

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

**ÍNDICE BIESPECTRAL, VARIÁVEIS INTRACRANIANAS E
CARDIOVASCULARES EM CÃES ANESTESIADOS COM
DIFERENTES DOSES DE INFUSÃO DE PROPOFOL,
ASSOCIADAS OU NÃO AO ÓXIDO NITROSO**

Celina Tie Nishimori Duque

Orientador: Prof. Dr. Newton Nunes

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

Jaboticabal – São Paulo – Brasil
Dezembro de 2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	Área da superfície corpórea	Pa _{CO2}	Pressão parcial de dióxido de carbono arterial
BIS	Índice biespectral	PAD	Pressão arterial diastólica
CAM	Concentração alveolar mínima	Pa _{O2}	Pressão parcial de oxigênio arterial
CMCO ₂	Consumo metabólico cerebral de oxigênio	PAM	Pressão arterial média
DC	Débito cardíaco	PAS	Pressão arterial sistólica
ECG	Eletrocardiografia	PIC	Pressão intracraniana
FC	Frequência cardíaca	PPC	Pressão de perfusão cerebral
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral	PR	Intervalo entre as ondas P e R
GABA	Ácido gama-aminobutírico	PVC	Pressão venosa central
GPC	Grupo propofol crescente	QT	Intervalo entre as ondas Q e T
GPCO	Grupo propofol crescente + N ₂ O	RR	Intervalo entre duas ondas R
GPD	Grupo propofol decrescente	RVC	Resistência vascular cerebral
GPDO	Grupo propofol decrescente + N ₂ O	SpO ₂	Saturação de oxihemoglobina
IC	Índice cardíaco	TC	Temperatura corpórea
IS	Índice sistólico	TIC	Temperatura intracraniana
N ₂ O	Óxido nitroso	V _{acm}	Velocidade do fluxo sanguíneo arterial cerebral médio
O ₂	Oxigênio	V _M	Volume minuto
PA	Pressão arterial	VS	Volume sistólico

ÍNDICE BIESPECTRAL, VARIÁVEIS INTRACRANIANAS E CARDIOVASCULARES EM CÃES ANESTESIADOS COM DIFERENTES DOSES DE INFUSÃO DE PROPOFOL, ASSOCIADOS OU NÃO AO ÓXIDO NITROSO

RESUMO – A anestesia total intravenosa tem sido bastante empregada na neuroanestesia em humanos, geralmente para evitar o efeito vasodilatador do óxido nitroso (N_2O) e outros agentes voláteis. Dessa forma, este estudo determinou, em cães, os efeitos da anestesia com infusão contínua de propofol em diferentes doses, associada ou não ao N_2O , sobre variáveis intracranianas, cardiovasculares e índice biespectral (BIS). Foram utilizados 32 cães adultos distribuídos em quatro grupos de oito animais, denominados grupo propofol decrescente + N_2O (GPDO, n=8), grupo propofol decrescente (GPD, n=8), grupo propofol crescente + N_2O (GPCO, n=8) e grupo propofol crescente (GPC, n=8). Os animais foram induzidos à anestesia pela administração intravenosa de propofol (10mg/kg). Após intubação orotraqueal, o GPDO recebeu N_2O a 70% e O_2 a 30%. Em seguida, iniciou-se a infusão contínua de propofol na dose de 0,8mg/kg/min. A dose do anestésico foi reduzida para 0,6mg/kg/min e então para 0,4mg/kg/min, respeitando um intervalo de 50 minutos entre cada uma. O mesmo protocolo foi adotado para o GPD, substituindo-se o fluxo diluente por O_2 a 100%. Para GPCO e GPC, iniciou-se a infusão de propofol na dose de 0,4mg/kg/min. A dose do anestésico foi acrescida para 0,6mg/kg/min e depois para 0,8mg/kg/min, respeitando um intervalo de 50 minutos entre cada uma, sendo que o fluxo diluente no GPCO foi de N_2O a 70% e O_2 a 30%, e o GPC recebeu O_2 a 100%. Os dados foram submetidos à análise de variância de uma via seguida pelo teste de Tukey ($p<0,05$) para detectar diferenças entre os grupos. Para comparação dos momentos ao longo do tempo utilizou-se a análise de variância de uma via para medições repetidas seguida pelo teste de Tukey ($p<0,05$). Houve redução da pressão de perfusão cerebral (PPC), do BIS, da frequência cardíaca (FC), da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), da resistência vascular sistêmica (RVS) e seu índice (IRVS) com a maior dose de infusão em todos os grupos. O débito (DC) e índice cardíacos (IC) aumentaram

com a dose de 0,6mg/kg/min no GPDO e GPD, com maior média aos 40 minutos. O índice sistólico (IS) acompanhou as variações da FC de maneira inversa. Concluiu-se que a administração de propofol tanto em doses crescentes como decrescentes associados ou não ao N₂O promove depressão cardiovascular, redução do BIS e da PPC de maneira dependente da dose, manteve a perfusão tecidual adequada, além de não alterar a pressão e a auto-regulação cerebral. Além disso, verificou-se que não houve efeito cumulativo do propofol.

Palavras-chave: cães, hemodinâmica, infusão contínua, óxido nitroso, pressão intracraniana, propofol.

**BISPECTRAL INDEX, CARDIOVASCULAR AND INTRACRANIAL VARIABLES IN
DOGS ANESTHETIZED WITH PROPOFOL IN DIFFERENTS INFUSION RATES,
ASSOCIATED OR NOT WITH NITROUS OXIDE**

SUMMARY – Total intravenous anesthesia has been used in neuroanesthesia as a method to avoid the cerebral vasodilating effects of nitrous oxide (N₂O) and volatile agents. The aim of this study was to evaluate intracranial and cardiovascular variables, and also bispectral index (BIS) in dogs submitted to continuous infusion rates of propofol combined with nitrous oxide (N₂O). Thirty two adult dogs were assigned into four groups composed by eight animals: group propofol decreasing + N₂O (GPDO, n=8); group propofol decreasing (GPD, n=8); group propofol increasing + N₂O (GPCO, n=8); and group propofol increasing (GPC, n=8). Anesthesia was induced with propofol administered intravenously (10mg/kg). After orotracheal intubation, GPDO received 70% N₂O and 30% O₂. Subsequently, continuous infusion of propofol was begun using a primary dose of 0.8mg/kg/min. The anesthetic dose was decreased to 0.6mg/kg/min, and then to 0.4mg/kg/min, respecting an interval of 50 minutes between them. The GPD was submitted to the same protocol; however, the diluent flow was substituted by 100% O₂. For GPCO and GPC, continuous infusion of propofol was begun using a primary dose of 0.4mg/kg/min. The anesthetic dose was increased to 0.6mg/kg/min, and then to 0.8mg/kg/min, respecting an interval of 50 minutes between them. The GPCO received 70% N₂O and 30% O₂ and GPC 100% O₂. The data were submitted to One way Anova following Tukey test (p<0.05) to detect differences between groups. For comparisons between moments, one way RM Anova followed by Tukey test (p<0.05) was used. Cerebral perfusion pressure (CPP), BIS, heart rate (HR), systolic (SAP) diastolic (DAP), and mean arterial (MAP) pressures, systemic vascular resistance (SVR) and index (ISVR) diminished with the highest infusion rate in all groups. Cardiac output (CO) and index (CI) increased using 0.6mg/kg/min dose of propofol in GPDO and GPD groups, with the highest mean at 40 minutes. Inversely stroke index (SI) accompanied HR variations. We concluded that propofol administration either in increasing or decreasing

rates, associated or not with nitrous oxide, promoted dose-dependent cardiovascular, BIS, and CPP depression. Adequate tissue perfusion were maintained. Moreover, intracranial pressure and cerebral auto regulation did not change. In addition, propofol does not promote cumulative effect.

Key-words: dogs, hemodynamic, continuous infusion, nitrous oxide, intracranial pressure, propofol.

1 – INTRODUÇÃO

A anestesia geral intravenosa está sendo empregada em maior escala na prática clínica devido ao desenvolvimento de novas substâncias com características farmacocinéticas que permitem a administração contínua de maneira programada, em doses precisas e seguras. Algumas vantagens frente a outras técnicas são maior estabilidade hemodinâmica, redução do estresse cirúrgico e, principalmente, ausência de poluição nas salas cirúrgicas. Além disso, há diminuição da morbidade e mortalidade quando este procedimento é utilizado em pacientes de alto risco.

Dentre os anestésicos utilizados, o propofol tem mostrado ser um agente intravenoso efetivo para a manutenção da anestesia geral com controle adequado dos planos anestésicos, recuperação rápida quando comparado a outros anestésicos injetáveis, e pouco efeito cumulativo. Como o fármaco não possui ação analgésica relevante é comum associá-lo a agentes que conferem analgesia, como os opióides ou mesmo gases anestésicos, como o óxido nitroso.

O óxido nitroso é um gás anestésico pouco potente, porém capaz de promover analgesia e sedação. É rapidamente captado pelo sistema nervoso central quando empregado nas concentrações entre 50 a 75% na prática clínica. A associação deste agente a outros anestésicos pode ser utilizada com sucesso em pequenos animais, principalmente nos procedimentos cirúrgicos de longa duração, pois este gás diminui a necessidade do anestésico de maior potência.

Apesar de muito utilizada, há escassez de informações referentes à técnica de infusão contínua de propofol associada ao óxido nitroso sobre a atividade vascular cerebral em cães. Portanto, com este experimento comparou-se o efeito da infusão de doses distintas de propofol, em associação ou não ao óxido nitroso, sobre as pressões intracraniana e de perfusão cerebral, temperatura intracraniana, índice bispectral e parâmetros cardiovasculares, de modo a fornecer informações complementares sobre esta técnica anestésica.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 – Propofol

O propofol, 2,6-diisopropilfenol, foi sintetizado e solubilizado em Cremofor EL, na década de 70, por Glen e colaboradores (DUNDEE & WYANT, 1993), sendo que os primeiros ensaios clínicos com esta formulação ocorreram em 1977. Porém, devido à alta incidência de dor à injeção e a associação da administração desse fármaco a reações anafiláticas, todos os agentes anestésicos contendo Cremofor EL foram retirados do mercado e seu uso foi proibido em seres humanos (BRIGGS et al., 1982; DUKE, 1995). Assim, em 1983, após sua reformulação, a solução a 1 ou 2% contendo óleo de soja, glicerol e emulsão de fosfolípido de ovo purificado, foi liberada para ser utilizada em estudos clínicos em seres humanos (GLEN & HUNTER, 1984; ROBINSON et al., 1995). Em 1993, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou o propofol para a sedação de pacientes adultos submetidos à ventilação mecânica em unidades de terapia intensiva (McKEAGE & PERRY, 2003). Desde então, inúmeros estudos têm sido desenvolvidos com este fármaco usado isoladamente ou em associação.

O propofol é um anestésico geral não-barbitúrico de uso exclusivamente intravenoso (MASSONE, 1999). Por ser altamente lipofílico, atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica (MIRENDA & BROYLES, 1995), resultando em perda da consciência de 20 a 40 segundos após administração intravenosa (DUKE, 1995). Posteriormente a administração em forma de bolus a concentração plasmática declina rapidamente, devido à redistribuição do cérebro e outros tecidos altamente perfundidos para aqueles menos irrigados. Essa taxa de *clearance* plasmático inicial do propofol é similar à do tiopental, mas a recuperação após o uso do propofol é mais rápida, pois a taxa de biotransformação é dez vezes mais rápida que a do tiopental (GLEN, 1980; SHAFER, 1993).

O propofol é biotransformado principalmente no fígado pela glicuronização e sulfoxidação, embora locais extra-hepáticos também possam participar (ZORAN et al., 1993). Como a farmacocinética deste anestésico não se altera em pacientes cirróticos, que sabidamente apresentam redução do fluxo sanguíneo hepático funcional e,

conseqüentemente, diminuição do *clearance* total do organismo, a biotransformação é atribuída a vias extra-hepáticas nesses pacientes, sendo que os pulmões, rins e intestinos são os principais órgãos responsáveis (SERVIN et al., 1988).

Após biotransformação do propofol, há produção de glicuronídeo solúvel em água e sulfatos conjugados que são excretados primariamente na urina (MAGELLA & CHEIBUB, 1990). Menos de 0,3% é excretado pela urina na sua forma inalterada e a maior parte desse fármaco (88%) é excretada como conjugado inativo pela urina (SIMONS et al., 1988). A eliminação total deste agente anestésico pode levar horas ou até mesmo dias, embora isso não interfira com a recuperação clínica (WHITE, 2001).

Quando o propofol é utilizado em associação à medicação pré-anestésica, o período de recuperação aumenta. Entretanto, mesmo quando usado em infusão contínua por 30 a 60 minutos, a recuperação é comparativamente menor do que com qualquer outro anestésico de uso intravenoso (ROBINSON et al., 1995).

Em gatos, o período de recuperação pode ser mais prolongado, principalmente após infusão contínua, pelo fato desta espécie apresentar deficiência na conjugação de compostos fenólicos (FANTONI et al., 2002a).

MORGAN & LEGGE (1989) observaram que o propofol não causa efeito cumulativo e não exibe potencial analgésico residual, quando utilizado como agente de indução ou como anestésico único, em cães e gatos submetidos a procedimentos cirúrgicos de curta duração.

A maioria dos anestésicos injetáveis altera a neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). O GABA é um neurotransmissor inibitório que ativa os receptores pós-sinápticos, aumentando a condução de cloro, hiperpolarizando os neurônios, aumentando o limiar. O propofol induz depressão do SNC por modulação da neurotransmissão gabaérgica (PAIN et al., 2002; THURMON et al., 1996), ou seja, ocorre aumento na afinidade do receptor GABA_A ao GABA. Em concentrações hipnóticas os agentes anestésicos aumentam em cerca de 50% a condução de cloro induzida pelo GABA. Os canais de cloreto pós-sinápticos, em especial o receptor GABA_A, parecem ser o alvo principal da maioria dos anestésicos gerais (BOVILL, 2001; KENNEDY & LONGNECKER, 1996).

Em estudos de protocolos alternativos para terapia anticonvulsivante, PITT-MILLER et al. (1994) relataram que o propofol demonstrou ser eficiente nos casos de convulsões resistentes às terapias convencionais. O mesmo resultado foi observado por STEFFEN & GRASMUECK (2000), os quais demonstraram que este fármaco também pode ser empregado como “anticonvulsivante” em cães com diferentes desordens intracranianas, podendo ser utilizado como terapia alternativa ou em associação aos barbitúricos.

Em cães a indução da anestesia com propofol é obtida com doses de 6-10 mg/kg, contudo, ela deve ser reduzida para 2-4 mg/kg em animais pré-medicados (GOODCHILD & SERRAO, 1989; THURMON et al., 1996). Este fármaco também pode ser utilizado na forma de infusão contínua ou em bolus intermitentes (DENEUCHE & DESBOIS, 1999a). GOODCHILD & SERRAO (1989) estudaram diferentes doses de infusão (0,33 / 0,66 / 1,33 / 2,66 mg/kg/min). Já HALL & CHAMBERS (1987) empregaram três doses de infusão (0,3 / 0,35 / 0,4 mg/kg/min) e observaram que somente a mais elevada produziu anestesia cirúrgica em cães pré-medicados com acepromazina. Por outro lado, FERRO et al. (2005) verificaram que a aplicação de doses de 0,2 / 0,4 e 0,8 mg/kg/min não permitiram a realização de procedimentos cirúrgicos em cães.

PIRES et al. (2000) avaliaram os efeitos da infusão de 0,4 mg/kg/min de propofol associada a acepromazina e ao fentanil e verificaram que esta técnica é segura e eficaz para a anestesia venosa em caninos, uma vez que não houve alterações na frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) e saturação de oxihemoglobina (SpO₂). Em estudo comparativo entre infusão contínua (0,4 mg/kg/min) e doses fracionadas (3 mg/kg) de propofol, em felinos pré-tratados com acepromazina, ANTUNES (1999) observou que a infusão contínua promoveu anestesia mais estável, mas com maior consumo do fármaco.

A depressão respiratória e a apnéia são os principais efeitos adversos associados ao propofol (QUANDT et al., 1998). Pode ocorrer também diminuição do volume minuto (V_M), aumento da pressão parcial de dióxido de carbono arterial (Pa_{CO2}) e diminuição da pressão parcial de oxigênio arterial (Pa_{O2}), sendo a incidência destes

efeitos dependente da dose (FANTONI et al., 2002a). Apesar disso, características farmacológicas como o rápido pico anestésico, a rapidez de distribuição, o tipo de biotransformação e o curto período de ação, fazem dele um produto amplamente utilizado em procedimentos anestésicos (DENEUCHE & DESBOIS, 1999b).

O propofol promove depressão dependente da dose sobre a FC e o índice cardíaco (IC), além de diminuir o fluxo sanguíneo coronariano e o consumo de oxigênio (O_2) pelo miocárdio (NAKAIGAWA et al., 1995). O decréscimo do DC e da pressão arterial (PA) resulta da redução da pré-carga cardíaca, provavelmente causada pela diminuição do tônus simpático e pela vasodilatação ocasionada por ação direta deste fármaco (GOODCHILD & SERRAO, 1989).

FERRO et al. (2005) utilizaram diferentes doses de infusão de propofol em cães (0,2 / 0,4 / 0,8 mg/kg/min) e verificaram que somente com a mais alta houve redução da PA sem, entretanto, apresentar alteração na FC nem na eletrocardiografia. Devido à hipotensão associada ao propofol, cuidados especiais devem ser tomados com a administração do fármaco em recém-nascidos e pacientes que apresentam hipovolemia (McKEAGE & PERRY, 2003), hipotensão ou, ainda, instabilidade hemodinâmica (GIRARD et al., 2004).

2.2 – Óxido Nitroso

O óxido nitroso (N_2O), monóxido de dinitrogênio, foi preparado inicialmente por Priestly em 1772 (WYLIE & CHURCHILL-DAVISON, 1974), mas foi o químico e fisiologista inglês Humphrey Davy, em 1800, após realizar vários estudos em animais e em si próprio, quem afirmou que ele teria propriedades analgésicas e poderia ser empregado em procedimentos cirúrgicos menores (AGUIAR, 2002).

O N_2O produz inicialmente sinais de excitação e, posteriormente, de sedação e inconsciência. Assim, entre os anos de 1830 e 1840, os estudantes de Medicina promoviam reuniões, nas quais inalavam o gás pelos “agradáveis” efeitos excitatórios que este produzia. Por este motivo, o óxido nitroso foi, durante muitos anos, conhecido como “gás hilariante”. Em dezembro de 1844, Horace Wells, um jovem dentista, notou que o N_2O possuía propriedades analgésicas e, após experimentá-lo em vários

pacientes, solicitou ao Massachusetts General Hospital, até então a instituição médica mais importante do país, a oportunidade de expor publicamente sua descoberta. Assim, em janeiro de 1845, Wells extraiu um dente de um estudante. Todavia, ele retirou o equipamento de inalação muito precocemente e o paciente apresentou sinais de excitação, entendidos por muitos como sinais de dor (AGUIAR, 2002; FANTONI et al., 2002b). Após seu aparente fracasso, o gás caiu em desuso. Contudo, foi reintroduzido na prática odontológica e cirúrgica americana em 1863, por Gardner Q. Colton. Em 1868 a administração deste gás anestésico, juntamente com O₂, foi descrita por Edmond Andrews, um cirurgião de Chicago, e logo em seguida os dois gases estavam à disposição em cilindros de aço, aumentando sua praticidade (THOMAS, 1975). Atualmente, o óxido nitroso é amplamente utilizado na medicina humana e veterinária.

O N₂O é um gás incolor, não irritante, com odor adocicado, não inflamável nem explosivo (MASSONE, 1999; WYLIE & CHURCHILL-DAVISON, 1974). A concentração alveolar mínima (CAM) é de aproximadamente 188% em cães (STEFFEY, 1996), porém há considerável variabilidade entre os indivíduos (MARSHALL & LONGNECKER, 1996).

Este gás é um agente anestésico fraco, que não permite planos profundos, sendo, porém, considerado um bom sedativo. É potente o suficiente para promover analgesia equivalente à dose de 10-15mg de morfina, sem o risco de depressão respiratória (STENQVIST et al., 2001). Alguns pacientes perdem a consciência quando inalam N₂O a 30% em O₂, mas na grande maioria isso ocorre com concentrações próximas a 80% (MARSHALL & LONGNECKER, 1996).

Embora a administração pura de N₂O produza indução rápida (cerca de 60 segundos), este gás não pode ser utilizado isoladamente, pois pode promover hipoxia cerebral. É recomendado associar pelo menos uma concentração de 30% de O₂ ao utilizá-lo para fins anestésicos (STEFFEY, 1996; WYLIE & CHURCHILL-DAVISON, 1974).

O N₂O apresenta coeficiente de solubilidade sangue/gás de 0,47 e é rapidamente absorvido nos alvéolos (OLIVA, 2002). Entretanto, como anestésico coadjuvante, o N₂O aumenta a captação dos halogenados pelo “efeito do segundo gás”.

Quando uma alta concentração de N_2O é administrada concomitantemente com um agente inalatório, a concentração alveolar do halogenado aumenta mais rapidamente do que quando este é administrado sem o N_2O . Em consequência, a tensão arterial do halogenado se incrementa com maior rapidez na presença do N_2O . Sendo assim, um gás que é absorvido com rapidez, aumenta a taxa de captação de um segundo gás anestésico (KENNEDY & LONGNECKER, 1996; STEFFEY, 1996). Por meio desse efeito do segundo gás, o N_2O reduz a necessidade dos anestésicos mais potentes, diminuindo os efeitos cardiodepressores desses anestésicos inalatórios (FANTONI et al., 2002b).

Apesar da baixa solubilidade o N_2O é cerca de 35 vezes mais solúvel que o nitrogênio no sangue, por isso pode se difundir para espaços gasosos fisiológicos, como estômago e intestino, ou mesmo para coleções gasosas decorrentes de enfermidades, como pneumotórax. Este fenômeno ocorre de maneira mais rápida que o deslocamento do nitrogênio do ar para a corrente circulatória, aumentando o volume contido nessas cavidades e podendo causar sérias complicações (OLIVA, 2002). Em eqüinos e nos herbívoros em geral, não se recomenda a utilização deste agente, pois além do risco de promover hipoxemia grave, há relatos da ocorrência de cólica no período pós-operatório (FANTONI et al., 2002b).

Devido a sua rápida difusão para os alvéolos, quando eliminado de forma brusca pode causar redução da concentração alveolar do O_2 ocasionando hipoxia (OLIVA, 2002), com risco de lesões cerebrais irreversíveis. Para evitar este efeito, normalmente interrompe-se a administração do N_2O dez minutos antes do término da anestesia, instituindo-se a ventilação do paciente com O_2 a 100% (FANTONI et al., 2002b).

O óxido nitroso é rápida e predominantemente eliminado em sua forma original no gás expirado, sendo que uma pequena quantidade é difundida através da pele (MARSHALL & LONGNECKER, 1996). A biotransformação é limitada a menos de 0,01% pela flora intestinal (MORGAN & MIKHAIL, 1996).

O N_2O oxida de forma irreversível o átomo cobalto da vitamina B_{12} . Dessa maneira, dois processos relacionados a esta vitamina, e dependentes das enzimas metionina sintetase e timidilato sintetase, são alterados (FANTONI et al., 2002b). A

metionina sintetase converte a homocisteína em metionina, a qual é necessária para a manutenção da bainha de mielina, e a timidilato sintetase é importante para a formação do DNA (McNEELY et al., 2000). A inibição destas enzimas pode levar à supressão da atividade da medula óssea e disfunções neurológicas (HADZIC et al., 1995). FOSCHI et al. (2001) constataram, ainda, que a anestesia com este agente aumenta as concentrações plasmáticas da homocisteína total, provavelmente como consequência do efeito inibitório do gás anestésico na cobalamina.

O N₂O causa depressão da função respiratória de maneira dependente da dose, possivelmente devido à diminuição da contratilidade diafragmática provocada por mudanças na distribuição e regulação do impulso nervoso nos músculos respiratórios (WARNER et al., 1998). Portanto, seu uso deve ser evitado em pacientes com doenças respiratória ou neurológica pré-existentes (FAROUX et al., 2002).

Existem relatos da existência de pouca ou nenhuma depressão da resposta ao dióxido de carbono quanto ao uso de N₂O a 50%. Contudo, quando este gás é adicionado a outros agentes anestésicos a depressão é acentuada (HORNBEIN et al., 1969). A resposta à hipoxia também é reduzida quando o N₂O é administrado isoladamente (YACOUB et al., 1976).

Este gás anestésico tem efeito depressor direto e dependente da dose sobre o miocárdio, que pode ser compensado de forma direta pela ativação simpática (HOHNER & REIZ, 1994). Como resultado, a ativação do sistema nervoso simpático e a liberação de catecolaminas resultam em elevação discreta da PA e do DC (MORGAN & MIKHAIL, 1996) e, em alguns casos, pode contribuir com aumento na incidência de arritmias cardíacas (STEFFEY, 1996). O N₂O deprime a sensibilidade dos barorreceptores, portanto a FC sofre pouca alteração na vigência de hipo ou hipertensão (FANTONI et al., 2002b).

KARSLI et al. (2003) avaliaram o efeito do N₂O (70%) associado ao desflurano (1 CAM) em crianças e observaram que esta associação promove estabilidade da FC e da PA. Por outro lado, NUNES et al. (2005) verificaram, em cães, que concentrações altas do desflurano (1,6 CAM) associada ao N₂O (70%) promoveram aumento da FC e redução discreta da PA.

Estudos realizados por INADA et al. (1999) demonstraram que o uso de N₂O durante anestesia com propofol promove significativa estabilidade hemodinâmica. Além disso, ACCIOLY et al. (1991) relataram que essa mesma associação mostrou ser adequada para procedimentos ambulatoriais, devido à boa estabilidade cardiocirculatória.

O N₂O reduz o fluxo sanguíneo renal pelo aumento da resistência vascular nesta região (MORGAN & MIKHAIL, 1996) com mínimos efeitos sobre o fluxo sanguíneo hepático e o trato gastrointestinal (FANTONI et al., 2002b; STEFFEY, 1996).

Embora haja evidências de que o N₂O interfere na produção de células sanguíneas brancas e vermelhas, o risco de toxicidade hematopoiética em pacientes expostos a este gás é praticamente nulo (STEFFEY, 1996). Existem relatos de que este gás pode provocar efeitos teratogênicos, o que contra-indica seu uso em gestantes. Além disso, altera a resposta imunológica pela modificação da quimiotaxia e da motilidade dos polimorfonucleares (MORGAN & MIKHAIL, 1996).

2.3 – Pressão intracraniana (PIC)

O cérebro comporta três constituintes, dentre eles, o parênquima cerebral, o fluxo sanguíneo cerebral e o volume sanguíneo. A pressão intracraniana depende do equilíbrio entre eles, que normalmente permanecem constantes deixando a PIC entre 5 e 15 mmHg em seres humanos (BOSS, 1998). Se o volume de um dos componentes intracranianos aumenta, deve haver redução correspondente em outro, de igual grau, para evitar aumento na PIC (MOKRI, 2001). A habilidade da PIC em permanecer constante por meio desse mecanismo é denominada auto-regulação, também conhecida como a “doutrina de Monroe-Kellie” (MAYER & CHONG, 2000; MOKRI, 2001). Quando a auto-regulação está adequada, o organismo é capaz de compensar por aumento no volume de sangue, fluxo sanguíneo cerebral ou parênquima cerebral sem aumento significativo na PIC. Porém, quando o limite máximo desse mecanismo é alcançado, um pequeno aumento no conteúdo intracraniano pode ser suficiente para aumentar significativamente a PIC a níveis perigosos (MOKRI, 2001).

A auto-regulação é afetada por certos bioprodutos do metabolismo celular,

dentre os quais, o ácido láctico, o ácido pirúvico e o dióxido de carbono (CO₂) (ARBOUR, 1999). Além disso, esse mecanismo pode ser interrompido quando a PAM está abaixo de 50 ou acima de 150 mmHg, quando há dano cerebral traumático ou sangramento intracraniano e, ainda, quando a PIC permanece acima de 35 mmHg por mais de 20 minutos (WONG, 2000). Dentre os aspectos citados acima, o CO₂ é considerado o vasodilatador mais potente no sistema arterial cerebral. A hipercapnia causa aumento no fluxo sanguíneo cerebral como mecanismo de proteção, na tentativa de remoção do excesso de CO₂, e de otimização do suprimento adequado de O₂ no cérebro (ARBOUR, 1999).

Os valores normais de PIC em cães acordados foram relatados por BROSANAN et al. (2002), sendo de 0 a 25 mmHg, quando aferidos por transdutor subdural, e de 10 a 11 mmHg, com cateter subdural. BAGLEY (1996) analisou cães com diversas injúrias cerebrais e observou valores de PIC de 30 a 40 mmHg. Porém, mesmo após essa alteração severa, os animais se restabeleceram sem apresentar seqüelas. Já OBRIST et al. (1984) relataram que em seres humanos, a PIC acima de 15 ou 20 mmHg já pode ser considerada anormal. Estudo realizado por LEITE (2003) demonstrou que em cães saudáveis anestesiados com infusão contínua de propofol a PIC variou de 14 a 18 mmHg. Já REZENDE (2004) observou valores de PIC entre 16 e 17 mmHg em cães anestesiados com sevoflurano e entre 18 e 20mmHg com desflurano.

O propofol está associado com vasoconstrição cerebral (WHITE, 2001), redução do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) (UPTON et al., 2000), do consumo metabólico cerebral de oxigênio (CMCO₂) (RAVUSSIN et al., 1988) e da pressão intracraniana (BAZIN, 1997; McKEAGE & PERRY, 2003). A diminuição da PIC é acompanhada de aumento da resistência vascular cerebral (RVC), o que contribui na manutenção da pressão de perfusão cerebral (PPC) (MAGELLA & CHEIBUB, 1990). Além disso, este agente anestésico está associado com conservação da auto-regulação cerebral, mesmo em doses elevadas (MATTA et al., 1995) ou quando a elevação na concentração de dióxido de carbono não pode ser prevenida (McCULLOCH et al., 2000).

Em estudo recente com pacientes sem alterações neurológicas importantes,

demonstrou-se que há correlação entre o FSC e $CMCO_2$ e que ambos são reduzidos pelo propofol, sem que se suprima a demanda de O_2 . Isto sugere que este fármaco mantém a circulação e o metabolismo cerebral, e que as alterações metabólicas ocorrem paralela e independentemente (LUDBROOK et al., 2002; OSHIMA et al., 2002).

Em pacientes humanos com traumatismo craniano o propofol manteve a PPC média dentro da faixa de normalidade (>60 mmHg), além de reduzir ou manter a PIC média (VEZZANI et al., 1991). No entanto, STEINER et al. (2003) sugeriram que após lesão cerebral os efeitos deste fármaco sobre a atividade vascular desta região tornam-se diferentes daqueles observados em pacientes hígidos. Portanto, doses altas do anestésico devem ser administradas com cautela naqueles indivíduos que apresentam algum dano cerebral, uma vez que eles se tornam mais vulneráveis a injúrias secundárias.

WATTS et al. (1998) observaram que o propofol e a hiperventilação diminuem as pressões intracranianas elevadas, e que ambos apresentam efeito aditivo quando utilizados seqüencialmente no tratamento da hipertensão intracraniana em coelhos.

RAVUSSIN et al. (1988) estudaram os efeitos do propofol em pacientes submetidos à craniotomia e observaram que este fármaco diminui a PIC, mantém a PPC e a recuperação anestésica é rápida e completa após sua administração. Isso demonstra que o propofol é um anestésico intravenoso adequado para indução e manutenção de anestesia geral em neurocirurgias ou ainda, como agente sedativo para adultos em unidades de terapia intensiva (WARNER, 2000).

Estudos experimentais realizados em seres humanos e animais demonstraram que o N_2O causa aumento no FSC (PELLIGRINO et al., 1984), no metabolismo cerebral e na PIC (REINSTRUP & MESSETER, 1994), reduz a auto-regulação cerebral (IACOPINO et al., 2003) e não altera o volume sangüíneo cerebral (REINSTRUP et al., 2001).

ARCHER et al. (1987) relataram que em animais normocapneicos a administração de 50% de N_2O foi associada a aumento de 11% no volume sangüíneo

cerebral médio. Em animais hipocapneicos não houve alteração significativa nesse parâmetro, quando o gás foi empregado na mesma concentração.

FITZPATRICK e GILBOE (1982) isolaram o cérebro canino para analisar os efeitos do N_2O neste órgão. Verificaram que quando administrado em concentração de 70%, é um potente vasodilatador cerebral apresentando efeito insignificante na taxa metabólica cerebral de oxigênio. Quando utilizado isoladamente, este gás promove aumento na velocidade do fluxo sanguíneo arterial cerebral médio (V_{acm}) e diminuição na capacidade de auto-regulação. Os efeitos do N_2O na vasculatura cerebral estão associados com aumento na taxa metabólica (HARRISON et al., 2002), devido a seu efeito direto na atividade mitocondrial cerebral (LEON & BISSONNETTE, 1991; MATTA & LAM, 1995).

Estudos recentes com pacientes pediátricos demonstraram que o N_2O causa aumento significativo na V_{acm} quando associado à anestesia com propofol (WILSON-SMITH et al., 2002) ou com sevoflurano (FAIRGRIEVE et al., 2000). Nesse mesmo trabalho, pôde-se observar que após a retirada do N_2O houve redução do FSC. Em contrapartida, KARSLI et al. (2003) verificaram que em crianças anestesiadas com 1 CAM de desflurano a adição de N_2O não promoveu aumento na V_{acm} , na PAM ou na FC. Estes resultados podem ser atribuídos ao efeito vasodilatador cerebral mais potente do desflurano, quando comparado ao do N_2O .

Sabe-se que o N_2O e o propofol exibem efeitos antagônicos na circulação cerebral, vasodilatação e vasoconstrição, respectivamente. ENG et al. (1992) e INABA et al. (2003) investigaram a interação entre estes dois agentes anestésicos e observaram que o efeito promovido pelo propofol é mais potente que o do N_2O , portanto, somente a vasoconstrição cerebral se manifestaria, resultando em redução do FSC.

Porém, os relatos dos efeitos do N_2O na PIC são contraditórios. Em cães, SAIDMAN & EGER (1965) não observaram alteração na PIC após administração de 70 a 75% do gás anestésico. Por outro lado, MOSS & McDOWALL (1979) e SAKABE et al. (1978) notaram que 50% de N_2O elevou a PIC em pacientes com danos cerebrais graves.

PHIRMAN & SHAPIRO (1977) também relataram aumento da PIC em um paciente comatoso, provavelmente devido à vasodilatação cerebral e elevação do volume sangüíneo cerebral causado pelo N₂O. Ademais, esses autores verificaram que a administração prévia de diazepam e tiopental poderia bloquear esse efeito sobre a PIC, pois esses fármacos reduzem o FSC e aumentam a resistência cerebrovascular e, assim, promoveriam um efeito sinérgico oposto à ação do N₂O na hemodinâmica intracraniana.

2. 4 – Índice biespectral (BIS)

O BIS é uma variável derivada da análise biespectral do eletroencefalograma (EEG) que é correlacionada com o grau de hipnose em pacientes durante a anestesia geral (GAN et al., 1997; RAMPIL, 1998). É um dado empírico expresso numericamente, sem unidade, de zero a 100, sendo que 100 representa o paciente acordado, 70 sedação profunda, 60 anestesia geral, 40 hipnose profunda e zero significa eletroencefalograma (EEG) isométrico (BARD, 2001; JOHANSEN & SEBEL, 2000).

O índice biespectral é capaz de prever tanto a perda como a recuperação da consciência e existem relatos de que este aparelho seja mais confiável na avaliação dos níveis de sedação e hipnose durante cirurgia, quando comparado a outros que caracterizam o EEG (FLAISHON et al., 1997; LIU et al., 1997). É também utilizado clinicamente para orientar a administração de fármacos (SONG et al., 1997) e para quantificar os efeitos farmacocinético e farmacodinâmico de anestésicos em estudos laboratoriais (BILLARD et al., 1997). Vale ressaltar que o uso clínico do BIS demonstra a ação do fármaco no sistema nervoso central (SNC) e não a sua concentração (ROSOW & MANBERG 1998).

Segundo GUERRERO (2003) os valores de BIS que correspondem a um plano de anestesia cirúrgica adequado, em cães anestesiados com sevoflurano, estariam na faixa de 55 a 65. Já FERRO (2003) observou em cães submetidos à infusão contínua de propofol BIS de 82 na dose de 0,4 mg/kg/min e de 83 para 0,8 mg/kg/min e concluíram que essas doses não foram suficientes para permitir procedimentos cirúrgicos.

GEORGAKIS et al. (2000) verificaram que a administração de infusão contínua de propofol de acordo com o BIS resultou em maior consumo do fármaco, apesar do monitoramento promover melhor acurácia no controle da profundidade anestésica. Por outro lado, GAN et al. (1997) relataram que além da segurança e da eficácia da monitoração com o BIS como medida farmacodinâmica das respostas de pacientes anestesiados com propofol-alfentanil-óxido nitroso, outros benefícios seriam a diminuição na quantidade de propofol usada, recuperação mais rápida quando comparada com a prática clínica normal e ainda, poderia resultar em redução potencial dos custos.

MARTÍN-CANCHO et al. (2004) relataram que além da variabilidade entre indivíduos, cada agente anestésico altera o eletroencefalograma de diferente maneira, tornando difícil o estabelecimento de uma precisa correlação entre alterações no EEG e a profundidade anestésica. Nesse sentido, IBRAHIM et al. (2001) verificaram que o BIS realmente é influenciado pela escolha do agente anestésico sendo que este identifica o nível de sedação com propofol de forma mais precisa quando comparado ao sevoflurano e midazolam. MI et al. (1999) relataram BIS de 66 para propofol e 75 para propofol associado ao fentanil. Já KEARSE et al. (1998) observaram BIS de 65 em pacientes anestesiados com propofol, mas 76 naqueles submetidos à administração de propofol e N₂O.

O N₂O reduz os valores de BIS de maneira dependente da dose (SCHRAAG et al., 1998) e pode ser reflexo tanto do aumento direto na profundidade anestésica quanto da melhoria da analgesia, que pode afetar secundariamente o componente hipnótico da anestesia (HANS et al., 2001).

Contudo, existem relatos de que na ausência de estímulo doloroso o BIS não é afetado pelo N₂O. Em pacientes adultos saudáveis, o uso de 10 a 50% de N₂O não promoveu efeito sedativo maior e não afetou os valores de BIS (RAMPIL et al., 1998). Do mesmo modo, BARR et al. (1999) observaram, em seres humanos, que a administração de 70% de N₂O resultou em perda de consciência sem qualquer alteração no BIS. COSTE et al. (2000) relataram que, em humanos, o BIS não é alterado pela adição de N₂O durante anestesia geral com propofol e remifentanil.

HEATH et al. (1996) verificaram que o N₂O pode ser utilizado para reduzir os custos da anestesia total intravenosa com propofol e alfentanil, sem causar qualquer aumento na morbidade pós-operatória, em pacientes submetidos a cirurgias ginecológicas de rotina. De forma semelhante, TANG et al. (1999) observaram que a associação de 65% de N₂O com propofol pode ser uma alternativa para redução do custo da anestesia, quando comparado ao do procedimento com propofol isoladamente.

Todavia, no estudo de KATOH et al. (1998), o BIS apresentou correlação quase que linear com concentrações crescentes de sevoflurano, ou seja, os valores de BIS diminuíam à medida que se aumentava a concentração do anestésico. Entretanto, em concentrações maiores de 1,4V% de sevoflurano, o BIS já não diminuiu com o aumento da concentração (BARR et al., 1999). Sendo assim, estudos complementares sobre a interação do N₂O e os vários anestésicos utilizados na prática clínica com o BIS devem ser realizados.

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – Animais

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem-Estar animal (CEBEA) da FCAV/Unesp-Jaboticabal, processo nº 001586.

Foram utilizados 32 cães adultos, machos ou fêmeas, evitando animais em cio ou gestantes, sem raça definida, pesando $8,8 \pm 2,2$ kg, que, após exame clínico, hemograma completo e eletrocardiografia foram considerados sadios. Os animais foram mantidos em canis individuais pertencentes ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da FCAV/Unesp, Câmpus de Jaboticabal, SP, e foram alimentados com ração comercial e água à vontade.

Os cães foram distribuídos em quatro grupos de oito, denominados grupo propofol decrescente + N₂O (GPDO), grupo propofol decrescente (GPD), grupo propofol crescente + N₂O (GPCO) e grupo propofol crescente (GPC).

3.2 – Protocolo Experimental

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

Em todos os animais a indução anestésica foi realizada pela administração intravenosa de propofol¹, na dose total de 10 mg/kg. Em seguida, foram intubados com sonda de Magill que foi conectada ao circuito anestésico com reinalação parcial de gases². Ato contínuo procedeu-se a ventilação controlada ciclada a pressão (15 cmH₂O), com relação inspiração/expiração 1:2 e amplitude e frequência respiratória suficientes para permitir leitura de capnometria constante em 35 mmHg, aferida em monitor multiparamétrico³. Os cães foram mantidos em decúbito lateral direito, sobre colchão térmico ativo⁴ durante todo período experimental.

¹ Provive 1%, Zeus Lifesciences Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

² Ohmeda, mod. Excel 210SE, Datex Ohmeda, Madison, EUA. (Processo FAPESP 97/10668-4)

³ Dixtal, mod. DX-2010LCD, módulo analisador de gases, Manaus, AM, Brasil. (Processo FAPESP 02/04625-0)

⁴ Gaymar – mod. TP-500, Londres, Inglaterra (Processo FAPESP 98/03153-0)

Os animais do GPDO receberam 70% de N₂O e 30% de O₂, em fluxo total de 30 ml/kg/min. A leitura da concentração da mistura gasosa foi obtida pelo uso de monitor multiparamétrico⁴, cujo sensor foi adaptado na extremidade da sonda orotraqueal.

Imediatamente após, iniciou-se a administração contínua de propofol por via intravenosa, por meio de bomba de infusão⁵, na dose de 0,8 mg/kg/min. Após 50 minutos, esta foi reduzida para 0,6 mg/kg/min e, depois de mais 50 minutos, para 0,4 mg/kg/min. O mesmo protocolo experimental foi adotado para o GPD, substituindo-se apenas o fluxo diluente por 100% de O₂. Para os animais do GPCO e GPC, iniciou-se a infusão contínua de propofol na dose de 0,4 mg/kg/min. Após 50 minutos, a infusão foi aumentada para 0,6 mg/kg/min e, decorridos mais 50 minutos, para 0,8 mg/kg/min, sendo que o fluxo diluente no GPCO foi de 70% de N₂O e 30% de O₂, enquanto os animais do GPC receberam O₂ a 100%.

3.3 – Preparo dos animais

Uma vez atingido o segundo plano do terceiro estágio anestésico de Guedel, foi implantado cirurgicamente um cateter de fibra óptica⁶ na superfície do córtex cerebral direito, usando-se “kit”⁷ de acesso, segundo técnica descrita por BAGLEY et al. (1995) e REZENDE (2004). O local para colocação do cateter foi o ponto de interseção entre duas linhas imaginárias: uma que se estende da linha média dorsal até a porção dorsal do arco do zigomático, e outra que vai do canto lateral do olho esquerdo até a parte caudal do músculo temporal. Ato contínuo, fez-se uma incisão transversal na pele e no músculo temporal, no ponto previamente descrito. Com o auxílio de um afastador de Farabeuf, o crânio foi exposto e procedeu-se à perfuração com a furadeira manual e a broca de 2,71 mm de diâmetro que acompanham o kit. Em seguida, a dura-máter foi perfurada com o auxílio de uma agulha nº 20 do kit e o suporte para fixação do cateter foi rosqueado no crânio até que ficasse bem ajustado. Um estilete rombo foi introduzido, antes da colocação do cateter, para desobstruir sua passagem. O cateter foi zerado à

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

⁶ Cateter intraparenquimal, Mod.110-4BT, Integra Neurocare Camino Labs, San Diego, CA, EUA. (Processo FAPESP 00/01084-3)

⁷ Kit de acesso cranial Mod.5H-ITH-2, Integra Neurocare Camino Labs, San Diego, CA, EUA (Processo FAPESP 00/01084-3)

pressão atmosférica e inserido até que a ponta ultrapassasse cinco milímetros da extremidade distal do suporte, sendo então fixada com o auxílio de uma trava e coberta pela capa protetora.

Concomitantemente, a face interna da coxa esquerda foi tricotomizada e preparada para intervenção asséptica. Em seguida, realizou-se incisão na pele, extensa o suficiente para a exposição da artéria e veia femorais, que foram identificadas após dissecação roma do tecido subcutâneo. Feito isto, cada estrutura foi isolada com um fio de algodão. Interrompeu-se o fluxo sangüíneo na artéria e após perfurá-la com uma agulha hipodérmica nº 40X12, uma sonda uretral⁸ foi introduzida e conectada, por uma torneira de três vias, ao canal de pressão arterial invasiva do monitor multiparamétrico. Da mesma forma, suspendeu-se o fluxo sangüíneo da veia femoral, que foi perfurada com um cateter intravenoso periférico 14G para facilitar a inserção do cateter de Swan-Ganz⁹, cuja extremidade foi posicionada na artéria pulmonar pela observação das ondas de pressão, conforme técnica descrita por Swan-Ganz e citada por SISSON (1992).

Para aferir o índice biespectral (BIS) foi realizada a tricotomia da área da cabeça, compreendida entre as regiões frontal e zigomática. Em seguida, procedeu-se à limpeza com éter e à desinfecção com álcool, para obter melhor qualidade do sinal. Posteriormente, os eletrodos do BIS¹⁰ foram posicionados, sendo o primário na linha média, num ponto localizado a um terço da distância entre uma linha imaginária que liga os processos zigomáticos esquerdo e direito e a parte palpável mais distal da crista sagital. O eletrodo terciário foi colocado em posição rostral ao trago da orelha direita e o eletrodo secundário sobre o osso temporal, na distância média compreendida entre os eletrodos anteriores, conforme descrito por GUERRERO (2003).

Após o término das avaliações, a administração do N₂O foi interrompida, instituindo-se a ventilação dos animais com oxigênio a 100%. Durante esse período, o cateter de pressão intracraniana foi retirado, o suporte foi desrosqueado e realizou-se a sutura do músculo temporal, a aproximação do tecido subcutâneo e por último, a sutura

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

⁹ Cateter Swan-Ganz Pediátrico, mod.132-5F, 4 vias, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, EUA.

¹⁰ BIS Sensor, Aspect Medical Systems, Inc., Natick, MA, EUA. (Processo FAPESP 02/10793-3)

da pele. De forma semelhante, a sonda uretral e o cateter de Swan-Ganz foram retirados da artéria e veia femorais, respectivamente, que foram então submetidos à ligadura. Em seguida, realizou-se a aproximação do tecido subcutâneo e sutura da pele.

Os animais receberam terapia medicamentosa com benzilpenicilina benzatina na dose de 40.000 UI/kg pela via intramuscular em intervalos de 48/48 horas durante seis dias e flunixin meglumine na dose de 1,1 mg/kg por via oral, uma vez ao dia durante três dias consecutivos. Após sete dias, os animais foram oferecidos para adoção.

3.4 – Intervalos de Avaliação

As mensurações das variáveis foram realizadas decorridos 30, 40 e 50 minutos após a implantação do cateter de pressão intracraniana, respectivamente T30-4, T40-4 e T50-4 (para GPCO e GPC) e T30-8, T40-8 e T50-8 (para GPDO e GPD). Imediatamente depois da última leitura, a dose de infusão foi alterada e novas mensurações foram realizadas aos 30, 40 e 50 minutos após essa mudança, respectivamente T30-6, T40-6 e T50-6 (para todos os grupos). Outra alteração da dose de infusão foi feita após T50-6 e as demais aferições foram aos 30, 40 e 50 minutos após a última mudança, respectivamente T30-4, T40-4 e T50-4 (para GPDO e GPD) e T30-8, T40-8 e T50-8 (para GPCO e GPC), conforme descrito na figura A.

3.5 – Parâmetros Avaliados

3.5.1 – Dinâmica do fluxo cerebral

3.5.1.1 – Pressão Intracraniana (PIC)

A PIC foi determinada, em mmHg, pela leitura direta em monitor de pressão intracraniana¹¹, pelo cateter de fibra óptica implantado. Cada mensuração foi realizada em triplicata, empregando-se a média aritmética para determinação da PIC em cada

¹¹ Integra, mod. MPM-1, Integra Neurocare Camino Labs, San Diego, CA, EUA (Processo FAPESP 00/01084-3)

momento. Após a última mensuração, o sensor foi retirado e em seguida a administração do agente anestésico foi cessada.

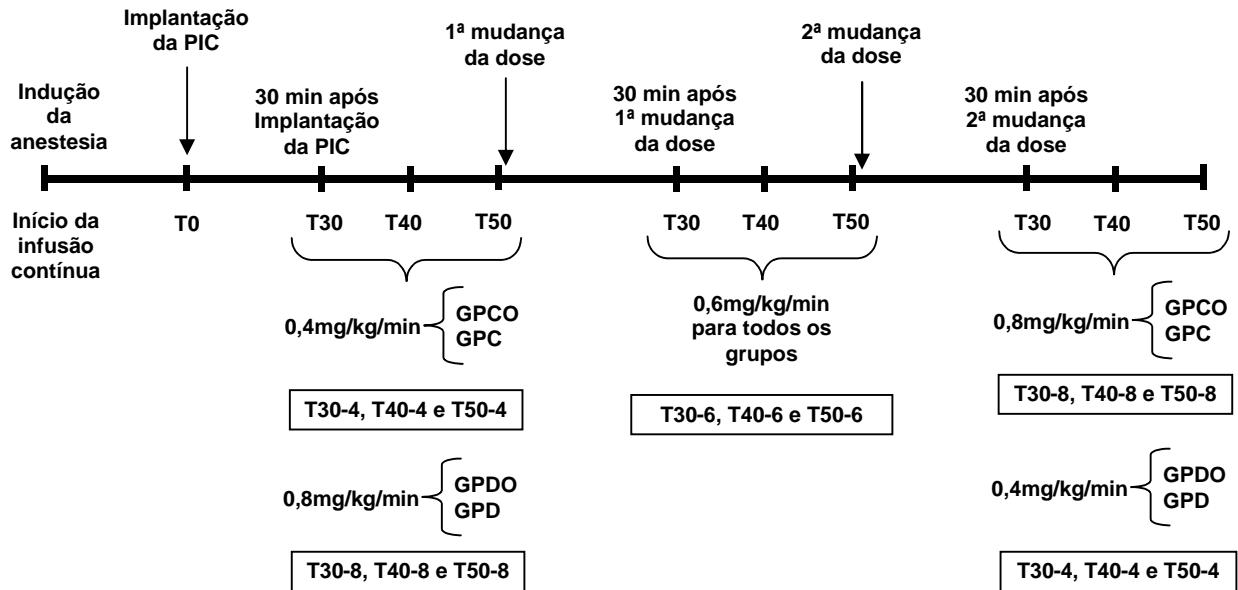


Figura A – Intervalos de avaliação da dinâmica do fluxo cerebral, dos parâmetros hemodinâmicos, índice biespectral e eletrocardiografia em cães anestesiados com infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4, a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

3.5.1.2 – Pressão de Perfusão Cerebral (PPC)

A PPC foi estabelecida, em mmHg, por relação matemática, segundo a fórmula:

$$PPC = PAM - PIC$$

Na qual:

PPC = Pressão de Perfusão Cerebral

PAM = Pressão Arterial Média

PIC = Pressão Intracraniana

3.5.1.3 – Temperatura Intracraniana (TIC)

Foi mensurada diretamente, em °C, pelo mesmo equipamento e seguindo-se o estabelecido para a PIC.

3.5.2 – Índice Biespectral (BIS)

Os valores do BIS foram mensurados por meio dos eletrodos específicos⁹, posicionados conforme descrito anteriormente e conectados ao monitor de BIS¹².

3.5.3 – Avaliação Cardiovascular

3.5.3.1 – Frequência Cardíaca (FC)

A FC (batimentos/minuto) foi obtida calculando-se o intervalo de tempo entre dois intervalos R-R consecutivos no traçado eletrocardiográfico, registrado por equipamento computadorizado¹³ ajustado para leitura na derivação II.

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

A determinação destes parâmetros foi realizada por leitura direta, em mmHg, em monitor multiparamétrico¹⁴, cujo transdutor foi posicionado no mesmo nível da base do coração e conectado ao cateter previamente posicionado no lúmen da artéria femoral.

3.5.3.3 – Pressão Venosa Central (PVC)

A PVC foi obtida, em mmHg, mediante leitura direta em monitor multiparamétrico¹⁵ cujo sensor foi adaptado ao cateter de Swan-Ganz, na entrada destinada à injeção da solução resfriada de cloreto de sódio a 0,9%, visto que sua outra extremidade encontrava-se posicionada na veia cava caudal. O monitor foi desacoplado

¹² A-2000XP Bispectral Index Monitor, Aspect Medical Systems, Inc., Natick, MA, EUA. (Processo FAPESP 02/04625-0)

¹³ Módulo para aquisição de ECG para computador TEB – mod. ECGPC software versão 1.10, Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo, SP, Brasil. (Processo FAPESP 96/1151-5)

¹⁴ Dixtal, mod. DX-2010LCD, módulo de PA invasiva, Manaus, AM, Brasil (Processo FAPESP 02/04625-0)

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

apenas nos momentos em que foi necessária a administração do líquido para permitir a mensuração do débito cardíaco.

3.5.3.4 – Débito Cardíaco (DC)

A mensuração deste parâmetro foi realizado utilizando dispositivo microprocessado¹⁵ para medida direta, por meio da técnica de termodiluição. O termistor do cateter de Swan-Ganz foi posicionado na artéria pulmonar. No momento da colheita desconectou-se o monitor utilizado para mensuração da PVC e administraram-se 3ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% resfriada (0-5°C). Cada mensuração foi realizada em triplicata empregando-se a média aritmética para determinação do DC em cada momento. Considerou-se a unidade de medida em L/min.

3.5.3.5 – Índice Cardíaco (IC)

Foi calculado por relação matemática, dividindo-se o valor do DC em (L/min) pela área da superfície corpórea (ASC) em m², a qual foi estimada em função do peso dos animais, segundo OGILVIE (1996).

$$IC = DC/ASC \quad \text{cuja} \quad ASC = \text{Peso}^{0,6667}/10$$

3.5.3.6 – Volume Sistólico (VS) e Índice Sistólico (IS)

Os parâmetros foram calculados pelas fórmulas descritas por MUIR & MASON, (1996):

$$VS = DC/FC \quad \text{e} \quad IS = VS/ASC \quad \text{ou} \quad IS = IC/FC$$

nas quais:

DC= Débito cardíaco (ml/min)

FC= Frequência cardíaca (batimentos/min)

VS= Volume sistólico (ml/batimento)

IC = Índice cardíaco (L/min*m²)

ASC= Área da superfície corpórea (m²)

IS= Índice sistólico (ml/batimento*m²)

3.5.3.7 – Resistência Vascular Sistêmica (RVS) e Índice da Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)

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

$$RVS = (PAM / DC) * 79,9 \quad \text{e} \quad IRVS = RVS * ASC \quad \text{ou} \quad IRVS = (PAM / IC) * 79,9$$

Onde: 79,9 = Fator de correção (mmHg*min/L para dina*seg/cm⁵)

RVS = Resistência vascular sistêmica (dina*seg/cm⁵)

PAM = Pressão arterial média (mmHg)

DC = Débito cardíaco (L/min)

IC = Índice cardíaco (L/min*m²)

IRVS = Índice da resistência vascular sistêmica (dina*seg/cm⁵*m²)

ASC = Área da superfície corpórea (m²)

3.5.3.8 – Eletrocardiografia (ECG)

Foi obtida por eletrocardiograma em derivação DII, pelo emprego de eletrocardiógrafo computadorizado¹³. Foram observados os valores referentes à duração (Pms) e amplitude da onda P (PmV), em milisegundos (ms) e milivolts (mV) respectivamente, intervalos entre as ondas P e R (PR) em milisegundos, duração do complexo QRS (QRS) em milisegundos, amplitude da onda R (RmV) em milivolts, duração do intervalo entre as ondas Q e T (QT) e entre duas ondas R (RR) em milisegundos. O registro de eventuais figuras eletrocardiográficas anormais foi realizado continuamente ao longo de todo o experimento.

3.5.4 – Saturação de Oxihemoglobina (SpO_2)

O parâmetro foi investigado, em porcentagem, por leitura direta em oxicapnógrafo do monitor multiparamétrico¹⁶, sendo o emissor/sensor posicionado na língua.

3.5.5 – Temperatura Corpórea (TC)

As mensurações foram efetuadas empregando-se monitor multiparamétrico¹⁶ cujo sensor foi introduzido no esôfago e posicionado próximo à base cardíaca, registrado em graus Celsius.

3.6 – Análise Estatística

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística pelo programa de computador Jandel SigmaStat for Windows¹⁷. Para detectar diferenças das médias entre os grupos, foi utilizada a análise de variância (Anova) de uma via, seguida pelo teste de Tukey.

Para comparação dos momentos ao longo do tempo, em cada grupo, foi empregada a análise de variância (Anova) de uma via para medições repetidas, seguida pelo teste de Tukey. Foram comparados os três momentos de uma mesma taxa de infusão (T30-4, T40-4 e T50-4; T30-6, T40-6 e T50-6; T30-8, T40-8 e T50-8), seguida da análise do mesmo tempo nas diferentes taxas de infusão (T30-4, T30-6 e T30-8; T40-4, T40-6 e T40-8; T50-4, T50-6 e T50-8). As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

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

¹⁷ SigmaStat for Windows, versão 3.0.1. Systat Software Inc., Richmond, CA, EUA.

4. RESULTADOS

4.1. Pressão Intracraniana

A PIC não demonstrou diferença significativa entre os momentos dentro de cada grupo nem entre grupos, exceto no GPC no qual T40-4, T50-4 e T30-8 foram menores que T30-4, conforme demonstrado na tabela 1 e figura 1.

4.2. Pressão de Perfusão Cerebral

No GPDO observou-se aumento gradativo da PPC à medida que as doses de infusão foram reduzidas. Assim, em T30-4 e T30-6 os valores foram maiores que em T30-8, e em T30-4 foi maior que em T30-6. Aos 40 minutos, em T40-4 foi maior que em T40-8. Resultado semelhante foi observado aos 50 minutos, em que a PPC em T50-4 e T50-6 foram maiores que em T50-8.

No GPD verificou-se comportamento similar, ou seja, em T30-8 foi menor que em T30-4. Aos 40 minutos, a PPC foi menor em T40-8 quando comparada com T40-4. Aos 50 minutos o valor em T50-4 foi maior que em T50-6 e T50-8.

O GPCO demonstrou que todos os tempos na dose de infusão de 0,8 mg/kg/min foram menores quando comparados às demais. Já no GPC, verificou-se que a PPC em T40-8 foi menor que em T40-4. Aos 50 minutos, a média em T50-8 foi menor que em T50-6 e T50-4 (Tab. 2 e Fig. 2).

Tabela 1 – Valores médios e desvios padrão [] da pressão intracraniana (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min) associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min) associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo Dose	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
GPDO	20 [8]	18 [6]	18 [6]	18 [8]	18 [8]	17 [7]	17 [6]	17 [7]	17 [7]
GPD	17 [7]	17 [7]	16 [7]	16 [7]	16 [6]	16 [7]	15 [5]	15 [5]	15 [5]
GPCO	17 [9]	17 [8]	17 [7]	17 [6]	17 [5]	16 [4]	15 [3]	15 [4]	15 [3]
GPC	21 ^{Aa} [7]	18 ^B [5]	17 ^B [5]	18 ^{ab} [6]	18 [6]	17 [7]	16 ^b [7]	16 [7]	16 [6]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

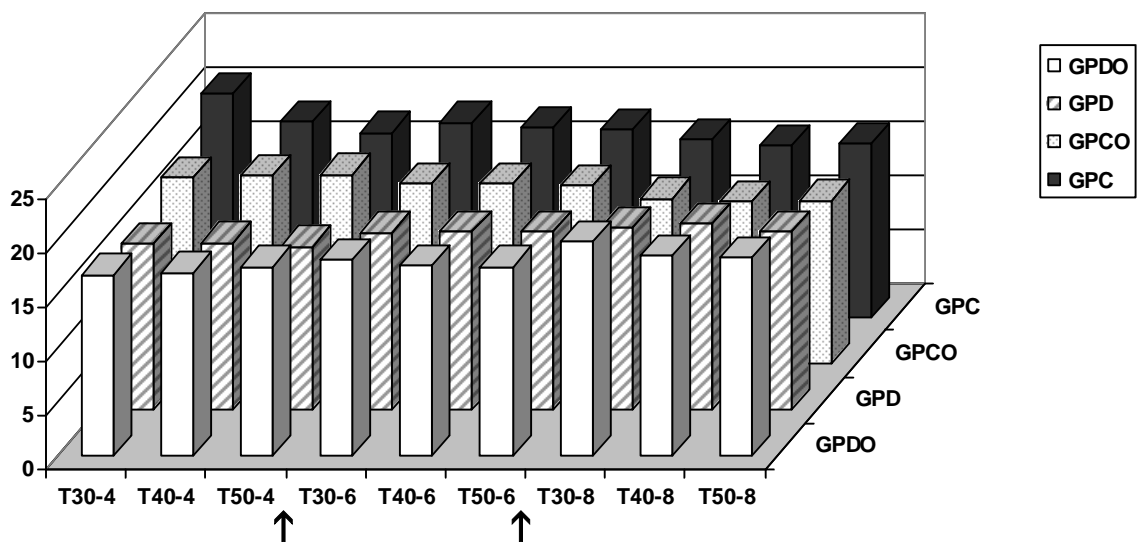


Figura 1 – Valores médios da pressão intracraniana (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 2 – Valores médios e desvios padrão [] da pressão de perfusão cerebral (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	80 ^a [14]	82 ^d [19]	73 ^f [27]	101 ^b [14]	104 ^{de} [15]	104 ^g [17]	113 ^c [19]	112 ^e [21]	109 ^g [22]
GPD	66 ^a [27]	62 ^c [21]	62 ^e [21]	75 ^a [26]	78 ^{cd} [23]	79 ^e [24]	96 ^b [22]	96 ^d [24]	97 ^f [22]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	94 ^a [15]	92 ^c [15]	93 ^e [16]	86 ^a [24]	91 ^c [18]	87 ^e [22]	71 ^b [25]	69 ^d [26]	65 ^f [24]
GPC	91 [25]	93 ^a [23]	94 ^c [20]	87 [16]	85 ^{ab} [17]	87 ^c [16]	71 [29]	69 ^b [27]	64 ^d [26]

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

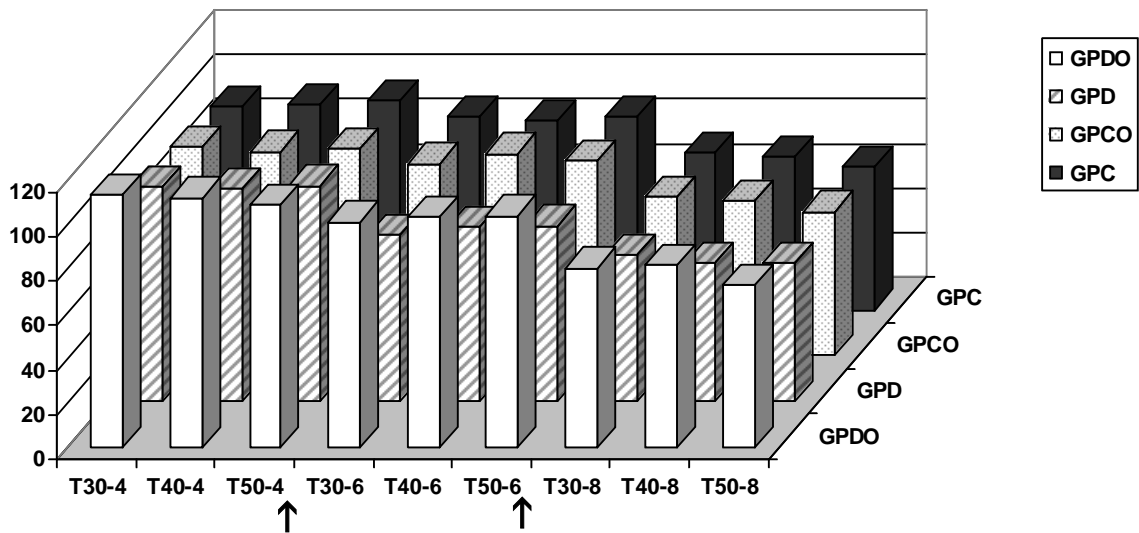


Figura 2 – Valores médios da pressão de perfusão cerebral (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

4.3. Temperatura Intracraniana

A TIC foi menor em T50-6 quando comparada com T30-6 no GPDO e GPC. Ainda no GPDO, observou-se que houve redução da TIC em T50-8 quando comparado com os valores obtidos em T30-8 (Tab. 3 e Fig. 3).

4.4. Índice Biespectral

O GPDO apresentou valores menores de BIS com a dose maior, sendo que em T30-8 foi menor que em T30-4 e T30-6. Aos 40 e 50 minutos essa diferença foi observada em T40-8 quando o BIS foi menor que em T40-4 e em T50-8 no qual foi menor que em T50-4 e T40-8. Já no GPD e GPC, em todos os tempos de 0,8 mg/kg/min esse parâmetro foi menor quando comparado aos tempos avaliados na dose de infusão de 0,4 mg/kg/min, ou seja, $T30-8 < T30-4$, $T40-8 < T40-4$ e $T50-8 < T50-4$.

No GPCO o BIS foi maior em T40-4 e T50-4 quando comparado ao T30-4. Além disso, em T30-8 foi menor que em T30-6 e T30-4. Já aos 50 minutos, observou-se que em T50-8 o BIS foi menor que em T50-6, T50-4 e T40-8 (Tab. 4 e Fig. 4).

4.5. Frequência Cardíaca

Houve elevação da FC à medida que a dose de infusão foi reduzida, sendo que no GPDO em T30-8 foi menor que em T30-6. Esse mesmo comportamento foi observado quando se analisaram os valores obtidos aos 40 minutos, no qual a FC foi maior em T40-4 e T40-6 quando comparada a T40-8. Aos 50 minutos, esse aumento foi somente significativo entre T50-8 e T50-6.

No GPD a FC foi menor aos 40 e 50 minutos de 0,4 mg/kg/min quando comparados com os valores aos 30 minutos. Já no GPCO a FC em T50-4 foi maior que em T30-4 na dose de 0,4 mg/kg/min (Tab. 5 e Fig. 5).

Tabela 3 – Valores médios e desvios padrão [] da temperatura intracraniana (°C), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	38,3 ^A [1,0]	38,3 ^{AB} [1,0]	38,2 ^B [1,0]	38,2 ^C [1,0]	38,2 ^{CD} [0,9]	38,1 ^D [0,9]	38,2 [0,8]	38,2 [0,8]	38,2 [0,7]
GPD	37,7 [0,4]	37,7 [0,4]	37,6 [0,4]	37,7 [0,5]	37,7 [0,5]	37,6 [0,5]	37,8 [0,6]	37,8 [0,6]	37,8 [0,7]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	38,1 [0,9]	38,1 [0,8]	38,0 [0,8]	38,2 [0,9]	38,2 [0,9]	38,1 [0,9]	38,2 [1,0]	38,2 [1,0]	38,2 [1,0]
GPC	38,3 [0,8]	38,3 [0,8]	38,3 [0,9]	38,4 ^A [1,0]	38,3 ^{AB} [1,0]	38,3 ^B [1,0]	38,3 [1,2]	38,2 [1,2]	38,2 [1,3]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

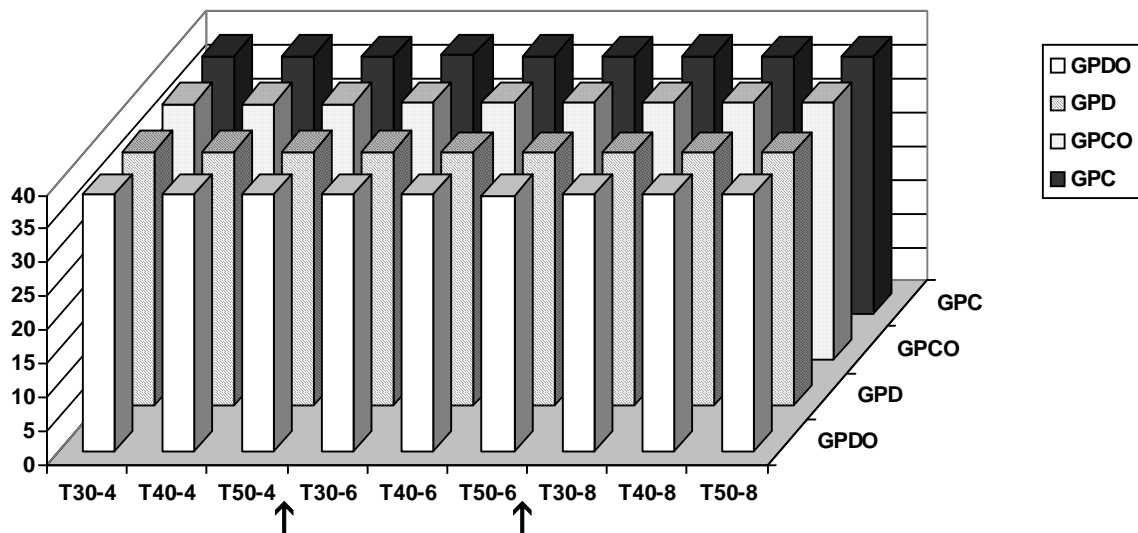


Figura 3 – Valores médios da temperatura intracraniana (°C), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 4 – Valores médios e desvios padrão [] do índice biespectral, em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo Dose	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
GPDO	42 ^{ABa} [21]	52 ^{Ac} [22]	38 ^{Be} [21]	66 ^b [10]	69 ^{cd} [12]	68 ^{ef} [11]	74 ^b [9]	77 ^d [12]	77 ^f [10]
GPD	46 ^a [18]	52 ^c [15]	51 ^e [17]	60 ^{ab} [15]	63 ^{cd} [12]	63 ^{ef} [15]	71 ^b [11]	72 ^d [8]	68 ^f [14]
Grupo Dose	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
GPCO	68 ^{Aa} [21]	71 ^B [21]	71 ^{Bc} [20]	64 ^a [20]	64 [26]	67 ^c [21]	49 ^{CDb} [19]	54 ^C [20]	42 ^{Dd} [20]
GPC	73 ^a [9]	73 ^c [11]	74 ^e [11]	74 ^a [7]	72 ^{cd} [13]	69 ^e [16]	48 ^b [29]	53 ^d [24]	50 ^f [17]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

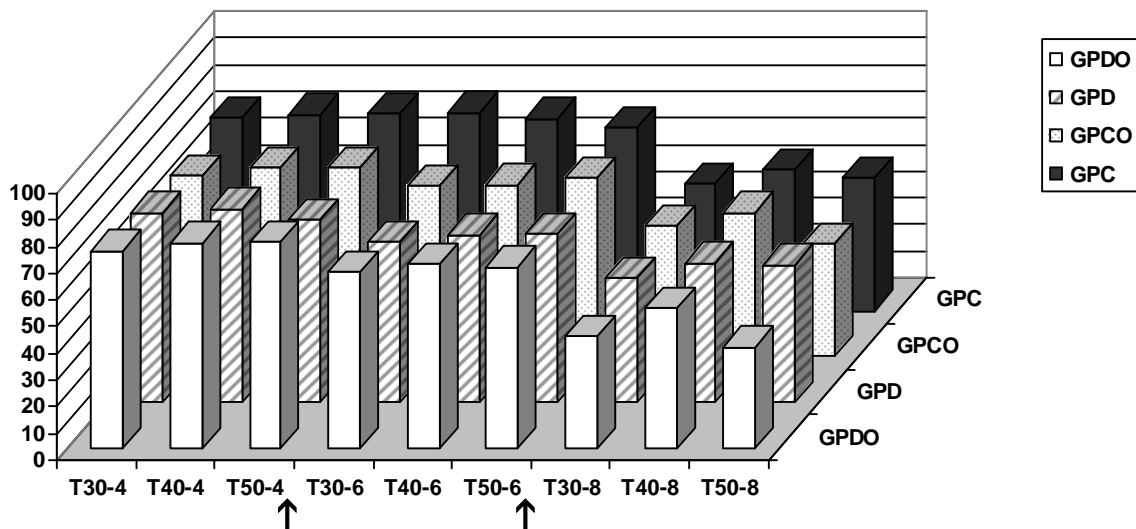


Figura 4 – Valores médios do índice biespectral, em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 5 – Valores médios e desvios padrão [] da frequência cardíaca (batimentos/min), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	113 ^a [24]	110 ^c [29]	112 ^e [27]	130 ^b [38]	133 ^d [36]	128 ^f [36]	126 ^{ab} [36]	128 ^d [31]	126 ^{ef} [34]
GPD	96 [16]	97 [13]	99 [12]	108 [18]	109 [23]	114 [26]	112 ^A [25]	102 ^B [24]	102 ^B [24]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	97 ^A [24]	101 ^{AB} [24]	106 ^B [22]	109 [28]	115 [22]	117 [20]	117 [25]	115 [24]	119 [27]
GPC	124 [32]	119 [30]	114 [25]	126 [39]	129 [32]	128 [32]	116 [15]	114 [15]	115 [18]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

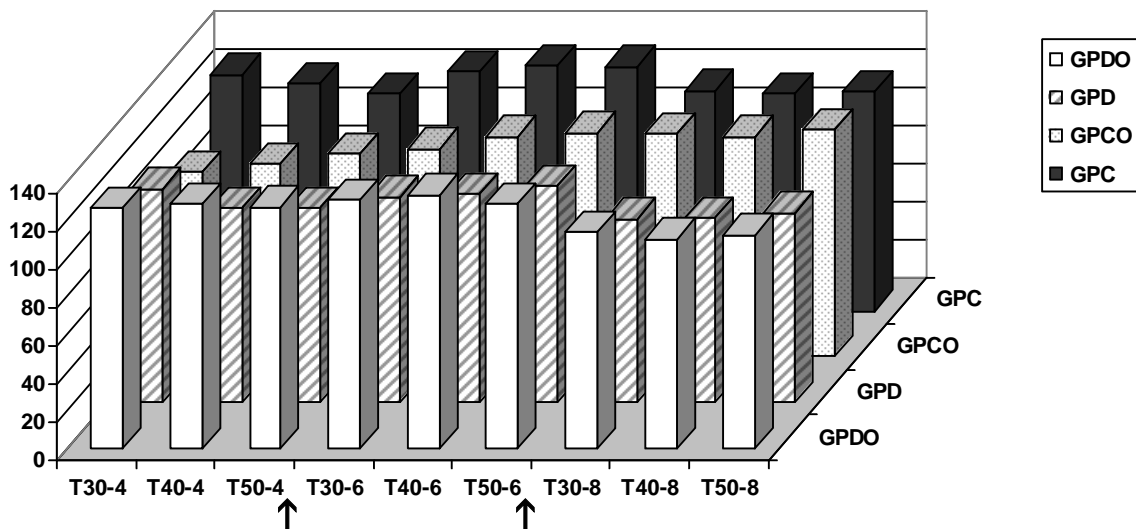


Figura 5 – Valores médios da frequência cardíaca (batimentos/min), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

4.6. Pressão Arterial Sistólica

No GPDO observou-se aumento gradativo da PAS à medida que as doses foram reduzidas, sendo que em todos os tempos que se administrou 0,8 mg/kg/min de propofol, a PAS foi menor que com as demais doses. Além disso, houve redução dos valores ao final do período experimental, quando a média em T50-4 foi menor que em T40-4. No GPD a PAS também foi aumentando gradativamente com a redução da dose de infusão, sendo que em todos os tempos com a infusão de 0,8 mg/kg/min os valores foram menores que com 0,4 mg/kg/min. Além disso, em T50-8 a PAS foi menor que em T50-6. Aos 30 minutos, observou-se que em T30-4 a média foi maior que em T30-6. No grupo que recebeu 0,6 mg/kg/min houve aumento gradativo da PAS com o decorrer do tempo, sendo que em T40-6 e T50-6 os valores foram maiores que em T30-6.

No GPCO e GPC a PAS foi diminuindo à medida que a dose foi aumentando, sendo que em todos os tempos com a infusão de 0,8 mg/kg/min os valores foram menores quando comparados com as demais infusões.

Na avaliação entre grupos verificou-se que GPD apresentou PAS menor que GPDO em T30-6 (Tab. 6 e Fig. 6).

4.7. Pressão Arterial Diastólica

No GPDO a PAD foi aumentando gradativamente à medida que as doses de infusão foram reduzidas, sendo que em T30-8 e T30-6 a PAD foi menor que em T30-4, em T40-8 e T40-6 as médias foram menores que em T40-4 e em T50-8 a PAD foi menor que em T50-4 e em T50-6.

O mesmo ocorreu com o GPD sendo que em todos os tempos com as doses de 0,6 e 0,8 mg/kg/min a PAD foi menor que com 0,4 mg/kg/min. Ainda nesse grupo, em T30-6 e em T50-6 a PAD foi menor que nos respectivos tempos com a infusão de 0,4 mg/kg/min.

No GPCO a PAD foi maior em T30-4 quando comparado com T30-8, e aos 40 e 50 minutos, as médias obtidas com as infusões de 0,4 mg/kg/min e 0,6 mg/kg/min foram maiores que com a dose mais elevada. Além disso, com a administração de 0,8 mg/kg/min de propofol, a PAD em T50-8 foi menor que em T30-8.

No GPC a PAD foi maior em todos os tempos com a infusão de 0,4 mg/kg/min quando comparada com os valores obtidos com 0,8 mg/kg/min (Tab. 7 e Fig. 7).

4.8. Pressão Arterial Média

No GPDO a PAM foi aumentando gradativamente à medida que as doses foram reduzidas, sendo que nas infusões de 0,4 e 0,6 mg/kg/min as médias foram significativamente maiores que a dose inicial mais elevada em todos os tempos. O mesmo ocorreu com GPD, sendo que em T30-8 e em T30-6 foi menor que em T30-4. Aos 40 minutos verificou-se que em T40-8 a PAM foi menor que em T40-4. Já aos 50 minutos observou-se que em T50-8 foi menor que em T50-6 e T50-4. Além disso, essa variável foi menor em T50-6 quando comparada com T50-4.

No GPCO a PAM foi diminuindo com o aumento das infusões e todos os tempos com a dose de 0,8 mg/kg/min foram menores que os respectivos tempos nas demais doses de infusões. Ademais, a PAM em T50-8 foi ainda menor que em T30-8.

O GPC comportou-se de maneira semelhante ao GPCO, sendo que em T30-8 a PAM foi menor que em T30-4. Aos 40 minutos, em T40-8 foi menor que em T40-6 e T40-4. Aos 50 minutos esse parâmetro foi menor em T50-8 quando comparado com T50-4 e T50-6.

Entre grupos aquele que recebeu propofol com dose de infusão decrescente resultou em PAM menor que no GPDO em T40-6 (Tab. 8 e Fig. 8).

Tabela 6 – Valores médios e desvios padrão [] da pressão arterial sistólica (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	134 ^a [19]	134 ^c [23]	123 ^e [31]	159 ^b ★ [18]	161 ^d [21]	162 ^f [24]	171 ^{ABb} [22]	171 ^{Ad} [26]	165 ^{Bf} [28]
GPD	111 ^a [32]	108 ^c [27]	106 ^e [26]	122 ^{Aa} ★ [35]	129 ^{Bcd} [32]	131 ^{Bf} [34]	150 ^b [29]	149 ^d [30]	148 ^f [29]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	152 ^a [12]	149 ^c [15]	151 ^e [17]	144 ^a [26]	151 ^c [22]	146 ^e [26]	121 ^b [32]	115 ^d [30]	115 ^f [35]
GPC	148 ^a [28]	148 ^c [25]	149 ^e [21]	142 ^a [17]	138 ^{cd} [18]	140 ^e [19]	115 ^b [32]	114 ^d [34]	108 ^f [34]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

★ Símbolos iguais e áreas com hachuras indicam diferença entre os respectivos grupos (teste de Tukey p<0,05).

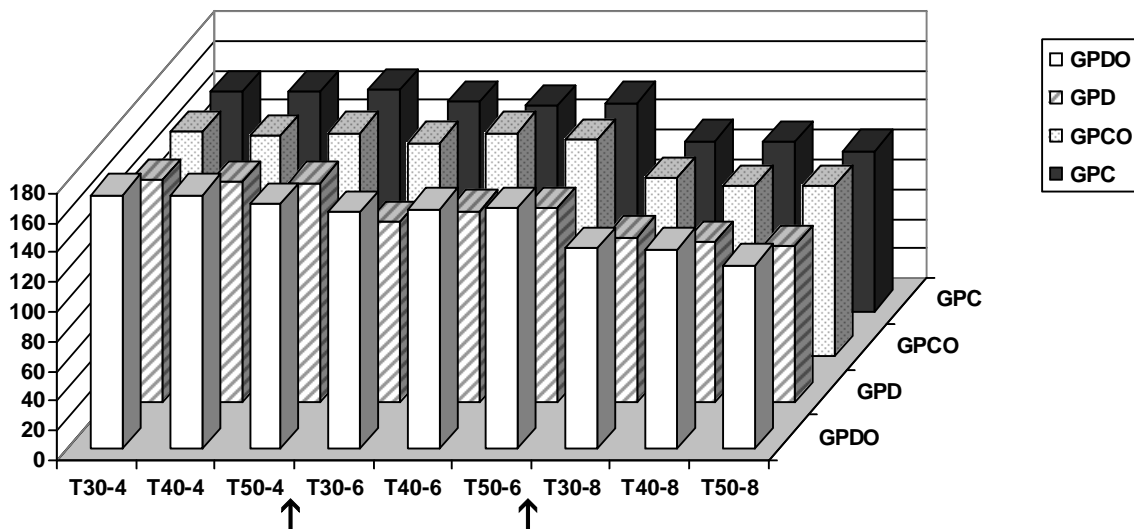


Figura 6 – Valores médios da pressão arterial sistólica (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 7 – Valores médios e desvios padrão [] da pressão arterial diastólica (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo Dose	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
GPDO	81 ^a [13]	81 ^c [16]	73 ^e [19]	96 ^{ab} [11]	96 ^{cd} [11]	96 ^f [15]	105 ^b [18]	106 ^d [21]	104 ^f [22]
GPD	66 ^a [24]	63 ^c [19]	62 ^e [17]	71 ^a [23]	75 ^{cd} [21]	75 ^e [22]	89 ^b [23]	90 ^d [24]	92 ^f [23]
GPCO	87 ^a [8]	86 ^c [10]	86 ^e [9]	80 ^{ab} [18]	83 ^c [12]	81 ^e [16]	69 ^{Ab} [19]	67 ^{ABd} [19]	63 ^{Bf} [17]
GPC	91 ^a [23]	89 ^c [20]	88 ^e [18]	84 ^{ab} [12]	82 ^{cd} [13]	83 ^{ef} [15]	71 ^b [25]	68 ^d [24]	65 ^f [24]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

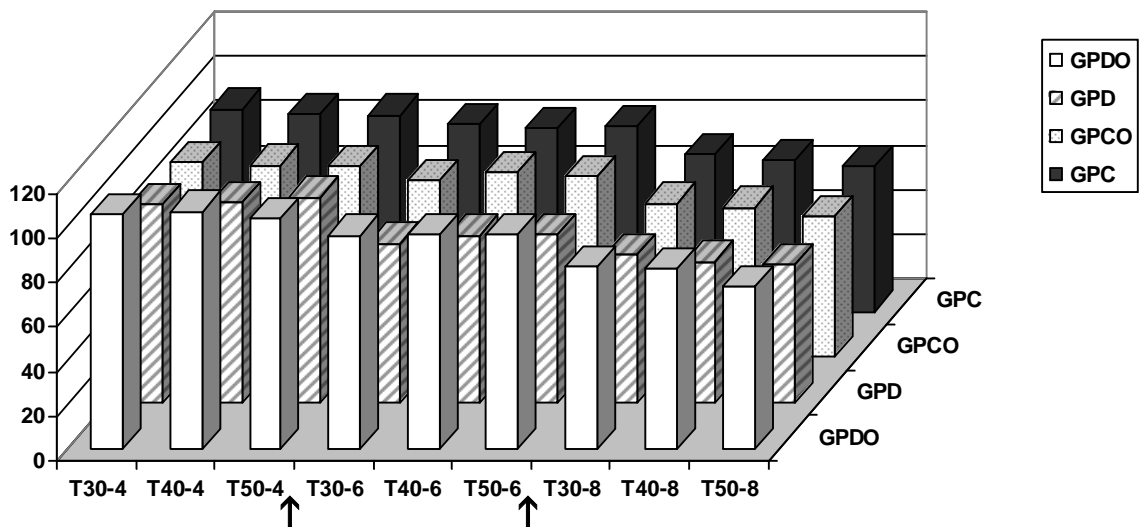


Figura 7 – Valores médios da pressão arterial diastólica (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 8 – Valores médios e desvios padrão [] da pressão arterial média (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	100 ^a [13]	100 ^c [18]	91 ^e [23]	119 ^b [12]	121 ^d ★ [14]	121 ^f [17]	130 ^b [18]	129 ^d [21]	126 ^f [24]
GPD	83 ^a [28]	79 ^c [21]	79 ^e [20]	91 ^a [27]	95 ^{cd} ★ [23]	95 ^f [24]	112 ^b [23]	111 ^d [25]	112 ^g [24]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	111 ^a [9]	109 ^c [9]	110 ^e [11]	103 ^a [21]	107 ^c [15]	104 ^e [19]	86 ^{Ab} [23]	84 ^{ABd} [24]	80 ^{Bf} [22]
GPC	112 ^a [24]	111 ^c [21]	111 ^e [19]	105 ^{ab} [14]	103 ^c [15]	104 ^e [16]	87 ^b [29]	85 ^d [27]	80 ^f [27]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

★ Símbolos iguais e áreas com hachuras indicam diferença entre os respectivos grupos (teste de Tukey p<0,05).

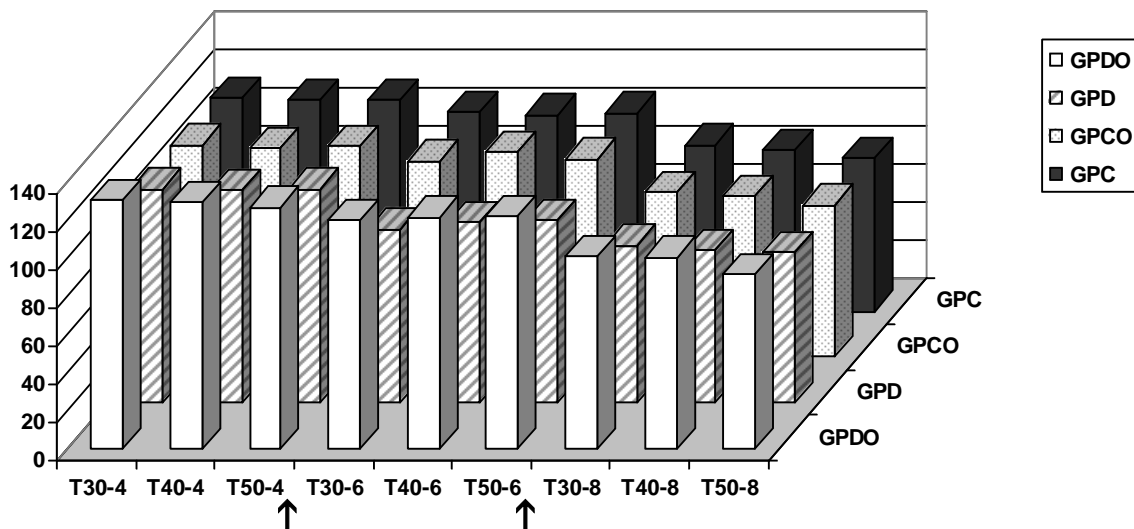


Figura 8 – Valores médios da pressão arterial média (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

4.9. Débito Cardíaco

No GPDO o DC aumentou em T30-6 quando comparado com a média em T30-8 e reduziu em T40-4 quando comparado em T40-6. Já no GPD, houve redução desse parâmetro de T50-6 para T50-4 (Tab. 9 e Fig. 9).

4.10. Índice Cardíaco

No GPDO o IC aumentou em T30-6 quando comparado com T30-8 e o mesmo reduziu em T40-4 quando comparado com T40-6. No GPD em T50-4 o IC foi menor que em T50-6.

Analisando os grupos individualmente, observou-se que no GPD o IC foi menor que no GPC e no GPCO em T50-4 (Tab. 10 e Fig. 10).

4.11. Volume Sistólico

Observou-se diferença somente no GPC, no qual o VS em T50-4 foi maior que em T30-4 (Tab. 11 e Fig. 11).

4.12. Índice Sistólico

No GPD houve aumento do IS em T40-4 quando comparado com T30-4. Já no GPCO observou-se redução dos valores à medida que a dose foi acrescida, sendo que em todos os tempos com a infusão de 0,8 mg/kg/min o IS foi significativamente menor que com 0,4 mg/kg/min. Além disso, em T30-8 ainda foi menor que em T30-6.

No GPC observou-se aumento do IS com a dose de 0,4 mg/kg/min com o passar do tempo, sendo que em T50-4 foi maior que em T30-4 (Tab. 12 e Fig. 12).

Tabela 9 – Valores médios e desvios padrão [] do débito cardíaco (L/min), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	1,4 ^a [0,3]	1,5 ^{cd} [0,4]	1,5 [0,4]	1,7 ^b [0,6]	1,8 ^c [0,5]	1,7 [0,5]	1,5 ^{ab} [0,3]	1,5 ^d [0,2]	1,5 [0,3]
GPD	1,2 [0,3]	1,3 [0,3]	1,3 ^{ab} [0,2]	1,3 [0,2]	1,4 [0,1]	1,4 ^a [0,2]	1,2 [0,3]	1,3 [0,4]	1,2 ^b [0,2]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	1,4 [0,3]	1,5 [0,3]	1,5 [0,4]	1,5 [0,4]	1,5 [0,3]	1,5 [0,3]	1,4 [0,5]	1,4 [0,4]	1,3 [0,5]
GPC	1,4 [0,4]	1,5 [0,4]	1,6 [0,3]	1,5 [0,3]	1,5 [0,4]	1,4 [0,4]	1,3 [0,4]	1,3 [0,5]	1,3 [0,5]

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

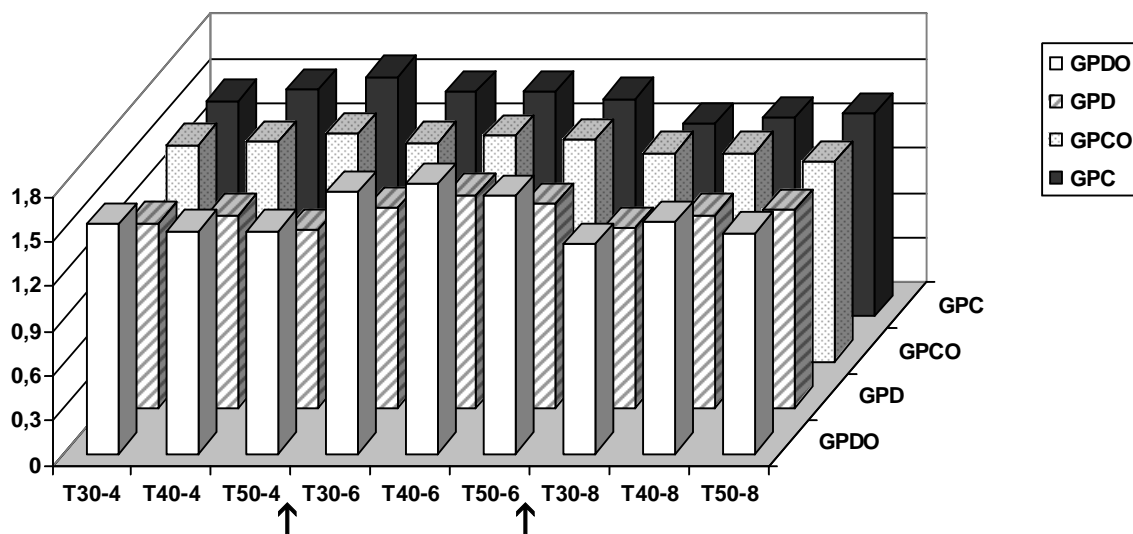


Figura 9 – Valores médios do débito cardíaco (L/min), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 10 – Valores médios e desvios padrão [] do índice cardíaco ($L/min \cdot m^2$), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N_2O , e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N_2O . Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	3,2 ^a [0,4]	3,5 ^{cd} [0,5]	3,3 [0,6]	3,9 ^b [0,8]	4,2 ^c [0,7]	3,9 [0,8]	3,5 ^{ab} [0,4]	3,4 ^d [0,3]	3,4 [0,4]
GPD	2,8 [0,4]	3,0 [0,5]	3,2 ^{ab} [0,6]	3,2 [0,5]	3,4 [0,4]	3,3 ^a [0,4]	2,9 [0,5]	3,0 [0,7]	2,8 ^b ★ † [0,5]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	3,5 [0,6]	3,6 [0,5]	3,7† [0,5]	3,6 [0,7]	3,7 [0,4]	3,6 [0,6]	3,4 [1,0]	3,4 [0,8]	3,3 [1,0]
GPC	3,4 [0,6]	3,6 [0,7]	3,8★ [0,6]	3,6 [0,4]	3,6 [0,6]	3,4 [0,6]	3,0 [0,7]	3,1 [0,7]	3,2 [0,7]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

★† Símbolos iguais e áreas com hachuras indicam diferença entre os respectivos grupos (teste de Tukey $p < 0,05$).

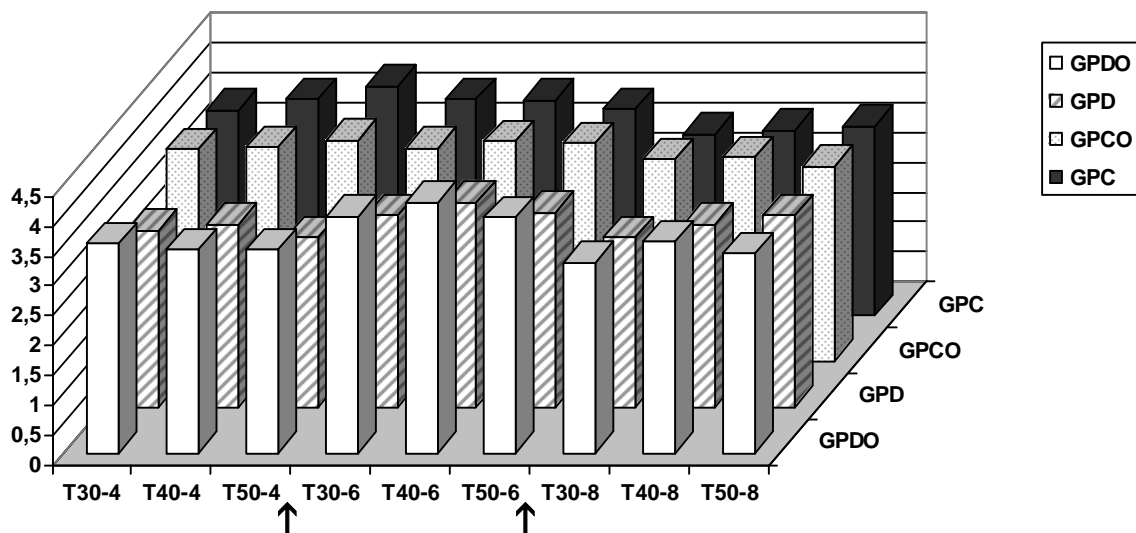


Figura 10 – Valores médios do índice cardíaco ($L/min \cdot m^2$), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N_2O , e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N_2O .

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 11 – Valores médios e desvios padrão [] do volume sistólico (ml/batimento), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	12,9 [4,1]	15,1 [5,4]	14,4 [6,3]	14,5 [5,8]	14,9 [6,0]	14,3 [5,1]	13,4 [5,2]	12,6 [5,0]	12,8 [4,9]
GPD	12,6 [2,5]	13,3 [2,5]	13,5 [2,1]	12,7 [2,5]	13,6 [3,0]	12,7 [3,8]	11,5 [3,3]	13,3 [4,7]	12,3 [3,8]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	15,5 [4,0]	15,1 [4,1]	15,0 [5,3]	14,3 [5,6]	13,9 [5,6]	13,2 [4,6]	12,1 [4,6]	12,2 [3,4]	11,2 [3,5]
GPC	12,1 ^A [3,6]	13,1 ^{AB} [3,5]	14,2 ^B [2,8]	13,3 [5,5]	12,6 [5,1]	12,4 [5,5]	11,4 [4,7]	11,8 [5,0]	12,0 [4,7]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

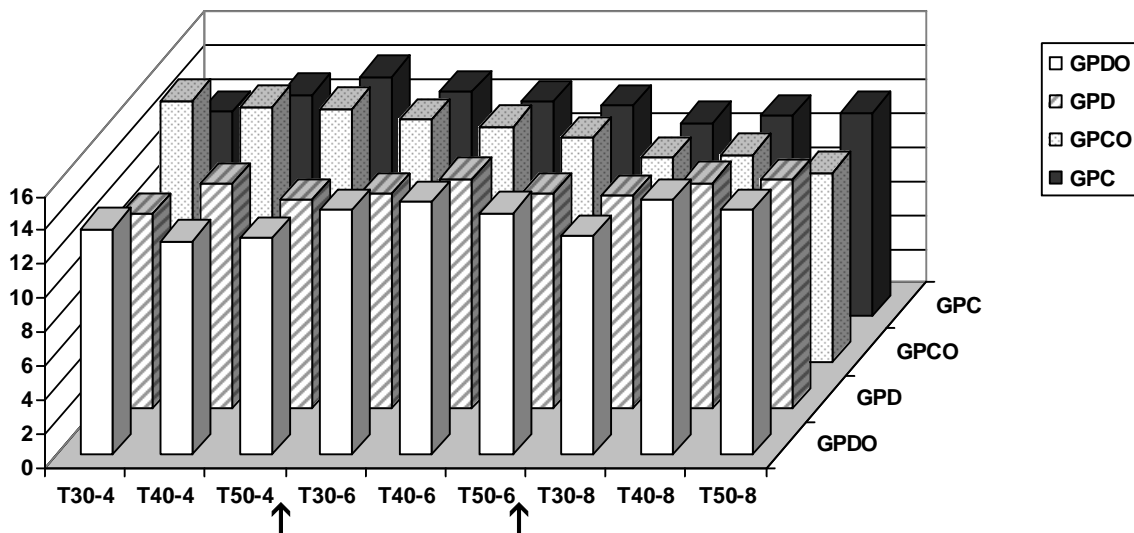


Figura 11 – Valores médios do volume sistólico (ml/batimento), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 12 – Valores médios e desvios padrão [] do índice sistólico ($\text{ml}/\text{batimento} \cdot \text{m}^2$), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N_2O , e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N_2O . Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	29,0 [5,7]	33,6 [8,0]	31,8 [9,8]	32,0 [8,1]	33,0 [8,0]	31,7 [6,2]	29,6 [7,3]	28,2 [7,9]	28,6 [7,7]
GPD	30,4 [7,5]	32,5 [7,1]	32,9 [8,1]	30,5 [7,0]	32,7 [8,6]	30,2 [8,8]	27,6 ^A [8,8]	31,8 ^B [11,4]	29,6 ^{AB} [10,1]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	37,7 ^a [7,6]	36,7 ^c [7,5]	36,2 ^e [9,7]	34,7 ^a [11,0]	33,5 ^{cd} [10,2]	31,9 ^{ef} [8,0]	26,4 ^b [7,5]	27,9 ^d [9,3]	25,3 ^f [8,9]
GPC	28,6 ^A [5,7]	31,4 ^{AB} [6,5]	34,2 ^B [5,1]	31,4 [10,5]	29,8 [9,3]	25,8 [7,1]	26,8 [8,1]	27,5 [8,0]	28,1 [7,8]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

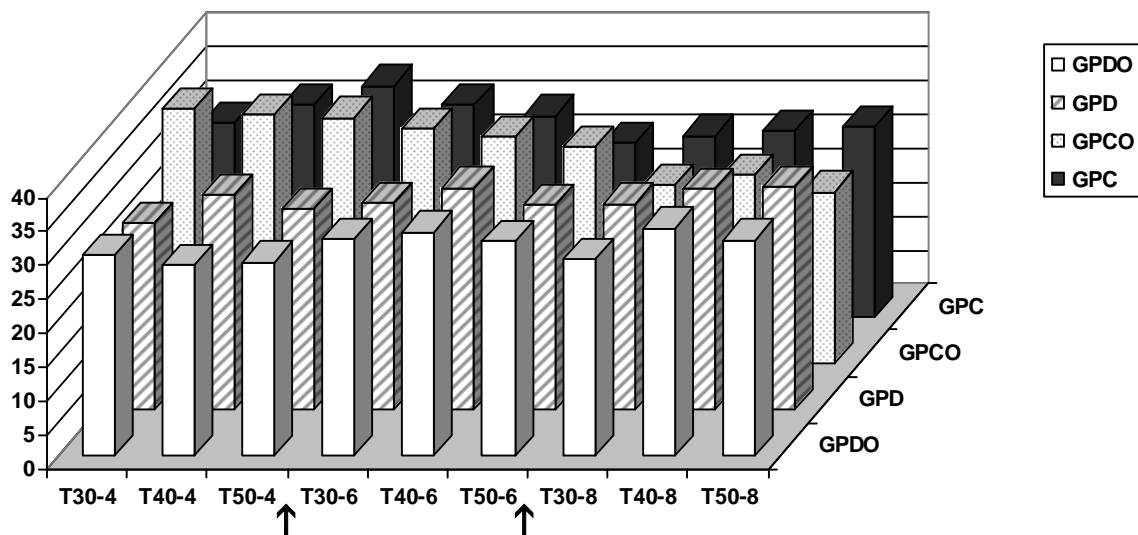


Figura 12 – Valores médios do índice sistólico ($\text{ml}/\text{batimento} \cdot \text{m}^2$), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N_2O , e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N_2O .

↑ Mudança da dose de infusão.

4.13. Pressão Venosa Central

Na PVC observou-se diferença somente no GPD, no qual a média em T40-8 foi menor que em T40-6. No T30-8 o grupo GPCO foi maior que o GPD (Tab. 13 e Fig. 13).

4.14. Resistência vascular sistêmica

Houve aumento da RVS com a redução da dose do propofol no GPDO, sendo que em T30-4 foi maior que T30-6, em T40-4 as médias foram maiores que nos demais momentos aos 40 minutos, e em T50-4 foi maior que em T50-8. Comportamento semelhante foi observado no GPD, no qual a RVS em T30-4 e T50-4 foi maior que nas demais doses aos 30 e 50 minutos. Já em T40-4, a RVS foi maior que em T40-8.

No GPCO, à medida que a dose de propofol aumentou, a RVS diminuiu, sendo que em T30-8 foi menor que em T30-4 e em T40-8 foi menor que nas demais aferições aos 40 minutos. Já no GPC, o parâmetro foi menor em T50-4 quando comparada com T30-4 (Tab. 14 e Fig. 14).

4.15. Índice da resistência vascular sistêmica

No IRVS verificou-se que as médias foram aumentando à medida que a dose diminuiu no GPDO e GPD, semelhantemente a RVS. No GPDO, o IRVS em T30-4 foi maior que em T30-6. Aos 40 minutos de 0,4 mg/kg/min, o parâmetro foi maior que no mesmo momento de 0,8 mg/kg/min e ainda, em T50-4 foi maior que em T50-8.

No GPD, o IRVS foi maior em T30-4 quando comparado com T30-6. Ademais, aos 40 minutos, em T40-4 foi maior que nas demais doses. O mesmo ocorreu aos 50 minutos, no qual em T50-4 foi maior que nas outras infusões.

No GPCO, à medida que a infusão foi aumentando, o IRVS foi diminuindo, sendo que em T30-8 foi menor que em T30-4. Além disso, aos 40 minutos, em T40-8 as médias foram menores que nas demais doses e em T50-8 foi menor que em T50-4. Já no GPC houve diferença apenas na dose de 0,4 mg/kg/min, sendo que em T50-4 foi menor que em T30-4 (Tab. 15 e Fig. 15).

Tabela 13 – Valores médios e desvios padrão [] da pressão venosa central (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	3 [3]	3 [3]	3 [3]	3 [3]	3 [2]	4 [2]	4 [3]	4 [3]	4 [4]
GPD	0★ [3]	0 ^a [2]	0 [3]	1 [3]	2 ^b [2]	1 [3]	0 [3]	0 ^{ab} [2]	0 [2]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	2 [4]	2 [4]	2 [3]	1 [3]	2 [3]	2 [3]	4★ [3]	3 [3]	3 [3]
GPC	2 [2]	2 [2]	2 [2]	2 [2]	2 [2]	1 [2]	2 [2]	2 [2]	2 [2]

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

★ Símbolos iguais e áreas com hachuras indicam diferença entre os respectivos grupos (teste de Tukey p<0,05).

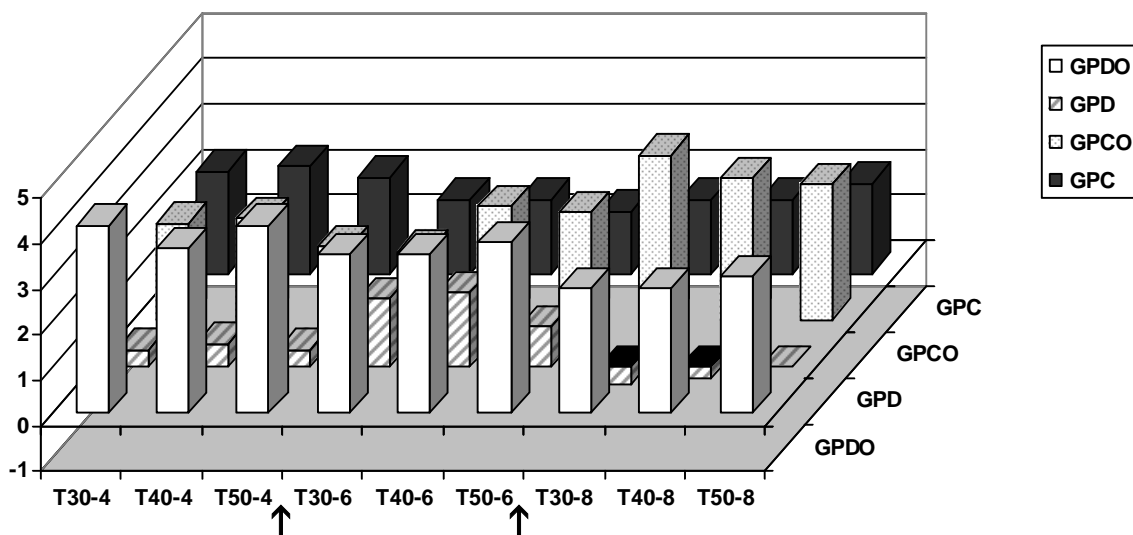


Figura 13 – Valores médios da pressão venosa central (mmHg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 14 – Valores médios e desvios padrão [] da resistência vascular sistêmica ($\text{dina}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5$), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N_2O , e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N_2O . Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	5946 ^{ab} [1270]	5476 ^c [1697]	5156 ^e [1365]	5757 ^a [1148]	5482 ^c [1128]	5860 ^{ef} [1217]	6940 ^b [1506]	6971 ^d [930]	6949 ^f [1407]
GPD	5601 ^a [1817]	5042 ^c [1352]	4765 ^e [1200]	5822 ^a [1400]	5331 ^{cd} [1221]	5675 ^e [1526]	7618 ^b [2764]	7427 ^d [2767]	7815 ^f [2446]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	6347 ^a [1189]	6096 ^c [978]	5977 [997]	5709 ^{ab} [979]	5767 ^c [885]	5650 [862]	5174 ^b [852]	4883 ^d [695]	5002 ⁱ [970]
GPC	6461 ^A [1571]	6101 ^{AB} 1632	5758 ^B [1475]	5645 [656]	5611 [699]	5983 [1295]	5584 [1571]	5428 [1906]	5126 [2114]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

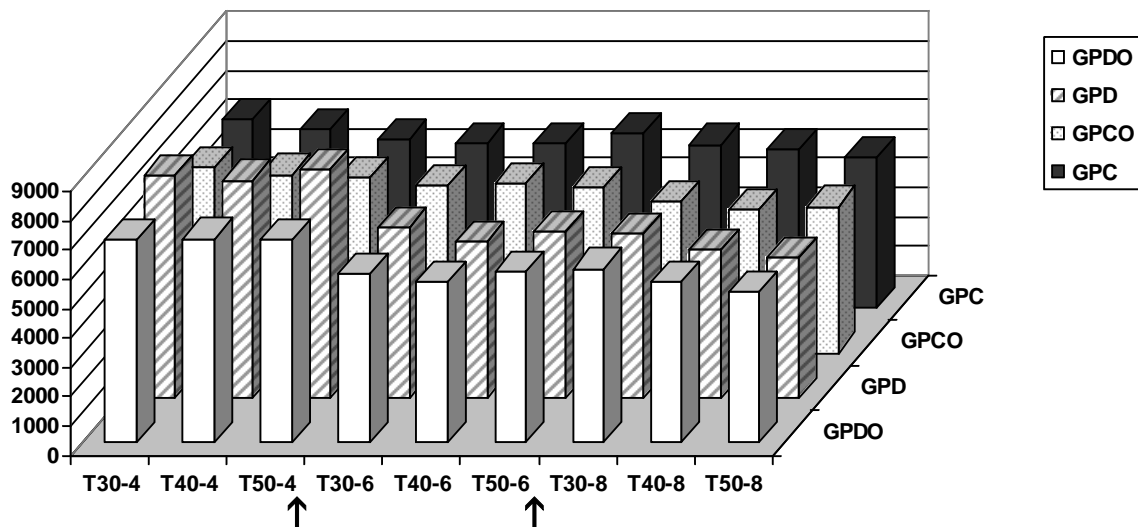


Figura 14 – Valores médios da resistência vascular sistêmica ($\text{dina}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5$), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N_2O , e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N_2O .

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 15 – Valores médios e desvios padrão [] do índice da resistência vascular sistêmica ($\text{dina}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5\cdot\text{m}^2$), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N_2O , e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N_2O . Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo Dose	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
GPDO	2545 ^{ab} [399]	2361 ^c [776]	2217 ^e [593]	2495 ^a [563]	2369 ^{cd} [476]	2561 ^{ef} [649]	3026 ^b [749]	3054 ^d [616]	3039 ^f [762]
GPD	2304 ^{ab} [654]	2071 ^c [376]	1995 ^e [516]	2303 ^a [745]	2246 ^c [652]	2384 ^e [764]	3234 ^b [1305]	3131 ^d [1253]	3316 ^f [1194]
Grupo Dose	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
GPCO	2561 ^a [365]	2457 ^c [235]	2404 ^e [183]	2315 ^{ab} [361]	2327 ^c [208]	2282 ^{ef} [223]	2085 ^b [195]	1980 ^d [234]	2030 ^f [383]
GPC	2647 ^A [581]	2514 ^{AB} [677]	2358 ^B [539]	2344 [421]	2318 [363]	2428 [245]	2273 [539]	2180 [568]	2059 [682]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

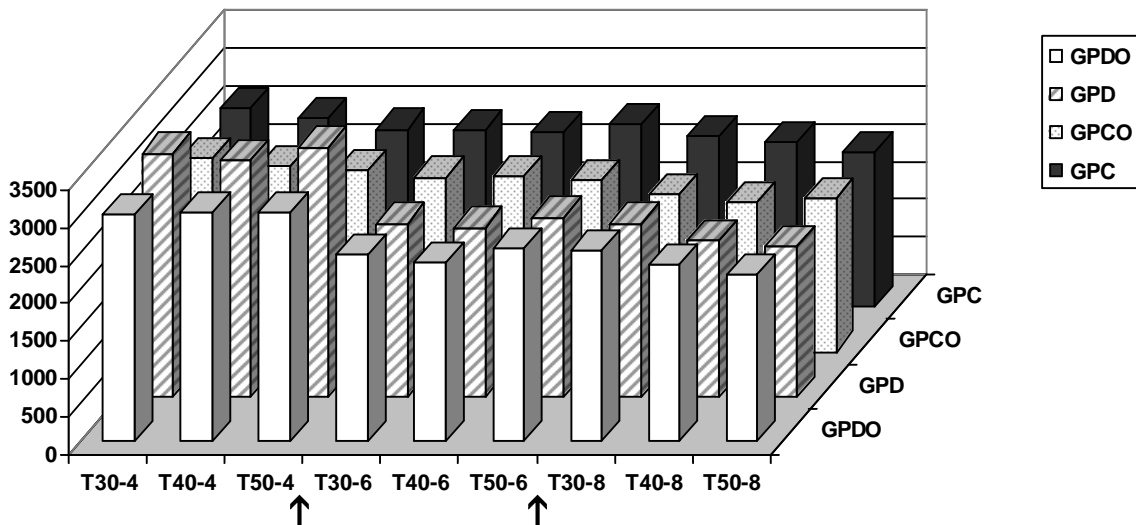


Figura 15 – Valores médios do índice da resistência vascular sistêmica ($\text{dina}\cdot\text{seg}/\text{cm}^5\cdot\text{m}^2$), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N_2O , e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N_2O .

↑ Mudança da dose de infusão.

4.16. Duração da Onda P

Não houve diferença entre os tempos dentro de cada grupo, tampouco entre os grupos ao longo dos tempos (Tab. 16 e Fig. 16).

4.17. Amplitude da onda P

No GPDO a PmV foi menor em T40-8 quando comparado com T40-4, T40-6, T30-8 e T50-8. No GPCO em T30-8 foi maior que em T30-4 (Tab. 17 e Fig. 17).

4.18. Intervalo PR

No intervalo PR observou-se diferença somente no GPC que apresentou média maior em T50-4 quando comparado com T30-4 (Tab. 18 e Fig. 18).

4.19. Duração do Complexo QRS

No GPDO, houve primeiramente redução em T40-6 quando comparado com T40-8 com posterior aumento, quando comparado os valores de QRS em T40-4 com T40-6.

No GPD o QRS foi maior que GPDO e GPC em T30-8 (Tab. 19 e Fig. 19).

Tabela 16 – Valores médios e desvios padrão [] da duração da onda P (mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	45 [6]	49 [4]	49 [7]	45 [4]	49 [5]	46 [7]	48 [6]	45 [9]	46 [5]
GPD	42 [5]	46 [5]	47 [3]	43 [4]	47 [4]	45 [5]	43 [4]	47 [7]	44 [6]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	44 [6]	45 [5]	47 [5]	45 [7]	46 [6]	42 [4]	45 [3]	47 [7]	45 [6]
GPC	42 [6]	43 [8]	46 [9]	46 [7]	47 [5]	47 [8]	45 [4]	45 [9]	44 [10]

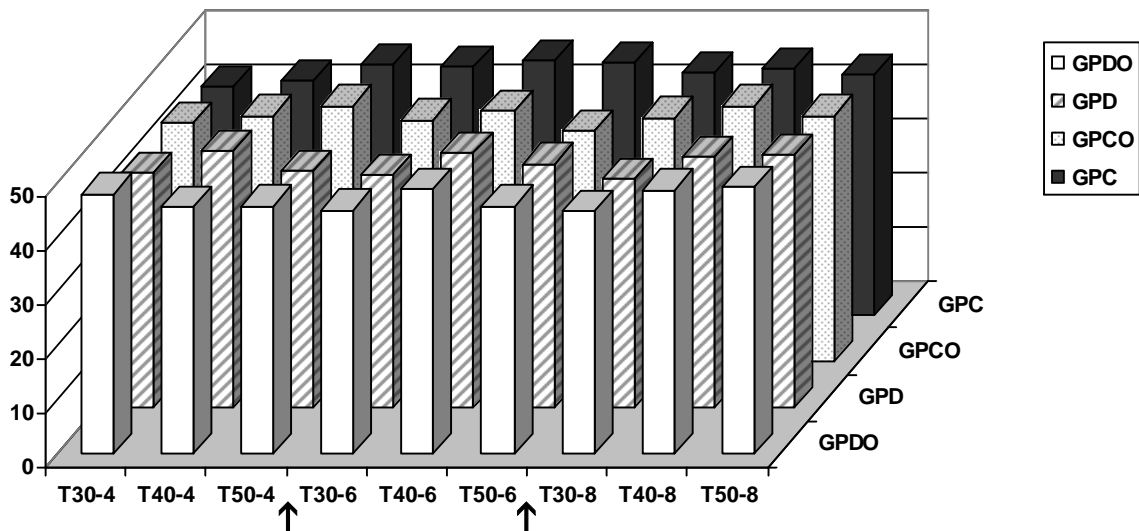


Figura 16 – Valores médios da duração da onda P (mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.
 ↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 17 – Valores médios e desvios padrão [] da amplitude da onda P (mV), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	0,25 ^A [0,06]	0,21 ^{Ba} [0,05]	0,25 ^A [0,06]	0,26 [0,06]	0,26 ^b [0,06]	0,24 [0,03]	0,27 [0,06]	0,25 ^b [0,07]	0,25 [0,06]
GPD	0,21 [0,08]	0,21 [0,06]	0,20 [0,07]	0,22 [0,08]	0,23 [0,06]	0,23 [0,09]	0,20 [0,07]	0,23 [0,08]	0,20 [0,07]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	0,21 ^a [0,02]	0,24 [0,04]	0,25 [0,03]	0,24 ^{ab} [0,04]	0,25 [0,05]	0,26 [0,04]	0,28 ^b [0,08]	0,28 [0,05]	0,29 [0,05]
GPC	0,25 [0,11]	0,25 [0,11]	0,24 [0,10]	0,32 [0,13]	0,31 [0,14]	0,32 [0,14]	0,28 [0,17]	0,28 [0,17]	0,27 [0,17]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

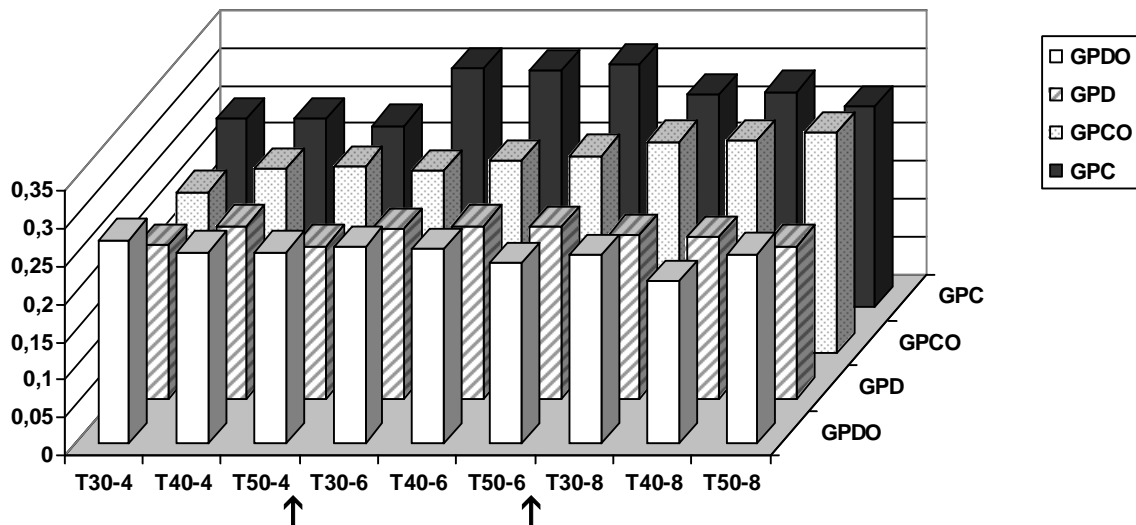


Figura 17 – Valores médios da amplitude da onda P (mV), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 18 – Valores médios e desvios padrão [] do intervalo PR (PR-mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	90 [10]	88 [6]	90 [14]	83 [13]	87 [13]	82 [8]	85 [12]	85 [12]	84 [10]
GPD	90 [6]	93 [7]	93 [9]	89 [9]	89 [8]	88 [14]	87 [13]	91 [13]	87 [11]
GPCO	104 [21]	100 [18]	99 [21]	94 [17]	90 [18]	88 [14]	87 [10]	88 [12]	88 [15]
GPC	95 ^A [24]	98 ^{AB} [22]	103 ^B [24]	97 [24]	98 [19]	95 [23]	96 [18]	100 [17]	97 [20]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

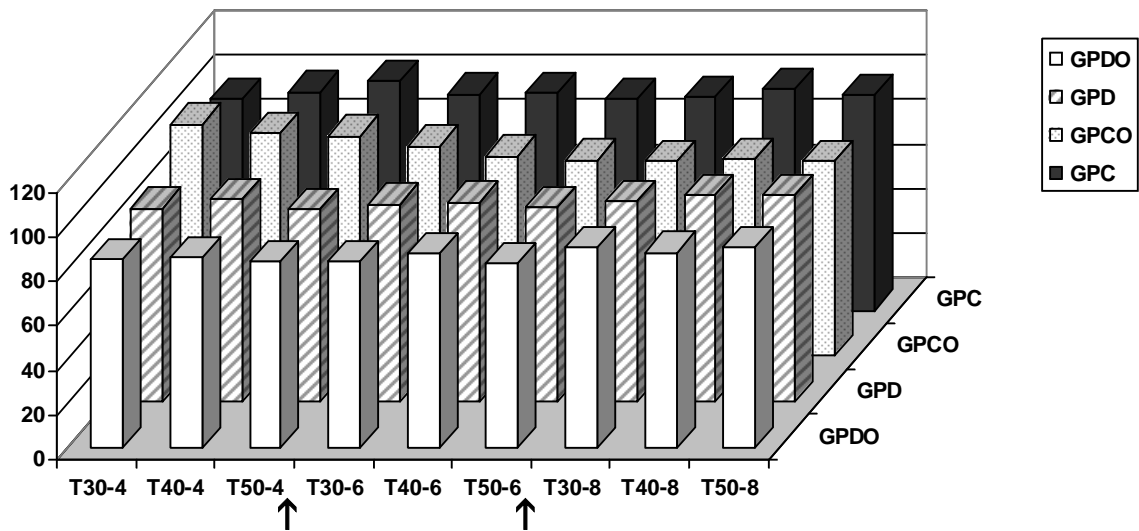


Figura 18 – Valores médios do intervalo PR (mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.
 ↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 19 – Valores médios e desvios padrão [] da duração do complexo QRS (mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo Dose	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
GPDO	46★ [6]	50 ^a [9]	51 [8]	46 [8]	45 ^b [9]	49 [13]	48 [11]	50 ^a [9]	46 [7]
GPD	54★† [5]	55 [10]	54 [10]	55 [18]	52 [6]	53 [5]	51 [8]	49 [9]	55 [11]
Grupo Dose	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
GPCO	47 [11]	48 [8]	46 [6]	46 [6]	46 [7]	48 [6]	46 [5]	47 [9]	44 [6]
GPC	46 [10]	46 [6]	47 [7]	45 [8]	45 [13]	46 [8]	45† [7]	45 [4]	46 [11]

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

★† Símbolos iguais e áreas com hachuras indicam diferença entre os respectivos grupos (teste de Tukey p<0,05).

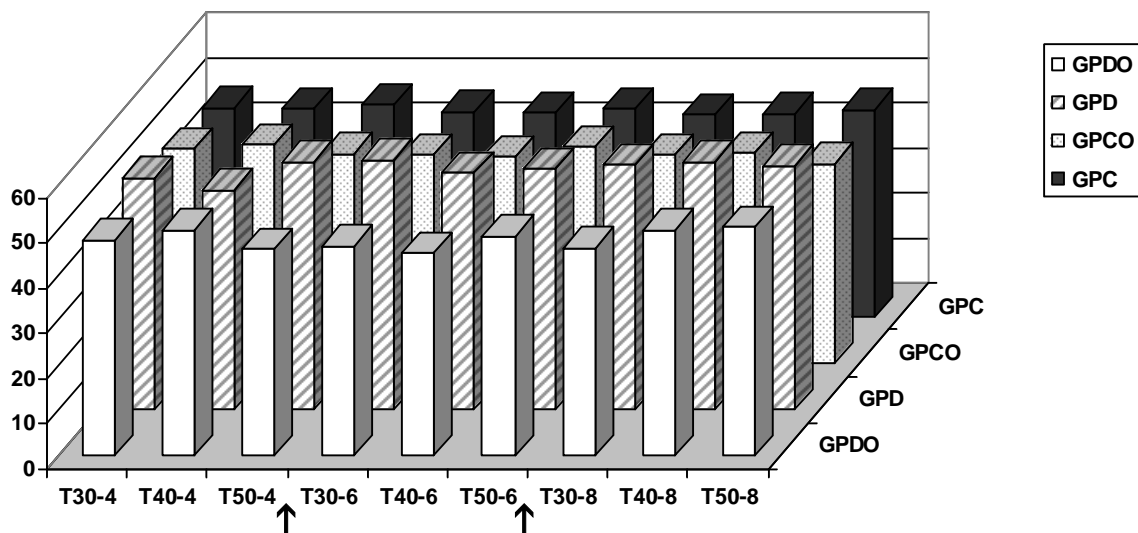


Figura 19 – Valores médios da duração do complexo QRS (mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

4.20. Amplitude da Onda R

No GPDO houve aumento gradativo da amplitude da onda R, sendo que em T30-4 foi maior que em T30-6 e em T30-8. Além disso, em T40-4 foi maior que em T40-8 e da mesma forma, em T50-4 a RmV foi maior que em T50-8.

O GPD comportou-se de maneira similar, sendo que em T30-4 foi significativamente maior que em T30-8 e em T50-4 também foi maior que em T50-8.

No GPCO houve redução gradativa da RmV à medida que as doses foram acrescidas. Em T30-8 foi significativamente menor que em T30-4 e T30-6, e em T50-8 foi menor que em T50-4. Na infusão de 0,6 mg/kg/min verificou-se que a RmV em T50-6 foi menor que em T30-6. Já com 0,4 mg/kg/min, em T50-4 esse parâmetro foi menor que em T30-4.

No GPC, a RmV foi menor em T50-8 quando comparada com T40-8 (Tab. 20 e Fig. 20).

4.21. Intervalo QT

No intervalo QT não houve diferença entre os tempos dentro de cada grupo, tampouco entre os grupos ao longo dos tempos (Tab. 21 e Fig. 21).

4.22. Intervalo RR

No GPDO houve redução dos valores de RR, sendo que em T40-6 foi menor que em T40-8 e em T50-4 foi menor que em T50-8. Além disso, em T40-6 ainda foi menor que em T50-6.

No GPD observou-se que houve aumento do RR em T50-4 quando comparado com T30-4. Já em GPCO houve redução em T50-4 ao comparar com T30-4 (Tab. 22 e Fig. 22).

Tabela 20 – Valores médios e desvios padrão [] da amplitude da onda R (mV), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	1,14 ^a [0,46]	1,18 ^c [0,47]	1,17 ^e [0,46]	1,21 ^a [0,46]	1,24 ^{cd} [0,47]	1,23 ^{ef} [0,51]	1,33 ^b [0,48]	1,33 ^d [0,51]	1,31 ^f [0,50]
GPD	1,10 ^a [0,47]	1,12 [0,49]	1,12 ^c [0,44]	1,18 ^{ab} [0,44]	1,15 [0,45]	1,17 ^{cd} [0,42]	1,23 ^b [0,46]	1,24 [0,48]	1,27 ^d [0,47]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	1,36 ^{Aa} [0,41]	1,32 ^{AB} [0,42]	1,29 ^{Bc} [0,43]	1,30 ^{Ca} [0,40]	1,26 ^{CD} [0,38]	1,21 ^{Dc} [0,40]	1,19 ^b [0,36]	1,19 [0,37]	1,16 ^d [0,39]
GPC	1,09 [0,64]	1,09 [0,65]	1,06 [0,62]	1,31 [1,08]	1,26 [1,02]	1,31 [1,09]	1,27 ^{AB} [1,03]	1,32 ^A [1,10]	1,22 ^B [0,94]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

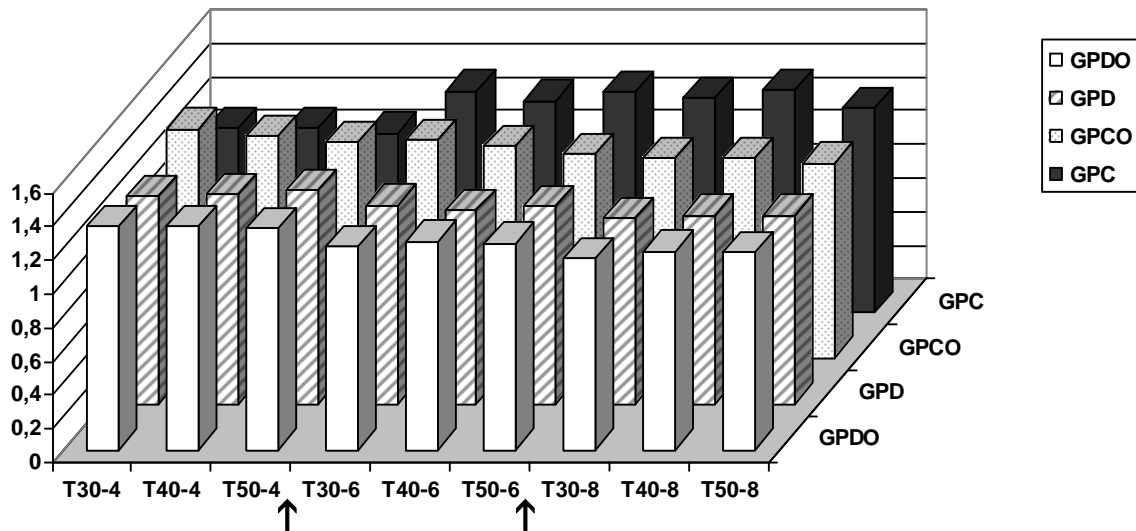


Figura 20 – Valores médios da amplitude da onda R (mV), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 21– Valores médios e desvios padrão [] do intervalo QT (mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	208 [20]	214 [23]	213 [16]	202 [18]	204 [28]	206 [29]	209 [21]	206 [19]	205 [21]
GPD	226 [19]	224 [21]	224 [19]	211 [22]	218 [18]	216 [16]	216 [26]	217 [22]	216 [22]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	209 [22]	205 [36]	207 [28]	205 [30]	205 [20]	198 [36]	202 [32]	204 [34]	205 [24]
GPC	188 [34]	194 [25]	196 [29]	191 [29]	190 [28]	185 [30]	199 [35]	197 [31]	201 [31]

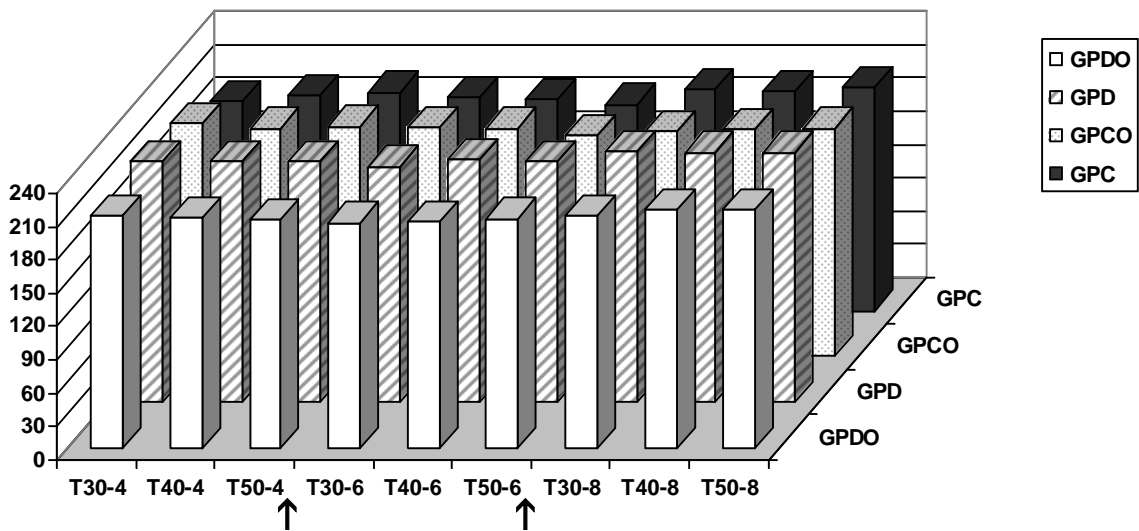


Figura 21 – Valores médios do intervalo QT (mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.
 ↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 22 – Valores médios e desvios padrão [] do intervalo RR (mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	555 [136]	585 ^a [167]	569 ^c [153]	510 ^{AB} [177]	485 ^{Ab} [150]	518 ^{Bcd} [177]	516 [168]	505 ^{ab} [184]	512 ^d [167]
GPD	640 [111]	629 [89]	612 [78]	568 [109]	567 [125]	545 [126]	563 ^A [158]	626 ^{AB} [209]	632 ^B [217]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	649 ^A [144]	628 ^{AB} [158]	581 ^B [113]	590 [189]	531 [99]	528 [118]	535 [101]	539 [99]	522 [111]
GPC	502 [130]	536 [168]	533 [104]	512 [149]	490 [125]	492 [145]	523 [64]	536 [83]	533 [102]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

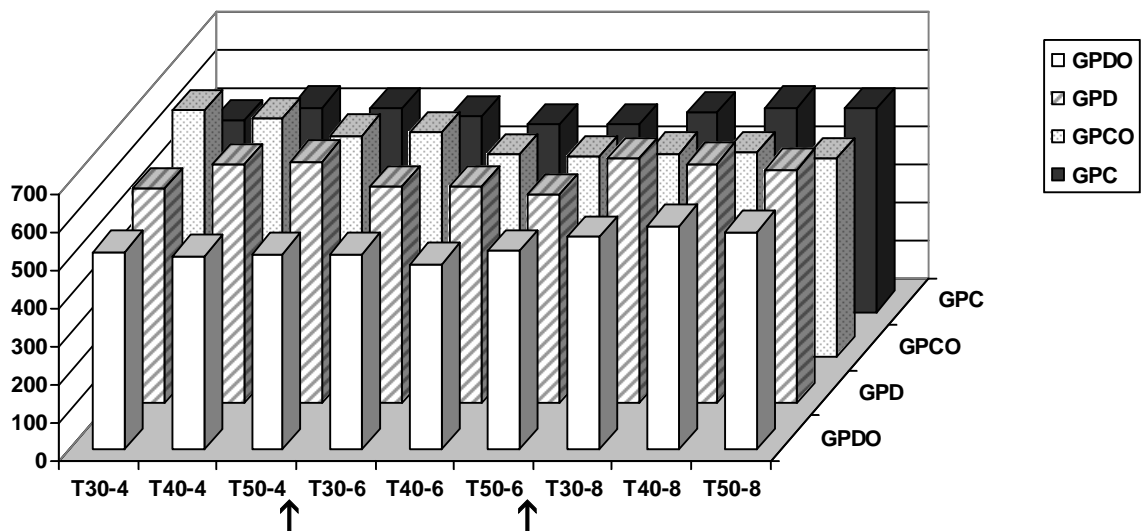


Figura 22 – Valores médios do intervalo RR (mseg), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

4.23. Saturação de Oxihemoglobina

No GPDO houve redução da SpO_2 em T40-6 ao comparar com T40-8. No GPD também houve redução em T40-8 quando comparado com T30-8 (Tab. 23 e Fig. 23).

4.24. Temperatura Corpórea

Tanto no GPOD como no GPD a TC em T50-8 foi menor que em T30-8 (Tab. 24 e Fig. 24).

Tabela 23 – Valores médios e desvios padrão [] da saturação de oxihemoglobina (%), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Grupo	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
Dose									
GPDO	97 [1]	97 ^a [1]	97 [1]	96 [1]	95 ^b [1]	95 [2]	96 [2]	96 ^{ab} [1]	96 [2]
GPD	97 ^A [1]	96 ^B [2]	96 ^{AB} [2]	97 [1]	96 [1]	96 [2]	97 [2]	97 [1]	96 [2]
Grupo	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
Dose									
GPCO	97 [1]	97 [1]	97 [2]	97 [1]	97 [1]	97 [1]	97 [1]	97 [1]	97 [1]
GPC	96 [1]	97 [2]	96 [2]	97 [1]	97 [1]	96 [1]	97 [2]	97 [2]	96 [2]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (teste de Tukey p<0,05).

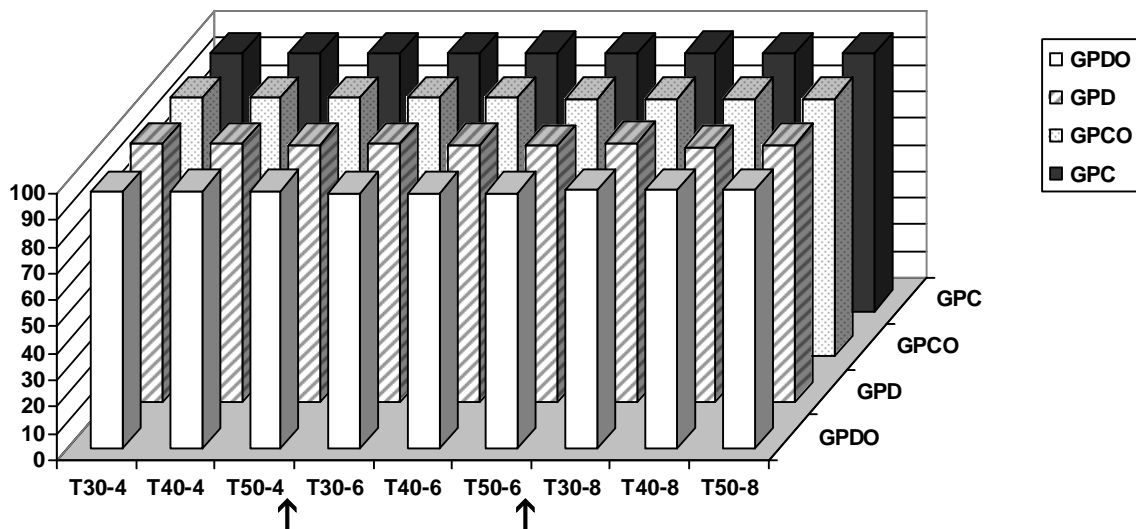


Figura 23 – Valores médios da saturação de oxihemoglobina (%), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

Tabela 24 – Valores médios e desvios padrão [] da temperatura corpórea (°C), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O. Jaboticabal, SP, 2006.

Tempo minutos	30	40	50	30	40	50	30	40	50
Dose	0,8mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,4mg/kg/min		
GPDO	38,3 ^A [1,1]	38,3 ^{AB} [1,2]	38,2 ^B [1,1]	38,2 [1,1]	38,1 [1,1]	38,1 [1,1]	38,1 [1,0]	38,1 [0,9]	38,1 [0,8]
GPD	37,8 ^A [0,5]	37,7 ^{AB} [0,5]	37,7 ^B [0,4]	37,7 [0,5]	37,7 [0,5]	37,7 [0,6]	37,8 [0,7]	37,8 [0,7]	37,8 [0,7]
Dose	0,4mg/kg/min			0,6mg/kg/min			0,8mg/kg/min		
GPCO	38,0 [0,8]	38,0 [0,8]	38,0 [0,9]	38,1 [0,9]	38,0 [1,0]	38,0 [1,0]	38,2 [1,0]	38,2 [1,0]	38,2 [1,0]
GPC	38,0 [0,7]	38,0 [0,7]	38,0 [0,8]	38,0 [0,9]	38,1 [1,1]	38,1 [1,1]	38,1 [1,2]	38,1 [1,2]	38,0 [1,3]

Letras maiúsculas diferentes e áreas com hachuras indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (teste de Tukey $p < 0,05$).

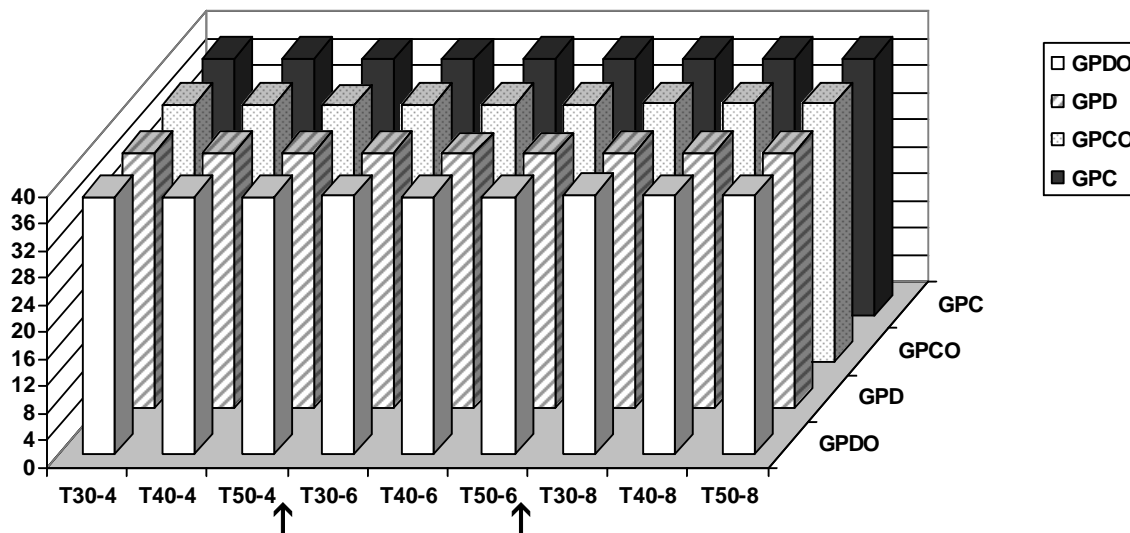


Figura 24 – Valores médios da temperatura corpórea (°C), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N₂O, e em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N₂O.

↑ Mudança da dose de infusão.

5 – DISCUSSÃO

Com relação à metodologia empregada, como o objetivo do trabalho foi avaliar as possíveis alterações do propofol associado ou não ao óxido nitroso sobre os parâmetros intracranianos, hemodinâmica e índice biespectral, optou-se por empregar diferentes doses do anestésico intraveno no intuito de se observar as manifestações que cada uma proporcionaria. As doses foram escolhidas com base em experiência prévia e experimentos-piloto, nesta e, principalmente, em outras teses deste grupo de pesquisa. Além disso, o propofol foi administrado em doses crescentes e decrescentes para verificar a existência ou não de efeito cumulativo do fármaco.

As avaliações dos parâmetros foram iniciadas somente 30 minutos após a implantação do cateter de pressão intracraniana, pois há necessidade da estabilização da PIC, uma vez que quando o cateter é introduzido no parênquima cerebral observam-se picos nas ondas de pressão, bem como acréscimo na pressão intracraniana de mais de 5 mmHg do valor real. BAGLEY et al. (1995) avaliaram a PIC de cães saudáveis com o mesmo sistema de monitoração por fibra óptica utilizado neste estudo, porém aguardaram apenas 15 minutos após a implantação do cateter para a estabilização do sistema. Neste estudo o período adotado foi maior, uma vez que o tempo de 30 minutos foi padronizado para a estabilização de cada dose de infusão empregada no protocolo experimental. Ademais, esse tempo foi utilizado para o preparo complementar dos animais, o qual constituiu da colocação de um cateter na artéria femoral, para a mensuração invasiva da pressão arterial, e a introdução e posicionamento do cateter de Swan-Ganz na veia femoral, para mensuração do débito cardíaco e da pressão venosa central.

A normocapnia foi mantida constante em 35mmHg pelo uso da ventilação controlada ciclada por pressão para minimizar alterações nas concentrações sanguíneas de CO₂, que poderiam influenciar diretamente na PIC e na PPC. A hipercapnia, além de prejudicar a auto-regulação cerebral (HAGGENDAL & JOHANSSON, 1965) aumenta a PIC (SHENKIN & BOUZARTH, 1970) e está associada com aumento no volume sanguíneo cerebral (SMITH et al., 1970). Por outro lado, a

hipocapnia diminui a PIC (SHENKIN & BOUZARTH, 1970) e reduz o volume sangüíneo cerebral (SMITH et al., 1970).

A PIC permaneceu estável (15 a 20 mmHg) ao longo da anestesia em todos os grupos que não diferiram significativamente entre si, sugerindo que as várias doses de propofol administradas associadas ou não ao N₂O apresentaram efeitos semelhantes sobre esse parâmetro. Achados semelhantes foram observados por LEITE (2003) que avaliou os efeitos da infusão contínua de propofol em cães saudáveis e obteve estabilidade desse parâmetro, com valores entre 14 e 18 mmHg. Da mesma forma, REZENDE (2004) observou valores de PIC entre 16 e 17 mmHg em cães anestesiados com sevoflurano e entre 18 e 20mmHg com desflurano. McKEAGE & PERRY (2003) relataram que em pacientes com normovolemia e hemodinamicamente estáveis, o propofol mantém ou reduz a PIC enquanto mantém a pressão de perfusão cerebral adequada.

Por outro lado, THAL et al. (2005) relataram que o propofol reduz a PIC pela redução do metabolismo cerebral, diminuindo o FSC e o volume sanguíneo intracraniano. Inúmeros pesquisadores relataram esse efeito do propofol, dentre eles, ARTU et al. (1992) que verificaram que este anestésico diminui a PIC em animais sem qualquer afecção intracraniana. Do mesmo modo, FARLING et al. (1989) e HERREGODS et al. (1988) observaram o mesmo resultado em pacientes com trauma craniano, sugerindo que este anestésico pode ser utilizado na indução da anestesia em pacientes com PIC elevada.

O N₂O aumenta o FSC e o metabolismo cerebral. Porém, quando utilizado com outro agente anestésico, este gás aumenta o FSC sem alterar o metabolismo cerebral. Além disso, é um potente vasodilatador cerebral (GELB & WERNER, 2003) e por esse mecanismo é capaz de aumentar a PIC (REINSTRUP & MESSETER, 1994). Entretanto, na avaliação entre os grupos deste estudo, observou-se que o N₂O não elevou a PIC, uma vez que não houve diferença entre eles, tanto nos animais que receberam propofol em doses crescentes quanto em doses decrescentes. Segundo HENRIKSEN & JÖRGENSEN (1973), em pacientes saudáveis, os efeitos do N₂O na PIC são muito discretos e provavelmente sem significado clínico, fato este observado

neste estudo. Entretanto, esses pesquisadores verificaram que quando 66% de N₂O foi administrado durante anestesia em pacientes com desordens intracranianas, houve aumento da PIC, evidenciando que o N₂O possui efeito vasodilatador cerebral. Tal resultado não foi observado, uma vez que os animais empregados eram todos sadios.

A PPC é um parâmetro fisiológico intimamente relacionado com a PIC e PA, sendo o mais determinante nas respostas e efeitos da hemodinâmica cerebral. (ROSNER et al, 1995). Esta variável é obtida pela diferença aritmética entre o valor da PAM e da PIC (ZUCCARELLI, 2000).

O limite normal para PPC é entre 50 e 150 mmHg (STEINER & ANDREWS, 2006). Valores abaixo de 50 mmHg podem levar a hipoperfusão cerebral, causando hipóxia e lesão isquêmica, enquanto acima de 150 mmHg indicam estado hiperêmico, podendo causar edema cerebral e encefalopatia hipertensiva (NIKAS, 1998). Muitos pesquisadores acreditam que a PPC deve permanecer na faixa de 60 a 70 mmHg ou acima desta para manter o fluxo sangüíneo cerebral suficiente (ARBOUR, 1999; NIKAS, 1998; WONG, 2000).

Os valores de PPC permaneceram entre 64 e 113 mmHg, sendo que as menores médias foram observadas com a maior dose de propofol empregada (0,8 mg/kg/min) associada ou não ao N₂O. Se a PPC é inadequada, a perfusão tecidual ficará prejudicada e a PIC irá aumentar progressivamente (ROSNER et al., 1995). Como isso não ocorreu, pode-se afirmar que a perfusão cerebral foi mantida. Sendo assim, foi possível verificar que quanto maior a dose administrada, menor foram os valores de PPC, certamente devido à redução da PAM causada pelo propofol. Segundo SPONHEIM et al. (2003) a influência da PAM na PPC é três a quatro vezes mais significativa do que a da PIC, sendo, portanto o fator mais importante na preservação da PPC.

Corroborando os achados deste estudo, RAVUSSIN et al. (1988) e VANDESTEEINE et al. (1988) observaram que após administração de 0,1 mg/kg/min de propofol não houve redução da PPC, mantendo-se acima de 70 mmHg. De forma semelhante, LEITE (2003) descreveu aumento da PPC após administração de contraste para mielografia em cães anestesiados com infusão contínua de propofol, sendo que

posteriormente este parâmetro manteve-se estável, com valores médios acima de 70 mmHg.

Já HERREGODS et al. (1988) observaram que a PPC diminuiu de 92 para 50 mmHg em pacientes com injúria cerebral, sendo o menor valor observado três minutos após a administração de propofol. Essa redução mais acentuada foi causada pela diminuição brusca observada na PIC e PAM desses pacientes, diferindo dos resultados deste estudo, uma vez que a PIC manteve-se praticamente estável e a PAM diminuiu mais discretamente.

Sabe-se que o N₂O e o propofol exibem efeitos antagônicos na circulação cerebral, vasodilatação e vasoconstrição, respectivamente. ENG et al. (1992) e INABA et al. (2003) investigaram a interação entre estes dois agentes anestésicos e observaram que o efeito promovido pelo propofol é mais potente que o do N₂O, portanto, somente a vasoconstrição na vasculatura cerebral se manifestaria, resultando em redução do FSC. Do mesmo modo, nesse estudo, verificou-se somente o efeito do propofol sobre a PIC e a PAM, e conseqüentemente, sobre a PPC.

Existem relatos de que o paciente com dano cerebral é especialmente vulnerável a mudanças na temperatura corpórea. Uma temperatura elevada causa aumento no metabolismo cerebral, no FSC e na PIC. Estima-se que a cada 1°C acima da temperatura normal, o metabolismo cerebral e o consumo de oxigênio aumentam cerca de 7% (ARBOUR, 1999). Análises de estudos clínicos revelaram que transtornos fisiológicos agudos como a hipertermia, hiper ou hipotensão, hipoxemia, hipercapnia e hiperglicemia, tornam o prognóstico desfavorável após injúria cerebral e, portanto devem ser tratados (THAL et al., 2005).

Nesse sentido, utilizou-se colchão térmico ativo para manutenção da temperatura corpórea e da TIC a fim de se evitar ou minimizar qualquer interferência relacionada à hipotermia que pudesse ocorrer, tal como redução da pressão parcial de oxigênio, aumento da solubilidade, desvio para a esquerda da curva de dissociação entre o oxigênio e a hemoglobina, impedindo a liberação do oxigênio aos tecidos (HASKINS, 1997) e aumento do tempo de recuperação da anestesia.

Apesar de algumas diferenças significativas na TC e TIC, esses parâmetros não

apresentaram significado clínico, uma vez que em todos os grupos ambas mantiveram-se dentro da faixa considerada normal para a espécie (37,5 a 39,3°C) (HASKINS, 1997). Entretanto, LEITE (2003) relatou que após anestesia de cães com propofol empregando colchão térmico ativo, observou-se redução gradativa da TC e TIC ao longo do período experimental. Segundo CORTOPASSI (2002) alguns fatores como a temperatura ambiental, administração de fluidos, diminuição do metabolismo basal e vasodilatação periférica ocasionada pelos agentes anestésicos podem reduzir a temperatura do animal. Dessa forma, a diferença observada entre os resultados obtidos por LEITE (2003) e este estudo provavelmente tenha ocorrido devido à diferença da temperatura do ambiente, uma vez que os demais fatores não diferiram.

De forma semelhante, FERRO et al. (2005) anestesiaram cães com diferentes doses de infusão de propofol e tampouco não observaram alteração na temperatura corpórea, apenas houve redução de cerca de 1,4°C, justificado pela diminuição da taxa de metabolismo basal, além da vasodilatação arterial e venosa causada pelo fármaco (FANTONI, 2002). Nesse estudo, a redução máxima foi de 0,2°C dentro de cada grupo, demonstrando a eficácia do colchão térmico ativo utilizado, corroborando achados de GOODCHILD & SERRAO (1989).

O índice bispectral é uma variável eletroencefalográfica que é correlacionada com o grau de hipnose em pacientes durante a anestesia geral (GAN et al., 1997; RAMPIL, 1998). Neste estudo verificou-se que na medida em que a dose de infusão do propofol foi reduzida no GPDO e GPD o BIS aumentou. De maneira inversa, no GPCO e GPC, à medida que a dose do anestésico foi acrescida, o BIS diminuiu. Achados semelhantes foram observados por FERRO (2003) que anestesiou cães com infusão contínua de propofol na dose de 0,4 e 0,8 mg/kg/min e verificou que à medida que se aumentou a infusão, o BIS diminuiu. Ademais, LESLIE et al. (1995) relataram que o BIS pode ser correlacionado com a concentração plasmática do propofol quando administrado isoladamente.

ISELIN-CHAVES et al. (1998) relataram que quatro pacientes com valores de BIS próximos a 50 e outro com BIS de 95 se mostraram responsivos. Neste estudo não

houve variação entre os indivíduos, uma vez que os valores de BIS sofreram alterações apenas de acordo com a profundidade da anestesia.

Após comparação entre grupos, constatou-se que a adição do N₂O não interferiu nos resultados deste parâmetro, conforme descrito por BARR et al. (1999) que observaram que a administração de 70% de N₂O em seres humanos resultou em perda de consciência sem qualquer alteração no BIS, não sendo encontrada qualquer relação entre BIS e a concentração ao final da expiração de N₂O. Esse achado corrobora os relatos de COSTE et al. (2000) que, em seres humanos, observaram que o BIS não é alterado pela adição de N₂O durante anestesia geral com propofol e remifentanil. Do mesmo modo, RAMPIL et al. (1998) utilizaram 10 a 50% de N₂O em pacientes adultos saudáveis e verificaram que este gás não alterou o BIS nem promoveu grau de hipnose significativa, concluindo que o BIS é um indicador do nível de consciência, mas que o N₂O exemplifica um mecanismo de perda de consciência para o qual o BIS não é sensível.

GAN et al. (1997) e OSLON et al. (2004) relataram que um dos benefícios da monitoração do BIS seria a diminuição da quantidade de propofol usada, podendo resultar em redução potencial dos custos. Por outro lado, GEORGAKIS et al. (2000) concluíram que o controle da anestesia de acordo com o BIS resultou em aumento do consumo do fármaco, apesar de promover melhor controle da profundidade anestésica. Neste estudo verificou-se que a dose de 0,8 mg/kg/min promoveu maior depressão cardiovascular e redução mais acentuada dos valores de BIS, não trazendo benefícios ao paciente, quando comparado à dose intermediária (0,6 mg/kg/min), na qual o BIS permaneceu em nível adequado, demonstrando que infusões mais baixas do fármaco podem ser empregadas com segurança em pacientes saudáveis.

O propofol causa redução da FC secundariamente ao efeito vagotônico e alguns autores relatam bradicardia severa, bloqueio átrio-ventricular e até parada cardíaca (IGARASHI et al., 1998). Os mecanismos pelos quais este fármaco promove diminuição deste parâmetro e da pressão arterial estão relacionados à inibição da contratilidade do miocárdio, redução da resistência vascular periférica e inibição simpática resultando em redução da resistência vascular e do débito cardíaco (EBERT et al., 1992; ROBINSON

et al., 1997). Esta alteração pôde ser observada no GPDO com a infusão de 0,8 mg/kg/min, revertida com a redução da dose do propofol, demonstrando a depressão cardíaca dependente da dose (McKEAGE & PERRY, 2003; NAKAIGAWA et al., 1995).

SANO et al. (2003) verificaram que após administração de uma única dose de propofol (7 mg/kg) alguns cães apresentaram bradicardia moderada acompanhada de hipotensão. Semelhantemente, FERRO et al. (2005) verificaram que o emprego de 0,2; 0,4 ou 0,8 mg/kg/min de propofol reduziu a FC, embora de maneira não significativa. BRÜSSEL et al. (1989) também observaram diminuição desse parâmetro após indução da anestesia com propofol em cães, sendo este efeito atribuído a alterações na atividade dos barorreceptores ocasionada pelo fármaco.

Contudo, a influência do propofol sobre a FC é controversa. Alguns autores relatam que a administração deste agente anestésico pode promover aumento, redução ou mesmo manutenção da FC (CLAEYS et al., 1988; PATRICK et al., 1985; STEPHAN et al., 1986). Sendo assim, nos demais grupos estudados, observou-se que este parâmetro manteve-se estável durante praticamente todo período experimental e todos os valores permaneceram dentro da normalidade para a espécie, de 70 a 160 batimentos/minuto (TILLEY, 1992), corroborando relatos de ROBERTSON et al. (1992) e PIRES et al. (2000) que empregaram 0,4mg/kg/min de propofol e verificaram estabilidade da FC. Ademais, pode-se deduzir que não houve interferência do tempo da anestesia, uma vez que não houve diferença entre os grupos nos diferentes tempos de avaliação.

HALL & CHAMBERS (1987) relataram a possibilidade de ocorrência de estimulação simpática durante a infusão de propofol, uma vez que verificaram aumento da FC em cães. Similarmente, CORTOPASSI et al. (2000) também observaram taquicardia após administração do propofol devido à redução da pressão arterial. Neste estudo, esse fenômeno não foi observado, uma vez que a FC manteve-se praticamente estável durante todo período de avaliação.

O N₂O possui dois efeitos hemodinâmicos importantes, depressão direta do miocárdio, atribuída à redução na disponibilidade de cálcio, e atividade vasodilatadora, resultando em estimulação cardiovascular indireta mediada por ativação simpática,

devido ao efeito direto na terminação nervosa (FUKUNAGA & EPSTEIN, 1973; HOHNER & REIZ, 1994; PRICE, 1976; STEFFEY, 1996). Portanto, o N₂O induz diferentes efeitos dependendo da espécie estudada, se outros fármacos são administrados concomitantemente e da predominância dos efeitos direto ou indireto (PYPENDOP et al., 2003).

Dessa forma, a FC pode aumentar, diminuir ou permanecer constante quando o N₂O é administrado (PYPENDOP et al., 2003). Em seres humanos anestesiados com isoflurano, a FC aumentou significativamente durante administração de 75% de N₂O, mas somente com altas concentrações do halogenado (DOLAN et al., 1974). Já em gatos anestesiados com o mesmo agente anestésico, esse resultado foi somente significativo após estímulo doloroso (PYPENDOP et al., 2003). Sabe-se que o efeito depressor cardiovascular do N₂O pode ser anulado por ativação simpática simultânea, como aquela produzida por estímulo cirúrgico ou quando o tônus simpático endógeno está elevado por alguma doença (HOHNER & REIZ, 1994).

Verificou-se que a administração de 70% de N₂O não interferiu nos resultados obtidos quanto à FC, uma vez que não houve diferença entre os grupos. Isso provavelmente ocorreu pelo fato de não haver estímulo cirúrgico durante o período de avaliação, e nesses casos, o N₂O causa mínimas alterações cardiovasculares, quando administrado na concentração adequada (CRIBB, 1978).

VAN HEMELRIJCK et al. (1990) anestesiaram babuínos com propofol e também verificaram que a FC manteve-se estável e não foi influenciada pela presença do N₂O. Do mesmo modo, BUENO et al. (2001) observaram que o N₂O não interferiu nos resultados da FC em cães anestesiados com tiletamina-zolazepam.

A PAS, PAD e PAM comportaram-se de maneira semelhante em todos os grupos, pois nos momentos em que a maior dose de propofol foi administrada, verificaram-se as menores pressões. Resultados semelhantes foram observados por SEAR et al. (1994) que administraram propofol por infusão contínua em doses crescentes e verificaram também uma relação dependente da dose na redução da pressão arterial sistêmica. Da mesma forma, FERRO et al. (2005) empregaram três doses diferentes de infusão do propofol (0,2; 0,4 e 0,8 mg/kg/min) em cães e

observaram redução das pressões arteriais com todas as doses, sendo mais pronunciada com a mais elevada.

O pico de concentração plasmática obtida após uma dose em bolus é substancialmente maior do que aquela observada com a infusão contínua. Como os efeitos vasodilatador e depressor do miocárdio são dependentes da concentração plasmática, a redução da pressão arterial causada pelo propofol durante a fase de infusão é bem menor do que aquela observada com uma dose em bolus de indução (PATEL, 2002). Por esse motivo, apesar de se observar diferenças nos valores de pressão arterial, todos os valores permaneceram dentro do limite considerado fisiológico para a espécie, segundo HALL et al. (2001).

Neste estudo, em momento algum a PAM permaneceu abaixo de 65 mmHg em nenhum dos animais. Médias acima de 65 mmHg são consideradas suficientes para manutenção da perfusão de todos os órgãos vitais e tecidos, e clinicamente a hipotensão severa somente é considerada quando a PAM está abaixo desse valor (MILLER, 1986). Como a FC e o IC permaneceram praticamente estáveis durante o período avaliado, a redução da pressão arterial provavelmente resultou da diminuição da RVS. O mesmo resultado foi observado por ROBERTSON et al. (1992) que anestesiaram cães com 0,4 mg/kg/min de propofol por 60 minutos e verificaram que a PAM permaneceu acima de 67 mmHg. Similarmente, NISHIMORI et al. (2005a) empregaram 0,55 mg/kg/min de propofol em cães e relataram PAM maior que 78 mmHg e manutenção da FC e DC durante todo período de avaliação.

A diminuição da PAM ocasionada pelo propofol pode ser resultado da diminuição da pré-carga, provavelmente causada pela combinação da diminuição do tônus simpático em adição à vasodilatação causada por efeito direto do fármaco (GOODCHILD & SERRAO, 1989). EBERT (2005) analisou duas concentrações plasmáticas de propofol (1 e 2 µg/ml) a fim de promover sedação média e profunda, respectivamente e observou que com as duas doses houve redução da pressão arterial. SANO et al. (2003) utilizaram o propofol como agente indutor em cães ($6,5 \pm 1,4$ mg/kg) e gatos ($10,1 \pm 2,8$ mg/kg) e observaram que em ambas as espécies o anestésico apresentou efeitos hipotensor discreto, corroborando achados deste estudo.

VAN HEMELRIJCK et al. (1990) anestesiaram babuínos com diferentes doses de infusão de propofol e observaram redução mais acentuada da PAM com a maior dose (0,2 mg/kg/min) ocasionada pela diminuição da RVS. Neste estudo, esse comportamento também foi observado embora se tenha empregado doses mais altas. Entretanto, deve-se salientar que a variação na concentração do fármaco entre animais de espécies diferentes provavelmente seja resultado de diferenças na farmacocinética.

Como já foi dito anteriormente, o N₂O pode promover tanto depressão no miocárdio, quanto vasodilatação e conseqüente estimulação cardiovascular (FUKUNAGA & EPSTEIN, 1973; PRICE, 1976). Essas alterações não foram observadas, pois o N₂O não interferiu nos efeitos do propofol quanto a PAM, uma vez que não houve diferença entre os grupos, exceto em alguns momentos isolados. Este fato provavelmente ocorreu devido à variabilidade da sensibilidade dos animais aos anestésicos administrados, uma vez que a dose de infusão era a mesma.

Corroborando os resultados deste estudo, CARLIER et al. (1989) anestesiaram pacientes com infusão de propofol e observaram redução da pressão arterial, porém o uso concomitante do N₂O não modificou os efeitos do propofol. O mesmo foi verificado por DIEDERICKS et al. (1993) em cães.

Como existe a possibilidade da diferença de tamanho entre os animais da mesma espécie produzir DC diferentes, calculou-se o índice cardíaco em função da área de superfície corpórea (NUNES, 2002) na tentativa de se eliminar qualquer interferência nessa variável.

Nesse sentido, o DC e o IC demonstraram que os grupos que receberam propofol em doses decrescentes apresentaram aumento das médias após redução da dose (de 0,8 para 0,6 mg/kg/min) com posterior redução do DC e IC após passagem para 0,4mg/kg/min, sendo significativo somente no GPDO.

Com a administração da maior dose de propofol, observaram-se menores valores de DC, com redução em torno de 17%. Resultados semelhantes foram observados por BRÜSSEL et al. (1989) que anestesiaram cães com cetamina, fentanil, N₂O e propofol (2,5 mg/kg) e verificaram redução da PAM, DC e FC, sendo que a redução da FC e a

RVS diminuiu o DC, sem alterar a pré-carga sugerindo efeito inotrópico negativo do propofol, corroborando relatos de MONK et al. (1987) e SEAR et al. (1994).

COETZEE et al. (1989) realizaram um estudo em suínos e observaram redução do IC, do volume sistólico e da contratilidade do miocárdio associados à administração do propofol. FUJII et al. (2004) observaram também redução do IC em relação aos valores basais à medida que se utilizaram doses maiores do anestésico, corroborando os dados deste estudo. Porém, com a administração de doses crescentes de propofol não se observou diferença em ambos os grupos. Segundo MONK et al. (1987) mesmo em um único estudo, uma ampla variação de respostas nos parâmetros cardiovasculares pode ser observada. CLAEYS et al. (1988) e PROFETA et al. (1987) observaram decréscimo da PAM associada à diminuição da RVS com poucas alterações no DC. Por outro lado, redução significativa do DC e mínimas alterações na RVS foram verificadas por STEPHAN et al. (1986) e VAN AKEN et al. (1988).

Alterações no DC podem ser causadas por mudanças na pré-carga, pós-carga, FC e contratilidade do miocárdio (BRÜSSEL et al., 1989). Uma vez que nos grupos anestesiados com doses crescentes de propofol não se observaram alterações na FC, no VS e na pré-carga, o DC manteve-se constante. Achados semelhantes foram relatados por NISHIMORI et al. (2005a) que ao anestesiarem cães com infusão de propofol observaram manutenção da FC, VS, PVC, e, conseqüentemente, do DC.

Da mesma forma, analisando o IC em cada dose individualmente nos diferentes grupos, verificou-se que não houve diferença. QUANDT et al. (1998) também não observaram redução do IC ao administrarem dose única de propofol (8 mg/kg). KOJIMA et al. (2002) e LOPES (2005) anestesiaram cães com infusão contínua do fármaco e também verificaram estabilidade no IC durante o período de avaliação.

Como nas demais variáveis hemodinâmicas, o N₂O não alterou os resultados do DC, corroborando os achados de VAN HEMELRIJCK et al. (1990) que após administração de doses crescentes de propofol e 70% de N₂O em babuínos não observaram variação no DC. Da mesma forma CARLIER et al. (1989) verificaram redução do DC após administração de propofol, porém, não havendo diferença entre os indivíduos que receberam adição de 70% de N₂O.

Ademais, observou-se diferença entre grupos, sendo que os animais que receberam propofol em doses decrescentes apresentaram IC menor que aqueles que foram anestesiados com o fármaco em doses crescentes aos 50 minutos na infusão de 0,4 mg/kg/min, demonstrando possível efeito cumulativo do fármaco, uma vez que no GPD, os animais estavam anestesiados por cerca de 180 minutos, enquanto no GPC por 80 minutos.

O volume sistólico é obtido dividindo-se o DC pela FC, de forma a se obter o volume de sangue ejetado pelo coração a cada batimento (NUNES, 2002), sofrendo influência direta de alterações na pré-carga, pós-carga e na contratilidade do miocárdio (KITTLESON & KIENLE, 1998). Analisando os resultados obtidos, embora não tenha apresentado nenhuma diferença significativa, pode-se observar que as alterações do DC e da FC foram acompanhadas pelo VS.

CLAEYS et al. (1988) e VAN AKEN et al. (1988) observaram que o emprego do propofol promoveu redução do DC e da RVS, sem alteração no VS, corroborando os achados obtidos nesse estudo. NISHIMORI et al. (2005a) também não verificaram alteração no VS durante anestesia com infusão contínua de propofol em cães. Por outro lado, CARLIER et al. (1989) verificaram que após indução com propofol, pacientes apresentaram redução do VS, acompanhado por diminuição do DC, da PAM e manutenção da FC. Os mecanismos pelos quais este fármaco promove diminuição do VS estão relacionados à inibição da contratilidade do miocárdio, redução da resistência vascular periférica e inibição simpática resultando em redução da resistência vascular e débito cardíaco (EBERT et al., 1992; ROBINSON et al., 1997).

Semelhantemente ao DC, o VS também pode ser influenciado pela diferença de tamanho dos animais, sendo recomendado o cálculo do índice sistólico em função da área de superfície corpórea (NUNES, 2002). No IS verificou-se algumas alterações isoladas, porém, como foi dito anteriormente, esta variável está intimamente relacionada a FC, sendo que o IS comportou-se de maneira inversamente proporcional à FC.

A resistência vascular sistêmica representa a estimativa da pós-carga do ventrículo esquerdo. Clinicamente, é utilizada para avaliar a resposta aos agentes

inotrópicos, vasodilatadores e vasoconstritores (BONETTI & DALLAN, 1997). Neste estudo, em todos os grupos observou-se redução da RVS e do IRVS com a maior dose de propofol, sendo que à medida que esta foi diminuindo, as médias foram aumentando, independentes do tempo de anestesia.

A redução da RVS ocasionada pelo propofol pode ser resultado da diminuição da pré-carga, provavelmente causada pela combinação da redução do tônus simpático em adição a vasodilatação causada por efeito direto do fármaco (GOODCHILD & SERRAO, 1989). Esse mesmo resultado foi obtido por CLAEYS et al. (1988) que observaram redução da PAS, FC, DC e RVS, sendo que o efeito hemodinâmico mais acentuado foi o decréscimo da pressão arterial ocasionada pela diminuição da RVS e não devido à redução do VS ou DC. Esses achados sugerem que o propofol deve ser empregado com cautela em pacientes com algum comprometimento na função cardiovascular, em idosos e hipovolêmicos. GROUNDS et al. (1985) e KOJIMA et al. (2002) também afirmaram que a indução da anestesia com propofol, além de causar depressão respiratória, promove alterações cardiovasculares como redução da pressão arterial, DC e RVS de maneira dependente da dose, sendo que esses efeitos têm pouca influência em cães saudáveis, podendo causar sérias conseqüências em animais doentes ou geriátricos.

De forma semelhante, MONK et al. (1987) verificaram redução da RVS em pacientes anestesiados com doses crescentes de propofol associado a 67% de N₂O, demonstrando, porém, que este gás também não interferiu nesta variável. BRÜSSEL et al. (1989) empregaram cetamina, fentanil, propofol e N₂O em cães e também relataram redução da RVS sem efeito aditivo do gás anestésico. Por outro lado, CARLIER et al. (1989) verificaram que após intubação orotraqueal, houve aumento da RVS nos pacientes anestesiados com propofol (2,5 mg/kg) e 70% de N₂O, provavelmente devido a resposta simpato-adrenal que comumente ocorre. Porém, esse fenômeno não foi observado, pois segundo DIEDERICKS et al. (1993) o N₂O promove diferentes efeitos hemodinâmicos dependendo da espécie estudada.

Com relação a PVC, a diferença observada no GPD (T40-8 > T40-6) não demonstrou significado clínico. Ademais, pôde-se constatar que os grupos

apresentaram valores semelhantes e todos foram considerados normais para a espécie (zero a 6,6 mmHg), segundo HALL et al. (2001). GOODCHILD & SERRAO (1989) anestesiaram cães com doses crescentes de propofol e verificaram que a PVC não se alterou com o aumento da dose. Do mesmo modo, o emprego de infusão de propofol em pôneis (WOLFENBERGER et al., 2001) e em cães (NISHIMORI et al., 2005a) não ocasionou alterações na PVC. O mesmo resultado foi obtido por EBERT (1990) que administrou propofol e 40% de N₂O em humanos, afirmando que o gás não comprometeu os resultados obtidos somente com o anestésico intravenoso.

Por outro lado, CARLIER et al. (1989) utilizaram propofol, vecurônio e 70% de N₂O na indução de pacientes e verificaram aumento da PVC que foi atribuída parcialmente à elevação da pressão intratorácica devido a intubação e a ventilação assistida. O aumento das pressões intrapleurais e da passagem aérea pode reduzir a pressão cardíaca transmural e diminuir o influxo venoso torácico. Porém, em nosso estudo, esse resultado não foi observado provavelmente devido à diferença entre os anestésicos empregados, bem como da espécie estudada.

Segundo McKELVEY & HOLLINGSHEAD (1994) alguns distúrbios do ritmo cardíaco podem ocorrer por diversas causas em um paciente anestesiado, como a ação de fármacos e estimulação do sistema nervoso autônomo simpático ou parassimpático. Neste estudo não foram verificadas alterações importantes na condutibilidade cardíaca sugestivas de arritmias ou mesmo de hipóxia do miocárdio corroborando achados de PAIVA et al. (2002).

Segundo QUANDT et al. (1998), o desenvolvimento de arritmias cardíacas após administração de propofol é raro. Em um estudo clínico sobre os efeitos adversos do propofol em 40 cães, apenas um desenvolveu contrações ventriculares prematuras imediatamente após a administração do agente anestésico (SMITH et al., 1993). Por outro lado, HALL & CHAMBERS (1987) anestesiaram 40 cães com infusão contínua de propofol (0,4 mg/kg/min) e não verificaram nenhum caso de arritmia durante todo período de avaliação. Da mesma forma, SANO et al. (2003) utilizaram o fármaco como agente indutor em 77 cães e também não presenciaram nenhum caso de arritmia.

Em um estudo experimental nos quais os cães foram induzidos à anestesia com 10 mg/kg de propofol seguido por infusão contínua na dose de 0,67 mg/kg/min, verificou-se que o fármaco aumentou as arritmias cardíacas induzidas pela epinefrina de uma maneira dependente da dose (KAMIBAYASHI et al., 1991).

No traçado eletrocardiográfico, a onda P representa a despolarização atrial (GOODWIN, 2002) e sua duração indica o tempo necessário para um impulso percorrer do nodo sinoatrial para o atrioventricular (TILLEY, 1992). Neste estudo não se observou diferença na duração dessa onda, não havendo, portanto, retardo na condução elétrica atrial, provavelmente devido à redução da pré e pós-carga com a administração de propofol. Ademais, o controle da temperatura corpórea próxima aos valores fisiológicos com o auxílio de colchão térmico ativo durante o período experimental pôde contribuir para se evitar qualquer interferência sobre a dinâmica elétrica cardíaca (NUNES et al., 2004; SANTOS et al., 2004). De modo semelhante, CONCEIÇÃO (2006) anestesiou cães com infusão de propofol (0,4 mg/kg/min) associado ao fentanil ou sufentanil e obteve os mesmos resultados.

Relativamente à intensidade do impulso elétrico atrial, embora tenham sido encontradas diferenças em alguns momentos no GPDO e GPCO, esses resultados não apresentam significado clínico, uma vez que todos os valores encontraram-se dentro da faixa de normalidade para a espécie (até 0,4 mV), conforme relatado por GOODWIN (2002), corroborando resultados descritos por CONCEIÇÃO (2006). Além disso, segundo GOODWIN (2002), variações da altura da onda P é um achado normal em cães, indicando alteração no tônus vagal.

O intervalo PR reflete o retardo fisiológico através do nodo atrioventricular e neste estudo não houve diferença, exceto no GPC aos 50 minutos da administração de 0,4 mg/kg/min de propofol, que foi maior que aos 30 minutos. Segundo GOODWIN (2002), o prolongamento do intervalo PR acima de 130 mseg indica bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Porém, esse fenômeno não foi observado, pois todos os valores permaneceram dentro da faixa considerada normal para a espécie (60 a 130 mseg). Do mesmo modo, CONCEIÇÃO (2006) não encontrou alteração nesse parâmetro ao empregar propofol (0,4 mg/kg/min) associado ao fentanil ou sufentanil.

NISHIMORI et al. (2005b) anestesiando cães com desflurano e N₂O verificaram redução no tempo de condução elétrica atrioventricular que provavelmente diminuiu o tempo de enchimento das cavidades ventriculares como resposta ao aumento da FC (MUIR & MASON, 1996).

O complexo QRS representa o tempo de despolarização ventricular e neste estudo não apresentou variação dentro dos grupos, exceto no GPDO, no qual em T40-6 foi menor que em T40-4 e T40-8. Porém, essa redução foi equivalente a 10%, sem, portanto significado clínico, uma vez que todos os valores permaneceram dentro dos valores fisiológicos para a espécie (50 a 60 msec), segundo TILLEY & BURTNICK (1999). De forma semelhante, houve diferença entre os grupos, sendo que GPDO e GPC foram menores que GPD em T30-8.

NISHIMORI et al. (2005b) anestesiando cães com desflurano associado ao N₂O e NUNES et al. (2004) com desflurano em cães pré-medicados com levomepromazina relataram que a associação dos fármacos poderia favorecer a transmissão do impulso elétrico ventricular. Nesse sentido, pode-se inferir que o mesmo fenômeno ocorreu com a administração de propofol associado ao N₂O, nos momentos em que houve redução do complexo QRS. Entretanto, CONCEIÇÃO (2006) verificou discreto prolongamento no tempo de condutibilidade elétrica ventricular, fato este relacionado à variação da temperatura corpórea, pois segundo MATTU et al. (2002) as manifestações eletrocardiográficas da hipotermia incluem aumento dos intervalos PR, QT e do complexo QRS. Como nesse estudo a temperatura corpórea manteve-se praticamente estável durante todo período de avaliação, esse resultado não foi verificado.

A amplitude da onda R demonstra e quantifica a intensidade do impulso elétrico necessário para a despolarização ventricular (HUTCHISSON et al., 1999). Neste estudo, observou-se redução da amplitude da onda R, coincidindo com a dose mais elevada do propofol. Sendo assim, essa variável provavelmente comportou-se de maneira dependente da dose na geração do estímulo elétrico responsável pelo evento mecânico da despolarização ventricular. Dessa forma, a redução da amplitude da onda R foi provavelmente devido à alteração da impedância do músculo cardíaco, refletindo um possível aumento da resistência elétrica na musculatura ventricular (SANTOS et al.,

2000 e 2001). Embora essas alterações tenham ocorrido, todos os valores também permaneceram dentro da normalidade (máximo de 2,5 mV) para a espécie estudada (TILLEY & BURTNICK, 1999).

O intervalo QT representa a sístole ventricular e a atividade do sistema nervoso autônomo sobre o cronotropismo cardíaco (JOHN & FLEISHER, 2004) e é inversamente proporcional à FC (TILLEY, 1992). Além disso, o estudo desse parâmetro permite avaliar possíveis interferências de fármacos e eletrólitos sobre a dinâmica cardíaca (HARDING et al., 2001; OGUCHI & HAMLIN, 1993).

Como não houve importantes alterações na FC, o intervalo QT manteve-se estável durante todo o período experimental, podendo-se inferir que os fármacos empregados, bem como o modo de administração não causou interferência sobre a dinâmica cardíaca, corroborando relatos de SAARNIVAARA et al. (1990) que descreveram que o propofol não promove alterações no intervalo QT.

Há relatos de que outros fármacos como o midazolam (McCONACHIE et al., 1989) e sevoflurano (KLEINSASSER et al., 2001) aumentam o intervalo QT, sendo que o efeito deste último foi totalmente revertido com a substituição pelo propofol. O mecanismo pelo qual ocorre o prolongamento do intervalo QT durante a anestesia pode ser devido à redução na atividade simpato-adrenérgica com concomitante aumento do tônus vagal.

O intervalo RR representa as alterações ocorridas na FC sendo inversamente proporcional a esta (TILLEY, 1992). Sendo assim, observou-se que o intervalo seguiu as variações da FC, com aumento das médias à medida que a FC reduziu. Dessa forma, as informações reportadas quanto aos resultados da FC são cabíveis quando se estuda o intervalo RR. Dessa forma foi possível verificar que no GPDO com a infusão de 0,8 mg/kg/min de propofol houve aumento desse intervalo, além de outros momentos isolados. Como já abordado anteriormente, fica evidente a redução da resistência vascular periférica e inibição simpática ocasionada pelo propofol (EBERT et al., 1992; ROBINSON et al., 1997).

Analisando todas as variáveis eletrocardiográficas, foi possível verificar que em nenhum momento o N₂O interferiu nos resultados obtidos com o emprego do propofol.

Resultados semelhantes foram observados por NISHIMORI et al. (2005b) anestesiando cães com desflurano e o N₂O. Além disso, como não houve diferença entre os animais anestesiados com doses crescentes comparados àqueles com doses decrescentes, pode-se inferir que não se observou efeito cumulativo do propofol.

Embora a SpO₂ não represente a quantidade de oxigênio disponível para os tecidos (MOYLE et al., 1994), permite estimar a oxigenação arterial (JONES, 1996). Na verdade, reflete a porcentagem de hemoglobina saturada por oxigênio, determinando alto grau de previsibilidade da hipoxia tissular, o que permite redução no índice de acidentes anestésicos relacionados a hipoxemia (NUNES, 2002) e, conseqüentemente, hipoventilação, o que poderia indiretamente interferir no BIS.

Sendo assim, as diferenças observadas não são clinicamente relevantes, pois além das médias serem similares, a SpO₂ manteve-se dentro da faixa de normalidade para a espécie, ou seja, acima de 95% (HASKINS, 1996). Tal fato demonstra que os fármacos estudados não foram capazes de promover alterações importantes neste parâmetro e por isso parecem não determinar risco de hipóxia, uma vez que os animais foram submetidos à ventilação controlada. Resultados semelhantes foram obtidos por CARARETO (2004) que anestesiou cães com infusão contínua de propofol e sufentanil e observou SpO₂ em níveis fisiológicos para esta espécie. O mesmo foi observado por LOPES (2005) que anestesiou cães com infusão contínua de propofol submetidos a diferentes frações inspiradas de oxigênio (FiO₂). Aqueles que receberam FiO₂ acima de 0,21 apresentaram valores fisiológicos da SpO₂.

SATO et al. (2001) anestesiaram pacientes com sevoflurano e N₂O e observaram manutenção da SpO₂ em torno de 98% durante todo procedimento cirúrgico, demonstrando novamente que o N₂O não alterou os resultados deste parâmetro obtidos com a administração isolada do propofol.

6 – CONCLUSÕES

Com base na análise dos resultados obtidos a partir da metodologia proposta, foi possível concluir que:

- a. A administração de propofol em doses crescentes ou decrescentes associados ou não ao óxido nitroso:
 - Não altera a pressão intracraniana e a auto-regulação cerebral.
 - Reduz a pressão de perfusão cerebral sem prejudicar a perfusão tecidual.
 - Promove depressão cardiovascular sem interferir na geração ou condutibilidade elétricas no coração.
 - Reduz o índice biespectral de maneira dependente da dose.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ACCIOLY, L. C.; NACIF, N. V. B.; FURTADO, A. A. L. Associação propofol-óxido nitroso em procedimentos ambulatoriais. **Rev. Bras. Anest.**, v. 41, n. 4, p. 237-239, 1991.

AGUIAR, A. J. A. História da anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 1. ed. Roca: São Paulo, 2002. cap. 1. p. 3-8.

ANTUNES, F. **Anestesia por infusão contínua e por doses complementares de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina**. 1999. 84 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 1999.

ARBOUR, R. Aggressive management of intracranial dynamics. **Crit. Care Nurse**, v. 18, n. 3, p. 30-40, 1999.

ARCHER, D. P. et al. Cerebral blood volume is increased in dogs during administration of nitrous oxide or isoflurane. **Anesthesiology**, v. 67, n. 5, p. 642-648, 1987.

ARTU, A.; SHAPIRA, Y.; BOWDLE, T. A. Electroencephalogram, cerebral metabolic, and vascular responses to propofol anesthesia in dogs. **J. Neurosurg. Anesthesiol.**, v. 4, p. 99-109, 1992.

BAGLEY, R. S. et al. Pathologic effects in brain after intracranial pressure monitoring in clinically normal dogs, using a fiberoptic monitoring system. **Am. J. Vet. Res.**, v. 56, n. 11, p. 1475-1478, 1995.

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

* Redigidas conforme as normas ABNT NBR 6023, Agosto/2002.

BARD, J. W. The BIS monitor: A review and technology assessment. **AANA Journal**, v. 69, n. 6, p. 477-483, 2001.

BARR, G. et al. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as ana adjunct to i. v. anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, v. 82, p. 827-830, 1999.

BAZIN, J. E. Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. **Anesthesiol. Reanim.**, v. 16, n. 4, p. 445-452, 1997.

BILLARD, V. et al. A comparison of spectral edge, delta power and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. **Clinical and Pharmacological Therapeutics**, v. 91, p. 1947-1949, 1997.

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.

BOSS, B. Concepts of neurologic dysfunction. In: McCANCE, S.; HEUTHER, S. **Pathophysiology: The biological basis for disease in adults and children**. 3. ed. St Louis: Mosby Inc., 1998. p. 460-504.

BOVILL, J. G. Mecanismos da anestesia venosa. In: WHITE, P. F. **Tratado de anestesia venosa**. Artmed: Porto Alegre, 2001. p. 42-51.

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

BROSNAN, R. J. et al. Direct measurement of intracranial pressure in adult horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 63, n. 9, p. 1252-1256, 2002.

BRÜSSEL, T. et al. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. **Anesth. Analg.**, v. 69, p. 35-40, 1989.

BUENO, R. et al. Influência do óxido nitroso na anestesia pela associação tiletamina-zolazepam, em cães. **R. Bras. Ci. Vet.**, v. 8, n. 2, p. 100-104, 2001.

CARARETO, R. **Avaliação da associação de propofol e de citrate de sufentanil na manutenção anestésica por infusão intravenosa contínua em cães após medicação pré-anestésica com acepromazina.** 2004. 181f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2004.

CARLIER, S. et al. Does nitrous oxide affect the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol? **Anesth. Analg.**, v. 68, p. 728-733, 1989.

CLAEYS, M. A.; GEPTS, E.; CAMU, F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. **Br. J. Anaesth.**, v. 60, p. 3-9, 1988.

COETZEE, A. et al. Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. **Anesth. Analg.**, v. 69, p. 473-483, 1989.

CONCEIÇÃO, E. D. V. **Infusão contínua de propofol associado ao fentanil ou sufentanil em cadelas submetidas à ovariosalpingo-histerectomia.** 2006. 80f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2006.

CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia pediátrica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos.** 1. ed. São Paulo: Roca, 2002. cap. 21. p. 216-221.

CORTOPASSI, S. R. G.; HOLZCHUH, M. P.; FANTONI, D. T. Anestesia geral com propofol em cães pré-tratados com acepromazina e alfentanil. **Ciência Rural**, v. 30, n. 4, p. 635-644, 2000.

COSTE, C. et al. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. **Anesth. Analg.**, v. 91, p. 130-135, 2000.

CRIBB, P. H. Nitrous oxide in small animal practice. **Vet. Clin. North Am.**, v. 8, n. 2, p. 325-335, 1978.

DENEUCHE, A.; DESBOIS, C. Propofol – 2 – Indications and contra-indications. **Point Vet.**, v. 30, n. 201, p. 35-40, 1999a.

DENEUCHE, A., DESBOIS, C. Propofol – 1 – Pharmacological features. **Point Vet.**, v. 30, n. 201, p. 29-34, 1999b.

DIEDERICKS, J. et al. Nitrous oxide causes myocardial ischemia when added to propofol in the compromised canine myocardium. **Anesth. Analg.**, v. 76, p. 1322-1326, 1993.

DOLAN, W. M. et al. The cardiovascular and respiratory effects of isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. **Can. Anaesth. Soc. J.**, v. 21, p. 557-568, 1974.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: Propofol. **Can. Vet. J.**, v. 36, p. 181-183, 1995.

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

EBERT, T. J. Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans. **Anesthesiology**, v. 72, n. 1, p. 16-22, 1990.

EBERT, T. J. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. **Anesthesiology**, v. 103, n. 1, p. 20-24, 2005.

EBERT, T. J. et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. **Anesthesiology**, v. 76, p. 725-733, 1992.

ENG, C. et al. The influence of propofol with and without N₂O on cerebral blood flow velocity and CO₂ reactivity in humans. **Anesthesiology**, v. 77, n. 5, p. 872-879, 1992.

FAIRGRIEVE, R.; ROWNEY, D. A.; BISSONNETTE, B. The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anesthetized with sevoflurane. **Anesthesiology**, v. 93, p. A1285, 2000.

FANTONI, D. T. Anestesia no cardiopata. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2002. cap. 30. p. 294-320.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002a. cap. 11. p. 117-128.

FANTONI D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos inalatórios. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002b. cap. 10. p. 105-116.

FARLING, P. A.; JOHNSON, J. R.; COPPEL, D. L. Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. **Anaesthesia**, v. 44, p. 222-226, 1989.

FAUROUX, B. et al. Depression of diaphragm contractility by nitrous oxide in humans. **Anesth. Analg.**, v. 94, n. 2, p. 340-345, 2002.

FERRO, P. C. **Índice biespectral e variáveis fisiológicas, em cães submetidos a diferentes doses de propofol.** 2003. 65f. Trabalho de graduação em Anestesiologia Veterinária – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2003.

FERRO, P. C. et al. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. **Cien. Rur.**, v. 35, n. 5, p. 1103-1108, 2005.

FITZPATRICK, J. H.; GILBOE, D. D. Effects of nitrous oxide on the cerebrovascular tone, oxygen metabolism, and electroencephalogram of the isolated perfused canine brain. **Anesthesiology**, v. 57, n. 6, p. 480-484, 1982.

FLAISHON, R. et al. Recovery of consciousness after thiopental or propofol: Bispectral Index and isolated forearm technique. **Anesthesiology**, v. 86, p. 613-619, 1997.

FOSCHI, D. et al. Effects of surgical stress and nitrous oxide anaesthesia on perioperative plasma levels of total homocysteine: A randomised, controlled study in general surgery. **Anaesthesia**, v. 56, n. 7, p. 676-679, 2001.

FUJII, Y. et al. The recovery profile of reduced diaphragmatic contractility induced by propofol in dogs. **Anesth. Analg.**, v. 99, p. 99-113, 2004.

FUKUNAGA, A. F.; EPSTEIN, R. M. Sympathetic excitation during nitrous-oxide-halothane anesthesia in the cat. **Anesthesiology**, v. 39, p. 23-36, 1973.

GAN, T. J. et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology**, v. 87, n. 4, p. 808-815, 1997.

GELB, A. W.; WERNER, C. Control of the cerebral circulation. In: SCHWARTZ, A. J.; MATJASKO, M. J.; OTTO, C. W. **The American Society of Anesthesiologists, Inc.** Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. cap. 5. p. 35-44.

GEORGAKIS, P. et al. Effects of BIS monitoring on recovery characteristics, propofol consumption and depth of anaesthesia during TIVA with propofol and fentanyl. **Eur. J. Anaesth.**, v. 17, suppl. 19, p. 23, 2000.

GIRARD, F. et al. The effect of propofol sedation on the intracranial pressure of patients with an intracranial space-occupying lesion. **Anesth. Analg.**, v. 99, p. 573-577, 2004.

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

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

GOODCHILD, C. S.; SERRAO, J. M. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. **Br. J. Anaesth.**, v. 63, n. 1, p. 87-92, 1989.

GOODWIN, J. K. Eletrocardiografia. In: TILLEY, L. P.; GOODWIN, J. K. **Manual de cardiologia para cães e gatos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2002. cap. 3. p. 39-65.

GROUND, R. M. et al. The haemodynamic effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and propofol. **Anaesthesia**, v. 40, p. 735-740, 1985.

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

HADZIC, A. et al. Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology**, v. 83, n. 4, p. 863-866, 1995.

HAGGENDAL, E.; JOHANSSON, B. Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs. **Acta Physiol. Scand. Suppl**, v. 258, p. 27-53, 1965.

HALL, L. W.; CHAMBERS, J. P. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. **J. Small Anim. Pract.**, v. 28, p. 623-637, 1987.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. Patient monitoring and clinical measurement. In: _____. **Veterinary anaesthesia**. 10. ed. London: W. B. Saunders, 2001. p. 29-60.

HANS, P. et al. Effect of nitrous oxide on the bispectral index and the 95% spectral edge frequency of the electroencephalogram during surgery. **Anaesthesia**, v. 56, p. 999-1002, 2001.

HARDING, J. D. et al. Electrophysiological alterations after mechanical circulatory support in patients with advanced cardiac failure. **Circulation**, v. 104, p. 1241-1247, 2001.

HARRISON, J. M.; GIRLING, K. J.; MAHAJAN, R. P. Effects of propofol and nitrous oxide on middle cerebral artery flow velocity and cerebral autoregulation. **Anaesthesia**, v. 57, n. 1, p. 27-32, 2002.

HASKINS, S. C. Termorregulação, hipotermia, hipertermia. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Medicina interna veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. vol. 1. cap. 6. p. 33-39.

HEATH, K. J. et al. Nitrous oxide reduces the cost of intravenous anaesthesia. **Eur. J. Anaesth.**, v. 13, n. 4, p. 369-372, 1996.

HENRIKSEN, H. T.; JÖRGENSEN, P. B. The effect of nitrous oxide on intracranial pressure in patients with intracranial disorders. **Brit. J. Anaesth.**, v. 45, n. 5, p. 486-491, 1973.

HERREGODS, L. et al. Effect of propofol on elevated intracranial pressure. Preliminary results. **Anaesthesia**, v. 43, suppl., p. 107-109, 1988.

HOHNER, P.; REIZ, S. Nitrous oxide on the cardiovascular system. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 38, n. 1, p. 763-766, 1994.

HORNBEIN, T. F. et al. Nitrous oxide effects on the circulatory and ventilatory responses to halothane. **Anesthesiology**, v. 31, p. 250-260, 1969.

HUTCHISSON, B.; COSSEY, S.; WHEELER, R. Basic electrocardiogram interpretation for the nurse. **AORN Journal**, v. 69, n. 1, p. 221-239, 1999.

IACOPINO, D. G. et al. Transcranial Doppler ultrasound study of the effects of nitrous oxide on cerebral autoregulation during neurosurgical anesthesia: a randomized controlled trial. **J. Neurosurg.**, v. 99, p. 58-64, 2003.

IBRAHIM, A. E.; TARADAY, J. K.; KHARASCH, E. D. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. **Anesthesiology**, v. 95, n. 5, p. 1151-1159, 2001.

IGARASHI, M. et al. Circulatory changes at the time of anesthetic induction and endotracheal intubation. Comparison of thiamylal induction group and propofol induction group. **Jap. J. Anesthesiol.**, v. 47, p. 1193-1199, 1998.

INABA, S. et al. Combined effects of nitrous oxide and propofol on the dynamic cerebrovascular response to step changes in end-tidal P_{CO_2} in humans. **Anesthesiology**, v. 98, n. 3, p. 633-638, 2003.

INADA, T. et al. Effects of nitrous oxide on haemodynamic and electroencephalographic responses induced by tetanic electrical stimulation during propofol anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 54, n. 5, p. 423-426, 1999.

ISELIN-CHAVES, I. A. et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index. **Anest. Analg.**, v. 87, p. 949-955, 1998.

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

JOHN, A. D.; FLEISHER, L. Electrocardiography. **Int. Anesthesiol. Clin.**, v. 42, n. 1, p. 1-12, 2004.

JONES, J. L. Noninvasive monitoring techniques in anesthetized animals. **Vet. Med.**, v. 4, p. 325-326, 1996.

KAMIBAYASHI, T. et al. Enhancement by propofol of epinephrine-induced arrhythmias in dogs. **Anesthesiology**, v. 75, p. 1033-1040, 1991.

KARSLI, C.; LUGINBUEHL, I. A.; BISSONNETTE, B. The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anesthetised with desflurane. **Anaesthesia**, v. 58, p. 24-27, 2003.

KATOH, T.; SUZUKI, A.; IKEDA, K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. **Anesthesiology**, v. 88, p. 642-650, 1998.

KEARSE, L. A. et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. **Anesthesiology**, v. 88, p. 25-34, 1998.

KENNEDY, S. K.; LONGNECKER, D. E. Historia y principios de la anestesiología. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W.; GILMAN, A. G. **Goodman & Gilman – Las bases farmacológicas de la terapéutica**. 9. ed. México: McGraw – Hill Interamericana, 1996. vol. 1. cap.13. p. 313-326.

KITTLESON, M. D.; KIENLE, R. D. Normal clinical cardiovascular physiology. In: _____. **Small animal cardiovascular medicine**. St. Louis: Mosby Inc., 1998. cap. 2. p. 11-35.

KLEINSASSER A. et al. Reversing sevoflurane-associated QTc prolongation by changing to propofol. **Anaesthesia**, v. 56, p. 248-271, 2001.

KOJIMA, K. et al. Effects of medetomidine-midazolam, acepromazine-butorphanol and midazolam-butorphanol on induction dose of thiopental and propofol on cardiopulmonary changes in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 63, n. 12, p. 1671-1679, 2002.

LEITE, A. V. **Efeitos do propofol ou sevoflurano sobre a hemodinâmica, ventilometria e parâmetros intracranianos, em cães submetidos à administração**

subaracnóidea de iohexol. 2003. 74f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2003.

LEON, J. E.; BISSONNETTE, B. Transcranial Doppler sonography: nitrous oxide and cerebral blood flow velocity in children. **Can. J. Anaesth.**, v. 38, p. 974-979, 1991.

LESLIE, K. et al. Propofol blood concentration and Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. **Anesth. Analg.**, v. 81, p. 1269-1274, 1995.

LIU, J., SINGH, H., WHITE, P.F. Electroencephalogram bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol induced sedation. **Anesth. Analg.**, v. 84, p. 185-189, 1997.

LOPES, P. C. F. **Efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre o índice bispectral, parâmetros respiratórios, hemogasométricos, hemodinâmicos e ecocardiográficos em cães submetidos a anestesia com infusão contínua de propofol e mantidos em ventilação espontânea**. 2005. 169f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2005.

LUDBROOK, G. L.; VISCO, E.; LAM, A. M. Propofol – relation between brain concentration electroencephalogram, middle cerebral artery blood flow velocity, and cerebral oxygen extraction during induction of anesthesia. **Anesthesiology**, v. 97, p. 1363-1370, 2002.

MAGELLA, H. A.; CHEIBUB, Z. B. Propofol: Revisão bibliográfica. **Rev. Bras. Anest.**, v. 40, n. 4, p. 289-294, 1990.

MARSHALL, B. R.; LONGNECKER, D. E. Anestésicos generales. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W.; GILMAN, A. G. **Goodman & Gilman – Las bases farmacológicas de la terapéutica**. 9. ed. México: McGraw – Hill Interamericana, 1996. vol. 1. cap.14. p. 327-352.

MARTÍN-CANCHO, M. E. et al. Assessment of the relationship of bispectral index values, hemodynamic changes, and recovery times associated with sevoflurane or propofol anesthesia in pigs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 65, n. 4, p. 409-416, 2004.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 225p.

MATTA, B. F.; LAM, A. M. Nitrous oxide increases cerebral blood flow velocity during pharmacologically induced EEG silence in humans. **J. Neurosurg. Anesth.**, v. 7, p. 89-93, 1995.

MATTA, B. F. et al. Cerebral pressure autoregulation and carbon dioxide reactivity during propofol-induced EEG suppression. **Br. J. Anaesth.**, v. 74, p. 159-163, 1995.

MATTU, A.; BRADY, W. J.; PERRON, A. D. Electrocardiographic manifestations of hypothermia. **Am. J. Emerg. Med.**, v. 20, n. 4, p. 314-326, 2002.

MAYER, S.; CHONG, J. Critical care management of increased intracranial pressure. **J. Intensive Care Med.**, v. 17, p. 55-67, 2000.

McCONACHIE, I. et al. Effect of anaesthesia on the QT interval. **Br. J. Anaesth.**, v. 63, p. 558-560, 1989.

McCULLOCH, T. J.; VISCO, E.; LAM, A. M. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. **Anesthesiology**, v. 93, n. 5, p. 1205-1029, 2000.

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

McKELVEY, D.; HOLLINGSHEAD, K. W. **Small animal anesthesia: canine and feline practice**. 1. ed. St. Louis: Mosby, 1994. 332p.

McNEELY, J.; BUCZULINSKI, B.; ROSNER, D. R. Severe neurological impairment in an infant after nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology**, v. 93, n. 6, p. 1549-1550, 2000.

MI, W. D. et al. Hypnotic endpoints vs. the bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl. **Eur. J. Anaesthesiol.**, v. 16, p. 47-52, 1999.

MILLER, E. D. Deliberate hypotension. In: _____. **Anesthesia**. 2. ed. New York: Churchill Livingstone Inc., 1986. p. 1949-1970.

MIRENDA, J.; BROYLES, G. Propofol as used for sedation in ICU. **Chest**, v. 108, p. 539-548, 1995.

MOKRI, B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. **Neurology**, v. 56, p. 1746-1748, 2001.

MONK, C. R. et al. Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, v. 59, p. 954-960, 1987.

MORGAN, D. W. T.; LEGGE, K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous agent in cats and dogs. **Vet. Rec.**, v. 124, n. 2, p. 31-33, 1989.

MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S. Inhalation anesthesia. In: _____. **Handbook of veterinary anesthesia**. 2. ed. Columbus: Mosby, 1996. cap. 9. p. 109-127.

MOSS, E.; McDOWALL, D. G. ICP increases with 50% nitrous oxide in oxygen in severe head injuries during controlled ventilation. **Br. J. Anaesth.**, v. 51, n. 7, p. 757-760, 1979.

MOYLE, J. T. B.; HAHN, C. E. W.; ADAMS, A. P. **Pulse oximetry – principles and practice series**. London: BMJ, 1994. 134p.

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

NAKAIGAWA, Y. et al. Effects of graded infusion rates of propofol on cardiovascular haemodynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. **Br. J. Anaesth.**, v. 75, n. 5, p. 616-621, 1995.

NIKAS, D. The neurologic system. In: ALSPACH, J. **Core curriculum for critical care nursing**. 5. ed. Philadelphia: Saunders, 1998. p. 339-399.

NISHIMORI, C. T. et al. Propofol ou sevoflurano sobre variáveis hemodinâmicas em cães submetidos à administração subaracnóidea de iohexol. **Cien. Rur.**, v. 35, n. 6, p. 1345-1350, 2005a.

NISHIMORI, C. T. et al. Eletrocardiografia em cães anestesiados com diferentes concentrações de desflurano associado ou não ao óxido nitroso. **Ars Vet.**, v. 21, n. 2, p. 238-242, 2005b.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 64-81.

NUNES, N. et al. Effects of levomepromazine and different desflurane concentrations upon electrocardiographic variables in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 31, p. 73-77, 2004.

NUNES, N. et al. Efeitos do óxido nitroso sobre parâmetros cardiovasculares e respiratórios em cães anestesiados com diferentes doses de desfluorano. **R. Bras. Ci. Vet.**, v. 12, n. 1/3, p. 72-76, 2005.

OBRIST, W. D. et al. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. **J. Neurosurg.**, v. 61, p. 241-253, 1984.

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

OGUCHI, Y.; HAMLIN, R. L. Duration of QT interval in clinically normal dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 54, n. 12, p. 2145-2149, 1993.

OLIVA, V. N. L. S. Anestesia Inalatória. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 1. ed. Roca: São Paulo, 2002. cap. 16. p. 174-183.

OSHIMA, T.; KARASAWA, F.; SATOH, T. Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans. **Acta Anaesth. Scand.**, v. 46, p. 831-835, 2002.

OSLON, D. M.; CHEEK, D. J.; MORGENLANDER, J. C. The impact of bispectral index monitoring on rates of propofol administration. **AACN Clin. Issues**, v. 15, n. 1, p. 63-73, 2004.

PAIN, L. et al. *In vivo* dopamine measurements in the nucleus accumbens after non-anesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. **Anesth. Analg.**, v. 95, p. 915-919, 2002.

PAIVA, J. P. et al. Alterações eletrocardiográficas durante a intubação endotraqueal em cães induzidos anestesiologicamente com tiopental sódico, propofol ou etomidato, com e sem pré-oxigenação. **R. Bras. Ci. Vet.**, v. 9, n. 1, p. 325-327, 2002.

PATEL, S. Cardiovascular effects of intravenous anesthetics. **Int. Anesthesiol. Clin.**, v. 40, n. 1, p. 15-33, 2002.

PATRICK, M. R. et al. A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease. **Postgrad. Med. J.**, v. 61, suppl., p. 23-27, 1985.

PELLIGRINO, D. A. et al. Nitrous oxide markedly increases cerebral cortical metabolic rate and blood flow in the goat. **Anesthesiology**, v. 60, n. 5, p. 405-412, 1984.

PHIRMAN, J. R.; SHAPIRO, H. M. Modification of nitrous oxide-induced intracranial hypertension by prior induction of anesthesia. **Anesthesiology**, v. 46, n. 2, p. 150-151, 1977.

PIRES, J. S. et al. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. **Cien. Rur.**, v. 30, n. 5, p. 829-834, 2000.

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

PRICE, H. L. Myocardial depression by nitrous oxide and its reversal by Ca^{++} . **Anesthesiology**, v. 44, p. 211-215, 1976.

PROFETA, J. P. et al. The hemodynamic effects of propofol and thiamylal sodium for induction in coronary artery surgery. **Anesth. Analg.**, v. 66, suppl., p. 66, 1987.

PYPENDOP, B. H. et al. Hemodynamic effects of nitrous oxide in isoflurane-anesthetized cats. **Am. J. Vet. Res.**, v. 64, n. 3, p. 273-278, 2003.

QUANDT, J. E. et al. Cardiorespiratory and anesthetic effects of propofol and thiopental in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 59, n. 9, p. 1137-1143, 1998.

RAMPIL, I. J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. **Anesthesiology**, v. 89, p. 980-1002, 1998.

RAMPIL, I. J. et al. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. **Anesthesiology**, v. 89, p. 671-677, 1998.

RAVUSSIN, P. et al. Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. **Anaesthesia**, v. 43, suppl., p. 37-41, 1988.

REINSTRUP, P.; MESSETER, K. Cerebrovascular response to nitrous oxide. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 38, n. 1, p. 761-762, 1994.

REINSTRUP, P. et al. Cerebral blood volume (CBV) in humans during normo- and hypocapnia: influence of nitrous oxide (N_2O). **Anesthesiology**, v. 95, n. 5, p. 1079-1082, 2001.

REZENDE, M. L. **Efeitos do sevofluorano e do desfluorano sobre variáveis intracranianas e hemodinâmicas em cães normocapneicos.** 2004. 102f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.

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

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

ROBINSON, B. J. et al. Mechanism whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? **Anesthesiology**, v. 86, p. 64-72, 1997.

ROSNER, M. J.; ROSNER, S. D.; JOHNSON, A. H. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. **J. Neurosurg.**, v. 83, p. 949-962, 1995.

ROSOW, C., MANBERG, P. J. Bispectral index monitoring. **Anesthesiol. Clin. North. Am.**, v. 2, p. 89-107, 1998.

SAARNIVAARA, L. et al. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 34, p. 276-281, 1990.

SAIDMAN, L. J.; EGER, E. I. Change in cerebrospinal fluid pressure during pneumoencephalography under N₂O anesthesia. **Anesthesiology**, v. 26, p. 67, 1965.

SAKABE, T. et al. Cerebral effects of nitrous oxide in the dog. **Anesthesiology**, v. 48, p. 195, 1978.

SANO, T. et al. Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 65, n. 5, p. 641-643, 2003.

SANTOS, P. S. P. et al. Estudo eletrocardiográfico, em cães tratados com concentrações decrescentes de desflurano. **Ars Vet.**, v. 16, n. 1, p. 16-21, 2000.

SANTOS, P. S. P. et al. Eletrocardiografia de cães submetidos a diferentes concentrações de desflurano, pré-tratados ou não com a associação de fentanil/droperidol. **Cien. Rur.**, v. 31, n. 5, p. 805-811, 2001.

SANTOS, P. S. P. et al. Efeitos eletrocardiográficos do butorfanol em cães anestesiados pelo desfluorano. **Cien. Rur.**, v. 34, n. 4, p. 1105-1111, 2004.

SATO, J. et al. Sevoflurane and N₂O anaesthesia suppresses heart rate variabilities during deliberate hypotension. **Eur. J. Anaesthesiol.**, v. 18, p. 805-810, 2001.

SCHRAAG, S. et al. Clinical utility of EEG parameters to predict loss of consciousness and response to skin incision during total intravenous anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 53, p. 320-325, 1998.

SEAR, J. W.; DIEDERICKS, J.; FOEX, P. Continuous infusions of propofol administered to dogs: effects on ICG and propofol disposition. **Br. J. Anaesth.**, v. 72, p. 451-455, 1994.

SERVIN, F. et al. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrosis. **Anesthesiology**, v. 69, p. 887-891, 1988.

SHAFER, S. L. Advances in propofol pharmacokinetic and pharmacodynamics. **J. Clin. Anesth.**, suppl. 1, p. 14S-21S, 1993.

SHENKIN, H. A.; BOUZARTH, W. F. Clinical methods of reducing intracranial pressure. **N. Engl. J. Med.**, v. 282, p. 1465-1471, 1970.

SIMONS, P. J. et al. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ^{14}C -propofol. **Xenobiotica**, v. 4, p. 429-440, 1988.

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

SMITH, A. L. et al. Interrelations among cerebral blood flow, mean transit time, and vascular volume (abstract). **Fed. Proc.**, v. 29, p. 519, 1970.

SMITH, J. A. et al. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetic regimens in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 202, p. 1111-1115, 1993.

SONG, D.; JOSHI, J. P.; WHITE, P. F. Titration of volatile anesthetics using Bispectral Index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. **Anesthesiology**, v. 87, p. 842-884, 1997.

SPONHEIM, S. et al. Effects of 0.5 and 1.0 MAC isoflurane, sevoflurane and desflurane on intracranial and cerebral perfusion pressures in children. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 47, n. 8, p. 932-938, 2003.

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

STEFFEY, E. P. Inhalation anesthetics. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, 1996. cap. 11. p. 297-329.

STEINER, L. A. et al. The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. **Anesth. Analg.**, v. 97, p. 972-576, 2003.

STEINER, L. A.; ANDREWS, J. D. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. **Brit. J. Anaesth.**, v. 97, n. 1, p. 26-38, 2006.

STENQVIST, O.; HUSUM, B.; DALE, O. Nitrous oxide: an ageing gentleman. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 45, n. 2, p. 135-137, 2001.

STEPHAN, H. et al. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. **Br. J. Anaesth.**, v. 58, p. 969-975, 1986.

TANG, J. et al. Use of propofol for office-based anesthesia: Effects of nitrous oxide on recovery profile. **J. Clin. Anesthesia**, v. 11, n. 3, p. 226-230, 1999.

THAL, S. C.; ENGELHARD, K.; WERNER, C. New cerebral protection strategies. **Curr. Opin. Anaesthesiol.**, v. 18, p. 490-496, 2005.

THOMAS, K. B. **The development of anaesthetic apparatus**. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Injetable anesthetics. In: _____. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Feabiger, 1996. cap. 9. p. 210-240.

TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiographic: interpretation and treatment.** 3. ed. Philadelphia: Lea & Feabinger, 1992. 470p.

TILLEY, L. P.; BURTNICK, N. L. **ECG – Electrocardiography for the small animal practitioner.** Wyoming:Teton NewMedia, 1999. 105p.

UPTON, R. N. et al. The effect of altered cerebral blood flow on the cerebral kinetics of thiopental and propofol in sheep. **Anesthesiology**, v. 93, n. 4, p. 1085-1094, 2000.

VALVERDE, A. et al. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 52, n. 3, p. 505-509, 1991.

VAN AKEN, H. et al. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. **Anesthesiology**, v. 68, p. 157-163, 1988.

VAN HEMELRIJCK, J. et al. Effect of propofol on cerebral circulation and autoregulation in the baboon. **Anesth. Analg.**, v. 71, p. 49-54, 1990.

VANDESTEEENE, A. et al. Effects of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. **Anaesthesia**, v. 43, suppl., p. 42-43, 1988.

VEZZANI, A. et al. Neurological assessment and ICP control in severe head injury: use of propofol as a short-acting sedative agent. **J. Drug Dev.**, v. 4, suppl. 3, p. 114-115, 1991.

WARNER, D. O. et al. The effect of nitrous oxide on chest wall function in humans and dogs. **Anesth. Analg.**, v. 86, n. 5, p. 1058-1064, 1998.

WARNER, D. S. Neuroanesthesia 2000. **Anesth. Analg.**, v. 90, p. 1238-1240, 2000.

WATTS, A. D. J.; ELIASZIW, M.; GELB, A. W. Propofol and hyperventilation for the treatment of increased intracranial pressure in rabbits. **Anesth. Analg.**, v. 87, p. 564-568, 1998.

WHITE, P. F. Propofol. In: _____. **Tratado de anestesia venosa**. Artmed: Porto Alegre, 2001. p. 121-175.

WILSON-SMITH, E. et al. The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anesthetized with propofol. **Anesthesiology**, v. 97, p. A1258, 2002.

WOLFENBERGER, R. B. et al. Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies. **Am. J. Vet. Res.**, v. 62, n. 9, p. 1428-1435, 2001.

WONG, F. Prevention of secondary brain injury. **Crit. Care Nurse**, v. 5, p. 18-27, 2000.

WYLIE, W. D.; CHURCHILL-DAVIDSON, H. C. Os gases anestésicos. In: _____. **Anestesiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1974. cap. 8. p. 184-195.

YACOUB, O. et al. Depression of hypoxic ventilatory response by nitrous oxide. **Anesthesiology**, v. 45, p. 385-389, 1976.

ZORAN, D.L., RIEDESEL, D.H., DYER, D.C. Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. **Am. J. Vet. Res.**, v. 54, n. 5, p. 755-60, 1993.

ZUCCARELLI, L. A. Altered cellular anatomy and physiology of acute brain injury and spinal cord injury. **Crit. Care Nurs. Clin. N. Amer.**, v. 4, p. 403-412, 2000.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)