respiratória e equilíbrio ácido-básico mostrou respostas distintas entre as duas vias de administração, cujas alterações foram diretamente associadas ao estado hemodinâmico durante a manutenção anestésica. O isoflurano é um depressor central da função respiratória que de forma dose-dependente é capaz de provocar hipoventilação, causando acúmulo de CO₂ no sangue arterial (MUTOH et al., 1997; GROSENBAUGH e MUIR, 1998). Desse modo, o grupo IN

proporcionou valores menores de f e V_m desde o início das aferições, os quais foram responsáveis pelos níveis de PaCO_2 característicos da hipercapnia que resultou na acidemia (HACKETT, 2002; DIBARTOLA, 2006). Normalmente, a elevação do CO_2 sangüíneo estimula os centros respiratórios por intermédio dos quimiorreceptores situados nas artérias carótidas e arco aórtico, entretanto, a anestesia pode abolir este mecanismo (POWELL, 2002). Portanto, no grupo IN, a resposta ventilatória à hipercapnia não foi observada, o que confirmou o efeito supressor do isoflurano (EGER II, 1984; MUTOH et al., 1997).

Nos grupos E e IV, os valores basais de f e V_m foram menores nos momentos iniciais, evidenciando-se o aumento destas variáveis após 20 minutos. No grupo E, a elevação do V_m não foi capaz de diminuir significativamente a PaCO_2 e a acidemia também esteve presente, constituindo um quadro clássico de acidose respiratória, similar ao descrito para o grupo IN. Hipercapnia com acidemia também foi reportada em anestésias por infusão de halotano e isoflurano em cães, porcos e camundongos, nas quais não foi ressaltada resposta ventilatória satisfatória dependendo do plano anestésico alcançado, apoiando o presente estudo (BIBER et al., 1984; MUSSER et al., 1999; MATHIAS et al., 2004).

No entanto, no grupo IV, a acidemia não foi proveniente da hipercapnia, pois ao contrário do ocorrido nos outros grupos, os valores de PaCO_2 foram mantidos dentro dos limites fisiológicos pelo aumento de f e V_m . Sabe-se que a elevação da ventilação alveolar é uma das respostas compensatórias da acidose respiratória por acúmulo do CO_2 (EGER II, 1984; ROBINSON, 1991; ÉVORA et al., 1999), contudo, a redução da concentração de HCO_3^- aponta que a acidemia não foi oriunda do componente respiratório. Neste caso, a tentativa de compensação por incremento da f e redução da PaCO_2 ocorreu em resposta à acidose de origem metabólica.

Conforme Day (2002) e Dibartola (2006), o evento primário da acidose metabólica é o decréscimo de HCO_3^- , que desencadeia a hiperventilação e a diminuição compensatória do CO_2 , podendo haver a redução de aproximadamente 0,7 mmHg na PaCO_2 para cada 1,0 mEq/L de decréscimo no HCO_3^- . No grupo IV, para valores fisiológicos normais de 24 mmol/L e 45 mmHg para o HCO_3^- e PaCO_2 , respectivamente,

o valor esperado para a resposta compensatória do PaCO₂ seria em torno de 38,70 mmHg, muito próximo ao registrado (35,99 a 40,33 mmHg).

A acidose metabólica observada no grupo IV pode ser principalmente atribuída à hipotensão, que promoveu hipoperfusão tecidual e conseqüentemente, favoreceu o metabolismo celular anaeróbio, caracterizando acidose hipóxica (ÉVORA et al., 1999; MANNING, 2002; DIBARTOLA, 2006). Nessas condições em que a oferta de O₂ para os tecidos é inadequada, os músculos esqueléticos e os intestinos tornam-se produtores de lactato, e o fígado e os rins, os principais consumidores. No entanto, a hipóxia faz com que a captação hepática de lactato seja prejudicada, e o fígado eventualmente passa a produzir lactato. Quando a síntese do lactato excede a sua utilização, ocorre o acúmulo dos prótons (H⁺) provenientes da hidrólise do ATP e redução do NAD⁺ durante a glicólise anaeróbia, os quais são tamponados pelo HCO₃⁻ (ROBERGS et al., 2004; DIBARTOLA, 2006; MORRIS e LOW, 2008).

A análise global da perfusão tecidual requer a avaliação do sangue venoso misto, e para tanto, a PvO₂ e a SvO₂ são as variáveis mais importantes. É possível a existência de valores normais ou acima dos normais de PaO₂ e níveis de PvO₂ comprometidos severamente em cães com função pulmonar normal e perfusão tecidual inadequada (DAY, 2002). Portanto, a hipoperfusão procedente da hipotensão pôde ser comprovada na análise dos dados referentes à PvO₂ e SvO₂ no grupo IV, cujas médias menores que as do grupo IN expressaram que grandes quantidades de O₂ foram extraídas pelos tecidos em decorrência da hipóxia (VAN DER LINDEN et al., 1995; DAY, 2002).

As mensurações da PaO₂ e SaO₂ são as bases da avaliação da oxigenação, e para a sua análise, outras variáveis podem ser aferidas para a descrição correta de uma condição de hipoxemia ou hipóxia (DAY, 2002; MANNING, 2002; POWELL, 2002). Isto posto, nas situações em que altas frações de O₂ são administradas, como neste estudo (FiO₂ = 1), os valores de PaO₂ devem permanecer acima de 300 mmHg, similarmente ao encontrado em todos os grupos. Comprovou-se que durante um procedimento anestésico, desequilíbrios entre a ventilação e a perfusão pulmonar (V-Q) resultam em hipoxemia (ROBINSON, 1991). Dessa forma, o cálculo do Qs/Qt pode ser

realizado para apontar se algum grau de desequilíbrio V-Q esteve presente (DAY, 2002; MANNING, 2002). Nos três grupos em que o Qs/Qt foi analisado, não se observou valores acima de 10%, os quais refletem o acesso de sangue venoso ao sistema arterial sem a passagem pelos capilares pulmonares (ROBINSON, 1991). Alterações súbitas e intensas na PaO₂/FiO₂ e Qs/Qt podem indicar aumento de regiões pulmonares de baixo V-Q, isto é, a maior perfusão de regiões pulmonares mal ventiladas. Portanto, neste estudo, pode-se afirmar que as trocas gasosas não foram influenciadas por nenhuma das modalidades de anestesia, pois não foram observadas alterações de PaO₂, P_AO₂, SaO₂ e Qs/Qt, ratificando a segurança da emulsificação de fármacos halogenados já descrita em outras pesquisas envolvendo modelos experimentais (BIBER et al., 1984; MUSSER et al., 1999; MATHIAS et al., 2004; SILVA, 2006; YANG et al., 2006).

Os tempos de recuperação não foram submetidos à análise estatística, porém, clinicamente, observou-se que os tempos de extubação foram similares em todos os grupos, com a sonda orotraqueal sendo retirada antes de dez minutos. A recuperação anestésica após anestesia por infusão com isoflurano emulsificado foi avaliada em ratos e camundongos, os quais apresentaram aproximadamente nove e 18 minutos para o retorno do reflexo de endireitamento ou ambulação espontânea (EGER e MACLEOD, 1995; SILVA, 2006). Em estudo com isoflurano em cães, Yang et al. (2006) observaram recuperação anestésica rápida (inferior a oito minutos) e de boa qualidade, não evidenciando diferenças significativas entre as pressões parciais arteriais, venosas ou alveolares entre as modalidades injetável e inalatória no momento de despertar dos animais. De acordo com esses autores, as mesmas pressões parciais sangüíneas ao acordar sugerem que as diferentes vias de administração do isoflurano não influenciam a eliminação desse fármaco do sangue, apesar da elevação do coeficiente de partição sangue/gás. Em adição, o curto período de recuperação subsequente a aplicação intravenosa de isoflurano pode ser explicado pela rápida redistribuição e imediata eliminação pulmonar desse anestésico (ZHOU et al., 2006).

Em relação às respostas hemodinâmicas evidenciadas no grupo IV, deve-se ressaltar que houve a separação do anestésico da emulsão após sua produção. Dependendo do tipo de lipídeo que compõe a emulsão, concentrações muito elevadas

de halogenado podem ultrapassar a capacidade de contenção da emulsificação, e assim, resultar na separação do anestésico e a sua injeção na forma pura. Para o sevoflurano, polímeros fluoretados possibilitaram que altas concentrações (até 20%) fossem desenvolvidas com estabilidade e segurança (FAST et al., 2008). No entanto, no caso do isoflurano, as concentrações máximas de 5,64% e 8,24% em fosfolipídios a 20% e a 30% foram descritas (ZHOU et al., 2006). De qualquer forma, a emulsão deve ser examinada para a observação da ocorrência da separação dos componentes ao longo do tempo. Halogenados emulsificados foram considerados estáveis depois de um a seis meses sem a observação da coexistência de duas fases após a conservação em temperatura ambiente (EGER e MACLEOD, 1995; YANG et al., 2006).

A emulsão de isoflurano empregada neste ensaio, entretanto, não apresentou estabilidade adequada, e teve que ser submetida à agitação contínua durante a infusão intravenosa, pois a separação de fases era visível após alguns minutos de repouso à temperatura ambiente. Infelizmente, como a composição da formulação investigada não foi revelada pelo laboratório, não se pode assegurar qual a concentração utilizada de lipídeos em emulsão para a preparação da apresentação a 10% que foi disponibilizada. Talvez esta separação em fases possa ser a responsável pelo maior comprometimento hemodinâmico observado no grupo IV, pois a separação do isoflurano leva à presença do agente anestésico puro na circulação, aumentando a biodisponibilidade e os efeitos deletérios em relação ao anestésico em sua forma gasosa dissolvida no sangue.

Quanto ao grupo E, por meio da análise cuidadosa do comportamento das variáveis hemodinâmicas, pode-se sugerir que a infusão da emulsão sem o halogenado causou algum tipo de interferência. Por conseguinte, é de se afirmar que os efeitos clínicos provenientes do uso de formulações lipídicas podem ocorrer não apenas pela ação do fármaco, mas também pela própria emulsão, que pode modificar a farmacocinética e farmacodinâmica da substância nela dissolvida. Um exemplo para corroborar esta afirmação é a existência de diferentes CAM's entre as vias inalatória e intravenosa em virtude da alteração do coeficiente de partição (MUSSEY et al., 1999; YANG et al., 2006). Desde que a cinética desta modalidade de anestesia ainda não foi

estudada, esta explicação é difícil de ser garantida, mas pode ser corroborada com base nas pesquisas com outros anestésicos lipossolúveis.

Diversas mudanças na composição do veículo de emulsão lipídica já foram testadas com o propofol, outro anestésico geral que possui baixa hidrossolubilidade. Vários trabalhos indicaram que suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas podem permanecer inalteradas (DOENICKE et al., 1997; COX et al., 1998; WARD et al., 2002; EGAN et al., 2003; RAVENELLE et al., 2008a e 2008b) ou serem modificadas (DUTTA e EBLING, 1997 e 1998; CALVO et al., 2004; FECHNER et al., 2004). Quando se elevou a concentração do componente lipídico na emulsão de propofol, a incidência de dor à injeção foi diminuída pela menor disponibilidade da fração livre do anestésico (SONG et al., 2004). Em adição, a emulsificação do propofol reduziu três vezes o seu volume de distribuição, o que resultou em menor captação do fármaco pelos tecidos, maior segurança e potência anestésica inferior que a formulação livre de lipídeos (DUTTA e EBLING, 1998).

Por fim, não relacionado ao fator veículo-solvente, mas pertinente à dissolução do anestésico no sangue, a idade avançada e a hipotermia corpórea podem levar ao aumento da solubilidade sangüínea e tecidual dos anestésicos inalatórios (LERMAN et al., 1986; ZHOU e LIU, 2001). Entretanto, como foram usados cães da mesma faixa etária e a temperatura corpórea foi mantida dentro dos limites fisiológicos, estes últimos fatores pouco devem ter influenciado as respostas hemodinâmicas e respiratórias verificadas.

6. CONCLUSÕES

Com base na avaliação dos efeitos fisiológicos promovidos pelas administrações intravenosa e inalatória do isofluorano, concluiu-se que:

- A taxa de infusão intravenosa de 6,99 mL/kg/h de isofluorano em emulsão lipídica é efetiva na manutenção de plano de anestesia cirúrgica em cães;
- O isofluorano em emulsão lipídica causa depressão cardíaca e hipotensão acentuada;
- O isofluorano em emulsão lipídica não altera de forma deletéria a função respiratória;
- A emulsão *per se* induz depressão cardiovascular.

7. REFERÊNCIAS*

AMARAL, J. L. G. Anestesia Inalatória. In: YAMASHITA A. M.; TAKAOKA, F.; AULER JÚNIOR, J. O. C.; IWATA, N. M. (Ed.). **Anestesiologia SAESP**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. cap. 28, p. 551-578.

ANTOIGNINI, J. F.; WANG, X. W.; CARSTENS, E. Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. **Veterinary Research Communications**, Dordrecht, v. 24, p. 361-370, 2000.

BERMAN, P.; TATTERSALL, M. Self-poisoning with intravenous halothane. **Lancet**, London, v. 1, n. 8267, p. 340, 1982.

BIBER, B.; MARTNER, J.; WERNER, O. Halothane by the I.V. route in experimental animals. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 26, p. 658-659, 1982.

BIBER, B.; JOHANNESSON, G.; LENNANDER, O.; MARTNER, J.; SONANDER, H.; WERNER, O. Intravenous infusion of halothane dissolved in fat: haemodynamic effects in dogs. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 28, p. 385-389, 1984.

BONAGURA, J. D.; MUIR III, W. W. The cardiovascular system. In: MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby Year Book, 1991. cap. 3, p. 39-104.

* - Referências de acordo com a norma NBR 6023, de agosto de 2002, da ABNT. (GIRELLO, 2004).

CALVO, R.; TELLETXE, S.; LEAL, N.; AGUILERA, L.; SUAREZ, E.; DE LA FUENTE, L.; MARTIN-SUAREZ, A.; LUKAS, J. C. Influence of formulation on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthetized patients. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 48, p. 1038-1048, 2004.

CAMPAGNA, J. A.; MILLER, K. W.; FORMAN, S. A. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 348, n. 21, p. 2110-2124, 2003.

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

CARRASCO-JIMÉNEZ, M. S.; MARTÍN CANCHO, M. F.; LIMA, J. R.; CRISÓSTOMO, V.; USÓN-GARGALLO, J.; EZQUERRA, L. J. Relationships between a proprietary index, bispectral index, and hemodynamic variables as a means for evaluating depth of anesthesia in dogs anesthetized with sevoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 65, n. 8, p. 1128-35, 2004.

CASCORBI, H. F. IV halothane anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 89, p. 1585, 1999.

CHIARI, P. C.; PAGEL, P. S.; TANAKA, K.; KROLIKOWSKI, J. G.; LUDWIG, L. M.; TRILLO JR, R. A.; PURI, N.; KERSTEN, J. R.; WARLTIER, D. C. Intravenous emulsified halogenated anesthetics produce acute and delayed preconditioning against myocardial infarction in rabbits. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 101, p. 1160-1166, 2004.

COX, E. H.; KNIBBE, C. A. J.; KOSTER, V. S.; LANGEMEIJER, M. W. E.; TUKKER, E. E.; LANGE, R.; KUKS, P. F. M.; LANGEMEIJER, H. J. M.; LIE-A-HUEN, L.; DANHOF, M. Influence of different fat emulsion-based intravenous formulations on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 15, n. 3, p. 442-448, 1998.

CUNNINGHAM, J. G. Controle neural e hormonal da pressão sangüínea e do volume sangüíneo. In: _____ **Tratado de fisiologia veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap. 24, p. 208-217.

DAY, T. K. Blood gas analysis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 32, n. 5, p. 1031-1048, 2002.

DETSCH, O.; SCHNEIDER, G.; KOCHS, E. HAPFELMEIER, G.; WERNER, C. Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 84, n. 1, p. 33-37, 2000.

DIBARTOLA, S. P. Metabolic acid-base disorders. In: _____ **Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice**. 3. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2006. cap. 10, p. 251-282.

DOENICKE, A. W.; ROIZEN, M. F.; RAU, J.; O'CONNOR, M.; KULER, J.; KLOTZ, U. BABL, J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 85, p. 1399-1403, 1997.

DUTTA, S.; EBLING, W. F. Emulsion formulation reduces propofol's dose requirements and enhances safety. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 87, n. 6, p. 1394-1405, 1997.

DUTTA, S.; EBLING, W, F. Formulation-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 50, p. 37-42, 1998.

DWYER, R.; COPPEL, D. L. Intravenous injection of liquid halothane. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 69, p. 250-255, 1989.

EBERT, T. J.; MUZI, M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers: a comparison with isoflurane. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 79, p. 444-453, 1993.

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. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 97, p. 72-79, 2003.

EGER, R. P. Halogenated gas embolism prevention by Intralipid – a reply. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Toronto, v. 42, p. 836-837, 1995.

EGER, R. P.; MACLEOD, B. A. Anaesthesia by intravenous emulsified isoflurane in mice. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Toronto, v. 42, p. 173-176, 1995.

EGER II, E. I. The pharmacology of isoflurane. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 56, suppl. 1, p. 71-99, 1984.

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

ÉVORA, P. R. B.; REIS, C. L.; FERREZ, M. A.; CONTE D. A.; GARCIA, L. V. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico - uma revisão prática. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 32, p. 451-469, 1999.

FAST, J. P.; PERKINS, M. G.; PEARCE, R. A.; MECOZZI, S. Fluoropolymer-based emulsions for the intravenous delivery of sevoflurane. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 109, n. 4, p. 651-656, 2008. Abstract

FECHNER, J.; IHMSEN, H.; HATTERSCHEID, D.; JELEAZCOV, C.; SCHIESSL, C.; VORNOV, J. J.; SCHWILDEN, H.; SCHÜTTLER, J. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol prodrug gpi 15715 and propofol emulsion. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 101, n. 3, p. 626-639, 2004.

GALLOWAY, D. S.; KO, J. C.; REAUGH, H. F.; MANDSAGER, R. E.; PAYTON, M. E.; INOUE, T.; PORTILLO, E. Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 225, n. 5, p. 700-704, 2004.

GIRELLO, M. (Comp.). **Manual de orientação na elaboração das referências: baseado na NBR 6023 de agosto de 2002, da ABNT**. Piracicaba, 2004. Disponível em: <<http://biblioteca.fop.unicamp.br/ManualSimplificado1.pdf/>>. Acesso em: 29 ago. 2008.

GOULD, D. B. Halogenated gas embolism prevention by Intralipid. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Toronto, v. 42, p. 836-837, 1995.

GRANADOS M. M.; MORGAZ, J.; DOMÍNGUEZ J. M.; NAVARRETE, R.; MARTÍNEZ, C.; FERNÁNDEZ, J. A.; SANTISTEBAN, J. M.; GÓMEZ-VILLAMANDOS, R. J. Changes in bispectral index and cardiorespiratory parameters following noxious stimulation in sevoflurane-anaesthetized dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Liverpool, v. 34, p. 4, 2007.

GREENE, S. A.; BENSON, G. J.; TRANQUILLI, W. J. Bispectral index in dogs anesthetized with isoflurane: comparison with sevoflurane. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Liverpool, v. 29, p. 100-101, 2002.

GROSENBAUGH, D. A.; MUIR, W. W. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane and halothane anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 59, n. 1, p. 101-106, 1998.

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

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

HACKETT, T. B. Pulse oximetry and end tidal carbon dioxide monitoring. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 32, n. 5, p. 1021-1030, 2002.

HAGA, H. A.; DOLVIK, N. I. Evaluation of the bispectral index as an indicator of degree of central nervous system depression in isoflurane-anesthetized horses. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 63, n.3, p. 438-442, 2002.

HAGA, H. A.; TEVIK, A.; MOERCH, H. Bispectral index as an indicator of anesthetic depth during isoflurane anaesthesia in the pig. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, Liverpool, v. 26, p. 3-7, 1999.

HASKINS, S. C. Inhalational anesthetics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 297-307, 1992.

HASKINS, S.; PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; FUDGE, J.; HOPPER, K.; ALDRICH, J. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. **Comparative Medicine**, Bethesda, v. 55, n. 2, p. 156-161, 2005.

HAYASHI, Y.; SUMIKAWA, K.; TASHIRO, C.; YAMATODANO, A.; YOSHIYA, I. Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 69, n. 1, p. 145-147, 1988.

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

HIKASA, Y.; OHE, N.; TAKASE, K.; OGASAWARA, S. Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. **Research in Veterinary Science**, London, v. 63, n. 3, p. 205-210, 1997.

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

JOHANNESSON, G.; ALM, P.; BIBER, B.; LENNANDER, O.; WERNER, O. Halothane dissolved in fat as an intravenous anaesthetic to rats. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 28, p. 381-384, 1984.

JOHANSEN, J. W.; SEBEL, P. S. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 93, n. 5, p. 1336-1344, 2000.

JOHNSON, R. A.; STRILER, E.; SAWYER, D. C.; BRUNSON, D. B. Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 59, n. 4, p. 478-481, 1998.

KAWAMOTO, M.; SUZUKI, N.; TAKASAKI, M. Acute pulmonary edema after intravenous liquid halothane in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 74, p. 747-752, 1992.

KERSTEN, J. R.; SCHMELING, T. J.; HETTRICK, D. A.; PAGEL, P. S.; GROSS, G. J.; WARLTIER, D. C. Role of Adenosine triphosphate-regulated potassium (K sub ATP) channels on mechanism of myocardial protection by isoflurane. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 85, n. 4, p. 794-807, 1996.

KERSTEN, J. R.; ORTH, K. G.; PAGEL, P. S.; MEI, D. A.; GROSS, G. J.; WARLTIER, D. C. Role of Adenosine in Isoflurane-induced cardioprotection **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 86, n. 5, p. 1128-1139, 1997.

KLIDE, A. M. Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 37, p. 127-131, 1976.

KOPRIVA, C. J.; LOWENSTEIN, E. An anesthetic accident: cardiovascular collapse from liquid halothane delivery. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 30, p. 246-247, 1969.

LAMONT, L. A.; GREENE, S. A.; GRIMM, K. A.; TRANQUILLI, W. J. Relationship of feline bispectral index to multiples of isoflurane minimum alveolar concentration. **Comparative Medicine**, Bethesda, v. 55, n. 3, p. 269-274, 2005.

LERMAN, J.; SCHMITT-BANTEL, B. I.; GREGORY, G. A.; WILLIS, M. M.; EGER II, E. I. Effect of age on the solubility of volatile anesthetics in human tissues. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 65, n. 3, p. 307-311, 1986.

LUDDERS, J. W. Advantages and guidelines for using isoflurane. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 328-331, 1992.

MANNING, A. M. Oxygen therapy and toxicity **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 32, n. 5, p. 1005-1020, 2002.

MARCH, P. A.; MUIR, W. W. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Liverpool, v. 32, p. 241-255, 2005.

MASSONE, F. Apêndices. In: _____ **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas, texto e atlas**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 29, p. 545-560.

MATHIAS, L. A. S. T.; PICCININI FILHO, L.; RITTES, J. A.; SOUZA, F. S. Isoflurano em emulsão lipídica por via venosa promove estabilidade cardiovascular respiratória em modelo experimental. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 5, p. 650-662, 2004.

MCKINNEY M. S.; FEE, J. P.; CLARKE R. S. Cardiovascular effects of isoflurane and halothane in young and elderly adult patients. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 71, p. 696-701, 1993.

MERIN, R. G. Cardiovascular effects of isoflurane in man. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, Bruxelles, v. 39, n. 3, suppl. 2, p. 3-7, 1988.

MINGUET, G.; JORIS, J.; LAMY, M. Preconditioning and protection against ischemia-reperfusion in non-cardiac organs: a place for volatile anesthetics? **European Journal of Anaesthesiology**, Oxford, v. 24, p. 733-745, 2007.

MONACHINI, M. C.; RIGATO JÚNIOR, O.; FORNARI, L. S. **Métodos de avaliação da perfusão tecidual**: educação continuada Sociedade Brasileira de Cardiologia Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/clinica/educacao/hemodinamicas.asp>> Acesso em: 01 set. 2008.

MONTIANI-FERREIRA, F.; CARDOSO, F. F.; PETERSEN-JONES, S. Basic concepts in statistics for veterinary ophthalmologists. **Veterinary Ophthalmology**, Columbus, v. 7, n. 2, p. 79-85, 2004.

MORRIS, C. G.; LOW, J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. causes and treatment. **Anaesthesia**, London, v. 63, p. 396-411, 2008.

MUSSER, J. B.; FONTANA, J. L.; MONGAN, P. D. The anesthetic and physiologic effects of an intravenous administration of a halothane lipid emulsion (5% vol/vol). **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 88, p. 671-675, 1999.

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

MUTOH, T.; NISHIMURA, R.; KIM, H.; MATSUNAGA, S.; SASAKI, N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 58, n. 8, p. 885-890, 1997.

MUZI, M.; EBERT, T. J. A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 82, p. 919-925, 1995.

NATALINI, C. C.; PIRES, J. S. Avaliação comparativa entre a anestesia geral com halotano e isoflurano sobre a pressão arterial em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 3, p. 425-430, 2000.

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

PAGEL, P. S.; KAMPINE, J. P.; SCHMELING, W. T.; WARLTIER, D. C. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 74, p. 539-551, 1991a.

PAGEL, P. S.; KAMPINE, J. P.; SCHMELING, W. T.; WARLTIER, D. C. Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 74, p. 900-907, 1991b.

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

POWELL, L. L. Causes of respiratory failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 32, n. 5, p. 1049-1058, 2002.

PRIEBE, H. J. Isoflurane and coronary hemodynamics. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 71, n. 6, p. 960-976, 1989.

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

RAVENELLE, F.; GORI, S.; LE GARREC, D.; LESSARD, D.; LUO, L.; PALUSOVA, D.; SNEYD, J. R.; SMITH, D. Novel lipid and preservative-free propofol formulation: properties and pharmacodynamics. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 25, n. 2, p. 313-319, 2008a.

RAVENELLE, F.; VACHON, P.; RIGBY-JONES, A. E.; SNEYD, J. R.; LE GARREC, D.; GORI, S.; LESSARD, D.; SMITH, D. C. Anaesthetic effects of propofol polymeric micelle: a novel water soluble propofol formulation. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 101, n. 2, p. 186-193, 2008b.

ROBERGS, R. A.; GHIASVAND, F.; PARKER, D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. **The American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 287, p. 502-516, 2004.

ROBINSON, N. E. The respiratory system. In: MUIR III, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby Year Book, 1991. cap. 2, p. 7-38.

ROIZEN, M. F.; HERRIGAN, R. W.; FRAZER, B, M, Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision: MAC BAR. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 54, p. 390-398, 1981.

SAKAI, E. M.; CONNOLLY, L. A.; KLAUCK, J. A. Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. **Pharmacotherapy**, Carlisle, v. 25, n. 12, p. 1773-1788, 2005.

SANDISON, J. W.; SIVAPRAGASAM, S.; HAYES, J. A.; WOO-MING, M. O. An experimental study of pulmonary damage associated with intravenous injection of halothane in dogs. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 42, p. 419-424, 1970.

SIGL, J. C.; CHAMOUN, N. G. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, Dordrecht, v. 10, n. 6, p. 393-404, 1994.

SILVA, P. G. **Administração venosa de emulsão lipídica de isofluorano**. 2006. 82f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas do Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

SONG, D.; HAMZA, M.; WHITE, P. F.; KLEIN, K.; RECART, A.; KHODAPARAST, O. The pharmacodynamic effects of a lower-lipid emulsion of propofol: a comparison with the standard propofol emulsion. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 98, p. 687-691, 2004.

SOUSA, M. G.; CARARETO, R.; DE-NARDI, A. B.; BRITO, F. L. C; NUNES, N.; CAMACHO, A. A. Effects of isoflurane on echocardiographic parameters in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Liverpool, v. 35, p. 185-190, 2008.

STEFFEY, E. P. Other new and potentially useful inhalational anesthetics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 22, n. 2, p. 335-340, 1992.

STEFFEY, E. P. Inhalation anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. (Ed.). **Lumb and Jones Veterinary Anesthesia**. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. cap.11, p. 297-329.

STEMP, L. I. Intravenous injection of liquid halothane. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 70, p. 568, 1990.

SUTTON, J.; HARRISON, G. A.; HICKIE, J. B. Accidental intravenous injection of halothane: case report. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 43, p. 513-520, 1971.

THORWALD, J. **O Século dos cirurgiões**. Curitiba: Hemus, 2001. 350p.

THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. Considerations for general anesthesia. In: _____ **Lumb and Jones Veterinary Anesthesia**. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. p. 5-34.

VALVERDE, A.; MOREY, T. E.; HERNÁNDEZ, J.; DAVIES, W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimal alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 64, n. 8, p. 957-962, 2003.

VAN DER LINDEN, P.; RAUSIN, I.; DELTELL, A. BEKRAR, Y.; GILBART, E.; BAKKER, J.; VINCENT, J. L. Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO₂ and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 80, p. 269-275, 1995.

WARD, D. S.; NORTON, J. R.; GUIVARC'H, P.; LITMAN, R. S.; BAILEY, P. L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 97, n. 6, p. 1401-1408, 2002.

WHITE, D. Uses of MAC. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 2, p. 167-169, 2003.

WHYTE, S. D.; BOOKER, P. D. Bispectral index during isoflurane anesthesia in pediatric patients. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 98, p. 1644-1649, 2004.

YANG, X. L.; MA, H. X.; YANG, Z. B.; LIU, A. J.; LUO, N. F.; ZHANG, W. S.; WANG, L.; JIANG, X. H.; LI, J.; LIU, J. Comparison of minimum alveolar concentration between intravenous isoflurane lipid emulsion and inhaled isoflurane in dogs. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 104, p. 482-487, 2006.

YLI-HANKALA, A.; RANDELL, T.; SEPPALA, T.; LINDGREN L. Increases in hemodynamic variables and catecholamine levels after rapid increase in isoflurane concentration. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 78, p. 266-271, 1993.

ZANG, Y.; STABERNACK, C. R.; SONNER, J. M.; DUTTON, R.; EGER II, E. I. Both cerebral GABA_A receptors and spinal GABA_A receptors modulate the capacity of isoflurane to produce immobility. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 92, p.1585-1589, 2001a.

ZANG, Y.; WU, S.; EGER II, E. I.; SONNER, J. M. Neither GABA_A nor Strychnine-sensitive glycine receptors are the sole mediators of MAC for isoflurane. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 92, p. 123-127, 2001b.

ZBINDEN, A. M.; PETERSEN-FELIX, S.; THOMSON, D. A. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II. Hemodynamic responses. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 80, p. 261-267, 1994.

ZHOU, J. X.; LIU, J. The effect of temperature on solubility of volatile anesthetics in human tissues. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 93, p. 234-238, 2001.

ZHOU, J. X.; LUO, N. F.; LIANG, X. M.; LIU, J. The efficacy and safety of intravenous emulsified isoflurane in rats. **Anesthesia and Analgesia**, New York, v. 102, p. 129-134, 2006.