

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**INFUSÃO CONTÍNUA DE PROPOFOL OU DE
ETOMIDATO EM CÃES NORMOCAPNEICOS: EFEITOS
INTRACRANIANOS E HEMODINÂMICOS**

Pós-Graduanda: Danielli Parrilha de Paula

Orientador: Prof. Dr. Newton Nunes

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Câmpus de Jaboticabal, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia Veterinária – Área de concentração em Cirurgia Veterinária.

Jaboticabal – SP - Brasil
Dezembro - 2006

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

DANIELLI PARRILHA DE PAULA - nascida em 17 de agosto de 1973, em Niterói, RJ, é Médica Veterinária formada pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Câmpus de Jaboticabal – Universidade Estadual Paulista, em janeiro de 1999. Cumpriu o Programa de Aprimoramento em Medicina Veterinária níveis 1 e 2, oferecido pelo Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel" da mesma instituição, financiado pela Fundação do Desenvolvimento Administrativo (FUNDAP), na área de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, com direcionamento em Anestesiologia Veterinária, no período de 1º de fevereiro de 1999 a 31 de janeiro de 2001. Ingressou no programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária, Nível de Mestrado, em março de 2001, tendo concluído em março de 2003, quando ingressou no Curso de Doutorado no mesmo programa.

“Nenhum de nós é tão bom e inteligente, quanto todos nós juntos”

Marilyn Ferguson

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP) pelo fomento concedido em forma de bolsa. (Processo 02/11096-4).

Dedicatória

Não posso transformar em palavras o que está dentro de meu coração. Não posso querer explicar o que sinto quando te vejo. Não posso tentar colocar numa página meus sentimentos. Seria muito vago e incompleto. Deixo para que você mesmo veja, dentro de meus olhos, a satisfação e amor que tenho por ti. Deixo para que você mesmo reconheça a força deste sentimento quando sorrimos um para o outro, quando nossos olhares se cruzam ou nossas peles se encontram.

Que esse sentimento seja eterno e tenha força para crescer sempre....

Dedico à você, meu eterno e verdadeiro amor, por ter tido paciência e compreensão, ter usado de carinho e sabedoria, ter sido forte e amável durante toda nossa jornada juntos.

Obrigada a você, querido João!

Dedico

Às minhas filhas, Letícia e Fernanda, razões para que eu tenha forças para continuar lutando e acreditando num mundo melhor! Vocês transformaram e transformam minha vida e me ensinam todos os dias o verdadeiro significado de ser feliz!

Mamãe ama vocês, meus anjinhos!!!

Agradecimento especial

Ao meu orientador e amigo Newton Nunes que desde que eu estava na residência tem me ajudado tanto profissional quanto pessoalmente, sempre ouvindo e orientando pacientemente. Agradeço a oportunidade de ter participado de sua equipe e ter feito bons e eternos amigos. Agradeço pelo conhecimento que adquiri durante todo esse período e as oportunidades que me concedeu.

Que Deus me conceda a possibilidade de continuar te chamando de
AMI GO!

Meus mais sinceros agradecimentos!

Agradecimento especial

Aos meus pais, Helena e João, por seu apoio incondicional em todas as decisões de minha vida. Por serem meu alicerce e refúgio. Ao exemplo de amor, carinho e compreensão.

Amo vocês de todo meu coração!

Agradeço

Aos meus irmãos Fabio e Nathalia, a quem eu amo muito! Obrigado por sempre torcerem por mim e serem sempre meus companheiros!

Agradeço

As minhas queridas amigas Celina, Patrícia e Roberta que sempre estiveram ao meu lado e que agora, mesmo longe, sinto o carinho e atenção de vocês. Vocês são muito especiais e estarão sempre no meu coração!

Agradeço

A Deus, que tornou tudo possível e me dá forças para continuar minha caminhada na Terra! Sem Sua força não conseguiria sobreviver a tantos obstáculos, nem teria força para sorrir diante das dificuldades ou lutar para continuar minha jornada!

Aos professores Almir Pereira de Souza, Anderson Farias, Antônio Carlos Alessi, Carlos Augusto Araújo Valadão, Cíntia Lúcia Maniscalco, José Antônio Marques, Paulo Sérgio Patto dos Santos pelas criteriosas contribuições.

A minha segunda, porém não menos amada, família, que me acolhe e apóia sempre que preciso, em especial Maria Luísa C. Teixeira, João Teixeira Júnior, Ana Elvira F. Carregari, João Carregari e Maria Inês Carregari.

A minha amiga Josi, que tanto me ajudou, sempre sorrindo e disposta a continuar ajudando. Como te disse uma vez: "Você é um anjo enviado por Deus", que apareceu na hora certa para que eu não me sentisse perdida! Te adoro!

Aos amigos que fiz durante esses anos de pós-graduação: André, Beto, Daniel Gerardi, Daniel Júnior, Denise, Elaine, Emílio, Gláucia, Hamid Miguel, Juan,

Juliana, Lílian, Márlis, Marlos, Miguel, Natália, Nilson, Paola, Paulinha, Priscila e Vivian.

Ao curso de Pós-Graduação da FCAV/UNESP, pela oportunidade concedida.

A todos os funcionários do Hospital Veterinário e do Departamento de Clínica e Cirurgia, pela ajuda e colaboração.

Aos cães cuja ajuda involuntária, mas indispensável para o desenvolvimento desse estudo.

"Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim".

(Chico Xavier)

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	xvii
LISTA DE FIGURAS	xviii
LISTA DE TABELAS	xx
RESUMO	xxv
ABSTRACT	xxvii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1. Propofol	2
2.2. Etomidato	5
3. MATERIAL E MÉTODOS	9
3.1. Animais	9
3.2. Protocolo Experimental	9
3.3. Preparo dos Animais	10
3.4. Momentos para Mensuração dos Parâmetros	11
3.5. Parâmetros Avaliados	12
3.5.1. Volume de anestésico administrado desde a indução até M1	12
3.5.2. Pressão Intracraniana	12
3.5.3. Pressões de Perfusão Cerebral	12
3.5.4. Temperatura Intracraniana	13
3.5.5. Frequência Cardíaca	13
3.5.6. Pressões Arteriais Sistólica, Diastólica e Média	13
3.5.7. Débito Cardíaco	13
3.5.8. Índice Cardíaco	14
3.5.9. Pressão Venosa Central	14
3.5.10. Volume Sistólico e Índice Sistólico	14
3.5.11. Resistência Vascular Sistêmica e Índice da Resistência Vascular Sistêmica	15

3.5.12. Temperatura Corporal	15
3.5.13. Registro da ocorrência de efeitos Adversos	15
3.5.14. Método Estatístico	15
4. RESULTADOS	17
4.1. Volume de anestésico administrado desde a indução até M1	17
4.2. Pressão Intracraniana	17
4.3. Pressão de Perfusão Cerebral	19
4.4. Temperatura Intracraniana	21
4.5. Freqüência Cardíaca	23
4.6. Pressão Arterial Sistólica	25
4.7. Pressão Arterial Diastólica	27
4.8. Pressão Arterial Média	29
4.9. Débito Cardíaco	31
4.10. Índice Cardíaco	33
4.11. Pressão Venosa Central	35
4.12. Volume Sistólico	37
4.13. Índice Sistólico	39
4.14. Resistência Vascular Sistêmica	41
4.15. Índice da Resistência Vascular Sistêmica	43
4.16. Temperatura Corpórea	45
4.17. Registro da Ocorrência de Efeitos Adversos	47
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÕES	54
5. REFERÊNCIAS	55

LISTA DE ABREVIATURAS

	DC	Débito cardíaco
FC		Frequência cardíaca
IC		Índice cardíaco
IS		Índice sistólico
MPA		Medicação pré-anestésica
PAD		Pressão arterial diastólica
PAM		Pressão arterial média
PAS		Pressão arterial sistólica
PIC		Pressão intracraniana
PPC		Pressão de perfusão cerebral
PVC		Pressão venosa central
TIC		Temperatura intracraniana
TC		Temperatura corpórea
	VS	Volume sistólico

LISTA DE FIGURAS	Página
Figura 1 - Variação dos valores médios de PIC (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	18
Figura 2 - Variação dos valores médios de PPC (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	20
Figura 3 - Variação dos valores médios de TIC (°C), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	22
Figura 4 - Variação dos valores médios de FC (batimentos/minutos), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	24
Figura 5 - Variação dos valores médios de PAS (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	26
Figura 6 - Variação dos valores médios de PAD (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	28
Figura 7 - Variação dos valores médios de PAM (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	30

Figura 8 - Variação dos valores médios de DC (L/min), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	32
Figura 9 - Variação dos valores médios de IC (L/minxm ²), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	34
Figura 10 - Variação dos valores médios de PVC (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	36
Figura 11 - Variação dos valores médios de VS (mL/batimento), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	38
Figura 12 - Variação dos valores médios de IS (mL/batimentoxm ²), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	40
Figura 13 - Variação dos valores médios de de RVS (dinax seg/cm ⁵), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	42

- Figura 14** - Variação dos valores médios de de IRVS ($\text{dinax seg/cm}^5\text{xm}^2$), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006 44
- Figura 15** - Variação dos valores médios de TC ($^{\circ}\text{C}$), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006 46

LISTA DE TABELAS**Página**

Tabela 01 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de PIC (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	17
Tabela 02 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PIC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	18
Tabela 03 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de PPC (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	19
Tabela 04 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PPC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	20
Tabela 05 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de TIC (°C), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	21
Tabela 06 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da TIC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	22

Tabela 07 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de FC (batimentos/min), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	23
Tabela 08 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da FC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	24
Tabela 09 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de PAS (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	25
Tabela 10 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PAS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	26
Tabela 11 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de PAD (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	27
Tabela 12 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PAD colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	28

Tabela 13 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de PAM (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	29
Tabela 14 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PAM colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	30
Tabela 15 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de DC (L/min), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	31
Tabela 16 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de DC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	32
Tabela 17 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variância (cv) em %, de IC (L/minxm ²), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	33
Tabela 18 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de IC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	34

Tabela 19 - Valores médios (x), e desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de PVC (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	35
Tabela 20 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de PVC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	36
Tabela 21 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de VS (mL/batimento), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	37
Tabela 22 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de VS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	38
Tabela 23 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de IS (mL/batimentoxm ²), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	39
Tabela 24 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de IS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	40

Tabela 25 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de RVS (dinax seg/cm ⁵), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	41
Tabela 26 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de RVS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006	42
Tabela 27 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de IRVS (dinax seg/cm ⁵ xm ²), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006	43
Tabela 28 - Síntese da Análise de Perfil, dos registros de IRVS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006	44
Tabela 29 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de TC (°C), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	45
Tabela 30 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de TC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4).Jaboticabal, SP, 2006	46

EFEITOS DO PROPOFOL OU ETOMIDATO SOBRE VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS E INTRACRANIANAS EM CÃES

RESUMO – Objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos da infusão contínua de propofol ou de etomidato, em cães anestesiados, sobre a pressão intracraniana (PIC), pressão de perfusão cerebral (PPC), temperatura intracraniana (TIC), frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), débito e índice cardíaco (DC e IC, respectivamente), pressão venosa central (PVC), volume e índice sistólico (VS e IS, respectivamente), temperatura corporal (TC). Foram utilizados 20 cães adultos, machos ou fêmeas, hípidos, sem raça definida. Os cães foram distribuídos eqüitativamente em dois grupos, denominados GP e GE. Os animais do GP foram induzidos a anestesia geral por meio de administração intravenosa de propofol, na dose de 10 mg/kg. Os cães foram intubados com sonda de Magill acoplada ao aparelho de anestesia inalatória e iniciou-se ventilação controlada, com amplitude e frequência suficientes para permitir leitura de capnometria constante em 35 mmHg. Ato contínuo, iniciou-se a infusão contínua de propofol, por meio de bomba de infusão, na dose de 0,8 mg/kg/min. Aos animais do GE, o procedimento foi o mesmo realizado no GP, substituindo-se o propofol pelo etomidato, que foi utilizado na dose de 5 mg/kg para indução anestésica e 0,5 mg/kg/min para a manutenção, sendo que após 10 minutos reduziu-se a dose para 0,2 mg/kg/min. Os parâmetros foram mensurados decorridos 30 minutos da implantação do cateter de pressão intracraniana (M1) e se repetiu a cada 20 minutos (M2, M3 e M4) após M1. A avaliação estatística das variáveis foi efetuada pela Análise de Perfil ($p \leq 0,05$). Observou-se diferenças entre os grupos na PIC, TIC, FC, DC, IC e TC, onde as médias do GP foram superiores ao do GE, e na PPC, PVC, RVS e IRVS, onde as médias de GP foram inferiores as do GE. Dentro dos grupos houve estabilidade de todos os parâmetros ao longo do estudo, com exceção das TIC e TC, onde houve redução gradativa das médias ao longo do tempo nos animais do GE. Concluiu-se que a infusão contínua de etomidato ou propofol em cães mantém a perfusão cerebral, a autoregulação cerebral. Cães submetidos à anestesia com infusão contínua de etomidato apresentam redução gradativa da temperatura corpórea e

intracraniana com efeitos adversos intensos, além de haver redução da frequência e débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica e pressão venosa central.

Palavras-Chave: anestesia, cães, propofol, etomidato, pressão intracraniana, variáveis hemodinâmicas.

EFFECTS OF PROPOFOL OR ETOMIDATE IN HEMODYNAMICS AND INTRACRANIAL VARIABLES IN DOGS

SUMMARY – Continuous rate infusion (CRI) of propofol or etomidate in the intracranial pressure (ICP), cerebral perfusion pressure (CPP), intracranial temperature (ICT), heart rate (HR), systolic (SAP), diastolic (DAP), and mean arterial pressures (MAP), cardiac output (CO) and index (CI), central venous pressure (CVP), stroke volume (SV) and index (SI), rectal temperature (RT) were analyzed, in twenty adult healthy males or females mongrel dogs allotted in GP and GE groups. In GP anesthesia was induced by administration of propofol (10 mg/kg IV) followed intracheal intubation to proceed controlled ventilation to maintain PaCO₂ at 35 mmHg. Propofol CRI started subsequently at rate of 0.8mg/kg/min. For GE does etomidate (5 mg/kg IV) was used to induce and for maintenance anesthesia, 0.5 mg/kg/min. After 10 minutes, the etomidate CRI was reduced to 0.2 mg/kg/min. Thirty minutes of intracranial catheter implanted (M1), and repeated at each 20 minutes (M2, M3, and M4). Statistical analysis was evaluated through ANOVA (P<0.05). Differences between groups were observed in ICP, ICT, HR, CO, CI, and RT when GP means were higher than GE. CPP and CVP were lower in GP when compared with GE. All parameters remained stable in each group during the study, except to ICT and RT that reduced gradually during the experimental period in GE animals. Continuous infusion of etomidate or propofol in dogs maintains cerebral perfusion, cerebral auto-regulation, and cardiovascular parameters in normal values. Dogs submitted to anesthesia with continuous infusion of etomidate demonstrated gradual reduction in rectal and intracranial temperature with severe hemolysis and myoclonus.

Key-words: Anesthesia, dogs, propofol, etomidate, intracranial pressure, hemodynamics variables.

1. INTRODUÇÃO

A Anestesiologia Veterinária vem evoluindo com o intuito de garantir segurança e bem estar ao paciente. Isso se traduz em pesquisas sobre novos fármacos, novas técnicas anestésicas, bem como avanço nos métodos de monitoração dos pacientes.

A anestesia total intravenosa, mesmo sendo uma técnica há muito tempo conhecida, vem sendo bastante utilizada e estudada por possuir características como bom controle da profundidade anestésica e ausência de poluição do ambiente cirúrgico.

O propofol e o etomidato são fármacos cada vez mais utilizados, pois, a anestesia por eles produzida promove boa estabilidade hemodinâmica, indução e recuperação rápidas e ausência de efeito cumulativo (MORGAN & LEGGE, 1989; KO et al., 1994).

A infusão contínua de fármacos como o propofol e o etomidato apresenta-se como uma alternativa importante em substituição à anestesia inalatória, sendo indicada para pacientes em estado crítico, politraumatizados ou com alterações cardiovasculares.

Assim, objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos da infusão contínua do propofol ou do etomidato em cães mantidos sob ventilação controlada, sobre variáveis intracranianas e hemodinâmicas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. PROPOFOL

O propofol, 2,6-diisopropilfenol, foi sintetizado e solubilizado em Cremafor EL na década de 70 por Glen e colaboradores (DUNDEE & WYANT, 1993). Esta solução, entretanto, apresentou reações anafiláticas de grau moderado a severo, sendo que todos os agentes anestésicos contendo Cremafor EL foram retirados do mercado (BRIGGS et al., 1982; DUKE, 1995). Em 1983, após sua reformulação, a solução a 1 ou 2% peso/volume contendo óleo de soja, glicerol e emulsão de fosfolípido de ovo purificado, foi liberada para estudos clínicos em humanos (GLEN & HUNTER, 1984; ROBINSON et al., 1995). Em 1993, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o propofol para sedação de pacientes adultos submetidos a ventilação mecânica em unidades de terapia intensiva (McKEAGE & PERRY, 2003). Desde então, inúmeros estudos têm sido desenvolvidos com este fármaco isoladamente ou em associação.

O agente não apresenta efeito cumulativo (MORGAN & LEGGE, 1989), sendo rapidamente redistribuído do cérebro para outros tecidos e biotransformado no fígado (FRAGEN, 1996; DAWIDOWICZ et al., 2000). Segundo DAWIDOWICZ et al. (2000) não só o fígado, mas também os pulmões são responsáveis pela biotransformação do propofol no homem. Pacientes humanos com lesões hepáticas não apresentaram diferenças na biotransformação do fármaco comparado com pacientes sadios reafirmando a hipótese de metabolismo extra-hepático (SHAFER et al., 1988).

KUIPERS et al. (1999) demonstraram que 30% do propofol aplicado em ovelhas é eliminado durante a primeira passagem pelos pulmões, enquanto em gatos esse valor é de 61% (MATOT et al., 1993; MATOT et al., 1994), e no homem é de 28,4% (HE et al., 2000).

A perda da consciência ocorre de 20 a 40 segundos após a administração de propofol, porém a depuração do fármaco é relativamente demorada (DUKE, 1995). Isso ocorre porque sua eliminação do tecido adiposo é lenta, porém a concentração sanguínea do fármaco durante esta fase é insuficiente para manutenção da anestesia

(SHORT & BUFALARI, 1999), já que o despertar ocorre quando a concentração plasmática reduz-se em 10 ou 20% (WHITE, 2001).

Pode ser usado como agente de indução e também manutenção anestésica na forma de bolus intermitentes ou infusão contínua (DENEUCHE & DESBOIS, 1999). Segundo FRAGEN (1996) é o melhor hipnótico a ser utilizado em infusão contínua tendo como característica uma recuperação anestésica rápida, mesmo após administrações contínuas (GLEN, 1980).

A indução da anestesia é conseguida com doses entre 6 a 8 mg/kg, em animais sem pré-tratamento e doses entre 2 a 4 mg/kg para animais pré-tratados (THURMON et al., 1996). Para infusão contínua as doses variam de 0,3 a 0,8 mg/kg/min, conforme a medicação pré-anestésica e a associação com sedativos e analgésicos (PIRES et al., 2000). WATKINS et al. (1987) relataram a dose de propofol de 0,806 mg/kg/min sem o emprego de medicação pré-anestésica. WATNEY & PABLO (1992) observaram sinais de excitação em cães não pré-medicados, quando anestesiados com propofol.

Apnéia e cianose foram observadas durante a indução com propofol (KEEGAN & GREENE, 1993; SMITH et al., 1993). MUIR III & GADAWSKI (1998) observaram a ocorrência de depressão respiratória e apnéia, principalmente após injeções rápidas do fármaco, enquanto que administrações mais lentas reduzem significativamente a ocorrência desses efeitos (MORGAN & LEGGE, 1989). SHORT & BUFALARI (1999) descreveram que essa depressão respiratória, marcada pela redução da frequência respiratória, é potencializada pela ação de agonistas alfa-2, como por exemplo xilazina e medetomidina ou opióides, como oximorfona ou butorfanol.

Durante a anestesia com propofol em cães, tem-se observado redução da ventilação e saturação de dióxido de carbono (CO_2), sendo aconselhável suplementação de oxigênio em pacientes com algum tipo de insuficiência respiratória (LOPEZ et al., 1994). Ocorre diminuição da contratilidade diafragmática em animais recebendo doses anestésicas ou subdoses do fármaco, porém o mecanismo pelo qual isso ocorre, não é conhecido (FUJII et al., 1999), entretanto 20 minutos após sua administração a contratilidade do diafragma é recuperada (FUJII et al., 2004).

O propofol também é responsável por discreta diminuição na pressão arterial sem, entretanto, haver aumento compensatório na frequência cardíaca (SHORT & BUFALARI, 1999). A redução da pressão arterial é proporcional ao aumento da concentração plasmática do fármaco (WHITWAM et al., 2000). PAGEL & WALTIER (1993) propuseram que a diminuição desse parâmetro parece ser decorrente do efeito inotrópico negativo associado à ação direta no tônus vascular venoso e arterial. EBERT et al. (1992) descrevem que a hipotensão seria mediada por inibição do sistema nervoso simpático e redução da atividade dos barorreceptores.

Sobre a frequência cardíaca (FC), AGUIAR et al. (2001) observaram aumento deste parâmetro especialmente após 20 minutos de anestesia com propofol, coincidindo com a redução da pressão arterial. Porém KEEGAN & GREENE (1993) relataram diminuição da FC durante anestesia com este agente, caracterizando efeito inotrópico e cronotrópico negativo do fármaco. Já CORTOPASSI (2002), relata que podem ser observadas tanto taquicardia quanto bradicardia com o uso do propofol.

Em cães, a anestesia com propofol causa diminuição do débito cardíaco (DC), secundariamente ao decréscimo da pré-carga cardíaca causada pelo efeito vasodilatador decorrente da diminuição do tônus simpático, sendo que o DC e a pressão arterial podem ser preservados desde que a pré-carga seja mantida (GOODCHILD & SERRAO, 1989).

O propofol, em concentrações clínicas, parece não prejudicar a auto-regulação cerebral, embora reduza a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (BEDFORTH et al., 2000; UPTON et al., 2000) e, por conseguinte, diminui a pressão intracraniana (BAZIN, 1997), por essas razões é cada vez mais utilizado em pacientes com lesão craniana (STEINER et al., 2003; FORSTER & ENGELHARD, 2004). Mesmo em doses capazes de provocar traçado isoeletrico no eletroencefalograma há manutenção da autorregulação cerebral (MATTA et al., 1995)

Estudos em humanos (PITT-MILLER et al., 1994) e em cães (STEFFEN & GRASMUECK, 2000) demonstraram que o propofol também pode ser empregado como fármaco anticonvulsivante em pacientes com afecções cerebrais, como alternativa ou coadjuvante à terapia com barbitúricos.

A temperatura corporal diminui após administração do propofol e permanece baixa durante todo o período anestésico (ROBERTSON et al., 1992; MUIR III & GADAWSKI, 1998), sendo a hipotermia implicada no prolongamento do período de recuperação anestésica (TAYLOR, 1994; HELLYER, 1996).

DUGRES et al. (1989) e BORGEAT et al. (1994) relataram que o fármaco possui propriedades analgésicas, por outro lado, NOCITI (2001) afirma que o propofol não apresenta qualquer efeito analgésico e recomenda a utilização de opióides durante a anestesia intravenosa por infusão contínua. MORGAN & LEGGE (1989) também concluíram que o fármaco não apresentou potencial analgésico residual quando administrado a cães e gatos submetidos a procedimentos cirúrgicos de curta duração.

Há relatos de casos de reação anafilática durante a primeira aplicação de propofol no homem, porém de incidência baixa causada, na maioria dos casos, por mecanismo imunológico mediado por IgE (MARTÍNEZ et al., 1997; LAXENAIRE et al., 1992), em cães não há relatos.

2.2. ETOMIDATO

O etomidato é um derivado imidazólico, sintetizado em 1965 e utilizado pela primeira vez para indução de anestesia no homem em 1975 (THURMON et al., 1996).

Segundo PABLO & BAILEY (1999) o efeito hipnótico do fármaco é atribuído a sua ação sobre o sistema GABAminérgico produzindo aumento do número de receptores GABA disponíveis. É um hipnótico não barbitúrico, que induz anestesia de curta duração (MUIR III & MASON, 1989), de uso exclusivo por via intravenosa (MUIR III & MASON, 1989; KO et al., 1994). O grau de hipnose produzido depende diretamente da dose de etomidato administrada (MUIR III & MASON, 1989; KO et al., 1994, THURMON et al., 1996).

É altamente solúvel em lipídeos, rapidamente distribuído para cérebro, coração, baço, pulmões, rins e intestino (NAGEL et al., 1979) atingindo a máxima concentração no cérebro após um minuto da injeção intravenosa (YEUNG & ZED, 2002). Cerca de 65% do fármaco se liga à albumina em pH de 7,4 (DOENICKE et al., 1982). O

etomidato é rapidamente hidrolisado pelo fígado e esterases plasmáticas a metabólito inativo (ácido etomidato carboxílico), sendo 75% da dose injetada eliminada pela urina, 13% pelas fezes e 10% pela bile (GIESE & STANLEY, 1983). Apresenta ampla margem de segurança, mesmo após aplicações repetidas (NAGEL et al., 1979) e tem compatibilidade com a maioria dos fármacos utilizados na pré-anestesia e no período trans-cirúrgico (HADZIJA & LUBARSKY, 1995).

As doses para indução de cães, pré-medicados ou não, são de $0,9 \pm 0,3$ à $1,3 \pm 0,2$ mg/kg, respectivamente (KO et al., 1994). SIA et al. (1982) relatam período de recuperação prolongado em pacientes que receberam infusão contínua de etomidato durante 30 minutos.

A anestesia com etomidato é caracterizada por pouca ou nenhuma alteração cardiovascular ou respiratória, indução e recuperação anestésica rápidas (KO et al., 1994), sem ocorrência de liberação de histamina (NAGEL et al., 1979; MUIR III & MASON, 1989). Por esta razão, seu uso é indicado na indução anestésica de pacientes com distúrbios cardiovasculares (DODAM et al., 1990), traumatismos severos, cirrose, lesões intracranianas (THURMON et al., 1996), fêmeas prenhes (MUIR III & MASON, 1989; THURMON et al., 1996; KO et al., 1994) e crianças (SARKAR et al., 2005). TOBIAS (2000) relata que o fármaco pode causar depressão respiratória dependente da dose podendo ocorrer apnéia nas mais elevadas. A habilidade do etomidato em manter a estabilidade cardiovascular está relacionada à capacidade de manutenção da responsividade dos barorreceptores e manutenção do controle simpático (EBERT et al., 1992).

Como não possui efeito analgésico, quando o etomidato é utilizado para manutenção da anestesia geral para procedimentos cirúrgicos, é aconselhável a associação com fármacos analgésicos e relaxantes musculares (KO et al., 1994).

As desvantagens reportadas durante a anestesia com etomidato incluem dor no local da injeção, principalmente se administrado em veias muito finas, devido ao seu baixo pH, movimentos musculares involuntários e, ocasionalmente, náusea e vômito após a anestesia (NAGEL et al., 1979). PASCOE et al. (1992) também relataram a ocorrência de excitação durante a indução e recuperação anestésica, mioclonias,

espirros e hemólise. A intensidade desses efeitos é dependente da dose (MUIR III & MASON, 1989) e é reduzida significativamente quando administrada medicação pré-anestésica (PASCOE et al., 1992; MUIR III & MASON, 1989). Segundo SCHWARZKOPF et al. (2003) o midazolam reduz significativamente a ocorrência de mioclonias no homem, enquanto o diazepam ou flunitrazepam não foram tão eficazes (KORTTILA et al., 1979).

O mecanismo responsável pelo desencadeamento do vômito durante a indução e recuperação anestésica ainda é desconhecido, assim como o responsável pela produção de excitação e mioclonias (MUIR III & MASON, 1989). A dissociação entre estruturas cerebrais e medulares tem sido atribuída à produção das excitações (MASSONE, 1999). Esses movimentos involuntários raramente são severos o suficiente para que se necessite contenção física (MUIR III & MASON, 1989).

Com relação à hemólise, KO et al. (1994) relataram estar relacionada à osmolaridade não fisiológica do etomidato quando este é veiculado numa preparação de 35 V% de propilenoglicol (etomidato-PG). Porém a importância clínica da hemólise não está totalmente elucidada e requer mais estudos.

MUIR III & MASON (1989) estudaram a indução anestésica em cães e descreveram que doses baixas de etomidato não causam alteração na frequência respiratória, enquanto 4 mg/kg induz importante depressão respiratória. Doses muito baixas ou administração lenta podem predispor a efeitos adversos, por produzir planos anestésicos superficiais e prolongar o período de indução.

Foi relatado que a administração de injeção única em bolus ou infusão contínua de etomidato produz supressão da função da adrenocortical. No homem, este efeito foi observado por uma a seis horas, tendo sido constatado que a máxima ocorre aproximadamente decorridas três a quatro horas da indução (KRUSE-ELLIOTT et al., 1987). REIS et al. (1986) relataram que a resposta às catecolaminas durante a cirurgia, em pacientes anestesiados pelo etomidato, se manteve normal, demonstrando que essa supressão tem pequeno ou nenhum significado clínico. Segundo BERGEN & SMITH (1997) ocorre redução dos níveis de cortisol e aldosterona aproximadamente 30 minutos após a administração intravenosa do fármaco no homem, sendo que a

supressão da função adrenocortical é significativa somente quando o etomidato é utilizado em infusão contínua durante dias ou semanas. Segundo HIRSCHIMAN (1991) a não produção de cortisol como consequência da anestesia com etomidato não altera a resposta cardiopulmonar de cães submetidos à hipóxia.

Em estudo com cães hipovolêmicos, FRAGA et al. (1997) compararam a cetamina e o etomidato durante a indução anestésica, chegando à conclusão que o segundo apresenta melhor desempenho, sem provocar elevação de frequência cardíaca, resistência vascular pulmonar ou resistência vascular sistêmica, observadas com o uso do primeiro.

PASCOE et al. (1992) trabalhando com cães hipovolêmicos reportaram que a dose de 1 mg/kg não está associada a mudanças na função cardiovascular. Foi observada depressão respiratória, mas esta foi transitória e com pequena relevância clínica. Os autores indicaram este fármaco como anestésico seguro para animais em choque hipovolêmico, desde que a ventilação seja devidamente monitorada.

A anestesia com etomidato promove redução do fluxo sanguíneo e da taxa de metabolismo de oxigênio cerebral resultando em vasoconstrição e redução da pressão intracraniana (TOBIAS, 2000; SCHNEIDER, 2000), sem, contudo, reduzir a pressão arterial ou a de perfusão cerebral (SCHNEIDER, 2000; YEUNG & ZED, 2002) sendo assim considerado o agente ideal para indução de pacientes com lesões cranianas (YEUNG & ZED, 2002). A redução do fluxo sanguíneo cerebral ocorre como consequência da depressão da atividade neuronal (PABLO & BAILEY, 1999). Também há relatos que o fármaco promove redução de pressão intraocular (TOBIAS, 2000).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais

Foram utilizados 20 cães adultos, com peso médio de $9,1 \pm 3,0$ kg, machos ou fêmeas, sem raça definida, considerados sadios, após exames clínicos e laboratoriais, evitando-se fêmeas prenhes ou em estro. Os animais foram mantidos em canis individuais pertencentes ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da FCAV/Unesp, Câmpus de Jaboticabal, SP, e alimentados com ração comercial duas vezes ao dia e água à vontade.

3.2. Protocolo Experimental

No dia da experimentação os cães foram submetidos à restrição alimentar e hídrica de 12 e duas horas respectivamente.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos de 10 animais cada, denominados Grupo Propofol (GP) e Grupo Etomidato (GE). Os animais do GP foram contidos sobre mesa cirúrgica e induzidos a anestesia geral pela administração intravenosa de propofol¹, na dose de 10 mg/kg. Os cães, após serem colocados em decúbito lateral esquerdo sobre colchão térmico ativo², foram intubados com sonda de Magill, de diâmetro adequado ao porte do animal, a qual foi acoplada ao aparelho de anestesia inalatória com circuito anestésico tipo "semi-fechado"³ equipado com ventilador volumétrico/pressométrico⁴, instalado em linha com o filtro valvular, fornecendo-se 100% de oxigênio. Ato contínuo, iniciou-se a infusão contínua de propofol, por meio de bomba de infusão⁵, na dose de 0,8 mg/kg/min.

¹ Diprivan – ZENECA – Farmacêutica do Brasil – Ltda

² GAYMAR – mod. TP-500 – Londres, Inglaterra – Processo FAPESP 98/03153-0

³ OHMEDA - mod. Excel 210SE – Processo FAPESP 97/10668 - 4

⁴ OHMEDA - mod. 7900 – processo FAPESP 97/10668 - 4

⁵ Bomba de infusão Samtronic, mod. 670T, São Paulo, SP, Brasil

Procedeu-se ventilação controlada ciclada a pressão (15 cmH₂O), com relação inspiração/expiração 1:2 e amplitude e frequência suficientes para permitir leitura de capnometria constante em 35 mmHg, aferida em oxicapnógrafo⁶ cujo sensor de fluxo principal foi posicionado na extremidade da sonda orotraqueal conectada ao equipamento de anestesia.

Aos animais do GE, o procedimento foi o mesmo realizado aos do GP, substituindo-se o propofol pelo etomidato⁷, que foi utilizado na dose de 5 mg/kg para indução anestésica e para a manutenção empregou-se 0,5 mg/kg/min nos primeiros 10 minutos, sendo que após esse período a dose foi reduzida para 0,2 mg/kg/min.

3.3. Preparo dos animais

Uma vez atingido o segundo plano do terceiro estágio anestésico de Guedel, procedeu-se incisão na pele do terço superior da face interna do membro pélvico esquerdo, seguida de divulsão do tecido subcutâneo e musculatura de extensão suficiente para exposição da artéria e veia femorais. Após isolada e ter o fluxo sanguíneo interrompido, a artéria foi perfurada com uma agulha hipodérmica nº 40X12 e em seguida uma sonda uretral⁸ nº4 foi introduzida e conectada por uma torneira de três vias, ao canal de pressão arterial invasiva do monitor multiparamétrico⁹. Da mesma forma, suspendeu-se o fluxo sanguíneo da veia femoral que foi perfurada com um cateter intravenoso periférico 14G para permitir a inserção do cateter de Swan-Ganz¹⁰, cuja extremidade foi posicionada na artéria pulmonar pela observação das ondas de pressão no monitor multiparamétrico⁹, conforme técnica descrita por Swan-Ganz e citada por SISSON (1992).

⁶ DIXTAL - mod. CO₂SMO 7100 – Processo FAPESP 97/10668-4

⁷ ETOMIDATE – Cristália – Ltda

⁸ Sonda uretral de PVC nº4, Embramed Ind. Com. Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

⁹ Dixtal, mod. DX-2010LCD, módulo de PA invasiva, Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 02/04625-0)

¹⁰ Cateter Swan-Ganz Pediátrico, mod.132-5F, 4 vias, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, EUA.

Concomitantemente, implantou-se cirurgicamente um cateter de fibra óptica¹¹, na superfície do córtex cerebral direito, usando-se “kit”¹² de acesso, segundo técnica descrita por BAGLEY et al. (1995a). Estabeleceu-se o local para implantação do cateter traçando-se uma linha imaginária estendendo-se da linha média dorsal até a porção dorsal do arco do zigomático, e outra do canto lateral do olho direito até a parte caudal do músculo temporal. A interseção dessas duas linhas determinou o ponto para fixação do cateter. Neste ponto procedeu-se a incisão da pele e do músculo temporal. Com o auxílio de um afastador de Farabeuf, o crânio foi exposto e perfurado com furadeira manual e broca de 2,71 mm de diâmetro que acompanha o kit. Em seguida, perfurou-se a dura-máter com o auxílio de agulha nº 20 e o suporte para fixação do cateter foi rosqueado no crânio. O cateter foi zerado à pressão atmosférica que, em seguida foi introduzido até que sua ponta ultrapassasse cinco milímetros da extremidade distal do suporte, sendo então fixado com o auxílio de uma trava e coberto pela capa protetora.

Após o período experimental o cateter para mensuração da PIC foi retirado, procedendo-se a síntese do músculo temporal e da pele. Os cateteres para mensuração da pressão arterial assim como o cateter de Swan-Ganz também foram retirados da artéria e veia femorais, respectivamente, que foram então submetidos à ligadura. Em seguida, realizou-se a aproximação do tecido subcutâneo e sutura da pele.

3.4. Momentos para mensuração dos parâmetros

A mensuração dos parâmetros teve início decorridos 30 minutos da implantação do cateter de pressão intracraniana (M1) e repetiu-se a cada 20 minutos (M2, M3 e M4), totalizando 60 minutos de avaliação.

¹¹ Monitor de temperatura e pressão intracraniana, Mod.110-4BT, Integra Neurocare Camino Labs, San Diego, CA, EUA. (Processo FAPESP 00/01084-3)

¹² Kit de acesso cranial Mod.5H-ITH-2, Integra Neurocare Camino Labs, San Diego, CA, EUA (Processo FAPESP 00/01084-3)

3.5. Parâmetros Avaliados

3.5.1. Volume de anestésico administrado desde a indução até M1.

Foi registrado o volume de anestésico administrado aos animais, em mL, a partir do início da infusão contínua até o primeiro momento de avaliação (M1).

3.5.2. Pressão Intracraniana (PIC)

O parâmetro foi determinado através de cateter de fibra óptica com mensuração digital direta em monitor de pressão intracraniana¹³, o qual foi implantado cirurgicamente como descrito anteriormente. Em cada um dos momentos descritos realizaram-se três medidas consecutivas, sendo considerada a média aritmética destas, como representativa da PIC. Após o último momento, foi retirado o sensor e em seguida suspensa a administração do agente anestésico. Os registros foram realizados em milímetros de mercúrio (mmHg).

3.5.3. Pressão de Perfusão Cerebral (PPC)

O parâmetro, registrado em mmHg, foi obtido pela relação matemática:

$PPC = PAM - PIC$, onde:

PPC = Pressão de perfusão cerebral

PAM = Pressão arterial média

PIC = Pressão intracraniana

¹³ Integra, mod. MPM-1, Integra Neurocare Camino Labs, San Diego, CA, EUA (Processo FAPESP 00/01084-3)

3.5.4 Temperatura Intracraniana (TIC)

A exemplo da PIC, o parâmetro foi mensurado, em graus Celsius (°C), através do termistor localizado na extremidade distal do cateter de fibra óptica, diretamente no mesmo monitor.

3.5.5. Freqüência Cardíaca (FC)

A variável foi obtida por eletrocardiógrafo computadorizado¹⁴ ajustado para leitura em derivação DII. Os registros foram realizados em batimentos por minuto (bat/min).

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

Para a determinação destes parâmetros, utilizou-se monitor multiparamétrico¹⁵, cujo sensor foi adaptado em catéter que foi introduzido cirurgicamente na artéria femoral esquerda conforme descrito anteriormente. Os registros foram consignados em (mmHg).

3.5.7. Débito Cardíaco (DC)

A mensuração deste parâmetro, em L/min, foi realizada empregando-se um dispositivo microprocessado¹⁶ para medida direta, por meio da técnica de termodiluição, utilizando-se o cateter de Swan-Ganz, cujo termistor foi previamente posicionado no lúmen da artéria pulmonar. No momento da colheita desconectou-se o monitor utilizado para mensuração da PVC e administrou-se 3ml de solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% resfriada (0-5°C). Cada mensuração do débito cardíaco foi realizada em triplicata

¹⁴ Módulo para aquisição de ECG para computador TEB – mod. ECGPC software versão 1.10, Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil. (Processo FAPESP 96/1151-5)

¹⁵ Dixtal, mod. DX-2010LCD, módulo de PA invasiva, Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 02/04625-0)

¹⁶ Dixtal, mod. DX-2010LCD, módulo de débito cardíaco, Manaus, AM, Brasil. (Processo FAPESP 02/04625-0)

empregando-se a média aritmética dessa para determinação da variável em cada momento.

3.5.8. Índice Cardíaco (IC)

A variável foi estabelecida por relação matemática, dividindo-se o valor do DC em (L/min) pela área da superfície corpórea (ASC) em m^2 , a qual foi estimada em função do peso dos animais, segundo OGILVIE (1996). Os registros foram realizados em $L/min \times m^2$.

3.5.9. Pressão Venosa Central (PVC)

A variável foi obtida, em mmHg, mediante leitura direta em monitor¹⁵ cujo sensor foi adaptado ao catéter de Swan-Ganz, na entrada destinada à solução gelada de NaCl a 0,9%, visto que sua outra extremidade encontra-se posicionada na veia cava caudal. O monitor foi desacoplado apenas nos momentos em que foi necessária a administração do líquido para permitir a mensuração do débito cardíaco.

3.5.10. Volume Sistólico (VS) e Índice Sistólico (IS)

Os parâmetros foram obtidos mediante cálculo utilizando as fórmulas (MUIR III & MASON, 1996):

$$VS = DC/FC \quad e \quad IS = VS/ASC$$

Onde: DC= Débito Cardíaco (L/min.)

FC= Frequência Cardíaca (batimentos/min.)

VS= Volume Sistólico (mL/batimento)

ASC= Área da Superf. Corpórea (m^2)

IS= Índice Sistólico (mL/batimento $\times m^2$)

3.5.11. Resistência Vascular Sistêmica (RVS) e Índice da Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)

Esses parâmetros foram obtidos por cálculos empregando-se fórmulas, segundo VALVERDE et al. (1991):

$$RVS = (PAM / DC) \times 79,9 \text{ e } IRVS = RVS \times ASC$$

Onde: 79,9 = Fator de Correção (mmHgxmin/L para dinaxseg/cm⁵)

PAM = Pressão Arterial Média (mmHg)

DC = Débito Cardíaco (L/min)

ASC = Área de Superfície Corpórea (m²)

RVS = Resistência Vascular Sistêmica (dinaxseg/cm⁵)

IRVS = Índice da RVS (dinaxseg/cm⁵xm²)

3.5.12. Temperatura corporal (TC)

As mensurações, em graus Celsius, foram obtidas pelo termistor localizado na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz e foram apresentadas no monitor de débito cardíaco.

3.5.13. Registro da Ocorrência de Efeitos Adversos

Foram registrados efeitos adversos oriundos da infusão contínua dos fármacos. Para tanto, os animais foram observados até a recuperação completa.

3.5.14. Método Estatístico

A avaliação estatística dos parâmetros PIC, PPC, TIC, FC, PAS, PAD, PAM, DC, IC, VS, IS, PVC, TC, RPT e IRPT foi efetuada por Análise de Perfil (MORRISON, 1967 e CURI, 1980) para interpretação dos possíveis efeitos que levariam a alteração nas médias de cada variável estudada, nos diversos momentos, incluindo os testes das

hipóteses de: interação entre grupos e momentos, efeitos de grupos, de momentos, de grupo em cada momento e de momento dentro de cada grupo.

Foram consideradas as seguintes hipóteses de nulidade:

H01: Não existe interação momento versus grupo ou entre momentos e tratamentos, onde é verificada a existência de similaridade entre perfis dos grupos ao longo do tratamento.

H02: Não existe efeito de grupo para o conjunto de todos os momentos, isto é, não existe diferença entre grupos para o conjunto dos momentos, onde se verifica a igualdade ou coincidência dos perfis dos dois grupos (igualdade de perfis).

H03: Não existe diferença entre os grupos em cada momento individualmente, onde se verifica a diferença entre as médias de cada grupo, para cada momento separadamente.

H04: Não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

A hipótese 2 será testada somente nos parâmetros onde a hipótese de nulidade 1 não for rejeitada.

4. RESULTADOS

4.1. Volume de anestésico administrado desde a indução até M1

Os animais do GP receberam a quantidade média de propofol de $55,45 \pm 12,39$ mL, num período de $56,7 \pm 10$ minutos. Aos animais do GE foi administrado $84,45 \pm 20,31$ mL de etomidato durante $58,2 \pm 8$ minutos.

4.2. Pressão Intracraniana (PIC)

A PIC manteve-se estável nos dois grupos durante todo o período experimental. No GP os valores médios desta variável apresentaram-se estatisticamente superiores aos do GE (Tab. 1, Tab. 2 e Fig. 1).

Tabela 1 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de PIC (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	17*	17*	17*	16*
	s	9,85	9,26	8,53	8,40
	cv	58,27	56,15	51,37	51,19
GE	x	9	8	8	8
	s	3,34	3,56	3,78	3,49
	cv	38,84	46,24	46,72	42,56

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

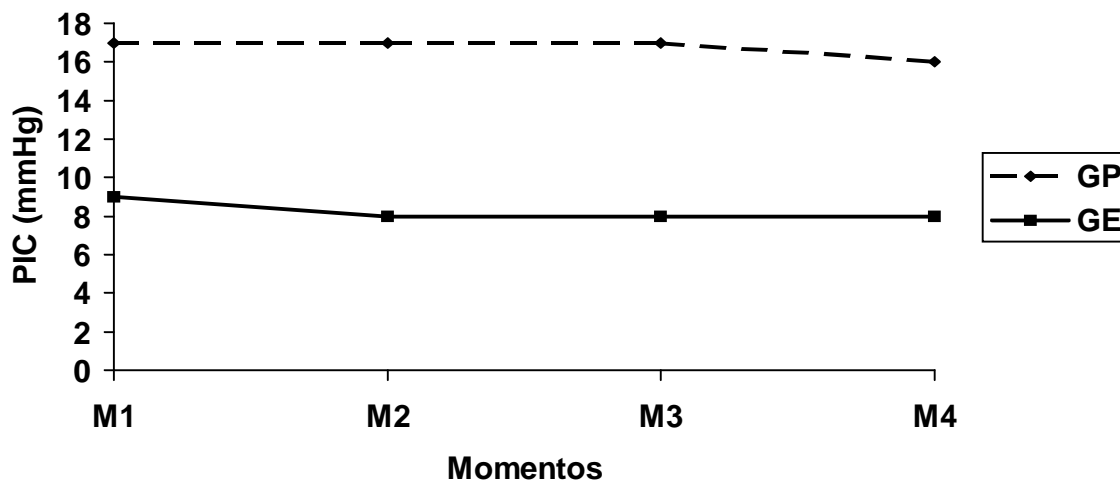


Figura 1 – Variação dos valores médios de PIC (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 2 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PIC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 0,12	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 7,94	Perfis não são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 6,37	GP> GE
		M2: F= 7,86	GP> GE
		M3: F= 8,30	GP> GE
		M4: F= 8,13	GP> GE
H 04	F= 5,41	GP: F=0,41	M1= M2= M3= M4
		GE: F= 2,06	M1= M2= M3= M4

4.3. Pressão de Perfusão Cerebral (PPC)

Observou-se estabilidade do parâmetro ao longo do experimento para os dois grupos, porém os valores observados no GE foram estatisticamente superiores aos do GP (Tab. 3, Tab. 4 e Fig. 2).

Tabela 3 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de PPC (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	78*	82*	83*	85*
	s	20,33	20,83	17,36	15,77
	cv	26,06	25,47	20,91	18,60
GE	x	111	109	107	103
	s	19,61	24,88	23,38	22,74
	cv	17,65	22,85	21,79	22,03

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

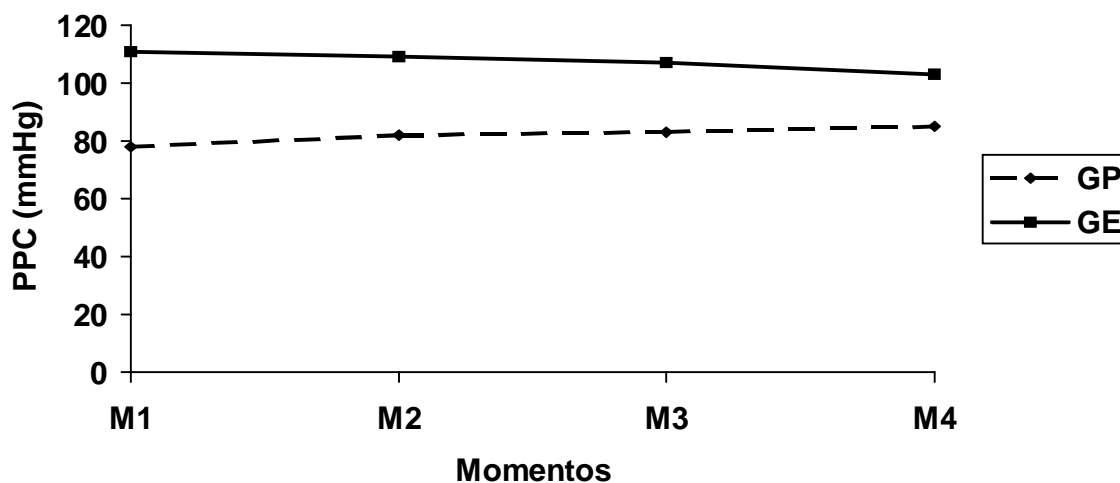


Figura 2 – Variação dos valores médios de PPC (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 4 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PPC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 2,75	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 8,65	Perfis não são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 13,73 M2: F= 6,97 M3: F= 6,96 M4: F= 4,42	GP< GE GP< GE GP< GE GP< GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 2,75 GE: F= 1,49	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.4. Temperatura Intracraniana (TIC)

Para a TIC, no GP observou-se estabilidade de seus valores, enquanto no GE este parâmetro apresentou redução progressiva ao longo dos momentos. O grupo de cães submetidos à infusão de propofol apresentou valores de TIC superiores durante todo o período experimental em relação aquele onde utilizou-se a infusão de etomidato (Tab. 5, Tab. 6 e Fig. 3).

Tabela 5 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (cv) em %, de TIC (°C), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	38,5*	38,5*	38,5*	38,6*
	s	0,43	0,42	0,51	0,58
	cv	1,13	1,09	1,32	1,50
GE	x	36,5 ^a	36,3 ^b	36,0 ^c	35,9 ^d
	s	0,90	0,91	1,08	1,00
	cv	2,49	2,50	3,00	2,79

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

Letras diferentes nas linhas indicam diferenças entre os momentos dentro de cada grupo ($p > 0,05$)

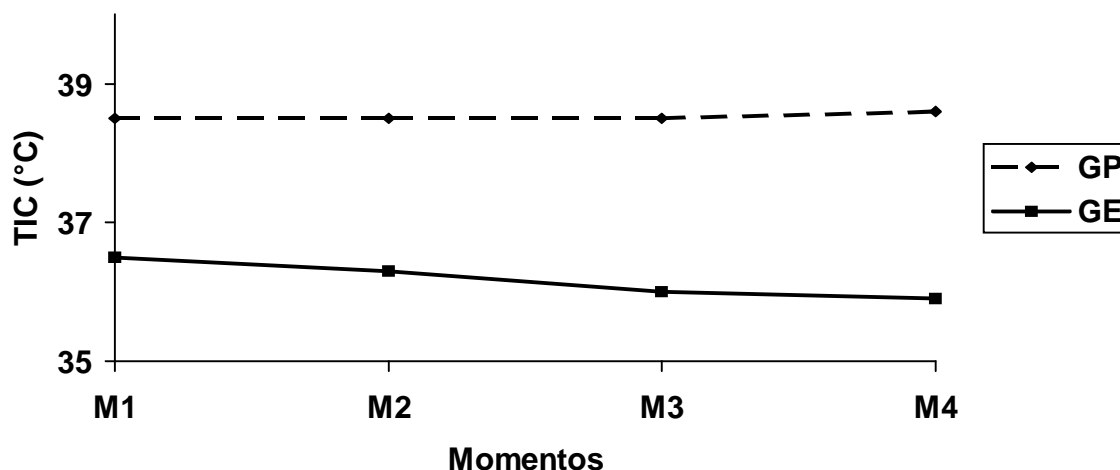


Figura 3 – Variação dos valores médios de TIC (°C), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 6 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da TIC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 22,82	Perfis não similares
H 02			Hipótese não testada
H 03	F= 4,41	M1: F= 37,86 M2: F= 48,33 M3: F= 43,58 M4: F= 56,94	GP> GE GP> GE GP> GE GP> GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 1,72 GE: F= 15,70	M1= M2= M3= M4 M1> M2> M3> M4

4.5. Freqüência Cardíaca (FC)

Ambos os grupos apresentaram estabilidade da FC ao longo dos momentos, sendo que o GP apresentou médias estatisticamente superiores ao GE (Tab. 7, Tab. 8 e Fig. 4).

Tabela 7 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de FC (batimentos/min), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	114*	113*	114*	115*
	s	26,51	25,29	24,82	20,57
	cv	23,23	22,44	21,83	17,92
GE	x	63	62	62	63
	s	12,17	10,76	12,08	9,96
	cv	19,32	17,47	19,37	15,77

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

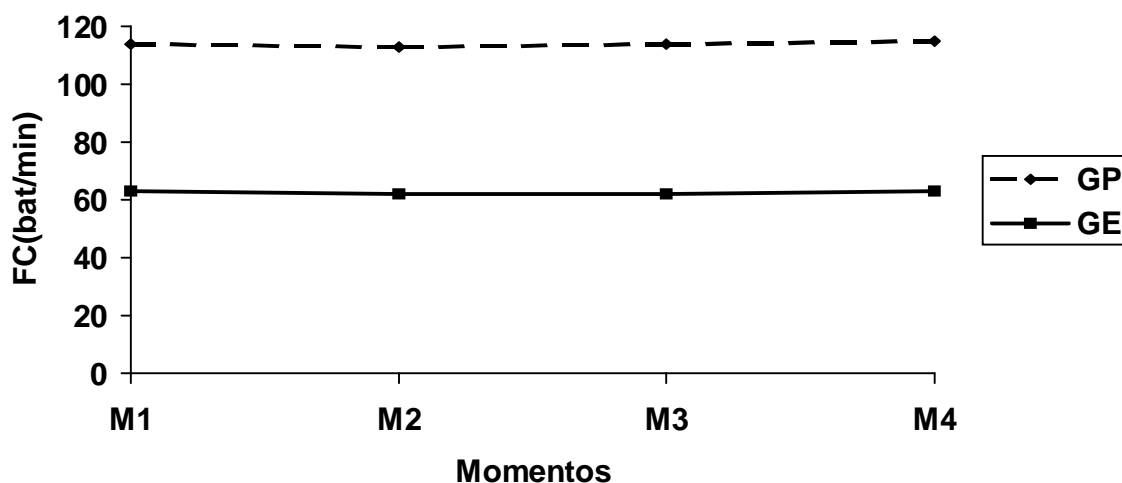


Figura 4 – Variação dos valores médios de FC (batimentos/minutos), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 8 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da FC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 0,02	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 38,53	Perfis não são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 30,69	GP> GE
		M2: F= 34,56	GP> GE
		M3: F= 34,52	GP> GE
		M4: F= 50,97	GP> GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 0,73	M1= M2= M3= M4
		GE: F= 0,73	M1= M2= M3= M4

4.6. Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Quanto à PAS, houve manutenção das médias nos dois grupos ao longo do período experimental. Entre os grupos não se observou diferenças estatísticas (Tab. 9, Tab. 10 e Fig. 5).

Tabela 9 – Valores médios (\bar{x}), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de PAS (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	128	133	135	137
	s	12,5	15,78	13,32	15,38
	cv	9,80	11,84	9,89	11,20
GE	x	152	148	136	144
	s	27,57	31,28	52,00	30,69
	cv	18,19	21,21	38,12	21,28

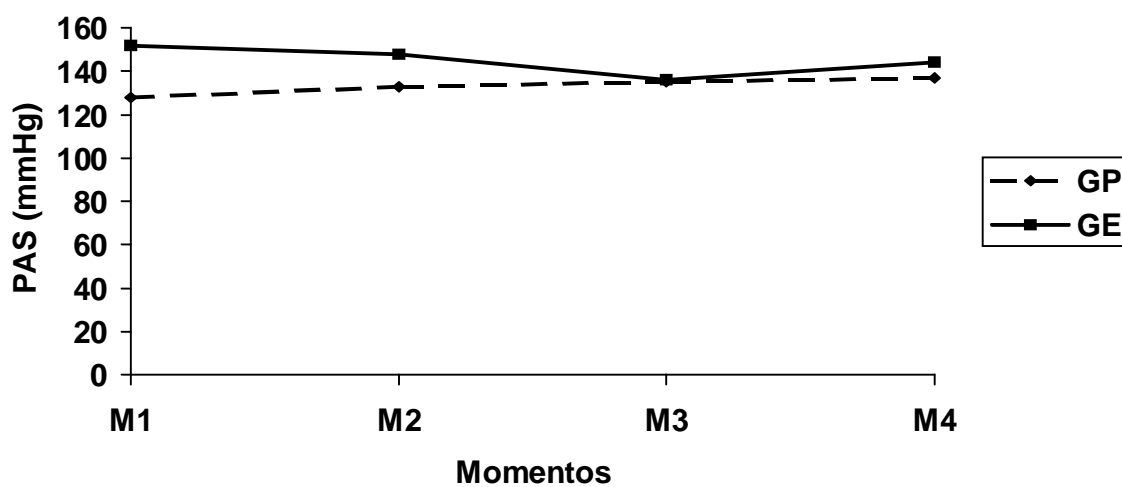


Figura 5 – Variação dos valores médios de PAS (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 10 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PAS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 2,33	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 1,09	Perfis não são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 4,33 M2: F= 1,64 M3: F= 0,01 M4: F= 0,40	GP= GE GP= GE GP= GE GP= GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 3,00 GE: F= 3,01	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.7. Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Para a PAD, observou-se estabilidade das médias nos dois grupos ao longo do período experimental. Comparando-se os grupos, notou-se não haver diferenças entre eles (Tab. 11, Tab. 12 e Fig. 6).

Tabela 11 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de PAD (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	78	78	80	81
	s	13,72	12,93	9,61	12,41
	cv	17,66	16,53	12,02	15,26
GE	x	99	93	95	89
	s	20,49	23,25	21,37	18,32
	cv	20,66	24,90	22,54	20,58

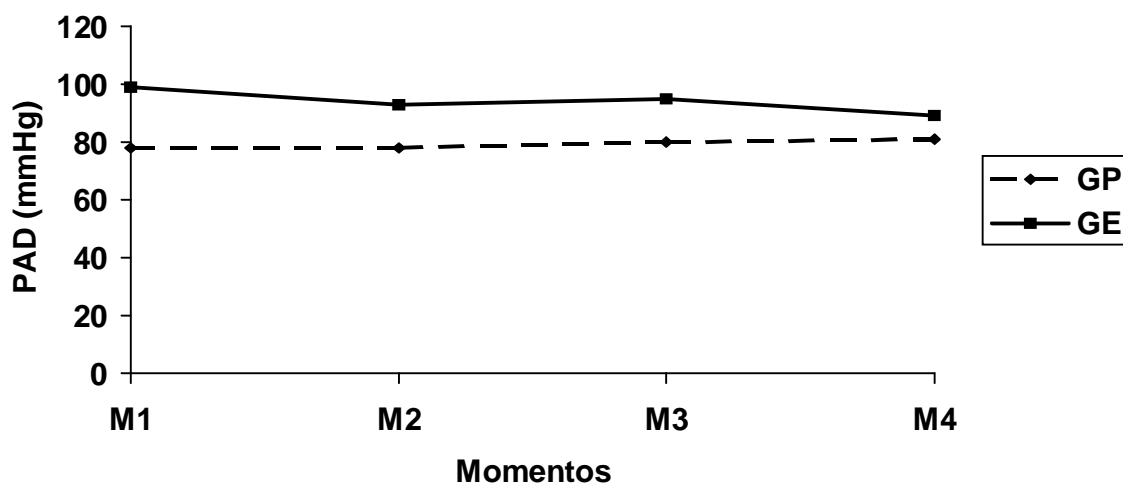


Figura 6 – Variação dos valores médios de PAD (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 12 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PAD colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 1,96	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 4,69	Perfis não são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 4,38 M2: F= 3,26 M3: F= 3,99 M4: F= 1,21	GP= GE GP= GE GP= GE GP= GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 1,04 GE: F= 3,85	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.8. Pressão Arterial Média (PAM)

Assim como PAS e PAD, a PAM também manteve-se estável nos dois grupos ao longo dos momentos e sem diferenças entre os grupos (Tab. 13, Tab. 14 e Fig. 7).

Tabela 13 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de PAM (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	95	98	100	101
	s	12,92	14,43	11,02	13,89
	cv	13,62	14,68	11,06	13,73
GE	x	120	115	116	111
	s	18,98	22,86	20,70	20,58
	cv	15,86	19,89	17,92	18,47

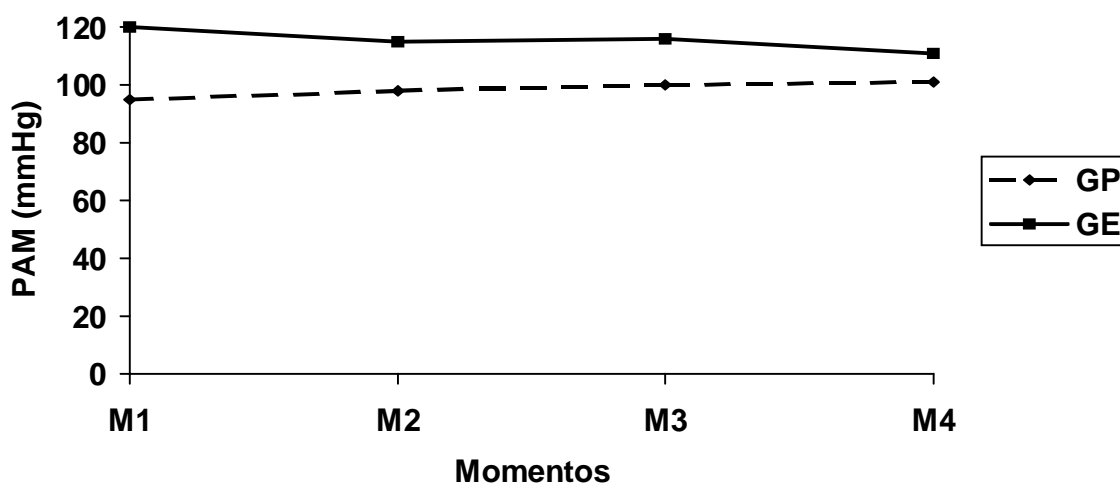


Figura 7 – Variação dos valores médios de PAM (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 14 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros da PAM colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 3,29	Perfis não similares
H 02			Hipótese não testada
H 03	F= 4,41	M1: F= 4,39 M2: F= 3,77 M3: F= 4,40 M4: F= 1,69	GP= GE GP= GE GP= GE GP= GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 1,51 GE: F= 2,54	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.9. Débito Cardíaco (DC)

O DC mostrou-se superior em todos os momentos, no grupo onde utilizou-se infusão de propofol. Dentro de cada grupo não se observou diferença entre os momentos em ambos os grupos (Tab. 15, Tab. 16 e Fig. 8).

Tabela 15 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de DC (L/min), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE) por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	1,7*	1,6*	1,7*	1,7*
	s	0,35	0,23	0,29	0,27
	cv	20,94	14,43	17,30	14,26
GE	x	0,9	1,0	0,9	0,9
	s	0,29	0,46	0,41	0,38
	cv	33,42	48,93	46,61	43,12

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

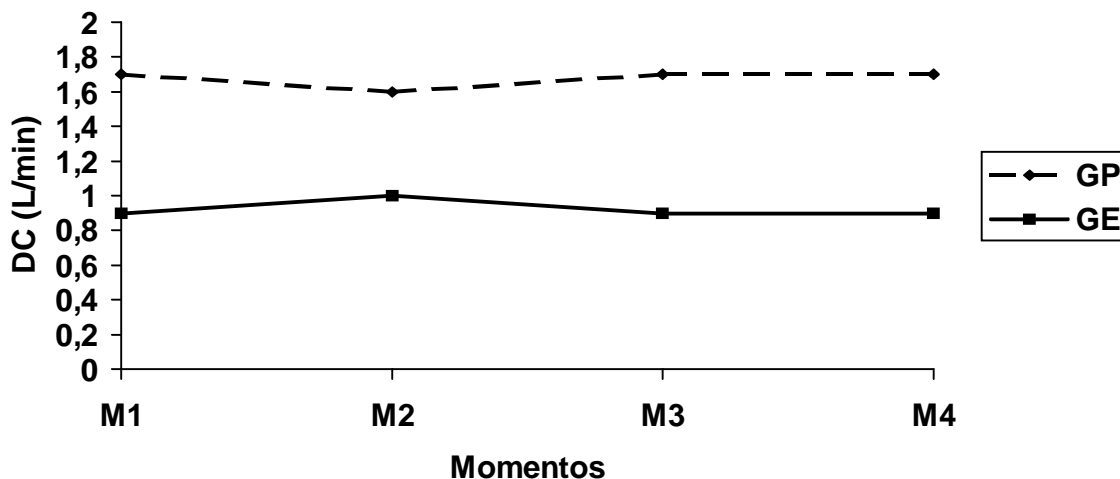


Figura 8 –: Variação dos valores médios de DC (L/min), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 16 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de DC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 1,38	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 27,99	Perfis não são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 30,93 M2: F= 15,68 M3: F= 24,85 M4: F= 30,42	GP> GE GP> GE GP> GE GP> GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 3,04 GE: F= 1,98	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.10. Índice Cardíaco (IC)

O IC apresentou médias superiores no GP durante todos os momentos em relação ao GE. Observou-se também, estabilidade de suas médias nos dois grupos durante todo o período experimental (Tab. 19, Tab. 20 e Fig. 10).

Tabela 17 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variância (cv) em %, de IC (L/minxm²), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	3,6*	3,47*	3,66*	3,60*
	s	0,59	0,47	0,47	0,43
	cv	16,33	13,54	13,54	12,05
GE	x	2,22	2,35	2,25	2,21
	s	0,45	0,65	0,62	0,52
	cv	20,15	27,67	27,56	23,34

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

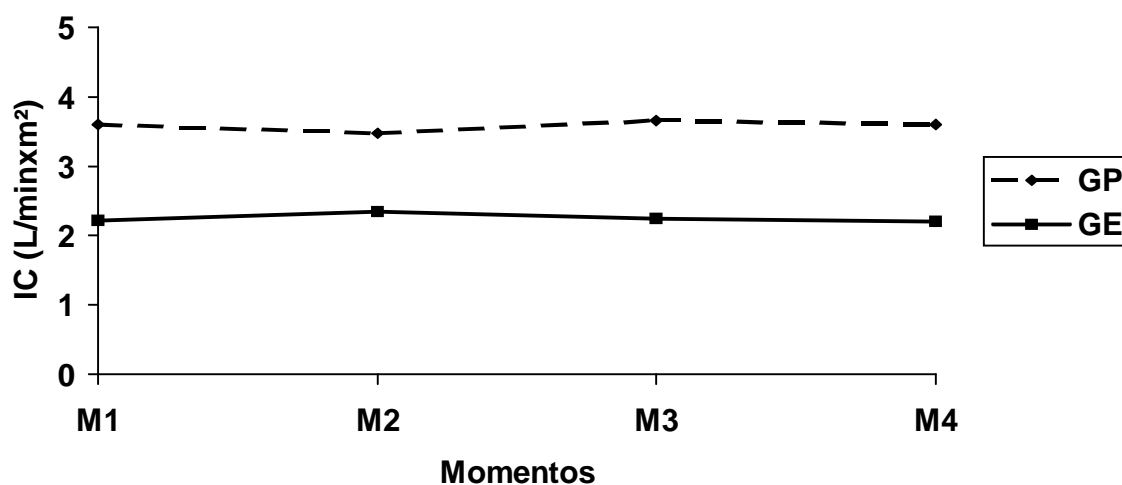


Figura 9 – Variação dos valores médios de IC (L/minxm²), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 18 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de IC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 1,04	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 39,24	Perfis não são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 34,77 M2: F= 19,64 M3: F= 29,96 M4: F= 42,22	GP> GE GP> GE GP> GE GP> GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 1,40 GE: F= 2,37	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.11. Pressão Venosa Central (PVC)

O GE apresentou médias superiores de PVC em relação ao GP em todos os momentos. Dentro dos dois grupos observou-se estabilidade das médias deste parâmetro (Tab. 17, Tab. 18 e Fig. 9).

Tabela 19 – Valores médios (x), e desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de PVC (mmHg), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	3*	3*	2*	2*
	s	2,67	2,39	2,11	2,22
	cv	88,89	85,52	91,77	92,55
GE	x	7	6	7	7
	s	3,85	4,40	3,98	4,52
	cv	56,66	68,78	56,12	64,59

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

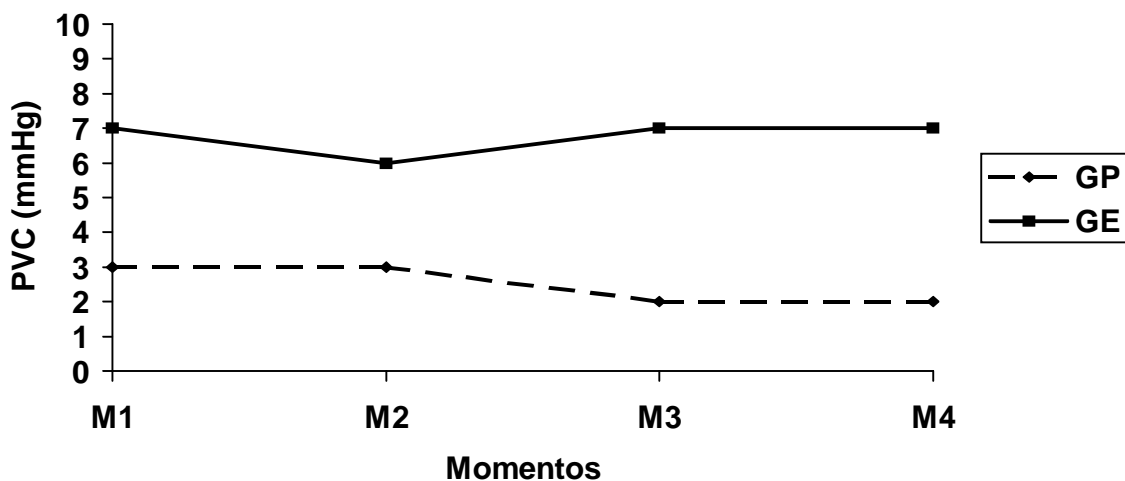


Figura 10 – Variação dos valores médios de PVC (mmHg), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 20 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de PVC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 1,60	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 8,18	Perfis não são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 6,58 M2: F= 5,16 M3: F= 11,33 M4: F= 8,34	GP < GE GP < GE GP < GE GP < GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 2,26 GE: F= 2,23	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.12. Volume Sistólico (VS)

Quanto ao VS tanto a análise entre os grupos quanto dentro de cada grupo não mostrou diferenças estatísticas (Tab. 21, Tab. 22 e Fig. 11).

Tabela 21 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de VS (mL/batimento), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	14,9	14,9	15,5	15,1
	s	2,83	4,72	4,99	4,55
	cv	18,93	31,61	32,11	30,22
GE	x	14,0	15,2	14,2	13,8
	s	4,58	6,14	5,03	4,80
	cv	32,62	40,27	35,47	34,73

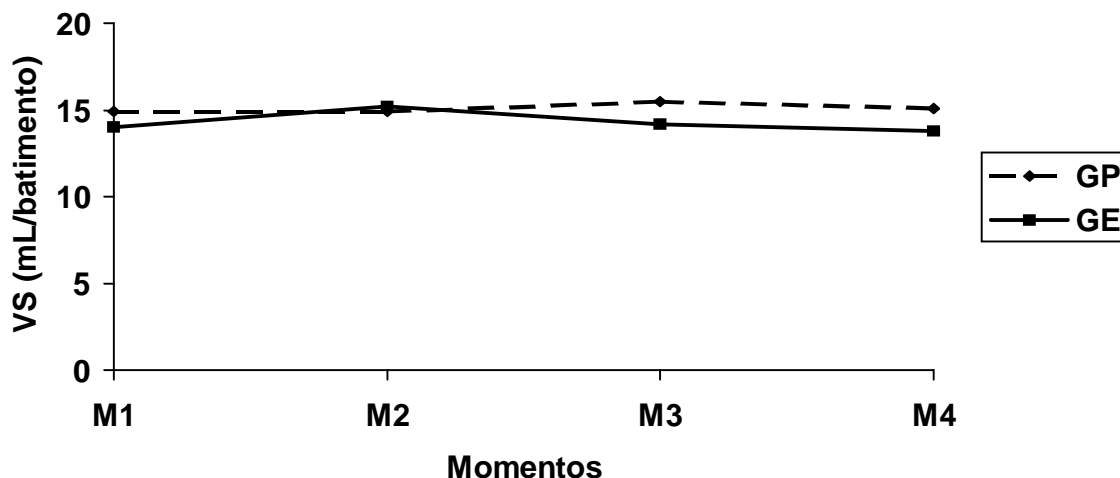


Figura 11 – Variação dos valores médios de VS (mL/batimento), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 22 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de VS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 1,07	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 0,16	Perfis são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 0,29	GP= GE
		M2: F= 0,02	GP= GE
		M3: F= 0,37	GP= GE
		M4: F= 0,36	GP= GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 4,29	M1= M2= M3= M4
		GE: F= 0,81	M1= M2= M3= M4

4.13. Índice Sistólico (IS)

O IS apresentou igualdade entre os grupos durante todos os momentos e dentro de cada grupo também houve estabilidade das médias desta variável (Tab. 23, Tab. 24 e Fig. 12).

Tabela 23 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de IS (mL/batimentoxm²), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	32,4	32,5	33,8	32,6
	s	5,82	9,87	10,31	8,56
	cv	17,94	30,35	30,49	26,30
GE	x	35,8	38,2	35,9	35,1
	s	6,62	8,10	5,67	5,62
	cv	18,47	21,20	15,81	16,05

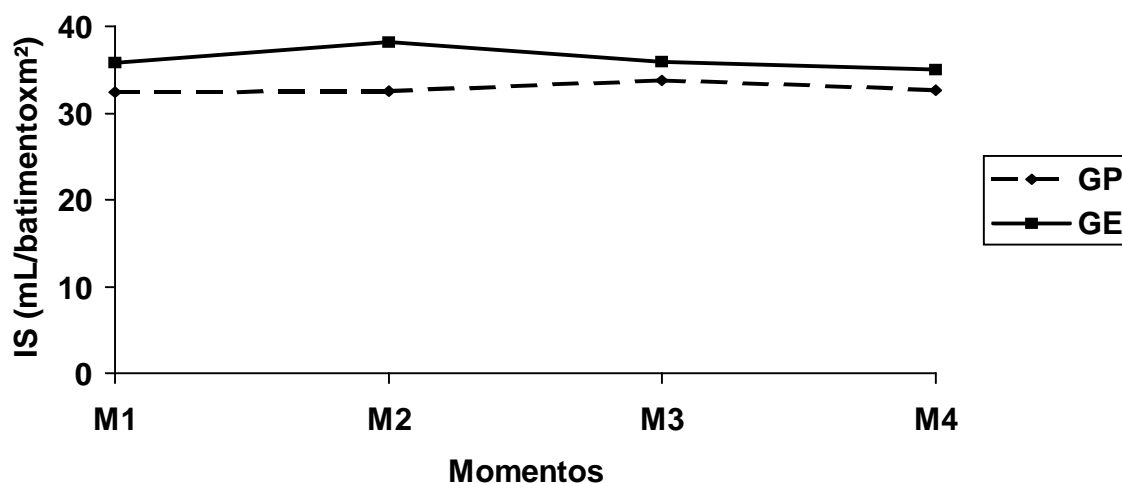


Figura 12 – Variação dos valores médios de IS (mL/batimentoxm²), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 24 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de IS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.)

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 0,95	Perfis são similares
H 02	F= 4,41	F= 1,15	Perfis são iguais
H 03	F= 4,41	M1: F= 1,48 M2: F= 1,97 M3: F= 0,30 M4: F= 0,59	GP= GE GP= GE GP= GE GP= GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 3,60 GE: F= 0,95	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.14. Resistência Vascular Sistêmica (RVS)

Este parâmetro permaneceu constante dentro de cada grupo, sendo que observou-se diferença entre os grupos em todos os momentos, onde o GE apresentou médias superiores ao GP (Tab.25, Tab. 26 e Fig. 13).

Tabela 25 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de RVS ($\text{dina} \times \text{seg}/\text{cm}^5$), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	2156*	2301*	2224*	2277*
	s	384,14	362,89	324,40	297,06
	cv	17,82	15,77	14,59	13,04
GE	x	4517	4190	4438	4173
	s	1400,11	1575,81	1534,60	1129
	cv	30,99	37,60	34,58	27,06

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

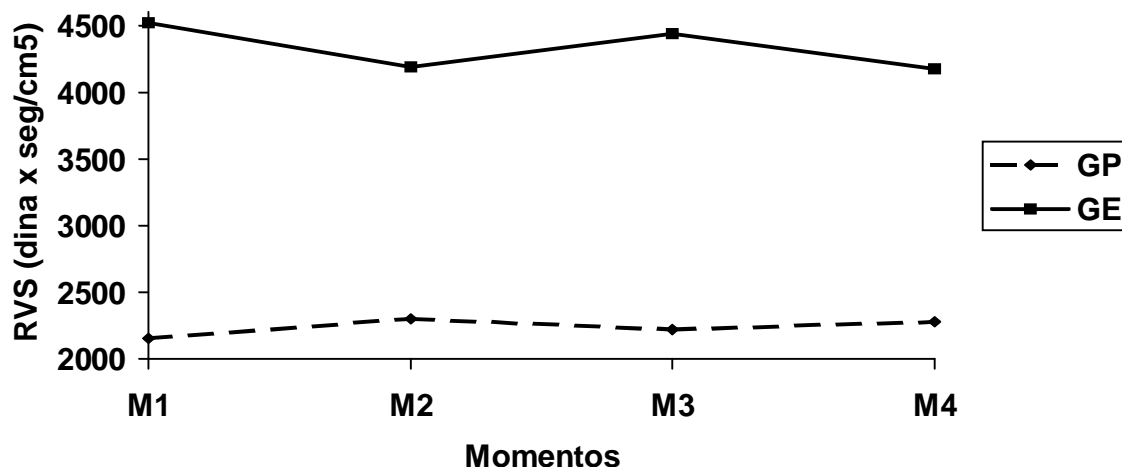


Figura 13 – Variação dos valores médios de RVS (dinax seg/cm⁵), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 26 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de RVS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 3,01	F= 1,52	Perfis são similares
H 02	F= 5,32	F= 23,47	Perfis não são iguais
H 03	F= 5,32	M1: F= 26,44 M2: F= 13,64 M3: F= 19,93 M4: F= 26,35	GP < GE GP < GE GP < GE GP < GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 0,64 GE: F= 3,50	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.15. Índice da Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)

Assim como a RVS, seu índice não apresentou diferenças dentre de cada grupo ao longo dos momentos. Entre os grupos o GE apresentou médias superiores ao GP durante todo período experimental (Tab.27, Tab. 28 e Fig. 14).

Tabela 27 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de IRVS ($\text{dinax seg/cm}^5\text{xm}^2$), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	4645*	4958*	4815*	4924*
	s	721,85	729,68	859,72	740,94
	cv	15,54	14,72	17,85	15,05
GE	x	12192	11525	12151	11323
	s	5015,70	5670,15	5569,15	4094,35
	cv	41,14	49,20	45,83	36,16

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

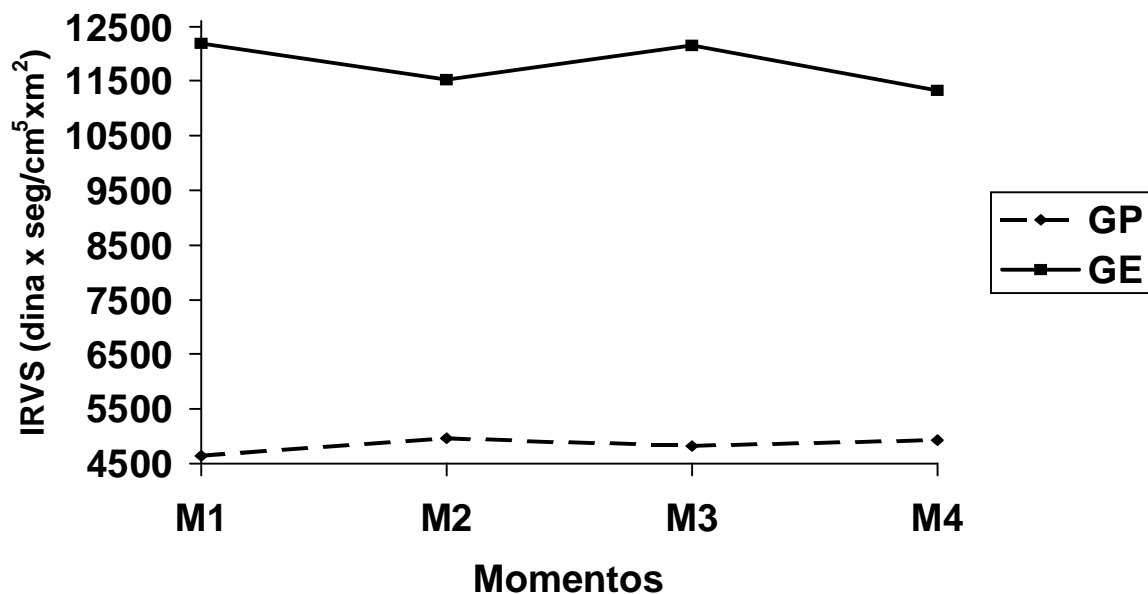


Figura 14 – Variação dos valores médios de IRVS ($\text{dyn} \times \text{seg}/\text{cm}^5 \times \text{m}^2$), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 28 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de IRVS colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 3,01	F= 1,09	Perfis são similares
H 02	F= 5,32	F= 19,65	Perfis não são iguais
H 03	F= 5,32	M1: F= 22,18 M2: F= 13,19 M3: F= 16,95 M4: F= 23,65	GP < GE GP < GE GP < GE GP < GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 0,53 GE: F= 3,66	M1= M2= M3= M4 M1= M2= M3= M4

4.16. Temperatura Corpórea (TC)

No GP houve estabilidade das médias de TC. No GE observou-se redução progressiva das mesmas ao longo dos momentos. Entre os grupos houve diferença significativa onde GP apresentou médias superiores à GE em todos os momentos (Tab. 29, Tab. 30 e Fig. 15).

Tabela 29 – Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (cv) em %, de TC (°C), obtidos em cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

		M1	M2	M3	M4
GP	x	38,4*	38,3*	38,4*	38,5*
	s	0,54	0,53	0,57	0,66
	cv	1,40	1,39	1,48	1,71
GE	x	36,4 ^a	36,2 ^b	36,0 ^c	35,9 ^d
	s	0,97	0,88	0,87	0,80
	cv	2,66	2,43	2,41	2,24

* Existe diferença entre os grupos no mesmo momento ($p < 0,05$)

Letras diferentes nas linhas indicam diferenças entre os momentos dentro de cada grupo ($p > 0,05$)



Figura 15 – Variação dos valores médios de TC (°C), de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Tabela 30 – Síntese da Análise de Perfil, dos registros de TC colhidos de cães submetidos à anestesia por infusão contínua de propofol (GP) ou de etomidato (GE), por um período de 60 minutos (M1 a M4). Jaboticabal, SP, 2006.

Hipótese	F Crítico	F Calculado	Comentário
H 01	F= 2,8	F= 12,46	Perfis não são similares
H 02			Hipótese não testada
H 03	F= 4,41	M1: F= 32,50 M2: F= 42,44 M3: F= 52,67 M4: F= 63,42	GP> GE GP> GE GP> GE GP> GE
H 04	F= 5,41	GP: F= 1,49 GE: F= 13,05	M1= M2= M3= M4 M1> M2> M3> M4

4.17. Registro da ocorrência de efeitos adversos

No GP foi observado somente um caso de ocorrência de vômito durante a fase de recuperação. Não foram observados quaisquer outros efeitos colaterais nos animais deste grupo.

Relativamente ao GE foi observada urina de coloração marrom escura bem como fezes escurecidas em todos os cães. Três animais apresentaram diarreia de coloração marrom escuro a preto. Todos os animais apresentaram mioclonias severas durante a recuperação além de vômitos, que foram contidos com a administração de diazepam e metoclopramida, respectivamente. Cinco animais necessitaram de segunda dose de diazepam. Houve um caso de óbito neste grupo, que ocorreu após o período experimental.

5. DISCUSSÃO

Após estudos pilotos realizados com o intuito de estabelecer a dose de infusão contínua de etomidato, observou-se que doses de 0,2 a 0,4 mg/kg/min não mantinham o plano anestésico ideal (segundo plano do terceiro estágio anestésico de Guedel) durante todo o período experimental, assim como doses de 0,5 a 0,6 mg/kg/min promoviam aprofundamento do plano anestésico após 15 minutos de infusão. Assim, a redução da dose de infusão do fármaco após 10 minutos de anestesia foi necessária para que o plano anestésico fosse constante durante toda a anestesia.

Optou-se por manter os animais com capnometria constante de 35 mmHg, utilizando-se ventilação controlada, para minimizar alterações nas concentrações sanguíneas de CO₂, que podem influenciar os valores de pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral, uma vez que a pressão parcial de CO₂ sanguíneo é um importante regulador da circulação sanguínea cerebral (BRIAN, 1998).

As mensurações tiveram início 30 minutos após a implantação do sensor de pressão intracraniana, para permitir a estabilização da PIC, uma vez que quando o sensor penetra o parênquima cerebral há um aumento transitório de seus valores. Em estudo realizado por BAGLEY et al. (1995a), um período de 15 minutos era aguardado para permitir a normalização dos valores de PIC. O emprego de um tempo duas vezes maior neste estudo foi devido ao posicionamento concomitante dos cateteres para mensuração invasiva das demais variáveis, que consistiu na colocação de um cateter na artéria femoral para mensuração das pressões arteriais, e a introdução e posicionamento do cateter de Swan-Ganz, para mensuração do débito cardíaco.

A opção pelo decúbito lateral esquerdo para o posicionamento dos animais durante o período experimental deveu-se à praticidade oferecida por essa posição para a dissecação cirúrgica da artéria e veia femorais para posterior introdução e posicionamento dos cateteres arteriais e de Swan-Ganz, assim como para a implantação do sensor de PIC, permitindo dessa forma que todos os cateteres pudessem ser posicionados simultaneamente. Além disso, BAGLEY et al. (1995a) utilizando sensor de fibra óptica para o monitoramento da PIC em cães, relataram não

haver diferenças significativas na PIC entre animais posicionados em decúbito esternal, com a cabeça elevada com um suporte para craniotomia, ou em decúbito lateral esquerdo. Tais achados são corroborados por BROSANAN et al. (2002), que comparando o efeito de diversos posicionamentos sobre a PIC em cavalos, também não observaram diferenças entre os decúbitos esternal e lateral esquerdo. O fato de neste estudo ter sido adotado decúbito lateral esquerdo para todos os animais minimiza qualquer interferência que porventura pudesse advir do posicionamento adotado.

A pressão intracraniana depende do equilíbrio de três constituintes do espaço intracraniano: parênquima cerebral, fluido cérebro-espinhal e fluxo sanguíneo cerebral, e afeta diretamente a função cerebral (BAGLEY, 1996; SCHELL & COLE, 1997; SULEK, 1997). Os valores a partir dos quais a elevação da PIC seria considerada patológica, bem como os valores normais para cães acordados ainda não foram determinados (NAYARAN et al., 1982; BAGLEY et al., 1995b; BAGLEY, 1996). Sabe-se que no homem os valores normais estão abaixo de 15 mmHg (FOSTER & ENGELHARD, 2004), porém BAGLEY (1996) relata que cães que apresentaram pressões intracranianas em torno de 30 a 40 mmHg, recuperaram-se normalmente. A dificuldade em se determinar esses valores se deve a grande variabilidade da PIC, dos métodos de mensuração adotados e aos inúmeros fatores que com ela interferem (BAGLEY, 1996; SULEK, 1997).

Os valores de PIC registrados neste estudo para os animais anestesiados com infusão contínua de propofol foram semelhantes aos encontrados por LEITE (2003) em cães recebendo $0,55 \pm 0,15$ mg/kg/min do fármaco. Além disso, os valores observados foram superiores aos observados nos animais anestesiados com etomidato. Segundo YEUNG & ZED (2002) o etomidato reduz a pressão intracraniana e mantém a PPC, o que ocorreu neste estudo. REZENDE (2004) em seu estudo em cães anestesiados com sevoflurano ou desflurano observou valores de PIC semelhantes aos encontrados neste trabalho.

A pressão de perfusão cerebral é obtida por relação matemática subtraindo-se do valor da pressão arterial média o valor da pressão intracraniana ($PPC = PAM - PIC$). Em cães, isquemia cerebral ocorre com valores de PPC abaixo de 40 mmHg (SULEK,

1997). Neste estudo, os valores desta variável permaneceram dentro da faixa de normalidade para a espécie, mantendo adequado o fluxo sanguíneo cerebral durante todo o procedimento anestésico. A diferença encontrada entre os grupos deve-se ao fato dos valores de PIC do GP manterem-se superiores aos valores observados no GE. Além disso, segundo PABLO & BAILEY (1999), o etomidato mantém a PPC em valores melhores que o tiopental e o propofol como resultado do mínimo efeito sobre a pressão arterial sistêmica. TOBIAS (2000) relatou que em pacientes humanos anestesiados com etomidato ocorre uma estabilidade da PPC maior que a encontrada quando utilizado o propofol ou tiopental. Porém, neste estudo observou-se estabilidade deste parâmetro em ambos os grupos.

Quanto à FC, esta se manteve estável durante o período experimental em ambos os grupos, porém mostrou-se superior no GP. ROBERTS et al. (1988) relatam estabilidade da FC durante infusão contínua com propofol, além disso FERRO et al. (2005) concluíram que a dose de propofol de 0,8 mg/kg/min em cães não ocasionou alterações na frequência cardíaca, o que também foi observado neste estudo.

BRÜSSEL et al. (1989) relataram valores de FC em torno de 115 bpm após aplicação única de etomidato em cães anestesiados com associação de cetamina e fentanil, concluindo que o etomidato não altera este parâmetro em dose única. A diferença encontrada pode ser devido à utilização de infusão contínua do fármaco neste estudo. Apesar de ser relatado por diversos autores que o etomidato mantém estável a hemodinâmica cardiovascular, com valores de FC dentro da faixa de normalidade para a espécie, esses relatos são em sua maioria com a utilização de doses únicas do fármaco durante anestesia com outros agentes ou durante a indução anestésica. Relatos sobre infusão contínua de etomidato não associado a outros fármacos não foram encontrados na literatura consultada. Apesar da FC dos animais do GE se encontrar ligeiramente inferior à considerada normal (HASKINS, 1996), estas se mantiveram estáveis, além das pressões arteriais também estarem estáveis e dentro da normalidade, o que pode sugerir realmente uma estabilidade cardiovascular durante a infusão contínua de etomidato.

PAGEL & WALTIER (1993) em seu estudo com cães anestesiados com infusão contínua de propofol utilizando doses de 0,5 mg/kg/min e 1 mg/kg/min observaram valores de FC semelhantes aos deste estudo, porém a pressão arterial média foi inferior a encontrada no presente trabalho.

Neste estudo, nota-se que as pressões arteriais dos animais de ambos os grupos foram iguais o que discorda dos achados de BULJUBASIC et al. (1996) que descreveram que a depressão cardiovascular causada pelo propofol foi mais intensa que com o uso de etomidato em cães, sendo observado valores de pressão arterial inferiores com uso de propofol. Em outro estudo, concentrações equimolares dos anestésicos em corações isolados de porcos da Índia demonstraram que o propofol deprimiu mais a contratilidade do miocárdio que o etomidato (STOWE et al., 2002).

MAGELLA & CHEIBUB (1990) relatam que a depressão cardíaca com uso do propofol em infusão contínua é dependente da dose, sendo que se observa redução das pressões arteriais e débito cardíaco. Já KEEGAN & GREENE (1993) descrevem que não há alterações cardiovasculares em cães anestesiados com infusão contínua do fármaco. BRÜSSEL et al. (1989) também observaram redução da pressão arterial sistêmica maior com o uso do propofol, além de redução do DC e FC. Essa redução da PA foi devido à combinação da redução do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica.

Sabe-se que a diferença de tamanho entre os animais da mesma espécie produz DC diferente sendo, portanto, aconselhável o cálculo do índice cardíaco (IC) em função da área corpórea (NUNES, 2002). Observou-se que tanto o DC quanto o IC apresentaram o mesmo comportamento em ambos os grupos, sendo que os animais que receberam propofol tiveram os valores dessas variáveis mais elevados que os animais que receberam infusão de etomidato. Uma vez que o DC varia de acordo com a FC é esperado que o GP apresente valores de DC maiores que o GE. Segundo KITTLESON & KIENLE (1998) os valores normais para índice cardíaco variam de 3,1 a 4,7 L/min/m². Os animais do GP apresentaram valores de IC dentro da normalidade enquanto que os animais do GE apresentaram médias inferiores. Como o DC é

resultado da combinação da FC e VS, os valores abaixo da normalidade foram devido aos baixos valores encontrados para a FC no GE.

Quanto à RVS e IRVS, a diferença entre os grupos ajuda a explicar a diferença entre a FC, já que como as pressões são iguais nos dois grupos e a resistência maior no GE, a FC mostrou-se superior no GP.

Analisando-se a PVC, nota-se que esta apresentou valores mais elevados no grupo GE, sendo estes valores superiores aos considerados normais (HASKINS, 1996). Como a pressão arterial e o volume sistólico permanecem constantes, pode-se sugerir que o volume vascular venoso esteja aumentado. Com isso o coração trabalharia no máximo de sua capacidade de volume, contudo a ejeção de sangue estaria normal, já que não se observa aumento de pressão arterial. Além disso, a RVS alta ajuda a elevar os valores de PVC.

Todos os animais foram mantidos sobre colchão térmico ativo para evitar a perda de calor. Os animais do GE apresentaram redução gradativa da temperatura corpórea ao longo do experimento. Como não se pode afirmar que foi devido a vasodilatação periférica, uma vez que as pressões mantiveram-se dentro da normalidade e iguais nos dois grupos, nem pela constante troca de calor, já que estavam sendo aquecidos, pode-se sugerir que houve comprometimento na geração de energia nos animais anestesiados com infusão de etomidato, que então levaria a redução da temperatura corpórea. Neste particular, o metabolismo da glicose durante a infusão contínua deste fármaco deve ser mais estudada e outros trabalhos poderão ser realizados a fim de esclarecer melhor os achados relativos à temperatura.

A análise do parâmetro TIC no GE revela que houve redução gradativa ao longo do período anestésico acompanhando de forma muito próxima a redução da temperatura corpórea. LEITE (2003) relatou redução das temperaturas corpórea e intracraniana durante a infusão contínua de propofol e anestesia com sevoflurano. Resultados semelhantes foram descritos por REZENDE (2004) utilizando anestesia com sevoflurano e desflurano. Durante a realização do experimento, observou-se que essa estreita correlação entre TIC e TC (TIC 0,1 a 0,2°C acima da TC) era um dos indicativos do correto posicionamento do sensor intraparenquimal de PIC.

Os intensos efeitos colaterais observados com a utilização de infusão contínua de etomidato advertem para que o fármaco não seja utilizado como agente único durante anestésias. Diversos autores descrevem e recomendam a associação do etomidato a benzodiazepínicos, (NATALINI, 1990; SCHWARZKOPF et al., 2003) fenotiazínicos (NATALINI, 1990) ou opióides (SCORGIE, 1983; MUIR III & MASON, 1989). A hemólise pode ser minimizada se for aplicada injeção única do fármaco durante a indução anestésica, utilizando-se outros agentes para a manutenção. Como a hemólise é atribuída ao veículo utilizado na formulação do fármaco (KO et al., 1994), pesquisas devem ser realizadas a fim de descobrir outros veículos que não promovam elevado grau de hemólise, possibilitando seu uso em infusões contínuas. Além disso, apesar de ser considerado seguro, o propilenoglicol pode ser tóxico em altas doses promovendo depressão do Sistema Nervoso Central, convulsões, coma, acidose severa, hipoglicemia, hemólise, lesão hepática e renal (ARENA & DREW, 1986). Assim, os efeitos adversos podem ter sido causados pela administração de altas doses de propilenoglicol.

6. CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos permite concluir que:

A infusão contínua de etomidato ou propofol em cães mantém a perfusão cerebral e a autoregulação cerebral.

A infusão contínua de propofol está associada à manutenção das variáveis cardiovasculares em valores considerados normais

A anestesia com infusão contínua de etomidato promove redução da frequência e débito cardíaco além de aumento da resistência vascular sistêmica e pressão venosa central.

Cães submetidos a anestesia com infusão contínua de etomidato apresentam redução gradativa da temperatura corpórea e intracraniana e efeitos colaterais intensos.

7. REFERÊNCIAS

AGUIAR, A. J. A.; LUNA, S. P. L.; OLIVA, V. N. L. S.; EUGÊNIO, F. R.; CASTRO, G. B. Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine.. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, Inglaterra, v. 28, n. 4, p. 220-224, 2001.

BAGLEY, R. S. Intracranial pressure in dogs and cats. *The Compendium*, v. 18, n. 6, p. 605-621, 1996.

BAGLEY, R. S.; KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A.; HARRINGTON, M. L.; MOORE, M.P. Pathologic effects in brain after intracranial pressure monitoring in clinically normal dogs, using a fiberoptic monitoring system. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 56, n. 11, p. 1475-1478, 1995a.

BAGLEY, R. S. ;KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A.; MOORE, M. P.; GAVIN, P. R. Intraoperative monitoring of intracranial pressure in five dogs with space-occupying intracranial lesion. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 207, n. 5, p. 588-591, 1995b

BAZIN, J. E. Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. *Anesthesiologie et Reanimation*, Berlin, v. 16, n. 4, p. 445-452, 1997.

BEDFORTH, N. M., HARDMAN, J. G., NATHANSON, M. H. Cerebral hemodynamic response to the introduction of desflurane: a comparison with sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*, Baltimore, v. 91, n. 1, p. 152-155, 2000.

BERGEN, J. M.; SMITH, D. C. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine*, New York, v. 15, n. 2, p. 221-230, 1997.

BORGEAT, A.; WILDER-SMITH, O. H.; SUTER, P. M. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 80, n. 3, p. 642-656, 1994.

BRIAN Jr, J. E. Carbon dioxide and cerebral circulation. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 88, n. 5, p. 1365-1386, 1998.

BRIGGS, L. P.; CLARKE, R. S. J.; WATKINS, J. An adverse reaction to the administration of propofol (Diprivan). *Anaesthesia*, London, v. 37, p. 1099-1101, 1982.

BROSNAN, R. J. STEFFEY, E. P.; LECOUTEUR, R. A.; IMAI, A.; FARVER, T. B.; KORTZ, G. D. Effects of body position on intracranial and perfusion pressures in isoflurane-anesthetized horses. *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, v. 92, n. 6, p. 2542-2546, 2002.

BRÜSSEL, T.; THEISSEN, J. L.; VIGFUSSON, G.; LUNKENHEIMER, P. P.; AKEN, H. V.; LAWIN, P. hemodynamic and cardiovascular effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 69, p. 35-40, 1989.

BULJUBASIC, N.; MARIJIC, J.; BERCZI, V.; SUPAN, D. F.; KAMPINE, J. P.; BOSNJAK, Z. J. Differential effects of etomidato, propofol, and midazolam on calcium and potassium channel currents in canine myocardial cells. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 85, n. 5, p. 1092-1099, 1996.

CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia pediátrica. In: FANTONI, D.T., CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Editora Rocca, 2002. p. 216-221

CURI, P.R. Análise de medidas repetidas em experimentos biológicos. *Revista Brasileira de Estatística*, Rio de Janeiro, v.41, n.161, p. 137-150, 1980.

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

DENEUCHE, A.; DESBOIS, C. Propofol 2 – Indications and Contra-indications. *Point Veterinaire*, Maisons-Alfort, v. 30, n. 201, p. 35-40, 1999.

DODAM, J. R.; KRUSE-ELLIOTT, K. T.; AUCOIN, D. P.; SWANSON, C. R. Duration of etomidate-induced adrenocortical suppression during surgery in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 51, p. 786-788, 1990

DOENICKE, A. W.; LÖFFLER, B.; KUGER, J.; SUTTMANN, H.; GROTE, B. Plasma concentration and EEG after various regimens of etomidato. *British Journal of Anaesthesia*, Oxford, n. 54, p. 393-400, 1982.

DUGRES, B.; FLAMENS, C.; GRUNNER, M. C. A. comparison of the effect of propofol and midazolam infusion for postoperative sedation after cardiac surgery. Preliminary reports. *Journal of Drug Development*, Macclesfield, v. 2, p. 129-30, 1989.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. *Canadian Veterinary Journal*, Ottawa, v. 36, p. 181-183, 1995.

DUNDEE, J. W.; WYANT, G. M. *Anestesia intravenosa*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1993. p.159-168, 257-258, 281.

EBERT, T. J.; MUZI, M.; BERENS, R.; GOFF, D.; KAMPINE, J. P. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 76, p. 725-33, 1992

FERRO, P. C.; NUNES, N.; PAULA, D. P.; NISHIMORI, C. T.; CONCEIÇÃO, E. D. V.; GUERRERO, P. N. H.; ARRUDA, L. M. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 35, n. 5, p. 1103-1108, 2005.

FORSTER, N.; ENGELHARD, K. Managing elevated intracranial pressure. *Current Opinion in Anaesthesiology*, London, v. 17, p. 371-6, 2004

FRAGA, A. O.; AULER JR, J. O. C.; LUDOVICO A. A.; SILVA, M. R. Etomidato versus cetamina na indução anestésica - Avaliação hemodinâmica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 47, p. 98, 1997.

FRAGEN, R.J. *Drug infusions in anesthesiology*. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. 283.

FUJII, Y.; HOSHI, T.; TAKAHASHI, S.; TOYOOKA, H. Propofol decreases diafragmatic contractility in dogs. *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 89, n. 6, p. 1557-1562, 1999.

FUJII, Y.; UEMURA, A.; TOYOOKA, H. The recovery profile of reduced diaphragmatic contractility induced by propofol in dogs. *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 99, n. 1, p. 113-116, 2004.

GEEL, J. K. The effect on the induction dose of propofol in dogs and cats. *Journal of South African Veterinary Association*, Pretoria, v. 62, p. 118-123, 1991.

GLEN, J. B. Animal studies of the anesthetic activity of CI 35868. *British Journal of Anaesthesia*, Oxford, v. 52, p. 731-742, 1980.

GLEN, J. B.; HUNTER, S. C. Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35868. *British Journal of Anaesthesia*, Oxford, v. 56, p. 617-626, 1984.

GIESE, J. L.; STANLEY, T. H. Etomidate: a new intravenous anesthetic induction agent. *Pharmacotherapy*, Boston, v. 3, n. 5, p. 251-258, 1983

GOODCHILD, C. S.; SERRAO, J. M. Cardiovascular effects of propofol in anaesthetized dog. *British Journal of Anaesthesia*, Oxford, v. 63, p. 87-92, 1989

HADZIJA, B.W.; LUBARSKY, D.A. Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia. *American Journal of Health System Pharmacy*, Bethesda, v. 52, p. 997-9, 1995.

HASKINS, S. C. Monitoring the anesthetized patient. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. cap. 1, p. 3.

HE, Y. L.; UEYAMA, H.; TASHIRO, C.; MASHIMO, T. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 93, n. 4, p. 986-991, 2000.

HELLYER, P. W. General anesthesia for dogs and cats. *Veterinary Medicine*, Lenexa, n. 4, p. 314-336, 1996.

HIRSCHIMAN, L. J. The cardiopulmonary and metabolic effects of hipoxia during acute adrenocortical suppression by etomidato in the dog. *Journal of the American Association of Nurse Anesthetists*, Chicago, v. 59, n. 3, p. 281-187, 1991.

KEEGAN, R. D.; GREENE, S. A. Cardiovascular effects of continuous two-hour propofol infusion in dogs. Comparison with isoflurane anesthesia. *Veterinary Surgery*, Philadelphia, v. 22, p. 537-543, 1993.

KITTLESON, M. D.; KIENLE, R. D. Normal clinical cardiovascular physiology. In: *Small animal cardiovascular medicine*. St. Louis: Mosby, 1998, p. 11-35

KO, J. C.; THURMON, J. C.; BENSON, G. J.; TRANQUILLI, W. J.; OLSON, W. A.; VAHA-VAHE, A. T. Hemodynamic and anesthetic effects of etomidate infusion in medetomidine-premedicated dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 55, p. 842-846, 1994

KORTTILA, K.; TAMMISTO, T.; AROMAA, U. Comparison of etomidate in combination with fentanyl or diazepam, with thiopentone as an induction agent for general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, Oxford, v. 51, n. 12, p. 1151-1157, 1979.

KRUSE-ELLIOTT, K. T.; SWANSON, C. R.; AUCCOIN, D. P. Effects of etomidate on adrenocortical function in canine surgical patients. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 48, p. 1098-1100, 1987

KUIPERS, J. A.; BOER, F.; OLEIMAN W.; BURM, G. L.; BOVILL, J. G. First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 91, n. 6, p. 1780-1787, 1999

LAXENAIRE, M. C.; MONERET-VAUTRIN, D. A.; GUEANT, J. L. Assessment of possible anaphylactic reactions to i.v. anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiologica*, Torino, v. 58, n. 10, p.845-847, 1992

LEITE, A.V. *Efeitos do propofol ou sevoflurano sobre a hemodinâmica, ventilometria a parâmetros intracranianos, em cães submetidos à administração subaracnóidea de iohexol*. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2003.

LOPEZ, H. S.; GALLARDO, N. P.; IZQUIERDO, P.; MEDINA, J. A. C. Anestesia general con propofol en perros mediante infusión continua. Experiencias clínicas. *Veterinaria*, México, v. 5, n. 3, p. 199-205, 1994.

MAGELLA, H. A.; CHEIBUB, Z. B. Propofol: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v. 40, n. 4, p. 289-94, 1990.

MARTÍNEZ, F. V.; JORAL, A.; GARMENDIA, F. J. Reacción anafiláctica en la inducción anestésica con propofol. *Revista Española de Alergología e Inmunología Clínica*. v. 12, n. 6, p. 364-6, 1997.

MASSONE, F. *Anestesiologia Veterinária. Farmacologia e técnicas*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 252 p.

MATOT, I.; NEELY, C. F.; KATZ, R. Y.; NEUFELD, G. R. Pulmonary uptake of propofol in cats. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 78, p. 1157-1165, 1993.

MATOT, I.; NEELY, C.; KATZ, R. Y.; MARSHALL, B. E.; Fentanyl and propofol uptake by the lung: Effects of time between injections. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Copenhagen, v. 38, p. 711-715, 1994

MATTA, B. F.; LAM, A. M.; STREBEL, S.; MAYBERG, T. S. Cerebral pressure autoregulation and carbon dioxide reactivity during propofol-induced EEG suppression. *British Journal of Anaesthesia*, Oxford, v. 74, p. 159-163, 1995

McKEAGE, K.; PERRY, C. M. Propofol: a review of its use in intensive care sedations of adults. *CNS Drugs*, Auckland, v. 17, n. 4, p. 235-272, 2003.

MORGAN, D. W. T.; LEGGE, K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous agent in cats and dogs. *Veterinary Record*, London, v. 124, p. 31-33, 1989.

MORRISON, D. F. *Multivariate statistical methods*. New York: Mac Graw Hill Book, 1967. 388 p.

MUIR, W. W. III, GADAWSKI, J. E. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 59, n. 2, p. 157-161, 1998.

MUIR, W. W. III, MASON, D. E. Side effects of etomidate in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 194, p. 1430-1434, 1989

MUIR, W. W. III, MASON, D. Cardiovascular System. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J., BENSON, G. J. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia*. 3. ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, 1996. p. 80.

NAGEL, M. L.; MUIR, W. W.; NGUYEN, K. Comparasion of the cardiopulmonary effects of etomidate and thiamylal in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 40, p. 193-196, 1979

NATALINI, C. C. Profilaxia das mioclonias induzidas pelo etomidato em caninos. *Arquivos da Faculdade de Veterinária da UFRGS*, Porto Alegre, v. 18, p. 85-88, 1990

NAYARAN, R. K.; KISHORE, P. R. S.; BECKER, D. P.; WARD, J. D.; ENAS, G. G.; GREENBERG, R. P.; SILVA, A. D.; LIPPER, M. H.; CHOI, S. C.; MAYHALL, C. G.; LUTZ III, H. A.; YOUNG, H. F. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? *Journal of Neurosurgery*, Charlottesville, v. 56, p. 650-659, 1982.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. cap. 6, p. 64-81.

NOCITI, J. R. Anestesia venosa: farmacologia. In: YAMASHITA, A.M. et al. *Anestesiologia*. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2001. cap. 26, p. 523 - 538.

OGILVIE, G. K. Chemotherapy. In: WITHROW, S.J.; MAcEWEN, E. G. *Small animal clinical oncology*. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. p. 75.

PABLO, L. S.; BAILEY, J. E. Etomidate and telazol. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Philadelphia v. 29, n. 3, p. 779-792, 1999.

PAGEL, P.S.; WALTIER, D. C. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 78, n. 1, p. 100-108, 1993.

PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; HASKINS, S. C.; PATZ, J.D. Cardiopulmonary effects of etomidate in hypovolemic dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 53, n. 11, p. 2178-2182, 1992

PIRES, J. S.; CAMPELLO, R. A. V.; FARIA, R. X. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 30, n. 5, p. 829-834, 2000.

PITT-MILLER, P. L.; ELCOCK, B. J.; MAHARAJ, M. The management of status epilepticus with a continuous propofol infusion. *Anaesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 78, p. 1193-1194, 1994.

REIS, M.G.R.; RAMOS, D.; MACIEL, C.; MASSADA, S. Etomidato. Alguns efeitos endócrinos e metabólicos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Rio de Janeiro, v.36, p. 289-94, 1986

REZENDE, M. L. *Efeitos do sevofluorano e do desflurano sobre variáveis intracranianas e hemodinâmicas em cães*. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004

ROBERTS, F. L.; DIXON, J.; LEWIS, G. T. R.; TACKLEY, R. M.; PRYS-ROBERTS, C. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia*, London, v. 3, (suppl.), p.14-17, 1988.

ROBERTSON, S. A.; JOHNSTON, S.; BEEMSTERBOER, J. Cardiopulmonary, anesthetic. and post anesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non-Greyhounds. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 53, p. 1027-1032, 1992.

ROBINSON, E. P.; SANDERSON, S. L.; MACHON, R. G. Propofol: a new sedative-hypnotic anesthetic agent. In: BONAGURA, J. D.; KIRK, R. W. *Kirks's current veterinary therapy – XII Small animal practice*. 12. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 77-81.

SARKAR, M.; LAUSSEN, P. C.; ZURAKOWSKI, D.; SHUKLA, A.; KUSSMAN, B.; ODEGARD, K. C. Hemodynamic responses to etomidato on induction of anesthesia in pediatric patients. *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, n. 101, p. 645-650, 2005.

SCHELL, R. M.; COLE, D. J. Preoperative preparation and intraoperative monitoring – Neurophysiologic monitors. MILLER, R.D. *Atlas of anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1997, v. 3, p.10.1-10.5

SCHNEIDER, R.E. Sedatives and induction agents. In: Walls R.M. *Manual of emergency airway management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 129-34

SCHWARZKOPF, K. R. G.; HUETER, L.; SIMON, M.; FRITZ, H. G. Midazolam pretreatment reduces etomidate-induced myoclonic movements. *Anaesthesia and Intensive Care*, Sydney, v. 31, p. 18-20, 2003

SCORGIE, B. Etomidate infusion. *Anaesthesia*, v.38, suppl., p.63-65, 1983.

SHAFFER, A.; DOZE, V. A.; SHAFFER, L. S., WHITE P. F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 69, n. 3, p. 348-356, 1988.

SHORT, C. E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 29, p. 747-778, 1999.

SIA, R. L.; ZANDSTRA, D. F.; OVERBEEK, J. J. M. Continuous intravenous anesthesia with etomidate for carbon dioxide laser surgery of the larynx. *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 61, n. 12, p. 993-996, 1982.

SISSON, D. Avaliação clínica da função cardíaca. In: ETTINGER, S.J. *Tratado de medicina interna veterinária*. 3. ed. São Paulo: Manole, 1992. cap. 72, p. 970-986.

SMITH, J. A.; GAYNOR, J. S.; BEDNARSKI, R. M.; MUIR, W. W. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 202, n. 7, p. 1111-1115, 1993.

STEFFEN, F.; GRASMUECK, S. Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. *Journal of Small Animal Practice*, Oxford, v. 41, p. 496-499, 2000.

STEINER, L. A.; COLES, J. P.; JOHNSTON, A. J.; CHATFIELD, D. A.; SMIELEWSKI, P.; FRYER, T. D.; AIGBIRHIO, F. I.; CLARK, J. C.; PICKARD, J. D.; MENON, D. K.; CZOSNYKA, M. Assessment of cerebrovascular autoregulation in head-injured patients: a validation study. *Stroke*, Dallas, v. 34, n. 10, p. 2404-2409, 2003.

STOWE, D. F.; BOSNJAK, Z. J.; KAMPINE, J. P. Comparasion of etomidato, ketamine, midazolam, propofol and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesthesia and Analgesia*, Baltimore, v. 74, p. 547-558, 1992.

SULEK, C. A. Critical care – neurosurgical critical care. In: MILLER, R.D. *Atlas of anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1997, v.1, p. 9.1-9.3

TAYLOR, P. M. Accidents and emergencies. In: HALL, L. W.; TAYLOR, P. M. (Ed). *Anaesthesia of the cat*. London: Baillierre Tindal, 1994. cap. 12, p. 249-273.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G.J . Injectable anesthetics. In:_____. *Lumb & Jones' veterinary anesthesia*. 3. ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, 1996. p. 231-233.

TOBIAS, J. D. Etomidate: Applications in pediatric critical care and pediatric anesthesiology. *Pediatric Critical Care Medicine*, Baltimore, v. 1, n. 2, p.100-106, 2000.

UPTON, R. N., LUDBROOK, G. L., GRANT, C., DOOLETTE, D. J. The effect of altered cerebral blood flow on the cerebral kinetics of thiopental and propofol in sheep. *Anesthesiology*, Philadelphia, v. 93, n. 4, p. 1085-1094, 2000.

VALVERDE et al. Comparison of the hemodinamyc effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v.52, n.3,p.505-509, 1991.

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

WATNEY, G. C.; PABLO L. S. Median effective dosage of propofol for induction of anesthesia in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 53, p.2320-2322, 1992.

WHITE, F. P. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Seminars in Anesthesia*, v. 2, suppl. 1, p. 4-20, 2001.

WHITWAM, J. G.; GALLETLY, D. C.; MA, D.; CHAKRABARTI, M. K. The effects of propofol on heart rate arterial pressure and A and C somatosympathetic reflexes in anesthetized dogs. *European Journal of Anaesthesiology*, Oxford, v. 17, n. 1, p. 57-63, 2000.

YEUNG, J. K.; ZED, P. J. A review of etomidato for rapid sequence intubation in the emergency department. *Journal of the Canadian Association of Emergency Physicians*, v. 4, n. 3, p. 194-198, 2002.