

Daniela Campagnol

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO EPIDURAL DE
DEXMEDETOMIDINA SOBRE A CONCENTRAÇÃO
ALVEOLAR MÍNIMA DO ISOFLUORANO EM CÃES

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para a obtenção do
título de Mestre em Anestesiologia.

Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto
Orientador

Botucatu

2007

Dedicatória

Aos meus queridos pais, **Wilson e Neusa**,
que adotaram como meta principal de suas vidas a formação
acadêmica dos filhos...

...e sempre consideraram nossas conquistas a maior das
recompensas.

Agradecimentos Especiais

Aos meus **Pais** pelo amor, apoio e confiança incondicionais!

Ao **Prof. Francisco José Teixeira Neto**
pelo exemplo de profissionalismo, pela amizade, pelos conselhos e ensinamentos transmitidos durante essa fase importante de minha formação profissional e científica e por sua perseverante orientação em todas as fases da elaboração desse estudo...
Você foi um exemplo de orientador!

Ao **Eduardo Raposo Monteiro**, não somente pelo amor, confiança e ajuda na elaboração desse estudo,
mas também pela infinita paciência...
Te amo demais!

À minha querida e sempre companheira **Guta...**

A **todos os Cães**
do Canil Experimental do Serviço de Anestesiologia Veterinária
Creuza, Chica, Caju, Dani, Hermê, Fredão, Zé, Creminha, Tom, Fátima, Minduba's,
Yasmin, Golden (*in memoriam*)
sem os quais esse estudo não teria sido conduzido...
Serei eternamente grata!

Agradecimentos

Aos meus queridos irmãos, Gabriela e Rafael, por compreender minha ausência, me receber sempre carinhosamente....e respeitar meus momentos de extrema loucura. Vocês me enchem de orgulho e são grandes incentivos na minha vida...

À Tatiana Giordano e Tatiana Henriques Ferreira pela grande amizade, companheirismo e empenho na realização da fase experimental desse estudo. Obrigada por vocês tornarem minha estadia em Botucatu um momento de extrema alegria!!! A amizade de vocês foi uma das maiores recompensas desse estudo...

À FAPESP (18 meses de bolsa - Proc. nº 04/12951-0 e auxílio pesquisa - Proc. 05/56586-5) e à CAPES (6 meses de bolsa) pelo auxílio financeiro, imprescindível para a concretização desse sonho.

Ao Prof Antônio José de Araújo Aguiar pela amizade, atenção e importante contribuição científica.

Ao Prof. Stelio Pacca Loureiro Luna e Prof^a. Mariângela Lozano Cruz pela orientação e confiança durante a residência, pelos conhecimentos transmitidos e pelas oportunidades.

À minha querida amiga Juliany Quitzan...pelos cuidados, pelo carinho e por sua imensa generosidade. Obrigada de coração!

À “Tati-Río”, amiga querida, que me cedeu um cantinho no seu quarto, não se importou com toda a bagunça, foi muito companheira e que, com a maior boa vontade, leu e releu muitas partes dessa dissertação....

Ao Paulo V. M. Steagall (Pank's) pela amizade, companheirismo, respeito, incentivo... hoje e sempre!

Ao João Henrique Soares por generosamente responder a todas as minhas dúvidas durante a fase inicial desse estudo... e à Suzane Beier pela ajuda nas questões relacionadas ao BIS e durante a realização do estudo complementar.

Às queridas funcionárias do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ – Botucatu, Ana Maria S. Tardivo e Vanessa Visotto Bassetto, pela ajuda durante a fase experimental e nas questões burocráticas.

Ao Seu Luís por cuidar de todos os cães do canil...um trabalho nada fácil.

Ao casal Ariádine e Eduardo pela ajuda na reestruturação do Canil da Anestesiologia Experimental.

À Prof^a. Regina Kiomi Takahira e aos residentes do Laboratório Clínico pela realização dos exames laboratoriais.

Ao Prof. José Eduardo Corrente, que pacientemente realizou todas as análises estatísticas.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da FM - Botucatu, Neli e Danilo, por toda atenção e ajuda prestada durante a realização desse curso de pós-graduação.

À todos os funcionários da secção de pós-graduação da FM pelo excelente atendimento e pronta ajuda.

Às funcionárias da biblioteca, Selma e Meire, pela elaboração da ficha catalográfica e conferência das referências bibliográficas.

Ao Prof. Cal pela amizade, incentivo e conselhos quando eu mais precisava.

Aos atuais residentes Tati, Rê, Vagi e Guga pelo apoio e paciência (afinal, disputar a atenção do Chico comigo não deve ter sido nada fácil)...Vocês foram excelentes!

À todos os estagiários que se dispuseram a ficar horas e horas me ajudando na parte experimental desse estudo....meus sinceros agradecimentos.

À todos os ex-Residentes em Anestesiologia de Botucatu que tive o prazer em conviver, em especial ao Rô, Carol, Pakeka, Du, Van, Mari, Gui....Vocês foram exemplos e contribuíram, cada um de uma forma bem especial, para o que sou hoje como pessoa e profissional... e eu só tenho a agradecer por TUDO!

Agradeço também aos amigos de longa-data: Pep's, Mety, Ju, Quel, Xá, Borri's, Lê, Crema, Lambi; e àqueles que nesses dois últimos anos tive o privilégio de conhecê-los ou reforçar os laços de amizade: Traia, Lu e Max Ribeiro, Eduardo Watanabe, Sara...Obrigada por vocês ficarem nos “bastidores” me incentivando, aconselhando, descontraindo e ouvindo minhas lamentações...

Sumário

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1. INTRODUÇÃO.....	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	
2.1. Concentração Alveolar Mínima (CAM).....	19
2.1.1. Outros critérios para a determinação da CAM.....	21
2.2. Uso do BIS na monitoração do plano anestésico e do nível de hipnose.....	24
2.3. Isoflurano.....	25
2.4. Agonistas α_2 -adrenérgicos.....	27
2.4.1. Receptores α -adrenérgicos.....	27
2.4.2. Receptores imidazolínicos.....	30
2.4.3. Dexmedetomidina.....	30
3. JUSTIFICATIVAS.....	41
4. OBJETIVOS.....	43
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
6. RESULTADOS.....	52
7. DISCUSSÃO.....	66
8. CONCLUSÕES.....	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76
APÊNDICE I: Valores individuais de concentração alveolar mínima e seus respectivos tempos de determinação.....	99
APÊNDICE II: Parâmetros individuais.....	100
APÊNDICE III: Estudo Complementar.....	114

CAMPAGNOL, D. **Efeitos da administração epidural de dexmedetomidina sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano em cães.** Botucatu. 2007. 137p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu.

Resumo

A administração intravenosa de dexmedetomidina reduz significativamente a concentração alveolar mínima (CAM) dos agentes halogenados. No entanto, esse benefício é freqüentemente acompanhado por efeitos colaterais típicos dos agonistas α_2 , como hipertensão, bradicardia e redução do débito cardíaco. Há indícios de que a administração epidural de doses reduzidas de dexmedetomidina pode potencializar e prolongar seu efeito analgésico. Hipotetizou-se que a administração epidural de dexmedetomidina reduziria a CAM do isoflurano de forma dose e tempo-dependente, sem ocasionar depressão cardiovascular significativa. Objetivou-se também caracterizar as alterações do índice bispectral (BIS) induzidas pela estimulação nociceptiva empregada na mensuração da CAM, bem como o efeito da dexmedetomidina epidural sobre essas alterações. Seis cães hígidos ($18,8 \pm 4,0$ kg) foram anestesiados com isoflurano em 4 ocasiões distintas, com intervalo de 7 dias. Em cada anestesia, os animais receberam aleatoriamente 1 de 4 tratamentos pela via epidural. No tratamento controle, administrou-se solução salina, enquanto nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, administrou-se dexmedetomidina nas doses de 1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$, respectivamente. A CAM do isoflurano foi mensurada às 2 e 4,5 horas após os tratamentos epidurais, por meio de estimulação nociceptiva supramáxima (50V, 50 Hz e 10 ms) no membro pélvico. O valor médio de CAM ($\pm$ desvio padrão) no tratamento controle foi de $1,57 \pm 0,23\%$ e $1,55 \pm 0,25\%$ às 2 e 4,5 horas, respectivamente. Quando comparado ao tratamento controle, o valor de CAM observado no tratamento DEX1,5 foi reduzido em 13% às 2 horas ($1,35 \pm 0,11\%$), enquanto que a redução às 4,5 horas (7% de redução, CAM: $1,43 \pm 0,23\%$) não foi significativa. No tratamento DEX3, a CAM foi significativamente reduzida em 29% ($1,12 \pm 0,18\%$) e 13% ($1,33 \pm 0,16\%$) às 2 e 4,5 horas, respectivamente. Reduções de maior magnitude foram observadas no tratamento DEX6, onde a CAM foi reduzida em 31% ($1,08 \pm 0,20\%$) e 22% ($1,20 \pm 0,20\%$) às 2 e

4,5 horas, respectivamente. Quando comparado ao tratamento controle após 2 horas da administração epidural, observou-se um aumento significativo de 17% e 22% na pressão arterial média (PAM) nos tratamentos DEX3 e DEX6, respectivamente. Nesse mesmo momento, a frequência cardíaca (FC) foi reduzida em todos os tratamentos que receberam dexmedetomidina (27 a 41% de redução). Às 4,5 horas, nenhuma diferença entre os tratamentos foi observada com relação a PAM, embora a FC tenha se mantido significativamente menor em relação ao tratamento controle, em todas as doses de dexmedetomidina (20 a 35% de redução). Independentemente da presença da dexmedetomidina, os valores de BIS aumentaram significativamente após a estimulação nociceptiva. Este aumento apresentou correlação positiva com o aumento da atividade eletromiográfica. Conclui-se que a administração epidural de dexmedetomidina reduz a CAM do isoflurano de forma dose e tempo-dependente. As doses de 3,0 e 6,0 µg/kg foram efetivas na redução da CAM em mais de 20% por 2 e 4,5 horas respectivamente, enquanto que a dose de 1,5 µg/kg se mostrou insuficiente. Entretanto, a dexmedetomidina epidural causou bradicardia prolongada, mesmo com o emprego de doses reduzidas. Elevações do BIS durante a mensuração da CAM podem não ser interpretadas como despertar da anestesia devido a possível interferência da atividade eletromiográfica.

Palavras-chave: concentração alveolar mínima; isoflurano; dexmedetomidina; epidural; cães; índice bispectral.

Campagnol, D. **Effects of epidurally administered dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs.** Botucatu. 2007. 137p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, Campus Botucatu.

Abstract

Intravenous administration of dexmedetomidine significantly reduces the minimum alveolar concentration (MAC) of inhalant anesthetics. However, this beneficial effect is often associated with side effects such as hypertension, bradycardia, and a decrease in cardiac output. There are evidences epidural administration of relatively low doses of dexmedetomidine may result in more prolonged analgesia than intravenous administration of higher doses. The hypothesis of the present study is that epidural administration of dexmedetomidine would reduce isoflurane MAC in a dose and time-related fashion, without causing marked cardiovascular changes. This study aimed also to characterize the changes in bispectral index (BIS) induced by nociceptive stimulation used for MAC determinations and the effects of epidural dexmedetomidine on these changes. Six healthy dogs (18.8 ± 4.0 kg) were anesthetized with isoflurane at 4 different occasions with at least 1-week intervals. On each anesthetic procedure, animals received 1 of 4 epidural treatments. Physiologic saline solution was administered in the control treatment, while for the treatments DEX1.5, DEX3, and DEX6, dexmedetomidine was administered at the doses of 1.5, 3.0, and 6.0 $\mu\text{g/kg}$, respectively. Isoflurane MAC was assessed at 2 and 4.5 hours after epidural injections by means of supramaximal nociceptive stimulation (50V, 50 Hz e 10 ms) administered to the pelvic limb. Mean ($\pm$ SD) isoflurane MAC in the control treatment was $1.57 \pm 0.23\%$ and $1.55 \pm 0.25\%$ at 2 e 4,5 hours, respectively. When compared to controls, mean MAC values observed in the DEX1.5 treatment were significantly reduced by 13% at 2 hours ($1.35 \pm 0.11\%$), while the reduction observed at 4.5 hours (7% reduction, MAC: $1.43 \pm 0.23\%$) was not statistically significant. In the DEX3 treatment, isoflurane MAC was significantly reduced by 29% ($1.12 \pm 0.18\%$) and by 13% ($1.33 \pm 0.16\%$) at 2 and 4.5 hours, respectively. Greatest MAC reductions were observed in the DEX6 treatment, where MAC was reduced by 31% ($1.08 \pm 0.20\%$) and 22% ($1.20 \pm 0.20\%$) at 2 and 4.5 hours, respectively. When compared to controls at equipotent isoflurane concentrations

determined 2 hours after epidural administration, mean arterial pressure (MAP) increased significantly by 17% and 22% in DEX3 and DEX6 treatments, respectively. At 2 hours, heart rate (HR) was reduced for all dexmedetomidine treatments (27 to 41% reduction from controls). At 4.5 hours, in spite of a significant reduction in HR for all dexmedetomidine doses (20 to 35% reduction from controls), MAP did not differ between dexmedetomidine and the control treatments. Regardless the use of dexmedetomidine, BIS values increased significantly after nociceptive stimulation. However, this increase was correlated to an increase in electromyographic activity. In conclusion, epidural dexmedetomidine reduces isoflurane MAC in a dose time-related fashion. The 3.0 and 6.0 µg/kg doses were effective in reducing isoflurane MAC by more than 20% for 2 and 4.5 hours, respectively, while the smaller dose could not achieve this degree of MAC reduction. Epidural dexmedetomidine induced prolonged bradycardia, even with the use of lower doses. Changes in BIS during MAC determinations might not be interpreted as an increase in awareness level due to possible interference of electromyographic activity.

Key word: minimum alveolar concentration; isoflurane; dexmedetomidine; epidural; dog; bispectral index.

Lista de Figuras

FIGURA 1.	Cateterização epidural.....	46
FIGURA 2.	Posicionamento frontal-occipital do sensor de BIS.....	47
FIGURA 3.	Efeito da solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg) administradas pela via epidural sobre os valores de CAM do isofluorano.....	54
FIGURA 4.	Efeito da solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg) administradas pela via epidural sobre os valores de frequência cardíaca durante as determinações da CAM do isofluorano.....	56
FIGURA 5.	Efeito da solução salina e de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg) administradas pela via epidural sobre os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média durante as determinações da CAM do isofluorano.....	57
FIGURA 6.	Representação gráfica do traçado eletrocardiográfico de 1 cão anestesiado com isofluorano e submetido à administração epidural de 6,0 µg/kg de dexmedetomidina	58

FIGURA 7. Efeito da solução salina e de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg) administradas pela via epidural sobre os valores médios de índice bispectral observados no minuto anterior e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva, correspondentes às concentrações de isoflurano utilizadas no cálculo da primeira determinação da CAM (2 horas).....	60
FIGURA 8. Efeito da solução salina e de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg) administradas pela via epidural sobre os valores médios de índice bispectral observados no minuto anterior e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva, correspondentes às concentrações de isoflurano utilizadas no cálculo da segunda determinação da CAM (4,5 horas).....	61
FIGURA 9. Diagramas de dispersão entre os valores de BIS e EMG registrados durante a primeira (2 horas) e segunda (4,5 horas) determinação da CAM após a administração epidural de solução salina e de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg).....	63

Lista de Tabelas

TABELA 1.	Critérios de classificação da resposta motora.....	50
TABELA 2.	Valores médios de CAM do isoflurano após, aproximadamente, 2 e 4,5 horas da administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg).....	53
TABELA 3.	Valores médios das variáveis cardiovasculares observados durante as determinações de CAM do isoflurano em cães submetidos à administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg).....	56
TABELA 4.	Incidência de bradicardia após a administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg) em cães anestesiados com isoflurano.....	58
TABELA 5.	Valores médios de índice bispectral observados 1 minuto antes e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva, correspondentes às concentrações de isoflurano utilizadas no cálculo da primeira determinação da CAM (2 horas) em cães submetidos à administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg).....	60

TABELA 6.	Valores médios de índice bispectral observados 1 minuto antes e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva, correspondentes às concentrações de isoflurano utilizadas no cálculo da segunda determinação da CAM (4,5 horas) em cães submetidos à administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg).....	61
TABELA 7.	Valores hemogasométricos e de temperatura corpórea observados durante as determinações de CAM do isoflurano em cães submetidos à administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg).....	64
TABELA 8.	Tempos para extubação, aquisição do decúbito esternal e aquisição da posição quadrupedal após o término da anestesia inalatória com isoflurano em cães submetidos à administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg).....	65
TABELA 9.	Incidência de êmese após o término da anestesia inalatória com isoflurano em cães submetidos à administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg).....	65

Lista de Abreviaturas e Símbolos

α = alfa
 α_1 = alfa um
 α_2 = alfa dois
 β = beta
BIS = índice bispectral
bat/min = batimentos cardíacos por minuto
CAM = concentração alveolar mínima
CAM_{MOT} = concentração alveolar mínima baseada na resposta motora
CAM_{BAR} = concentração alveolar mínima baseada na resposta autonômica
CAM_{BIS} = concentração alveolar mínima baseada no nível de hipnose
cm = centímetro
CO₂ = dióxido de carbono
DC = débito cardíaco
ECG = eletrocardiograma
EEG = eletroencefalograma
EMG = eletromiografia
ETCO₂ = concentração de dióxido de carbono ao final da expiração
ET_{ISO} = concentração de isofluorano ao final da expiração
FC = frequência cardíaca
f = frequência respiratória
F_A = fração ou concentração alveolar
F_I = fração ou concentração inspirada
G = gauge
 γ = gama
h = hora
HCO₃⁻ = íon bicarbonato
Hz = hertz
IM = intramuscular
IV = intravenoso (a)
µg = micrograma
µg/kg = micrograma por quilograma
min = minuto
mg = miligrama
mg/kg = miligrama por quilograma
mL = mililitro
mL/kg = mililitro por quilograma
mL/kg/h = mililitro por quilograma por hora
mm Hg = milímetros de mercúrio
mmol/L = milimol por litro
mpm = movimentos respiratórios por minuto
ms = milissegundo
nº = número
NE = norepinefrina
O₂ = oxigênio
p = nível de significância

PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PaO₂ = pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PA = pressão arterial
PAD = pressão arterial diastólica
PAM = pressão arterial média
PAS = pressão arterial sistólica
pH = potencial hidrogeniônico
RVS = resistência vascular sistêmica
SNA = sistema nervoso autônomo
SNC = sistema nervoso central
SQI = índice de qualidade de sinal
T = temperatura corpórea
V = volt
V_A = ventilação alveolar
VS = volume sistólico
°C = graus Celsius
% = porcentagem
± = mais ou menos

1. Introdução

O isofluorano é atualmente um dos anestésicos inalatórios mais utilizados em medicina veterinária. Entretanto, como outros agentes dessa categoria, o isofluorano ocasiona depressão cardiorrespiratória dose-dependente (Klide, 1976; Steffey & Howland, 1977; Steffey & Howland, 1978; Mársico Filho et al., 1995; Mutoh et al., 1997). Ao contrário da depressão respiratória que pode ser contornada com a instituição de ventilação com pressão positiva intermitente (Hartsfield, 1996; Hall et al., 2001a), a instabilidade cardiovascular promovida pelos agentes halogenados é o ponto determinante do fracasso ou sucesso dessa técnica anestésica.

Visando minimizar a depressão cardiovascular promovida pelo isofluorano, vários pesquisadores vêm empregando inúmeras associações de opióides, agonistas α_2 -adrenérgicos, agentes dissociativos e anestésicos locais, tanto por via sistêmica quanto por via epidural, com o objetivo de diminuir o requerimento do agente halogenado (Ewing et al., 1993; Muir et al., 2003; Soares et al., 2004; Valverde et al., 2004; Machado et al., 2006; Pascoe et al., 2006).

A dexmedetomidina é um agonista α_2 -adrenérgico altamente seletivo (Virtanen et al., 1988) que apresenta características sedativa, analgésica e miorrelaxante (Beier, 2003). Quando administrada por via intravenosa (IV), reduz significativamente a concentração alveolar mínima (CAM) dos halogenados em cães (Vickery et al., 1988; Vickery & Maze, 1989; Pascoe et al., 2006), em ratos (Rioja et al., 2006) e no homem (Aantaa et al., 1997; Aho et al., 1991; Khan et al., 1999a). O emprego da dexmedetomidina pela via epidural ainda é limitado. No entanto, já foi demonstrado que sua eficácia analgésica é significativamente maior quando a via epidural é utilizada (Sabbe et al., 1994).

2. Revisão de Literatura

2.1. Concentração Alveolar Mínima (CAM)

A CAM é a concentração alveolar de anestésico inalatório determinada com base na concentração expirada do halogenado, em 1 atmosfera, que previne a resposta motora em 50% dos pacientes submetidos a estímulo nociceptivo (Merckel & Eger, 1963; Eger et al., 1965; Steffey, 1996). É o método padrão utilizado na comparação da potência dos anestésicos inalatórios (Eger et al., 1965; Quasha et al., 1980) e na avaliação da influência de outros fármacos (agentes sedativos/hipnóticos e analgésicos) sobre os valores de CAM dos halogenados (Quasha et al., 1980).

A CAM é calculada através da média aritmética da menor concentração expirada de halogenado capaz de bloquear a resposta motora ao estímulo nociceptivo e da maior concentração que permite que tal resposta motora seja desencadeada (Quasha et al., 1980). Para a determinação da CAM, a metodologia experimental deve atender três pré-requisitos: estímulo nociceptivo supramáximo, resposta motora evidente e concentração expirada do agente halogenado estável (Quasha et al., 1980).

O estímulo nociceptivo ideal para a determinação da CAM dos anestésicos inalatórios deve ser bem definido, apresentar resultados consistentes, ser de fácil aplicação, possuir repetibilidade e não ocasionar dano ao paciente (Zbinden et al., 1994a). O estímulo nociceptivo é classificado como “supramáximo” quando o aumento de sua intensidade não ocasiona aumento da resposta observada ou da CAM (Laster et al., 1993). Dessa forma, os valores de CAM para um determinado agente volátil serão similares independentemente do tipo de estímulo nociceptivo (elétrico ou mecânico), a menos que esse não apresente intensidade supramáxima (Quasha et al., 1980; Valverde et al., 2003). Aplicações repetitivas de estímulos de alta intensidade devem ser evitadas, pois a lesão nervosa ou tecidual resultante pode causar insensibilização da região estimulada e subestimar os valores de CAM (Laster et al., 1993).

O estímulo nociceptivo supramáximo classicamente empregado em cães para a determinação da CAM é o pinçamento da cauda com pinça hemostática (Merkel & Eger, 1963; Eger et al., 1965). Eger et al. (1965) demonstraram que o estímulo nociceptivo através do pinçamento de cauda produziu resultados de CAM (halotano) similares aos obtidos por estimulação elétrica com 30 ou 50 V (50 Hz e 10 ms) aplicada na região do masseter. Nesse mesmo estudo, a intensidade de 10 V (50 Hz e 10 ms) foi considerada como não-supramáxima, uma vez que originou valores de CAM significativamente inferiores (Eger et al., 1965). A incisão de pele em cães também é caracterizada como estímulo nociceptivo não-supramáximo (Eger et al., 1965; Valverde et al., 2003). Apesar de variações na intensidade do estímulo nociceptivo interferir significativamente com o valor de CAM, a região anatômica onde a estimulação é aplicada não parece influenciar significativamente esse parâmetro (Valverde et al., 2003; Valverde et al., 2004).

Segundo estudo clássico de Eger et al. (1965), a resposta motora à estimulação nociceptiva é considerada positiva ao se observar movimentos musculares propositais grosseiros de cabeça (sacudida ou rotação) ou extremidades (pedalagem). Dentro dessa definição, excluem-se alterações na expressão facial, movimentos de contração de cabeça, deglutição, tosse ou mastigação (Eger et al., 1965).

O valor de CAM é representado pela fração (ou concentração) alveolar (F_A) e não a fração inspirada (F_I) ou liberada pelo vaporizador (Steffey, 1996). A F_A é estimada através da concentração do anestésico no final da expiração (Hall et al., 2001b). A F_A está na dependência da F_I , da ventilação alveolar (V_A) e da captação do anestésico pelo sangue arterial (Steffey, 1996; Hall et al., 2001c). Fatores que aumentam a F_I , como o aumento na concentração do agente anestésico no dial do vaporizador e aumento do fluxo de gás fresco, resultam em elevação da F_A do anestésico e vice-versa (Steffey, 1996; Hall et al., 2001c). Com o decorrer do tempo, há a tendência das frações alveolar e inspirada se equilibrarem ($F_A/F_I = 1$). Os fatores que determinam a rapidez do estabelecimento deste equilíbrio são a V_A e o coeficiente de solubilidade sangue/gás (Steffey, 1996; Hall et al., 2001c). O aumento na V_A e/ou emprego de agentes voláteis com baixo coeficiente de solubilidade sangue/gás reduzem o tempo necessário para que a F_A se iguale ou se aproxime da

F_I (Steffey, 1996; Hall et al., 2001c). Por outro lado, reduções na V_A e/ou utilização de anestésicos com elevado coeficiente de solubilidade sangue/gás retardam o tempo necessário para que a relação F_A/F_I se aproxime de 1 (Steffey, 1996; Hall et al., 2001c).

Para que a mensuração da CAM seja a mais fidedigna possível, é necessário que as pressões parciais do agente anestésico sejam iguais no alvéolo e no sistema nervoso central (SNC) (Quasha et al., 1980; Steffey, 1996). O tempo para que essa condição seja atingida dependerá da solubilidade do agente anestésico no sangue e em diferentes tecidos, bem como dos seus respectivos fluxos sangüíneos (Steffey, 1996). Segundo Eger et al. (1965), deve-se manter a concentração alveolar de halotano estável por cerca de 15 minutos para que se atinja o equilíbrio com a concentração do anestésico no cérebro. O equilíbrio entre as concentrações alveolar e cerebral se estabelecerá de forma mais acelerada caso o coeficiente de solubilidade sangue/gás do anestésico seja menor (Eger & Larson, 1964) e/ou caso ocorra aumento do fluxo sanguíneo cerebral (Smith & Wollman, 1972). Fatores como desequilíbrios na relação ventilação-perfusão pulmonar e “*shunt*” pulmonar podem influenciar a captação arterial do anestésico presente no gás alveolar e mascarar a F_A (Quasha et al., 1980).

Além das diferenças metodológicas encontradas em diversos estudos, outros fatores como idade, hipercapnia, hipo e hipertermia, gestação, hipo e hipertensão e ciclo circadiano podem influenciar os valores de CAM de forma significativa (Steffey, 1996).

2.1.1. Outros critérios para a determinação da CAM

Apesar do critério de reposta motora ser amplamente empregado nos estudos de CAM, esse critério de avaliação do plano anestésico-cirúrgico pode ser inadequado, uma vez que alguns movimentos aparentemente de natureza consciente podem ser de origem reflexa, não estando sob controle corticocerebral (March & Muir, 2005). Além disso, alguns movimentos induzidos por estímulos nociceptivos (como tosse, deglutição e mastigação), os quais são ignorados nos estudos de CAM, podem ser importantes indicadores de despertar do SNC (March & Muir, 2005).

A percepção do estímulo nociceptivo requer integridade funcional de todos os componentes sensoriais (nociceptores/mecanocetores e fibras sensoriais aferentes). Tais estruturas são responsáveis pela projeção das informações ambientais para regiões subcorticais (medula espinhal e tronco cerebral) e corticais (Stanski & Shafer, 2005). A ausência de resposta motora frente a um estímulo nociceptivo pode ocorrer não somente por inibição das vias sensoriais ascendentes, mas também por depressão das vias motoras descendentes (Stanski & Shafer, 2005). Assim, o processamento e a percepção cortical do estímulo nociceptivo podem ocorrer na ausência da resposta motora se as vias motoras subcorticais estiverem inibidas pela ação de agentes anestésicos (Stanski & Shafer, 2005).

O mecanismo exato pelo qual os agentes halogenados produzem imobilidade não está totalmente esclarecido. Estudos sugerem que, embora a inconsciência possa estar relacionada à ação do agente inalatório no córtex cerebral, a resposta motora frente ao estímulo nociceptivo é modulada principalmente por sua atuação em estruturas subcorticais (Antognini & Schwartz, 1993). O isoflurano, por exemplo, foi relacionado à inibição do neurônio motor espinhal e promoção de imobilidade em concentrações relativamente baixas (Zhou et al., 1998; Antognini et al., 1999a).

A determinação da CAM de acordo com a ausência de resposta motora à estimulação nociceptiva (critério tradicional: CAM_{MOT}) não considera alterações autonômicas ou no nível de hipnose. Atualmente, outros critérios de resposta empregando o mesmo conceito de CAM têm sido propostos.

CAM baseada na resposta autonômica

A CAM_{BAR} é a concentração de anestésico inalatório que previne a resposta autonômica (aumento da frequência cardíaca e pressão arterial) frente à estimulação nociceptiva. A CAM_{BAR} é tipicamente mais elevada que a CAM_{MOT} (Roizen et al., 1981; Schmeling et al., 1999; March & Muir, 2003a). Na prática, isso significa que um animal, quando submetido a trauma cirúrgico, irá apresentar aumento da frequência cardíaca e pressão arterial antes de se movimentar em caso de superficialização progressiva da anestesia.

Respostas hemodinâmicas, bem como outras respostas mediadas pelo sistema nervoso autônomo (SNA), como frequência respiratória e diâmetro pupilar, também requerem que as vias aferentes e eferentes do tronco cerebral e medula espinhal estejam funcionalmente intactas (March & Muir, 2005). A estimulação nociceptiva das vias sensoriais aferentes ativa componentes do sistema nervoso simpático da medula espinhal, tronco cerebral e hipotálamo (Roizen et al., 1981; Schmeling et al., 1999; March & Muir, 2005; Stanski & Shafer, 2005). Como consequência direta dessa ativação, o sistema nervoso simpático eferente modula o aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória (March & Muir, 2005; Stanski & Shafer, 2005). Essas variáveis são usadas rotineiramente para avaliação do grau de analgesia e monitoração do plano anestésico durante procedimentos cirúrgicos. Respostas hemodinâmicas, entretanto, são primariamente de origem subcortical e não dependem exclusivamente da ativação e reconhecimento corticocerebral (Zbinden et al., 1994b; Stanski & Shafer, 2005). Fármacos que suprimem a resposta hemodinâmica ou respiratória são desejáveis durante o procedimento anestésico-cirúrgico, no entanto, podem remover esse possível indicador de analgesia inadequada ou hipnose insuficiente (March & Muir, 2005).

CAM baseada no nível de hipnose

O Índice Bispectral (BIS) é uma escala numérica derivada da análise eletroencefalográfica, onde os valores limites de 0 e 100 representam padrão isoeletrico (silêncio cortical) e atividade cortical normal, respectivamente (Johansen & Sebel, 2000; March & Muir, 2005; Stanski & Shafer, 2005). Essa escala vem sendo utilizada para a monitoração do nível de hipnose durante a anestesia. No homem, valores de BIS variando de 40 a 60 são consistentes com plano anestésico-cirúrgico, onde o paciente se encontra não responsivo a determinados comandos ou estímulos nociceptivos (Johansen & Sebel, 2000; Whyte & Booker, 2003; Stanski & Shafer, 2005). Nas diferentes espécies animais, o valor de BIS condizente com plano anestésico-cirúrgico ainda não se encontra claramente definido.

Como a hipnose promovida pelos anestésicos gerais é oriunda de ação depressora cortical, estudos têm proposto a utilização do BIS como critério de

determinação da CAM (March & Muir, 2003a; Campagnol et al., 2006). A CAM_{BIS} foi definida como a concentração alveolar mínima que previne o aumento do BIS a valores acima de um determinado limiar em 50% dos pacientes submetidos à estimulação nociceptiva (March & Muir, 2003a; Campagnol et al., 2006).

Em felinos submetidos a estímulo nociceptivo somático, os valores de CAM_{BIS} para o isoflurano foram significativamente maiores (2,05%) que os valores de CAM_{MOT} (1,87%) (March & Muir, 2003a). Esses resultados indicam que os valores de CAM_{BIS} podem ter valor preditivo de movimentação do paciente durante um procedimento cirúrgico, uma vez que a CAM_{BIS} tende a ocorrer antes que a CAM_{MOT} em caso de superficialização progressiva da anestesia. No entanto, nesse mesmo estudo, o valor de BIS utilizado como critério de despertar (limiar) da anestesia foi extrapolado de valores observados no homem (valor de BIS = 60) (March & Muir, 2003a). Por outro lado, em um estudo realizado no cão, o valor limite não pode ser estabelecido em 60, devido à ocorrência de elevação paradoxal do BIS a medida em que se aumentava a concentração expirada de isoflurano (Campagnol et al., 2006; apêndice III). Dessa forma, o emprego do BIS como critério de determinação da CAM nas diferentes espécies animais ainda necessita de maior investigação.

2.2. Uso do BIS na monitoração da profundidade anestésica e do nível de hipnose

Estudos relatam que há correlação inversa entre o valor de BIS e a concentração expirada dos anestésicos inalatórios em cães não submetidos a estímulo nociceptivo (Greene et al., 2002a; Greene et al., 2002b; Greene et al., 2003). Em gatos anestesiados com isoflurano e não submetidos a estímulo nociceptivo, March & Muir (2003b) observaram que o BIS apresentou correlação inversa com a concentração expirada do agente halogenado somente nas concentrações de 1,4 a 1,9%. Em concentrações mais elevadas de isoflurano (ET_{ISO} entre 2,6 e 3,2%), os autores notaram um aumento gradual do valor de BIS e relacionaram esse aumento ao aparecimento de surtos de supressão (*“burst suppression”*), que se caracterizam em ondas de voltagem normal ou aumentada intercaladas por ondas isoeletricas ou de baixa voltagem (Rampil, 1998; Mahla et

al., 2005; March & Muir, 2003b; March & Muir, 2005). Nos estudos citados anteriormente foi empregada uma versão antiga de monitor de BIS (A-1000). Valores de BIS falsamente elevados foram atribuídos a problemas no algoritmo do monitor, que era incapaz de reconhecer as ondas de alta amplitude que se intercalam aos episódios de quiescência elétrica (surto de supressão) como sinal de plano profundo de anestesia. Versões mais recentes do monitor têm procurado resolver o problema de leituras errôneas na presença de surto de supressão (March & Muir, 2005).

A estimulação nociceptiva pode desencadear o despertar de um estado hipnótico e proporcionar aumento significativo do BIS (March & Muir, 2005). Em ovinos anestesiados com isoflurano (ET_{ISO} 0,8-1,0%), Antognini et al (2000) observaram que a estimulação nociceptiva aumentou os valores BIS de 60 a 70 (valores pré-estimulação) para valores entre 85 e 95. Mesmo em concentrações de isoflurano superiores a 1 CAM para esta espécie (1,6%), o valor de BIS excedeu a 60 após a estimulação nociceptiva em todos os ovinos testados (Antognini et al., 2000). De forma similar, em felinos os valores médios de BIS pós-estimulação nociceptiva e as mudanças relativas no BIS foram indicadores mais confiáveis de plano anestésico que o valor de BIS observado antes da estimulação nociceptiva (March & Muir, 2003b). No entanto, alterações do BIS em indivíduos em plano superficial de anestesia podem ser significativamente influenciadas pela atividade eletromiográfica, a qua resulta em valores de BIS artificialmente elevados (Messner et al., 2003; Greif et al., 2002). A possível influência do aumento da atividade eletromiográfica no BIS aparentemente não foi levada em consideração nos estudos acima citados, dificultando a interpretação dos resultados apresentados.

2.3. Isoflurano

O isoflurano é um composto halogenado não inflamável que se encontra na forma líquida em temperatura ambiente (Evers & Crowder, 2001). Ao contrário do halotano, não necessita de preservativos e apresenta-se estável à luz ultravioleta e à cal sodada (Eger, 1984). Seu coeficiente de partição sangue/gás (1,4 a 37°C) lhe confere indução e recuperação anestésicas mais rápidas e mudanças mais imediatas no plano anestésico que o halotano (2,5 a 37°C) (Steffey, 1996). Uma vez

que o coeficiente de partição óleo/gás é inversamente relacionado com a CAM dos agentes voláteis, o isoflurano apresenta potência anestésica intermediária à do sevoflurano e halotano (coeficiente de partição óleo/gás a 37°C = 91, 47 e 224, respectivamente) (Steffey, 1996).

O isoflurano sofre biotransformação mínima (menos de 1%), sendo que praticamente todo o anestésico inalado é eliminado subsequente pelos pulmões após o término da anestesia (Holaday et al., 1975; Shiraishi & Ikeda, 1990). Essa baixa taxa de biotransformação origina quantidade insuficiente de metabólitos (flúor inorgânico e ácido trifluoracético) para provocar toxicidade renal ou hepática (Fantoni et al., 1999).

O isoflurano causa depressão respiratória dose-dependente (Steffey & Howland, 1977; Steffey & Howland, 1978; Mársico Filho et al., 1995). Essa depressão é considerada como sendo mais intensa que a promovida pelo halotano (Hall et al., 2001d). Enquanto esse anestésico causa alterações ventilatórias pouco significativas em planos superficial (1 CAM) e moderado (1,5 CAM) de anestesia, observa-se depressão ventilatória com conseqüente hipercapnia em plano anestésico profundo (2 CAM) (Mutoh et al., 1997).

O isoflurano também causa hipotensão de forma dose-dependente (Steffey & Howland, 1978; Bernard et al., 1990; Merin et al., 1991; Bernard et al., 1992; Mársico Filho et al., 1995; Mutoh et al., 1997), a qual é atribuída primariamente à diminuição da resistência vascular sistêmica (Mutoh et al., 1997). Embora o grau de hipotensão causado pelo halotano e isoflurano seja semelhante quando esses anestésicos são comparados em concentrações equipotentes, a depressão do débito cardíaco é menor com o emprego do isoflurano (Steffey & Howland, 1978). Diferentemente do halotano, a redução no débito cardíaco proporcionada pelo isoflurano é minimizada através do aumento da frequência cardíaca (Bernard et al., 1990; Mutoh et al., 1997).

O aumento da frequência cardíaca, responsável em parte pela menor depressão do débito cardíaco proporcionada pelo isoflurano, é atribuído à ativação dos barorreceptores em resposta à diminuição da pressão arterial ou à ativação simpática frente ao aumento da PaCO₂ (Mutoh et al., 1997). Por outro lado, o modo de ventilação (espontânea ou controlada) parece não influenciar significativamente

os parâmetros cardiovasculares de cães anestesiados com isofluorano (Steffey & Howland, 1977).

2.4. Agonistas α_2 -adrenérgicos

Além dos efeitos sedativo, analgésico e miorelaxante (Thurmon et al., 1996; Beier, 2003; Sinclair, 2003), os agonistas α_2 -adrenérgicos ocasionam mínima depressão respiratória, reduzem o requerimento anestésico de agentes injetáveis e inalatórios e minimizam as alterações hemodinâmicas em decorrência do estímulo nociceptivo (Sinclair, 2003). A despeito de inúmeras vantagens, o uso desses fármacos em anestesia de pequenos animais ainda é limitado devido a sua interferência marcante sobre a função cardiopulmonar (Klide et al., 1975; Pypendop & Verstegen, 1998; Sinclair et al., 2002). O mecanismo de ação dos agonistas α_2 -adrenérgicos é complexo e os avanços obtidos por estudos *in vivo* e *in vitro* têm esclarecido muitos de seus efeitos (Maze & Fujinaga, 2000).

2.4.1. Receptores α -adrenérgicos

Em 1948, Ahlquist propôs a existência de mais de um tipo de receptor adrenérgico. A diferenciação original dos receptores adrenérgicos baseou-se principalmente nas potências relativas dos agonistas noradrenalina, adrenalina e isoproterenol para desencadear efeitos excitatórios ou inibitórios em uma série de tecidos. Segundo este postulado, os receptores adrenérgicos foram designados como sendo α ou β quando, mediante a ação dessas catecolaminas, produziam respostas excitatórias e inibitórias, respectivamente (Ahlquist, 1948).

Vinte e um anos mais tarde, Paton & Vizi (1969) demonstraram a existência de um subtipo de receptor α -adrenérgico localizado na membrana pré-sináptica, o qual atuava na regulação da liberação de neurotransmissores através de um mecanismo de retroalimentação negativa. Isto levou a subdivisão dos receptores α -adrenérgicos em receptores α_1 pós-sinápticos e α_2 pré-sinápticos (Langer, 1974). Entretanto, essa classificação se mostrou inadequada a partir da

caracterização de receptores α_2 localizados nas membranas pós-sinápticas e em sítios extra-sinápticos (Wikberg, 1979). A classificação funcional dos receptores α_2 como receptores inibitórios e α_1 como receptores excitatórios também se mostrou imprecisa, pois nem todos os receptores α_2 são inibitórios (Anden et al., 1970). A descoberta de antagonistas seletivos, como a prazosina (potente antagonista de receptor α_1) e a ioimbina (potente antagonista de receptor α_2), possibilitou a caracterização mais exata dos receptores α_1 e α_2 (Cheung et al., 1982).

Além de estarem presentes nas terminações nervosas simpáticas e nos neurônios noradrenérgicos do SNC, os receptores α_2 foram identificados nas plaquetas e em uma variedade de órgãos, incluindo o fígado, pâncreas, rins, tecido adiposo e olhos (Saunders & Limbird, 1999). As respostas fisiológicas mediadas pelos receptores α_2 -adrenérgicos variam de acordo com seu posicionamento sináptico e sua localização anatômica (Saunders & Limbird, 1999).

Os receptores α_2 -adrenérgicos podem ainda ser divididos em 3 subtipos de isoreceptores. Baseado em sua ação farmacológica, Bylund (1985) propôs a existência dos receptores α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} . Muitos pesquisadores têm se empenhado em determinar a real contribuição dos diferentes subtipos nas propriedades farmacológicas dos agonistas α_2 -adrenérgicos, bem como mapear sua exata distribuição orgânica (Maze & Fujinaga, 2000). No entanto, a ausência de agonistas seletivos para um subtipo específico de receptores α_2 tem dificultado a descrição detalhada de sua distribuição e seu papel biológico (Maze & Fujinaga, 2000).

Estudos utilizando modelos biológicos geneticamente modificados, com disfunção ou deficiência de subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos, têm sugerido que o subtipo α_{2A} seria responsável pelas ações antinociceptiva (Hunter et al., 1997; Lakhani et al., 1997; Stone et al., 1997), sedativa (Mizobe et al., 1996; Hunter et al., 1997), hipotensiva e cronotrópica negativa dos agonistas α_2 -adrenérgicos (MacMillan et al., 1996); enquanto que o subtipo α_{2B} induziria vasoconstrição (Link et al., 1996) e o subtipo α_{2C} resultaria em hipotermia (Sallinen et al., 1997). Existem evidências da participação do subtipo α_{2C} na antinocicepção (Takano & Yaksh, 1992; Aley & Levine, 1997).

Ao contrário dos receptores α_2 , os receptores α_1 parecem estar limitados à membrana pós-sináptica (Lawson & Johnson, 2001). Os receptores α_1 pós-

sinápticos quando ativados resultam em alterações no tônus do músculo liso vascular e intestinal, bem como das glândulas endócrinas (Lawson & Johnson, 2001). A diminuição ou o aumento do tônus estará na dependência do órgão efector (Lawson & Johnson, 2001). Quando os receptores α_1 pós-sinápticos dos vasos de capacitância e resistência são ativados, a resposta observada é constrição. No trato intestinal, sua ativação resulta em relaxamento (Lawson & Johnson, 2001). Há um grande volume de evidências documentando a existência de receptores α_1 no coração de mamíferos, os quais estão relacionados a um efeito inotrópico positivo e à gênese de arritmias graves (Lawson & Johnson, 2001). Estes receptores também são encontrados no SNC (Sinha et al., 1984), onde sua ativação pode induzir despertar, inquietação, aumento da atividade locomotora e da vigília (Monti, 1982). Existem indícios de que os receptores α_1 localizados na medula espinhal, quando ativados, causam analgesia por excitação de interneurônios inibitórios (De Kock, 2000).

O receptor α_2 -adrenérgico é um receptor transmembrana acoplado à proteína G (Lawson & Johnson, 2001). As proteínas G representam os mensageiros entre os receptores e as enzimas responsáveis pelas mudanças no interior da célula (Flório, 1999; Lawson & Johnson, 2001) e são compostas por três subunidades de polipeptídeos, designadas como α , β e γ . A subunidade α se encontra associada ao trifosfato de guanosina (GTP), de onde vem a denominação G dessas proteínas (Flório, 1999).

Um dos mecanismos efetores relacionados aos agonistas α_2 -adrenérgicos é a inibição da adenilato ciclase através da interação do agonista ao receptor acoplado a proteína G_i . A inibição da adenilato ciclase resulta em redução na formação de 3' 5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). O AMPc, através do controle do estado de fosforilação de proteínas reguladoras (cinases dependentes de AMPc), regula muitas funções celulares (Flório, 1999; Lawson & Johnson, 2001). Associado a isto, esta classe de agonista também pode ocasionar a ativação de receptor acoplado à proteína G_o (ligada à canais iônicos), resultando no influxo de potássio para o meio intracelular, o que hiperpolariza a célula neuronal e bloqueia a propagação do estímulo nervoso (Aghajanian & Vandermaelen, 1982); e suprimir a entrada de cálcio no terminal nervoso, inibindo a secreção de neurotransmissores e reduzindo a taxa de despolarização da célula neuronal (Lipscombe et al., 1989).

2.4.2. Receptores Imidazolínicos

A dexmedetomidina não é um agonista α_2 -adrenérgico puro. Assim como a clonidina, a romifidina e a detomidina, a dexmedetomidina também é capaz de se associar a receptores imidazolínicos (Khan et al., 1999b; Murrell & Hellebrekers, 2005). Foram isolados dois subtipos de receptores imidazolínicos (I_1 e I_2). Os receptores I_1 encontram-se principalmente na medula ventrolateral e estão envolvidos na regulação da pressão sanguínea (Khan et al., 1999b). Os receptores I_2 foram localizados no fígado, plaquetas, adipócitos, rins, medula adrenal e cérebro; e têm sido relacionados a neuroproteção em modelos animais de infarto isquêmico (Khan et al., 1999b). Sugere-se que os receptores imidazolínicos podem estar relacionados aos efeitos anti-arritmogênico (Kagawa et al., 1997; Khan et al., 1999b) e hipotensivo (Khan et al., 1999b) da dexmedetomidina.

2.4.3. Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é o enantiômero ativo da mistura racêmica que constitui a medetomidina (Vickery & Maze, 1989). A levomedetomidina é considerada o componente inativo da medetomidina (Vickery et al., 1988; Schmeling et al., 1991; Kuusela et al., 2000). Apesar da levomedetomidina não apresentar efeitos biológicos quando empregada isoladamente, doses elevadas deste enantiômero podem intensificar os efeitos colaterais típicos da dexmedetomidina (bradicardia e hipertensão), bem como atenuar os efeitos sedativo e analgésico do enantiômero ativo (Kuusela et al., 2001a).

Efeito sedativo

A ação sedativa da dexmedetomidina ocorre principalmente por sua ação agonista em receptores α_2 -adrenérgicos localizados no SNC, uma vez que a administração de antagonistas α_2 -adrenérgicos seletivos (idazoxan e atipamezol) revertem esse efeito (Doze et al., 1989a, b; Correa-Sales et al., 1992a, b). A administração de antagonistas α_2 -adrenérgicos de ação periférica (L-659,066 e DG-5128), os quais não atravessam a barreira hematoencefálica, não interfere no efeito

sedativo da dexmedetomidina, dando suporte à conclusão de que o efeito sedativo desse fármaco são exclusivamente devido a sua ação central (Doze et al., 1989a, b).

No SNC, a principal estrutura anatômica relacionada ao efeito sedativo dos agonistas α_2 é o lócus ceruleus (De Sarro et al., 1987; Correa-Sales et al., 1992a, b; Guo et al., 1996; Mizobe et al., 1996). O lócus ceruleus é considerado o sítio responsável pelo estado de vigília (Aston-Jones & Bloor, 1981) e apresenta alta concentração de receptores α_2 -adrenérgicos (Young & Kuhar, 1980; Boyajian et al., 1987). Os agonistas α_2 ligam-se a receptores α_2 pré-sinápticos, promovendo sedação por diminuição central da liberação de norepinefrina (NE) (MacDonald et al., 1991; Sinclair, 2003); ou ativam receptores α_2 pós-sinápticos, ocasionando hiperpolarização da célula neuronal através do aumento da condutância a íons K^+ (Aghajanian & Vandermaeken, 1982; Unnerstall et al., 1984).

A potência sedativa dos agonistas α_2 está relacionada à seletividade relativa da molécula do fármaco pelos receptores α_1 e α_2 (Sinclair, 2003). Se por um lado a ativação central de receptores α_2 resulta em sedação (Doze et al., 1989a, b), por outro a ativação central de receptores α_1 pode induzir despertar, inquietação, aumento da atividade locomotora e da vigília (Monti, 1982). Portanto, fármacos com razão de seletividade $\alpha_2:\alpha_1$ elevada induzem efeitos sedativos intensos em doses relativamente menores que fármacos menos seletivos.

A dexmedetomidina é considerada um agonista α_2 -adrenérgico altamente seletivo. Especula-se que sua relação de seletividade entre os receptores $\alpha_2:\alpha_1$ seja semelhante a da medetomidina (1620:1) (Virtanen et al., 1988). Levando em consideração esta suposição, a seletividade da dexmedetomidina para receptores α_2 pode ser considerada 8 vezes superior a da clonidina (250:1) e 10 vezes superior a da xilazina (160: 1) (Virtanen et al., 1988). Muito embora todos os agonistas α_2 apresentem maior seletividade para receptores α_2 que para α_1 , sua habilidade em ativar receptores α_1 -adrenérgicos é considerada como dose-dependente (Virtanen et al., 1988; Doze et al., 1989b; Ambrisko & Hikashi, 2002). A estimulação do SNC via ativação de receptores α_1 -adrenérgicos pode explicar porque se observa efeito sedativo limitado com o emprego de doses elevadas de agonistas α_2 (Monti, 1982; Doze et al., 1989a).

Em estudo realizado por Kuusela et al. (2000), a administração IV de dexmedetomidina nas doses de 10 e 20 µg/kg em cães resultou em efeito sedativo similar. Muito embora o grau de sedação não tenha sido intensificado com o incremento da dose, a dose mais elevada proporcionou sedação mais prolongada (Kuusela et al., 2000). Em cães, a medetomidina (40 µg/kg) produziu sedação de intensidade equiparável e de duração intermediária à proporcionada por 10 e 20 µg/kg de dexmedetomidina, demonstrando que o enantiômero ativo apresenta potência sedativa superior (pelo menos 2 vezes maior) a do composto racêmico (Kuusela et al., 2000). A intensidade do efeito sedativo de doses intramusculares (IM) de 30 a 40 µg/kg de medetomidina foi equivalente à intensidade proporcionada por 2 mg/kg/IM de xilazina na espécie canina (Clarke & England, 1989; Vainio et al., 1989). Entretanto, a duração do efeito sedativo foi mais prolongada com a medetomidina (Vainio et al., 1989).

Embora haja carência de estudos comparando o efeito sedativo de vários agonistas α_2 na mesma espécie utilizando o mesmo modelo de avaliação do efeito, os resultados dos estudos citados anteriormente suportam a hipótese de que quanto maior a seletividade a receptores α_2 maior a potência sedativa.

Efeito analgésico

O mecanismo da antinocicepção mediado pelos agonistas α_2 -adrenérgicos não está totalmente esclarecido. A presença de receptores α_2 no corno dorsal da medula espinhal e nos terminais aferentes primários sugere que o efeito antinociceptivo dos agonistas α_2 possa estar relacionado a sua ação direta na medula espinhal (Unnerstall et al., 1984; Yaksh, 1985). Segundo Hämäläinen & Pertovaara (1995), os receptores α_2 supra-espinhais não são críticos para a antinocicepção e o efeito antinociceptivo espinhal da medetomidina administrada em sítios supra-espinhais é causado pela ativação direta dos receptores α_2 espinhais via corrente circulatória.

Por outro lado, a ampla distribuição anatômica dos receptores α_2 -adrenérgicos implica que o bloqueio de sítios supra-espinhais da via nociceptiva também pode contribuir para o efeito antinociceptivo mediado por estes fármacos.

Um exemplo de sítio supra-espinhal possivelmente envolvido no efeito analgésico dos agonistas α_2 é o lócus ceruleus. Dessa estrutura central originam-se vias noradrenérgicas espinhais descendentes, as quais apresentam papel importante na modulação da neurotransmissão nociceptiva (Ossipov et al., 1985). Os estudos de Guo et al. (1996) corroboram com a hipótese da participação de sítios supra-espinhais na antinocicepção dos agonistas α_2 , uma vez que a dexmedetomidina injetada diretamente no lócus ceruleus apresentou efeito antinociceptivo em doses que não resultaram em concentrações detectáveis na medula espinhal.

Evidências clínicas e experimentais indicam que o efeito analgésico promovido pelos agonistas α_2 não perdura por todo o período de sedação (Sinclair, 2003). A duração do efeito analgésico perfaz aproximadamente metade do tempo de duração da sedação (Sinclair, 2003). A medetomidina quando administrada na dose de 40 $\mu\text{g/kg/IV}$ induz sedação por aproximadamente 90 minutos, enquanto seu efeito analgésico é observado por apenas 30 a 45 minutos (Kuusela et al., 2000; Cullen, 1996). De forma similar, os efeitos sedativo e analgésico proporcionados pela dose de 20 $\mu\text{g/kg/IV}$ de dexmedetomidina perduram por, aproximadamente, 120 e 60 minutos, respectivamente (Kuusela et al., 2000).

Efeito sobre o requerimento de anestésicos injetáveis e inalatórios

Os agonistas α_2 -adrenérgicos reduzem significativamente a dose de agentes intravenosos necessária para a indução anestésica (England et al., 1996; Aantaa et al., 1997; England & Hammond, 1997; Hellebrekers et al., 1998; Redondo et al., 1999; Joubert & Lobetti, 2002; Sano et al., 2003). A dose clínica do propofol necessária para a indução anestésica em cães não pré-medicados é de aproximadamente 6 mg/kg (Morgan & Legge, 1989; Sano et al., 2003). Quando a medetomidina ou a dexmedetomidina são administradas pela via IV nas doses de 4 e 2 $\mu\text{g/kg}$, respectivamente, a dose média de propofol necessária para a indução é reduzida para 2.7 mg/kg (Kuusela et al., 2001b). Doses 10 vezes maiores desses agonistas α_2 podem resultar em doses de indução de propofol inferiores a 1 mg/kg (Kuusela et al., 2001b). Esses resultados indicam que uma redução de 50 a 85% na dose do agente indutor deve ser esperada após o emprego de agonistas α_2 -adrenérgicos.

Inúmeros estudos empregando diferentes agonistas α_2 também comprovam que esses fármacos reduzem a CAM dos anestésicos inalatórios. O efeito redutor no requerimento anestésico promovido por essa classe de agonistas é mediado, principalmente, através da ativação de receptores α_2 -adrenérgicos (Sinclair, 2003). O amplo envolvimento dos receptores α_2 foi constatado em vários estudos onde antagonistas seletivos para receptores α_2 reverteram completamente o efeito potencializador dos anestésicos voláteis promovido pelos agonistas α_2 (Segal et al., 1988; Bloor et al., 1992; Ewing et al., 1993; Kagawa et al., 1997). Dessa forma, hipotetiza-se que quanto maior a afinidade e seletividade de um agonista para receptores α_2 maior seu efeito redutor no requerimento anestésico (Sinclair, 2003).

Apesar do mecanismo exato envolvido na redução da CAM dos halogenados pelos agonistas α_2 não estar completamente esclarecido, a evidência do envolvimento de receptores α_2 pré-sinápticos centrais nesse efeito se baseia em resultados de estudos realizados no final da década de 60. Miller et al. (1968) empregando a reserpina, um depletor central e periférico de catecolaminas, observaram diminuição da CAM do halotano na ordem de 33%. Quando os mesmos autores empregaram a guanetidina, um depletor periférico de catecolaminas isento de efeitos centrais, nenhum efeito sobre a CAM foi observado (Miller et al., 1968). Por outro lado, Johnston et al. (1972) observaram que a anfetamina, a qual atua facilitando a liberação ou bloqueando a recapitação de NE, aumentou a CAM de forma dose-dependente. Outros estudos também demonstraram que a inibição das vias noradrenérgicas do SNC contribui com 30 a 40% de redução da CAM dos anestésicos voláteis (Mueller et al., 1975; Roizen et al., 1978).

No entanto, apenas a inibição das vias noradrenérgicas centrais não é capaz de explicar a potencialização dos agentes voláteis proporcionada por estes fármacos, uma vez que a redução da CAM após o uso de doses elevadas de agonistas α_2 pode chegar a até 90% (Vickery et al., 1988). A participação dos receptores α_2 pós-sinápticos no efeito redutor da CAM dos agonistas α_2 foi confirmada por Segal et al. (1988), mediante a administração de dexmedetomidina em ratos submetidos à depressão prévia das reservas de catecolaminas e subsequente determinação da CAM.

Considerando que a analgesia é um fator importante para a determinação do plano anestésico, é provável que a ativação de receptores α_2 espinhais também possa contribuir para os efeitos redutores no requerimento anestésico dos agonistas α_2 (Kagawa et al., 1997).

Em cães, o agonista α_2 xilazina (1,1 mg/kg/IV) reduziu a CAM do halotano em 39% (Tranquilli et al., 1984). Na mesma espécie, a clonidina na dose de 5 μ g/kg/IV, reduziu a CAM do halotano em até 42%, enquanto que dose 4 vezes maior (20 μ g/kg/IV) não intensificou esse efeito (48% de redução) (Bloor & Flacke, 1982). Por outro lado, apesar da clonidina na dose superior não proporcionar reduções mais significativas da CAM, o intervalo de tempo em que a redução da CAM se manteve significativa foi mais prolongado que o observado com a menor dose (Bloor & Flacke, 1982).

Vickery et al. (1988) estudando os efeitos na CAM do halotano após doses cumulativas de 1, 3 e 10 μ g/kg/IV de dexmedetomidina em cães observaram reduções de 30, 60 e 90%, respectivamente. Considerando a redução da CAM ao longo do tempo, Bloor et al. (1992) observaram que a dexmedetomidina administrada em cães, na dose de 20 μ g/kg/IV, reduziu a CAM do isoflurano em cerca 89% após, aproximadamente, 30 minutos de sua administração e em 50 % após 4 horas (Bloor et al., 1992). Resultado semelhante foi obtido com uma dose menor de dexmedetomidina, onde 3 μ g/kg/IV reduziu a CAM do isoflurano em 72% após 20 minutos de sua administração (Nguyen et al., 1992). Contudo, não há estudos avaliando o efeito temporal de doses baixas de dexmedetomidina administradas em bolus único sobre os valores de CAM.

Infusão intravenosa contínua de doses relativamente reduzidas de dexmedetomidina (0,5 ou 3 μ g/kg administradas durante 6 minutos, seguidas pela mesma dose em infusão contínua por 1 hora) em cães resultou em estabilidade da concentração plasmática de dexmedetomidina e redução da CAM do isoflurano em aproximadamente 18 e 60%, respectivamente (Pascoe et al., 2006).

Considerando o efeito de primeira passagem e a velocidade de absorção reduzida, a administração de doses elevadas de dexmedetomidina (25 e 50 μ g/kg) pela via oral foi responsável por reduções de 30 a 40% da CAM do halotano em cães (Devicic et al., 1994).

Efeitos hemodinâmicos

A dexmedetomidina (Schmeling et al., 1991; Bloor et al., 1992; Flacke et al., 1990; Flacke et al., 1993), a exemplo de outros agonistas α_2 -adrenérgicos menos seletivos (Klide et al., 1975; Jarvensivu et al., 1984; Haskins et al., 1986), quando administrada pela via IV resulta em alterações cardiovasculares significativas, caracterizadas por efeito bifásico na pressão arterial (elevação seguida por redução da pressão arterial a valores próximos aos basais), bradicardia, redução do débito cardíaco (DC) e arritmias. A ocorrência dessas alterações, bem como sua magnitude, é secundária a dois eventos diretos propiciados pelos agonistas α_2 : a) aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) através da atuação do agonista em receptores α_2 pós-sinápticos presentes na musculatura lisa vascular; b) diminuição da liberação de catecolaminas causada pela atuação do agonista em receptores α_2 pré-sinápticos centrais e periféricos (Pypendop & Verstegen, 1998; Flacke et al., 1990; Schmeling et al., 1991; Bloor et al., 1992; Flacke et al., 1993).

A elevação da pressão arterial (PA) freqüentemente observada após a administração de agonistas α_2 -adrenérgicos resulta do aumento na RVS. Em resposta a essa elevação, a ativação dos baroreceptores desencadeia o aumento reflexo do tônus parassimpático e a diminuição do tônus simpático (Flacke et al., 1990; Bloor et al., 1992; Pagel et al., 1998; Pypendop & Verstegen, 1998). O aumento do tônus parassimpático decorrente da atividade baroreflexa objetiva minimizar o aumento da PA ($PA = DC \times RVS$) através da redução da freqüência e do débito cardíaco [$DC = \text{volume sistólico (VS)} \times \text{freqüência cardíaca (FC)}$] (Stephenson, 1992).

A redução da FC persiste além da fase hipertensiva transitória observada após a administração de dose única do agonista α_2 . Nessa fase tardia, a persistência do efeito cronotrópico negativo está possivelmente relacionada à atuação do fármaco em receptores α_2 pré-sinápticos, os quais resultam em inibição da liberação de NE e diminuição do tônus simpático central e periférico (Flacke et al., 1990; Bloor et al., 1992; Pagel et al., 1998; Pypendop & Verstegen, 1998).

As alterações da PA induzidas pelos agonistas α_2 dependem do balanço relativo entre os efeitos pré e pós-sinápticos (Pypendop & Verstegen, 1998; Ebert et

al., 2000). O efeito pós-sináptico (elevação da RVS e PA) está aparentemente relacionado a picos plasmáticos do agonista α_2 , que tendem a ser mais significativos nos primeiros minutos após a administração de bolus IV (Pagel et al., 1998; Pypendop & Verstegen, 1998). No homem, estudos sugerem a existência de um limiar de concentração plasmática de dexmedetomidina que explicaria seu efeito bifásico sobre a PA (Ebert et al., 2000). Segundo Ebert et al. (2000), concentrações plasmáticas de dexmedetomidina inferiores a 1,9 ng/ml resultaram em manutenção da RVS e redução da pressão arterial média (PAM) por diminuição do tônus simpático; ao passo que concentrações iguais ou maiores que esse limiar causaram aumento da RVS e da PAM, indicando a prevalência do efeito constritivo (pós-sináptico) sobre o efeito simpatolítico (pré-sináptico).

A dexmedetomidina pode induzir aumento significativo da RVS em doses variando de 0,25 a 20 $\mu\text{g/kg/IV}$ (Schmeling et al., 1991; Bloor et al., 1992; Flacke et al., 1993). Os efeitos da dexmedetomidina sobre a RVS e PA parecem ocorrer de forma dose-dependente. Em cães conscientes, o emprego de doses cumulativas de 1,25 - 2,5 e 5,0 $\mu\text{g/kg/IV}$ aumentou a RVS em 82, 162 e 253%, respectivamente (Schmeling et al., 1991). Nesse estudo, apesar da PAM ter se elevado de forma dose-dependente, tal elevação não foi proporcional ao aumento da RVS (17, 39, e 63% para as doses de 1,25 – 2,5 e 5,0 $\mu\text{g/kg/IV}$, respectivamente) (Schmeling et al., 1991). Em cães anestesiados com isoflurano, a administração de uma dose relativamente elevada de dexmedetomidina (20 $\mu\text{g/kg/IV}$) resultou em marcante elevação da RVS (Bloor et al., 1992). Similarmente aos achados de Schmeling et al. (1991), os aumentos na RVS e na PAM não foram proporcionais (500% versus 66% de aumento na RVS e PAM, respectivamente). Nos estudos anteriores, a redução do DC devido a bradicardia reflexa provavelmente contribuiu para minimizar elevação da PAM em virtude da vasoconstrição sistêmica.

Bradiarritmias sinusais acompanhadas de bloqueios átrio-ventriculares são freqüentemente observadas com o uso de agonistas α_2 e estão relacionadas ao desbalanço autonômico promovido por esses fármacos (Ko et al., 2001; Kuusela et al., 2002). Vários estudos têm demonstrado que a diminuição do DC promovida pelos agonistas α_2 é secundária ao aumento da RVS (aumento na pós-carga) e à redução da FC, não estando relacionada a uma ação inotrópica negativa direta (Muir

& Piper, 1977; Schmeling et al., 1991; Flacke et al., 1992; Flacke et al., 1993; Autran de Moraes & Muir, 1995).

Baseados nisso, a pré-medicação com agentes anticolinérgicos tem sido recomendada com o intuito de prevenir a bradicardia e potencialmente minimizar a redução do DC promovida pelos agonistas α_2 -adrenérgicos (Mirakhur, 1988). Entretanto, o aumento na FC induzido pelos anticolinérgicos, além de não assegurar a normalização do DC, potencializa a hipertensão mediada pelos agonistas α_2 e, conseqüentemente, aumenta a tensão e a demanda de oxigênio pelo miocárdio (Klide et al., 1975; Alibhai et al., 1996; Ko et al., 2001; Sinclair et al., 2002; Sinclair et al., 2003). A administração de atropina 15 minutos antes da administração de dexmedetomidina (10 μ g/kg/IV) em cães prolongou e agravou a fase hipertensiva associada ao agonista, resultando em valores máximos de PAM de 236 ± 5 mm Hg após 2 minutos de sua administração (Alvaides et al., 2005). Contrações ventriculares prematuras e alternância mecânica têm sido observadas com a associação de anticolinérgicos e agonistas α_2 (Short, 1991; Alibhai et al., 1996; Ko et al., 2001). Apesar da alternância mecânica (alternância entre pressões de pulso maiores e menores) ter sido relatada em animais hígidos como resultado do aumento acentuado na FC, este fenômeno pode estar relacionado à disfunção miocárdica (Ko et al., 2001).

Ao contrário da xilazina (Muir et al., 1975), foi demonstrado que a dexmedetomidina previne as arritmias induzidas pela epinefrina em cães anestesiados com halotano (Hayashi et al., 1991; Kamibayashi et al., 1995a, b). Sugere-se que o efeito anti-arritmogênico da dexmedetomidina esteja relacionado à sua alta seletividade para receptores α_2 -adrenérgicos (Hayashi et al., 1991) e sua atuação em receptores imidazolínicos (Kamibayashi et al., 1995a). O mecanismo exato pelo qual o halotano sensibiliza o miocárdio à ação das catecolaminas ainda não está completamente definido, embora os receptores α_1 -adrenérgicos sejam os principais envolvidos na sua gênese (Maze & Smith, 1983).

Efeitos da dexmedetomidina pela via epidural

A utilização de agonistas α_2 pela via epidural se tornou objetivo de estudo desde que receptores α_2 -adrenérgicos foram identificados no corno dorsal da medula espinhal (Young & Kuhar, 1980; Unnersall et al., 1984) e sua ativação foi relacionada à antinocicepção (Yaksh, 1985; Hämäläinen & Pertovaara, 1995; Asano et al., 2000). As vantagens da administração epidural desses fármacos estão relacionadas ao aumento de sua eficácia e duração analgésica e à redução dos seus efeitos colaterais devido à necessidade de uma menor dose (Wetmore & Glowaski, 2000). Além disso, quando associados aos anestésicos locais, os agonistas α_2 promovem aumento do tempo de bloqueio sensitivo e motor, bem como incrementam a altura do bloqueio para regiões mais rostrais (Gasparini, 1999; Campagnol et al., 2002; Campagnol et al., 2004).

Em seres humanos anestesiados com o isoflurano, a administração epidural de dexmedetomidina na dose de 2 $\mu\text{g/kg}$ reduziu significativamente a concentração plasmática de NE e epinefrina (Fukushima et al., 1996). Esta redução do tônus simpático foi acompanhada por diminuição da atividade eletroencefalográfica e decréscimo em 19% e 29% na PA e FC, respectivamente (Fukushima et al., 1996). Associado a isso, a administração epidural desse agonista α_2 proporcionou efeito analgésico por 4 a 6 horas e reduziu o requerimento de analgésicos nas primeiras 24 horas do pós-operatório (Fukushima et al., 1996).

Em ovinos, um estudo farmacocinético da dexmedetomidina pela via epidural (dose aproximada de 2,5 $\mu\text{g/kg}$) demonstrou que esse fármaco é rapidamente absorvido para o fluido cérebro-espinhal, atingindo concentrações máximas em 12 minutos (Eisenach et al., 1994). De acordo com esse estudo, a dexmedetomidina epidural apresentou um modelo de absorção bifásico, o que pode ser justificado pela sua distribuição para o tecido adiposo presente no local, dada sua alta lipossolubilidade (Eisenach et al., 1994). Apesar de não ter influenciado na FC, nesse modelo animal a dexmedetomidina epidural reduziu significativamente a PA (Eisenach et al., 1994). Redução máxima na PA foi observada após 73 minutos da administração epidural do agonista α_2 . O fato da dexmedetomidina pela via IV, na mesma dose administrada por via epidural, não ter resultado em efeitos hemodinâmicos significativos (bradicardia ou hipotensão), levou os pesquisadores a

sugerirem que a redução na PA após administração de dexmedetomidina epidural seja resultante da ativação de receptores α_2 dos neurônios simpáticos presentes na medula espinhal (Eisenach et al., 1994).

Em cães, a dexmedetomidina epidural em dose 3 vezes menor (aproximadamente 3,3 $\mu\text{g/kg}$) que a necessária para a obtenção do efeito analgésico máximo por via IV (10 $\mu\text{g/kg}$) resultou em analgesia mais prolongada (90 min pela via IV versus 240 min com a via epidural) (Sabbe et al., 1994). Ao contrário da administração IV, a dexmedetomidina por via epidural resultou em analgesia restrita a membros pélvicos e foi acompanhada por mínimo efeito sedativo (Sabbe et al., 1994).

Não foram encontrados estudos avaliando a ação da dexmedetomidina pela via epidural na potencialização dos anestésicos inalatórios em cães. Nesta mesma espécie, a administração epidural de xilazina, um agonista muito menos seletivo para receptor α_2 , resultou em redução do requerimento de isoflurano (até 33% de redução) (Soares et al., 2004) em proporção semelhante à obtida por dose mais elevada administrada por via IV em cães anestesiados com halotano (40% de redução) (Tranquilli et al., 1984).

3. Justificativas

A despeito de suas inúmeras vantagens, o emprego dos agonistas α_2 ainda é restrito em pequenos animais devido à elevada incidência de complicações perianestésicas relacionadas à administração da xilazina (Clarke & Hall, 1990; Dyson et al., 1998). De acordo com um estudo retrospectivo, o uso sistêmico da xilazina foi associado a um índice de mortalidade de 1,7% em cães, contrastando com índices de mortalidade de 0,07% quando fármacos de outra categoria (como a acepromazina) foram empregados na medicação pré-anestésica (Clarke & Hall, 1990). Parte dos problemas associados à maior mortalidade com o uso da xilazina pode ser atribuída à sua baixa seletividade para receptores α_2 -adrenérgicos ($\alpha_2:\alpha_1 = 160:1$). Esta característica farmacológica pode explicar o fato de que a xilazina pode sensibilizar o miocárdio à ação arritmogênica das catecolaminas (Muir et al., 1975), enquanto que a dexmedetomidina, um agonista 10 vezes mais seletivo para receptores α_2 que a xilazina, atua inibindo essas arritmias potencialmente fatais (Kamibayashi et al., 1998a, b).

Apesar da alta seletividade da dexmedetomidina, os efeitos hemodinâmicos que acompanham sua administração IV podem anular alguns dos benefícios obtidos pela redução da quantidade do agente volátil necessária à manutenção da anestesia (menor depressão cardiovascular). A dexmedetomidina é um agonista α_2 de uso clínico potencial, cuja eficácia e segurança pela via epidural ainda não estão completamente estabelecidas no cão. Contudo, evidências de que o efeito antinociceptivo dos agonistas α_2 se deve principalmente a ativação de receptores α_2 em sítios espinhais (Yaksh, 1985; Hämäläinen & Pertovaara, 1995; Asano et al., 2000) reforçam a importância da avaliação dos efeitos da dexmedetomidina administrada pela via epidural.

A hipótese formulada é que a dexmedetomidina quando administrada pela via epidural em cães resulta em redução dose e tempo-dependente da CAM do isoflurano, sem ocasionar depressão cardiovascular de grande magnitude.

Em estudo preliminar realizado em cães observou-se que a estimulação nociceptiva supramáxima usada na determinação da CAM do isoflurano resultou em aumento significativo do BIS (Campagnol et al., 2006). Dessa forma, hipotetizou-se também que a administração de dexmedetomidina por via epidural poderia minimizar o aumento relativo do BIS em resposta à estimulação nociceptiva supramáxima empregada na determinação da CAM do isoflurano.

4. Objetivos

Objetivos Gerais:

Comparar o efeito redutor da CAM do isoflurano proporcionado por três doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg) administradas pela via epidural, empregando o conceito tradicional de CAM.

Objetivos Específicos:

- Avaliar a intensidade do efeito redutor da CAM do isoflurano proporcionado por diferentes doses de dexmedetomidina ao longo do tempo;
- Comparar os efeitos cardiovasculares resultantes da administração epidural de diferentes doses de dexmedetomidina;
- Caracterizar as alterações no BIS induzida pela estimulação nociceptiva empregada durante a determinação da CAM do isoflurano, bem como verificar o efeito da dexmedetomidina epidural sobre essas alterações.

5. Materiais e Métodos

Esta pesquisa foi realizada de acordo com os princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, após a aprovação pela Câmara de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Botucatu/SP (Protocolo nº 435).

Animais:

Foram utilizados seis cães adultos, sem raça definida, de ambos os sexos (4 fêmeas e 2 machos), com peso de $18,8 \pm 4$ kg (média $\pm$ desvio padrão), procedentes do canil experimental do Serviço de Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP, campus de Botucatu. Os animais incluídos no estudo foram triados com base em sorologia negativa para leishmaniose, leptospirose e toxoplasmose. A higidez dos animais foi atestada por meio de exame clínico, além de hemograma, perfil bioquímico hepático e renal dentro de valores normais.

Cada animal foi anestesiado em quatro ocasiões distintas com intervalo mínimo de 7 dias entre cada anestesia. Em cada ocasião, os animais receberam um de quatro diferentes tratamentos epidurais de acordo com um delineamento em blocos aleatorizados.

Instrumentação:

Após jejum alimentar de 12 horas, com água *ad libitum*, os animais foram induzidos com isoflurano¹ diluído em oxigênio, por meio de máscara facial. O vaporizador calibrado² foi ajustado de forma a vaporizar uma concentração de 5% com um fluxo de O₂ de 4 a 5 L/min até que os animais apresentassem ausência de reflexo laringotraqueal, permitindo a intubação. Imediatamente após a intubação

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

² Inter VPZ ISO – Intermed^R, São Paulo, SP, Brasil – FAPESP Proc. 05/56586-7.

endotraqueal, os animais foram conectados a um circuito circular valvular³ com fluxo de O₂ reduzido para 1 a 2 L/min e o vaporizador ajustado de forma a manter plano moderado de anestesia, de acordo com julgamento clínico.

Após a indução anestésica, os animais foram posicionados em decúbito lateral para a cateterização⁴ percutânea da veia cefálica e da artéria dorsal podal. O acesso venoso foi utilizado para a infusão de Ringer com lactato de sódio⁵ na velocidade de 3 mL/kg/h por meio de bomba de infusão peristáltica⁶. O cateter arterial foi conectado a um transdutor de pressão para mensuração da pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM)⁷. O transdutor de pressão foi posicionado na altura da linha média do tórax com o valor zero de referência (0 mm Hg) ajustado periodicamente de acordo com a pressão ambiente. A via arterial também foi utilizada para colheita de amostras de sangue arterial para hemogasometria⁸. Os valores hemogasométricos foram corrigidos de acordo com a temperatura corpórea (T) aferida através de um sensor de temperatura⁷, cuja extremidade distal foi posicionada na região do esôfago torácico. Objetivou-se manter a temperatura corpórea entre 37,5 e 38,5 °C com o emprego de um insuflador de ar aquecido⁹ e um cobertor termo-elétrico¹⁰. Para monitoração da frequência cardíaca (FC) e do ritmo cardíaco foi empregada a derivação II do eletrocardiograma¹¹.

Um analisador de gases infravermelho⁷, calibrado com amostra de gás padrão¹² antes do início de cada experimento, foi conectado à extremidade distal da sonda endotraqueal para a amostragem contínua dos gases das vias aéreas (200 mL/min) e determinação das concentrações expiradas de isoflurano (ET_{ISO}) e CO₂ (ETCO₂).

Durante o experimento realizou-se ventilação com pressão controlada³. A pressão inspiratória máxima (mantida entre 9 e 15 cm H₂O) e a frequência respiratória (mantida entre 8 e 18 movimentos por minuto) foram ajustadas

³ Aparelho de Anestesia Inter Linha C – Intermed^R, São Paulo, SP, Brasil – FAPESP Proc. 05/56586-7.

⁴ Cateter Intravenoso BD Insyte, Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Solução fisiológica de Ringer com Lactato de Sódio – Laboratório Sanobiol Ltda, Pouso Alegre, MG, Brasil.

⁶ Bomba de Infusão – Lifemed – LF2001, Pelotas, RS, Brasil - FAPESP Proc. 00/02583-3.

⁷ DATEX Engstrom A/S 3, Helsinki, Finland - FAPESP Proc. 98/00748-3.

⁸ pH/Blood Gas Analyzer Model 348, Chiron Diagnostics, Halstead, England - FAPESP Proc. 98/00748-3.

⁹ Patient Warming System - Warmtouch[®] – Mallinkrodt, Pleasanton, CA, EUA - FAPESP Proc. 00/13695-7.

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

¹¹ Eletrocardiograma ECGPC, TEB[®] Tecnologia Eletrônica Brasileira Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

¹² Quick CalTM Calibration Gás, Datex-Engstrom Division Instrumentarium Corp, Helsinki, Finland.

objetivando-se manter a PaCO_2 entre 35 e 45 mm Hg durante todo o experimento. Mediante a determinação prévia da diferença entre a PaCO_2 e a ETCO_2 , os valores de ETCO_2 foram adotados como estimativa da PaCO_2 para o ajuste do ventilador. Nos períodos coincidentes com redução acentuada da ET_{ISO} ou nos momentos da estimulação elétrica nociceptiva, onde os animais apresentavam esforços respiratórios espontâneos, foi adotada a ventilação assistida mandatória intermitente (SIMV). Neste caso, ajustou-se a sensibilidade inspiratória do respirador para que fossem deflagrados ciclos respiratórios assistidos entre os ciclos controlados.

Para a administração dos tratamentos por via epidural foi empregado um cateter epidural 18G¹³. Para tanto, após tricotomia e antisepsia prévia, uma agulha de Tuohy¹⁴ 18 G foi inserida num ângulo de 45-60° com a pele, entre a 7ª vértebra lombar (L_7) e a 1ª vértebra sacral (S_1). O posicionamento correto da agulha no espaço epidural foi confirmado através da aspiração de uma gota de solução salina inserida no canhão da agulha ou através da ausência de resistência à injeção de um pequeno volume de ar (2-3 mL), concomitantemente à ausência de líquido cérebro-espinhal ou sangue à aspiração. De acordo com as marcações presentes no cateter epidural, este foi introduzido de forma a manter 10 cm de sua extensão no interior do espaço epidural (Figura 1).

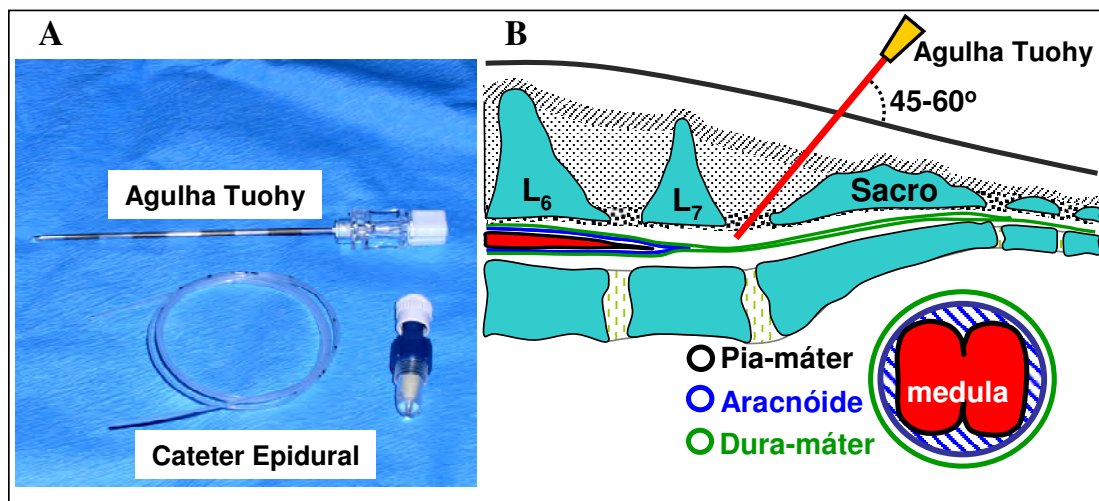


Figura 1. Cateterização epidural. (A): agulha de Tuohy 18G e cateter epidural 18G; (B): Desenho esquemático mostrando a introdução da agulha de Tuohy no espaço intervertebral L_7 - S_1 em um ângulo de 45-60° com a pele. Após a confirmação do correto posicionamento da agulha de Tuohy, o cateter epidural foi introduzido até a marca de 25 cm de sua extensão. Subseqüentemente, a agulha de Tuohy foi removida e o cateter lentamente retirado até que 10 cm de sua extensão permanecessem no interior do canal espinhal (considerando a profundidade que a agulha de Tuohy atingiu o espaço epidural).

Após a tricotomia de toda a região encefálica dos animais e limpeza com éter, os sensores¹⁵ para avaliação do BIS foram fixados em uma configuração frontal-occipital (figura 2). Segundo essa configuração, o eletrodo 1 foi posicionado no plano sagital mediano, cerca de 1 cm acima da linha imaginária conectando as comissuras mediais dos olhos, enquanto que o eletrodo 3 foi posicionado na região da crista do occipital. Os eletrodos 1, 2 (terra) e 4 (referência) foram automaticamente posicionados em pontos eqüidistantes (2 cm) devido a estrutura do sensor. A impedância dos eletrodos foi checada automaticamente pelo monitor de BIS¹⁶ e o sinal rejeitado caso esta estivesse acima de 7,5 k Ω . A atividade eletroencefalográfica, eletromiográfica e de BIS foram continuamente registradas pelo monitor de BIS, cujos filtros de alta e baixa frequência foram fixados em 70 e 2 Hz, respectivamente. O índice de qualidade do sinal (“Signal Quality Index” – SQI) foi avaliado e os valores de BIS foram rejeitados caso indicasse sinal de baixa qualidade (SQI < 70, numa escala de 0 a 100, onde 100 é o valor que representa a melhor qualidade de sinal possível). A taxa de supressão do eletroencefalograma (“*Suppression Ratio*”- SR), calculada pelo monitor como a porcentagem de tempo de um total de 63 segundos de mensuração onde o sinal eletroencefalográfico é considerado como sendo suprimido, também foi registrado durante todo o experimento.

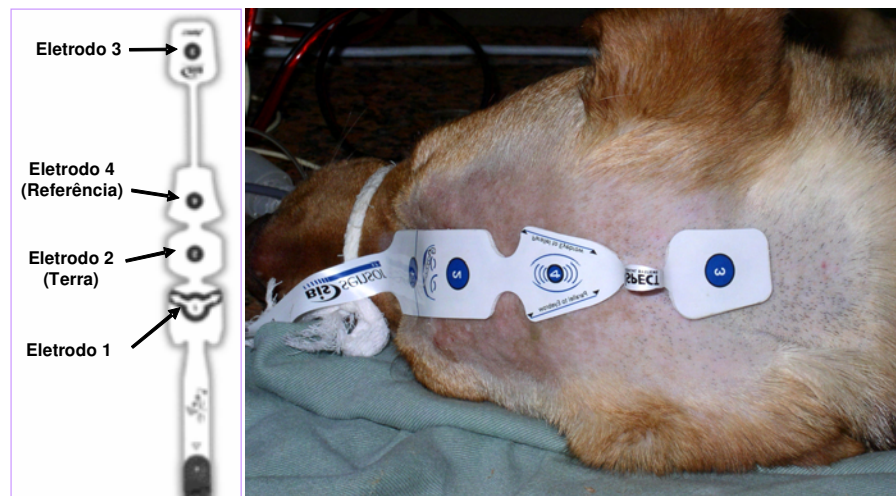


Figura 2. Posicionamento frontal-occipital do sensor do BIS

¹³ Cateter epidural, Portex, Smiths Medical International Limited, England.

¹⁴ Agulha de Tuohy, Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas LTDA, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

¹⁵ Sensor BIS Quatro, Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA.

¹⁶ Monitor bispectral A-2000 XP, Aspect Medical Systems Inc, Natick, MA, USA - FAPESP Proc. nº 00/09838-7.

Tratamentos experimentais:

Ao término da fase de instrumentação, a ET_{ISO} foi mantida estável em 1,8% por um período de 15 minutos e cada animal recebeu de forma aleatória 1 de 4 tratamentos pela via epidural. No tratamento controle administrou-se solução salina a 0,9%. Nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6 foi administrada a dexmedetomidina¹⁷ nas doses de 1,5 µg/kg, 3,0 µg/kg e 6,0 µg/kg, respectivamente. O volume epidural final foi ajustado para 0,25 mL/kg com solução salina a 0,9% e administrado durante 1 minuto. Para garantir que todo o volume fosse injetado no espaço epidural, o espaço morto do cateter epidural (total de 1 mL) foi preenchido com 1 mL de solução salina a 0,9% imediatamente após a administração dos tratamentos. Ato contínuo, o cateter foi removido e os animais foram mantidos em decúbito esternal por um período adicional de 15 minutos para distribuição homogênea da solução no canal epidural.

Determinação da CAM:

Após 15 minutos da injeção epidural, os animais foram posicionados em decúbito dorsal. O efeito da dexmedetomidina ou da solução salina sobre os valores de CAM foi avaliado em dois tempos-alvo, utilizando como referência o momento do término da administração epidural. Dessa forma, objetivou-se finalizar a primeira e segunda mensuração da CAM às 2 horas e 4,5 horas após a injeção epidural, respectivamente, adotando-se um intervalo de tolerância de ± 30 minutos em relação aos tempos-alvo. Caso a mensuração da CAM não pudesse ser concluída dentro dos intervalos de tempo pré-estabelecidos, o experimento foi descartado e posteriormente repetido até que fosse atendido o critério de tempos-alvo.

Decorridos 15 minutos da injeção epidural, a ET_{ISO} foi ajustada de forma a resultar em plano moderado de anestesia (entre 1,2 a 1,8%), com base em critérios subjetivos de julgamento clínico (presença de relaxamento de mandíbula, reflexo palpebral ausente, ausência de esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica). Durante a mensuração da CAM, cada concentração de isoflurano (ET_{ISO}) testada foi mantida estável por um período de 15 minutos antes

¹⁷ Precedex, Abbott laboratórios do Brasil Ltda, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

da aplicação da estimulação nociceptiva, visando permitir o equilíbrio entre as concentrações de isoflurano no alvéolo, sangue arterial e cérebro (Quasha et al., 1980). Caso a resposta motora frente ao estímulo nociceptivo fosse inicialmente negativa, a ET_{ISO} era reduzida gradualmente em 0,2% até a observação de resposta motora positiva. Ato contínuo, a ET_{ISO} era aumentada gradualmente em 0,1% até que houvesse novo bloqueio da resposta motora. Caso a resposta motora inicial fosse positiva, os ajustes na ET_{ISO} eram realizados de forma inversa. A CAM foi calculada como a média aritmética entre a menor concentração de isoflurano que inibiu a resposta motora ao estímulo nociceptivo (resposta negativa) e a maior concentração que permitiu que tal resposta fosse deflagrada (resposta positiva) (Quasha et al., 1980).

Após tricotomia e antissepsia prévia, duas agulhas de aço inoxidável 25G foram inseridas no tecido subcutâneo da face medial do terço médio da tíbia, a 5 cm de distância entre si¹⁸. As agulhas foram conectadas a dois eletrodos para administração do estímulo nociceptivo supramáximo, que consistiu de uma corrente elétrica de 50 V, 50 Hz e 10 ms¹⁹. O modelo de estimulação elétrica empregado foi baseado no padrão pulsátil validado por Valverde et al. (2003). De acordo com esse modelo são administrados 4 estímulos com intervalos de 5 segundos entre si (2 estímulos simples e 2 contínuos com duração de 3 segundos). A estimulação elétrica foi interrompida antes do término da sequência caso o animal apresentasse resposta motora positiva. Um profissional cego ao tratamento epidural (Daniela Campagnol) foi responsável pela classificação da resposta motora em positiva ou negativa e pelo ajuste da ET_{ISO} . Na tabela 1 estão expostos os critérios empregados para a classificação da resposta motora em positiva e negativa.

¹⁸ Agulhas hipodérmicas de aço inoxidável, Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

¹⁹ GRASS S48 Stimulator - Astromed Inc, W WarWick, RI, USA.

Tabela 1. Critérios modificados de Ewing et al. (1993) para classificação da resposta motora

Respostas Negativas	Respostas Positivas
Flexão ou extensão única ou sustentada de membros	≥ 2 flexões consecutivas e evidentes de membros
Flexões repetidas e discretas somente da extremidade de um membro (articulação metacarpo ou metatarso falangeana)	≥ 2 flexões consecutivas e evidentes de pescoço
Flexão única de pescoço	Flexão sustentada de pescoço óbvia (toda a região cervical se afasta da superfície)
Flexão sustentada de pescoço muito discreta (apenas a região occipital se afasta da superfície)	≥ 2 rotações consecutivas de cabeça
Rotação única ou sustentada de cabeça	Movimentos óbvios de tronco
Movimentos de mastigação	
Movimentos de deglutição	
Tosse	
Movimentos respiratórios espontâneos	
Movimentos não coincidentes com a estimulação nociceptiva	

Monitoração dos parâmetros cardiorrespiratórios:

Os parâmetros cardiorrespiratórios (FC, PAS, PAD, PAM, f , ETCO_2), hemogasométricos (pH, PaCO_2 , PaO_2 e HCO_3^-) e os valores de temperatura corpórea (T) observados no minuto anterior a cada estimulação nociceptiva foram registrados durante todo o período experimental. As variáveis paramétricas referentes a CAM de cada animal foram calculadas através da média aritmética entre os valores observados nas concentrações expiradas de isofluorano que deram origem ao valor de CAM. A ocorrência de arritmias cardíacas foi avaliada por meio de análise do traçado eletrocardiográfico.

Monitoração do BIS:

Os valores médios de BIS (média dos valores de BIS registrados em 1 minuto) observados no minuto anterior e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva foram registrados durante todo o procedimento de determinação da CAM. A atividade eletromiográfica, fornecida pelo monitor de BIS, também foi anotada nos momentos coincidentes com o registro do BIS.

Recuperação:

Após o término da anestesia inalatória, registrou-se o tempo de extubação (definido como o momento de retorno do reflexo de deglutição) e os tempos para adoção do decúbito esternal e da posição quadrupedal.

Análise Estatística:

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SAS, versão 8.02. Para a análise dos efeitos dos tratamentos epidurais (solução salina ou dexmedetomidina) sobre os valores de CAM e sobre os parâmetros cardiorrespiratórios, hemogasométricos, de índice bispectral e de temperatura corpórea foi adotado um delineamento em parcelas subdivididas, considerando o tempo como parcela e os efeitos como subparcelas. Para avaliar o efeito do tempo, da dose e a interação tempo x dose foi realizado o teste F da análise de variância. Sendo a interação significativa ou não, foi realizado um teste de comparações múltiplas, análogo a Tukey, através da opção PDIFF do PROC GLM do SAS. Foram feitas as correlações entre os valores de BIS e EMG obtidos durante ambas as determinações de CAM para cada tratamento, ajustando-se um modelo de regressão linear simples em que a variável resposta e a variável explanatória foram consideradas como sendo os valores de BIS e EMG, respectivamente. Para a análise dos tempos de extubação, de adoção do decúbito esternal e de adoção da posição quadrupedal foi realizada a análise de variância seguida pelo teste de Tukey. Todos os testes foram realizados considerando o nível de significância de 5%.

6. Resultados

Efeitos da administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina sobre os valores de CAM do isoflurano em cães

Na tabela 2 e figura 3 estão expostos os valores médios de CAM do isoflurano determinados às 2 e 4,5 horas após a injeção epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina nas doses de 1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg (tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente).

Não houve diferença significativa entre os tempos reais de determinação da CAM nos diferentes tratamentos. Somente em 1 animal submetido ao tratamento DEX1.5 não foi possível concluir a mensuração da CAM dentro dos tempos pré-determinados ($2,0 \pm 0,5$ horas e $4,5 \pm 0,5$ horas após a injeção epidural), sendo que na repetição desse tratamento no mesmo animal a determinação da CAM foi concluída com sucesso.

A CAM observada no tratamento controle não se alterou ao longo do tempo ($1,57 \pm 0,23\%$ e $1,55 \pm 0,25\%$ às 2 e 4,5 horas, respectivamente). Após 2 horas da injeção epidural, todas as doses de dexmedetomidina epidural resultaram em valores médios de CAM significativamente menores que os obtidos no tratamento controle. Nesse período, a redução da CAM em relação ao tratamento controle foi de $13 \pm 10\%$, $29 \pm 5\%$ e $31 \pm 6\%$ nas doses de 1,5 - 3,0 e 6,0 µg/kg, respectivamente. Decorridas 4,5 horas da injeção epidural, somente as doses de 3,0 e 6,0 µg/kg de dexmedetomidina resultaram em reduções significativas da CAM (redução de $13 \pm 9\%$ e $22 \pm 7\%$ em relação ao tratamento controle, respectivamente); enquanto a redução da CAM observada com a dose de 1,5 µg/kg, nesse mesmo momento (redução de $7 \pm 11\%$ em relação ao tratamento controle), não foi significativa.

Comparando os efeitos da dexmedetomidina epidural às 2 horas, observou-se que as reduções da CAM proporcionadas pelas duas maiores doses foram similares entre si e significativamente superiores à redução da CAM

observada com a dose de 1,5 µg/kg. Às 4,5 horas, somente o valor médio de CAM no tratamento DEX6 foi significativamente menor que os valores observados nos demais tratamentos com dexmedetomidina. Enquanto o grau de redução da CAM proporcionado pela dose de 3,0 µg/kg se reduziu ao longo do tempo (redução da CAM às 4,5 horas menor que a redução da CAM às 2 horas), o grau de redução da CAM observado no tratamento DEX6 se manteve estável em ambos os tempos de determinação.

Tabela 2. Valores médios ($\pm$ desvio padrão) de concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano determinados após, aproximadamente, 2 e 4,5 horas da administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente). Os valores entre parêntesis denotam o tempo médio real ($\pm$ desvio padrão) em que a mensuração da CAM foi concluída

	Tratamentos			
	Controle	DEX1.5	DEX3	DEX6
CAM (%) 2 h	1,57 $\pm$ 0,23 ^A	1,35 $\pm$ 0,11 ^B	1,12 $\pm$ 0,18 ^C	1,08 $\pm$ 0,20 ^C
Tempo real	(2,15 $\pm$ 0,27)	(2,11 $\pm$ 0,27)	(1,97 $\pm$ 0,31)	(2,05 $\pm$ 0,24)
% de redução da CAM	Referência	13 $\pm$ 10	29 $\pm$ 5	31 $\pm$ 6
CAM (%) 4,5 h	1,55 $\pm$ 0,25 ^A	1,43 $\pm$ 0,23 ^{AB}	1,33 $\pm$ 0,16 ^{B*}	1,20 $\pm$ 0,20 ^C
Tempo real	(4,38 $\pm$ 0,25)	(4,39 $\pm$ 0,14)	(4,59 $\pm$ 0,32)	(4,38 $\pm$ 0,13)
% de redução da CAM	Referência	7 $\pm$ 11	13 $\pm$ 9	22 $\pm$ 7

Linhas: Valores seguidos por letras diferentes diferem significativamente entre si ($p < 0,05$).

Colunas: * Diferença significativa entre os valores de CAM dentro do mesmo tratamento ($p < 0,05$).

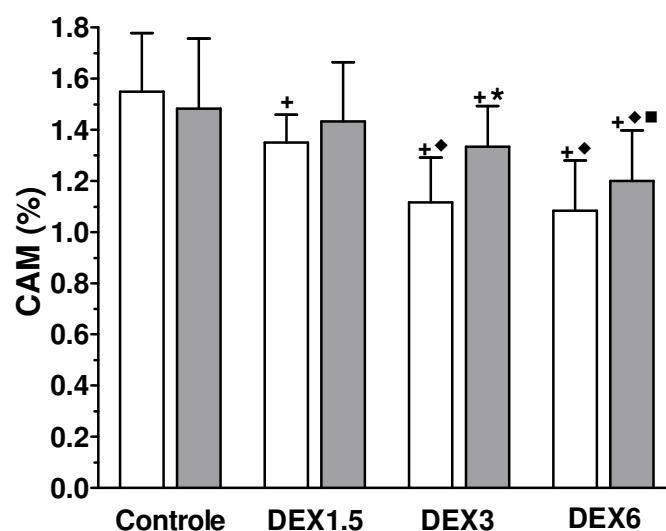


Figura 3. Efeito da solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3, DEX6, respectivamente) sobre os valores de CAM do isofluorano (média $\pm$ desvio padrão) observados após, aproximadamente, 2 e 4,5 horas (colunas brancas e cinza, respectivamente) de sua administração epidural. + Diferença significativa em relação ao tratamento controle dentro de um mesmo momento (2 ou 4,5 horas) ($p < 0,05$). ♦ Diferença significativa em relação ao tratamento DEX1.5 dentro de um mesmo momento ($p < 0,05$). ■ Diferença significativa em relação ao tratamento DEX3 dentro de um mesmo momento ($p < 0,05$). * Diferença significativa entre momentos para uma mesma dose ($p < 0,05$).

Efeitos da administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina sobre os parâmetros cardiovasculares durante as determinações de CAM do isoflurano em cães

Todas as doses de dexmedetomidina epidural resultaram em valores médios de FC significativamente menores que os valores médios observados no tratamento controle durante a primeira (2 horas) e segunda (4,5 horas) determinação da CAM. A comparação dos valores de FC observados em ambos os momentos de determinação da CAM para um mesmo tratamento revelou que somente no tratamento DEX3 os valores foram significativamente distintos (FC observada às 2 horas menor que a FC observada às 4,5 horas) (tabela 3 e figura 4).

Somente os animais do tratamento controle apresentaram valores médios de PAS, PAD e PAM significativamente distintos durante a primeira e a segunda determinação da CAM (pressão arterial observada às 2 horas menor que a pressão arterial observada às 4,5 horas). Quando comparado ao tratamento controle, as doses de 3,0 e 6,0 µg/kg de dexmedetomidina resultaram em valores médios de PAS e PAM significativamente maiores às 2 horas. Nesse mesmo momento, somente a dose de 6,0 µg/kg proporcionou aumento da PAD. Durante a mensuração da CAM às 4,5 horas, os valores médios de PAS, PAM e PAD proporcionados por todas as doses de dexmedetomidina epidural foram similares aos valores do tratamento controle (tabela 3 e figura 5).

Dois animais apresentaram hipotensão arterial (definida como PAM < 60 mm Hg – Haskins, 1996; Hall et al., 2001b) ao longo de todo o período de determinação das concentrações alveolares mínimas quando submetidos à administração epidural de dexmedetomidina na dose de 1,5 µg/kg (PAM de aproximadamente 50 mm Hg às 2 e 4,5 horas). Em um desses animais a PAM basal (antes da administração epidural) já se encontrava abaixo de 60 mm Hg (PAM = 50 mm Hg), enquanto que no outro animal também se observou hipotensão durante a determinação da CAM às 2 horas após a administração epidural de solução salina (PAM = 49 mm Hg). Nenhum animal tratado com dexmedetomidina epidural nas doses de 3,0 e 6,0 µg/kg apresentou hipotensão arterial e em nenhum dos 4 tratamentos foi observada hipertensão arterial (definida como PAM > 100 mm Hg – Haskins, 1996; Hall et al., 2001b) durante todo o período experimental.

Tabela 3. Valores médios ($\pm$ desvio padrão) das variáveis cardiovasculares observados durante as determinações de concentração alveolar mínima (CAM) do isofluorano em cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$, nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

		Tratamentos			
		Controle	DEX1.5	DEX3	DEX6
FC (bat/min)	CAM (2 h)	102 $\pm$ 8	74 $\pm$ 17†	60 $\pm$ 11†	60 $\pm$ 11†
	CAM (4,5 h)	99 $\pm$ 20	79 $\pm$ 19†	78 $\pm$ 10*†	64 $\pm$ 17†
PAS (mm Hg)	CAM (2 h)	104 $\pm$ 22	107 $\pm$ 24	123 $\pm$ 14†	125 $\pm$ 24†
	CAM (4,5 h)	123 $\pm$ 22*	109 $\pm$ 23	116 $\pm$ 13	125 $\pm$ 21
PAD (mm Hg)	CAM (2 h)	54 $\pm$ 10	54 $\pm$ 13	62 $\pm$ 10	65 $\pm$ 9†
	CAM (4,5 h)	61 $\pm$ 8	57 $\pm$ 16	59 $\pm$ 8	66 $\pm$ 7
PAM (mm Hg)	CAM (2 h)	65 $\pm$ 11	64 $\pm$ 13	76 $\pm$ 11†	79 $\pm$ 10†
	CAM (4,5 h)	77 $\pm$ 11*	69 $\pm$ 16	72 $\pm$ 9	80 $\pm$ 9

† Diferença significativa em relação ao tratamento controle, para um mesmo momento de determinação da CAM (2 ou 4,5 horas) ($p < 0,05$). * Diferença significativa entre momentos para um mesmo tratamento (4,5 versus 2 horas) ($p < 0,05$).

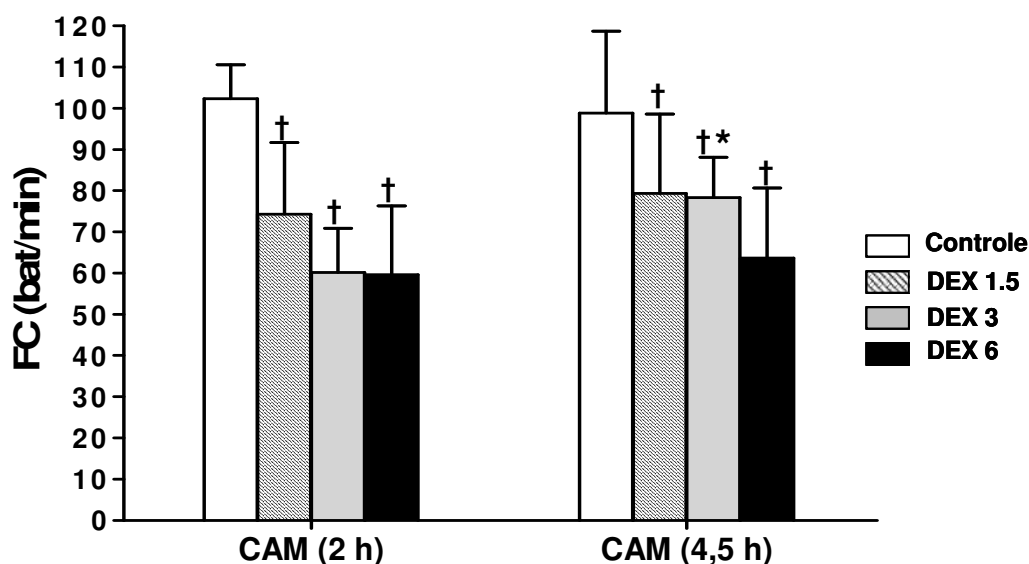


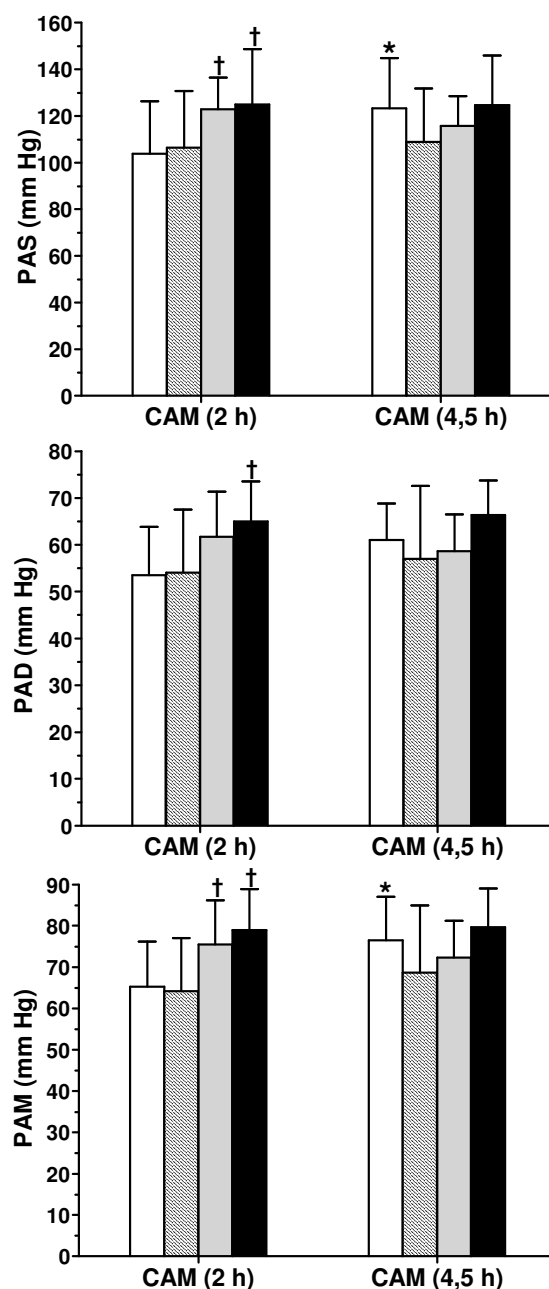
Figura 4. Efeito da solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3, DEX6, respectivamente) administradas pela via epidural sobre os valores de frequência cardíaca (média $\pm$ desvio padrão) durante as determinações da CAM do isofluorano (2 e 4,5 horas). * Diferença significativa em relação aos valores observados na CAM determinada às 2 horas para um mesmo tratamento ($p < 0,05$). † Diferença significativa em relação ao tratamento controle para um mesmo momento (2 ou 4,5 horas) ($p < 0,05$).

Figura 5. Efeito da solução salina (tratamento controle) e de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3, DEX6, respectivamente) administradas pela via epidural sobre os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média (média $\pm$ desvio padrão) durante as determinações da CAM do isofluorano (2 e 4,5 horas).

* Diferença significativa em relação aos valores observados na CAM determinada às 2 horas para um mesmo tratamento ($p < 0,05$).

† Diferença significativa em relação ao tratamento controle para um mesmo momento (2 ou 4,5 horas) ($p < 0,05$).

□ Controle
▨ DEX 1.5
▩ DEX 3
■ DEX 6



Dois, 5 e 6 animais dos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente, apresentaram bradicardia (definida como $FC < 60$ bat/min – Hall et al., 2001b) em algum momento da fase experimental (tabela 4). O início e término da bradicardia após a administração de dexmedetomidina epidural variou entre os animais independentemente da dose empregada. Nenhum animal do tratamento controle apresentou bradicardia.

Tabela 4. Incidência de bradicardia após a administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente) em 6 cães anestesiados com isoflurano

	Bradicardia* (nº de animais)	Início** (min)	Término** (min)
Controle	0	-	-
DEX1.5	2	60 15	Perdurou por toda a fase experimental 20
DEX3	5	10 15 60 96 78	Perdurou por toda a fase experimental 180 78 240 180
DEX6	6	2 5 5 60 60 120	Perdurou por toda a fase experimental Perdurou por toda a fase experimental 10 90 90 180

* Bradicardia = FC < 60 bat/min (Hall et al., 2001b). ** Tempo após a administração epidural de dexmedetomidina.

Nenhum animal do tratamento controle ou DEX1.5 apresentou alteração em ritmo cardíaco, enquanto que a bradicardia foi acompanhada por arritmia sinusal em 2 animais (2/6 – 33%) do tratamento DEX3 e 5 animais (5/6 – 83%) do tratamento DEX6. Bloqueio átrio-ventricular de 2º grau foi observado somente em 2 animais (2/6 – 33%) do tratamento DEX6.

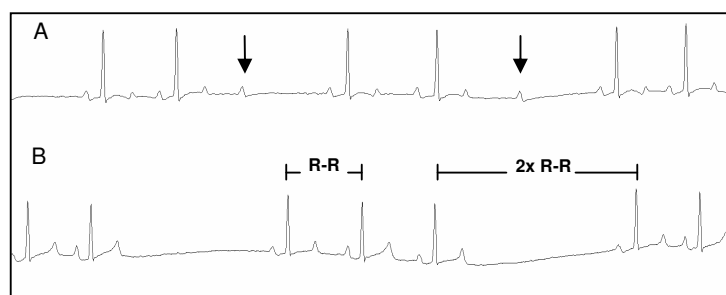


Figura 6. Representação gráfica do traçado eletrocardiográfico de 1 cão anestesiado com isoflurano e submetido à administração epidural de 6,0 µg/kg de dexmedetomidina. (A) Bloqueio átrio-ventricular de 2º grau (indicado pela seta); (B) Arritmia sinusal.

Efeitos da administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina sobre os valores de índice bispectral (BIS) e de eletromiografia (EMG) durante a determinação da CAM do isoflurano em cães

Os valores médios de BIS e EMG (média dos valores de BIS e EMG observados durante 1 minuto) foram registrados imediatamente antes e até 2 min após o início da estimulação nociceptiva em ambas as concentrações de isoflurano (ET_{ISO}) que originaram os valores de CAM. Durante toda a fase experimental, os valores de BIS foram registrados somente quando o SQI foi maior que 70. Associado a isso, em nenhum momento da fase experimental a taxa de supressão do eletroencefalograma (SR) foi superior a zero.

Independentemente da ET_{ISO} necessária para a deflagração ou para o bloqueio da resposta motora frente ao estímulo nociceptivo, os valores médios de BIS após a aplicação do estímulo nociceptivo foram similares entre si e significativamente maiores que os valores pré-estimulação, em ambos os momentos de determinação da CAM (2 ou 4,5 h) de todos os tratamentos epidurais (solução salina ou dexmedetomidina) (Tabela 5 e 6, Figura 7 e 8).

Apesar da similaridade entre os diferentes tratamentos quanto aos valores médios de BIS após a aplicação do estímulo nociceptivo, algumas doses de dexmedetomidina resultaram em valores médios de BIS pré-estimulação significativamente maiores que o valor médio de BIS observado no tratamento controle, em ambas as ET_{ISO} utilizadas no cálculo da CAM (ET_{ISO} que bloqueou ou permitiu a deflagração da resposta motora). Esta influência, contudo, não foi diretamente relacionada à dose ou ao tempo de administração da dexmedetomidina.

Tabela 5. Valores médios de índice bispectral (BIS) observados 1 minuto antes e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva, correspondentes às concentrações de isoflurano (ET_{ISO}) utilizadas no cálculo da primeira determinação da CAM (2 horas) em cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

	Valores de BIS			
	Resposta positiva		Resposta negativa	
	Antes do Estímulo	Após o estímulo	Antes do estímulo	Após o Estímulo
Controle	64 $\pm$ 5	76 $\pm$ 4*	63 $\pm$ 5	75 $\pm$ 3*
DEX1.5	69 $\pm$ 7†	76 $\pm$ 2*	65 $\pm$ 5	76 $\pm$ 2*
DEX3	72 $\pm$ 4†	77 $\pm$ 3*	70 $\pm$ 4†	75 $\pm$ 4*
DEX6	69 $\pm$ 4†	75 $\pm$ 3*	66 $\pm$ 6	74 $\pm$ 4*

Os valores estão expressos como média $\pm$ desvio padrão. * Diferença entre os valores de BIS antes e após a aplicação do estímulo nociceptivo dentro de um mesmo tratamento e para um mesmo tipo de resposta motora (positiva ou negativa) ($p < 0,05$). † Diferença em relação aos valores de BIS do tratamento controle no respectivo momento (antes ou depois) e para um mesmo tipo de resposta motora (positiva ou negativa) ($p < 0,05$).

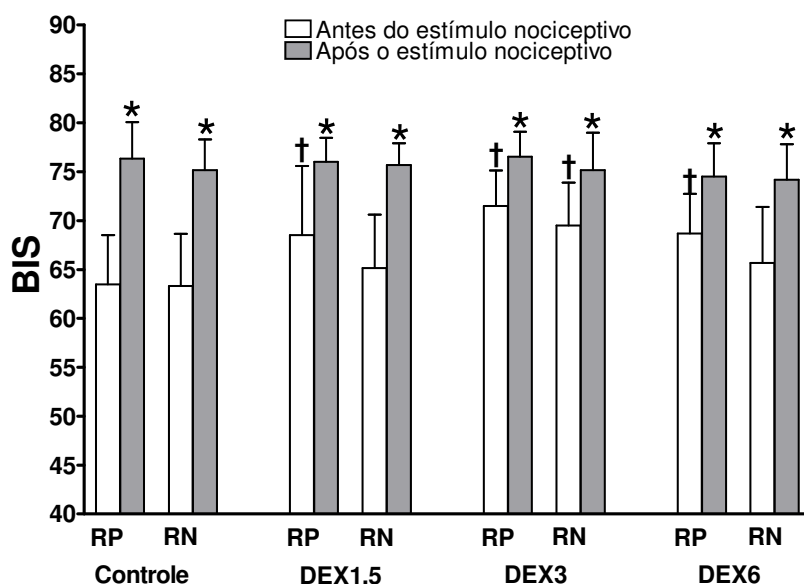


Figura 7. Efeito da solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3, DEX6, respectivamente) administradas pela via epidural sobre os valores médios de índice bispectral (BIS) observados no minuto anterior (colunas brancas) e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva (colunas cinzas), correspondentes às concentrações de isoflurano (ET_{ISO}) utilizadas no cálculo da primeira determinação da CAM (2 horas). Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão. RP= resposta positiva; RN= resposta negativa.

* Diferença entre os valores de BIS antes e após o estímulo nociceptivo dentro de um mesmo tratamento e para um mesmo tipo de resposta motora (positiva ou negativa) ($p < 0,05$). † Diferença em relação aos valores de BIS do tratamento controle no respectivo momento (antes ou depois) e para um mesmo tipo de resposta motora (positiva ou negativa) ($p < 0,05$).

Tabela 6. Valores médios de índice bispectral (BIS) observados 1 minuto antes e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva, correspondentes às concentrações de isoflurano (ET_{ISO}) utilizadas no cálculo da segunda determinação da CAM (4,5 horas) em cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

	Valores de BIS			
	Resposta positiva		Resposta negativa	
	Antes do Estímulo	Após o Estímulo	Antes do estímulo	Após o estímulo
Controle	67 $\pm$ 7	78 $\pm$ 7*	62 $\pm$ 2	74 $\pm$ 5*
DEX1.5	74 $\pm$ 5†	78 $\pm$ 3*	67 $\pm$ 5†	75 $\pm$ 4*
DEX3	71 $\pm$ 4	78 $\pm$ 3*	69 $\pm$ 3†	78 $\pm$ 2*
DEX6	71 $\pm$ 2	77 $\pm$ 4*	71 $\pm$ 5†	76 $\pm$ 2*

Os valores estão expressos como média $\pm$ desvio padrão. * Diferença entre os valores de BIS antes e após a aplicação do estímulo nociceptivo dentro de um mesmo tratamento e para um mesmo tipo de resposta motora (positiva ou negativa) ($p < 0,05$). † Diferença em relação aos valores de BIS do tratamento controle no respectivo momento (antes ou depois) e para um mesmo tipo de resposta motora (positiva ou negativa) ($p < 0,05$).

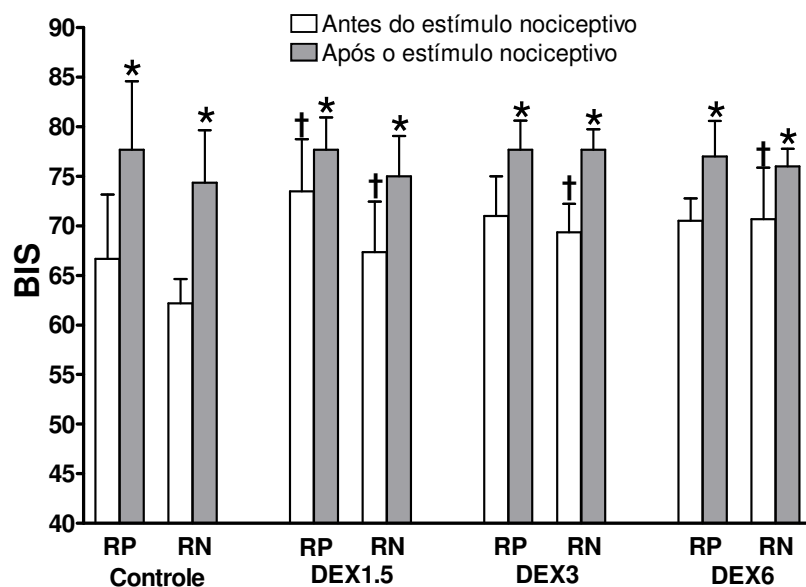


Figura 8. Efeito da solução salina (tratamento controle) e de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3, DEX6, respectivamente) administradas pela via epidural sobre os valores médios de índice bispectral (BIS) observados 1 minuto antes (colunas brancas) e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva (colunas cinzas), correspondentes às concentrações de isoflurano (ET_{ISO}) utilizadas no cálculo da segunda determinação da CAM (4,5 horas). Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão. RP= resposta positiva; RN= resposta negativa.

* Diferença entre os valores de BIS antes e após o estímulo nociceptivo dentro de um mesmo tratamento e para um mesmo tipo de resposta motora (positiva ou negativa) ($p < 0,05$). † Diferença em relação aos valores de BIS do tratamento controle no respectivo momento (antes ou depois) e para um mesmo tipo de resposta motora (positiva ou negativa) ($p < 0,05$).

Através dos diagramas de dispersão entre os valores de BIS e EMG foram observadas tendências lineares em todos os tratamentos. Os coeficientes de correlação entre os valores de BIS e EMG nos tratamentos controle, DEX1.5, DEX3 e DEX6 foram de 0,88, 0,77, 0,87, 0,76, respectivamente, durante a primeira determinação da CAM; e de 0,84, 0,59, 0,78 e 0,56, respectivamente, durante a segunda determinação da CAM. Todos os coeficientes de correlação foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$). Na figura 9 estão expostos os modelos de regressão linear simples ajustados de acordo com as variáveis BIS e EMG (variável resposta e variável explanatória, respectivamente), bem como seus respectivos coeficientes de determinação (R^2). A correlação entre os valores de BIS e EMG nos tratamentos com dexmedetomidina foram menos intensas que as observadas no tratamento controle e houve uma tendência dos coeficientes de correlação diminuírem ao longo do tempo. Contudo, independentemente do tratamento epidural e do tempo de determinação da CAM, a inclinação da reta de correlação foi positiva e significativamente maior que zero.

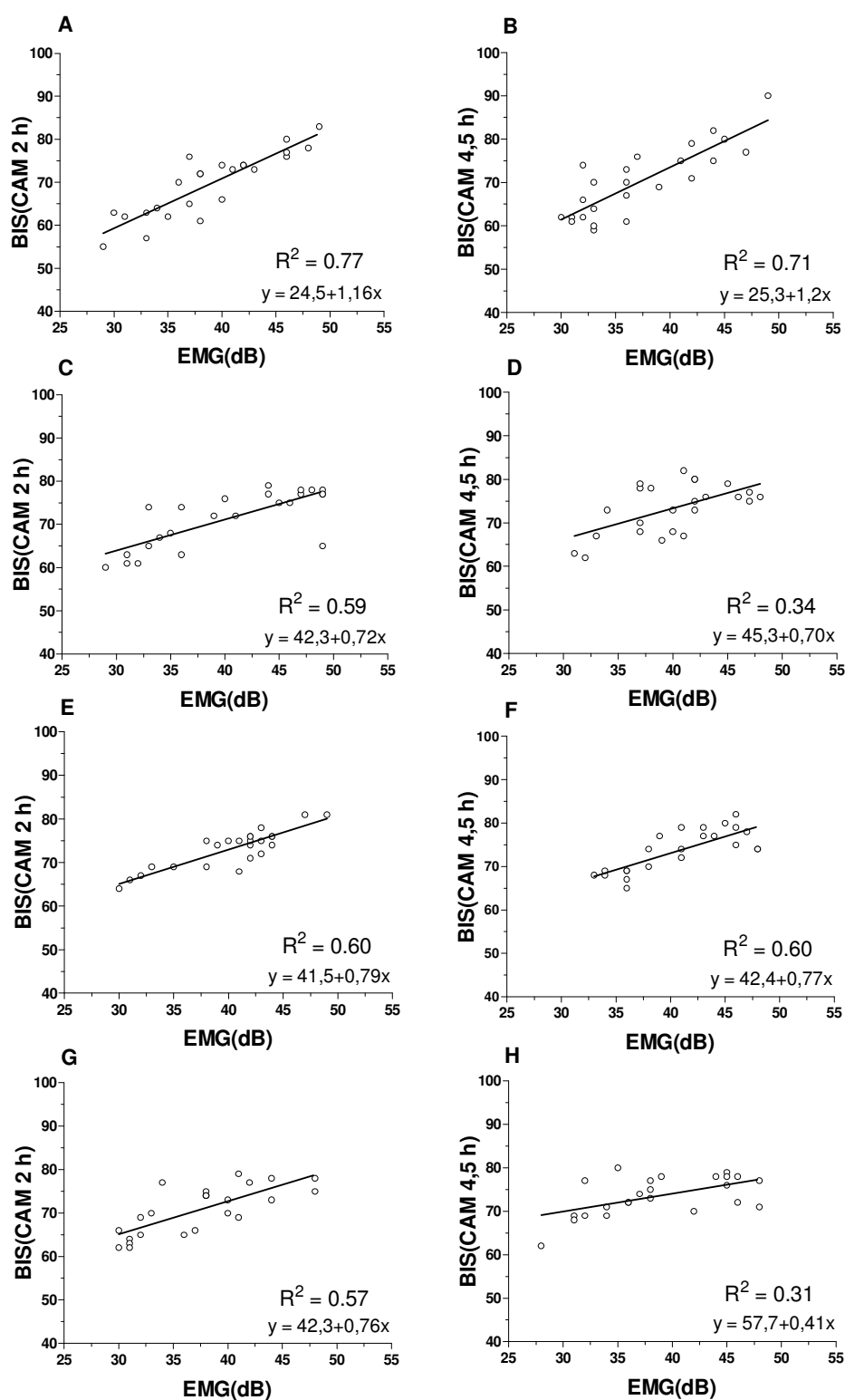


Figura 9. Diagramas de dispersão entre os valores de BIS e EMG durante a primeira (2 horas) e segunda (4,5 horas) determinação da CAM após a administração epidural de solução salina (A e B = tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (C e D = DEX1.5, E e F = DEX3, G e H = DEX6). A equação da reta se encontra descrita em cada gráfico. R^2 = coeficiente de determinação.

Valores hemogasométricos e de temperatura corpórea observados durante as determinações de CAM do isoflurano em cães submetidos à administração epidural de solução salina ou de 3 doses de dexmedetomidina

Não foram observadas diferenças entre os tratamentos com relação aos valores de potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) e temperatura corpórea (T). Apesar de terem sido observadas diferenças estatisticamente significativas nos valores de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) e de íon bicarbonato (HCO₃⁻) dos animais tratados com dexmedetomidina nas doses de 3,0 e 6,0 µg/kg, os valores médios permaneceram dentro dos limites considerados fisiológicos (PaCO₂ entre 34 e 40 mm Hg e HCO₃⁻ entre 20 e 24 mmol/L) (tabela 7).

Tabela 7. Valores hemogasométricos e de temperatura corpórea observados durante as determinações de concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano em cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg, nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

		Tratamentos			
		Controle	DEX1.5	DEX3	DEX6
pH	CAM (2 h)	7,393 ± 0,021	7,398 ± 0,016	7,404 ± 0,018	7,397 ± 0,033
	CAM (4,5 h)	7,403 ± 0,027	7,415 ± 0,026	7,392 ± 0,046	7,413 ± 0,023
PaCO ₂ (mm Hg)	CAM (2 h)	39,6 ± 1,1	37,4 ± 5,3	37,8 ± 3,8	36,1 ± 3,8†
	CAM (4,5 h)	38,3 ± 2,8	35,8 ± 6,2	34,6 ± 3,0†	33,9 ± 3,7†
PaO ₂ (mm Hg)	CAM (2 h)	506,6 ± 25,1	512,7 ± 63,6	498,8 ± 40,5	506,3 ± 34,0
	CAM (4,5 h)	514,2 ± 40,3	501,7 ± 49,8	498,7 ± 48,8	482,7 ± 33,9
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	CAM (2 h)	23,5 ± 1,4	22,3 ± 2,8	22,9 ± 2,7	21,7 ± 3,4
	CAM (4,5 h)	23,1 ± 1,4	22,0 ± 2,9	20,4 ± 1,8*†	21,0 ± 3,1
T (°C)	CAM (2 h)	37,9 ± 0,2	38,0 ± 0,2	37,9 ± 0,3	37,9 ± 0,1
	CAM (4,5 h)	38,1 ± 0,1	38,1 ± 0,2	38,2 ± 0,3	38,3 ± 0,3

Valores expressos como média ± desvio padrão. † Diferença significativa em relação ao tratamento controle, durante o mesmo momento de determinação da CAM (2 ou 4,5 horas). * Diferença significativa dentro do mesmo tratamento.

Efeitos da administração epidural de solução salina e de 3 doses de dexmedetomidina durante a fase de recuperação anestésica

Após o término da anestesia inalatória, o tempo de extubação e os tempos de aquisição do decúbito esternal e da posição quadrupedal foram semelhantes em todos os tratamentos (tabela 8).

Tabela 8. Tempo para extubação, tempo para aquisição de decúbito esternal e tempo para aquisição de posição quadrupedal após o término da anestesia inalatória com isoflurano em cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

	Controle	DEX1.5	DEX3	DEX6
Extubação (min)	4 ± 1	5 ± 1	5 ± 3	6 ± 3
Decúbito esternal (min)	5 ± 1	5 ± 1	7 ± 4	7 ± 4
Posição quadrupedal (min)	12 ± 8	10 ± 4	11 ± 6	13 ± 7

Três animais que receberam dexmedetomidina epidural na dose de 6,0 µg/kg apresentaram êmese durante o período de recuperação. Um desses animais também apresentou êmese com a dose 1,5 µg/kg. Nenhum animal dos tratamentos controle e DEX3 apresentou êmese no período pós-anestésico (tabela 9).

Tabela 9. Incidência de êmese após o término da anestesia inalatória com isoflurano em cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de 3 doses de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Tratamento	Êmese (nº de animais)	Tempo após término da anestesia* (min)
Controle	0	-
DEX1.5	1	26
DEX3	0	-
DEX6	3	17 12 13

* considerado como término da anestesia o momento em que a concentração do anestésico inalatório foi zerada no dial do vaporizador.

7. Discussão

Apesar da movimentação do paciente frente à estimulação nociceptiva não ser o único critério para a avaliação do plano anestésico-cirúrgico (March & Muir, 2005), o conceito tradicional de CAM (baseado na resposta motora) foi adotado no presente estudo por possibilitar uma análise comparativa dos resultados obtidos com os inúmeros relatos avaliando a influência de outros fármacos sobre a CAM do isoflurano (CAM_{ISO}) (Webb & O'brien, 1988; Ewing et al., 1993; Muir et al., 2003; Soares et al., 2004; Valverde et al., 2004; Machado et al., 2006; Pascoe et al., 2006).

A determinação da CAM com base nas alterações autonômicas (CAM_{BAR}) frente ao estímulo nociceptivo emprega os mesmos indicadores de profundidade anestésica utilizados na anestesia clínica (alterações nas frequências cardíaca e respiratória e pressão arterial). Dessa forma, a CAM_{BAR} poderia ser um parâmetro mais adequado para aplicação clínica que a CAM baseada na resposta motora (Roizen et al., 1981; Schmeling et al., 1999; March & Muir, 2003a). No entanto, tais respostas autonômicas, assim como a resposta motora, também podem ser primariamente de origem subcortical (Zbinden et al., 1994b; Stanski & Shafer, 2005), não indicando percepção consciente do estímulo nociceptivo. Outro fator que influenciou a adoção do conceito tradicional CAM (CAM_{MOT}) ao invés da CAM_{BAR} é o fato de que os agonistas α_2 -adrenérgicos podem interferir marcadamente com o sistema nervoso autônomo (Schmeling et al., 1991; Flacke et al., 1993), mesmo em doses não sedativas e não analgésicas, mascarando esses indicadores de profundidade anestésica.

Segundo Eger (1974), para a maioria das espécies animais, a CAM deve variar em menos de 20%, enquanto que num mesmo animal esta variação deve ser menor que 10%. Entretanto, analisando os valores de CAM relatados na literatura para um mesmo anestésico inalatório, diferenças substanciais nos valores de CAM podem ser encontradas entre os animais de uma mesma espécie. Na espécie canina, os valores de CAM_{ISO} variam de 1,18% a 1,8% (Steffey & Howland, 1977; Ko et al., 2000; Soares et al., 2004; Troncy et al., 1996; Ewing et al., 1993; Hellyer

et al., 2001; Machado et al., 2006). Essa variabilidade em mais de 20% pode estar relacionada às diferenças na metodologia empregada (Valverde et al., 2003). Associado a isso, fatores como temperatura corpórea, ritmo cardíaco, hipercapnia, entre outros, também podem contribuir para esta variação (Quasha et al., 1980).

Numa tentativa de minimizar a variabilidade nos valores de CAM por fatores intrínsecos, somente animais considerados hígidos com base em exames clínicos e laboratoriais foram incluídos no estudo. A temperatura corpórea dos animais foi mantida constante ($38,0 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$) por meio de um colchão termo-elétrico e um cobertor de ar aquecido, enquanto a PaCO_2 foi mantida dentro de valores fisiológicos (37 ± 4 mm Hg) através da instituição de ventilação mecânica. O horário dos experimentos pouco variou, iniciando às 9:02 h (± 57 min) e terminando às 14:37 h (± 52 min).

No presente estudo, a CAM_{ISO} após a administração de solução salina epidural foi de $1,57 \pm 0,23\%$ às 2 horas e $1,55 \pm 0,25\%$ às 4,5 horas. De acordo com o estudo prévio realizado por Soares et al. (2004), o valor médio de CAM_{ISO} obtido após a administração de solução salina pela via epidural foi idêntico ao valor médio de CAM_{ISO} quando os mesmos animais, uma semana antes, não foram submetidos a qualquer tratamento epidural ($1,29 \pm 0,04\%$). Corroborando com o estudo clássico de Eger et al. (1965), onde a CAM do halotano não variou ao longo de 500 minutos, a CAM_{ISO} após a administração epidural de solução salina permaneceu constante durante ambos os momentos de determinação (2 e 4,5 horas).

Ainda com relação à questão metodológica, a CAM deve ser determinada respeitando três pré-requisitos: estímulo nociceptivo supramáximo, concentração de agente inalatório estável e resposta motora bem definida (Quasha et al., 1980).

Segundo Eger et al. (1965) e Valverde et al. (2003) a CAM para um mesmo agente anestésico foi similar quando diferentes estímulos nociceptivos supramáximos foram empregados. Isto leva a supor que, a partir do momento em que se padroniza a estimulação nociceptiva supramáxima, a caracterização da resposta motora frente ao estímulo se torna a principal responsável pela variabilidade nos valores de CAM. Este atual estudo é um exemplo dessa hipótese. Os valores de CAM_{ISO} obtidos no atual estudo, mesmo estando dentro do limite

estipulado por Eger et al. (1965), foram ligeiramente superiores aos encontrados pelos mesmos pesquisadores que validaram o padrão de estimulação empregado ($CAM_{ISO} = 1,35 \pm 0,04\%$ e $1,34 \pm 0,11\%$) (Valverde et al., 2003; Valverde et al., 2004).

O segundo pré-requisito necessário para estudos com CAM (ET_{ISO} estável) também foi respeitado. A ET_{ISO} foi monitorada através de um analisador de gases calibrado com gás padrão antes do início de cada experimento. O intervalo de 15 minutos para o equilíbrio da concentração de isoflurano no gás alveolar, sangue arterial e SNC foi rigorosamente aguardado antes da aplicação do estímulo nociceptivo.

Com relação ao terceiro pré-requisito (resposta motora bem definida), há pouca informação sobre o tipo de movimento que ocorre após a estimulação nociceptiva supramáxima ou como o movimento é afetado pelos anestésicos voláteis (Antognini et al., 1999b). A maioria dos estudos encontrados na literatura se baseia na descrição padrão de Eger et al. (1965) (Steffey & Howland, 1978; Bloor & Flacke, 1982; Valverde et al., 1989; Valverde et al., 2003) para classificar a resposta motora frente à estimulação nociceptiva. Apesar da classificação proposta por Eger et al. (1965) ser aparentemente bem descritiva, em estudo piloto esta se mostrou de difícil aplicação frente à diversidade de movimentos observados. A partir da descrição mais detalhada apresentada por Ewing et al. (1993) e dos resultados do estudo piloto, foi desenvolvida uma tabela de critérios para a classificação da resposta motora (tabela 1). Para que a subjetividade da resposta motora não interferisse nos resultados, além do emprego de critérios de classificação de resposta motora bem definidos, o protocolo epidural foi aleatoriamente selecionado e o profissional responsável pela classificação da resposta motora foi cego ao tratamento.

De acordo com os resultados deste estudo, demonstrou-se que a dexmedetomidina quando administrada em doses relativamente baixas pela via epidural reduz a CAM_{ISO} de forma dose e tempo-dependente. Enquanto as doses de 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina administrada pela via epidural proporcionaram reduções clinicamente relevantes ($> 20\%$ de redução) da CAM_{ISO} por 2 e 4,5 horas,

respectivamente, a dose de 1,5 µg/kg se mostrou insuficiente para atender este critério clínico.

O efeito redutor da CAM_{ISO} promovido pela dexmedetomidina epidural foi determinado mediante a aplicação de estímulo nociceptivo em membro pélvico. Sabbe et al. (1994) observaram que o efeito analgésico da dexmedetomidina epidural em cães (dose aproximada de 3,3 µg/kg) foi segmentar, ou seja, restrito aos membros pélvicos. Dessa forma, a aplicação do estímulo doloroso nos membros torácicos poderia resultar em grau de redução da CAM_{ISO} inferior ao obtido no presente estudo.

A relação entre a dose de agonistas α_2 -adrenérgicos administrados pela via epidural e seu efeito sobre a CAM_{ISO} foi demonstrada por Soares et al. (2004). Após cerca de 2 horas da administração epidural de 0,1- 0,2 e 0,4 mg/kg de xilazina, um fármaco 10 vezes menos seletivo para receptores α_2 que a dexmedetomidina, a CAM_{ISO} foi reduzida em 8%, 22% e 33%, respectivamente (Soares et al., 2004). Reduções similares à dose de 0,4 mg/kg de xilazina foram observadas com as doses de 3,0 e 6,0 µg/kg de dexmedetomidina no presente estudo. Contudo, Soares et al. (2004) não avaliaram o grau de redução da CAM_{ISO} proporcionado pela xilazina epidural ao longo do tempo, impossibilitando uma análise comparativa mais completa.

Os principais objetivos da administração de agentes analgésicos pela via epidural são aumentar a duração e a intensidade de seu efeito antinociceptivo e minimizar seus efeitos hemodinâmicos adversos através do emprego de doses reduzidas (Valverde et al., 1989, Wetmore & Glowaski, 2000). O efeito analgésico espinhal dos agonistas α_2 tem sido atribuído à ativação de receptores α_2 localizados da medula espinhal (Sullivan et al., 1987, Sullivan et al., 1992; Hämäläinen & Pertovaara, 1995; Goodchild et al., 1996; Buerkle & Yaksh, 1998), mais especificamente nas lâminas superficiais do corno dorsal (Sullivan et al., 1987). Além do mecanismo espinhal direto, a atuação dos agonistas α_2 nas terminações nociceptivas aferentes primárias, reduzindo a liberação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios (glutamato, substância P e outros neuropeptídeos) também pode estar envolvida no efeito antinociceptivo espinhal dos agonistas α_2 (Kuraishi et al., 1985; Takano et al., 1993; Li & Eisenach, 2001). Em estudos

avaliando o efeito antinociceptivo da dexmedetomidina em cães, observou-se que a analgesia proporcionada pela administração epidural (aproximadamente 3,3 µg/kg) foi significativamente mais prolongada (240 minutos) que a duração da analgesia proporcionada pela administração de dose 3 vezes maior pela via intravenosa (90 minutos) (Sabbe et al., 1994). Com base nessas observações, pode-se considerar que o efeito analgésico prolongado da dexmedetomidina epidural tenha contribuído para a redução da CAM_{ISO} observada no presente estudo.

Por outro lado, não é possível afirmar que o efeito redutor da CAM_{ISO} promovido pela dexmedetomidina epidural está exclusivamente relacionado a seu efeito analgésico espinhal. Devido a sua alta lipossolubilidade, a dexmedetomidina administrada pela via epidural pode ser rapidamente absorvida para a circulação, resultando em efeitos sistêmicos como sedação (Sabbe et al., 1994). O mecanismo central responsável pela ação sedativa/hipnótica dos agonistas α_2 também tem sido relacionado a seu efeito redutor no requerimento de anestésicos. A atuação em receptores α_2 pré-sinápticos centrais, a qual resulta em inibição da liberação de norepinefrina, justifica em parte o efeito redutor da CAM, uma vez que a redução do tônus noradrenérgico central resultou em 30% de redução da CAM dos anestésicos voláteis (Miller et al., 1968). A atuação em receptores α_2 pós-sinápticos centrais, com conseqüente hiperpolarização da célula neuronal por aumento da condutância do íon potássio (Aghajanian & Vandermaeken, 1982), é outro mecanismo que pode estar envolvido na redução da CAM promovida pelos agonistas α_2 (Segal et al., 1988). Diante da possível atuação central da dexmedetomidina epidural, a importância do efeito analgésico espinhal na redução do requerimento de anestésico inalatório poderia ser determinada mediante a mensuração da CAM após a administração intravenosa de dexmedetomidina, em doses que resultassem em concentrações plasmáticas similares às observadas após sua administração epidural. Contudo, no presente estudo, a concentração plasmática de dexmedetomidina não foi mensurada.

O efeito potencializador da dexmedetomidina sobre os agentes voláteis ocorre de forma dose-dependente (Vickery et al., 1988; Pascoe et al., 2006). Apesar de doses elevadas de dexmedetomidina proporcionarem redução marcante da CAM, a depressão cardiovascular causada por esse agonista α_2 pode anular a melhora da função cardiovascular que se esperaria obter com a redução no

requerimento de agentes inalatórios para a manutenção da anestesia (Bloor et al., 1992). Bloor et al. (1992) observaram que a CAM_{ISO} foi reduzida em aproximadamente 90% após 30 minutos da administração intravenosa de uma dose relativamente elevada de dexmedetomidina (20 $\mu\text{g/kg}$). No entanto, essa dose resultou em depressão cardiovascular significativa, caracterizada por bradicardia persistente, redução do débito cardíaco em até 75% e aumento prolongado da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial (Bloor et al., 1992).

A administração de anticolinérgicos, como a atropina e o glicopirrolato, em associação aos agonistas α_2 , apesar de antagonizar a bradicardia, resulta em melhora pouco significativa do débito cardíaco e agravamento da hipertensão arterial (Klide et al., 1975; Bloor et al., 1992; Sinclair et al., 2002). Tais achados demonstram que a bradicardia contribui apenas em parte para a redução do débito cardíaco causada pelos agonistas α_2 . Estudos sugerem que o fator mais importante implicado na redução do débito cardíaco após o uso de dexmedetomidina é a elevação da pós-carga associada ao aumento da resistência vascular sistêmica (Bloor et al., 1992; Pagel et al., 1998).

No presente estudo, a FC diminuiu independentemente da dose de dexmedetomidina administrada e permaneceu abaixo dos valores observados no tratamento controle durante as 4,5 horas experimentais. No entanto, as alterações na pressão arterial não foram clinicamente relevantes. Enquanto que episódios hipertensivos (definidos como $PAM > 100$ mm Hg - Haskins, 1996; Hall et al., 2001b) não foram observados em nenhum tratamento, somente 2 animais que haviam recebido 1,5 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina epidural apresentaram hipotensão ($PAM = 50$ mm Hg). Por outro lado, durante os momentos de determinação da CAM, as duas maiores doses de dexmedetomidina foram associadas a valores de pressão arterial significativamente mais elevados que os valores observados no tratamento controle (15 a 22% de aumento na PAM às 2 horas). Nesse momento, a melhora na pressão arterial pode ter sido atribuída à redução no requerimento de isoflurano. Outra possível explicação seria a elevação da resistência vascular sistêmica em consequência à estimulação de receptores α_2 pós-sinápticos localizados na vasculatura periférica (Bloor et al., 1992; Pagel et al., 1998). Estudos adicionais são recomendados para se determinar os efeitos hemodinâmicos da dexmedetomidina epidural.

Estudos recentes têm se empenhado em validar as alterações do nível de hipnose indicadas pelo BIS como critério de determinação da CAM em felinos (March & Muir, 2003a) e em cães (Campagnol et al., 2006). A CAM baseada no BIS (CAM_{BIS}) é calculada como a média aritmética entre a concentração mínima de anestésico que previne uma elevação do BIS acima de um limiar pré-estabelecido (resposta negativa) e a concentração máxima de anestésico que permite a elevação do BIS a valores acima desse limiar (resposta positiva) (March & Muir, 2003a, Campagnol et al., 2006).

No presente estudo, o índice bispectral não foi empregado na determinação da CAM, mas foi monitorado antes e após a estimulação nociceptiva em todas as concentrações de isoflurano testadas para o cálculo da CAM baseada na resposta motora. Poder-se-ia hipotetizar que a dexmedetomidina epidural, através da sua ação analgésica espinhal, inibiria ou minimizaria a ativação cortical (elevação do BIS) causada pelo estímulo nociceptivo em plano superficial de anestesia. A partir dos resultados obtidos, observou-se que, independentemente da presença de dexmedetomidina, os valores de BIS de animais anestesiados com as concentrações expiradas de isoflurano utilizadas no cálculo da CAM aumentaram significativamente após a aplicação da estimulação nociceptiva. Contudo, não se pode afirmar que as doses de dexmedetomidina empregadas foram incapazes de impedir a ativação cortical (elevação do BIS) em decorrência da estimulação nociceptiva, pois o aumento da atividade eletromiográfica apresentou correlação significativa com o aumento nos valores de BIS.

O BIS é um algoritmo resultante de 3 variáveis derivadas do EEG, entre as quais a atividade eletromiográfica não está incluída (Dahaba et al., 2004). No homem, os sinais eletroencefalográficos e eletromiográficos se caracterizam tipicamente por ondas de frequência de 0,5 a 30 Hz e 30 a 300 Hz, respectivamente (Johansen & Sebel, 2000). Devido à possibilidade de sobreposição do espectro de frequência da atividade eletroencefalográfica e eletromiográfica na faixa entre 30 a 50 Hz (Johansen & Sebel, 2000; Greif et al., 2002) e devido ao fato do monitor bispectral possuir um filtro apenas para frequências acima de 70 Hz, os artefatos produzidos pelo aumento da atividade mioelétrica podem não ser completamente removidos, contaminando o cálculo do BIS (Johansen & Sebel, 2000). Há evidências de que a atividade eletromiográfica pode artificialmente elevar os valores de BIS,

principalmente em pacientes conscientes ou mantidos em plano superficial de anestesia, onde a força espectral da atividade eletroencefalográfica se encontra na faixa de frequência da atividade eletromiográfica (Messner et al., 2003; Greif et al., 2002). A ausência de atividade mioelétrica induzida por bloqueadores neuromusculares incorre em decréscimo acentuado no valor de BIS em indivíduos conscientes ou levemente sedados, corroborando com a hipótese que a contaminação do sinal do BIS pela atividade eletromiográfica é relevante quando o nível de atividade cortical é elevado (Greif et al., 2002; Messner et al., 2003; Vivien et al., 2003; Liu et al., 2005). Por outro lado, a contaminação do BIS pela atividade eletromiográfica em pacientes profundamente sedados ou anestesiados (inconscientes) não parece ser de relevância clínica, uma vez que o uso de bloqueadores neuromusculares nessas circunstâncias não resultou em alterações significativas nos valores de BIS (Greif et al., 2002; Vivien et al., 2003, Dahaba et al., 2004; Vasella et al., 2005). Nas condições do presente estudo, os animais estiveram anestesiados em plano superficial (valores de ET_{ISO} que deram origem à CAM) durante a mensuração do BIS. Portanto, não se pode descartar a possível influência da atividade eletromiográfica sobre os valores de BIS observados.

Assim como há poucos estudos avaliando os efeitos de fármacos hipnóticos/sedativos e analgésicos sobre os valores de BIS em cães, não há também sensores de BIS específicos para essa espécie. Para a captação do sinal eletroencefalográfico durante a monitoração com o BIS nos animais, são empregados eletrodos do tipo-agulha (Greene et al., 2002b; Greene et al., 2003; March & Muir, 2003a, b; Muir et al., 2003) ou são feitas adaptações com sensores padrões desenvolvidos para o uso no homem (Carrasco-Jiménez et al., 2004). No presente estudo, foi utilizado o sensor padrão de BIS (sensor de BIS “Quatro”) posicionado na região encefálica dos animais em uma configuração frontal-occipital. No apêndice III estão expostos os resultados obtidos em um estudo complementar, onde 3 tipos de posicionamento do sensor (frontal-occipital, bifrontal e frontal-temporal) foram analisados. Nesse estudo, o posicionamento frontal-occipital foi associado a valores de SQI abaixo de 50 em 33% dos animais mantidos em plano profundo de anestesia ($ET_{ISO} = 3,0\%$). No entanto, este posicionamento apresentou performance equiparável aos demais posicionamentos em concentrações inferiores do agente inalatório ($ET_{ISO} = 1,5$ e $2,3\%$). Acredita-se que o tipo de posicionamento

de sensor selecionado no presente estudo não tenha influenciado significativamente nos valores de BIS, pois os valores de SQI se mantiveram acima de 70 durante todo o experimento.

A despeito da similaridade entre os tempos de extubação e de adoção da posição quadrupedal nos tratamentos em que a dexmedetomidina esteve presente e no tratamento controle, indícios da persistência de um possível efeito central ao término da anestesia podem ser comprovados pela ocorrência de êmese, principalmente após a dose mais elevada de dexmedetomidina. A êmese é um efeito adverso que tem sido relatada após o emprego de agonistas α_2 por via parenteral em cães (Hikasa et al., 1986; Hikasa et al., 1992), bem como após a administração epidural em gatos (Duke et al., 1994). O mecanismo de desencadeamento da êmese está aparentemente relacionado à ativação de receptores α_2 -adrenérgicos presentes na área postrema da zona quimiorreceptora do gatilho (Colby et al., 1981). A incidência desse efeito em cães pode ultrapassar a 80% após a administração intramuscular dos agonistas α_2 xilazina ou clonidina (Hikasa et al., 1986; Hikasa et al., 1992). Em gatos, a medetomidina epidural (10 $\mu\text{g/kg}$) também ocasionou êmese em 80% dos animais aos 6 minutos após sua administração (Duke et al., 1994). Esse efeito foi relacionado à absorção sistêmica ou à difusão rostral do fármaco através do fluido cérebro-espinhal (Duke et al., 1994).

8. Conclusões:

A dexmedetomidina epidural reduz a CAM_{ISO} de forma dose e tempo-dependente.

A potencialização do isoflurano proporcionada pela dose epidural de 1,5 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina é de pouco significado clínico ($< 20\%$) e de duração relativamente curta ($< 4,5$ horas).

As doses epidurais de 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina são similarmente efetivas na potencialização do isoflurano numa fase inicial (2 horas após injeção epidural). Contudo, somente a dose de 6,0 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina sustentou o efeito potencializador por um período mais prolongado (por até 4,5 horas).

Não foi possível minimizar o efeito cronotrópico negativo da dexmedetomidina através de seu emprego em doses reduzidas pela via epidural. Por outro lado, a redução no requerimento de isoflurano observada após 2 horas da injeção epidural de dexmedetomidina nas doses de 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ foi associada à otimização da pressão arterial.

Em plano superficial de anestesia, o aumento dos valores de BIS após a estimulação nociceptiva pode ser interpretado como indicativo de redução do nível de hipnose (ativação cortical). No entanto, essa conclusão pode ser limitada pelo fato de que, concomitantemente ao aumento do BIS, houve um aumento da atividade eletromiográfica.

Referências Bibliográficas

Aantaa R, Jaakola, ML, Kallio A, Kanto J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* 1997; 86: 1055-60.

Aghajanian GK, Vandermaeken CP. Alpha2-adrenoceptor mediated hyperpolarization of locus coeruleus neurons: intracellular studies in vivo. *Science* 1982; 215: 1394-6.

Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.

Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effects of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamic and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997-1002.

Aley KO, Levine JD. Multiple receptors involved in peripheral α_2 , μ , and A_1 antinociception, tolerance, and withdrawal. *J Neurosci* 1997; 17: 735-44.

Alibhai HI, Clark KW, Lee YH, Thompson J. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Vet Rec* 1996; 138: 11-13.

Alvaides RK, Teixeira Neto FJ, Steagall PVM, Campagnol D, Ferreira TH. Efeitos da acepromazina e atropina sobre as alterações cardiorespiratórias da dexmedetomidina: estudo preliminar no cão. *Anais do V Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais*; 2005; São Paulo. p. 80.

Ambrisko TD, Hikasa Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle-dogs. *Can J Vet Res* 2002; 66: 42-9.

Anden NE, Corrodi H, Fuxe K, Hokfelt B, Hokfelt T, Rydin C. Evidence for a central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. *Life Sci* 1970; 9: 513-23.

Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993; 79: 1244-9.

Antognini JF, Carstens E, Buzin V. Isoflurane depresses motoneuron excitability by direct spinal action: na F-wave study. *Anesth Analg* 1999a; 88:681-5.

Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Quantitative and qualitative effects of isoflurane on movement occurring after noxious stimulation. *Anesthesiology* 1999b; 91: 1064-71.

Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. *Vet Res Commun* 2000; 24: 361-70

Asano T, Dohi S, Ohta S, Shimonaka H, Iida H. Antinociception by epidural and systemic $\alpha(2)$ -adrenoceptor agonist and their binding affinity in rat spinal cord and brain. *Anesth Analg* 2000; 90: 400-7.

Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuation in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* 1981; 1: 876-86.

Autran de Moraes HS, Muir WW. The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs. *Vet Surg* 1995; 24: 356-64.

Beier SL. Avaliação bispectral e nociceptiva na associação da dexmedetomidina em cães, pré-tratados ou não pela atropina, e tratados ou não pela buprenorfina. [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2003.

Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72: 659-62.

Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1992; 77: 541-5.

Bloor BC, Flacke WE. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982; 61: 741-5.

Bloor BC, Frankland M, Alper G, Raybould D, Weitz J, Shurtliff M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 690-7.

Boyajian CL, Loughlin SE, Leslie FM. Anatomical evidence for alpha-2 adrenoceptor heterogeneity: Differential autoradiographic distribution of [³H] rauwolscine and [³H] idazoxan in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 1079-91.

Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000; 92: 1485-7.

Buerkle H, Yaksh TL. Pharmacological evidence for different alpha₂-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth* 1998; 81: 208-15.

Bylund DB. Heterogeneity of α_2 adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 835-43.

Campagnol D, Monteiro ER, Luna SPL, Lopes MD, Prestes NC. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da clonidina e do tramadol, associados a lidocaína, em anestesia epidural de cães. *R Bras Cienc Vet* 2002; 9 (supl): 286-8.

Campagnol D, Monterio, ER, Luna, SPL, Caporalli EH. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da clonidina, xilazina, butorfanol, buprenorfina e do tramadol, associados a lidocaína, na anestesia epidural de cães. *Braz J Vet Res Anim Sci* 2004; 41 (supl): 41-42.

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

Carrasco-Jiménez MS, Cancho MFM, Lima JR, Crisóstomo V, Usón-Gargallo J, Ezquerro LJ. Relationships between a proprietary index, bispectral index, and hemodynamic variables as a means for evaluating depth of anesthesia in dogs anesthetized with sevoflurane. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1128-35.

Cheung YD, Barnett DB, Nahorski SR. ³H-rauwolscine and ³H-yoimbine binding to rat cerebral and human platelet membranes: evidence for possible heterogeneity of α_2 -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* 1982; 84: 79-85.

Clarke KW, England GCW. Medetomidine, a new sedative-analgesia for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J Small Anim Pract* 1989; 30: 343-8.

Clarke KW, Hall LW. A survey of anaesthesia in small animal practice: AVA/BSAVA report. *J Assoc Vet Anaesth* 1990; 17: 4-10.

Colby ED, McCarthy LE, Borison HL. Emetic action of xylazine on the chemoreceptor trigger zone for vomiting in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 1981; 4: 93-6.

Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an α_2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992a; 76: 948-52.

Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Reid K, Maze M. Inhibition of adenylate cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to an α_2 agonist in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992b; 263: 1046-9.

Cullen LK. Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose. *Br Vet J* 1996; 152: 519-34.

Dahaba AA, Mattweber M, Fuchs A, Zenz W, Rehak PH, List WF, et al. The effect of different stages of neuromuscular block on the bispectral index and the bispectral index-xp under remifentanyl/propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 99: 781-7.

De Kock M. Regional anaesthesia: spinal and epidural application. *Bailliere's Clin Anaesthesiol* 2000; 14: 393-409.

De Sarro GB, Ascoti C, Froio F, Libri V, Nistico G. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at α_1 and α_2 adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J Pharmacol* 1987; 90: 675-85.

Devic A, Schmeling WT, Kampine JP, Warltier DC. Oral dexmedetomidine preserves baroreceptor function and decreases anesthetic requirements of halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1994; 81: 419-30.

Doze VA, Chen BX, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of α_2 -adrenoceptors. *Anesthesiology* 1989a; 71: 75-9.

Doze V, Chen BX, Li Z, Maze M. Pharmacologic characterization of the receptor mediating the hypnotic action of dexmedetomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 1989b; 85: 61-4.

Duke T, Komulainen Cox AM, Remedios AM, Cribb PH. The analgesic effects of administering fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of cats. *Vet Surg* 1994; 23: 143-8.

Dyson DH, Maxie MG, Schnurr D. Morbidity and mortality associated with anesthetic management in small veterinary practice in Ontario. J Am Anim Hosp Assoc 1998; 34: 325-35.

Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colarco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. Anesthesiology 2000; 93: 382-94.

Eger EI II, Larson Jr CP. Anesthetic solubility in blood and tissues: values and significance. Br J Anaesth 1964; 36: 140-9.

Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater BM. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. Anesthesiology 1965; 26: 756-63.

Eger EI II. MAC. In: Eger EI II, editor. Anesthetic uptake and action. Baltimore: Williams and Wilkins; 1974. p.5.

Eger EI II. Pharmacology of isoflurane. Br J Anaesth 1984; 56: 71S-99S.

Eisenach JC, Shafer SL, Bucklin BA, Jackson C. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of intraspinal dexmedetomidine in sheep. Anesthesiology 1994; 80: 1349-59.

England GC, Hammond R. Dose-sparing effects of romifidine premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog. J Small Anim Pract 1997; 38: 141-6.

England GC, Andrews F, Hammond RA. Romifidine as a premedicant to propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. J Small Anim Pract 1996; 37: 79-83.

Evers AS, Crowder CM. General Anesthetics. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2001. p.337-65.

Ewing KK, Mohammed HO, Scarlett JM, Short CE. Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. Am J Vet Res 1993; 54: 294-9.

Fantoni DT, Cortopassi SRG, Bernardi MM. Anestésicos Inalatórios. In: Spinosa HS, Górniak SL, Bernardi MM. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.103-13.

Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, McIntee DF. Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16: 616-23.

Flacke WE, Flacke JW, Blow KD, McIntee DF, Bloor BC. Effect of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in the isolated heart. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992; 6: 418-23.

Flacke WE, Flacke JW, Bloor BC, McIntee DF, Sagan M. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993; 7: 41-9.

Flório JC. Mecanismo de ação e relação dose-resposta. In: Spinosa HS, Górniak SL, Bernardi MM. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.15-24.

Fukushima K, Nishimi Y, Mori K, Takeda J. Effect of epidurally administered dexmedetomidine on sympathetic activity and postoperative pain in man. Anesth Analg 1996; 82: S121 (abstract).

Gasparini SS. Anestesia epidural utilizando-se a lidocaína ou a ropivacaína ou a associação de lidocaína e xilazina em cães. Efeitos cardiorrespiratório e analgésico somático e visceral [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 1999.

Goodchild CS, Guo Z, Davies A, Gent JP. Antinociceptive actions of intratecal xylazine: interactions with spinal cord opioid pathways. *Br J Anaesth* 1996; 76: 544-51.

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

Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ, Grimm KA. Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch ou subdermal electrodes. *Comp Med* 2002b; 52: 424-8.

Greene SA, Tranquilli WJ, Benson GJ, Grimm KA. Effect of medetomidine administration on bispectral index measurements in dogs during anesthesia with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003; 64: 316-20.

Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, Laciny S, Rajek A, Caldwell JE, et al. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 604-8.

Guo TZ, Jiang JY, Buttermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84: 873-81.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Pulmonary gas exchange: artificial ventilation of the lungs. In: *Veterinary anaesthesia*. London: WB Saunders; 2001a. p. 179-95.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Patient monitoring and clinical measurement. In: Veterinary anaesthesia. London: WB Saunders; 2001b. p. 29-59.

Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Introduction to general anaesthesia: pharmacodynamic and pharmacokinetics. In: Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Veterinary anaesthesia. London: WB Saunders; 2001c. p. 61-74.

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

Hämäläinen MM, Pertovaara A. The antinociceptive action of an α_2 -adrenoceptor agonist in the spinal dorsal horn is due to a direct spinal action and not to activation of descending inhibition. Brain Res Bull 1995; 37: 581-7.

Hartsfield SM. Airway management and ventilation. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 515-56.

Haskins SC, Patz JD, Faber TB. Xylazine and xylazine-ketamine in dogs. Am J Vet Res 1986; 47: 636-41.

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

Hayashi Y, Sumikawa K, Maze M, Yamatodani A, Kamibayashi T, Kuro M, et al. Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of central α_2 adrenoceptor in halothane-anesthetized dogs. Anesthesiology 1991; 75: 113-7.

Hellebrekers LJ, van Herpen H, Hird JF, Rosenhagen CU, Sap R, et al. Clinical efficacy and safety of propofol or ketamine anaesthesia in dogs premedicated with medetomidine. *Vet Rec* 1998; 142: 631-4.

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

HiKasa Y, Takase K, Saito K, Ogasawara S. Antagonism of the emetic action of xylazine by α -adrenoceptor blocking agents. *Eur J Pharmacol* 1986; 130: 229-35.

Hikasa Y, Ogasawara S, Takase K. Alpha adrenoceptor subtypes involved in the emetic action in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 746-54.

Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latto IP, Zumbiel MA. Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 1975; 43: 325-32.

Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, Jasper JR, Lewis R, Link RE, et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1339-44.

Jarvensivu P, Timisjarvi J, Kettunen R. The responses of the systemic and pulmonary circulations to intravenously administered clonidine in anesthetized dogs. *Acta Physiol Scand Suppl* 1984; 537: 23-30.

Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44.

Johnston RR, Way WL, Miller RD. Alteration in anesthetic requirement by amphetamine. *Anesthesiology* 1972; 36: 357-63.

Joubert KE, Lobetti R. The cardiovascular and respiratory effects of medetomidine and thiopentone anaesthesia in dogs breathing at an altitude of 1486 m. *J S Afr Vet Assoc* 2002; 73: 104-10.

Kagawa K, Mammoto T, Hayashi Y, Kamibayashi T, Máximo T, Yoshiya I. The effect of imidazoline receptors and α_2 -adrenoceptors on the anesthetic requirement (MAC) for haothane in rats. *Anesthesiology* 1997; 87: 963-7.

Kamibayashi T, Mammoto T, Hayashi Y, Yamatodani A, Takada K, Sasaki S, Yoshiya I. Further characterization of the receptor mechanism involved in the antidysrhythmic effect of dexmedetomidine on halothane/epinephrine dysrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 1995a; 83: 1082-9.

Kamibayashi T, Hayashi Y, Mammoto T, Yamatodani A, Sumikawa K, et al. Role of the vagus nerve in the antidysrhythmic effect of dexmedetomidine on halothane/epinephrine dysrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 1995b; 83: 992-9.

Khan ZP, Munday IT, Jones RM, Thornton C, Mant TG, Amin D. Effects of dexmedetomidina on isoflurane requirements in healthy volunteers. 1: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 1999a; 83: 372-80.

Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999b; 54: 146-165.

Klide AM, Calderwood HW, Soma LR. Cardiopulmonary effects of xylazine in dogs. *Am J Vet Res* 1975; 36: 931-5.

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

Ko JCH, Lange DN, Mandsager RE, Payton ME, Bowen C, Kamata A, et al. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1025-8.

Ko JCH, Fox SM, Mandsager RE. Effects of preemptive atropine administration on incidence of medetomidine-induced bradycardia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 52-8.

Kuraishi Y, Hirota N, Sato Y, Kaneko S, Satoh M, Takagi H. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 1985; 359: 177-82.

Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck L, Mölsä S, Vainio O. Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2000; 23: 15-20.

Kuusela E, Vainio O, Kaistinen A, Kobylin S, Raekallio M. Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *Am J Vet Res* 2001a; 62: 616-21.

Kuusela E, Raekallio M, Väisänen M, Mykkänen K, Ropponen H, Vainio O. Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *Am J Vet Res* 2001b; 62: 1073-80.

Kuusela E, Raekallio M, Hietanen H, Huttula J, Vainio O. 24-hour Holter-monitoring in the perianaesthetic period in dogs premedicated with dexmedetomidine. *Vet J* 2002; 164: 235-9.

Lakhlani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, et al. Substitution of a mutant α_2 -adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 9950-5.

Langer SZ. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol* 1974; 23: 1793-800.

Laster MJ, Liu J, Eger EI II, Taheri S. Electrical stimulation as a substitute for the tail clamp in the determination of minimum alveolar concentration. *Anesth Analg* 1993; 76: 1310-2.

Lawson NW, Johnson JO. Autonomic nervous system: physiology and pharmacology. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 261-325.

Li X, Eisenach JC. 2A-Adrenoceptor stimulation reduces capsaicin-induced glutamate release from spinal cord synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 939-44.

Link RE, Desai K, Hein L, Stevens MS, Chruscinski A, Bernstein D, et al. Cardiovascular regulation in mice lacking α_2 -adrenergic receptor subtypes b and c. *Science* 1996; 273: 803-5.

Lipscombe D, Kongsamut S, Tsien RW. Alpha-adrenergic inhibition of sympathetic neurotransmitter release mediated by modulation of N-types calcium-channel gating. *Nature* 1989; 340: 639-42.

Liu N, Chazot T, Huybrechts I, Law-Koune JD, Barvais L, Fischler M. The influence of a muscle relaxant bolus on bispectral and datex-ohmeda entropy values during propofol-remifentanyl induced loss of consciousness. *Anesth Analg* 2005; 101: 1713-8.

MacDonald E, Scheinin M, Scheinin H, Virtanen R. Comparison of the behavioral and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2-adrenoceptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259: 848-54.

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

MacMillan LB, Hein L, Smith MS, Piascik MT, Limbird LE. Central hypotensive effects of the α_2 -adrenergic receptor subtype. *Science* 1996; 273: 801-3.

Mahla ME, Black S, Cucchiara RF. Neurologic Monitoring. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.1511-50.

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

March PA, Muir WW III. Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003b; 64: 1534-40.

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

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

Maze M, Smith CM. Identification of receptor mechanism mediating epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 1983; 59: 322-6.

Maze M, Fujinaga M. α_2 Adrenoceptors in pain modulation: Which subtype should be targeted to produce analgesia?. *Anesthesiology* 2000; 92: 934-6.

Merin RG, Bernard JM, Doursout MF, Cohen M, Chelly JE. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; 74: 568-74.

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

Messner M, Beese U, Romsto J, Dinkel M, Tschaikowsky K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003; 97: 488-91.

Miller RD, Way WL, Eger EI. Effect of alphanemethyldopa, reserpine, guanethidine and iproniazid on minimum alveolar anesthetic concentration (MAC). *Anesthesiology* 1968; 29: 1153-8.

Mirakhur RK. Anticholinergic drugs and anaesthesia. *Can J Anaesth* 1988; 35: 443-7.

Mizobe T, Maghsoudi K, Sitwala K, Tianzhi G, Ou J, Maze M. Antisense technology reveals the α_2 adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1076-80.

Monti JM. Catecholamines and the sleep-wake cycle. I. EEG and behavioral arousal. *Life Sci* 1982; 30: 1145-57.

Morgan DW, Legge K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Vet Rec* 1989; 124: 31-3.

Mueller RA, Smith RD, Spruill WA, Breese GR. Central monoaminergic neuronal effects on minimum alveolar concentration (MAC) of halothane and cyclopropane in rats. *Anesthesiology* 1975; 42: 142-53.

Muir WW, Werner LL, Hamlin RL. Effects of xylazine and acetylpromazine upon induced ventricular fibrillation in dogs anesthetized with thiamylal and halothane. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1299-303.

Muir WW, Piper FS. The effects of xylazine on indices of myocardial contractility in the dog. *Am J Vet Res* 1977; 38: 931-5.

Muir WW III, Wiese AJ, March PA. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am. J Vet Res* 2003; 64: 1155-60.

Murrell JC, Hellebrekers L. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2005; 32: 117–127.

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

Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D, Hsied J, Kobayashi D, Hadlock S, et al. Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 1992; 76: 573-9.

Ossipov MH, Chatterjee TK, Gebhart GF. Locus coeruleus lesion in the rat enhance the antinociceptive potency of centrally administered clonidine but not morphine. *Brain Res* 1985; 26: 320-30.

Pagel PS, Proctor LT, Devcic A, Hettrick DA, Kersten JR, Tessmer JP, et al. A novel alpha 2-adrenoceptor antagonist attenuates the early, but preserves the late cardiovascular effects of intravenous dexmedetomidine in conscious dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12: 429-34.

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

Paton WD, Vizi ES. The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum longitudinal muscle strip. *Br J Pharmacol* 1969; 35: 10-28.

Pypendop BH, Verstegen JP. Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg* 1998; 27: 612-22.

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

Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.

Redondo JI, Gómez-Villamandos RJ, Santisteban JM, Domínguez JM, Ruiz I, Ávila I. Romifidine, medetomidine or xylazine before propofol-halothane-N₂O anesthesia in dogs. *Can J Vet Res* 1999; 63: 31-6.

Rioja E, Santos M, Martínez Taboada F, Ibancovich JA, Tendillo FJ. Cardiorespiratory and minimum alveolar concentration sparing effects of continuous intravenous infusion of dexmedetomidine in halothane or isoflurane-anaesthetized rats. *Lab Anim* 2006; 40: 9-15.

Roizen MF, White PF, Eger EI II, Brownstein M. Effects of ablation of serotonin of NE brain-stem on halothane MAC's in rats. *Anesthesiology* 1978; 49: 252-5.

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

Sabbe MB, Penning JP, Ozaki GT, Yaksh TL. Spinal and systemic action of the α_2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs: Antinociception and carbon dioxide response. *Anesthesiology* 1994; 80: 1057-72.

Sano T, Nishimura R, Mochizuki M, Sasaki N. Effects of midazolam-butorphanol, acepromazine-butorphanol and medetomidine on a induction dose of propofol and their compatibility in dogs. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 1141-3.

Sallinen J, Link RE, Haapalinna A, Viitamaa T, Kulatunga M, Sjöholm B, et al. Genetic alteration of α_2 -adrenoceptor expression in mice: influence on locomotor, hypothermic, and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonselective α_2 -adrenoceptor agonist. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 36-46.

Saunders C, Limbird LE. Localization and trafficking of α_2 -adrenergic receptor subtypes in cells and tissues. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 193-205.

Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL, Warltier DC. The effects of stereoisomers of the α_2 -adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 1991; 75: 499-511.

Schmeling WT, Ganjoo P, Staunton M, Drexler C, Farber NE. Pretreatment with dexmedetomidine: altered indices of anesthetic depth for halothane in the neuraxis of cats. *Anesth Analg* 1999; 88: 625-32.

Segal IS, Vickery RG, Walton JK, Doze VA, Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic α_2 adrenergic receptor. *Anesthesiology* 1988; 69: 818-23.

Shiraishi Y, Ikeda K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anesth* 1990; 2: 381-6.

Short CE. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory systems in dogs sedated with medetomidine. *Vet Rec* 1991; 129: 310-3.

Sinclair MD, McDonnell WN, O'Grady M, Pettifer G. The cardiopulmonary effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29: 1-13.

Sinclair MD, O'Grady MR, Kerr CL, NcDonell WN. The echocardiographic effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30: 211-9.

Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 2003; 44: 885-97.

Sinha JN, Sharma DK, Gurtu S, Pant KK, Bhargava KP. Nucleus locus coeruleus: evidence for alpha-1-adrenoceptor mediated hypotension in cat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1984; 326: 193-7.

Smith AL, Wollman H. Cerebral blood flow and metabolism: Effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology* 1972; 36: 378-400.

Soares JHN, Ascoli FO, Gremiao IDF, Gomes de Segura IA, Mársico Filho F. Isoflurane sparing action of epidurally administered xylazine hydrochloride in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 2004; 65: 854-9.

Stanski DR, Shafer SL. Measuring depth of anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1227-64.

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

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

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

Stephenson RB. Controle neural e humoral da pressão e volume sangüíneos. In: Cunningham JG. *Tratado de Fisiologia Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p.158-64.

Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF, Limbird LE, Wilcox GL. The α_2 -adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by α_2 -agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci* 1997; 17: 7157-65

Sullivan AF, Kalso EA, Mcquay HJ, Dickenson AH. The nociceptive actions of dexmedetomidine on dorsal horn neuronal responses in the anesthetized rat. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 127-33.

Sullivan AF, Dashwood MR, Dickenson AH. Alpha 2-adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord : location, effects and interaction with morphine. *Eur J Pharmacol* 1987; 138: 169-77.

Takano Y, Yaksh TL. Characterization of the pharmacology of intrathecally administered alpha-2 agonists and antagonists in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 764-71.

Takano M, Takano Y, Yaksh TL. Release of calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP), and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) from rat spinal cord: modulation by alpha-2 agonists. *Peptides* 1993; 14: 371-8.

Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Preanesthetics and anesthetics adjuncts. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p.183-209.

Tranquilli WJ, Thurmon JC, Corbin JE, Benson GJ, Davis LE. Halothane-sparing effect of xylazine in dogs and subsequent reversal with tolazoline. J Vet Pharmacol Ther 1984; 7: 23-8.

Troncy E, Cuvellez SG, Blais D. Evaluation of analgesia and cardiorespiratory effects of epidurally administered butorphanol in isoflurane-anesthetized dogs. Am J Vet Res 1996; 57: 1478-82.

Unnerstall JR, Kopajtic TA, Kuhar MJ. Distribution of alpha-2 agonist sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. Brain Res 1984; 319: 69-101.

Vainio O, Vaha-Vahe T, Palmu L. sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. J Vet Pharmacol Ther 1989; 12: 225-31.

Valverde A, Dyson DH, McDonell WN. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. Can J Anaesth 1989; 36: 629-32.

Valverde A, Morey TE, Hernandez J, Davies W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. Am J Vet Res 2003; 64: 957-62.

Valverde A, Doherty TJ, Hernández J, Davies W. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. Vet Anaesth Analg 2004; 31: 264-71.

Vasella FC, Frascarolo P, Spahn DR, Magnusson L. Antagonism of neuromuscular blockade but not muscle relaxation affects depth of anaesthesia. Br J Anaesth 2005; 94: 742-7.

Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 611-5.

Vickery RG, Maze M. Action of the stereoisomers of medetomidine, in halothane-anesthetized dogs. *Acta Vet Scand* 1989; 85: 71-6.

Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9-14.

Vivien B, Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in Sedated Intensive Care Unit Patients Revealed by Administration of Muscle Relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99: 9–17.

Webb AI, O'Brien JM. The effect of acepromazine maleate on the anesthetic potency of halothane and isoflurane. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988; 24: 609-13.

Wetmore LA, Glowaski MM. Epidural analgesia in veterinary critical care. *Clin Tech Small Anim Pract* 2000;15: 177-88.

Whyte SD, Booker PD. Monitoring depth of anaesthesia by EEG [Review]. *Br J Anaesth* 2003; 3: 106-10.

Wikberg JES. Synthesis of 3H-acetylcholine in the rabbit lacrimal gland and its release by electrical field stimulation. *Acta Physiol Scand* 1979; 468(suppl): 1-89.

Yaksh TL. Pharmacology of spinal adrenergic system which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 845-58.

Young WS, Kuhar MJ. Noradrenergic alpha-1 and alpha-2 receptors: light microscopic autoradiographic localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:1696-700.

Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, Lauber R, Thomson DA, Anaes FRC, et al. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions. *Anesthesiology* 1994a; 80: 253-60.

Zbinden AM, Petersen-Felix S, Thomson DA, Anaes FRC. Anesthetic depth using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. II Hemodynamic responses. *Anesthesiology* 1994b; 80: 261-7.

Zhou HH, Jin TT, Qin B, Turndorf H. Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 88: 955-61.

Apêndice I

VALORES INDIVIDUAIS DE CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA E SEUS RESPECTIVOS TEMPOS DE DETERMINAÇÃO

Apêndice I.I. Valores de concentração alveolar mínima (CAM - %) do isoflurano obtidos em, aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente) em 6 cães

CAM (2 horas)				
	Controle	DEX1.5	DEX3	DEX6
Animal 1	1,65	1,45	1,05	0,95
Animal 2	1,35	1,15	1,05	0,95
Animal 3	1,35	1,35	0,95	0,95
Animal 4	1,95	1,35	1,45	1,45
Animal 5	1,65	1,45	1,15	1,15
Animal 6	1,45	1,35	1,05	1,05
CAM (4,5 horas)				
	Controle	DEX1.5	DEX3	DEX6
Animal 1	1,65	1,45	1,35	1,15
Animal 2	1,35	1,15	1,25	1,05
Animal 3	1,25	1,35	1,05	1,05
Animal 4	1,95	1,65	1,45	1,45
Animal 5	1,65	1,75	1,45	1,45
Animal 6	1,45	1,25	1,45	1,05

Apêndice I.II. Tempos reais de determinação da concentração alveolar mínima do isoflurano (tempos-alvo de 2 e 4,5 horas) após a administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente) em 6 cães

CAM (2 horas)				
	Controle	DEX 1,5	DEX 3,0	DEX 6,0
Animal 1	2,17	2,08	1,75	1,83
Animal 2	1,83	2,42	2	2,17
Animal 3	2,27	2,35	2,17	1,88
Animal 4	2,42	1,67	1,92	2,42
Animal 5	1,83	2,05	2,42	1,83
Animal 6	2,4	2,08	1,53	2,15
CAM (4,5 horas)				
	Controle	DEX 1,5	DEX 3,0	DEX 6,0
Animal 1	4,12	4,5	4,58	4,28
Animal 2	4,47	4,42	4,52	4,25
Animal 3	4,08	4,17	4,08	4,32
Animal 4	4,42	4,27	4,83	4,42
Animal 5	4,75	4,5	5	4,62
Animal 6	4,43	4,5	4,5	4,38

Apêndice II

PARÂMETROS INDIVIDUAIS

Apêndice II.I. Valores de frequência cardíaca (FC – bat/min) antes da administração epidural (basal, $ET_{ISO} = 1,8\%$) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	89	95	119
Animal 2	71	108	65
Animal 3	127	101	89
Animal 4	135	102	113
Animal 5	125	115	110
Animal 6	125	93	97
DEX1.5			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	109	80	76
Animal 2	93	44	52
Animal 3	122	89	93
Animal 4	96	70	81
Animal 5	107	92	107
Animal 6	100	71	67
DEX3			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	142	57	84
Animal 2	83	51	62
Animal 3	109	55	79
Animal 4	124	56	73
Animal 5	98	81	90
Animal 6	95	61	82
DEX6			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	111	44	58
Animal 2	93	35	36
Animal 3	110	65	61
Animal 4	109	79	81
Animal 5	126	69	82
Animal 6	109	66	64

\

Apêndice II.II. Valores de pressão arterial sistólica (PAS – mm Hg) antes da administração epidural (basal, ET_{ISO} = 1,8%) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	100	90	130
Animal 2	122	101	128
Animal 3	128	136	141
Animal 4	135	73	90
Animal 5	137	122	146
Animal 6	103	101	105
DEX1.5			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	82	122	134
Animal 2	96	118	125
Animal 3	110	102	111
Animal 4	125	78	76
Animal 5	133	139	121
Animal 6	71	80	86
DEX3			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	158	130	111
Animal 2	98	137	135
Animal 3	103	105	106
Animal 4	134	120	114
Animal 5	117	136	127
Animal 6	82	109	102
DEX6			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	128	126	136
Animal 2	114	156	151
Animal 3	102	105	108
Animal 4	122	97	93
Animal 5	122	150	138
Animal 6	72	116	122

Apêndice II.III. Valores de pressão arterial diastólica (PAD – mm Hg) antes da administração epidural (basal, ET_{ISO} = 1,8%) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	62	50	70
Animal 2	61	51	56
Animal 3	72	71	67
Animal 4	88	41	53
Animal 5	80	59	67
Animal 6	49	49	53
DEX1.5			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	54	72	79
Animal 2	50	55	58
Animal 3	62	56	70
Animal 4	81	39	42
Animal 5	74	64	54
Animal 6	40	38	39
DEX3			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	98	73	59
Animal 2	48	63	72
Animal 3	54	60	58
Animal 4	89	51	50
Animal 5	67	72	61
Animal 6	49	51	52
DEX6			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	78	73	78
Animal 2	55	71	63
Animal 3	54	59	62
Animal 4	81	57	59
Animal 5	74	74	73
Animal 6	40	56	63

Apêndice II.IV. Valores de pressão arterial média (PAM – mm Hg) antes da administração epidural (basal, ET_{ISO} = 1,8%) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	74	62	89
Animal 2	76	65	72
Animal 3	85	81	83
Animal 4	103	49	64
Animal 5	94	73	85
Animal 6	66	62	66
DEX1.5			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	62	74	91
Animal 2	62	69	74
Animal 3	74	66	80
Animal 4	93	49	51
Animal 5	91	79	66
Animal 6	50	48	50
DEX3			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	118	87	72
Animal 2	62	83	87
Animal 3	69	70	69
Animal 4	102	64	64
Animal 5	82	85	78
Animal 6	58	64	64
DEX6			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	94	89	95
Animal 2	70	89	82
Animal 3	62	70	73
Animal 4	94	70	69
Animal 5	88	86	84
Animal 6	51	70	75

Apêndice II.V. Valores de frequência respiratória (f – mov/min) antes da administração epidural (basal, $ET_{ISO} = 1,8\%$) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	15	13	38
Animal 2	15	16	13
Animal 3	12	10	10
Animal 4	12	11	12
Animal 5	19	12	12
Animal 6	13	11	11
DEX1.5			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	12	23	26
Animal 2	14	11	14
Animal 3	12	12	17
Animal 4	12	9	9
Animal 5	15	11	11
Animal 6	14	13	13
DEX3			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	18	17	16
Animal 2	15	12	12
Animal 3	15	10	10
Animal 4	10	9	10
Animal 5	15	11	14
Animal 6	13	12	12
DEX6			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	13	12	17
Animal 2	14	11	11
Animal 3	14	11	11
Animal 4	14	10	13
Animal 5	14	13	14
Animal 6	14	14	12

Apêndice II.VI. Valores de concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂ – mm Hg) antes da administração epidural (basal, ET_{ISO} = 1,8%) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	33	34	26
Animal 2	35	35	33
Animal 3	34	34	33
Animal 4	35	36	35
Animal 5	34	35	34
Animal 6	38	34	34
DEX1.5			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	36	26	23
Animal 2	34	34	32
Animal 3	33	33	29
Animal 4	36	32	33
Animal 5	36	33	34
Animal 6	34	33	32
DEX3			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	30	31	28
Animal 2	36	33	32
Animal 3	34	31	32
Animal 4	34	32	31
Animal 5	32	32	33
Animal 6	35	34	33
DEX6			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	35	29	26
Animal 2	36	35	33
Animal 3	33	30	32
Animal 4	32	32	29
Animal 5	35	31	30
Animal 6	35	33	32

Apêndice II.VII. Valores de potencial hidrogeniônico do sangue arterial (pH) antes da administração epidural (basal, $ET_{ISO} = 1,8\%$) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	7,409	7,377	7,419
Animal 2	7,402	7,388	7,367
Animal 3	7,396	7,381	7,406
Animal 4	7,424	7,4	7,401
Animal 5	7,454	7,432	7,443
Animal 6	7,383	7,381	7,381
DEX1.5			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	7,345	7,423	7,461
Animal 2	7,427	7,405	7,419
Animal 3	7,399	7,389	7,421
Animal 4	7,399	7,397	7,402
Animal 5	7,374	7,399	7,394
Animal 6	7,414	7,376	7,393
DEX3			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	7,380	7,404	7,455
Animal 2	7,404	7,414	7,41
Animal 3	7,409	7,409	7,354
Animal 4	7,420	7,42	7,428
Animal 5	7,403	7,407	7,367
Animal 6	7,428	7,368	7,34
DEX6			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	7,343	7,336	7,372
Animal 2	7,426	7,428	7,438
Animal 3	7,410	7,41	7,414
Animal 4	7,394	7,387	7,429
Animal 5	7,322	7,42	7,417
Animal 6	7,439	7,402	7,407

Apêndice II.VIII. Valores de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2 – mm Hg) antes da administração epidural (basal, $\text{ET}_{\text{ISO}} = 1,8\%$) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	35,5	38	33,2
Animal 2	39,2	41,3	40,5
Animal 3	37,3	39,9	40,2
Animal 4	36,8	39,7	39,2
Animal 5	33,0	40,1	36,8
Animal 6	42,1	38,7	39,9
DEX1.5			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	39,5	27,3	24,5
Animal 2	38,1	40,4	37,8
Animal 3	34,1	42,4	33,2
Animal 4	40,1	39,2	39,6
Animal 5	37,1	37,6	38,3
Animal 6	41,4	37,2	41,3
DEX3			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	34,6	33,8	28,8
Animal 2	36,1	37,1	35
Animal 3	36,9	36,5	36,2
Animal 4	37,0	44,7	36,3
Animal 5	34,9	35,6	36,9
Animal 6	38,4	39	34,5
DEX6			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	38,6	30	27,8
Animal 2	40,7	39,6	37
Animal 3	35,5	38,2	37
Animal 4	33,8	35,8	32,2
Animal 5	37,9	33,3	32,6
Animal 6	40,1	39,5	36,9

Apêndice II.IX. Valores de pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2 – mm Hg) antes da administração epidural (basal, $\text{ET}_{\text{ISO}} = 1,8\%$) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	583,0	504	584,4
Animal 2	547,2	486,7	485,5
Animal 3	547,0	486,1	535,8
Animal 4	513,2	506,7	474,9
Animal 5	531,0	554,6	507,5
Animal 6	544,6	501,4	496,9
DEX1.5			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	555,0	570	549
Animal 2	543,6	588,2	536,5
Animal 3	491,2	447,4	436,6
Animal 4	553,7	466,4	525,9
Animal 5	558,1	550	521,6
Animal 6	451,5	453,9	440,8
DEX3			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	548,5	511,7	551,1
Animal 2	471,0	507,6	515,8
Animal 3	537,3	481,1	431,4
Animal 4	545,2	568,6	531,8
Animal 5	503,9	457,1	517,1
Animal 6	483,5	466,7	445
DEX6			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	530,8	495,7	461,2
Animal 2	586,2	556,4	536,1
Animal 3	538,2	493,4	489,5
Animal 4	473,5	486,9	434,8
Animal 5	534,6	538,7	491,8
Animal 6	533,1	466,6	483

Apêndice II.X. Valores de íons bicarbonato (HCO_3^- - mmol/L) antes da administração epidural (basal, $\text{ET}_{\text{ISO}} = 1,8\%$) e nos momentos da determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	21,9	22,2	20,8
Animal 2	23,5	24,1	22,6
Animal 3	22,1	22,8	24,5
Animal 4	23,3	23,9	23,6
Animal 5	22,4	25,9	24,3
Animal 6	24,2	22,3	22,9
DEX1.5			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	20,9	17,2	16,9
Animal 2	24,1	24,6	23,7
Animal 3	20,4	24,7	20,4
Animal 4	24,0	23,3	23,8
Animal 5	21,1	22,6	22,6
Animal 6	25,6	21,1	24,6
DEX3			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	20,0	20,4	19,6
Animal 2	21,8	23	21,4
Animal 3	22,6	22,5	19,5
Animal 4	23,3	28,1	23,2
Animal 5	21,1	21,7	20,6
Animal 6	24,6	21,8	17,9
DEX6			
	Basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	20,3	15,6	15,5
Animal 2	25,8	25,3	24,3
Animal 3	21,8	23,5	22,9
Animal 4	20,0	20,9	20,5
Animal 5	19,0	20,9	20,2
Animal 6	25,5	23,8	22,5

Apêndice II.XI. Valores de temperatura corpórea ($T - ^\circ\text{C}$) antes da administração epidural (basal, $\text{ET}_{\text{ISO}} = 1,8\%$) e nos momentos de determinação da CAM (aproximadamente, 2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães anestesiados com isoflurano e submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

Controle			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	37,6	38,0	38,3
Animal 2	38,5	37,8	38,1
Animal 3	38,1	38,1	38,0
Animal 4	38,1	38,0	37,9
Animal 5	38,1	38,0	38,1
Animal 6	38,1	37,6	38,0
DEX1.5			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	37,0	38,1	38,0
Animal 2	38,6	37,8	38,0
Animal 3	38,4	38,2	38,4
Animal 4	37,9	38,1	38,2
Animal 5	37,5	37,9	38,1
Animal 6	38,1	37,8	37,9
DEX3			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	37,2	37,4	38,2
Animal 2	38,3	38,0	38,4
Animal 3	38,2	37,7	38,1
Animal 4	37,8	38,1	38,0
Animal 5	37,9	37,9	37,9
Animal 6	38,0	38,1	38,6
DEX6			
	basal	CAM (2 horas)	CAM (4,5 horas)
Animal 1	37,8	37,9	38,5
Animal 2	38,2	37,9	37,8
Animal 3	37,9	38,0	38,1
Animal 4	38,2	37,8	38,6
Animal 5	37,9	38,1	38,6
Animal 6	38,1	37,7	38,1

Apêndice II.XII. Valores médios de índice bispectral (BIS) registrados 1 minuto antes e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva, correspondentes às concentrações de isoflurano (ET_{ISO}) utilizadas no cálculo da CAM do isoflurano (2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

		CAM (2 horas)				CAM (4,5 horas)			
		Resposta Positiva		Resposta Negativa		Resposta Positiva		Resposta Negativa	
		Antes estímulo	Após estímulo	Antes estímulo	Após estímulo	Antes estímulo	Após estímulo	Antes estímulo	Após estímulo
Controle	Animal 1	55	78	62	72	75	77	62	70
	Animal 2	63	74	63	76	66	79	67	80
	Animal 3	62	83	57	77	64	75	62	82
	Animal 4	65	73	64	72	59	69	60	73
	Animal 5	66	76	61	80	62	90	61	71
	Animal 6	70	74	73	74	74	76	61	70
DEX1.5	Animal 1	79	77	65	78	75	76	76	77
	Animal 2	65	74	60	74	73	82	67	79
	Animal 3	63	77	63	72	80	79	70	68
	Animal 4	68	78	67	77	68	76	62	75
	Animal 5	75	78	75	77	67	73	66	73
	Animal 6	61	72	61	76	78	80	63	78
DEX3	Animal 1	74	76	72	75	72	75	69	74
	Animal 2	74	78	64	75	77	79	65	77
	Animal 3	67	75	68	76	68	77	69	80
	Animal 4	69	75	71	75	67	79	70	79
	Animal 5	76	81	76	81	74	82	74	78
	Animal 6	69	74	66	69	68	74	69	78
DEX6	Animal 1	74	78	62	70	72	77	72	76
	Animal 2	66	75	63	77	69	80	62	77
	Animal 3	69	73	65	74	68	79	71	77
	Animal 4	66	69	65	79	74	70	72	75
	Animal 5	73	78	77	75	71	78	78	78
	Animal 6	64	74	62	70	69	78	69	73

Apêndice II.XIII. Valores médios de eletromiografia (EMG) registrados 1 minuto antes e até 2 minutos após o início da estimulação nociceptiva, correspondentes às concentrações de isoflurano (ET_{ISO}) utilizadas no cálculo da CAM do isoflurano (2 e 4,5 horas após a administração epidural) em 6 cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 $\mu\text{g/kg}$ nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

		CAM (2 horas)				CAM (4,5 horas)			
		Resposta Positiva		Resposta Negativa		Resposta Positiva		Resposta Negativa	
		Antes estímulo	Após estímulo	Antes estímulo	Após estímulo	Antes estímulo	Após estímulo	Antes estímulo	Após estímulo
Controle	Animal 1	29	48	31	38	44	47	32	36
	Animal 2	30	40	33	37	32	42	36	45
	Animal 3	35	49	33	46	33	41	31	44
	Animal 4	37	43	34	38	33	39	33	36
	Animal 5	40	46	38	46	30	49	36	42
	Animal 6	36	42	41	42	32	37	31	33
DEX1.5	Animal 1	44	49	49	49	47	48	46	47
	Animal 2	33	36	29	33	34	41	33	37
	Animal 3	36	47	31	41	42	45	37	37
	Animal 4	35	47	34	44	40	43	32	42
	Animal 5	45	48	46	49	41	42	39	40
	Animal 6	31	39	32	40	37	42	31	38
DEX3	Animal 1	42	42	43	43	41	46	36	41
	Animal 2	39	43	30	42	39	41	36	44
	Animal 3	32	40	41	42	33	43	36	45
	Animal 4	35	41	42	38	36	46	38	43
	Animal 5	44	47	44	49	48	46	48	47
	Animal 6	33	44	31	38	34	38	34	78
DEX6	Animal 1	38	44	30	40	46	48	36	45
	Animal 2	30	38	31	34	31	35	28	32
	Animal 3	32	40	32	38	31	45	34	38
	Animal 4	37	41	36	41	37	42	36	38
	Animal 5	44	48	42	48	48	46	45	44
	Animal 6	31	38	31	33	32	39	34	38

Apêndice II.XIV. Tempo de extubação (min) após o término da anestesia inalatória com isoflurano em 6 cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento epidural) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

	Controle	DEX1.5	DEX3	DEX6
Animal 1	4	3	10	10
Animal 2	4	6	2	6
Animal 3	5	4	6	4
Animal 4	2	7	4	2
Animal 5	4	5	3	4
Animal 6	5	4	5	9

Apêndice II.XV. Tempo de adoção do decúbito esternal (min) após o término da anestesia inalatória com isoflurano em 6 cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

	Controle	DEX1.5	DEX3	DEX6
Animal 1	6	5	15	10
Animal 2	4	6	4	11
Animal 3	5	4	6	4
Animal 4	4	7	4	2
Animal 5	4	6	10	4
Animal 6	5	4	5	9

Apêndice II.XVI. Tempo de adoção do decúbito quadrupedal (min) após o término da anestesia inalatória com isoflurano em 6 cães submetidos à administração epidural de solução salina (tratamento controle) ou de dexmedetomidina (1,5 – 3,0 e 6,0 µg/kg nos tratamentos DEX1.5, DEX3 e DEX6, respectivamente)

	Controle	DEX1.5	DEX3	DEX6
Animal 1	24	11	17	20
Animal 2	7	8	5	13
Animal 3	7	5	8	5
Animal 4	6	9	6	5
Animal 5	7	8	11	14
Animal 6	19	16	18	21

Apêndice III

ESTUDO COMPLEMENTAR

“Avaliação da versão XP do índice bispectral (BIS) na monitoração da profundidade anestésica em cães anestesiados com isofluorano”

Introdução:

O eletroencefalograma (EEG) é uma representação gráfica da atividade elétrica cerebral, como resultado da somatória dos potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios produzidos na substância cinzenta cortical (Rampil, 1998; Whyte & Booker, 2003; Mahla et al., 2005; Stanski & Shafer, 2005). Agentes anestésicos, fármacos neuroestimulantes, isquemia, hipotermia e outras alterações fisiológicas na função cerebral resultam em mudanças no padrão do sinal eletroencefalográfico (Sigl & Chamoun, 1994; Rampil, 1998; Mahla et al., 2005). Contudo, sua utilização na monitoração do plano anestésico não é prática, pois requer tempo e um profissional especializado para a interpretação do traçado eletroencefalográfico em sua forma não processada (Whyte & Booker, 2003; Stanski & Shafer, 2005).

O BIS, desenvolvido em 1987 pela *Aspect Medical Systems* (EUA), é uma variável que reúne em um único número os resultados de complexas análises dos componentes de onda eletroencefalográfica (Johansen & Sebel, 2003; Stanski & Shafer, 2005). A análise de Fourier decompõe o sinal eletroencefalográfico em três componentes: amplitude (voltagem), frequência e ângulo de fase (Sigl & Chamoun, 1994, Rampil, 1998, Stanski & Shafer, 2005). Diferentemente de outros subparâmetros do EEG propostos até os dias atuais, que consideram apenas a relação entre a amplitude e a frequência dos componentes de ondas (como a frequência mediana e a frequência de borda espectral), o BIS também assume que os constituintes de frequências possam estar correlacionados e utiliza as informações de fase para determinar se há o acoplamento de fase entre as bandas de frequência (chamada de bicoerência), demonstrando se o sinal eletroencefalográfico está ou não sincronizado (Sigl & Chamoun, 1994; Johansen & Sebel, 2000; Rampil, 1998; March & Muir, 2005; Stanski & Shafer, 2005). Além

disso, o BIS avalia as alterações no sinal eletroencefalográfico em função do tempo. Dessa forma, esse índice pode identificar mudanças repentinas no traçado, as quais não poderiam ser identificadas somente com a análise de curtos períodos (“*epochs*”), como a ocorrência de surtos de supressão (“*burst suppression*”) (Rampil, 1998; Stanski & Shafer, 2005).

Representado através de uma escala de 0 a 100 (onde 0 e 100 consistem em silêncio cortical e atividade cortical normal, respectivamente), o BIS vem sendo utilizado para monitoração do nível de hipnose em procedimentos anestésicos no homem e em animais (Johansen & Sebel, 2000; March & Muir, 2005; Stanski & Shafer, 2005). No homem, valores de BIS variando de 40 a 60 são consistentes com plano anestésico-cirúrgico, onde o nível de hipnose é suficiente para inibir a reposta a estímulos nociceptivos (Johansen & Sebel, 2000; Whyte & Booker, 2003; Stanski & Shafer, 2005). Nas diferentes espécies animais, o valor de BIS condizente com plano anestésico-cirúrgico ainda não se encontra claramente definido.

De forma geral, aumentos progressivos na concentração expirada de anestésicos voláteis produzem, a partir de um determinado valor, ondas isoelétricas no EEG e reduzem o BIS (Whyte & Booker, 2003; March & Muir, 2005). Em cães anestesiados com isoflurano ou sevoflurano não submetidos a estímulo nociceptivo, uma versão de algoritmo anterior do BIS aparentou ser útil na avaliação da profundidade anestésica (nível de hipnose), pois o valor de BIS apresentou uma relação inversamente proporcional à concentração expirada do agente volátil (Greene et al., 2002a; Greene et al., 2002b). Por outro lado, em pelo menos um desses relatos (Greene et al., 2002b), os valores de BIS observados durante plano profundo de anestesia com sevoflurano (2 CAM) são de difícil interpretação, pois somente animais que não apresentaram EEG com ondas isoelétricas (SR = 0) foram incluídos no estudo (2 de um total de 8 animais anestesiados com 2 CAM).

Embora o algoritmo para o cálculo do BIS esteja sob proteção de patente e ainda não tenha se tornado de domínio público, as recentes atualizações no monitor até a versão atual (BIS XP® versão do algoritmo 4.1) objetivaram melhorar a manipulação e interpretação dos períodos de ondas isoelétricas (Detsch et al., 2000; March & Muir, 2005). O objetivo deste estudo foi estudar a correlação do BIS com incrementos progressivos na concentração expirada de isoflurano em cães,

empregando uma versão de software mais recente (BIS XP[®], versão do algoritmo 4.1).

Juntamente com o desenvolvimento e atualizações no algoritmo empregado no cálculo do BIS, a *Aspect Medical Systems* também desenvolveu um sensor padrão com estrutura em peça-única constituída por 3 ou 4 eletrodos de superfície para a utilização no homem. O objetivo dos fabricantes foi garantir impedância adequada entre os eletrodos e a pele e diminuir a influência do seu posicionamento (distância entre os eletrodos) na amplitude das ondas eletroencefalográficas registradas (Mandberg, 2003). Nos animais, esse tipo de sensor pode não se adequar ao formato e tamanho cranianos para que sua disposição seja semelhante à recomendada pelo fabricante para uso no homem. Associado a esse problema, o custo elevado dos sensores padrões e a perda de eficácia durante a reutilização têm tornado alta sua relação custo-benefício para aplicação em anestésias de rotina.

Como alternativa a esses inconvenientes, estudos avaliando o BIS em pequenos animais têm empregado eletrodos do tipo-agulha (Greene et al., 2002b; Greene et al., 2003; March & Muir, 2003a, b; Muir et al., 2003), mas o desconforto gerado pela inserção das agulhas no tecido subdermal limita sua utilização somente para procedimentos com o animal anestesiado. Apesar dos resultados satisfatórios obtidos com a substituição dos eletrodos padrões por eletrodos de eletrocardiograma (ECG) para monitoração do BIS no homem (Torgersen & Ording, 2000; Hemmerling & Harvey, 2002), sua maior impedância e algumas adaptações necessárias para a conexão dos eletrodos de ECG ao cabo dos mais modernos monitores de BIS podem interferir na transferência dos sinais para o módulo central (Seitsonen et al., 2000; Torgersen & Ording, 2000; Hemmerling & Harvey, 2002).

Diante da ausência de um modelo padrão de posicionamento dos sensores desenvolvidos pela “*Aspect Medical Systems*” na espécie canina e das limitações associadas às diferenças anatômicas do crânio dessa espécie, objetivou-se também comparar os valores de BIS obtido por três diferentes posicionamentos do sensor fornecido pelo fabricante em cães anestesiados com isoflurano.

Materiais e Métodos:

Animais: Foram utilizados seis cães adultos, sem raça definida, de ambos os sexos (2 fêmeas e 4 machos), com peso de $22,8 \pm 6$ kg (média $\pm$ desvio padrão). Os animais incluídos no estudo foram triados com base em sorologia negativa para leishmaniose, leptospirose e toxoplasmose. A higidez dos animais foi atestada por meio de exame clínico, além de hemograma, perfil bioquímico hepático e renal dentro dos limites de normalidade.

Instrumentação: Após jejum alimentar de 12 horas, com água *ad libitum*, os animais foram induzidos com isoflurano²⁰ diluído em oxigênio, por meio de máscara facial. Imediatamente após a intubação endotraqueal, os animais foram conectados a um circuito circular valvular²¹ com fluxo de O₂ de 2 a 3 L/min e posicionados em decúbito esternal durante todo o experimento. Amostras de gases das vias aéreas foram continuamente aspiradas (200 mL/min) para o interior de um analisador de gases infravermelho²², previamente calibrado com amostra de gás padrão²³, para mensuração das concentrações expiradas de isoflurano (ET_{ISO}) e de dióxido de carbono (ETCO₂). Durante a fase de instrumentação, a ET_{ISO} foi ajustada de forma a manter plano superficial de anestesia. Realizou-se ventilação com pressão controlada². Tanto a pressão inspiratória máxima (mantida entre 9 e 15 cm H₂O), como a frequência respiratória (mantida entre 8 e 15 movimentos por minuto com relação inspiração / expiração de 1:2), foi ajustada objetivando-se manter a ETCO₂ entre 35 e 45 mm Hg durante todo o experimento.

Após a indução anestésica, foi realizada a cateterização percutânea²⁴ da veia cefálica para a infusão de ringer com lactato de sódio²⁵ na velocidade de 3 mL/kg/h e para a subsequente administração do bloqueador neuromuscular.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi monitorada de forma não-invasiva através do doppler ultrassônico²⁶ posicionado na artéria digital do membro anterior.

²⁰ Isoforine, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

²¹ Excel Systems with a 7900 ventilator, Datex-Ohmeda, Madison, WI, USA.

²² Datex Engstrom A/S 3, Helsinki, Finland.

²³ Quick Cal™ Calibration Gás, Datex-Engstrom Division Instrumentarium Corp, Helsinki, Finland.

²⁴ Cateter Intravenoso BD Insyte, Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²⁵ Solução fisiológica de Ringer com Lactato de Sódio – Laboratório Sanobiol Ltda, Pouso Alegre, MG, Brasil.

²⁶ Ultrasonic Doppler Flow Detector, model 811-B, Parks Medical Eletronics, Aloha, Oregon, USA.

O manguito, posicionado no terço distal do rádio, apresentou largura de, aproximadamente, 40 a 50% da circunferência total do local em que foi fixado. A temperatura corpórea (T) foi aferida através de um sensor de temperatura³, cuja extremidade distal foi posicionada no interior do esôfago, em sua porção torácica. Objetivou-se manter a temperatura corpórea entre 37,5 a 38,5 °C com o emprego de um insuflador de ar aquecido²⁷ e um cobertor termo-elétrico²⁸. Para monitoração da frequência cardíaca (FC) e do ritmo cardíaco foi empregada a derivação II do eletrocardiograma³ utilizando-se eletrodos adesivos²⁹.

Monitoração do BIS: Para monitoração do BIS foi empregado o monitor de BIS “A-2000 XP®” (versão do algoritmo 4.1)³⁰ e o sensor de BIS “Quatro”³¹ (figura 1 e 2).



Figura 1. Monitor de BIS A-2000 XP® da Aspect Medical Systems



Figura 2. Sensor de BIS “Quatro” da Aspect Medical Systems

²⁷ Patient Warming System - Warmtouch® – Mallinkrodt, Pleasanton, CA, EUA.

²⁸ Colchão Termo-elétrico Estek®, Ortovet, São Paulo, SP, Brasil.

²⁹ Monitoring electrode 3M Health Care - 2223, Korea.

³⁰ Bispectral Index Monitor Model A-2000 XP, Aspect Medical Systems, Inc, Natick, MA, USA.

³¹ Sensor BIS Quatro, Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA.

Após a tricotomia de toda a região encefálica dos animais e limpeza com éter, o sensor para a captação dos sinais eletroencefalográficos foi fixado aleatoriamente de acordo com três diferentes posicionamentos (figura 3):

- *Posicionamento Frontal-occipital*: todos os eletrodos foram posicionados no plano sagital mediano. O eletrodo 1 foi posicionado cerca de 1 cm acima da linha imaginária conectando as comissuras mediais dos olhos e o eletrodo 3 sobre a região da crista do occipital. Os eletrodos 1, 2 (terra) e 4 (referência) foram automaticamente posicionados em pontos eqüidistantes (2 cm) devido a estrutura do sensor.

- *Configuração Bifrontal*: os eletrodos 1 e 3 foram posicionados 1 cm caudal às comissuras laterais dos olhos. Com essa configuração, o eletrodo 4 (referência) foi posicionado sobre a linha média do osso frontal, enquanto o eletrodo 2 (terra) foi automaticamente posicionado em um ponto eqüidistante aos eletrodos 1 e 4. Esse posicionamento foi previamente descrito em cães e no homem (Gan et al., 1997; Carrasco-Jiménez et al., 2004).

- *Configuração Frontal-temporal*: o eletrodo 1 foi posicionado no plano sagital mediano, na altura referente ao terço rostral de uma linha imaginária conectando o processo zigomático do osso frontal e a porção mais caudal da crista frontal, enquanto que os eletrodos 2 (terra) e 4 (referência) foram posicionados em um ângulo de aproximadamente 15-30° com o plano transversal. De acordo com esse posicionamento, os eletrodos 2 e 4 recaíram automaticamente dorsal à pálpebra e caudo-dorsal ao canto lateral do olho, respectivamente. O eletrodo 3 foi posicionado na região temporal, logo acima do processo zigomático. Esse posicionamento do sensor é uma adaptação da configuração recomendada pelo fabricante para uso no homem.

A impedância dos eletrodos foi checada automaticamente pelo monitor de BIS e o sinal rejeitado caso esta estivesse acima de 7,5 kΩ. Para a detecção de artefatos, filtros de alta e baixa frequência foram fixados em 70 e 2 Hz, respectivamente. O índice de qualidade do sinal ("*Signal Quality Index*" - SQI) foi avaliado e os valores de BIS foram rejeitados caso indicasse sinal de baixa qualidade (SQI < 50, numa escala de 0 a 100, onde 100 é o valor que representa a melhor qualidade de sinal possível).

Protocolo experimental: Após o término da instrumentação, a ET_{ISO} foi inicialmente ajustada em 1,5% e o pancurônio³² foi administrado na dose de 0,06 mg/kg pela via intravenosa com o objetivo de inibir a atividade neuromuscular e minimizar a possível interferência da atividade eletromiográfica no cálculo do BIS (Messner et al., 2003). O bloqueio neuromuscular foi monitorado através da visualização da ausência de contração plantar após a aplicação de uma série de 4 estímulos elétricos supramáximos (*“Train of four”* - TOF³³) aplicados no nervo tibial. A intensidade do estímulo (mA) foi considerada como sendo supramáxima quando o aumento de sua intensidade não resultou em incremento na resposta contrátil, a qual foi avaliada visualmente antes da administração do pancurônio. O TOF foi monitorado a cada 5 minutos e bolus adicionais de pancurônio (1/3 a 1/5 da dose inicial) foram administrados caso houvesse retorno da 3ª contração muscular.

Em cada posicionamento do sensor de BIS, o vaporizador foi ajustado de forma a resultar em valores de ET_{ISO} progressivamente crescentes (1,5 - 2,3 e 3,0%). Cada valor de ET_{ISO} foi mantido estável por cerca 10 minutos antes da coleta das variáveis fornecidas pelo monitor de BIS. Os valores de SQI, BIS e SR foram registrados a cada minuto, durante os 5 minutos subseqüentes à fase de equilíbrio. As médias aritméticas dos valores de BIS e SR registrados nesse período e coincidentes com SQI maior que 50 foram calculadas para cada valor de ET_{ISO} . Os parâmetros fisiológicos (FC, PAS, $ETCO_2$, T) foram registrados ao final do período de 5 minutos de coleta dos valores de BIS.

³² Pancuron®, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

³³ Estimulador de nervo periférico E2105, BGE Médica Ind e Com Ltda, Brasil.

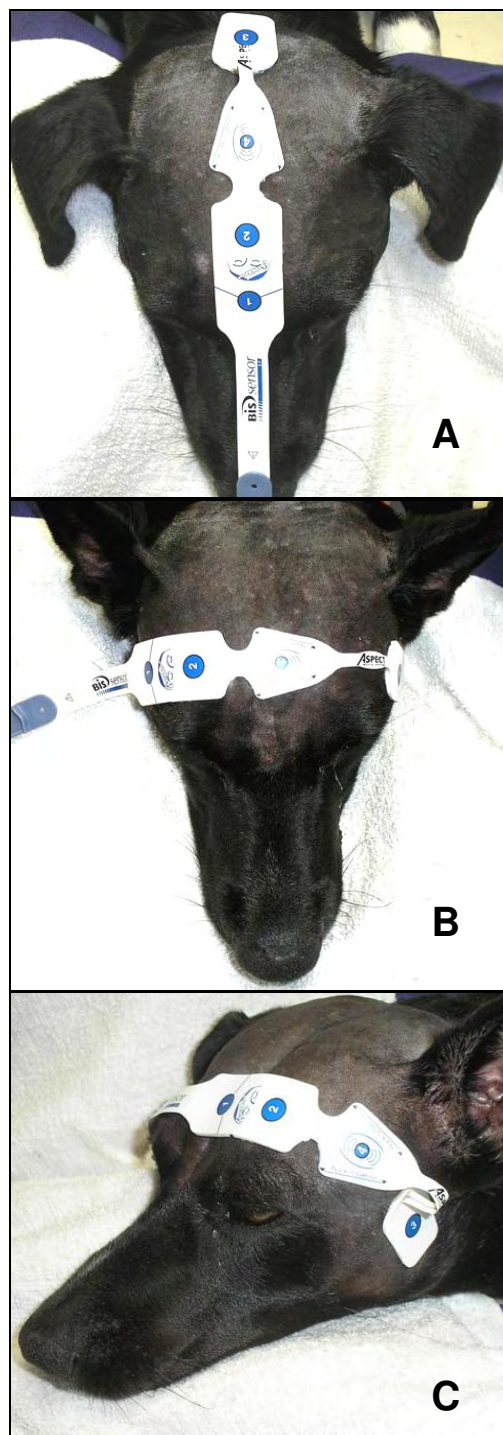


Figura 3. Posicionamentos do sensor de BIS segundo as configurações frontal-occipital (A), bifrontal (B) e frontal-temporal (C)

Ao término da coleta dos dados fornecidos pelo monitor de BIS nos 3 diferentes posicionamentos do sensor, 0,05 mg/kg de neostigmina³⁴ e 0,03 mg/kg de atropina³⁵ foram administrados por via intravenosa para a reversão adequada do bloqueio neuromuscular. Mediante o retorno da atividade neuromuscular, a anestesia inalatória com isoflurano foi encerrada.

Análise Estatística: A análise dos dados foi realizada através do programa SAS, versão 8.02, considerando um delineamento em blocos inteiramente casualizado. Para cada posicionamento de eletrodos, as variáveis obtidas nas concentrações expiradas de isoflurano de 2,3 e 3,0% foram comparadas com as variáveis obtidas na ET_{ISO} de 1,5% com o emprego do teste de Dunnett. As comparações múltiplas entre os diferentes posicionamentos de eletrodos foram realizadas pelo teste de Tukey. Foram realizadas as correlações entre os valores médios de BIS obtidos em cada posicionamento e as concentrações expiradas de isoflurano, ajustando-se um modelo de regressão linear simples. Todos os testes foram realizados considerando o nível de significância de 5%.

Resultados:

Os valores médios de BIS, SQI, SR obtidos nas diferentes concentrações expiradas de isoflurano para cada um dos posicionamentos do sensor de BIS estão apresentados na tabela 1 e figura 4.

Em todas as variáveis registradas pelo monitor de BIS, houve maior variabilidade entre os valores máximos e mínimos com o aumento da profundidade anestésica.

De um total de 90 registros de BIS propostos para serem coletados em cada posicionamento do sensor (5 registros para cada valor de ET_{ISO} em 6 animais), foram efetivamente coletados 69, 83 e 84 registros nos posicionamentos frontal-occipital, bifrontal e frontal-temporal, respectivamente, devido a baixa qualidade de sinal (SQI < 50). Com exceção de 2 registros que foram descartados na concentração 2,3% durante o posicionamento frontal-occipital, os demais valores

³⁴ Prostigmine, Roche, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³⁵ Atropion®, Ariston, São Paulo, SP, Brasil.

foram descartados por não atenderem aos critério de SQI na concentração de 3,0%. Em 2 animais anestesiados com 3% de isoflurano, os valores de BIS obtidos através do posicionamento frontal-occipital não foram incluídos na análise estatística devido a valores de SQI menores que 50 durante todo o período de mensuração do BIS. Os valores médios de SQI dentro de cada posicionamento não diferiram à medida que houve aumento dos valores de ET_{ISO} , à exceção do posicionamento bifrontal, onde os valores de SQI observados com 3,0% de isoflurano foram significativamente menores que os valores observados com 1,5% do agente halogenado.

Comparando-se os valores médios de BIS registrados em cada posicionamento do sensor, os valores obtidos com o emprego de 2,3 e 3,0% de isoflurano não foram estatisticamente distintos dos valores médios de BIS observados na concentração de 1,5%. Através dos diagramas de dispersão dos valores de BIS em relação à concentração expirada de isoflurano, as retas das equações de 1º grau apresentaram inclinação negativa em todos os posicionamentos de sensor avaliados. Apesar da inclinação das restas tender a diferir de 0 nos posicionamentos frontal-occipital e bifrontal ($p = 0,07$ e $0,05$, respectivamente), significância estatística somente foi observada com o emprego do posicionamento frontal-temporal ($p = 0,04$). Os coeficientes de correlação para as equações foram relativamente baixos, independentemente do posicionamento dos sensores ($R = -0,47$ - $0,46$ e $-0,5$ para os posicionamentos frontal-occipital, bifrontal e frontal-temporal, respectivamente) (figura 5).

Em todos os posicionamentos do sensor, o valor médio de SR foi significativamente maior com o emprego de 3,0% de isoflurano quando comparado ao valor de SR observado com 1,5%. Com o emprego de 1,5% de isoflurano, nenhum animal apresentou $SR > 0$ em qualquer dos posicionamentos do sensor de BIS. Com o emprego de 2,3% de isoflurano, 2 animais apresentaram $SR > 0$ ($SR = 3$ e 1 para cada animal, respectivamente) quando submetidos ao posicionamento frontal-temporal, enquanto 1 animal apresentou valores de $SR > 0$ ($SR = 3$) com o posicionamento frontal-occipital. Com aprofundamento do plano anestésico ($ET_{ISO} = 3,0\%$), à exceção de 2 animais que apresentaram valores de $SR = 0$ empregando-se o posicionamento frontal-temporal, os demais apresentaram valores de $SR > 0$, independentemente do posicionamento do sensor. Os valores máximos e mínimos

de SR registrados com o emprego de 3,0% de isoflurano foram 68 - 6, 66 - 2 e 83 - 7 nos posicionamentos frontal-occipital, bifrontal e frontal-temporal, respectivamente.

Diferenças significativas entre os posicionamentos de sensor não foram observadas em nenhuma das variáveis fornecidas pelo monitor de BIS.

Para as variáveis fisiológicas de FC, ETCO₂, e T, não houve diferenças significativas entre os posicionamentos do sensor empregados, bem como estes parâmetros não se alteram com o incremento do plano anestésico. Apesar da ausência de diferença significativa entre os posicionamentos do sensor, os valores médios de PAS com o emprego de 3,0% de isoflurano foram significativamente menores que os valores de PAS observados com o uso de 1,5% de isoflurano (tabela 1).

Tabela 1. Média, desvio padrão e valores máximo – mínimo (entre parêntesis) de índice bispectral (BIS), índice de qualidade de sinal (SQI), taxa de supressão do eletroencefalograma (SR), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), concentração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂) e temperatura esofágica (T) observados em concentrações crescentes de isoflurano (ET_{ISO} = 1,5 – 2,3 e 3,0%) empregando-se 3 diferentes posicionamentos do sensor de BIS [frontal-occipital, bifrontal e frontal-temporal] em cães.

	Frontal-occipital			Bifrontal			Frontal-temporal		
	1,5%	2,3%	3,0%	1,5%	2,3%	3,0%	1,5%	2,3%	3,0%
BIS	66±8 (76-55)	63±5 (73-57)	47±26 (78-14)	72±6 (80-64)	64±3 (67-60)	51±30 (78-14)	66±6 (75-60)	62±4 (59-69)	47±25 (70-7)
SQI	93±7 (100-82)	78±17 (94-56)	73±17 (95-56)	96±3 (100-92)	88±1 (98-69)	70±20* (96-51)	94±6 (99-82)	87±13 (99-63)	76±17 (98-57)
SR (%)	0±0 (0-0)	0±1 (2-0)	17±27* (68-0)	0±0 (0-0)	0±0 (0-0)	26±28* (66-0)	0±0 (0-0)	0±1 (2-0)	24±32* (83-0)
FC (bat/min)	119±25 (154-80)	125±21 (156-92)	123±18 (143-100)	123±31 (166-83)	129±22 (164-105)	117±15 (140-95)	125±32 (168-81)	125±23 (165-94)	120±17 (143-98)
PAS (mm Hg)	129±30 (184-92)	115±35 (180-78)	105±42* (185-72)	138±32 (190-104)	123±30 (175-95)	100±40* (172-54)	140±18 (170-114)	122±26 (160-102)	104±45* (190-68)
ETCO₂ (mm Hg)	40±2 (43-38)	40±1 (41-38)	39±1 (40-36)	39±1 (40-37)	39±1 (40-38)	40±2 (43-37)	40±2 (43-38)	40±1 (40-38)	40±2 (43-38)
T (°C)	38,0±0,4 (37,4-38,7)	38,0±0,6 (38,6-37,0)	38,0±0,6 (38,5-37,0)	38,0±0,4 (38,4-37,2)	37,8±0,4 (38,3-37,0)	37,7±0,4 (38,1-37,0)	38,1±0,5 (38,8-37,1)	38,1±0,5 (38,8-37,4)	38,0±0,6 (38,6-37,2)

* Diferença significativa em relação aos valores registrados em 1,5%.

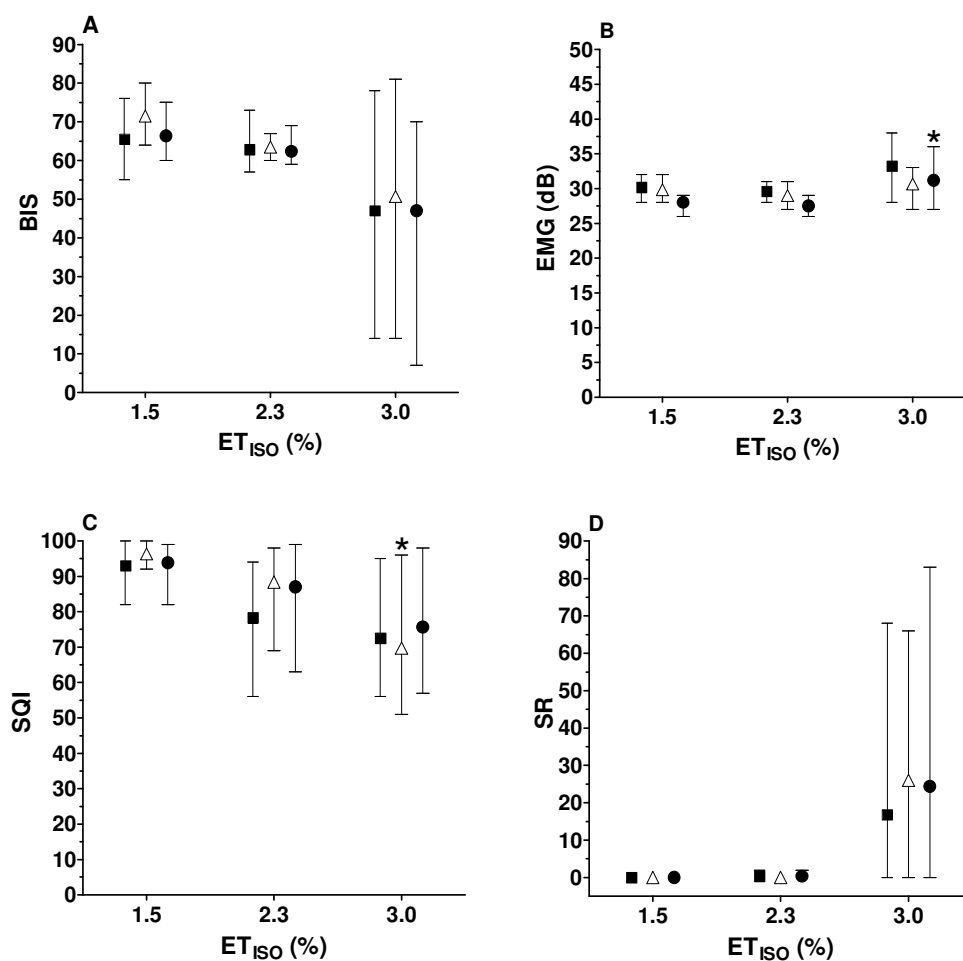


Figura 4. Valores de índice bispectral (BIS), índice de qualidade de sinal (SQI), eletromiografia (EMG) e taxa de supressão do EEG (SR) registrados em concentrações crescentes de isoflurano (ET_{ISO} = 1,5 – 2,3 e 3,0%) empregando-se 3 diferentes posicionamentos do sensor (■ posicionamento frontal-occipital; △ posicionamento bifrontal; ● posicionamento frontal-temporal). Valores expressos como média $\pm$ desvio padrão. * Diferença significativa em relação aos valores registrados em 1,5% para um mesmo posicionamento de sensor.

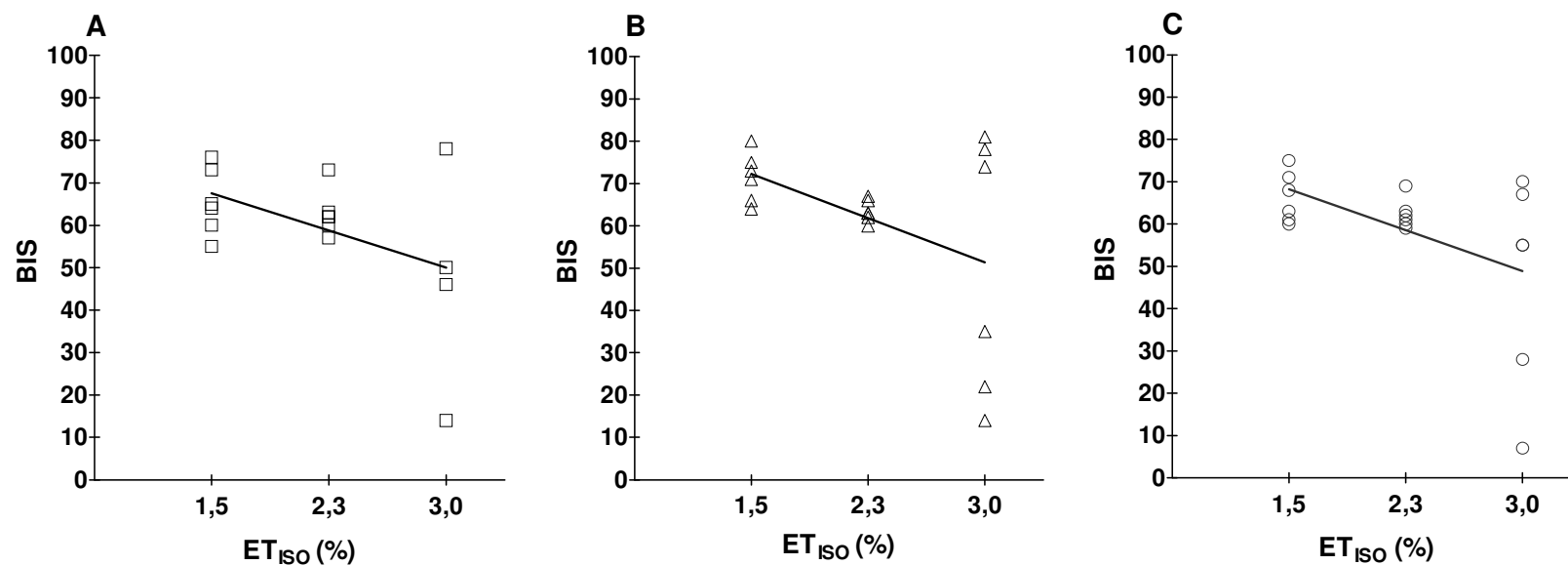


Figura 5. Diagrama de dispersão dos valores médios de BIS registrados durante 5 minutos de mensuração em cães anestesiados com concentrações crescentes de isofluorano ($ET_{ISO} = 1,5 - 2,3$ e $3,0\%$) empregando-se 3 diferentes posicionamentos do sensor de BIS: frontal-occipital (A), bifrontal (B) e frontal-temporal (C).

Discussão:

No homem, o BIS tem sido empregado como um guia para a administração de anestésicos voláteis (Song et al., 1997; Yli-Hankala et al., 1999; Guignard et al., 2001). Em um estudo, quando a concentração de isoflurano foi ajustada para manter níveis adequados de hipnose com base no BIS (valores de BIS entre 40 e 60), o consumo de agente volátil foi reduzido em aproximadamente 12-25% quando comparado ao grupo de pacientes onde a monitoração com o BIS não foi empregada (Guignard et al., 2001). O emprego do BIS como método auxiliar na monitoração do nível de hipnose durante a anestesia inalatória se baseia no princípio de que, com o aprofundamento da anestesia, observa-se uma redução do BIS. No entanto, estudos no homem e em outras espécies (felinos) têm revelado que, à medida que ocorre incremento na concentração alveolar de isoflurano, uma determinada porcentagem dos pacientes apresenta um aumento paradoxal nos valores de BIS (Detsch et al., 2000, March & Muir, 2003b; March & Muir, 2005). Com o aprofundamento do plano anestésico ($ET_{ISO} = 3.0\%$) no presente estudo, um aumento paradoxal dos valores de BIS foi observado em alguns animais (valor máximo de BIS registrado = 81), contrastando com redução óbvia deste índice em outros animais (valor mínimo de BIS registrado = 7). Assim como no homem e em gatos, os achados do presente estudo sugerem que em alguns cães a utilização do BIS como guia para o ajuste da concentração de isoflurano pode ser enganosa (Detsch et al., 2000, March & Muir, 2005).

O EEG engloba três componentes básicos: amplitude (voltagem do sinal), frequência (número de vezes por segundo em que a voltagem ultrapassa zero) e ângulo de fase, que é uma forma de se descrever o ponto de início de uma onda (Sigl & Chamoun, 1994; Rampil, 1998; Stanski & Shafer, 2005). No estado consciente (alerta), o EEG é caracterizado por ondas dessincronizadas de alta frequência e baixa amplitude, sendo que este padrão do EEG resulta em valores de BIS próximos a 100 (White & Booker, 2003; Stanski & Shafer, 2005; March & Muir, 2005; Johansen, 2006). Em plano superficial de anestesia, observa-se elevação na voltagem, redução na frequência e tendência à sincronização do sinal do EEG, com redução do BIS em relação ao estado alerta (March & Muir, 2005; Stanski & Shafer, 2005). No homem, valores de BIS entre 60 e 40 são considerados como indicativos

de níveis moderados de hipnose (anestesia cirúrgica). No presente estudo, os valores médios de BIS variaram de 66 a 72 com uma ET_{ISO} de 1,5%, valor que corresponde a aproximadamente 1 CAM de acordo com os resultados de estudos realizados neste laboratório com a mesma população de animais. Com incremento na ET_{ISO} para 2,3% o BIS não se alterou significativamente, apresentando valores médios entre 62 a 64 para os diferentes posicionamentos do sensor. Pode-se considerar que os valores de BIS observados para a maioria dos animais nas concentrações de isoflurano entre 1,5 e 2,3% não são compatíveis com plano anestésico cirúrgico (BIS entre 60 a 40). No entanto, estes resultados devem ser interpretados cuidadosamente, uma vez que não há estudos de larga escala na espécie canina objetivando determinar os valores de BIS associados a plano anestésico-cirúrgico.

Ao se atingir plano profundo de anestesia, há o surgimento de ondas isoeletricas no EEG ou de surtos de supressão, que correspondem à alternância de períodos de ondas isoeletricas ou de baixa voltagem com ondas de alta voltagem (Rampil, 1998; Mahla et al., 2005; March & Muir, 2005). Nesse estágio do plano anestésico, coincidentemente com a observação de períodos variáveis de ondas isoeletricas, os valores de BIS se reduzem a valores abaixo de 40, indicando hipnose profunda (White & Booker, 2003; Stanski & Shafer, 2005; March & Muir, 2005). No presente estudo, com o emprego de concentrações de isoflurano capazes de induzir plano profundo de anestesia (3,0%), observou-se que cerca de 25 a 50% dos animais analisados apresentaram valores de BIS abaixo de 40 para os diferentes posicionamentos do sensor. Apesar dos valores médios de BIS observados com 3,0% de isoflurano terem sido cerca de 30% menores que os valores observados com ET_{ISO} de 1,5%, essa diferença não foi significativa devido à grande variabilidade dos valores de BIS observada com concentrações mais elevadas de isoflurano.

A taxa de supressão ("*suppression ratio*" - SR) fornecida pelo monitor de BIS corresponde à porcentagem relativa de ondas isoeletricas do EEG num período de 63 segundos, esperando-se um aumento nesse valor durante plano profundo de anestesia (Sigl & Chamoun, 1994; Rampil, 1998; March & Muir, 2005). Todos os animais que apresentaram redução do BIS com o emprego de concentrações elevadas de isoflurano (3,0%) também apresentaram aumento concomitante na

porcentagem relativa de ondas isoeletricas no EEG, denotado pela elevação da taxa de supressão (SR). A análise individual dos dados de BIS e SR sugere que, a medida em que ocorre aumento da SR, há redução progressiva do BIS: valores de SR de 7% foram associados a valores de BIS de 55%, enquanto o maior valor de SR registrado (SR = 83%) ocorreu concomitantemente à redução máxima do BIS (BIS = 7).

Por outro lado, não houve traçado isoeletrico do EEG (SR = 0) ou o mesmo foi de proporção reduzida (SR = 3) em todos os animais que apresentaram elevação paradoxal do BIS em plano profundo de anestesia. No homem, o aumento da concentração de isoflurano de 0,8 para 1,6% resultou tanto diminuição quanto em aumento nos valores de BIS (Destch et al., 2000). Os autores desse estudo sugeriram que o aumento paradoxal do BIS pode estar relacionado à ocorrência de traçados pré-surto de supressão, que são caracterizados por traçados de alta frequência contínuos, não intercalados por períodos de isoeletricidade (Detsch et al., 2000).

Em um animal onde se empregou o posicionamento bifrontal do sensor, observaram-se valores de BIS de 66 e 67 com 1,5 e 2,3% de isoflurano, respectivamente. Ao se elevar a ET_{ISO} para 3,0%, o valor de BIS registrado elevou-se paradoxalmente para 81. Durante as mensurações do BIS neste animal, os valores de SR foram zero (ET_{ISO} de 1,5 e 2,3%) ou atingiram 2% (ET_{ISO} = 3,0%). Ainda neste mesmo animal, quando se empregou o posicionamento frontal-occipital e frontal-temporal, o incremento na concentração de isoflurano foi acompanhado de diminuição progressiva dos valores de BIS concomitantemente a um aumento da SR com o uso de 3,0% de isoflurano (SR de 27% e 34% nos posicionamento frontal-occipital e frontal-temporal, respectivamente). Apesar desse resultado sugerir que, ao menos neste animal, houve uma diferença no desempenho dos diferentes posicionamentos dos sensores, tal interpretação pode não ser correta, pois o EEG é uma variável dinâmica e complexa (Rampil, 1998; March & Muir, 2005). No presente estudo, a ordem do posicionamento dos sensores foi aleatorizada com o objetivo de compensar a possível influência de alterações temporais no traçado do EEG. No entanto, para uma comparação mais fidedigna, todos os diferentes posicionamentos de sensor deveriam ser avaliados simultaneamente.

Em cães anestesiados com sevoflurano, Greene et al. (2002b) observaram diminuição do valor de BIS com o aumento progressivo na concentração do agente halogenado de 0,8 para 2 CAM. Nesse estudo, no entanto, por se excluírem os valores de BIS associados a $SR > 0$, somente 2 de 8 animais anestesiados com 2 CAM de sevoflurano foram analisados (Greene et al., 2002b). A exclusão realizada pelos autores foi justificada pela ocorrência de aumentos paradoxais no BIS quando os valores de SR foram maiores que 1 (Greene et al., 2002b). Este problema, entretanto, pode estar relacionado a limitações do algoritmo empregado por versões mais antigas do BIS, que resultariam em valores de BIS falsamente elevados na presença de surto de supressão (Detsch et al., 2000; Greene et al., 2002b). Diferentemente do reportado por Greene et al. (2002b), observou-se no presente estudo que aumentos na SR foram associados à redução do valor de BIS. No nosso estudo, empregou-se a versão mais recente do algoritmo de BIS (A-2000 XP, versão do algoritmo 4.1). Tal versão tem procurado resolver o problema de leituras errôneas na presença de surto de supressão (March & Muir, 2005); e este fato pode explicar a diferença nos resultados observados entre o nosso estudo e o estudo de Greene et al. (2002b).

Uma das limitações desse estudo está relacionada ao fato dos animais não terem sido submetidos a estimulação nociceptiva, uma vez que o estímulo nociceptivo é considerado o fator mais potente que pode causar despertar da anestesia (Eger et al., 1965). Em gatos anestesiados com isoflurano não submetidos à estimulação nociceptiva, os valores médios de BIS pouco variaram quando a concentração do agente halogenado foi gradualmente elevada de 1,8 para 2,4% (March & Muir, 2003b). Enquanto concentrações de isoflurano inferiores a 2,2% resultaram em aumento significativo do BIS após estimulação nociceptiva, valores de ET_{ISO} superiores a este limiar foram capazes de bloquear a elevação do BIS causada pelo mesmo estímulo (March & Muir, 2003b). Resultados semelhantes foram observados por Antognini et al. (2000) em ovinos anestesiados com 1 CAM de isoflurano, onde o estímulo nociceptivo mecânico aumentou marcadamente o valor de BIS, sendo que a elevação do BIS foi reduzida significativamente com o emprego de concentrações mais elevadas do agente halogenado (Antognini et al., 2000). Estes resultados sugerem que mudanças relativas do BIS após estimulação nociceptiva apresentam melhor correlação com o nível de hipnose e profundidade

anestésica que os valores de BIS em indivíduos não submetidos à estimulação nociceptiva (Antognini et al., 2000; March & Muir, 2003b; March & Muir, 2005).

Uma das possíveis limitações relacionadas ao monitor de BIS é a possível sobreposição do espectro de força da atividade eletroencefalográfica e eletromiográfica na faixa entre 30 a 50 Hz, pois os artefatos produzidos pelo aumento da atividade mioelétrica podem não ser completamente removidos, contaminando o cálculo do BIS (Johansen & Sebel, 2000; Greif et al., 2002; Messner et al., 2003). No presente estudo, objetivou-se minimizar a possível interferência da atividade eletromiográfica através do emprego de um bloqueador neuromuscular.

Outro fator que pode significativamente afetar o valor de BIS é a impedância (resistência) entre os eletrodos de captação do sinal EEG e a pele. Valores de impedância abaixo de 10 k Ω reduzem a influência de artefatos e são considerados adequados para a obtenção de valores confiáveis de BIS (Seitsonen et al., 2000). No presente estudo, a impedância foi menor que 7,5 k Ω em todos os animais.

Como a atividade elétrica cortical é topograficamente heterogênea, os posicionamentos dos sensores também podem influenciar o cálculo do BIS (Rampil, 1998). Não há estudos comparando diferentes posicionamentos dos eletrodos de BIS na espécie canina. No homem, existe muita controvérsia se a mensuração do BIS é ou não topograficamente dependente. De acordo com Mandberg (2003), o posicionamento incorreto dos eletrodos de BIS pode resultar em inadequado processamento dos artefatos e/ou erros na obtenção das características do traçado EEG, como por exemplo, a detecção de supressão de EEG. Curta distância entre os eletrodos pode incorrer em menor amplitude do sinal (o que pode ser interpretado como supressão). Hemmerling et al. (2004) e Shiraishi et al. (2004) observaram que os valores de BIS registrados simultaneamente com os sensores padrões posicionados na região frontal ou na região occipital foram similares. Por outro lado, Pandin et al. (2006) e Hall & Lockwood (1998) não obtiveram boa correlação entre os valores de BIS obtido por diferentes montagens. Estas diferenças podem estar relacionadas aos achados de Kochs et al. (1994), onde as mudanças no EEG foram dominantes nas áreas frontais durante a anestesia com isoflurano.

De acordo com os resultados do presente estudo, os valores de BIS e SQI foram similares entre os diversos posicionamentos do sensor. Aparentemente, o posicionamento frontal-occipital resultou em performance reduzida com o emprego concentração de 3.0% de isoflurano, uma vez que, com esse posicionamento do sensor, 2 de um total de 6 animais foram excluídos da análise dos dados por apresentarem valores de SQI < 50. De acordo com o fabricante do monitor, entre “outros fatores”, a impedância dos eletrodos e a presença de artefatos contaminando o sinal eletroencefalográfico podem influenciar o cálculo do SQI. Como o algoritmo do BIS não foi revelado até o presente momento, maiores detalhes sobre esta variável não podem ser discutidos. Destaque deve ser dado ao fato de que, quando a concentração de isoflurano era reduzida após a mensuração em 3,0% (entre as trocas de posicionamento do sensor), os valores de SQI aumentavam progressivamente, atingindo valores similares aos mensurados com 1,5% de isoflurano (dados não registrados). Não foram encontradas justificativas plausíveis sobre a influência do plano anestésico no valor de SQI.

Com relação aos parâmetros cardiovasculares analisados nesse estudo, apesar da monitoração limitada, a redução da PAS observada com o emprego de 3,0% de isoflurano corrobora com a reconhecida depressão cardiovascular dose-dependente causada pelos agentes inalatórios (Steffey & Howland, 1978; Bernard et al., 1990).

Em conclusão, houve correlação pobre entre os valores de BIS e o aprofundamento do plano anestésico obtido com o incremento dos valores de ET_{ISO} em cães não submetidos à estimulação nociceptiva. Enquanto alguns indivíduos apresentaram redução marcante do BIS em concentrações elevadas do agente volátil, outros demonstraram aumento paradoxal nesta variável. Estudos adicionais são recomendados para se verificar a influência da estimulação nociceptiva nas mudanças relativas no valor de BIS, mediante o incremento do plano anestésico. Associado a isso, desde que o SQI esteja acima de 50, os 3 posicionamentos testados nesse estudo demonstraram desempenho similar.

Referências Bibliográficas

Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Isoflurane anaesthetic depth in goats monitored using the bispectral index of the electroencephalogram. *Vet Res Commun* 2000; 24: 361-70.

Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72: 659-62.

Carrasco-Jiménez MS, Cancho MFM, Lima JR, Crisóstomo V, Usón-Gargallo J, Ezquerro LJ. Relationships between a proprietary index, bispectral index, and hemodynamic variables as a means for evaluating depth of anesthesia in dogs anesthetized with sevoflurane. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1128-35.

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. *Br J Anaesth* 2000; 84: 33-7.

Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15.

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

Greene SA, Benson GJ, Tranquilli WJ, Grimm KA. Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes. *Comp Med* 2002b; 52: 424-8.

Greene SA, Tranquilli WJ, Benson GJ, Grimm KA. Effect of medetomidine administration on bispectral index measurements in dogs during anesthesia with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003; 64: 316-20.

Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, Laciny S, Rajek A, Caldwell JE, et al. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 604-8.

Guignard B, Menigaux C, Coste C, Chauvin M. Does bispectral EEG analysis of isoflurane administration during anesthesia in surgical patients? *Anesthesiology* 1997; 87: A447.

Hall JD, Lockwood GG. Bispectral index: comparison of two montages. *Br J Anaesth* 1998; 80: 342-4.

Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U, Schulte am Esch J. Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 80: 1026-34.

Hemmerling TM, Harvey P. Electrocardiographic electrodes provide the same results as expensive special sensors in the routine monitoring of anesthetic depth. *Anesth Analg* 2002; 94: 369-71.

Hemmerling TM, Deschamps S, Michaud G, Trager G. An Unusual Site for BIS monitoring. *Anesth Analg* 2004; 99: 1261-73.

Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336-44.

Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2006; 20: 81-99.

Mahla ME, Black S, Cucchiara RF. Neurologic Monitoring. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.1511-50.

Mandberg PJ. BIS monitoring requires proper electrode placement for optimum performance. *Anesth Analg* 2003; 97: 1206.

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

March PA, Muir WW III. Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003b; 64: 1534-40.

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

Messner M, Beese U, Romsto J, Dinkel M, Tschaikowsky K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003; 97: 488-91.

Muir WW III, Wiese AJ, March PA. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am. J Vet Res* 2003; 64: 1155-60.

Pandin P, Van Cutsem N, Tuna T, D'hollander A. Bispectral index is a topographically dependent variable in patients receiving propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; 97 : 676-80.

Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.

Seitsonen E, Yli-Hankala A, Korttila K. Are electrocardiogram electrodes acceptable for electroencephalogram bispectral index monitoring? *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1266-70.

Shiraishi T, Uchino H, Sagara T, Ishii N. A comparison of frontal and occipital bispectral index values obtained during neurosurgical procedures. *Anesth Analg* 2004; 98: 1773-5.

Sigl JC, Chamoun NG. Na introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10: 392-404.

Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 842-8.

Stanski DR, Shafer SL. Measuring depth of anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 1227-64.

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

Thogersen B, Ording H. Bispectral index monitoring: comparison of two types of electrode. *Anaesthesia* 2000; 5: 242-6.

Whyte SD, Booker PD. Monitoring depth of anaesthesia by EEG. Br J Anaesth 2003; 3: 106-10.

Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43: 545-9.