

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

**ESTUDO DE DIFERENTES FRAÇÕES INSPIRADAS DE OXIGÊNIO
EM COELHOS SUBMETIDOS À HIPOVOLEMIA AGUDA E
ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO, ASSOCIADO OU NÃO À
INFUSÃO CONTÍNUA DE TRAMADOL**

Juliana Vitti Moro
Médica Veterinária

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL
Fevereiro de 2013

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

**ESTUDO DE DIFERENTES FRAÇÕES INSPIRADAS DE OXIGÊNIO
EM COELHOS SUBMETIDOS À HIPOVOLEMIA AGUDA E
ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO, ASSOCIADO OU NÃO À
INFUSÃO CONTÍNUA DE TRAMADOL**

Juliana Vitti Moro

Orientador: Prof. Dr. Newton Nunes

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

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Fevereiro de 2013

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

JULIANA VITTI MORO – filha de José Roberto Moro e Fabiola Vitti Moro, nasceu em Piracicaba - SP, no dia 1º de março de 1980. Em novembro de 2006, graduou-se em Medicina Veterinária na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, FCAV - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus Jaboticabal. Na mesma universidade, ingressou, em março de 2007, no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, curso de Mestrado, sob a orientação do Prof. Dr. Newton Nunes, o qual foi concluído em fevereiro de 2009. Em março de 2009 iniciou o curso de Doutorado no mesmo programa.

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original."

(Albert Einstein)

**Dedico este trabalho àquelas pessoas que foram fundamentais para
que ele se tornasse possível...**

Professor Newton, exemplo de humildade e sabedoria para todos que trabalham ao seu lado. Agradeço pela oportunidade de realizar esta pesquisa e por todos os grandes ensinamentos que obtive com você.

Meus pais, José Roberto e Fabíola, que são os maiores responsáveis por esta conquista. Agradeço por todas as oportunidades que vocês me deram, por sempre apoiarem as minhas escolhas e por toda a compreensão e carinho.

Meus irmãos, Giovanni e Gustavo e meu “irmãozinho” Matheus, pelo apoio, carinho e por estarem sempre ao meu lado.

*Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do
Estado de São Paulo - FAPESP, pelo fomento
concedido em forma de bolsa.
(Processo 2008/58452-6)*

Agradeço ao *Laboratório Cristália*, que colaborou com a
realização deste trabalho, fornecendo
parte dos fármacos utilizados.

AGRADECIMENTOS

- Aos amigos Rodrigo de Lima Carneiro, Lelly Faria, Mônica Horr, Paula Ferreira da Costa, Ana Paula Gering, Paula Araceli Borges e Priscila Andréa Costa dos Santos Batista, pelo companheirismo e apoio no desenvolvimento desta pesquisa. Em especial ao meu querido amigo Emilio de Almeida Belmonte, pela ajuda incondicional em todos os momentos.

- Ao amigo Ricardo Andres Ramirez Uscategui, agradeço pelo carinho, companheirismo e apoio incondicional, principalmente nos momentos de maior dificuldade.

- À minha grande amiga Vivian Fernanda Barbosa, agradeço por tantos anos de amizade sincera.

- À amiga Patrícia Cristina Ferro Lopes, que me ajudou prontamente sempre que precisei e que, além da amizade e todo incentivo, transmitiu-me muitos de seus conhecimentos.

- Aos amigos Marina Brito, Leandro Nassar, Alexandre Sobrinho e Kethye Ortencio, agradeço pelos bons momentos compartilhados e por sempre estarem dispostos a me escutar.

- Aos professores componentes da banca de qualificação, Carlos Augusto Araujo Valadão, José Antonio Marques, Andriago Barboza de Nardi e Silvio Henrique Freitas pelas correções e sugestões realizadas.

- Aos professores componentes da banca de defesa, Roberta Carareto, Vivian Fernanda Barbosa, Paulo Sérgio Patto dos Santos e Patricia Cristina Ferro Lopes, pelas correções e sugestões realizadas.

- A todos os residentes e colegas do curso de pós-graduação da FCAVJ/UNESP, pelo convívio.

- Aos funcionários da Seção de Pós-graduação, pela paciência de tirar todas as dúvidas finais.

- A todos os funcionários do Hospital Veterinário da FCAVJ/UNESP, pela ajuda e colaboração.

- Ao Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAVJ/UNESP.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	XIII
SUMMARY	XIV
LISTA DE TABELAS	XV
LISTA DE FIGURAS	XX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XXIV
1. INTRODUÇÃO	26
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	28
2.1. FRAÇÃO INSPIRADA DE OXIGÊNIO (FiO ₂).....	28
2.2. TRAMADOL	29
2.3. ISOFLUORANO	31
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	33
3.1. ANIMAIS	33
3.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	33
3.2.1. Hemogasometria	35
3.2.2. Avaliação da dinâmica respiratória.....	35
3.2.2.1. Parâmetros gerais	35
3.2.2.2. Pressão alveolar de oxigênio (PAO ₂)	36
3.2.2.3. Diferença alvéolo-arterial de oxigênio [P(A-a)O ₂].....	36
3.2.2.4. Índice respiratório (IR).....	36
3.2.2.5. Relação entre PaO ₂ e PAO ₂ (PaO ₂ /PAO ₂)	36
3.2.2.6. Relação entre PaO ₂ e FiO ₂ (PaO ₂ /FiO ₂).....	36
3.2.2.7. Diferença entre PaCO ₂ e ETCO ₂ (P(a-ET)CO ₂)	37
3.2.2.8. Conteúdo arterial de oxigênio (CaO ₂)	37
3.2.3. Avaliação da dinâmica cardiovascular.....	37
3.2.3.1. Frequência cardíaca (FC)	37
3.2.3.2. Pressão venosa central (PVC)	37

3.2.3.3. Pressões arteriais sistólica, diastólica e média	37
3.2.4. Parâmetros hematológicos.....	38
3.3. MÉTODO ESTATÍSTICO	38
4. RESULTADOS.....	39
4.1. HEMOGASOMETRIA	39
4.1.1. Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial	39
4.1.2. Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial.....	40
4.1.3. Saturação de oxihemoglobina no sangue arterial	41
4.1.4. Déficit de base.....	42
4.1.5. Bicarbonato no sangue arterial.....	43
4.1.6. pH do sangue arterial	44
4.2. AVALIAÇÃO DA DINÂMICA RESPIRATÓRIA	45
4.2.1. Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração.....	45
4.2.2. Porcentagem da hemoglobina saturada por oxigênio	46
4.2.3. Frequência respiratória.....	47
4.2.4. Volume corrente	48
4.2.5. Volume minuto.....	49
4.2.6. Tempo inspiratório.....	50
4.2.7. Tempo expiratório.....	51
4.2.8. Pressão alveolar de oxigênio	52
4.2.9. Diferença alvéolo-arterial de oxigênio	53
4.2.10. Índice respiratório	54
4.2.11. Relação entre PaO_2 e PAO_2	55
4.2.12. Relação entre PaO_2 e FiO_2	56
4.2.13. Diferença entre $PaCO_2$ e $ETCO_2$	57
4.2.14. Conteúdo arterial de oxigênio	58
4.3. AVALIAÇÃO DA DINÂMICA CARDIOVASCULAR.....	59
4.3.1. Frequência cardíaca.....	59
4.3.2. Pressão venosa central	60
4.3.3. Pressão arterial sistólica.....	61
4.3.4. Pressão arterial diastólica	62
4.3.5. Pressão arterial média.....	63

4.4. PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS.....	64
4.4.1. Hemácias	64
4.4.2. Leucócitos	66
4.4.3. Plaquetas	68
4.4.4. Hematócrito	70
4.4.5. Concentração de hemoglobina	72
4.4.6. Basófilos.....	74
4.4.7. Eosinófilos.....	75
4.4.8. Neutrófilos bastonetes.....	76
4.4.9. Neutrófilos segmentados.....	77
4.4.10. Linfócitos	78
4.4.11. Monócitos.....	80
5. DISCUSSÃO	81
6. CONCLUSÕES	93
7. REFERÊNCIAS.....	94

Estudo de diferentes frações inspiradas de oxigênio em coelhos submetidos à hipovolemia aguda e anestesiados com isoflurano, associado ou não à infusão contínua de tramadol

RESUMO: Avaliaram-se os efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio (FiO_2) e da infusão contínua de tramadol sobre a resposta à hipovolemia aguda. Foram utilizados 48 coelhos adultos distribuídos em seis grupos: grupo tramadol 100% (GT100), 60% (GT60) ou 40% (GT40) e grupo controle 100% (GC100), 60% (GC60) ou 40% (GC40). Os animais foram induzidos (5 V%) e mantidos ($2,05 \pm 0,18$ V%) à anestesia com isoflurano e, após 60 minutos, retiraram-se 12 mL/kg de sangue arterial para induzir a hipovolemia. Dez minutos após, os coelhos receberam bolus de 1 mL de solução de NaCl a 0,9% (GC100, GC60 e GC40) ou 5 mg/kg de tramadol (GT100, GT60 e GT40), seguido de infusão contínua dos mesmos (1 mL/kg/h e 0,025 mg/kg/min, respectivamente). As mensurações dos parâmetros hemogasométricos, hematológicos, respiratórios e cardiovasculares tiveram início 60 minutos após a indução anestésica (M0), dez minutos após a retirada total de sangue e imediatamente antes do bolus de tramadol ou NaCl 0,9% (M10) e em intervalos de 15 minutos (M25, M40, M55 e M70). Para as variáveis hematológicas, também foi colhida uma amostra antes da indução anestésica (MB). Os dados foram submetidos à análise de variância seguida pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). As pressões parciais de oxigênio (PaO_2) e dióxido de carbono ($PaCO_2$) no sangue arterial, pressão alveolar de oxigênio (PAO_2) e diferença alvéolo-arterial de oxigênio [$P(A-a)O_2$] foram maiores para a FiO_2 maior. O índice respiratório (IR) e as relações entre PaO_2 e PAO_2 e entre PaO_2 e FiO_2 foram maiores no GT40. A pressão arterial média diminuiu após a hipovolemia em todos os grupos, exceto no GT40. A contagem de leucócitos, linfócitos, neutrófilos bastonetes e monócitos decresceu significativamente após a indução anestésica e foram agravadas após a hipovolemia. Para o plaquetograma, quanto maior a FiO_2 , maior a contagem desses fragmentos coroplasmáticos anucleados.

Palavras- Chave: anestésico volátil, exsanguinação, leporino, opióide, oxigênio

Study of different inspired oxygen fractions in rabbits submitted to acute hypovolemia and anesthetized with isoflurane associated or not to continuous infusion of tramadol

SUMMARY: To evaluate different inspired oxygen fractions (FiO_2) and continuous infusion of tramadol on the response to acute hypovolemia, 48 adult rabbits were used and divided into six groups: tramadol 100% group (GT100), 60% (GT60) or 40 % (GT40) and control 100% group (GC100), 60% (GC60) or 40% (GC40). Isoflurane was used for induction (5% V) and maintenance of general anesthesia (2.05 ± 0.18 V%) and, after 60 minutes, hypovolemia was induced by removing arterial blood (12 ml/kg). After 10 minutes, the rabbits received a bolus of NaCl 0.9% (GC100, GC60 and GC40) or tramadol (GT100, GT60 and GT40), followed by continuous infusion of the same solution. The measurements of blood gas, hematological, cardiovascular and respiratory parameters were taken 60 minutes after anesthetic induction (M0), ten minutes after hypovolemia induction and immediately before a bolus of tramadol or NaCl 0.9% (M10), and then at 15-minute intervals (M25, M40, M55 and M70). For haematological variables also sample was collected before induction of anesthesia (MB). Numeric data were subjected to analysis of variance followed by Tukey test ($p < 0.05$). The arterial partial pressures of oxygen (PaO_2) and of carbon dioxide ($PaCO_2$), alveolar oxygen partial pressure (PAO_2) and alveolar-arterial oxygen gradient [$P(Aa)O_2$] showed higher means with the highest FiO_2 used. The GT40 showed the lowest respiratory index (RI), the highest oxygen tension ratio (PaO_2/PAO_2) and arterial oxygen partial pressure/inspired oxygen fraction ratio (PaO_2/FiO_2). The arterial pressures decreased after hypovolemia in all groups, except in the GT40 for systolic (SAP) and diastolic (DAP) arterial pressure. The leukocyte, lymphocytes, neutrophils and monocytes count decreased significantly after induction of anesthesia and again after hypovolemia. For thrombogram monitoring, with the higher FiO_2 , the platelet count was greater.

Key Words: exsanguination, leporine, opioid, oxygen, volatile anesthetic

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PaO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....	39
Tabela 2. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PaCO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....	40
Tabela 3. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da SaO_2 (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....	41
Tabela 4. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do DB (mmol/L), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....	42
Tabela 5. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do HCO_3^- (mmol/L), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....	43
Tabela 6. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do pH, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....	44
Tabela 7. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do ETCO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....	45
Tabela 8. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da SpO_2 (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....	46

- Tabela 9.** Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do f (mov/min), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....47
- Tabela 10.** Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do V_t (mL), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....48
- Tabela 11.** Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do V_m (L/min), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....49
- Tabela 12.** Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do T_{ins} (s), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....50
- Tabela 13.** Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do T_{exp} (s), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....51
- Tabela 14.** Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PAO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....52
- Tabela 15.** Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da $P(A-a)O_2$ (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....53
- Tabela 16.** Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do IR , em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....54
- Tabela 17.** Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PaO_2/PAO_2 , em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....55

Tabela 18. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PaO_2/FiO_2 , em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 56

Tabela 19. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da $P(a-ET)CO_2$ (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 57

Tabela 20. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da CaO_2 (mL/dL), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 58

Tabela 21. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da FC (bpm), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 59

Tabela 22. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PVC (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 60

Tabela 23. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PAS (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 61

Tabela 24. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PAD (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 62

Tabela 25. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PAM (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 63

Tabela 26. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de He ($\times 10^6/\mu L$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 64

Tabela 27. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Le ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 66

Tabela 28. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Plaq ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 68

Tabela 29. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de HT (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 70

Tabela 30. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da Hb (g %), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 72

Tabela 31. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Bas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 74

Tabela 32. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Eos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 75

Tabela 33. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de NB ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 76

Tabela 34. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de NS ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 77

Tabela 35. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Lin ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013..... 78

Tabela 36. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Mon ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.....80

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1. Valores médios da PaO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	39
Figura 2. Valores médios da PaCO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	40
Figura 3. Valores médios da SaO_2 (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	41
Figura 4. Valores médios do DB (mmol/L), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	42
Figura 5. Valores médios do HCO_3^- (mmol/L), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	43
Figura 6. Valores médios do pH, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	44
Figura 7. Valores médios do ETCO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	45
Figura 8. Valores médios do SpO_2 (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	46

Figura 9. Valores médios da f (mov/min), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	47
Figura 10. Valores médios do V_t (mL), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	48
Figura 11. Valores médios do V_m (L/min), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	49
Figura 12. Valores médios do T_{ins} (s), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	50
Figura 13. Valores médios do T_{exp} (s), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	51
Figura 14. Valores médios da PAO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	52
Figura 15. Valores médios da $P(A-a)O_2$ (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	53
Figura 16. Valores médios do IR, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	54
Figura 17. Valores médios da PaO_2/PAO_2 , em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	55

Figura 18. Valores médios da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	56
Figura 19. Valores médios da P(a-ET)CO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	57
Figura 20. Valores médios da CaO_2 (mL/dL), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	58
Figura 21. Valores médios da FC (bpm), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	59
Figura 22. Valores médios da PVC (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	60
Figura 23. Valores médios da PAS (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	61
Figura 24. Valores médios da PAD (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	62
Figura 25. Valores médios da PAM (mmHg), em coelhos (n=48) anestesiados com isofluorano, fornecendo-se fração inspirada de oxigênio de 100%, 60% ou 40%, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC100, GC60 e GC40) ou tramadol (GT100, GT60 e GT40) e induzidos à hipovolemia aguda.....	63
Figura 26. Valores médios de He ($\times 10^6/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	65

Figura 27. Valores médios de Le ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	67
Figura 28. Valores médios de Plaq ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	69
Figura 33. Valores médios de NB ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	76
Figura 34. Valores médios de NS ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	77
Figura 35. Valores médios de Lin ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	79
Figura 36. Valores médios de Mon ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).	80

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT – serotonina
Bas - basófilos
bpm – batimentos por minuto
CAM – concentração alveolar mínima
CaO₂ – conteúdo arterial de oxigênio
DB – déficit de base
Eos - eosinófilos
ETCO₂ – dióxido de carbono no final da expiração
f – frequência respiratória
FC – frequência cardíaca
FiO₂ – fração inspirada de oxigênio
Hb - hemoglobina
HCO₃⁻ - bicarbonato
He – hemácias
HT – hematócrito
IR – índice respiratório
Kg - quilograma
Le – leucócitos
Lin – linfócitos
mL - mililitros
Mon - monócitos
NB - neutrófilos bastonetes
NK – células “natural killer”
NS - neutrófilos segmentados
P(A-a)O₂ – diferença alvéolo-arterial de oxigênio
P(a-ET)CO₂ - diferença entre PaCO₂ e ETCO₂
PA – pressão arterial
PaCO₂ – pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAD – pressão arterial diastólica
PaO₂- pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAO₂ – pressão alveolar de oxigênio

PAM – pressão arterial média

PAS – pressão arterial sistólica

pH – potencial hidrogeniônico

Plaq - plaquetas

PVC – pressão venosa central

mov/min – respirações por minuto

RVP – resistência vascular periférica

SaO₂ – saturação de oxihemoglobina no sangue arterial

SpO₂ – porcentagem da hemoglobina saturada por oxigênio

Tins - tempo inspiratório

Texp - tempo expiratório

Vt - volume corrente

Vm - volume minuto

1. INTRODUÇÃO

O trauma seguido de hemorragia induz uma resposta contra regulatória imediata do organismo para restabelecer o equilíbrio hemodinâmico e a perfusão tecidual. As intervenções terapêuticas nos quadros hemorrágicos objetivam o controle da perda sanguínea, a restauração do volume circulante e a estabilização da pressão de perfusão dos tecidos. Entretanto, para a reparação cirúrgica muitas vezes faz-se necessário submeter os pacientes hipovolêmicos à anestesia. Nestes casos, o isoflurano tem sido o anestésico inalatório mais indicado, já que proporciona melhor estabilidade hemodinâmica que os demais agentes halogenados.

A infusão contínua de tramadol demonstrou ser eficaz na terapia do choque hipovolêmico, em coelhos anestesiados com isoflurano, visto que, quando iniciada previamente à ocorrência da hemorragia, possui ações benéficas na pressão arterial (PA) e na pressão de perfusão cerebral (PPC), sem alterar significativamente o traçado eletrocardiográfico, a frequência cardíaca, a pressão venosa central e os parâmetros respiratórios. Além disso, em estudo realizado por MORO (2009), este agente melhorou a resposta da PA e da PPC à reinfusão sanguínea. Contudo, não existem relatos acerca dos efeitos do fármaco quando administrado após a perda sanguínea aguda.

Por outro lado, atualmente não há consenso sobre qual a melhor fração inspirada de oxigênio (FiO_2) a ser administrada em pacientes hipovolêmicos, mantidos em ventilação espontânea e anestesiados com isoflurano. Estudos têm demonstrado que o oxigênio (O_2) administrado em concentrações altas ou por um período prolongado pode causar a formação de áreas de atelectasia. Porém, há a indicação da utilização de FiO_2 elevada durante a hipovolemia, para evitar hipóxia tecidual, aumentar a pressão arterial média (PAM) e a resistência vascular periférica (RVP).

Em vista de não existirem relatos acerca dos efeitos do tramadol quando administrado após a perda sanguínea aguda, além da necessidade de se estabelecer a FiO_2 ideal a ser utilizada durante a hipovolemia, com o intuito de evitar

ou minimizar as lesões e alterações causadas tanto por hipóxia como por hiperóxia, com este estudo objetivou-se avaliar os efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre os parâmetros cardiovasculares, respiratórios e hematológicos, em coelhos submetidos à hipovolemia aguda e anestesiados com isoflurano, associado ou não à infusão contínua de tramadol.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. FRAÇÃO INSPIRADA DE OXIGÊNIO (FiO_2)

O oxigênio é utilizado em diversas situações clínicas com o objetivo de manter oxigenação sistêmica adequada e evitar os efeitos prejudiciais da hipóxia (TREACHER & LEACH, 1998). Entretanto, estudos têm demonstrado que esse gás pode induzir lesões pulmonares e sistêmicas (DURBIN & WALLACE, 1993; HARTSFIELD, 2007), sendo que, quanto mais próxima de 1,0 for a fração inspirada de oxigênio (FiO_2), maior será o risco e a gravidade dessas lesões (CAPELLIER, 1999).

A toxicidade ao O_2 se desenvolve após exposições prolongadas a concentrações altas, com risco de instalação de insuficiência pulmonar, edema e morte (HARTSFIELD, 2007). Estas lesões ocorrem nos pulmões, que são diretamente expostos à pressão de oxigênio (PO_2) elevada, enquanto o seu aporte aos outros tecidos é feito por PO_2 praticamente normal, devido ao sistema tampão da hemoglobina-oxigênio (GUYTON, 1991). Portanto, períodos longos sob frações inspiradas de oxigênio elevadas, ao contrário de produzir uma oxigenação adequada, podem ser indicativos de toxicidade por oxigênio (HARTSFIELD, 2007).

Os efeitos tóxicos não pulmonares mais frequentemente relacionados à hiperóxia são a supressão da eritropoiese, diminuição do trabalho cardíaco, vasoconstrição sistêmica (LODATO, 1990) e hemólise (CLARK & LAMBERTSEN, 1971). Adicionalmente, altas pressões parciais de oxigênio aumentam a produção de radicais livres, os quais estão envolvidos em muitos processos de injúria tecidual e inibição dos mecanismos antibacterianos (PRYOR et al., 2004).

FiO_2 elevadas estão frequentemente correlacionadas com a formação de áreas de atelectasia (DUGGAN & KAVANAGH, 2005). Segundo Jefferies (1994), durante a anestesia geral, áreas de colapso pulmonar podem se instalar em animais respirando 80 a 100% de oxigênio. Já Lopes et al. (2007) sugeriram a formação de áreas de atelectasia pulmonar em cães submetidos à infusão contínua de propofol e mantidos em ventilação espontânea com FiO_2 de 1,0 ou 0,8, sendo mais indicada

concentração de oxigênio de 60%, por propiciar maior estabilidade dos parâmetros respiratórios e hemodinâmicos (NUNES et al. 2008).

A escolha da FiO_2 adequada parece ser de grande relevância em protocolos experimentais que incluem a hipovolemia. Claybaugh et al. (2003) afirmaram que a utilização de $FiO_2 = 1$ durante hemorragia induzida em cabras pode melhorar a pressão de perfusão dos tecidos, sem alterar o consumo e a oferta de oxigênio. Kim et al. (1998), observaram que em ratos anestesiados com halotano e submetidos ao choque hemorrágico letal, o emprego de oxigênio a 100% proporcionou aumento da PaO_2 , sem alterar a pressão arterial média (PAM), a perda sanguínea ou o tempo de sobrevivência. Porém, em coelhos submetidos à isquemia seguida por reperfusão houve diminuição maior da PAM no grupo ventilado com $FiO_2 = 1$ quando comparada com a $FiO_2 = 0,21$, devido a maior formação de radicais livres, com dano tecidual e liberação de substâncias vasoativas (HANIUDA et al., 1995).

A hipoperfusão de alguns órgãos, causada pelo acentuado aumento da resistência vascular periférica (RVP), tem sido relatada em humanos com a utilização de FiO_2 entre 0,8 e 1,0. Esta situação pode ser particularmente crítica nos casos em que há déficits regionais da oferta de O_2 , como no choque hipovolêmico. Pacientes com hemorragia aguda apresentam aumento do trabalho respiratório, com taquipnéia e utilização da musculatura respiratória acessória, podendo proporcionar o consumo de até 25% da oferta de O_2 para os tecidos periféricos, resultando em hipoxemia (WINGFIELD, 1998). Em contrapartida, Suzuki et al. (2002) e Meier et al. (2004) indicam a utilização de alta FiO_2 durante a hipovolemia aguda para evitar hipóxia tecidual, por aumentar a RVP e, conseqüentemente, a PAM.

2.2. TRAMADOL

O cloridrato de tramadol é um análogo sintético da codeína, derivado do metoxifenilciclohexanol, apresentado como uma mistura racêmica de seus enantiômeros (+) e (-) (BOZKURT, 2005). É um analgésico central com afinidade baixa por receptores opióides e seletividade por receptores μ . Ademais, este fármaco inibe a recaptação de noradrenalina, além de aumentar a liberação e inibir a recaptação de serotonina (5-HT) (GÓRNIK, 2002), proporcionando aumento da

concentração desses neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC) (FRIDERICHES & BECKER, 1991).

O mecanismo de ação complementar e sinérgico desses dois enantiômeros, tanto opioidérgico quanto monoaminérgico, amplia o efeito analgésico do tramadol. Esse sinergismo reduz os efeitos adversos deste agente, além de aumentar sua segurança. A mistura racêmica possui maior eficácia e confiabilidade do que os enantiômeros isoladamente (SHIPTON, 2000).

Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios são pouco alterados por esse fármaco e o risco de depressão respiratória severa é pequeno quando comparado a outros opióides (RADBRUCH et al., 1996), sendo particularmente útil em pacientes com função cardiopulmonar comprometida (GROND & SABLITZKI, 2004). O tramadol é rapidamente distribuído pelo corpo, possui ligação às proteínas plasmáticas de 20% e é biotransformado por O- e N- desmetilação e por reações de conjugação, formando glicuronídeos e sulfatos (MASSONE, 2003). Esse fármaco e seus metabólitos são excretados, principalmente, pelos rins (GROND & SABLITZKI, 2004).

O tramadol pode ser utilizado por infusão contínua, sendo indicada, em humanos, a dose de 0,002 a 0,003 mg/kg/min por via intravenosa, sequencial ao *bolus* de 1 a 2 mg/kg (BOZKURT, 2005). Em ratos anestesiados, a infusão contínua deste agente, nas doses de 0,0008 a 0,07 mg/kg/min, tem pouco ou nenhum efeito sobre a pressão arterial média, a frequência cardíaca (FC) e o fluxo sanguíneo renal (NAGAOKA et al., 2002). De maneira similar, Mildh et al. (1999) observaram que, em humanos, tanto a FC quanto a PAM mantiveram-se estáveis com a administração de 2,1 mg/kg, seguida de infusão contínua de 0,02 mg/kg/min.

Este fármaco mostra-se potencialmente útil na terapia do choque hipovolêmico, já que apresenta atividade agonista em receptores opióides μ (BOZKURT, 2005) e inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina (GÓRNIK, 2002). Os agonistas específicos μ possuem efeitos benéficos durante o choque e o trauma, melhorando a recuperação cardiovascular (FEUERSTEIN et al., 1985). Da mesma forma, agonistas seletivos μ induziram, em carneiros hipovolêmicos não anestesiados, aumento da pressão arterial (PA), sem alterar a FC (OMONIYI et al., 2000). De maneira semelhante, os receptores de 5-HT parecem também melhorar a

resposta à hipovolemia, já que, em coelhos conscientes, a ativação de receptores 5-HT_{1A}, localizados no tronco cerebral, previne a queda da PA durante hipovolemia central aguda (EVANS et al., 1993).

Moro (2009) demonstrou que o tramadol (*bolus* de 5 mg/kg, seguido por infusão contínua de 0,025 mg/kg/min) é útil como adjuvante na terapia do choque hipovolêmico, em coelhos anestesiados com isoflurano, visto que, quando administrado previamente à hemorragia, aumenta os valores de PA e pressão de perfusão cerebral (PPC), sem alterar significativamente o traçado eletrocardiográfico, a FC, a pressão venosa central (PVC) e os parâmetros respiratórios. Além disso, este agente melhora a resposta da PA e da PPC à reinfusão sanguínea (MORO, 2009).

Os opióides induzem imunossupressão pela interação com receptores μ das células imunes ou do SNC. A administração *in vivo* de agentes semelhantes à morfina induz uma depressão do sistema imunológico, afetando quase todos os tipos celulares desse sistema, sendo as células “natural killer” (NK) particularmente sensíveis. Esses fármacos parecem reduzir a proliferação das células T, enquanto sobre os linfócitos B suas ações são menos pronunciadas (BUDD & SHIPTON, 2004).

O tramadol parece exercer efeitos benéficos no sistema imune, melhorando a imunidade pós-operatória, além de aumentar a atividade de células NK, a proliferação de linfócitos e a produção de interleucina-2 (SACERDOTE et al., 1997; SACERDOTE et al., 1999; SACERDOTE et al., 2000). A ativação do sistema serotoninérgico, induzida pela administração de tramadol, parece estar envolvida nesses eventos, visto que ela pode ser bloqueada por antagonista inespecífico de receptores 5-HT (SACERDOTE et al., 1999). Adicionalmente, o tramadol possui estrutura molecular diferente daquela dos opióides imunodepressores, o que pode explicar a ausência de efeitos negativos nesse sistema, relacionada ao uso deste fármaco (BUDD & SHIPTON, 2004).

2.3. ISOFLUORANO

O isoflurano é um agente anestésico halogenado e volátil, com ponto de ebulição em 48,5 °C e pressão de vapor a 20°C igual a 238 mmHg (OMOIGUI,

1998). O coeficiente de solubilidade sangue/gás é de 1,4, o que garante rápidas indução e recuperação anestésicas (MASSONE, 2003). Considera-se que a concentração alveolar mínima (CAM) do isofluorano, em coelhos, é equivalente a $2,05 \pm 0,18$ V% (DRUMMOND, 1985). Este agente é eliminado principalmente pelos pulmões, sendo o fígado responsável pela biotransformação de menos de 0,2%, gerando fluoretos orgânicos ou inorgânicos excretados na urina (MORGAN & MIKHAIL, 1996).

Este fármaco é o anestésico de escolha para estudos hemodinâmicos em pesquisas com choque experimental (SCHAEFER et al., 1987) e, entre os anestésicos halogenados, é o mais utilizado em pacientes de risco (OLIVA, 2002). Em cães submetidos à hemorragia, seu emprego resulta em menor depressão cardiovascular que o halotano e o sevofluorano (TEIXEIRA NETO et al., 2007), mas, assim como os demais anestésicos inalatórios, diminui a pressão arterial sistêmica, de maneira dependente da dose. Apresenta menor efeito depressor da contratilidade do miocárdio do que o halotano, apesar de causar maior efeito vasodilatador coronariano (MUIR & MASON, 1996). As ações cardiovasculares produzidas por esse anestésico não se alteram com o tempo de exposição, além deste agente não sensibilizar o miocárdio à ação das catecolaminas (OLIVA, 2002).

A depressão respiratória promovida pela administração do isofluorano é mais intensa que a causada pelo halotano, com diminuição do volume-minuto e elevação dos níveis de pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), com aumento menos acentuado da frequência respiratória (f) (OLIVA, 2002).

A reduzida taxa de biotransformação garante pouca incidência de lesões hepáticas e baixa nefrotoxicidade (BERNARDI et al., 1996), além de gerar pequena quantidade de radicais livres. Em função disto, esse anestésico não altera significativamente o estado oxidativo e as propriedades mecânicas das células vermelhas sanguíneas (YESILKAYA et al., 1998). Porém, a anestesia com isofluorano promove aumento na concentração de catecolaminas, proporcionando diminuição de linfócitos T “helper” em humanos (INADA et al., 2004).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. ANIMAIS

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da FCAV/UNESP, protocolo nº 025078-08.

Para realização do protocolo experimental, foram utilizados 48 coelhos da raça Nova Zelândia Branca, adultos, machos (n=24) e fêmeas (n=24), com peso médio de $3,5 \pm 0,4$ kg, provenientes do mesmo criatório. Os animais foram mantidos no setor de Cunicultura da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV/UNESP, Câmpus de Jaboticabal, em gaiolas individuais de dimensões de 80 cm x 50 cm x 35 cm, sendo fornecida ração comercial própria para a espécie e água *ad libitum*.

Os animais foram distribuídos, aleatoriamente, em dois grupos experimentais, denominados grupo tramadol (GT) e grupo controle (GC). Os integrantes do GT foram novamente distribuídos aleatoriamente em três grupos de oito animais cada, formando-se, assim, o GT100, GT60 e GT40, os quais se diferenciaram um do outro pela FiO₂ fornecida (1,0; 0,6 e 0,4) durante o procedimento anestésico. O mesmo aconteceu no GC, originando os grupos denominados GC100, GC60 e GC40.

3.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Os coelhos não foram submetidos a jejum alimentar e hídrico, visto que tal procedimento é desnecessário nesta espécie e a ocorrência de vômitos é rara (FLECKNELL et al., 2007). A indução da anestesia foi realizada, em todos os animais, por meio de máscara naso-oral vedada, com isofluorano¹ a 2,5 CAM, diluído em fluxo total de 1 L/min de oxigênio a 100%, fornecido por circuito anestésico sem reinalação de gases², dotado de vaporizador³ calibrado para o agente anestésico. A leitura da concentração anestésica foi obtida em monitor

¹ Forane – Cristália, Campinas/SP, Brasil.

² OHMEDA – mod. Excel 210SE- Datex Ohmeda- Miami, EUA (processo FAPESP 97/10668-4)

³ OHMEDA – mod. ISOTEC 5 - Datex Ohmeda- Miami, EUA

multiparamétrico⁴, cujo sensor do analisador de gases foi adaptado à máscara durante a indução.

Em seguida, os animais foram intubados com sonda de Magill de 3,0 mm de diâmetro, a qual foi conectada ao aparelho de anestesia inalatória. Em continuidade, o sensor do analisador de gases foi acoplado na extremidade proximal da sonda orotraqueal e conectado em linha com o circuito anestésico⁵, reajustando-se o vaporizador para 1,5 CAM e a concentração de oxigênio para 100% (GT100 e GC100), 60% (GT60 e GC60) ou 40% (GT40 e GC40), conforme determinado para cada grupo. Os coelhos foram posicionados em decúbito lateral direito, sobre colchão térmico ativo⁶, onde permaneceram durante todo o período experimental, mantendo-se a temperatura corporal entre 37,0° e 38,0°C.

Efetuuou-se incisão na pele, na região do trígono femoral direito, de extensão suficiente para visualização e exposição da artéria femoral, na qual foi introduzido um cateter⁷ para mensuração da pressão arterial, coleta de sangue arterial para hemogasometria e a retirada de sangue para promover hipovolemia aguda.

Foi realizada, ainda, incisão na pele da região cervical sobre a veia jugular esquerda, com posterior exposição da mesma e introdução de um cateter⁸, o qual foi posicionado no interior da veia cava cranial, para mensurar a pressão venosa central (PVC) e coletar sangue para o hemograma.

Após o término desses procedimentos, a concentração anestésica foi reajustada para 1,0 CAM ($2,05 \pm 0,18V\%$). Posteriormente, foi introduzido, por via transcutânea, cateter⁹ nas veias auriculares marginais direita e esquerda, para administração dos fármacos e reinfusão do sangue coletado após o término do experimento, respectivamente.

Decorridos 60 minutos da indução, os animais foram submetidos à hipovolemia, retirando-se o volume de 12 mL/kg de sangue. O sangue foi coletado do cateter posicionado na artéria femoral, durante 5 minutos, com o uso de seringas plásticas contendo citrato de sódio (0,13 mL de citrato/1 mL de sangue) e

⁴ DIXTAL – mod. DX2010 – Manaus/AM, Brasil (processo FAPESP 02/04625-0)

⁵ Circuito Baraka – k. Takaoka

⁶ Gaymar – modelo T-Pump – GAYMAR - Orchard Park, NY, EUA.

⁷ Cateter BD Angiocath 22 – Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora/MG, Brasil

⁸ Sonda uretral de PVC nº 04 - Embramed Ind.Com.Ltda - São Paulo/SP, Brasil

⁹ Cateter BD Angiocath 24 – Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora/MG, Brasil

armazenado em bolsa apropriada, da qual previamente retirou-se o citrato de sódio. Decorridos 10 minutos da indução da hipovolemia, nos animais do GC, administrou-se o bolus de 1 mL de solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9%, seguido de infusão contínua da mesma solução (1 mL/kg/h), por meio de bomba de infusão¹⁰. Nos animais do GT foi administrado bolus de 5 mg/kg de cloridrato de tramadol¹¹, seguido de infusão contínua de 0,025 mg/kg/min do mesmo agente (MORO, 2009), diluídos em NaCl a 0,9% de modo que o volume total correspondesse ao volume administrado ao GC.

Ao final do protocolo experimental os animais foram despertados e o sangue reinfundido. Em todos os grupos, os parâmetros foram mensurados 60 minutos após a indução anestésica (M0), seguido de novas mensurações dez minutos após a retirada total de sangue e imediatamente antes do bolus de tramadol ou NaCl 0,9% (M10) e a cada quinze minutos após o bolus de NaCl 0,9% ou tramadol (M25, M40, M55 e M70).

Os parâmetros estudados foram os seguintes:

3.2.1. Hemogasometria

Foram aferidas as seguintes variáveis: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂, em mmHg); pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂, em mmHg); saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (SaO₂, em %); déficit de base (DB, em mmol/L); bicarbonato no sangue arterial (HCO₃⁻, em mmol/L) e pH do sangue arterial. As variáveis foram obtidas empregando-se equipamento específico¹², por meio de amostra de sangue, no volume de 0,3 mL, colhida por meio de cateter posicionado na artéria femoral, conforme descrito anteriormente.

3.2.2. Avaliação da dinâmica respiratória

3.2.2.1. Parâmetros Gerais

A pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂), porcentagem da hemoglobina saturada por oxigênio (SpO₂), frequência respiratória

¹⁰ Bomba de seringa AS50 - SAMTRONIC - São Paulo/SP, Brasil

¹¹ Tramadon 50 mg/mL – Cristália – Campinas/SP, Brasil

¹² Hemogasometro Omni C. Roche Diagnostics GmbH. Mannheim, Alemanha (Processo FAPESP 02/14054-0)

(f), volume corrente (V_t), volume minuto (V_m), tempo inspiratório (T_{ins}) e tempo expiratório (T_{exp}) foram avaliadas pelo monitor de dinâmica respiratória¹³.

3.2.2.2. Pressão Alveolar de Oxigênio (PAO_2)

A PAO_2 foi calculada usando a equação de gás alveolar (BONETTI & DALLAN, 1997):

$$PAO_2 = [FiO_2 \times (P_b - 47)] - (PaCO_2/R)$$

Onde: P_b = pressão barométrica ambiente

R = quociente respiratório, o qual foi assumido igual a 0,8.

3.2.2.3. Diferença Alvéolo-Arterial de Oxigênio [$P(A-a)O_2$]

Essa variável foi obtida subtraindo-se a PaO_2 da PAO_2 (BONETTI & DALLAN, 1997).

3.2.2.4. Índice Respiratório (IR)

O IR foi calculado por meio da equação (TWEED & LEE 1991, JOSÉ et al., 2001):

$$IR = P(A-a)O_2 / PaO_2$$

3.2.2.5. Relação entre PaO_2 e PAO_2 (PaO_2/PAO_2)

Esta variável foi calculada por meio da equação (JOSÉ et al., 2001; HASKINS, 2004; HASKINS, 2007):

$$\text{Relação entre } PaO_2 \text{ e } PAO_2 = PaO_2/PAO_2$$

3.2.2.6. Relação entre PaO_2 e FiO_2 (PaO_2/FiO_2)

Foi obtida por meio da equação (JOSÉ et al., 2001; HASKINS, 2004; HASKINS, 2007):

$$\text{Relação entre } PaO_2 \text{ e } FiO_2 = PaO_2/FiO_2$$

¹³ Monitor Dixtal DX 8.100 Intermed - Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 03/11.125/7).

3.2.2.7. Diferença entre PaCO₂ e ETCO₂ (P(a-ET)CO₂)

Foi calculada por meio da equação (O'FLAHERTY et al., 1994):

$$\text{Diferença entre PaCO}_2 \text{ e ETCO}_2 = P(a-ET)CO_2$$

3.2.2.8. Conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂)

Foi calculada por meio da equação (ESPADA & CARMONA, 1995; BONETTI & DALLAN, 1997):

$$CaO_2 = [1,34 \times Hb \times (SaO_2/100)] + (PaO_2 \times 0,0031)$$

Onde: Hb é a concentração de hemoglobina no sangue arterial

1,34 é o coeficiente de ligação do oxigênio com a hemoglobina em mL/g

0,0031 é o coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma em mmHg/mL

3.2.3. Avaliação da dinâmica cardiovascular

3.2.3.1. Frequência Cardíaca (FC)

Foi obtida nos diferentes tempos de mensuração, sendo efetuada em batimentos por minuto (bpm), mediante estudo em eletrocardiograma computadorizado¹⁴, ajustado para mensurações na derivação DII e calculada a partir do intervalo R-R.

3.2.3.2. Pressão Venosa Central (PVC)

Para mensuração desta variável, empregou-se um monitor multiparamétrico, sendo a variável mensurada por meio da introdução de um cateter de polietileno pela veia jugular, o qual foi posicionado na veia cava cranial, conforme descrito por Nunes (2002) e conectado ao transdutor de pressão que foi posicionado no mesmo nível do átrio direito como referência zero.

3.2.3.3. Pressões Arteriais Sistólica, Diastólica e Média

Estas pressões foram determinadas em mmHg, com o uso de monitor multiparamétrico¹⁵, cujo transdutor foi conectado ao cateter introduzido na artéria femoral, conforme descrito anteriormente e posicionado no mesmo nível do átrio direito como referência zero.

¹⁴ TEB - Mod. ECGPC Software versão 1.10- São Paulo/SP, Brasil (processo FAPESP 96/1151-5)

¹⁵ Dixtal - Mod. Dx2010 - Módulo de PA invasiva - Manaus/AM, Brasil (processo FAPESP 02/04625-0)

3.2.4. Parâmetros hematológicos

Antes da indução anestésica, foi colhida uma amostra de sangue da veia auricular marginal esquerda (MB) para realização de hemograma em seringa contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Nos demais momentos, descritos anteriormente, as amostras (1 mL) foram colhidas por meio do cateter posicionado na veia cava cranial.

Imediatamente após a colheita, o sangue foi submetido a estudos laboratoriais, incluindo contagens globais de hemácias (He), leucócitos (Le), plaquetas e hematócrito (HT), assim como determinação da concentração de hemoglobina (Hb), todos com o auxílio do contador eletrônico de células¹⁶. A contagem diferencial dos leucócitos, observando-se basófilos (Bas), eosinófilos (Eos), neutrófilos bastonetes (Nb), neutrófilos segmentados (Ns), linfócitos (Lin) e monócitos (Mon), foi realizada em esfregaços sanguíneos corados com uma mistura de Metanol, May-Grunwald e Giemsa (MMG).

3.3. Método Estatístico

Os dados foram avaliados por meio da Análise de Variância (ANOVA), empregando-se pós-teste de Tukey a 5% de probabilidade ($p < 0,05$), utilizando o procedimento GLM do programa computacional SAS¹⁷.

¹⁶ Abcvet da ABX –abc Pach LMGE Montpellier

¹⁷ SAS 9.1, SAS Institute, Cary, NC, USA

4. RESULTADOS

4.1. HEMOGASOMETRIA

4.1.1. Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

A PaO_2 não foi diferente entre os momentos, em todos os grupos. Em M0, as médias de GC40 foram menores que as de GC100 e GT100, o qual foi maior que GC60, GT60 e GT40. Já em M25, M40, M55 e M70, o GC40 mostrou valores menores que os observados em GT100 (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PaO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	M0	M10	MOMENTOS				M70
			M25	M40	M55		
GC100	245,9±97,6 ^{AB}	221,6±101,3	226,2±59,4	236,5±52,6	206,5±71,5		220,2±72,2
GT100	278,7±103,7 ^A	227,4±132,2	272,9±148,1 ^A	266,1±153,7 ^A	266,6±146,3 ^A		258,3±123,6 ^A
GC60	153,3±45,4 ^{BC}	162,3±68,4	191,8±74,6	189,6±65,0	161,8±62,0		173,1±66,1
GT60	170,4±36,4 ^{BC}	166,3±30,5	158,2±38,9	161,9±39,7	162,7±44,6		168,7±50,5
GC40	133,2±26,0 ^C	126,5±34,2	134,7±31,0 ^B	129,9±30,2 ^B	134,3±32,3 ^B		130,6±29,0 ^B
GT40	158,4±30,8 ^{BC}	154,5±39,1	164,4±34,9	165,6±42,0	157,8±38,0		165,7±34,7

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

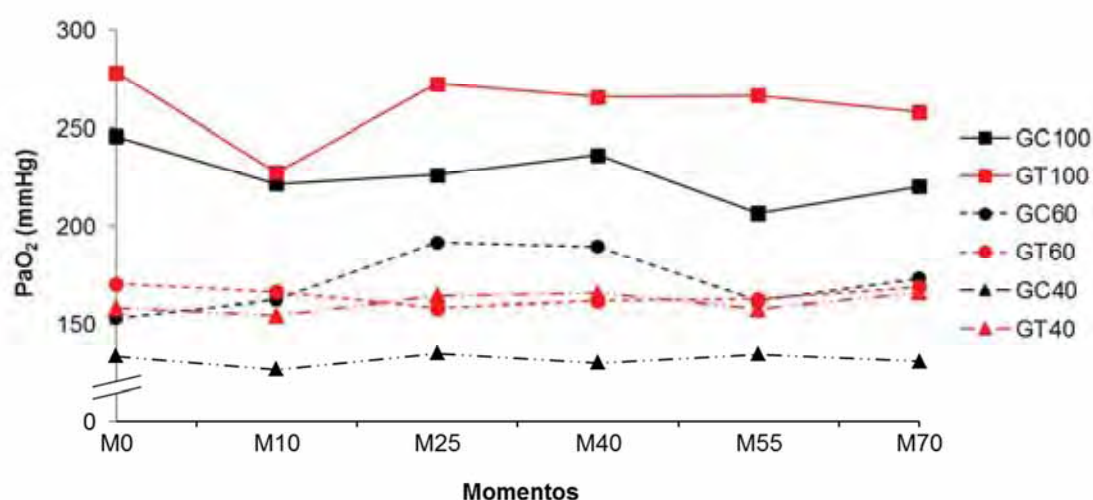


Figura 1. Valores médios da PaO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.1.2. Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

Para PaCO_2 , foram registradas diferenças entre grupos. Em M40, GT40 foi menor que GT60 e GT100, o qual foi maior que GC60. Em M55, GT100 foi maior que GC60 e GT40. Já em M70, GT40 foi menor que GT100 e GT60. Na análise individual dos grupos, não foram observadas diferenças significativas entre os momentos (Tabela 2 e Figura 2).

Tabela 2. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PaCO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	47,4±10,9	47,3±12,4	40,9±13,9	47,4±9,1	39,1±18,4	45,0±10,8
GT100	47,2±10,2	51,8±15,8	52,0±16,1	53,1±18,5 ^A	56,4±20,1 ^A	55,7±20,2 ^A
GC60	43,7±6,9	39,5±5,3	39,9±9,1	36,1±7,6 ^{BC}	35,5±8,0 ^B	38,8±9,6
GT60	48,3±8,7	50,4±8,6	51,0±10,4	50,5±8,1 ^{AB}	48,7±7,3	49,8±7,9 ^A
GC40	44,0±13,0	45,2±10,9	43,5±5,2	45,9±5,2	40,6±6,0	45,2±3,7
GT40	41,4±3,9	35,3±11,2	35,1±10,5	33,5±9,8 ^C	34,4±8,2 ^B	29,0±9,5 ^B

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

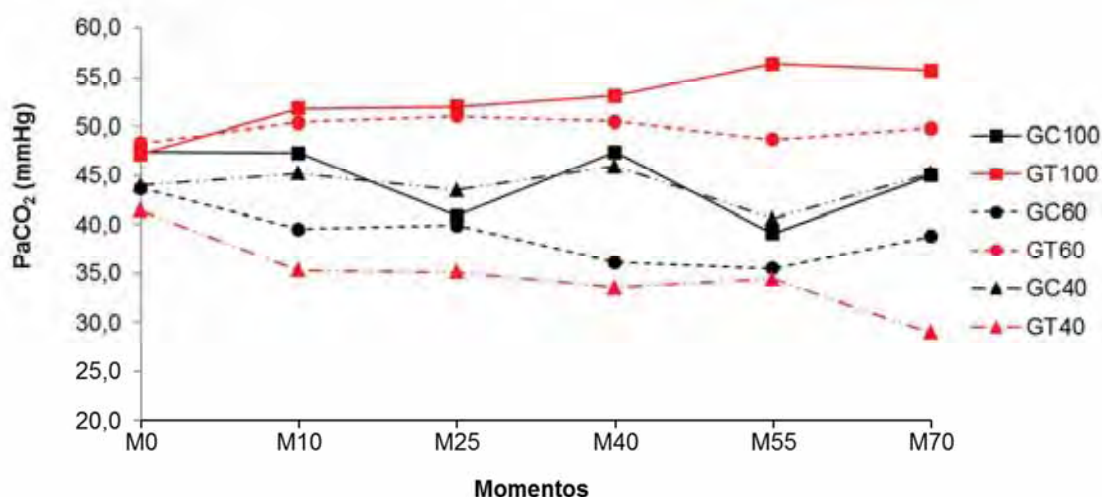


Figura 2. Valores médios da PaCO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.1.3. Saturação de oxihemoglobina no sangue arterial

As médias de SaO_2 não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ou entre os momentos, durante todo o período experimental (Tabela 3 e Figura 3).

Tabela 3. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da SaO_2 (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	99,0±1,7	99,2±0,8	99,5±0,3	99,6±0,2	99,5±0,3	99,3±0,8
GT100	99,6±0,6	97,1±6,5	97,9±4,5	97,7±3,4	98,3±2,4	98,0±3,5
GC60	99,0±0,6	97,8±2,8	98,5±2,1	99,0±1,3	98,5±1,3	98,7±1,4
GT60	99,1±0,7	99,1±0,6	98,7±1,3	98,8±0,8	98,7±1,1	98,0±3,2
GC40	98,1±1,6	96,6±4,9	97,8±2,4	97,7±2,1	98,2±1,3	97,9±1,6
GT40	99,0±1,1	98,7±1,6	98,4±2,3	98,6±1,6	98,6±1,2	98,7±1,7

Não houve diferenças significativas entre grupos ou momentos

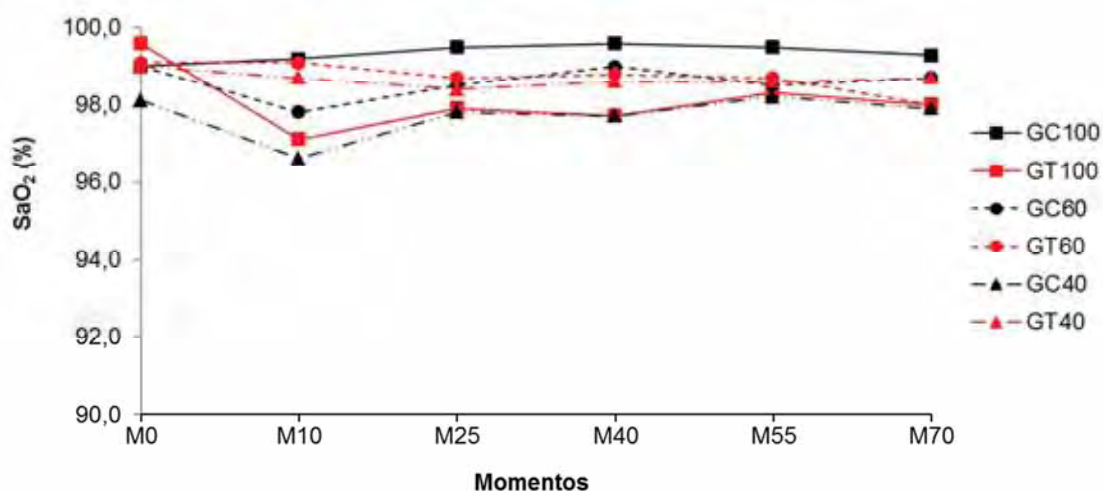


Figura 3. Valores médios da SaO_2 (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.1.4. Déficit de base

No GT100 e GT40, em M0, foram observadas médias de DB maiores do que em M70 e no GC100 e GC60 M0 foi maior que M55. Em M55, o GC100 apresentou DB menor que GC40 e GT60, os quais não diferiram entre si. Em M70, os valores observados para GC40 foram maiores que os de GT40 (Tabela 4 e Figura 4).

Tabela 4. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do DB (mmol/L), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	-3,0±2,8 ^a	-4,6±3,6	-7,2±5,3	-7,1±3,9	-10,0±5,5 ^{Bb}	-8,6±4,7
GT100	0,1±2,0 ^a	-3,8±4,1	-4,6±4,1	-4,7±4,2	-5,1±4,3	-6,8±5,0 ^b
GC60	-1,0±3,2 ^a	-3,7±2,2	-4,1±3,6	-4,9±3,4	-6,3±2,8 ^b	-5,3±2,4
GT60	-1,6±3,9	-1,5±2,1	-1,5±2,5	-2,2±2,6	-2,4±2,4 ^A	-3,6±3,8
GC40	-2,2±4,4	-2,9±3,7	-3,2±4,0	-2,6±3,9	-4,1±2,1 ^A	-2,5±4,1 ^A
GT40	-1,5±2,3 ^a	-4,9±5,2	-6,2±5,6	-7,5±5,2	-6,8±4,4 ^{AB}	-9,4±4,6 ^{Bb}

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

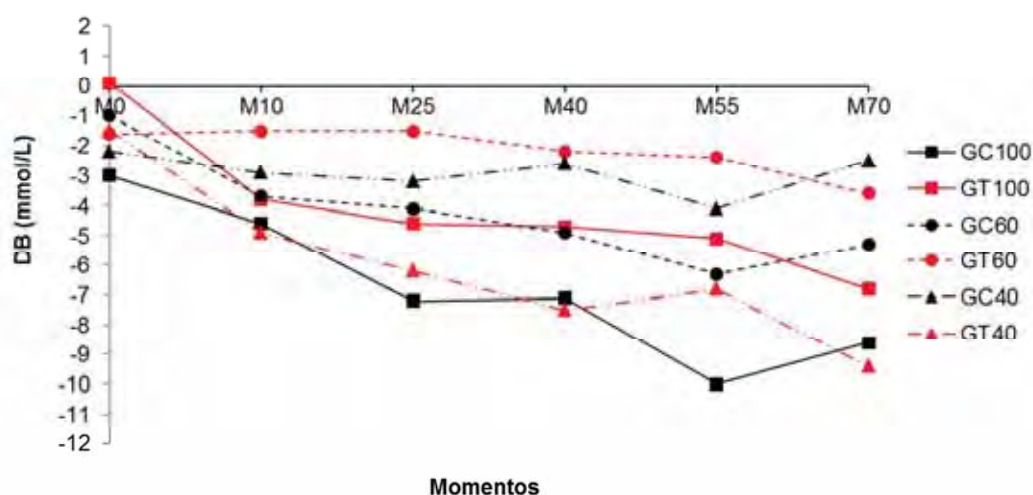


Figura 4. Valores médios do DB (mmol/L), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.1.5. Bicarbonato no sangue arterial

Para o bicarbonato, no GC60, em M0, a média foi maior do que em M40 e M55. Já no GT40, M0 foi maior que M70. Em relação à comparação entre grupos, em M40, GT40 foi menor que GT60 e GC40. Em M55, GT60 foi maior que GC100. Em M70, GT40 mostrou valores menores que os observados em GT100, GT60 e GC40 (Tabela 5 e Figura 5).

Tabela 5. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do HCO_3^- (mmol/L), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	23,5±2,7	21,5±4,6	18,8±6,5	21,2±3,5	17,0±7 ^B	19,5±4,4
GT100	25,4±2,7	22,9±3,7	22,3±3,2	22,3±3,7	22,4±3,4	21,3±3,8 ^A
GC60	24,5±3,2 ^a	21,5±2,0	21,2±3,3	20,0±3,3 ^b	18,7±3,1 ^b	20,1±2,7
GT60	24,3±4,0	24,6±2,7	24,7±3,2	24,2±2,6 ^A	23,8±2,3 ^A	23,1±3,7 ^A
GC40	23,0±5,1	22,4±3,6	22,2±3,9	23,3±3,8 ^A	21,2±2,3	23,3±3,6 ^A
GT40	23,2±2,5 ^a	19,5±5,8	18,4±6,0	17,1±5,6 ^B	17,8±4,5	14,9±4,6 ^{Bb}

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

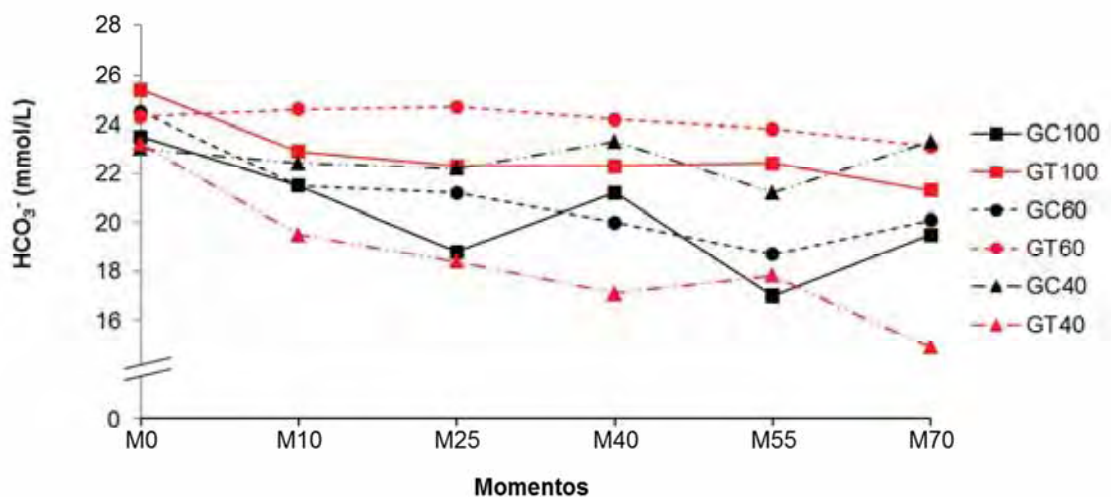


Figura 5. Valores médios do HCO_3^- (mmol/L), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.1.6. pH do sangue arterial

O pH arterial não apresentou diferenças significativas entre os grupos ou entre os momentos (Tabela 6 e Figura 6).

Tabela 6. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do pH, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	7,32±0,07	7,29±0,05	7,29±0,03	7,25±0,05	7,26±0,03	7,24±0,05
GT100	7,36±0,06	7,28±0,13	7,27±0,13	7,26±0,13	7,24±0,14	7,22±0,14
GC60	7,35±0,06	7,34±0,06	7,34±0,08	7,36±0,07	7,34±0,06	7,34±0,08
GT60	7,33±0,06	7,32±0,04	7,31±0,05	7,31±0,05	7,31±0,06	7,30±0,06
GC40	7,35±0,07	7,34±0,08	7,33±0,05	7,32±0,05	7,34±0,05	7,33±0,06
GT40	7,37±0,03	7,37±0,06	7,34±0,05	7,33±0,06	7,33±0,07	7,34±0,07

Não houve diferenças significativas entre grupos ou momentos

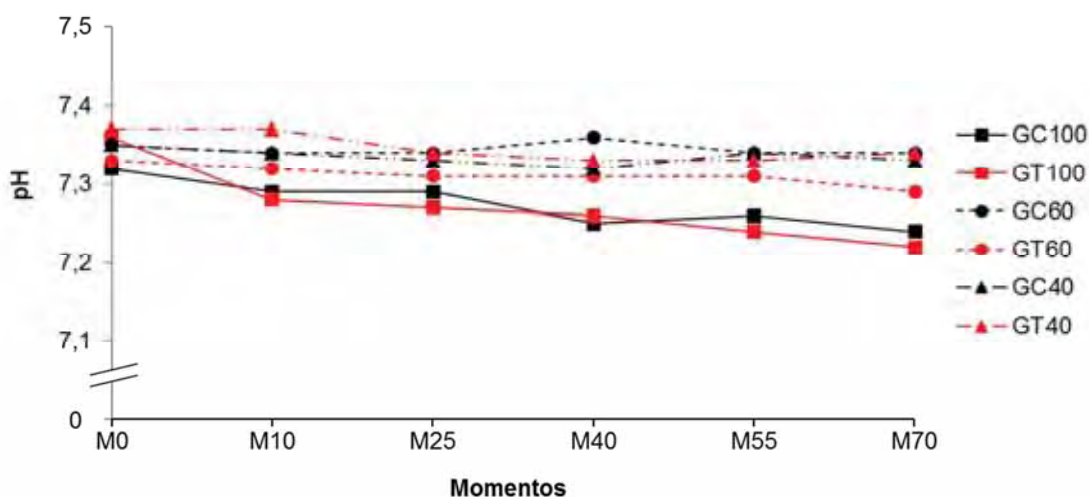


Figura 6. Valores médios do pH, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2. AVALIAÇÃO DA DINÂMICA RESPIRATÓRIA

4.2.1. Pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração

Quanto ao ETCO_2 , as médias não variaram significativamente entre os grupos ou entre os momentos, ao longo do período experimental (Tabela 7 e Figura 7).

Tabela 7. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do ETCO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	36±5	30±5	31±5	31±6	31±5	32±4
GT100	27±8	26±7	30±8	28±7	27±7	25±9
GC60	27±7	24±4	25±4	25±3	25±4	24±5
GT60	35±8	32±8	31±8	29±6	29±5	28±7
GC40	30±5	29±6	29±6	27±6	29±4	25±6
GT40	27±6	24±7	24±6	23±6	24±6	23±7

Não houve diferenças significativas entre grupos ou momentos

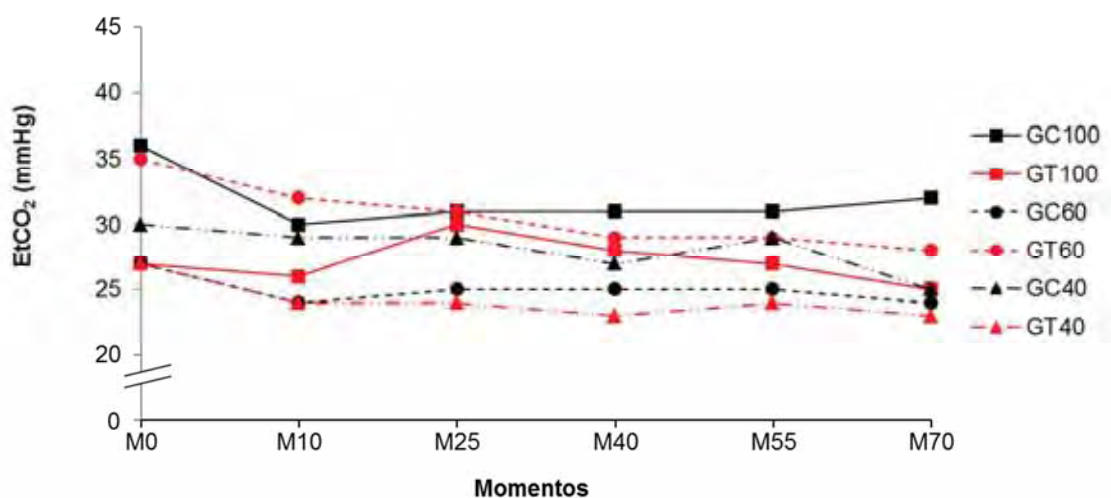


Figura 7. Valores médios do ETCO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.2. Porcentagem da hemoglobina saturada por oxigênio

Não foram verificadas diferenças significativas para SpO_2 , durante todo o protocolo experimental (Tabela 8 e Figura 8).

Tabela 8. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da SpO_2 (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	99±1	99±1	100±1	99±1	99±1	99±1
GT100	99±1	99±1	99±1	99±1	98±3	99±1
GC60	99±1	99±1	99±1	100±1	99±1	99±0
GT60	100±0	99±1	99±1	99±1	100±1	99±1
GC40	98±1	98±2	98±1	98±2	98±2	98±2
GT40	98±2	99±2	98±2	98±1	99±1	98±1

Não houve diferenças significativas entre grupos ou momentos

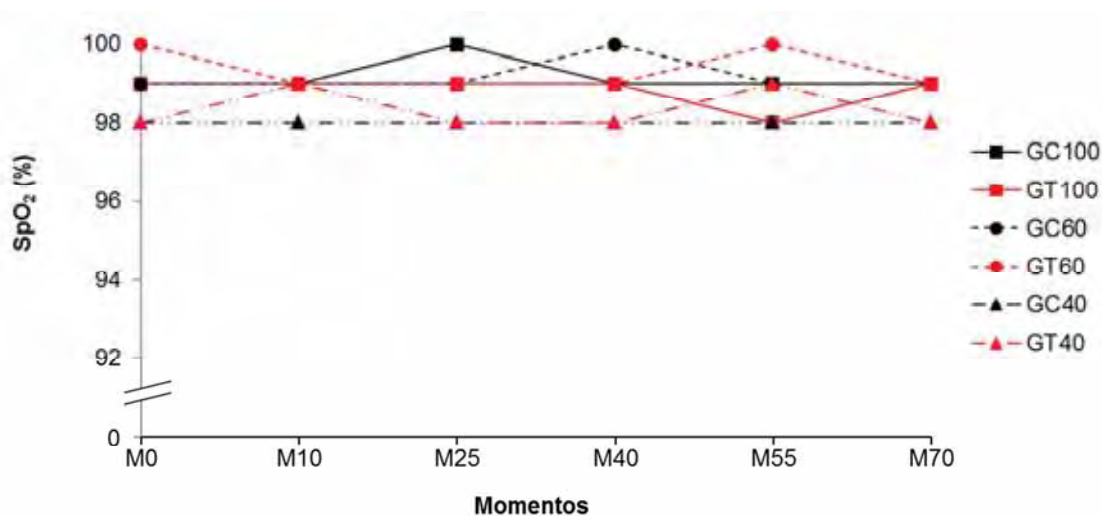


Figura 8. Valores médios do SpO_2 (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.3. Frequência respiratória

As médias de f não diferiram entre os momentos, em todos os grupos avaliados. Em M0, GT60 foi menor que GT40 e este foi maior que GC100 e GC60 em M25. Já em M40, GT40 foi maior apenas que o GC60 (Tabela 9 e Figura 9).

Tabela 9. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do f (mov/min), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	69±23	61±15	56±14 ^B	56±15	56±14	54±14
GT100	67±17	57±12	67±13	64±12	64±15	62±14
GC60	61±15	53±12	54±10 ^B	54±10 ^B	54±12	55±10
GT60	51±11 ^B	56±16	69±15	71±16	70±17	67±14
GC40	58±13	57±13	57±12	57±10	56±11	58±13
GT40	79±16 ^A	73±18	78±19 ^A	78±22 ^A	75±19	74±21

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

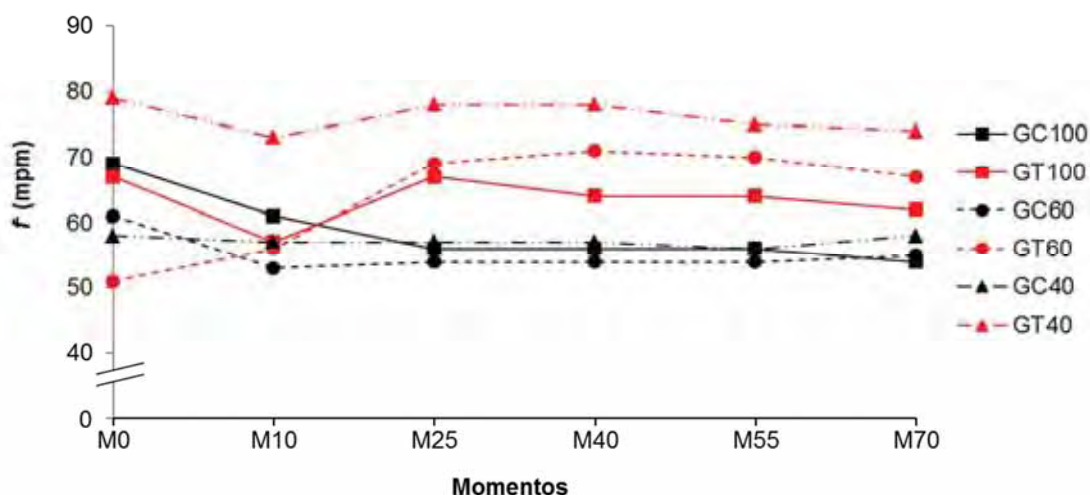


Figura 9. Valores médios da f (mov/min), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.4. Volume corrente

As médias de Vt não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ou entre os momentos, durante todo o período experimental (Tabela 10 e Figura 10).

Tabela 10. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do Vt (mL), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	19,7±6,5	20,7±4,8	21,5±4,9	21,6±3,5	19,9±3,4	18,3±2,6
GT100	21,6±3,0	20,8±3,4	19,8±3,5	19,9±4,6	19,7±5,8	20,8±6,1
GC60	21,0±3,0	21,5±3,8	22,1±4,4	22,3±3,8	21,4±2,7	21,5±3,5
GT60	17,9±3,4	18,2±2,2	18,7±2,6	17,3±1,7	18,0±2,0	18,5±1,9
GC40	20,4±3,4	21,3±3,2	21,4±3,2	21,7±3,0	21,4±2,9	21,3±4,0
GT40	19,4±4,5	22,7±6,5	21,4±5,2	22,0±4,6	22,2±4,2	22,2±4,2

Não houve diferenças significativas entre grupos ou momentos

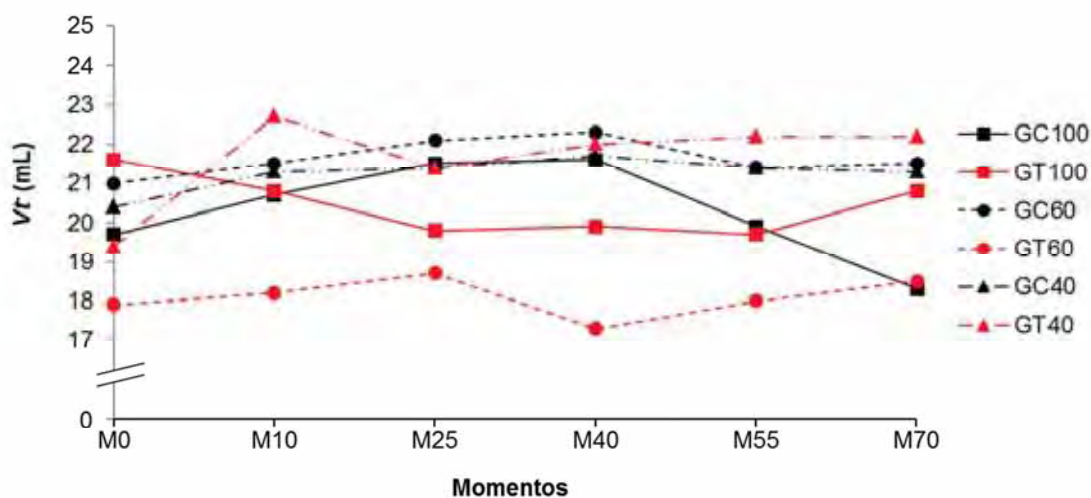


Figura 10. Valores médios do Vt (mL), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.5. Volume minuto

Na análise individual dos grupos não foram registradas diferenças entre os momentos avaliados. Diferenças entre os grupos foram observadas em M0, no qual a média de GT60 foi menor que a de GC100, GT100 e GT40. Em M40, GT40 foi maior que os demais grupos, exceto GT100. Em M70, GT40 apresentou valor maior que o de GC100 (Tabela 11 e Figura 11).

Tabela 11. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do Vm (L/min), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	1,4±0,3 ^A	1,3±0,4	1,2±0,2	1,2±0,3 ^B	1,1±0,3	1,0±0,3 ^B
GT100	1,5±0,3 ^A	1,2±0,4	1,4±0,3	1,3±0,4	1,3±0,4	1,4±0,5
GC60	1,2±0,4	1,2±0,3	1,2±0,3	1,2±0,3 ^B	1,1±0,3	1,2±0,3
GT60	0,9±0,3 ^B	1,0±0,3	1,3±0,3	1,2±0,2 ^B	1,2±0,3	1,2±0,2
GC40	1,2±0,2	1,2±0,4	1,3±0,3	1,2±0,4 ^B	1,1±0,3	1,2±0,5
GT40	1,6±0,3 ^A	1,7±0,6	1,7±0,6	1,8±0,5 ^A	1,7±0,5	1,7±0,5 ^A

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

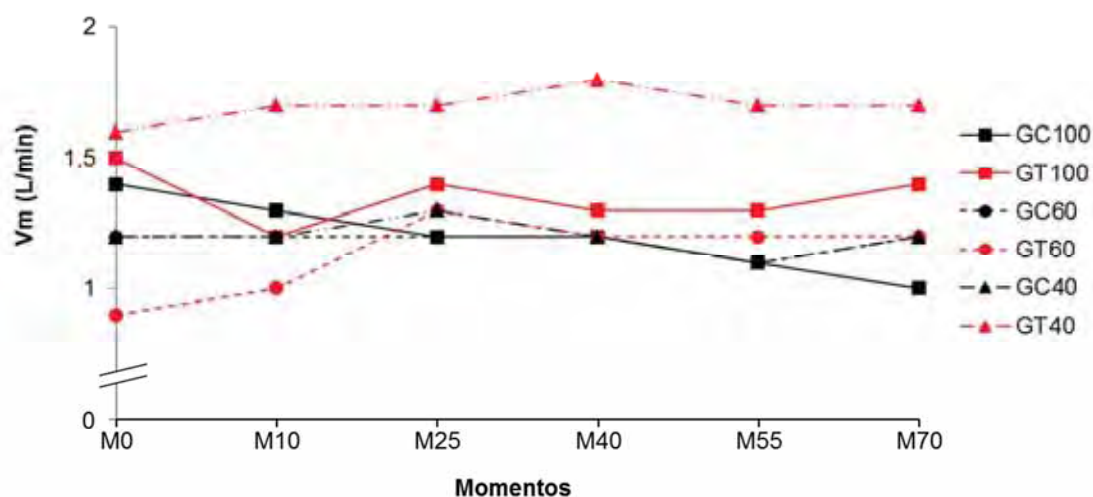


Figura 11. Valores médios do Vm (L/min), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.6. Tempo inspiratório

Não foram verificadas diferenças entre os momentos em cada grupo. Em M25, GC60 foi maior que GT100, GT60 e GT40. Em M40, o GT40 foi menor apenas que o GC60 (Tabela 12 e Figura 12).

Tabela 12. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do Tins (s), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	0,4±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1
GT100	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1 ^B	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
GC60	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1 ^A	0,5±0,1 ^A	0,5±0,1	0,5±0,1
GT60	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1 ^B	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1
GC40	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
GT40	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1 ^B	0,4±0,1 ^B	0,4±0,1	0,4±0,1

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

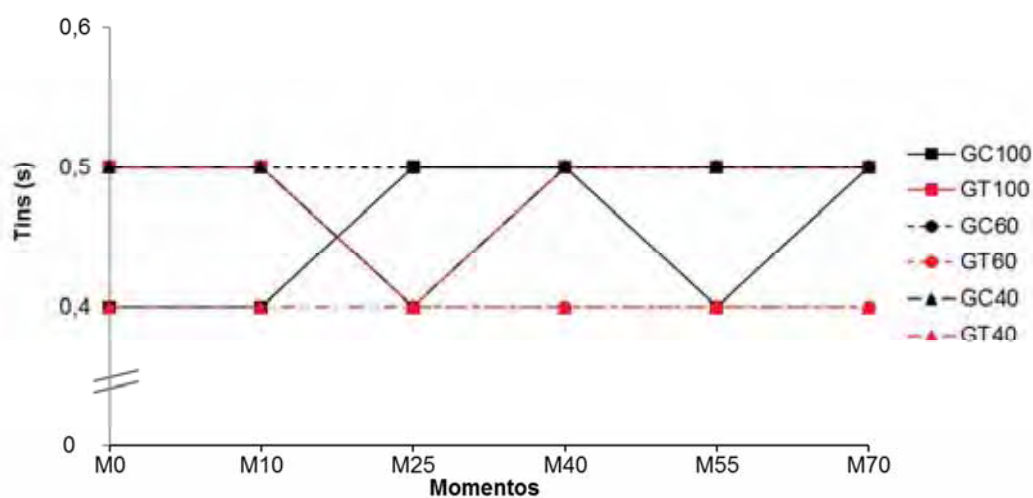


Figura 12. Valores médios do Tins (s), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.7. Tempo expiratório

Quanto ao Texp, em M0, os valores observados no GT60 foram maiores que os de GT40. Na análise individual dos grupos, não foram verificadas diferenças estatísticas (Tabela 13 e Figura 13).

Tabela 13. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do Texp (s), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	0,6±0,2	0,6±0,2	0,7±0,3	0,7±0,2	0,7±0,3	0,7±0,3
GT100	0,5±0,2	0,6±0,2	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,6±0,2
GC60	0,6±0,1	0,7±0,2	0,6±0,2	0,6±0,2	0,7±0,2	0,6±0,2
GT60	0,7±0,2 ^A	0,6±0,2	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
GC40	0,6±0,1	0,6±0,3	0,6±0,2	0,7±0,2	0,7±0,2	0,7±0,3
GT40	0,4±0,1 ^B	0,5±0,2	0,5±0,2	0,5±0,3	0,4±0,2	0,5±0,3

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

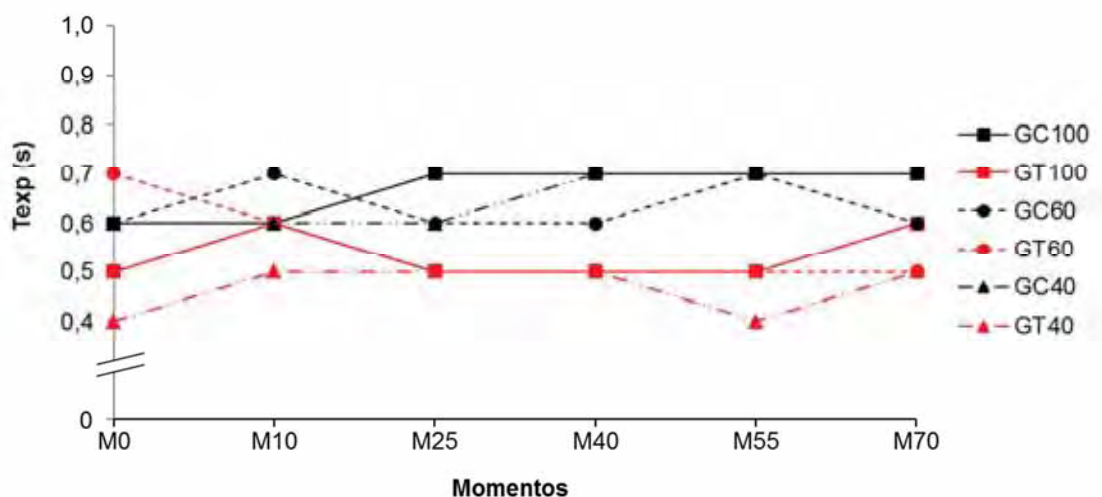


Figura 13. Valores médios do Texp (s), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.8. Pressão Alveolar de Oxigênio

A PAO_2 não variou entre os momentos em todos os grupos. O GC100 e o GT100 foram maiores que os demais grupos, com média maior no primeiro, em todo o período experimental. O GC40 e o GT40 apresentaram valores menores que os de GC60 e GT60, não havendo diferença significativa entre estes grupos de mesma FiO_2 (Tabela 14 e Figura 14).

Tabela 14. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PAO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (GC60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	627±11 ^A	629±13 ^A	634±15 ^A	624±10 ^A	635±18 ^A	627±8 ^A
GT100	586±15 ^B	579±23 ^B	577±22 ^B	575±26 ^B	571±28 ^B	571±28 ^B
GC60	347±9 ^C	354±7 ^C	353±12 ^C	359±10 ^C	360±10 ^C	357±14 ^C
GT60	349±12 ^C	345±8 ^C	343±11 ^C	344±8 ^C	345±9 ^C	345±8 ^C
GC40	208±10 ^D	208±12 ^D	209±11 ^D	206±13 ^D	214±8 ^D	207±12 ^D
GT40	207±6 ^D	215±18 ^D	214±16 ^D	217±19 ^D	216±18 ^D	226±11 ^D

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

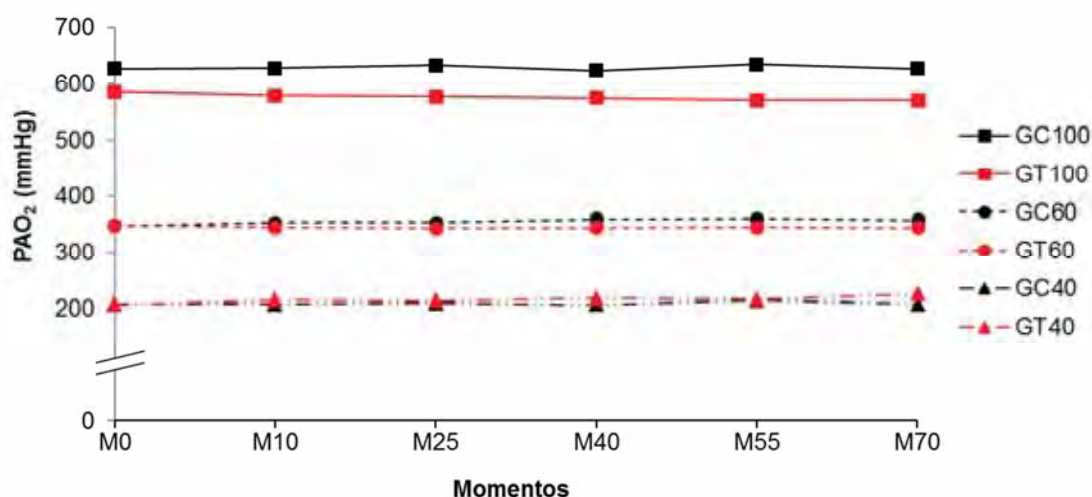


Figura 14. Valores médios da PAO_2 (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (GC60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.9. Diferença Alvéolo-Arterial de Oxigênio

Em M0, a $P(A-a)O_2$ aumentou à medida que uma maior FiO_2 foi empregada. Em M10, M55 e M70, os grupos com $FiO_2 = 1,0$ apresentaram valores maiores que os demais. Todavia, o GC40 e GT40 foram menores que GC60, enquanto o GT60 foi maior que o GT40. Já em M25 e M40, no GC100 e GT100 foram registradas as maiores médias; o GT40 foi menor que o GC60, e o GT60 foi maior que o GC40 e o GT40 (Tabela 15 e Figura 15).

Tabela 15. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da $P(A-a)O_2$ (mmHg), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	M0	M10	MOMENTOS		M55	M70
			M25	M40		
GC100	359,3±89,6 ^A	370,1±86,4 ^A	378,8±67,1 ^A	358,3±47,3 ^A	400,8±79,1 ^A	378,1±71,3 ^A
GT100	307,2±93,9 ^A	352,0±114,1 ^A	304,5±127,6 ^A	309,1±130,6 ^A	304,6±121,3 ^A	312,9±101,2 ^A
GC60	185,9±39,4 ^B	185,5±65,4 ^B	156,7±68,9 ^{BC}	166,3±66,8 ^{BC}	196,4±59,2 ^B	195,7±86,4 ^B
GT60	178,1±32,3 ^B	178,6±30,6 ^{BC}	185,1±39,3 ^B	166,3±66,8 ^B	196,4±59,2 ^{BC}	195,7±86,4 ^{BC}
GC40	74,5±28,8 ^C	81,3±26,8 ^{CD}	74,7±30,9 ^{CD}	76,5±32,6 ^{CD}	79,6±33,5 ^{CD}	76,5±30,1 ^{CD}
GT40	48,3±29,3 ^C	60,7±32,4 ^D	49,3±41,2 ^D	51,7±45,2 ^D	58,4±30,7 ^D	59,8±33,0 ^D

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

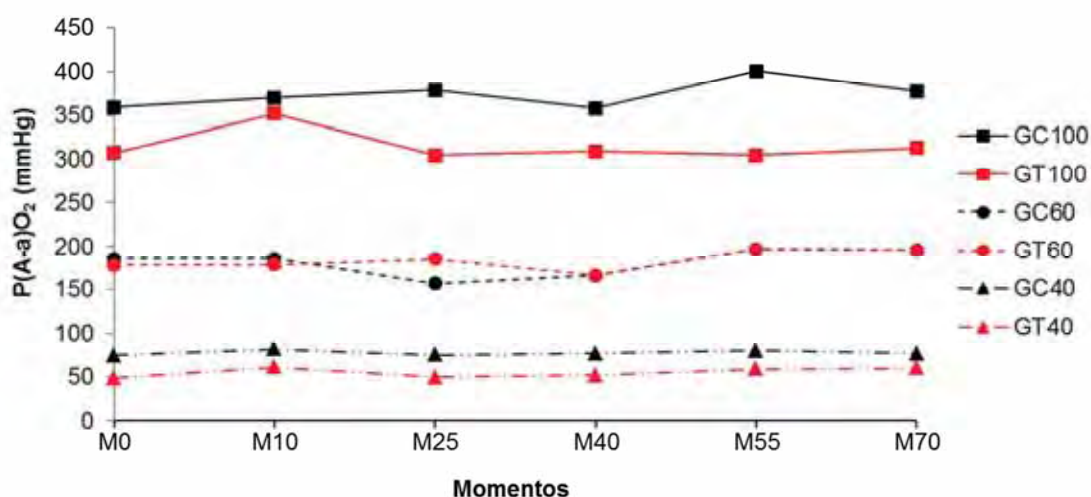


Figura 15. Valores médios da $P(A-a)O_2$ (mmHg), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.10. Índice Respiratório

Para esta variável houve diferença significativa apenas entre os grupos. Em M10, GT40 obteve média menor que GT100 e, em M40, este último foi significativamente maior que GC100 e GT40 (Tabela 16 e Figura 16).

Tabela 16. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) do IR, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	2,0±1,6	1,9±1,1	1,8±0,8	1,6±0,5 ^B	2,3±1,4	1,9±1,0
GT100	2,4±1,0	3,4±2,0 ^A	2,9±1,9	3,1±2,0 ^A	2,8±1,6	2,8±1,5
GC60	2,3±0,5	2,5±1,1	2,1±1,0	2,1±0,9	2,5±0,9	2,3±0,9
GT60	2,0±0,6	2,0±0,5	2,2±0,7	2,2±0,5	2,3±0,6	2,3±1,2
GC40	1,6±0,4	1,8±0,6	1,7±0,5	1,7±0,6	1,7±0,5	1,7±0,4
GT40	1,4±0,4	1,5±0,4 ^B	1,4±0,5	1,4±0,4 ^B	1,4±0,4	1,4±0,4

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

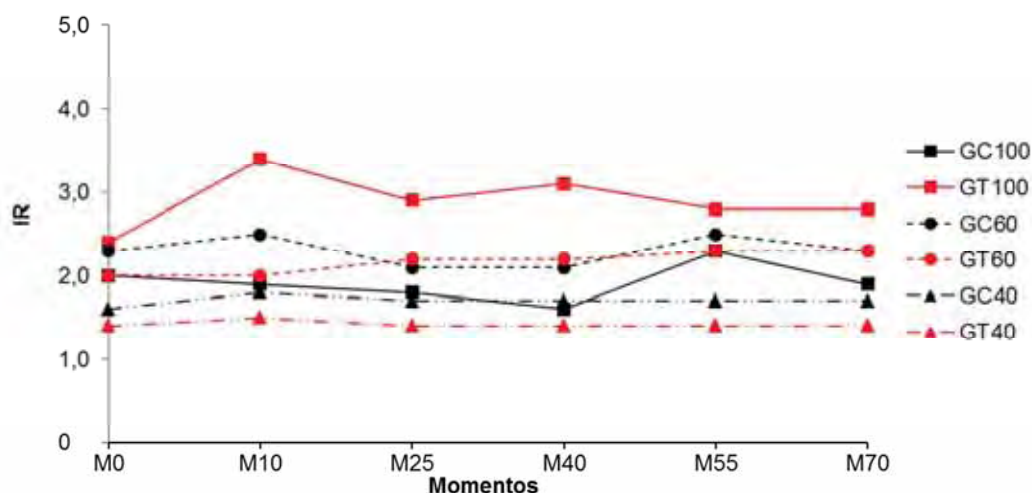


Figura 16. Valores médios do IR, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.11. Relação entre PaO_2 e PAO_2

Para esta variável não houve diferença significativa entre os momentos em todos os grupos. Quanto à análise entre os grupos, em M0 e M55, GC100 foi menor que GC40 e GT40, o qual foi maior que GC60 e GT100. Em M10, o GT40 apresentou valores maiores que GC100 e GT100. Já em M25 e M40, os grupos que receberam $FiO_2 = 1,0$ e o GT60 foram menores que GT40. Por último, em M70, a média de GT40 foi maior que a de GC100, GC60 e GT100 (Tabela 17 e Figura 17).

Tabela 17. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PaO_2/PAO_2 , em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	0,4±0,2 ^C	0,4±0,1 ^B	0,4±0,1 ^B	0,4±0,1 ^B	0,3±0,1 ^C	0,4±0,1 ^B
GT100	0,5±0,2 ^{BC}	0,4±0,2 ^B	0,5±0,2 ^B	0,5±0,3 ^B	0,5±0,2 ^{BC}	0,5±0,2 ^B
GC60	0,5±0,1 ^{BC}	0,5±0,2 ^{AB}	0,6±0,2 ^{AB}	0,5±0,2 ^{AB}	0,5±0,2 ^{BC}	0,5±0,2 ^B
GT60	0,6±0,2	0,5±0,1 ^{AB}	0,5±0,2 ^B	0,5±0,1 ^B	0,5±0,1 ^{BC}	0,5±0,1 ^{AB}
GC40	0,6±0,1 ^{AB}	0,6±0,2 ^{AB}	0,6±0,2 ^{AB}	0,6±0,2 ^{AB}	0,6±0,2 ^{AB}	0,6±0,2 ^{AB}
GT40	0,8±0,1 ^A	0,7±0,2 ^A	0,8±0,2 ^A	0,8±0,2 ^A	0,7±0,1 ^A	0,7±0,1 ^A

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

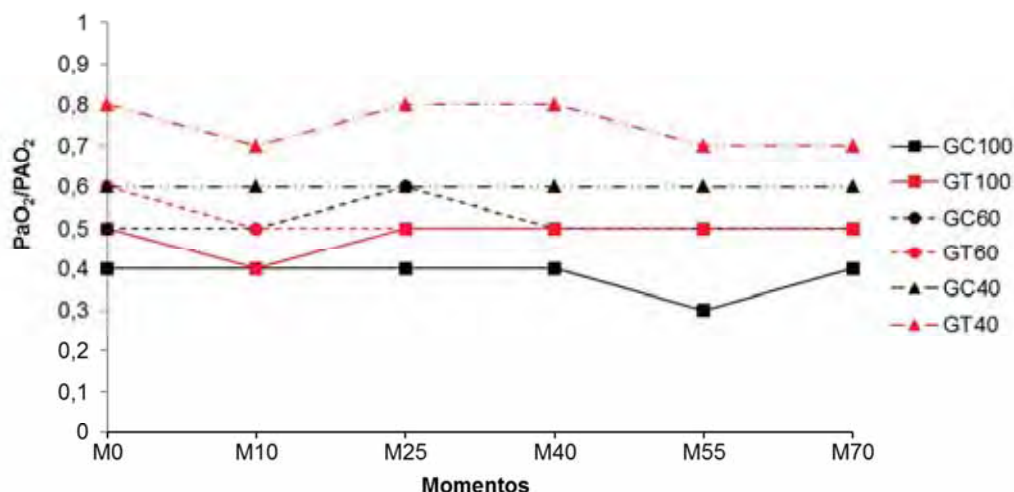


Figura 17. Valores médios da PaO_2/PAO_2 , em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.12. Relação entre PaO_2 e FiO_2

A relação entre PaO_2 e FiO_2 diferiu entre os grupos ao longo dos momentos. Em M0, GT40 foi maior que GC100 e GC60. Em M10 e M70, os grupos submetidos a 100% de oxigênio registraram valores menores que GT40. Já em M25 e M55, GC100 foi menor que GT40, o qual foi maior que GC100 e GT60 em M40 (Tabela 18 e Figura 18).

Tabela 18. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	246±98 ^B	236±93 ^B	233±57 ^B	244±48 ^B	212±70 ^B	227±69 ^B
GT100	292±108	238±136 ^B	287±155	280±161	280±152	272±129 ^B
GC60	269±73 ^B	280±110	328±121	321±105	273±99	269±142 ^B
GT60	321±124	300±86	287±93	269±67 ^B	271±74	280±84
GC40	344±78	324±92	345±81	332±79	342±81	335±79
GT40	412±81 ^A	399±100 ^A	430±97 ^A	429±111 ^A	407±90 ^A	423±83 ^A

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

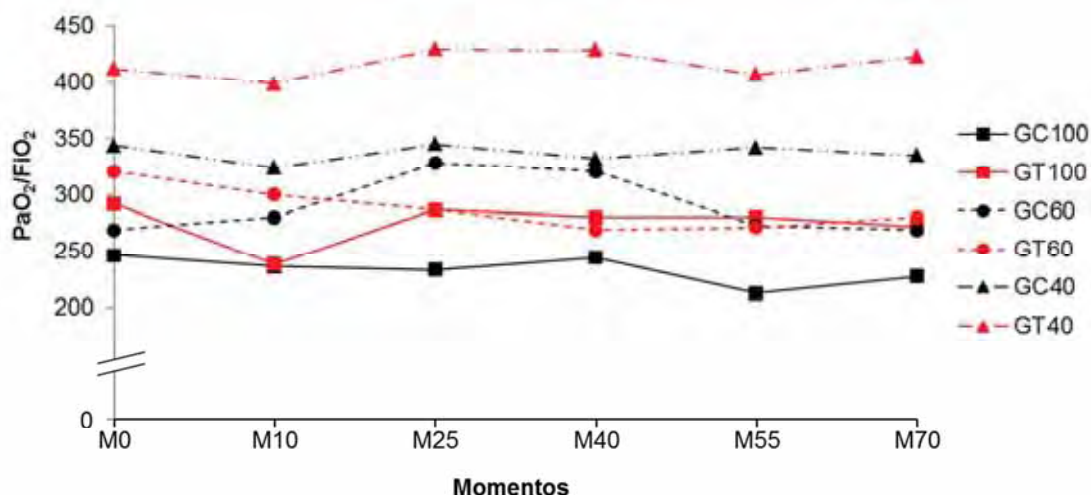


Figura 18. Valores médios da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.13. Diferença entre PaCO₂ e ETCO₂

Esta variável apresentou diferenças significativas apenas na comparação entre grupos. Em M55, a média de GT100 foi maior que a de GC100, GC60, GC40 e GT40. Já em M70, o GC60 e o GT40 foram menores que o GC100, enquanto o GT60 foi maior que o GT40 (Tabela 19 e Figura 19).

Tabela 19. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da P(a-ET)CO₂ (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	12,4±8,5	17,2±12,1	10,5±12,5	20,2±9,9	8,9±15,6 ^B	15,7±5,9
GT100	20,1±8,2	25,7±12,3	22,5±15,9	25,0±18,6	29,1±15,2 ^A	30,7±15,1 ^A
GC60	19,6±10,9	16,9±6,0	16,2±12,2	12,0±8,7	11,5±8,2 ^B	14,6±13,5 ^{BC}
GT60	8,8±18,4	18,2±13,0	20,3±12,2	21,0±8,3	19,3±8,9	22,2±8,7 ^{AB}
GC40	13,6±15,5	16,7±12,3	14,9±7,1	19,1±7,9	12,0±7,0 ^B	20,7±7,0
GT40	14,1±7,7	11,5±10,5	11,4±15,1	10,8±12,3	10,6±11,2 ^B	5,6±6,8 ^C

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

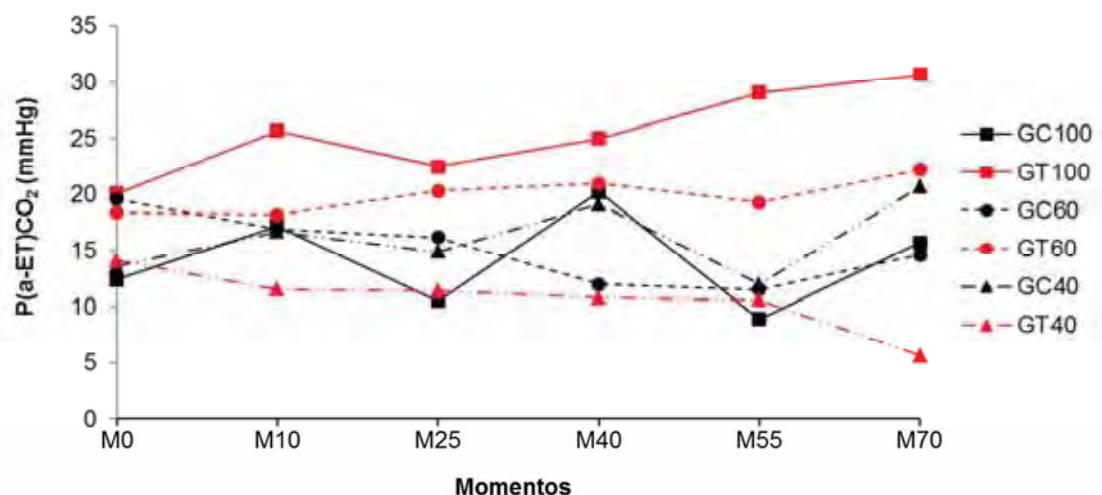


Figura 19. Valores médios da P(a-ET)CO₂ (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.2.14. Conteúdo arterial de oxigênio

O conteúdo arterial de oxigênio apresentou diferenças significativas apenas em GC60, no qual em M0 foi observada média maior que em M40, M55 e M70 (Tabela 20 e Figura 20).

Tabela 20. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da CaO_2 (mL/dL), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	17,1±2,5	14,3±2,1	14,1±2,7	14,1±3,0	14,1±3,4	13,4±4,1
GT100	18,2±4,3	14,8±3,9	13,2±3,8	13,3±3,9	14,0±3,3	12,7±4,1
GC60	15,4±1,5 ^a	13,1±1,4	13,3±2,0	12,5±2,2 ^b	11,6±2,3 ^b	12,3±1,7 ^b
GT60	16,0±2,0	14,4±2,9	14,4±2,9	13,5±2,1	12,7±1,8	13,3±2,3
GC40	13,1±5,9	13,0±2,3	11,6±4,8	13,8±1,6	10,3±4,5	11,7±4,8
GT40	15,5±3,6	12,1±2,6	10,6±3,8	10,6±4,5	11,9±3,5	10,5±2,9

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

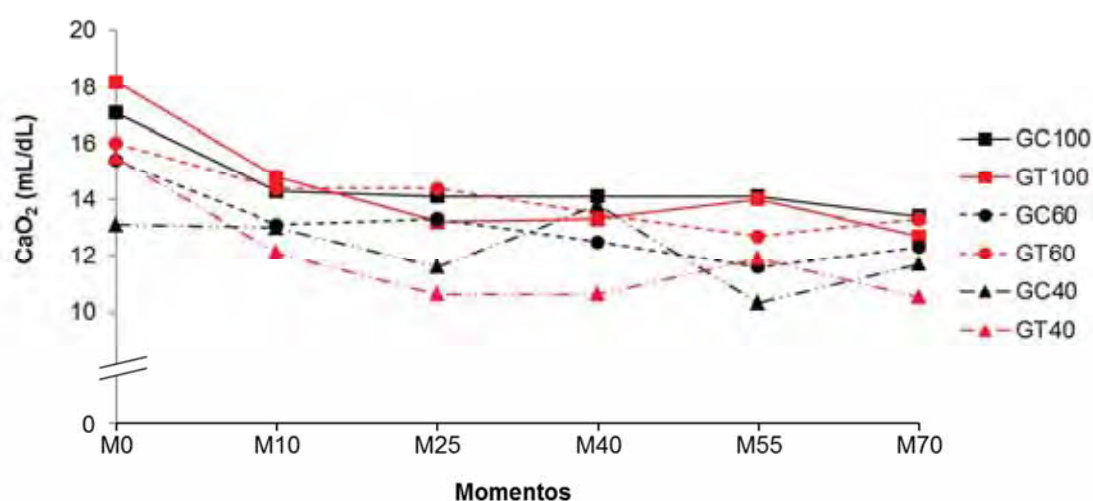


Figura 20. Valores médios da CaO_2 (mL/dL), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.3. AVALIAÇÃO DA DINÂMICA CARDIOVASCULAR

4.3.1. Frequência Cardíaca

As médias de FC não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ou entre os momentos, durante todo o período experimental (Tabela 21 e Figura 21).

Tabela 21. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da FC (bpm), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	259±39	251±34	255±28	253±27	243±30	244±25
GT100	280±33	275±31	263±35	274±27	273±24	262±33
GC60	268±21	254±14	254±20	251±21	240±23	239±22
GT60	270±27	246±23	260±21	263±19	254±22	258±16
GC40	263±26	243±15	257±21	257±19	255±20	247±31
GT40	266±19	256±28	278±21	282±18	271±16	267±17

Não houve diferenças significativas entre grupos ou momentos

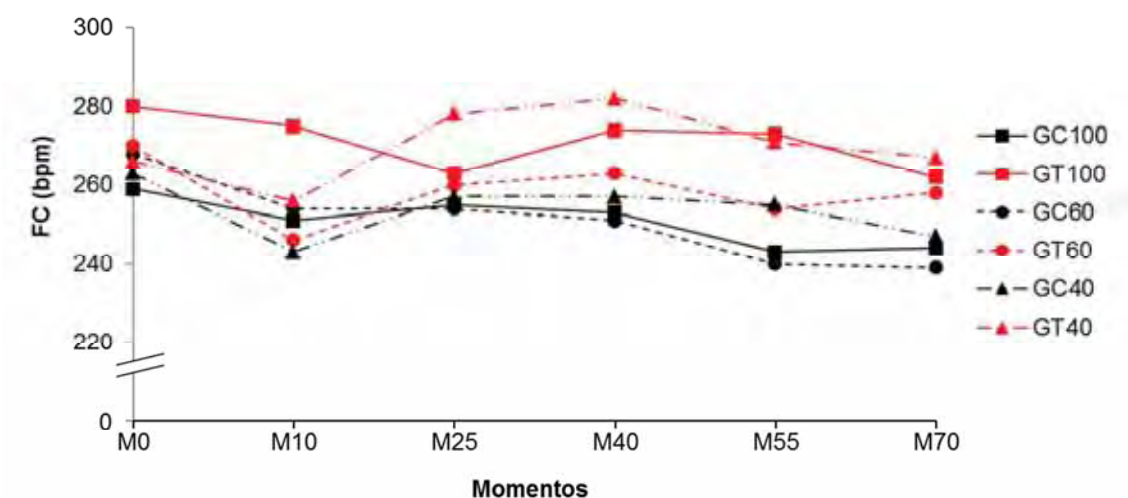


Figura 21. Valores médios da FC (bpm), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.3.2. Pressão Venosa Central

Em relação à PVC, a comparação das médias entre os grupos e entre os momentos não revelou diferenças significativas (Tabela 22 e Figura 22).

Tabela 22. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PVC (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	0±1	0±2	-1±2	-1±2	0±1	0±2
GT100	1±2	1±1	1±1	0±1	0±1	0±1
GC60	-1±3	-2±3	-2±3	-1±3	-2±3	-1±5
GT60	1±1	1±1	0±1	-1±2	0±2	0±1
GC40	-1±6	-2±6	-2±6	-2±6	-2±6	-2±6
GT40	1±2	0±3	0±3	1±3	2±3	1±2

Não houve diferenças significativas entre grupos ou momentos

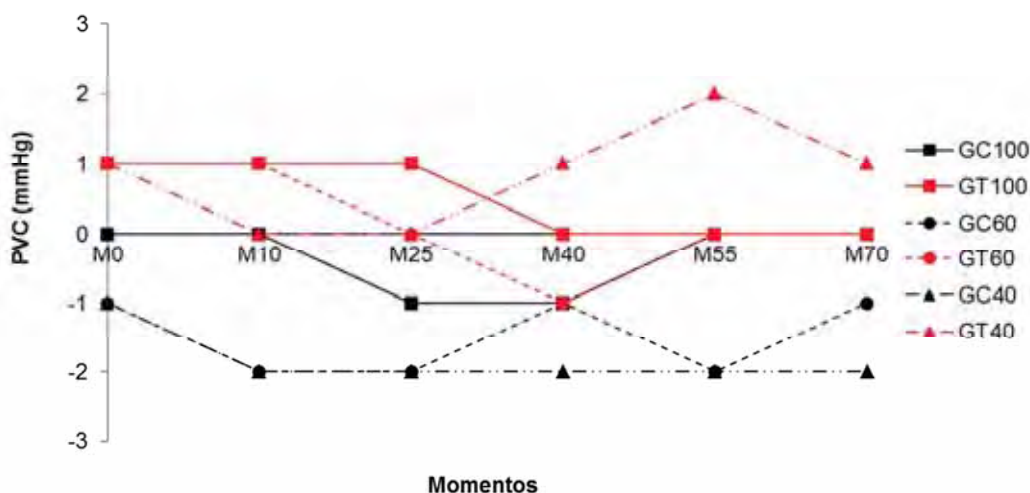


Figura 22. Valores médios da PVC (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.3.3. Pressão Arterial Sistólica

Em relação à PAS, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. No GC100, a média em M0 foi maior que em M25, M40, M55 e M70. Já no GC60, GT100 e no GT60, M0 foi maior que os demais momentos. No GC40, M10 foi menor que M0. O GT40 não apresentou diferença entre os momentos (Tabela 23 e Figura 23).

Tabela 23. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PAS (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	66±9 ^a	50±16	41±14 ^b	42±14 ^b	39±17 ^b	34±13 ^b
GT100	71±14 ^a	44±14 ^b	47±9 ^b	50±11 ^b	45±9 ^b	44±9 ^b
GC60	77±14 ^a	51±16 ^b	56±16 ^b	48±9 ^b	49±10 ^b	43±13 ^b
GT60	61±10 ^a	34±8 ^b	44±10 ^b	40±11 ^b	36±12 ^b	34±12 ^b
GC40	73±20 ^a	43±17 ^b	50±17 ^a	46±14 ^b	42±15 ^b	41±14 ^b
GT40	72±11	44±22	54±26	53±18	50±14	55±26

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

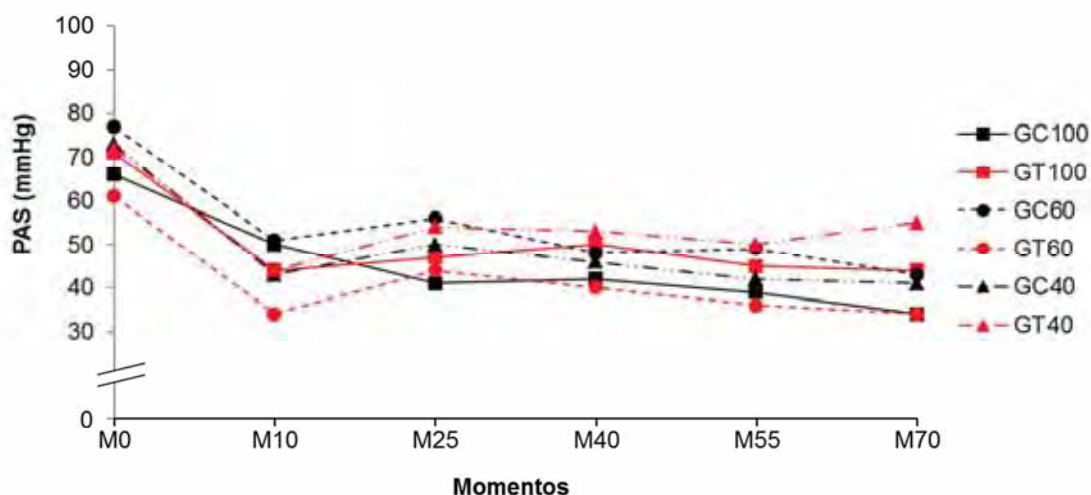


Figura 23. Valores médios da PAS (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.3.4. Pressão Arterial Diastólica

Quanto à PAD, foram observadas diferenças significativas entre os grupos em M0, no qual GT60 apresentou média menor que GT100. Na análise individual dos grupos, no GC100, GT100 e GT60, M0 foi maior que os demais momentos. No GC60, verificou-se que M0 foi maior que M40, M55 e M70. No GC40 e no GT40, em M70 a média foi menor que em M0 (Tabela 24 e Figura 24).

Tabela 24. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PAD (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	43±9 ^a	25±8 ^b	25±7 ^b	24±6 ^b	24±8 ^b	22±7 ^b
GT100	48±8 ^{Aa}	26±6 ^b	28±7 ^b	29±6 ^b	25±6 ^b	23±5 ^b
GC60	38±11 ^a	27±8	28±7	24±6 ^b	23±7 ^b	22±7 ^b
GT60	32±7 ^{Ba}	21±5 ^b	23±6 ^b	20±6 ^b	19±6 ^b	17±5 ^b
GC40	38±12 ^a	27±11	29±10	27±8	24±9	23±9 ^b
GT40	43±11 ^a	28±12	30±15	26±10	27±10	29±22 ^b

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

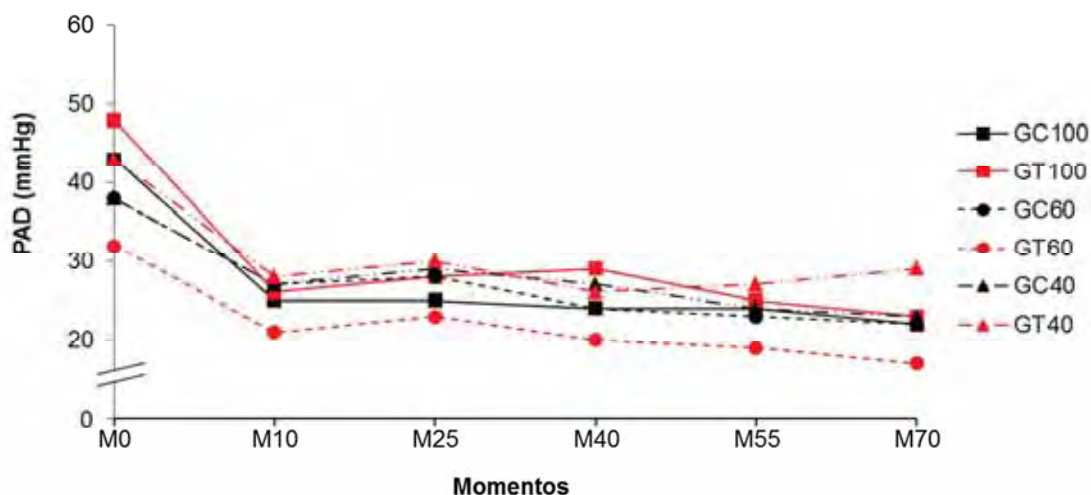


Figura 24. Valores médios da PAD (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.3.5. Pressão Arterial Média

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para a PAM. No GC100, GC60, GT100 e GT60, as maiores médias foram registradas em M0. No GC40 os valores em M10, M40, M55 e M70 foram menores que os em M0. Já o GT40 não apresentou diferenças entre os momentos (Tabela 25 e Figura 25).

Tabela 25. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da PAM (mmHg), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS					
	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	54±8 ^a	29±17 ^b	32±8 ^b	31±9 ^b	30±11 ^b	27±9 ^b
GT100	59±9 ^a	32±9 ^b	35±7 ^b	36±8 ^b	33±7 ^b	31±5 ^b
GC60	55±11 ^a	37±10 ^b	38±9 ^b	34±7 ^b	34±7 ^b	30±9 ^b
GT60	45±8 ^a	27±6 ^b	31±7 ^b	29±8 ^b	25±8 ^b	23±7 ^b
GC40	54±14 ^a	35±13 ^b	38±13	33±11 ^b	32±12 ^b	31±1 ^b
GT40	54±8	38±14	40±18	39±13	38±12	40±24

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

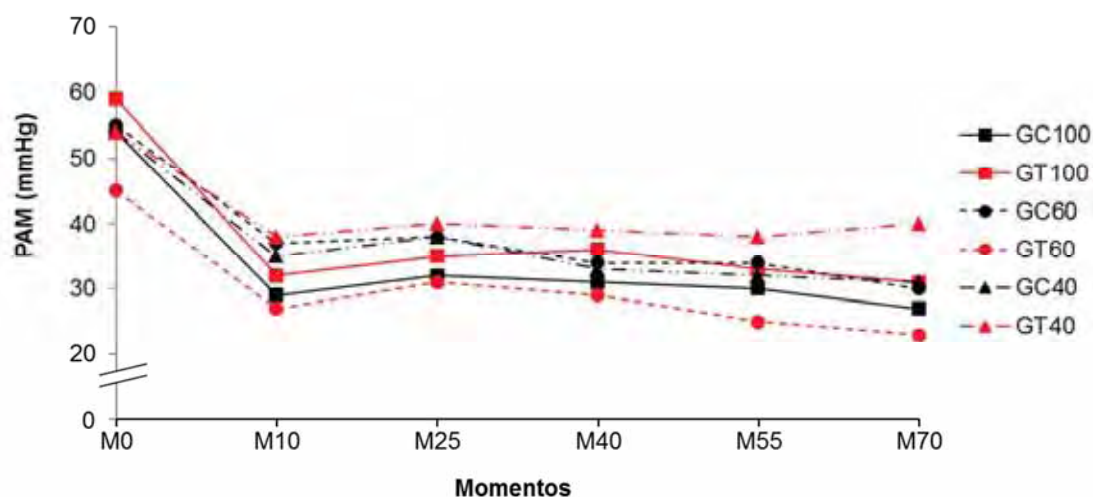


Figura 25. Valores médios da PAM (mmHg), em coelhos (n=48) anestesiados com isofluorano, fornecendo-se fração inspirada de oxigênio de 100%, 60% ou 40%, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC100, GC60 e GC40) ou tramadol (GT100, GT60 e GT40) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.4. PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS

4.4.1. Hemácias

Para a variável He, foram registradas diferenças significativas em MB, no qual GC40 foi menor que GC100 e GT100. Em M0, GT60 mostrou média maior que GT40, o qual foi menor que GC100 em M55.

No GC100 e GT40, MB apresentou média maior que as de M10 a M70, enquanto os valores em M55 e M70 foram menores que em M0. No GC60 e GT100, MB e M0 tiveram valores maiores que os demais momentos. Já no GT60, M0 foi maior que os outros momentos, exceto que MB, o qual obteve valores maiores que os de M55 e M70. O GC40 não apresentou diferenças entre os momentos (Tabela 26 e Figura 26).

Tabela 26. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de He ($\times 10^6/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	6,9 $\pm$ 1,0 ^{Aa}	6,1 $\pm$ 0,7 ^{ab}	5,0 $\pm$ 0,3 ^{bc}	4,9 $\pm$ 0,7 ^{bc}	4,8 $\pm$ 1,0 ^{bc}	5,5 $\pm$ 1,6 ^{Ac}	4,5 $\pm$ 0,7 ^c
GT100	7,1 $\pm$ 0,8 ^{Aa}	6,1 $\pm$ 0,4 ^a	4,9 $\pm$ 0,6 ^b	4,7 $\pm$ 0,5 ^b	4,9 $\pm$ 0,8 ^b	4,7 $\pm$ 0,6 ^b	4,5 $\pm$ 0,8 ^b
GC60	5,7 $\pm$ 1,0 ^a	5,6 $\pm$ 0,7 ^a	4,8 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 0,6	4,8 $\pm$ 0,6	4,4 $\pm$ 0,5 ^b	4,3 $\pm$ 0,7 ^b
GT60	6,1 $\pm$ 1,5 ^{ab}	6,3 $\pm$ 1,2 ^{Aa}	4,9 $\pm$ 0,4 ^{bc}	5,0 $\pm$ 0,4 ^{bc}	4,9 $\pm$ 0,4 ^{bc}	4,8 $\pm$ 0,6 ^c	4,8 $\pm$ 0,6 ^c
GC40	5,5 $\pm$ 1,0 ^B	5,5 $\pm$ 1,0	4,6 $\pm$ 0,8	4,8 $\pm$ 1,0	4,7 $\pm$ 1,2	4,3 $\pm$ 1,4	4,5 $\pm$ 1,5
GT40	6,0 $\pm$ 0,6 ^a	5,1 $\pm$ 0,7 ^{Bab}	4,5 $\pm$ 0,7 ^{bc}	4,2 $\pm$ 0,8 ^{bc}	4,1 $\pm$ 0,8 ^{bc}	3,9 $\pm$ 0,6 ^{Bc}	3,8 $\pm$ 0,8 ^c

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

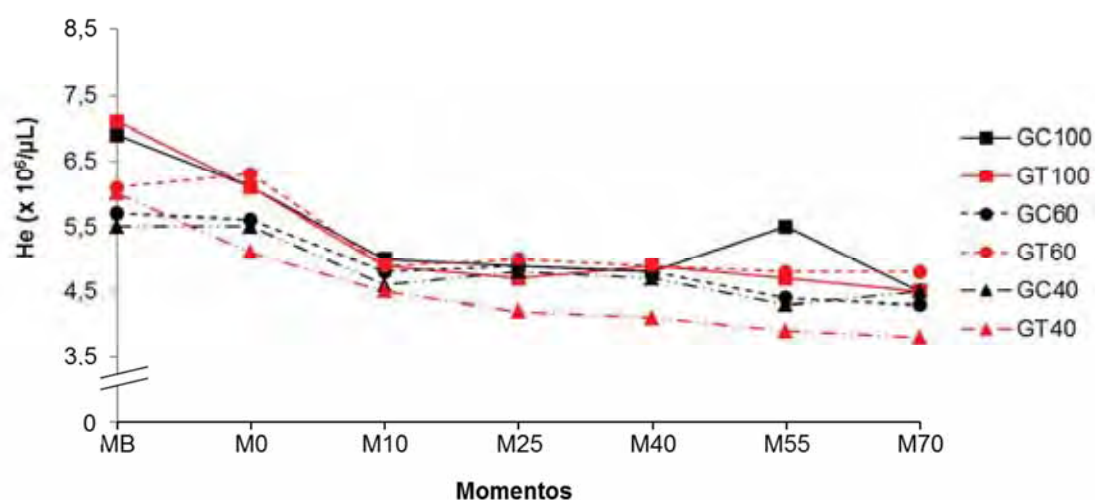


Figura 26. Valores médios de He ($\times 10^6/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.2. Leucócitos

Em MB, a média de Le foi significativamente maior no GT40 quando comparado a GC60, GC40 e GT60. Nesse mesmo momento, o GT60 foi menor que o GT100.

No GC100, observaram-se valores menores em M0 a M70 quando comparados ao MB, mas M0 foi diferente de M55 e M70. No GC60 e GT60, M0 a M70 foram menores que MB, enquanto M0 mostrou média maior que a dos tempos subsequentes a ele. No GT100, observou-se maior contagem de leucócitos em MB que nos demais momentos, o mesmo sendo verificado no GC40, com exceção de M0. Já no GT40, MB apresentou mais leucócitos que os demais momentos, ao passo que M0 não diferiu apenas de M10 (Tabela 27 e Figura 27).

Tabela 27. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Le ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	7,0±1,9 ^a	3,5±2,0 ^b	1,8±1,2 ^{bc}	1,7±1,1 ^{bc}	1,6±0,8 ^{bc}	1,4±0,8 ^c	1,1±0,4 ^c
GT100	7,9±1,5 ^{ABa}	3,5±1,2 ^b	2,5±1,3 ^b	2,2±1,2 ^b	2,0±1,4 ^b	2,1±1,7 ^b	1,9±1,5 ^b
GC60	5,4±1,4 ^{BCa}	3,4±1,0 ^b	1,9±0,7 ^c	1,8±0,6 ^c	1,9±0,5 ^c	1,8±0,6 ^c	1,6±0,7 ^c
GT60	4,9±0,8 ^{Ca}	3,5±1,4 ^b	2,0±0,4 ^c	2,2±0,3 ^c	2,2±0,8 ^c	2,0±0,9 ^c	1,4±0,4 ^c
GC40	6,2±1,7 ^{BCa}	3,7±1,2	1,9±0,8 ^b	2,3±1,1 ^b	2,1±1,0 ^b	1,9±1,1 ^b	2,7±2,2 ^b
GT40	8,5±1,8 ^{Aa}	3,8±1,2 ^b	2,2±0,8 ^{bc}	2,1±0,8 ^c	2,0±0,8 ^c	1,8±0,6 ^c	1,6±0,6 ^c

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

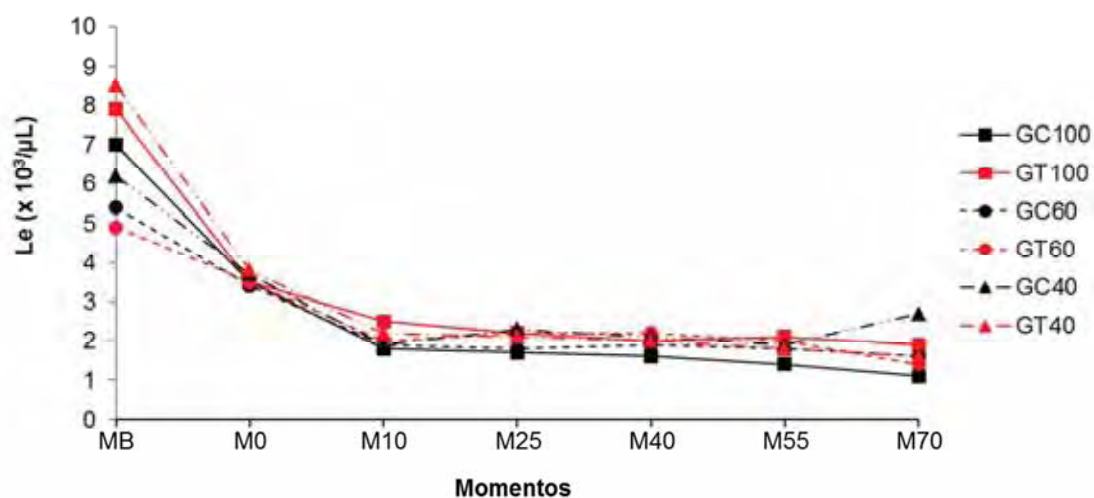


Figura 27. Valores médios de Le ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (GC60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.3. Plaquetas

Para esse parâmetro diferenças entre os grupos foram registradas. Em MB, GC100 foi maior que GT60, GC40 e no GT40. Adicionalmente, GC60 foi menor que o GT100. Em M0, no GT100 e no GC100 foram registradas as maiores médias. Já em M10, GC60, GT60 e GT40 apresentaram médias menores que GC100, enquanto GC60 foi menor que GC40 e GT100.

Em M25, GC100 foi maior que GC60, GT60 e GT40. Nesse mesmo momento, GC40 e GT100 foram maiores que GC60 e GT60. Em M40, no GC100 e GT100 foram registrados valores maiores do que no GC60, GT60 e GT40, ao passo que GC60 e GT60 foram menores que GC40. Em M55, a contagem de plaquetas no GT60 foi menor que no GC100 e GT100, enquanto que este apresentou maior valor que o GT40. Finalmente, em M70, GC100 e GT100 foram maiores que GC60, GT60 e GT40, sendo que o GC40 diferiu dos mesmos grupos, exceto do GT40.

Na análise individual dos grupos, apenas no GC100 houve diferenças significativas entre os momentos, no qual o MB foi maior que o M55.(Tabela 28 e Figura 28).

Tabela 28. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Pla_q ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	888±33 ^{Aa}	835±99 ^A	837±107 ^A	799±188 ^A	795±111 ^A	643±219 ^{ABb}	736±113 ^A
GT100	752±197 ^{AB}	806±156 ^A	707±245 ^{AB}	686±272 ^{AB}	688±271 ^A	728±284 ^A	721±267 ^A
GC60	377±181 ^C	391±114 ^B	369±113 ^C	428±123 ^{BCD}	414±55 ^C	454±123 ^{ABC}	398±96 ^C
GT60	413±101 ^C	354±96 ^B	353±84 ^C	343±79 ^D	336±111 ^C	322±104 ^C	335±77 ^C
GC40	579±251 ^{BC}	523±242 ^B	638±196 ^{AB}	618±203 ^{ABC}	677±134 ^{AB}	552±108	672±197 ^{AB}
GT40	580±201 ^{BC}	439±137 ^B	468±160 ^{BC}	418±140 ^{CD}	440±192 ^{BC}	431±225 ^{BC}	426±212 ^{BC}

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

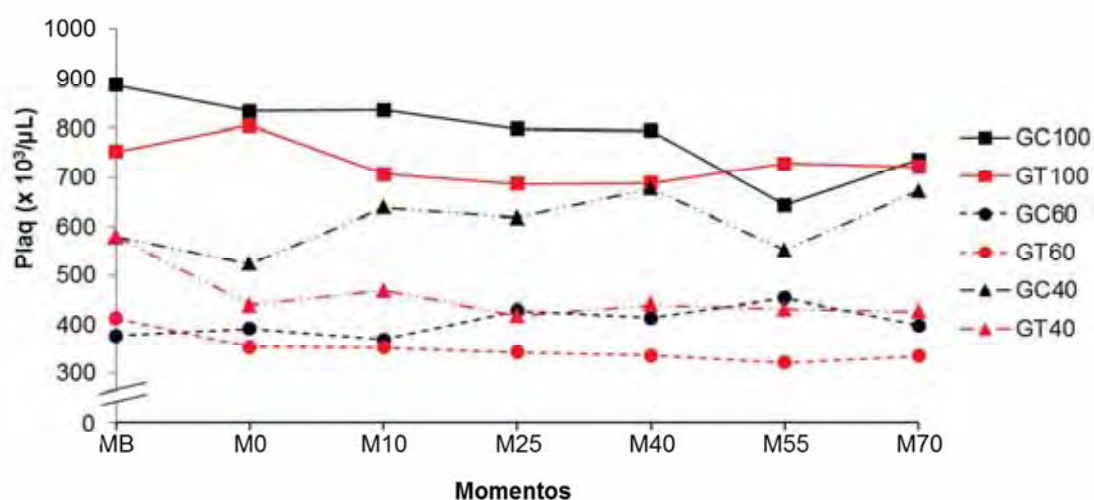


Figura 28. Valores médios de Plaq ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (GC60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.4. Hematócrito

Para o hematócrito, em MB, a média do GC100 foi maior que a do GC60. Nesse mesmo instante, o GT100 foi maior que GC60, GC40 e GT60. Já em M55, o valor obtido no GT40 foi menor que no GC100.

Quanto à análise dos momentos dentro de cada grupo, no GC100 MB foi maior que M10, M25, M40 e M70. No GC60 e no GT40, o MB foi maior que os demais tempos, exceto que M0, enquanto este foi maior que M55 e M70. No GT100, MB e M0 apresentaram as maiores médias. No GT60, M0 foi superior aos momentos subsequentes. No GC40 não foram verificadas diferenças significativas ao longo do tempo (Tabela 29 e Figura 29).

Tabela 29. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de HT (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (GC60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	45,7±7,5 ^{ACa}	42,2±10,0	32,2±2,1 ^b	31,9±5,0 ^b	31,6±6,6 ^b	36,2±11,0 ^A	31,5±10,4 ^b
GT100	48,3±5,8 ^{Aa}	41,8±2,3 ^a	33,4±4,0 ^b	32,3±3,5 ^b	33,8±5,9 ^b	31,9±4,3 ^b	30,6±5,1 ^b
GC60	38,4±3,8 ^{Ba}	36,7±4,1 ^{ab}	31,7±5,6 ^{bc}	32,1±3,4 ^{bc}	31,4±3,9 ^{bc}	29,0±3,4 ^c	28,2±4,2 ^c
GT60	37,3±4,4 ^{BC}	42,7±8,4 ^a	33,2±2,8 ^b	33,4±2,4 ^b	34,8±4,5 ^b	33,2±3,3 ^b	32,9±3,2 ^b
GC40	37,0±6,3 ^{BC}	36,9±6,6	30,3±5,3	31,9±6,9	31,6±7,9	30,3±9,6	30,5±11,1
GT40	40,1±4,6 ^a	33,6±4,7 ^{ab}	29,9±4,3 ^{bc}	28,2±5,3 ^{bc}	26,9±5,4 ^{bc}	25,7±3,9 ^{Bc}	25,2±5,5 ^c

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

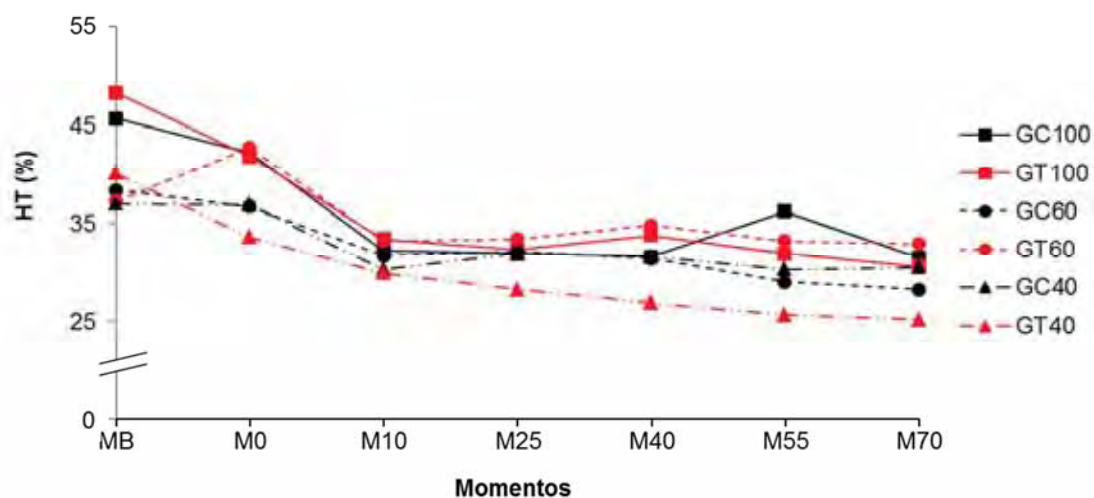


Figura 29. Valores médios de HT (%), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.5. Concentração de hemoglobina

Em relação à Hb, no momento basal, a maior média foi registrada no GT100. Em M0, no GT40, a Hb foi menor que no GC100, GT100 e GT60. Em M25, M40 e M55, o GT60 apresentou maior concentração de hemoglobina quando comparado com o GT40. Na análise do GC100 verificou-se decréscimo na Hb após M25, no GT100 após M10 e no GC60 após M55. No GT60, M10, M25, M40, M55 e M70 apresentaram médias menores que o M0. Por fim, no GT40, em MB, observou-se média maior que dos demais tempos, exceto do M0, o qual diferiu apenas de M70. O GC40 não apresentou diferenças entre os momentos estudados, durante todo o período experimental (Tabela 30 e Figura 30).

Tabela 30. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) da Hb (g %), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (GC60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	13,5±2,4 ^{ABa}	12,3±1,6 ^A	10,2±1,6	10,1±1,9 ^{ABb}	10,0±2,2 ^{ABb}	10,1±2,4 ^{AB}	9,6±3,0 ^b
GT100	14,6±1,9 ^{Aa}	12,5±0,7 ^{Aa}	10,1±1,2 ^b	9,9±1,0 ^{ABb}	10,2±1,8 ^{ABb}	9,6±1,3 ^{ABb}	9,4±1,5 ^b
GC60	10,9±1,4 ^{Ba}	11,2±0,9 ^{ABa}	9,5±1,5	9,6±1,2 ^{AB}	9,3±1,2 ^{AB}	8,9±0,8 ^{ABb}	8,6±1,1 ^b
GT60	11,4±1,4 ^B	12,3±0,5 ^{Aa}	10,6±0,8 ^b	10,6±0,7 ^{Ab}	10,9±1,3 ^{Ab}	10,4±0,7 ^{Ab}	10,3±0,8 ^b
GC40	10,8±1,5 ^B	11,1±1,9 ^{AB}	9,2±1,5	9,5±1,9 ^{AB}	9,5±2,3 ^{AB}	8,8±2,4 ^{AB}	9,3±3,3
GT40	11,8±1,5 ^{Ba}	9,9±1,4 ^{Bab}	8,8±1,2 ^{bc}	8,4±1,5 ^{Bbc}	8,0±1,7 ^{Bbc}	7,8±1,3 ^{Bbc}	7,6±1,7 ^c

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

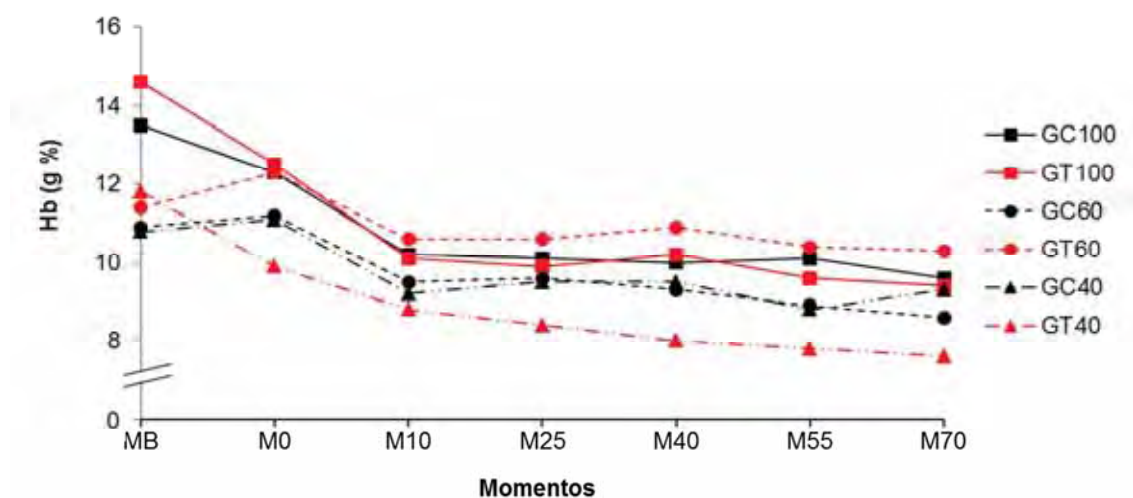


Figura 30. Valores médios de Hb (g %), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (GC60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.6. Basófilos

Para esse parâmetro, em M0, foi observada média maior no GT40 que no GC60, GC40 e GT60. Já o GT40 diferiu apenas de GC60, em M25, e este último de GT100, em M40. Na análise individual de cada grupo, no GT100, a média basal foi maior que as de M25, M55 e M70. No GT60, o MB diferiu de M0, M55 e M70, ao passo que, no GT40, o valor basal foi maior que dos demais momentos, exceto M0 (Tabela 31 e Figura 31).

Tabela 31. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Bas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	0,05 $\pm$ 0,07	0,04 $\pm$ 0,05	0,03 $\pm$ 0,05	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,01
GT100	0,14 $\pm$ 0,17 ^a	0,05 $\pm$ 0,06	0,04 $\pm$ 0,05	0,02 $\pm$ 0,03 ^b	0,03 $\pm$ 0,03 ^A	0,00 $\pm$ 0,00 ^b	0,00 $\pm$ 0,00 ^b
GC60	0,01 $\pm$ 0,02	0,01 $\pm$ 0,01 ^B	0,01 $\pm$ 0,03	0,00 $\pm$ 0,00 ^B	0,00 $\pm$ 0,00 ^B	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
GT60	0,04 $\pm$ 0,06 ^a	0,00 $\pm$ 0,00 ^{Bb}	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,01 ^b	0,00 $\pm$ 0,01 ^b
GC40	0,04 $\pm$ 0,07	0,00 $\pm$ 0,01 ^B	0,00 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,03	0,00 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,03	0,00 $\pm$ 0,00
GT40	0,12 $\pm$ 0,10 ^a	0,07 $\pm$ 0,08 ^A	0,04 $\pm$ 0,05 ^b	0,04 $\pm$ 0,03 ^{Ab}	0,02 $\pm$ 0,02 ^b	0,02 $\pm$ 0,02 ^b	0,01 $\pm$ 0,01 ^b

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

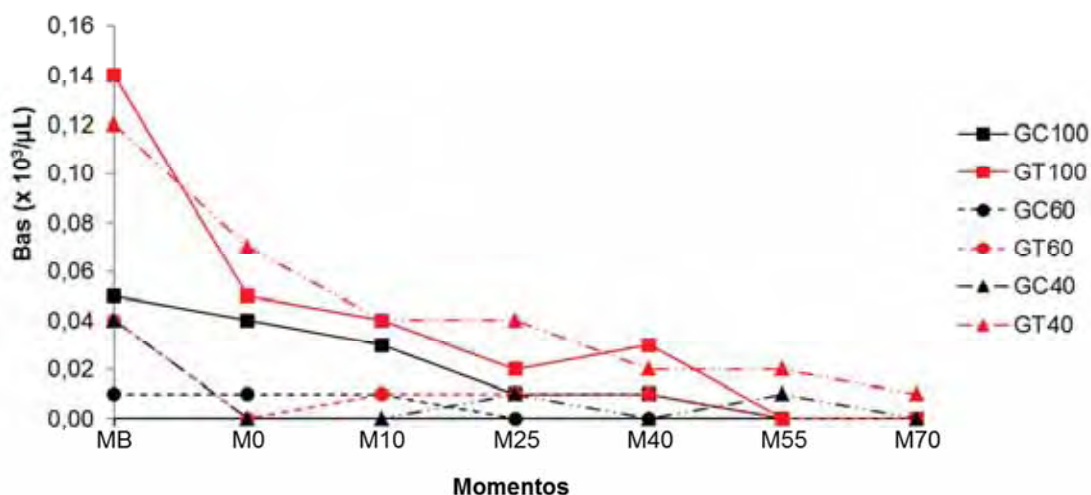


Figura 31. Valores médios de Bas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.7. Eosinófilos

A análise estatística empregada identificou diferenças entre grupos em M0, no qual GT40 foi maior que GT60. Diferenças entre os momentos também foram observadas. No GT100 e no GT60, verificou-se decréscimo da média a partir de M0, enquanto no GC100, os valores reduziram após a indução da hipovolemia (M10). No GT40, a média obtida no momento basal foi maior que a registrada entre M10 e M70, enquanto que o M0 diferiu de M25 e M55 (Tabela 32 e Figura 32).

Tabela 32. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Eos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	0,09 $\pm$ 0,07 ^a	0,04 $\pm$ 0,03	0,02 $\pm$ 0,02 ^b	0,01 $\pm$ 0,01 ^b	0,01 $\pm$ 0,01 ^b	0,02 $\pm$ 0,02 ^b	0,00 $\pm$ 0,00 ^b
GT100	0,11 $\pm$ 0,09 ^a	0,04 $\pm$ 0,04 ^b	0,03 $\pm$ 0,02 ^b	0,03 $\pm$ 0,03 ^b	0,02 $\pm$ 0,02 ^b	0,02 $\pm$ 0,02 ^b	0,02 $\pm$ 0,02 ^b
GC60	0,03 $\pm$ 0,03	0,02 $\pm$ 0,04	0,02 $\pm$ 0,02	0,02 $\pm$ 0,02	0,01 $\pm$ 0,02	0,01 $\pm$ 0,02	0,01 $\pm$ 0,01
GT60	0,05 $\pm$ 0,05 ^a	0,01 $\pm$ 0,02 ^{Bb}	0,00 $\pm$ 0,01 ^b	0,01 $\pm$ 0,02 ^b	0,01 $\pm$ 0,01 ^b	0,01 $\pm$ 0,01 ^b	0,00 $\pm$ 0,01 ^b
GC40	0,06 $\pm$ 0,11	0,06 $\pm$ 0,09	0,03 $\pm$ 0,04	0,03 $\pm$ 0,05	0,03 $\pm$ 0,07	0,01 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,05
GT40	0,15 $\pm$ 0,12 ^a	0,11 $\pm$ 0,10 ^{Aab}	0,04 $\pm$ 0,03 ^{bc}	0,01 $\pm$ 0,01 ^c	0,03 $\pm$ 0,03 ^{bc}	0,01 $\pm$ 0,01 ^c	0,02 $\pm$ 0,02 ^{bc}

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

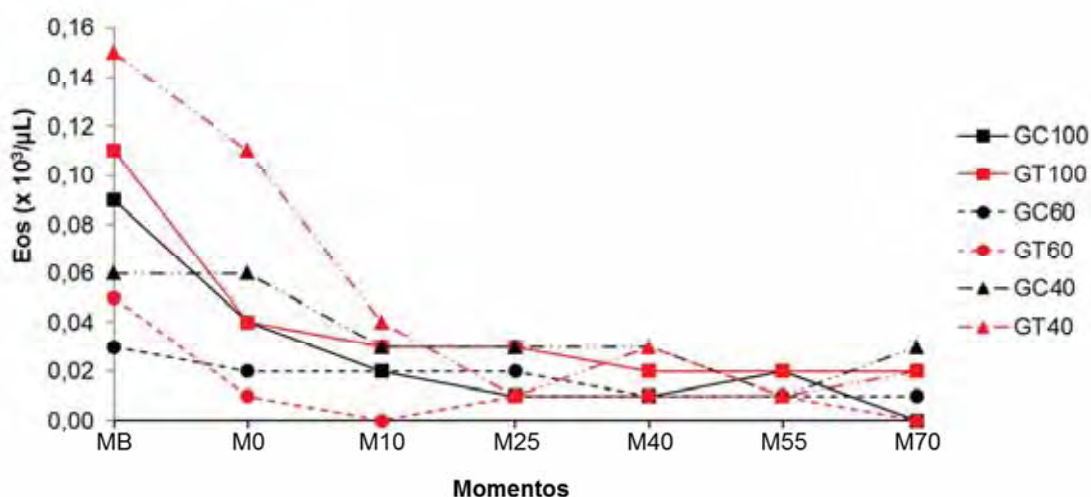


Figura 32. Valores médios de Eos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.8. Neutrófilos bastonetes

As médias de NB apresentaram diferenças significativas apenas no GT60, no qual MB foi maior que M0, M10, M55 e M70 (Tabela 33 e Figura 33).

Tabela 33. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de NB ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MB	MOMENTOS					
		M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
GT100	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
GC60	0,01 $\pm$ 0,02	0,00 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,00	0,01 $\pm$ 0,02	0,00 $\pm$ 0,00
GT60	0,03 $\pm$ 0,04 ^a	0,00 $\pm$ 0,00 ^b	0,00 $\pm$ 0,00 ^b	0,01 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,00 ^b	0,00 $\pm$ 0,00 ^b
GC40	0,04 $\pm$ 0,11	0,03 $\pm$ 0,06	0,00 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
GT40	0,03 $\pm$ 0,05	0,01 $\pm$ 0,02	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,01	0,00 $\pm$ 0,00

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

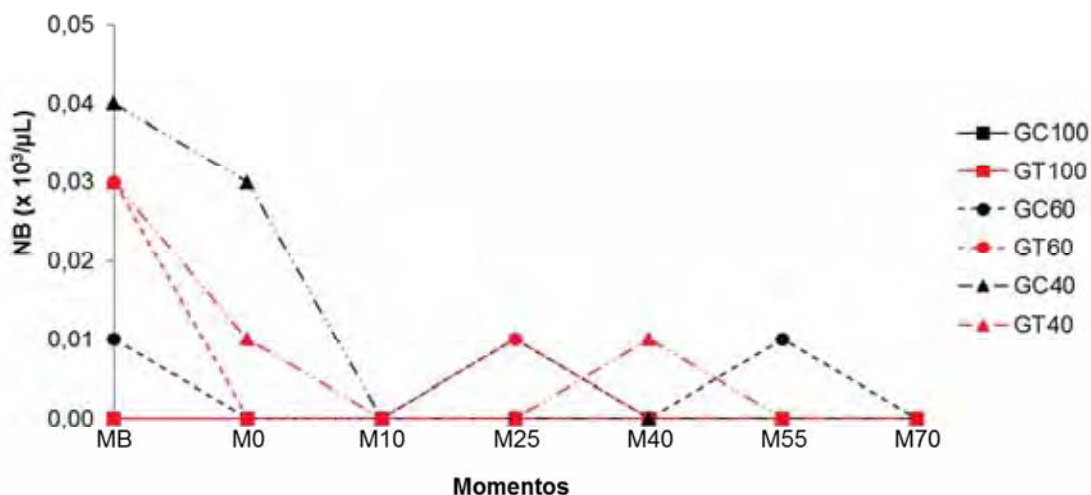


Figura 33. Valores médios de NB ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.9. Neutrófilos segmentados

Para NS, diferenças entre grupos foram registradas em MB, com GT100 apresentando média maior que GC60 e GT60. Na análise de cada grupo, no GC100, GT100, GC60 e GT60, observou-se em MB maior contagem de NS que nos demais momentos, enquanto no GC40, o valor basal diferiu apenas de M10 e M55. No GT40, em MB foi observada a maior média de NS e, complementarmente, M0 diferiu de M70 (Tabela 34 e Figura 34).

Tabela 34. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de NS ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	2,59 $\pm$ 1,46 ^a	1,24 $\pm$ 0,78 ^b	0,61 $\pm$ 0,36 ^b	0,58 $\pm$ 0,33 ^b	0,45 $\pm$ 0,27 ^b	0,35 $\pm$ 0,27 ^b	0,24 $\pm$ 0,14 ^b
GT100	3,99 $\pm$ 1,34 ^{Aa}	1,58 $\pm$ 0,79 ^b	1,03 $\pm$ 0,46 ^b	0,98 $\pm$ 0,57 ^b	1,10 $\pm$ 0,99 ^b	1,16 $\pm$ 1,18 ^b	1,04 $\pm$ 1,09 ^b
GC60	1,99 $\pm$ 0,71 ^{Ba}	1,24 $\pm$ 0,50 ^b	0,66 $\pm$ 0,32 ^b	0,59 $\pm$ 0,24 ^b	0,64 $\pm$ 0,27 ^b	0,73 $\pm$ 0,23 ^b	0,68 $\pm$ 0,62 ^b
GT60	2,11 $\pm$ 0,40 ^{Ba}	0,95 $\pm$ 0,87 ^b	0,52 $\pm$ 0,30 ^b	0,74 $\pm$ 0,15 ^b	0,88 $\pm$ 0,45 ^b	0,76 $\pm$ 0,49 ^b	0,30 $\pm$ 0,26 ^b
GC40	2,57 $\pm$ 1,29 ^a	1,58 $\pm$ 1,08	0,63 $\pm$ 0,40 ^b	0,91 $\pm$ 0,64	0,82 $\pm$ 0,75	0,68 $\pm$ 0,60 ^b	1,29 $\pm$ 1,54
GT40	3,25 $\pm$ 1,33 ^a	1,38 $\pm$ 0,89 ^b	0,66 $\pm$ 0,51 ^{bc}	0,48 $\pm$ 0,38 ^{bc}	0,50 $\pm$ 0,42 ^{bc}	0,43 $\pm$ 0,38 ^{bc}	0,30 $\pm$ 0,26 ^c

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

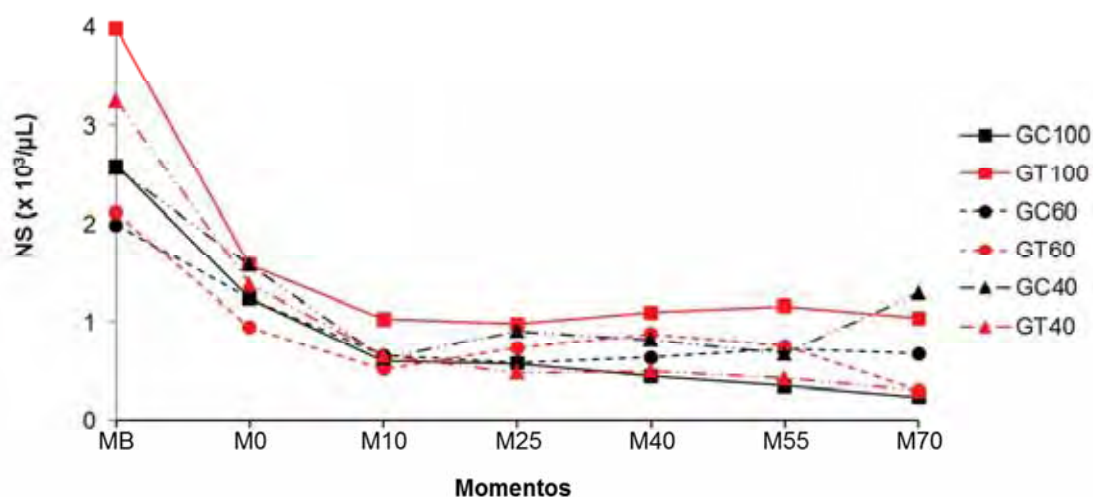


Figura 34. Valores médios de NS ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.10. Linfócitos

As médias de Lin apresentaram diferenças significativas entre os grupos em MB, sendo GT60 menor que GT40. No GC100 e GT100, foram registradas as maiores médias em MB. No GC40, MB não diferiu de M0. No GC60, MB diferiu dos demais tempos, exceto de M0, o qual foi maior que M70. No GC40, M10 a M70 foram menores que o MB. No GT60, os dois primeiros momentos foram maiores que os demais. No GT40, a contagem basal de linfócitos foi superior aos valores subsequentes e M70 foi menor que M0 (Tabela 35 e Figura 35).

Tabela 35. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Lin ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	4,06±1,35 ^a	1,98±1,19 ^b	1,11±0,83 ^b	0,92±0,62 ^b	1,03±0,58 ^b	1,06±0,58 ^b	0,86±0,40 ^b
GT100	3,35±0,67 ^a	1,70±0,73 ^b	1,30±0,92 ^b	1,12±0,71 ^b	0,79±0,40 ^b	0,89±0,59 ^b	0,82±0,47 ^b
GC60	3,15±1,40 ^a	2,07±0,98 ^{ab}	1,19±0,46 ^{bc}	1,12±0,63 ^{bc}	1,18±0,39 ^{bc}	1,05±0,42 ^{bc}	0,88±0,29 ^c
GT60	2,37±0,78 ^{Ba}	2,49±0,80 ^a	1,44±0,32 ^b	1,42±0,26 ^b	1,28±0,53 ^b	1,11±0,47 ^b	1,09±0,25 ^b
GC40	3,41±1,27 ^a	2,00±0,88	1,19±0,55 ^b	1,29±0,61 ^b	1,23±0,58 ^b	1,19±0,61 ^b	1,17±0,69 ^b
GT40	4,63±0,67 ^{Aa}	2,18±0,44 ^b	1,46±0,45 ^{bc}	1,54±0,55 ^{bc}	1,43±0,48 ^{bc}	1,32±0,41 ^c	1,21±0,34 ^c

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

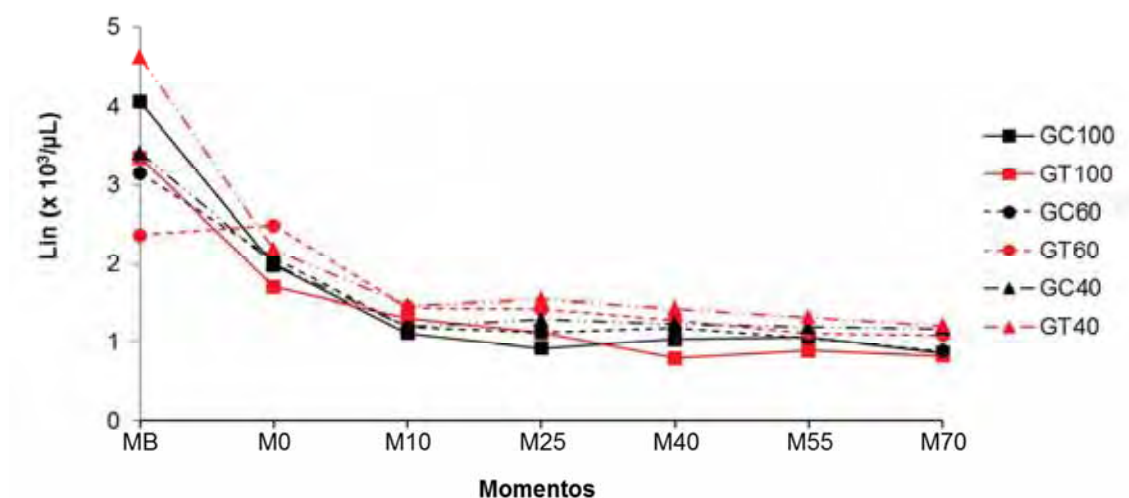


Figura 35. Valores médios de Lin ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos ($n=48$) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (GC60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

4.4.11. Monócitos

Para esta variável, em MB, o GC40 foi menor que GT100. Em todos os grupos estudados, verificou-se valor médio maior em MB que nos demais momentos, exceto para o GC40, no qual não houve variação entre momentos (Tabela 36 e Figura 36).

Tabela 36. Valores médios ($\bar{x}$) e desvios padrão (s) de Mon ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 1,0 (GC100 e GT100), 0,6 (G60 e GT60) ou 0,4 (GC40 e GT40) – Jaboticabal, SP – 2013.

	MOMENTOS						
	MB	M0	M10	M25	M40	M55	M70
GC100	0,24 $\pm$ 0,15 ^a	0,07 $\pm$ 0,04 ^b	0,03 $\pm$ 0,03 ^b	0,02 $\pm$ 0,01 ^b	0,02 $\pm$ 0,01 ^b	0,02 $\pm$ 0,02 ^b	0,02 $\pm$ 0,01 ^b
GT100	0,33 $\pm$ 0,19 ^{Aa}	0,09 $\pm$ 0,03 ^b	0,06 $\pm$ 0,05 ^b	0,03 $\pm$ 0,02 ^b	0,05 $\pm$ 0,05 ^b	0,05 $\pm$ 0,05 ^b	0,04 $\pm$ 0,05 ^b
GC60	0,18 $\pm$ 0,13 ^a	0,05 $\pm$ 0,07 ^b	0,04 $\pm$ 0,06 ^b	0,03 $\pm$ 0,03 ^b	0,02 $\pm$ 0,03 ^b	0,03 $\pm$ 0,03 ^b	0,02 $\pm$ 0,03 ^b
GT60	0,17 $\pm$ 0,06 ^a	0,04 $\pm$ 0,02 ^b	0,05 $\pm$ 0,04 ^b	0,04 $\pm$ 0,03 ^b	0,04 $\pm$ 0,03 ^b	0,06 $\pm$ 0,05 ^b	0,02 $\pm$ 0,02 ^b
GC40	0,11 $\pm$ 0,08 ^B	0,07 $\pm$ 0,06	0,04 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,03	0,03 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,04	0,06 $\pm$ 0,07
GT40	0,30 $\pm$ 0,24 ^a	0,06 $\pm$ 0,05 ^b	0,04 $\pm$ 0,03 ^b	0,04 $\pm$ 0,02 ^b	0,03 $\pm$ 0,02 ^b	0,02 $\pm$ 0,01 ^b	0,03 $\pm$ 0,04 ^b

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes, nas colunas, diferem entre si com $p < 0,05$.
Médias seguidas por letras minúsculas diferentes, nas linhas, diferem entre si com $p < 0,05$.

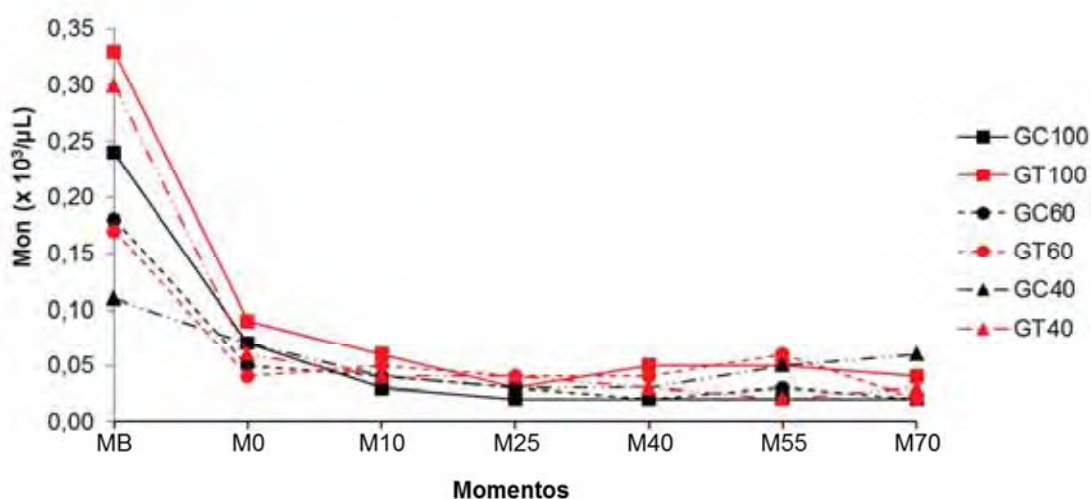


Figura 36. Valores médios de Mon ($\times 10^3/\mu\text{L}$), em coelhos (n=48) hipovolêmicos, anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC) ou tramadol (GT) e mantidos em respiração espontânea com fração inspirada de oxigênio de 100% (GC100 e GT100), 60% (G60 e GT60) ou 40% (GC40 e GT40).

5. DISCUSSÃO

Apesar do oxigênio ser utilizado rotineiramente para propiciar oxigenação sistêmica adequada (TREACHER & LEACH, 1998), estudos têm demonstrado que o gás pode induzir lesões pulmonares e sistêmicas (DURBIN & WALLACE, 1993; HARTSFIELD, 2007), quanto mais próxima de 1,0 for sua fração inspirada (CAPELLIER et al., 1999). Porém, alguns autores indicam a utilização de FiO_2 alta, durante a hipovolemia (SUZUKI et al., 2002; MEIER et al., 2004). Adicionalmente, a infusão contínua de tramadol demonstrou ser útil como adjuvante na terapia do choque hipovolêmico, em coelhos anestesiados com isoflurano, visto que, quando iniciada previamente à ocorrência da hemorragia, possui ações benéficas na pressão arterial (MORO, 2009). Contudo, não existem relatos acerca dos efeitos do fármaco quando administrado após a perda sanguínea aguda.

Em vista do exposto, estudou-se qual a FiO_2 ideal a ser utilizada durante a perda sanguínea aguda, durante ventilação espontânea e anestesia com isoflurano, com o intuito de evitar ou minimizar as lesões e alterações causadas tanto por hipóxia como por hiperóxia e os possíveis benefícios de sua associação ao tramadol.

Avaliando a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, puderam-se observar maiores médias com a maior FiO_2 . Sabe-se que a PaO_2 é dependente da FiO_2 , da ventilação e da relação ventilação-perfusão pulmonar (CORTOPASSI et al., 2002). De maneira semelhante a esse estudo, O'Neill et al. (1995) ao estudarem diferentes FiO_2 (1,0; 0,5 e 0,3) em coelhos anestesiados com halotano e submetidos ao bloqueio neuromuscular com alcurônio, registraram aumentos significativos da PaO_2 à medida que maiores concentrações de O_2 eram fornecidas. Tal fato era esperado, visto que a PaO_2 tem relação direta com a porcentagem de oxigênio inspirado (CORTOPASSI et al., 2002). Contudo, não é possível descartar que isto tenha decorrido de desequilíbrio entre a ventilação e a perfusão pulmonar, o que pode ser comprovado pelos baixos valores de PAM, o que pode ter resultado em má perfusão pulmonar. Apesar disso, as diferentes FiO_2 não alteraram a capacidade do pulmão em fornecer O_2 ao sangue, uma vez que não foram registradas diferenças significativas para a SaO_2 , índice que mensura tal aptidão pulmonar (HASKINS, 2007).

Em cães hígidos, a PaO_2 prevista é de aproximadamente quatro a cinco vezes a porcentagem de oxigênio inspirado (CORTOPASSI et al., 2002; ROBERTSON, 2004). Já em coelhos, os valores normais de PaO_2 situam-se entre 100 a 137 mmHg com O_2 a 40%; 140 a 169 mmHg com $FiO_2=0,6$ e 228 a 304 mmHg com $FiO_2=1,0$ (BARZAGO et al., 1992; EGI et al., 2007; HARCOURT-BROWN, 2002; JEFFERSON, 2002; QUESENBERRY & CARPENTER, 2004). Segundo Lopes et al. (2011), em coelhos a PaO_2 é aproximadamente 3 vezes a FiO_2 . Esta ocorrência pode ser atribuída às possíveis áreas de atelectasia, que ocasionam prejuízo da oxigenação, aumento do “shunt” pulmonar e diminuição da complacência (LOPES; NUNES, 2010).

Neste estudo, as médias ficaram próximas destes valores, corroborando os autores supracitados e a utilização de tramadol não refletiu em alteração deste parâmetro. Contudo, foram observadas diferenças entre GC40 e GT100, o que se deve às diferentes FiO_2 empregadas. É necessário ressaltar que em nenhum dos grupos avaliados houve diminuição da PaO_2 após instituição da hipovolemia, o que pode ser atribuído à manutenção da perfusão tecidual pulmonar, apesar da diminuição do volume sanguíneo. Tais resultados divergem do estudo de Fonseca (2006), que avaliou coelhos hipovolêmicos anestesiados com isoflurano e pancurônio, ventilados mecanicamente à pressão com $FiO_2 = 1,0$ e observaram redução da PaO_2 após a retirada de 15% da volemia estimada, o que possivelmente deveu-se ao emprego de ventilação controlada pelo autor acima mencionado, que possivelmente causou interferências na perfusão pulmonar.

Quanto à $PaCO_2$, os valores normais em coelhos situam-se entre 20 e 46 mmHg (SUCKOW & DOUGLAS, 1996), enquanto médias acima de 60 mmHg podem estar associadas à presença de hipoxemia e acidose respiratória (CARPENTER, 2004). Blake et al. (1995) ao estudarem a hipovolemia aguda em coelhos anestesiados com propofol, submetidos à $FiO_2=0,21$ e mantidos em ventilação mecânica, registraram valores de $36,7 \pm 1,5$ mmHg no grupo controle (normovolemia) e $33 \pm 1,5$ mmHg no grupo de animais hipovolêmicos (12mL/kg). Adicionalmente, Portilla et al. (1998) estudando a anestesia com pentobarbital em coelhos ventilados mecanicamente com 40% de oxigênio, registraram $PaCO_2$ dentro dos limites de normalidade. De maneira semelhante, também não houve interferência da

hipovolemia nesta variável. A infusão de tramadol também foi incapaz de incrementar os níveis sanguíneos de CO_2 . Essa assertiva confirma diversos estudos, que demonstraram que o tramadol não promove depressão respiratória importante (BORGES et al., 2008; MORO, 2009; RADBRUCH et al., 1996).

Neste estudo, todos os grupos apresentaram valores de PaCO_2 abaixo de 60 mmHg, apesar de, em alguns momentos, terem permanecido acima das referências fisiológicas para a espécie, com maiores médias na maior concentração de O_2 . Sugere-se que este fato possa dever-se à ocorrência de áreas de colapso alveolar, já que altas FiO_2 proporcionam a formação de áreas de atelectasia (JEFFERIES, 1994), comprometendo a troca gasosa e, conseqüentemente, a liberação de dióxido de carbono.

Os valores desta variável podem estar levemente aumentados em função da anestesia (HASKINS, 2007), o que justificaria as médias acima dos valores fisiológicos. Níveis crescentes de PaCO_2 podem estar correlacionados a administração de anestésicos, que alteram a resposta dos quimiorreceptores centrais e periféricos ao dióxido de carbono e oxigênio, ocorrendo de maneira dependente da dose (McDONELL & KERR, 2007). No entanto, neste estudo foi utilizada a mesma concentração de isoflurano, proporcionando a mesma redução da sensibilidade ao CO_2 em todos os grupos. Portanto, as diferenças entre grupos para PaCO_2 não foram atribuídas ao anestésico empregado.

A SaO_2 é um índice que mensura a capacidade do pulmão em fornecer O_2 ao sangue (HASKINS, 2007). Em coelhos, são considerados normais valores acima de 94% (HARCOURT-BROWN, 2002; QUESENBERRY & CARPENTER, 2004), sendo registradas médias acima desse valor nesse estudo. Como a hipoxemia é definida quando a PaO_2 é menor que 60mmHg e a SaO_2 menor que 90% (CORTOPASSI et al., 2002), pode-se afirmar que este evento não ocorreu no presente trabalho, mesmo após a instituição da hipovolemia.

Para melhor compreensão dos eventos ocorridos sobre as variáveis pH, HCO_3^- e DB do sangue arterial, as mesmas serão discutidas conjuntamente. Os valores destas variáveis considerados fisiológicos para coelhos no sangue arterial são pH = 7,3 a 7,4; bicarbonato = 21 a 27 mEq/L (mmol/L) e déficit de base = -2 a 2

mEq/L (mmol/L) (BARZAGO et al., 1992; HARCOURT-BROWN et al., 2002; QUESENBERRY & CARPENTER, 2004; SUCKOW & DOUGLAS, 1996).

Para o pH, os valores obtidos mantiveram-se constantes e próximos aos fisiológicos ao longo do período experimental, mesmo no animal hipovolêmico, em todos os grupos, exceto naqueles submetidos a 100% de oxigênio. Já para HCO_3^- , foram registradas médias abaixo da normalidade em alguns momentos após a instituição da hipovolemia e, para o DB, as médias permaneceram abaixo da normalidade em quase todos os momentos e grupos, indicando a ocorrência de acidose mista (HASKINS, 2007), porém esta alteração não pôde ser associada aos tratamentos empregados.

Takasu et al. (2000), ao estudarem diferentes FiO_2 (1,0; 0,5 e 0,21) em coelhos anestesiados com halotano, registraram valores de DB e pH abaixo dos valores fisiológicos nos três grupos, sendo observado quadro de acidemia independentemente da FiO_2 . Da mesma maneira, Egi et al. (2007), ao estudarem coelhos submetidos à ventilação mecânica e FiO_2 de 0,36, anestesiados com isoflurano e vecurônio, também observaram baixos valores de pH e médias dentro da normalidade para HCO_3^- após a indução de choque hemorrágico e a acidemia encontrada foi atribuída aos baixos valores de DC encontrados. Acredita-se que a ocorrência de reações tampões, bem como mecanismos compensatórios (ÉVORA et al., 1999) possa ter evitado a ocorrência de acidemia no estudo objeto desta discussão, na maioria dos grupos, mesmo que a acidose tenha sido constatada.

Quanto às variáveis respiratórias, não houve diferença significativa da f , SpO_2 e ETCO_2 ao longo do período experimental, em cada grupo, mesmo após a retirada sanguínea. Estes resultados foram semelhantes aos observados por Nishimori et al. (2006), que estudaram os efeitos da hemorragia aguda em cães anestesiados com isoflurano e não verificaram variações importantes nestes parâmetros em função da hipovolemia ou do anestésico inalatório utilizado.

Com relação aos tratamentos estudados, a infusão de tramadol não alterou a SpO_2 e a ETCO_2 . Sugere-se, portanto, que o tratamento com o opióide em teste promoveu estabilidade destes parâmetros, já que se mantiveram próximos aos valores iniciais observados, durante todo o período experimental, corroborando os relatos de Moro (2009). Resultados semelhantes foram observados quanto às

diferentes FiO_2 empregadas. Tais achados confirmam os de Borges et al. (2008), que também observaram estabilidade das variáveis respiratórias em coelhos hipovolêmicos anestesiados com propofol e submetidos a diferentes concentrações inspiradas de oxigênio.

Para a f , apesar de existirem algumas diferenças pontuais entre os grupos, estas não puderam ser relacionadas aos tratamentos empregados, sendo que as médias permaneceram próximas dos valores considerados fisiológicos para a espécie (CARPENTER, 2004) e dos observados no início do experimento, exceto no GT40, confirmando os relatos de Radbruch et al. (1996), segundo os quais o tramadol promove pouca alteração nos parâmetros respiratórios. Possivelmente essas alterações devem-se à variação individual dos animais, sustentando a assertiva de que o fármaco em teste, nas condições em que foi avaliado, é seguro para o sistema respiratório.

Contudo, é interessante ressaltar que o GT40 apresentou as médias mais baixas de HCO_3^- e maior DB, principalmente em M70. Nesse mesmo grupo, a frequência respiratória foi mantida acima dos valores fisiológicos, observando-se, conseqüentemente, maiores valores de V_m neste grupo em comparação aos demais. Sugere-se, assim, que a associação de tramadol à FiO_2 de 0,4 resultou em maior acidose metabólica, que foi compensada por alterações em f e V_m , mantendo o pH dentro da normalidade (HASKINS, 2007).

O volume minuto é definido como o volume de ar que entra e sai do nariz ou boca por minuto, portanto, sendo igual a $f \times V_t$ (LEVITZKY, 2004; McDONELL & KERR, 2007; REECE, 1996). Fonseca (2006), ao estudar os efeitos da hemorragia aguda em coelhos, não verificou variações importantes no V_m , em função da hipovolemia. De maneira semelhante, nesse estudo, foi registrada estabilidade dessa variável após a instituição da hipovolemia.

O T_{insp} é o período em segundos, que vai do início até o final da inspiração e quanto maior, melhor a oxigenação, pois gera V_t maiores, tendo os pulmões mais tempo para se expandirem (HASKINS, 2001). Neste estudo, os valores foram semelhantes, constantes e independente da FiO_2 utilizada ou do emprego de tramadol, mesmo após a hipovolemia, resultando em valores adequados de V_t .

O V_t é o volume de ar que entra e sai das vias aéreas superiores a cada respiração, sendo determinado pela atividade dos centros de controle respiratórios do cérebro, que afetam os músculos envolvidos na respiração e pela mecânica pulmonar do paciente (LEVISTZKY, 2004). Desta forma, pôde-se observar que o V_t permaneceu adequado, independentemente da FiO_2 empregada ou do tramadol, uma vez que para coelhos, preconiza-se um volume corrente de 5 a 10 mL/kg (ITO et al., 1997). Durante a hipovolemia, o V_t permaneceu estável, evento também observado em coelhos hipovolêmicos, anestesiados com isoflurano e mantidos em ventilação no modo pressão controlada (FONSECA, 2006). Assim, pode-se inferir que as diferentes FiO_2 empregadas e o tramadol mantém a estabilidade deste parâmetro durante a hipovolemia aguda.

Alterações da pressão alveolar de oxigênio refletem o grau de participação da ventilação alveolar e das trocas alvéolo-capilares (HASKINS, 2001). Pôde-se observar que o comportamento desta variável foi semelhante ao da PaO_2 , ou seja, à medida que maiores FiO_2 foram empregadas, obtiveram-se também PAO_2 mais elevadas. A PAO_2 considerada fisiológica é de 110 mmHg, para animais respirando ar ambiente, ou seja, contendo 21% de O_2 (BARZAGO, 1992). Desta forma, em todos os grupos foram observadas médias maiores, demonstrando assim, que houve disponibilidade alveolar de oxigênio adequada (WEST, 1985).

A diferença alvéolo-arterial de oxigênio avalia a eficácia da troca de O_2 entre o alvéolo e o capilar pulmonar (CARMONA & SLULLITEL, 2001). Aumentos na $P(A-a)O_2$ indicam incapacidade pulmonar de promover a oxigenação adequada do sangue arterial, principalmente pela presença de desequilíbrio entre a ventilação alveolar e a perfusão capilar pulmonar (CARVALHO & SCHIETTINO, 1997). O gradiente alvéolo-arterial em indivíduos normais não é fixo, em toda a escala de concentração de O_2 , mas aumenta progressivamente com a elevação da sua fração inspirada (TERZI & DRAGOSAVAC, 2000).

Em coelhos, os valores esperados para a $P(A-a)O_2$ em relação a FiO_2 empregada, ainda não foram estabelecidos e podem ser extrapolados como sendo entre 12 e 110 mmHg (ITO et al., 1997). Foi possível observar maiores médias quanto mais alta fosse a FiO_2 empregada, sendo que apenas nos grupos submetidos a 40% de oxigênio os valores permaneceram dentro da normalidade.

Resultados semelhantes foram obtidos por Nunn et al. (1998) ao compararem 25% e 100% de oxigênio inspirado em humanos sem problemas pulmonares e sob ventilação mecânica. Segundo Carvalho e Schiettino (1997), altos valores de $P(A-a)O_2$ são indicativos de troca gasosa inadequada, a qual pode estar relacionada à presença de atelectasia. Desta maneira, sugere-se que o emprego de $FiO_2=1,0$ e $0,6$ dificultam a troca gasosa, podendo estar relacionadas a áreas atelectásicas.

Os valores de $ETCO_2$ refletem a pressão alveolar de dióxido de carbono, sendo que a diferença entre $PaCO_2$ e a alveolar em condições normais é zero. Portanto, normalmente valores de $P(a-ET)CO_2$ que variam de 2 a 3 mmHg são registrados, sendo estes bons indicadores do índice de espaço morto alveolar (O'FLAHERTY et al., 1994). Essa variável também é considerada uma boa indicativa da qualidade da relação ventilação/perfusão (V/Q) (CARVALHO & SCHIETTINO, 1997). Neste estudo, a $P(a-ET)CO_2$ ultrapassou os limites em todos os grupos pesquisados, indicando que a ventilação/perfusão foi prejudicada. Grandes diferenças entre os parâmetros $ETCO_2$ e $PaCO_2$ geralmente ocorrem como resultado da ausência da troca gasosa, que podem sugerir que não há perfusão pulmonar adequada ou que os alvéolos não estão sendo adequadamente ventilados ou ainda durante anestésias prolongadas, nas quais há prejuízo na troca gasosa (O'FLAHERTY et al., 1994).

O IR é um quantificador mais específico de disfunção pulmonar e se correlaciona melhor com o “shunt” pulmonar (TERZI & DRAGOSVAC, 2006). De acordo com Goldfarb et al. (1975), IR de 0,1 a 0,37 é considerado adequado. Takeda et al. (1985) consideraram que cães com $IR<0,5$ não apresentaram falência pulmonar. Segundo Ahrens e Rutherford (1993), $IR<0,4$ é normal, mas à medida que esse índice fica acima de 0,4 pior será o shunt intrapulmonar. Para Yamazaki et al. (1999) valores de $IR<1,5$ são considerados aceitáveis, pois em pacientes humanos intoxicados por paraquat, IR igual ou maior que 1,5 têm demonstrado possibilidade de sobrevivência reduzida (SCHMITT et al., 2006). No presente estudo, todos os grupos apresentaram médias acima destes valores, contudo o GT40 apresentou médias próximas de 1,5. Assim, sugere-se que a associação do tramadol à $FiO_2=0,4$ resultou em menor “shunt” pulmonar.

A relação entre PaO_2 e PAO_2 também é um quantificador da disfunção pulmonar (TERZI & DRAGOSVAC, 2000). O valor normal desta variável é de 0,75 a 0,9 (TERZI & DRAGOSVAC, 2000), portanto, observa-se que apenas no GT40 as médias estiveram dentro da normalidade. Acredita-se que as alterações registradas para PaO_2/PAO_2 nos demais grupos possam ser oriundas de modificações na V/Q ou pelo “shunt” pulmonar (TERZI & DRAGOSVAC, 2000). Assim, sugere-se que apenas a associação do tramadol ao fornecimento de 40% de oxigênio não resultou em disfunção respiratória.

Já a relação entre PaO_2 e FiO_2 é considerada adequada acima de 400, anormal quando inferior a 300 e inadequada quando menor que 200 (TERZI & DRAGOSVAC, 2000). Dessa maneira, apenas no GT40 esta variável pode ser considerada adequada, corroborando as assertivas realizadas para os dois parâmetros anteriores.

O conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) representa a quantidade de oxigênio transportada no sangue arterial, por meio de ligação à hemoglobina ou dissolvido no sangue, sendo seu valor normal de 17 a 20 mL/dL (ESPADA & CARMONA, 1995). Neste estudo, em todos os grupos e momentos avaliados essa variável manteve-se abaixo da faixa de normalidade, porém não houve interferência dos tratamentos. Contudo, isso não pode ser justificado por alterações na hemoglobina, que é o fator mais importante de contribuição no conteúdo de oxigênio (HASKINS, 2007), já que a Hb manteve-se dentro dos limites estabelecidos para a espécie. Portanto, sugere-se que essa alteração decorreu da baixa perfusão tecidual.

Com relação à frequência cardíaca, suas médias mantiveram-se próximas aos valores considerados fisiológicos (198 a 330 bpm) para a espécie (CARPENTER, 2004) durante todo o experimento, indicando que as diferentes frações inspiradas de oxigênio e o tramadol proporcionaram estabilidade do parâmetro, mesmo após a hipovolemia. Estes achados foram similares aos obtidos por Borges (2011), a qual descreveu que, em coelhos hipovolêmicos anestesiados com propofol e mantidos em ventilação controlada a pressão (VCP), o uso de diferentes FiO_2 (1,0; 0,8; 0,6; 0,4 e 0,21) mantém o ritmo cardíaco estável e dentro da faixa de normalidade. Também Borges (2008) descreveu que, em cães normovolêmicos anestesiados com propofol e rocurônio, mantidos em VCP, o uso de

diferentes FiO_2 (1,0; 0,8; 0,6; 0,4 e 0,21) não alterou o ritmo cardíaco. Quanto ao tramadol, apesar de existirem relatos de que este agente seja capaz de aumentar a frequência cardíaca, provavelmente em função do mecanismo simpatomimético (WILLIAMS, 1997), os achados deste estudo não demonstraram tal alteração.

Por outro lado, sabe-se que durante a resposta compensatória à redução aguda e progressiva do volume sanguíneo ocorre taquicardia (SCHADT & LUDBROOK, 1991). Dessa maneira, seria esperado aumento da FC após a indução da hipovolemia, o que não foi verificado nos grupos nesse estudo. Estes resultados foram semelhantes aos observados por Conceição et al. (2005), que em cães anestesiados com isoflurano, não verificaram aumento da FC após a indução da hemorragia aguda. Adicionalmente, Moro (2009) também não verificou aumento deste parâmetro após a hipovolemia induzida em coelhos anestesiados com isoflurano e tramadol e mantidos em ventilação espontânea. Tal evento pode ser justificado pela depressão da atividade nervosa simpática causada pela anestesia, pois os agentes anestésicos prejudicam o baroreflexo arterial, podendo abolir ou comprometer tal resposta compensatória (BLAKE et al., 1995).

Com relação à PAS, PAD e PAM, não foram registradas diferenças significativas entre os grupos. Do mesmo modo, Borges (2008) e Nunes et al. (2008) não observaram diferença de comportamento das pressões quando utilizadas diferentes concentrações de O_2 . Assim, sugere-se que o emprego de diferentes FiO_2 não interferiu nesses parâmetros.

Após a retirada de sangue, pôde-se observar redução significativa da PA em todos os grupos, fato que não constituiu surpresa, uma vez que a PA está diretamente relacionada com o volume sanguíneo (HASKINS et al., 2005), que ao diminuir, ocasiona redução do retorno venoso. A diminuição da PA após a indução da hipovolemia também foi descrita em ovinos (FRITHIOF et al., 2006) e em coelhos (MORO 2009) anestesiados com isoflurano. Portanto, a não manutenção da pressão arterial, observada nesse estudo, permite deduzir novamente que a fase compensatória da hemorragia foi abolida pela anestesia (BLAKE et al., 1995).

Em relação ao tramadol, apenas sua associação à FiO_2 de 40% promoveu manutenção das pressões arteriais após a retirada sanguínea. Nagaoka et al. (2002) demonstraram que a administração intravenosa de tramadol (2 a 4 mg/kg), em ratos

anestesiados com pentobarbital sódico, resultou em aumento nos níveis séricos de noradrenalina, causando acréscimo significativo na PAM, o que sugere que este fármaco promove ativação do sistema nervoso simpático. Porém, não foi verificado aumento das pressões arteriais com o uso deste opióide, ao contrário do relatado por Moro (2009), todavia a inclusão do fármaco amenizou o decréscimo da variável. Provavelmente a divergência entre os estudos deveu-se ao momento de administração do opióide, que foi iniciado após a instituição da hipovolemia no presente trabalho.

A pressão venosa central corresponde à pressão luminal da veia cava, representando a medida da capacidade relativa do coração em bombear o retorno venoso (HASKINS, 2007). Ela proporciona uma estimativa precisa da pressão de enchimento do ventrículo direito, sendo regulada pelo volume de sangue venoso central, tônus vascular venoso, débito cardíaco, grau de complacência do átrio direito durante o preenchimento e pressão intratorácica (REZENDE et al., 2002). Em situações de hemorragia, o distúrbio primário é a diminuição do volume sanguíneo circulante, resultando em redução acentuada do retorno venoso e diminuição da PVC (WORTHLEY, 2000), já que esta variável é afeita à pré-carga cardíaca, amplamente dependente do volume sanguíneo (CORTOPASSI, 2002).

Neste estudo, em todos os grupos, não ocorreu variação estatística da PVC ao longo do período experimental, sugerindo que a administração das diferentes frações de oxigênio e de tramadol não afetou a PVC, tanto antes quanto após a redução no volume sanguíneo circulante. Provavelmente estes achados também se devem à interferência do agente anestésico na resposta deste parâmetro à hipovolemia aguda, conforme já descrito para a PA.

Esses achados estão de acordo com os resultados obtidos em outros estudos, nos quais o tramadol promoveu pouca alteração nos parâmetros hemodinâmicos, em pacientes não submetidos à hipovolemia (RADBRUCH et al., 1996; SHIPTON, 2000). Ademais, a administração de diferentes FiO_2 não afetou a PVC, corroborando outros estudos, nos quais distintas frações de O_2 não promoveram alteração na PVC em pacientes normovolêmicos (BORGES, 2008; NUNES et al., 2008).

Com relação à série eritrocitária, tanto a contagem de hemácias (He), o hematócrito (Ht) e a porcentagem de hemoglobina (Hb) apresentaram diferenças dentro dos grupos, porém permaneceram próximas das faixas consideradas normais para a espécie (CARPENTER, 2004), mesmo após a indução da hipovolemia. Portanto, pode-se inferir que tanto o tramadol quanto as frações de oxigênio não alteraram esses parâmetros.

Corroborando esses achados, Yousef et al. (2006), não observaram hemólise ao utilizar bolus ou infusão contínua em bolus de morfina, meperidina ou hidromorfona em células vermelhas tratadas *in vitro*, referindo que a utilização de opióides não afeta a contagem eritrocitária. A mesma conclusão foi proposta por Lo et al. (1993), ao incubar células vermelhas, as quais foram adicionadas à morfina (4 mg/ml) ou meperidina (40 mg/ml) durante 1 hora.

Frente à hipovolemia era esperada a redução acentuada das médias de He, Ht e Hb, no entanto, esta não foi verificada. Pode-se supor que a resposta à retirada de sangue proporcionou a contração esplênica com a liberação de eritrócitos para corrente sanguínea (SWENSON, 1996), fato este que compensou a retirada de sangue. Resultados semelhantes foram obtidos por Borges (2011) ao estudar diferentes FiO_2 em coelhos hipovolêmicos anestesiados com propofol.

Relacionando-se ao leucograma, observou-se que a contagem de leucócitos totais (Le) decresceu significativamente após a indução anestésica, acentuando-se em decorrência da hipovolemia. De acordo com os dados, pode-se sugerir que essas alterações foram ocasionadas pelas mudanças ocorridas na contagem de Linf, NS e Mon, que diminuíram de maneira semelhante ao descrito para Le, uma vez que, avaliando-se a contagem diferencial das demais populações, estas mantiveram dentro dos limites fisiológicos (CARPENTER, 2004).

Os achados desse experimento envolvendo a contagem diferencial dos Leu podem ser comparados aos de Moriaski et al. (1998), ao determinarem as mudanças no leucograma durante anestesia em humanos, porém, utilizando sevoflurano. Em seu estudo, as contagens de Bas, Eos e Mon não apresentaram alterações, entretanto, ocorreram neutrofilia e linfopenia, resultados esses diferentes do agora encontrado para a contagem de monócitos. Já Delogu et al. (2001a), ao anestesiarem humanos, observaram aumento da apoptose de neutrófilos, ocasionando

neutropenia, devido ao aumento na produção de espécies reativas do oxigênio (ROS).

Provavelmente a diminuição destas populações leucocitárias deveu-se à anestesia com isoflurano, proposição que pode ser embasada em trabalhos científicos, pois se sabe que alguns componentes utilizados na indução e manutenção da anestesia ocasionam desbalanço na função dos radicais livres (DURAK et al., 1999). Durante a anestesia, espécies reativas do oxigênio são liberadas e a apoptose celular se dá, pois esses radicais livres promovem a liberação de mediadores pró-apoptóticos, o que ocasiona linfopenia, principalmente no período pós-cirúrgico (BAUER et al., 1998). Achados que condizem com os resultados desse estudo foram relatados por Delogu et al. (2001b) ao anestesiarem humanos com propofol, fentanil e isoflurano. No experimento, objeto desta discussão, ocorreu diminuição da contagem de linfócitos circulantes, ocasionando leucopenia, possivelmente em decorrência da apoptose ocasionada pelas reações oxidativas causadas pela anestesia (BAUER et al., 1998).

Opióides podem suprimir alguns elementos do sistema imunológico, como leucócitos totais e linfócitos. Doses altas desses fármacos pela via intravenosa causam prolongada supressão na função de células “Natural Killer”, uma das linhagens de linfócitos (YOKOTA et al., 2000). O mecanismo de ação que acarreta a imunossupressão consiste na interação do fármaco com receptores μ nas células do sistema imunológico (BUDD & SHIPTON, 2004) ou via sistema nervoso central, modulando o eixo hipotálamo-hipófise e sistema nervoso simpático (SNS) (MOLINA, 2006). Órgãos linfóides são inervados pelo SNS e, quando ativados pelos opióides, liberam catecolaminas que suprimem linfócitos, células NK e macrófagos (FLORES et al., 1994).

Contradizendo os relatos de que os opióides induzem imunossupressão, a utilização do tramadol neste estudo não resultou em diminuição leucocitária. Sabe-se que este fármaco tem como um dos seus efeitos a inibição da recaptação de noradrenalina pelo enantiômero (-) e o aumento da liberação e inibição da recaptação de serotonina pela ação do enantiômero (+) no receptor de serotonina (GÓRNIK, 2002), proporcionando consequente aumento da concentração desses neurotransmissores no sistema nervoso central (FRIDERICH & BECKER, 1991).

Esses achados são condizentes com os de Sacerdote et al. (1997), que ao utilizarem doses de 10, 20, 40 e 80 mg/kg de tramadol, observaram aumento nas concentrações de interleucina-2, uma citocina capaz de promover linfoproliferação e, portanto, favorecer a imunidade de pacientes, além de obter valores maiores de contagem de Linf.

Da mesma maneira, Sacerdote et al. (1999) também encontraram maiores contagens de Linf após administração aguda de 20 ou 40 mg/kg de tramadol ou 10 e 20 mg/kg de tramadol (+) em humanos e determinaram que essa ação sobre o sistema imune se deve ao efeito serotoninérgico do fármaco. Provavelmente não houve aumento desta variável nesta pesquisa em função da menor dose do opióide utilizada, quando comparada aos experimentos supracitados.

Finalmente, a ausência de alterações significativas no plaquetograma não pode ser cotejada com a literatura, uma vez que inexistem referências adequadas para tal. Entretanto, os achados permitem deduzir que o tramadol não é capaz de determinar redução ou aumento das contagens plaquetárias, o que fala a favor da segurança da técnica anestésica utilizada sobre este parâmetro hematológico. Contudo, observou-se que quanto maior a fração inspirada de oxigênio, maior a contagem desta variável, porém não foram encontrados estudos confirmando tal afirmativa.

Assim, sobre as variáveis hematológicas, a escassez de estudos dificulta a discussão dos resultados, sendo que outros experimentos deverão ser realizados para elucidação de possíveis dúvidas acerca dos valores obtidos.

6. CONCLUSÕES

Com bases nos resultados obtidos com a metodologia proposta, foi possível concluir que:

- A anestesia com isoflurano diminui a contagem global de leucócitos, por redução nas populações de linfócito, neutrófilos segmentados e monócitos, sendo que o tramadol e as FiO_2 não interferem neste efeito;

- O fornecimento de oxigênio a 40%, associado à administração de tramadol é o mais indicado em pacientes hipovolêmicos, pois resulta em valores de PAO_2 , $P(A-a)O_2$, IR, PaO_2/PAO_2 e PaO_2/FiO_2 mais próximos da normalidade;
- O tramadol, na dose de 5 mg/kg e infusão contínua de 0,025 mg/kg/min, promove estabilidade nas variáveis estudadas, podendo ser utilizado com segurança em pacientes hipovolêmicos.

7. REFERÊNCIAS

AHRENS, T.; RUTHERFORD, K. Intrapulmonary shunting. In:___ **Essential of Oxygenation**. London: Jones and Bartlett Publishers International, 1993. cap. 3, p. 20-32.

BARZAGO, M.M. et al. Monitoring of blood gas parameters and acid-base balance of pregnant and non-pregnant rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in routine experimental conditions. **Laboratory Animals**, v. 26, p. 73-79, 1992.

BAUER, M. K. A. et al. Role of reactive oxygen intermediates in activation-induced CD95 (Apo1-Fas) ligand expression. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 273, p. 8048-8055, 1998.

BERNARDI, M. M.; FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. Anestésicos Inalatórios. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 10, p. 93-103.

BLAKE, D.W. et al. Haemodynamic response to simulated haemorrhage in the rabbit: interaction of i.v. anaesthesia and hypoxia. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 75, n. 5, p. 610-615, 1995.

BONETTI, E.; DALLAN, L. A. O. Hemodinâmica básica e avançada. In: FELIX, V. N.; CARVALHO, W. B.; AULER JR, J. O C.; PROENÇA FILHO, J. O. **Terapia intensiva – adulto – pediatria/RN**. São Paulo: Sarvier, 1997. p. 40-45.

BORGES, P.A. **Avaliação de diferentes frações inspiradas de oxigênio em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e rocurônio, mantidos em ventilação controlada a pressão**. 134f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2008.

BORGES, P.A. **Estudo de diferentes frações inspiradas de oxigênio em coelhos induzidos à hipovolemia aguda, anestesiados com propofol e submetidos à ventilação controlada a pressão**. 141f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2011.

BORGES, P. A. et al. Cardiorespiratory variables, bispectral index and recovery of anesthesia in dogs anesthetized with isoflurane, treated or not with tramadol. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, p. 613-619, 2008.

BOZKURT, P. Use of tramadol in children. **Pediatric Anesthesia**, v.15, p.1041-1047, 2005.

BUDD, K.; SHIPTON, E. A. Acute pain the immune system and opioimmunosuppression. **Acute Pain**, v. 6, p. 123-135, 2004.

CAPELLIER, G. et al. Oxygen toxicity and tolerance. **Minerva Anesthesiology**, v. 65, p. 388-392, 1999.

CARMONA, M.J.C.; SLULLITEL, A. Monitorização em anestesiologia. In: YAMASHITA, A.M.; TAKAOKA, F.; AULER JR., J.O.C. **Anestesiologia** - Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo. São Paulo: Sarvier, 2001. p. 137-169.

CARPENTER, J. W. **Exotic Animal Formulary**. 3.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2004. 496 p.

CARVALHO, C. R. R.; SCHIETTINO, G. P. P. Monitoração respiratória básica e avançada. In: FELIX, V.N.; CARVALHO, W.B.; AULER JR, J.O.C.; PROENÇA FILHO, J.O. **Terapia intensiva – adulto – pediatria/RN**. São Paulo: Sarvier, 1997. p. 45-54.

CLARK, J. M.; LAMBERTSEN, C. J. Pulmonary oxygen toxicity: a review. **Pharmacological Reviews**, v.23, n.2, p.37-133, 1971.

CLAYBAUGH, J. R.; SATO, A. K.; VANSKOY, S. C. Effects of FiO₂ on O₂ consumption and cardiovascular and hormonal responses to hemorrhage in the goat. **Military Medicine**, v. 168, n. 9, p. 758-764, 2003.

CONCEIÇÃO, E. V. D. et al. Parâmetros eletrocardiográficos e cardiovasculares em cães anestesiados pelo isofluorano e submetidos à hipovolemia aguda. **Ciência Rural**, v. 35, p. 1352-1356, 2005.

CORTOPASSI, S.R.G. Fluidoterapia na anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. cap.9, p.109-119.

CORTOPASSI, S.R.G. et al. Complicações da anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. cap. 33, p. 347-361.

DELOGU, G. et al. Circulating neutrophils exhibit enhanced apoptosis associated whit mitochondrial dysfunctions after surgery under general anaesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 45, n. 1, p. 87-94, 2001a.

DELOGU, G. et al. Mitochondrial perturbations and oxidant stress in lymphocytes from patients undergoing surgery and general anesthesia. **Archives of Surgery**, Baltimore, v. 136, p. 1190 -1196, 2001b.

DURAK, I. et al. Isoflurane impairs antioxidant defense system in guinea pig kidney. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Toronto, v. 46, p. 979-802, 1999.

DURBIN, C. G.; WALLACE, K. K. Oxygen toxicity in the critically ill patient. **Respiratory Care**, v. 38, p. 739-750, 1993.

DRUMMOND, J. C. MAC for halothane, enflurane, and isoflurane in the New Zealand white rabbit: and a test for the validity of MAC determinations. **Anesthesiology**, v.62, n.3, p.336-338, 1985.

DUGGAN, M.; KAVANAGH, B. P. Pulmonary atelectasis: A Pathogenic Perioperative Entity. **Anesthesiology**, v.102, n.4, p.838-854, 2005.

EGI, A. et al. Systolic arterial pressure variability reflects circulating blood volume alterations in hemorrhagic shock in rabbits. **Shock**, v. 07, p. 1-8, 2007.

ESPADA, E. B.; CARMONA, M. J. C. Monitorização respiratória durante assistência ventilatória In: AULER, J. O. C.; AMARAL, R. V. G. **Assistência ventilatória mecânica**. São Paulo: Atheneu 1995. cap.7 p.103-114.

ÉVORA, P. R. B. et al. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico- uma revisão prática. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 32, p. 451-469 1999.

EVANS, R. G.; HAYNES, J. M.; LUDBROOK, J. Effects of 5-HT-receptor and alpha 2-adrenoceptor ligands on the haemodynamic response to acute central hypovolaemia in conscious rabbits. **British Journal of Pharmacology**, v.109, n.1, p.37-47, 1993.

FERRO, P.C. et al. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de propofol. **Ciência Rural**, v. 35, p. 1103-1108, 2005.

FEUERSTEIN, G.; POWELL, E.; FADEN, A. I. Central effects of mu, delta, and kappa receptor agonists in hemorrhagic shock. **Peptides**, v.6, Suppl.1, p.11-13, 1985.

FLECKNELL, P. A. et al. Laboratory animals. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. cap. 30, p. 765-784.

FLORES, L. R.; HERNADEZ, M. C.; BAYER, B. M. Accute immunosuppressive effects of morphine: lack of involvement of pituitary and adrenal factors. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Bethesda, v. 268, p. 1129-1134, 1994.

FONSECA, E. B. **Comparação da variação da pressão sistólica e de pulso nas ventilações com pressão e volume controlados: estudo experimental em coelhos**. Tese Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

FRIDERICHS, E.; BECKER, R. Correlation of tramadol and M1 serum levels with antinociceptive activity in mice. **Archives of Pharmacology**, n. 343, p. 9, 1991.

FRITHIOF, R. et al. Comparison between the effects on hemodynamic responses of central and peripheral infusions of hypertonic NACL during hemorrhage in conscious and isoflurane-anesthetized sheep. **Shock**, Baltimore, v. 26, n. 1, p. 77-86, 2006.

GOLDFARB, M. A. et al. Tracking respiratory therapy in the trauma patient. **American Journal of Surgery**, v. 129, n. 3, p. 255-258, 1975.

GÓRNIAK, S. L. Hipnoanalgésicos. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.15, p.164.

GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, n. 13, p. 879-923, 2004.

GUYTON, A. C. Fisiologia dos mergulhos submarinos profundos e de outras condições hiperbáricas. In: GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. cap. 44, p. 414-415.

HANIUDA, M. et al. Free radical-mediated vascular injury in lungs preserved at moderate hypothermia. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 60, p. 1376-1381, 1995.

HARCOURT-BROWN, F. Chapter 1 – Biological characteristics of the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculi*). In: Harcourt-Brown, F. **Textbook of rabbit medicine**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2002, p. 1-18.

HARTSFIELD, S. M. Airway management and ventilation. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. cap. 18, p. 495-532.

HASKINS, S.C. Ventilação controlada e ventiladores mecânicos. In: PADDLEFORD, R.R. **Manual de anestesia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001. p. 127-137.

HASKINS, S. C. Interpretation of blood gas measurements. In: KING, L. G. **Textbook of respiratory disease in dogs and cats**. 1. ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.181-192.

HASKINS, S. C. Monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publising, 2007. p. 533-558.

INADA, T. et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. **Anaesthesia**, v. 59, p. 954–959, 2004.

ITO Y. et al. Effects of ventilation strategies on efficacy of exogenous surfactant therapy in a rabbit model lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 157, p. 149-155, 1997.

JEFFERIES, A. R. Pathology. In: Hall, L. W.; Taylor, P. M (Eds). **Anaesthesia of the cat**. London: Baillière Tindall, 1994. cap.4, p. 63-88.

JEFFERSON, P. et al. Ventilación de alta frecuencia por oscilación comparada a la ventilación mecânica convencional asociada a reposición de surfactante en conejos. **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v. 73, p. 92-100, 2002.

JOSÉ, A. et al. Valor preditivo dos gases arteriais e índices de oxigenação no desmame da ventilação mecânica. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 13, n. 2, p. 50-57, 2001.

KIM, S. H. et al. Hypothermia, but not 100% oxygen breathing, prolongs survival time during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats. **The Journal of Trauma**, v. 44, n. 3, p. 485-491, 1998.

LEVISTZKY, M. G. Ventilação alveolar. In: ____ **Fisiologia Pulmonar**. São Paulo: Manole, 2004. cap. 3, p. 55-85.

LO, G.; HERRING, P.; MOLDENHAUER, C. Administration of drugs in a patient controlled analgesic device (PCA) during blood transfusion. **Transfusion**, Baltimore, v. 33, p. 27S, 1993.

LODATO, R. F. Oxygen toxicity. **Critical Care Clinics**, v. 6, p. 749-765, 1990.

LOPES, P. C. F.; NUNES, N. Atelectasia pulmonar em cães durante anestesia geral. **Ciência Rural**, v. 40, p. 246-253, 2010.

LOPES, P. C. F. et al. Efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre a dinâmica respiratória em cães submetidos a infusão contínua de propofol e mantidos em ventilação espontânea. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 44, p. 30-37, 2007.

LOPES, P. C. F.; NUNES, N.; MORO, J.V.; BELMONTE, E. A. Relação entre a porcentagem de oxigênio inspirado e pressão parcial de oxigênio no sangue arterial durante anestesia com isoflurano/tramadol em coelhos induzidos à hipovolemia e submetidos à infusão de cristalóide. **Resúmenes Comunicaciones Científicas y Casos Clínicos en Medicina de Emergencia y Cuidados Intensivos en Animales de Compañía presentados en el 4º Congreso Latinoamericano de Emergencias y Cuidados Intensivos**, v.3, p.270 – 272, 2011.

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

McDONELL, W.; KERR C.L. Respiratory System. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publising, 2007. cap. 5, p. 117-151.

MEIER, J. et al. Hyperoxic Ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. **Anesthesiology**, v. 100, p. 70-76, 2004.

MILDH, L. H.; LEINO, K. A.; KIRVELÄ, O. A. Effects of tramadol and meperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics. **Journal of Clinical Anesthesia**, Stoneham, v. 11, n. 4, p. 310-316, 1999.

MOLINA, P. E. Opioids and opiates: analgesia with cardiovascular haemodynamic and immune implications in critical illness. **Journal of Internal Medicine**, v. 259, p. 138-154, 2006.

MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S. Inhalation anesthetics. In: MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S.; MURRAY, M. J. **Clinical Anesthesiology**. 2. ed. Stamford: Appleton and Lange, 1996. cap. 7, p. 109-127.

MORIASKI, H. et al. Leucocytes distribution during sevoflurane anesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 80, p. 502-503, 1998.

MORO, J. V. **Efeitos cardiovasculares e respiratórios da infusão contínua de naloxona ou tramadol, em coelhos anestesiados com isoflurano e submetidos à hipovolemia aguda**. 2009. 57f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Curso de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.

MUIR, W. W.; MASON, D. Cardiovascular System. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, 1996. cap. 5, p. 62-114.

NAGAOKA, E. et al. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow- despite increased serum catecholamine levels- in anesthetized rats: implications for analgesia in renal insufficiency. **Anesthesia and Analgesia**, Philadelphia, v.94, p.619-625, 2002.

NISHIMORI, C. T. et al. Alterações hemodinâmicas e intracranianas em cães com hemorragia aguda anestesiados com isoflurano. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 58, n. 6, p. 1048-1056, 2006.

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

NUNES, N. et al. Hemodinâmica de diferentes frações inspiradas de oxigênio em cães submetidos à infusão contínua de propofol sob ventilação espontânea. **Ciência Rural**, v. 38, p. 729-735, 2008.

NUNN, J.F.; BERGMAN, N.A.; COLEMAN, A.J. Factors influencing the arterial oxygen tension during anaesthesia with artificial ventilation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 80, p. 860-876, 1998.

O'FLAHERTY, D.; HAHN, C. E. W.; ADAMS, A. P. **Capnography – Principles and Practice Series**. London, England: BMJ, 1994. p. 7-20.

OLIVA, V. N. L. S. Anestesia Inalatória. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. cap. 16, p. 174-183.

OMOIGUI, S. **Manual de drogas usadas em anestesia**. 2. ed. São Paulo: Livraria Santos, 1998. 566 p.

OMONIYI, A. T. et al. A peripheral site of action for the attenuation of baroreflex-mediated bradycardia by intravenous [mu]-opioid agonists. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 35, n. 2, p. 269-274, 2000.

O'NEILL, M. et al. Dependence of pulmonary venous admixture on inspired oxygen fraction and time during regional hypoxia in the rabbit. **British Journal of Anaesthesia**, v. 75, p. 603–609, 1995.

PORTILLA, E. et al. Arterial blood gas changes in New Zealand white rabbits during carbon dioxide-induced pneumoperitoneum. **Laboratory Animal Science**, v. 48, p. 398–400, 1998.

PRYOR, K. O. et al. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. **The Journal of the American Medical Association**, v. 291, n. 1, p. 79-87, 2004.

QUESENBERRY, K.E.; CARPENTER, J.W. **Ferrets, rabbits, and rodents – clinical medicine and surgery**, second edition, USA: Saunders, 2004.

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

REECE, W.O. Respiração nos mamíferos. In: SWENSON, M.J.; REECE, W.O. **Dukes. Fisiologia dos animais domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 13, p. 241-268.

REZENDE, M. L. et al. Monitoramento hemodinâmico invasivo em pequenos animais. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 23, n. 1, p. 93-100, 2002.

ROBERTSON, S. A. Oxigenação e ventilação. In: GREENE, A.S. **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. Porto Alegre: Artmed, 2004. p. 31-48.

SACERDOTE, P. et al. Effects of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in mice. **Pain**, v. 72, p. 325-330, 1997.

SACERDOTE, P. et al. Effects of tramadol and its enantiomers on Concanavalin-A induced-proliferation and NK activity of mouse splenocytes: involvement of serotonin. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 21, p. 727-734, 1999.

SACERDOTE, P. et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, p. 1411-1414, 2000.

SCHADT, J. C.; LUDBROOK, J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 260, p. 305-318, 1991.

SCHAEFER, C. F. et al. Choice of anesthetic alters the circulatory shock pattern as gauged by conscious rat endotoxemia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 31, n. 6, p. 550-556, 1987.

SCHMITT, G. C. et al. Aspectos gerais e diagnóstico clinicolaboratorial da intoxicação por paraquat. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 4, p. 235-243, 2006.

SHIPTON, E. A. Tramadol – Present and future. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 28, p. 363-374, 2000.

SUCKOW, M. A.; DOUGLAS, F. A. The Laboratory Rabbit. Important Biological Features. **Vet Care**. p . 1-8, 1996.

SUZUKI, A.; IWAMOTO, T.; SATO, S. Effects of inspiratory oxygen concentration and ventilation method on a model of hemorrhagic shock in rats. **Experimental Animals**, v. 51, p. 477-483, 2002.

TAKASU A. et al. Effect of increased oxygen breathing in a volume controlled hemorrhagic shock outcome model in rats. **Resuscitation**, v. 45, p. 209–220, 2000.

SWENSON, M. J. Propriedades fisiológicas e constituintes químicos e celulares do sangue. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. DUKES. **Fisiologia dos animais domésticos**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 3, p. 19-43.

TEIXEIRA NETO, F. J. et al. A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 107-116, 2007.

TERZI, R. G. G.; DRAGOSAVAC, D. Monitorização do intercâmbio gasoso pulmonar no paciente submetido à ventilação mecânica. In: Carvalho C.R.R., editor. **Ventilação mecânica**. São Paulo:Atheneu; v. 1 p. 189-213, 2000.

TREACHER, D. F.; LEACH, R. M. Oxygen transport 1 - Basic principles. **British Medical Journal**, v. 317, p. 1302-1306, 1998.

TWEED, W. A.; LEE, T. L. Time-cycled inverse ratio ventilation does not improve gas exchange during anesthesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 38, n. 3, p. 311-317, 1991.

WEST, J. B. Ventilação. Como o ar chega aos alvéolos. In: WEST, J.B. **Fisiologia respiratória**. 6 ed. São Paulo: Manole, 1985, p.11-20.

WILLIAMS, H. J. Tramadol hydrochloride: something new in oral analgesic therapy. **Current Therapeutic Research**, Amsterdam, v.58, n.4, p.215–226, 1997.

WINGFIELD, W. E. Parada Cardiopulmonar e Ressuscitação em Pequenos Animais. In: ____ **Segredos em Medicina Veterinária**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1998. p. 23-36.

WORTHLEY, L. I. G. Shock: a review of pathophysiology and management. Part I. **Critical Care and Resuscitation**, Melbourne, v. 2, p. 55–65, 2000.

YAMAZAKI, T. et al. Protective effects of ONO-5046zNa, a specific neutrophil elastase inhibitor, on postperfusion lung injury. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 68, n. 6, p. 2141-2146, 1999.

YESILKAYA, A. et al. Deformability and oxidant stress in red blood cells under the influence of halothane and isoflurane anesthesia. **General Pharmacology**, v. 31, n. 1, p. 33–36, 1998.

YOKOTA, T.; UEHARA, K.; NOMOTO, Y. Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery. **Canadian Journal of Anaesthesia**, Toronto, v. 47, p. 303 - 308, 2000.

YOUSEF, H. M. et al. The effect of patient-controlled analgesia on coadministered red blood cells. **Transfusion**, Baltimore, v. 46, p. 372-376, 2006.