

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

**EFEITOS CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIOS DA
INFUSÃO CONTÍNUA DE NALOXONA OU TRAMADOL, EM
COELHOS ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO E
SUBMETIDOS À HIPOVOLEMIA AGUDA**

Juliana Vitti Moro

Orientador: Prof. Dr. Newton Nunes

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP, Câmpus Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Fevereiro – 2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

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

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

(Albert Einstein)

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

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

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

Meus irmãos, Giovanni e Gustavo e minha cunhada Roberta, pelo apoio, carinho e por estarem sempre ao meu lado, apesar da distância.

Dedico...

Ao meu namorado Marcio, pelo apoio incondicional em todos os momentos. Agradeço por estar sempre ao meu lado e por compartilhar comigo todo seu amor, compreensão e paciência.

*Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do
Estado de São Paulo - FAPESP, pelo fomento
concedido em forma de bolsa.*

(Processo 06/59241-3)

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

AGRADECIMENTOS

– Aos amigos Paula Ferreira da Costa, Emílio de Almeida Belmonte, Roberto Thiesen, Paula Araceli Borges e Priscila Andréa Costa dos Santos Batista, pela amizade, companheirismo e pelo apoio no desenvolvimento desta pesquisa. Em especial, à minha grande amiga Vivian Fernanda Barbosa, agradeço pelo apoio incondicional e pelos bons momentos compartilhados.

– Às minhas mais novas amigas Nicole Maria Zanetti e Daniele Amaro Pereira, pela amizade sincera e pela ajuda incondicional, sem as quais este trabalho teria sido muito mais árduo.

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

– Aos professores componentes da banca de qualificação, Gilson Hélio Toniollo e Paola Castro Moraes, pelas correções e sugestões realizadas.

– Aos professores componentes da banca de defesa, Celina Tie Nishimori Duque e Paulo Sérgio Patto dos Santos, pelas correções e sugestões realizadas.

– A todos os professores que de alguma forma contribuíram com minha formação pessoal e profissional.

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

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

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

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

– A todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a elaboração deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xv
RESUMO.....	xvi
SUMMARY.....	xvii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1. Tramadol.....	3
2.2. Naloxona.....	6
2.3. Isoflurano.....	8
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	11
3.1. Animais.....	11
3.2. Protocolo Experimental.....	11
3.2.1. Frequência Cardíaca (FC).....	13
3.2.2. Eletrocardiografia (ECG).....	13
3.2.3. Pressão Venosa Central (PVC).....	14
3.2.4. Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM).....	14
3.2.5. Pressão de Perfusão Coronariana (PPC).....	14
3.2.6. Frequência Respiratória (f).....	14
3.2.7. Saturação de Oxihemoglobina (SpO_2).....	14
3.2.8. Tensão de Dióxido de Carbono ao final da Expiração ($ETCO_2$).....	15
3.3. Método Estatístico.....	15
4. RESULTADOS.....	16
4.1. Frequência Cardíaca (FC).....	16
4.2. Eletrocardiografia (ECG).....	17
4.2.1. Amplitude da onda P (PmV).....	17
4.2.2. Duração da onda P (Pms).....	18
4.2.3. Intervalo entre as ondas P e R (PR).....	19

4.2.4. Amplitude da onda R (RmV)	20
4.2.5. Duração do complexo QRS (QRS)	21
4.2.6. Intervalo entre as ondas Q e T (QT)	22
4.2.7. Batimentos Cardíacos de Origem não Sinusal (BNS).....	23
4.3. Pressão Venosa Central (PVC).....	23
4.4. Pressão Arterial Sistólica (PAS).....	24
4.5. Pressão Arterial Diastólica (PAD).....	26
4.6. Pressão Arterial Média (PAM).....	28
4.7. Pressão de Perfusão Coronariana (PPC)	30
4.8. Frequência Respiratória (f).....	32
4.9. Saturação de Oxihemoglobina (SpO_2)	33
4.10. Tensão de Dióxido de Carbono ao final da Expiração ($ETCO_2$).....	34
5. DISCUSSÃO.....	35
6. CONCLUSÕES.....	45
7. REFERÊNCIAS	46

LISTA DE TABELAS

Tabela		Página
1.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da frequência cardíaca (batimentos/minuto), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	16
2.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da amplitude da onda P (mV), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	17
3.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da duração da onda P (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	18
4.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) do intervalo entre as ondas P e R (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	19
5.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da amplitude da onda R (mV), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	20
6.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da duração do complexo QRS (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	21
7.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da duração do intervalo entre as ondas Q e T (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	22
8.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão venosa central (cmH ₂ O), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	23

9.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão arterial sistólica (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.	25
10.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão arterial diastólica (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.	27
11.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão arterial média (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.	29
12.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão de perfusão coronariana (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.	31
13.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da frequência respiratória (respirações/minuto), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.	32
14.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da saturação de oxiemoglobina (%), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.	33
15.	Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da tensão de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.	34

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Valores médios (\bar{x}) da frequência cardíaca (batimentos por minuto), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	16
2. Valores médios (\bar{x}) da amplitude da onda P (mV), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.....	17
3. Valores médios (\bar{x}) da duração da onda P (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	18
4. Valores médios (\bar{x}) do intervalo entre as ondas P e R (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	19
5. Valores médios (\bar{x}) da amplitude da onda R (mV), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.....	20
6. Valores médios (\bar{x}) da duração do complexo QRS (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	21
7. Valores médios (\bar{x}) da duração do intervalo entre as ondas Q e T (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	22
8. Valores médios (\bar{x}) da pressão venosa central (cmH ₂ O), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	23
9. Valores médios (\bar{x}) da pressão arterial sistólica (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda	25

10. Valores médios (\bar{x}) da pressão arterial diastólica (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda 27
11. Valores médios (\bar{x}) da pressão arterial média (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda 29
12. Valores médios (\bar{x}) da pressão de perfusão coronariana (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda 31
13. Valores médios (\bar{x}) da variável frequência respiratória (resp/min), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda 33
14. Valores médios (\bar{x}) da tensão de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda 34

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT – serotonina

bat/min – batimentos por minuto

BNS – batimentos cardíacos de origem não sinusal

CAM – concentração alveolar mínima

ECG – eletrocardiograma

ETCO₂ – tensão de dióxido de carbono no final da expiração

f – frequência respiratória

FC – frequência cardíaca

FiO₂ – fração inspirada de oxigênio

resp/min – respirações por minuto

PA – pressão arterial

PaCO₂ – pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PAD – pressão arterial diastólica

PaO₂ - pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PAM – pressão arterial média

PAS – pressão arterial sistólica

Pms – duração da onda P

PmV – amplitude da onda P

PPC – pressão de perfusão coronariana

PR – intervalo entre as ondas P e R

PVC – pressão venosa central

QRS – duração do complexo QRS

QT – duração do intervalo entre as ondas Q e T

RmV – amplitude da onda R

RR – intervalo entre duas ondas R

RVP – resistência vascular periférica

SpO₂ – saturação de oxiemoglobina

EFEITOS CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIOS DA INFUSÃO CONTÍNUA DE NALOXONA OU TRAMADOL, EM COELHOS ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO E SUBMETIDOS À HIPOVOLEMIA AGUDA

RESUMO: Para avaliar os efeitos da infusão contínua de naloxona ou tramadol sobre a resposta à hipovolemia aguda foram utilizados 40 coelhos adultos distribuídos em cinco grupos: grupo naloxona (GN), grupo tramadol 1 (GT1), grupo tramadol 3 (GT3), grupo tramadol 5 (GT5) e grupo controle (GC). Os animais foram induzidos (2,5 CAM) e mantidos (1,5 CAM) à anestesia com isofluorano e após 60 minutos receberam *bolus* de solução de NaCl a 0,9% (GC), de naloxona (GN) ou de diferentes doses de tramadol (GT1, GT3 e GT5), seguido de infusão contínua dos mesmos fármacos. Decorridos dez minutos, os coelhos foram induzidos à hipovolemia por meio da retirada de sangue arterial no volume total de 15 ml/kg, o qual foi reinfundido após uma hora. Os parâmetros avaliados foram frequência cardíaca, eletrocardiografia, pressão venosa central, pressões arteriais (PA), pressão de perfusão coronariana (PPC), frequência respiratória, saturação de oxiemoglobina e tensão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração. Os dados foram submetidos à análise de variância seguida pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Houve diminuição significativa das médias de PA e PPC após a retirada sanguínea, em todos os grupos, com posterior retorno aos valores iniciais durante a reinfusão do sangue, com exceção do GT5 que apresentou médias estáveis durante a hipovolemia e reinfusão. O GC e GT1 apresentaram médias de PA e PPC menores que as do GT5 vinte minutos após a remoção sanguínea. As demais variáveis não apresentaram diferença significativa ao longo do período experimental. Concluiu-se que a administração do tramadol, na dose de 5 mg/kg seguida por infusão contínua de 0,025 mg/kg/min, é indicada na terapia da hipovolemia aguda, pois possui ações benéficas na PA e na PPC, sem alterar os demais parâmetros estudados.

Palavras- Chave: Agente anestésico, pressão arterial, reinfusão sanguínea, opióides

**CARDIOVASCULAR AND RESPIRATORY EFFECTS OF CONTINUOUS
INFUSION OF NALOXONE OR TRAMADOL IN ISOFLURANE-ANESTHETIZED
RABBITS SUBMITTED TO ACUTE HYPOVOLEMIA**

SUMMARY: To evaluate the effects of continuous infusion of naloxone or tramadol on the answer to acute hypovolemia, forty adult rabbits were assigned into five groups: naloxone group (NG), tramadol group 1 (TG1), tramadol group 3 (TG3), tramadol group 5 (TG5) and control group (CG). General anesthesia was induced (2.5 CAM) and maintained (1.5 CAM) with isoflurane and, after sixty minutes, the bolus of NaCl to 0.9% (CG), of naloxone (NG) or the several doses of tramadol (TG1, TG3 e TG5) followed by continuous infusion of the same drugs were administered. After 10 minutes, the rabbits were induced to hypovolemia by withdrawing arterial blood in total volume of 15 ml/kg, which was reinfused after one hour. Heart rate, electrocardiogram, venous central pressure, arterial pressures (AP), coronary perfusion pressure (CPP), respiratory rate, pulse oxygen saturation and end-tidal carbon dioxide were evaluated. Numerical data were submitted to analyses of variance followed by Tukey test ($p < 0.05$). The AP and CPP decreased significantly, after blood withdrawal, in all groups. During blood reinfusion, these parameters came back to the initial values, except in TG5, because these variables were stable during hypovolemia and blood reinfusion. The CG and TG1 showed mean of AP and CPP lower than the TG5 at twenty minutes after the withdrawal of blood. It was concluded that tramadol administration, at dose of 5 mg/kg followed by continuous infusion of 0.025 mg/kg/min, is indicated in therapy of acute hypovolemia, because it has useful action on AP and on CPP, besides this drug does not impair the other evaluated parameters.

Key Words: anesthetic agent, arterial pressure, blood reinfusion, opioids

1. INTRODUÇÃO

A perda sanguínea progressiva e severa desencadeia respostas autonômicas, que ajudam a manter ou restaurar a pressão arterial. Durante a fase inicial da hipovolemia, o aumento no tônus simpático, mediado pelo barorreflexo arterial, mantém a pressão próxima aos níveis normais. Se a hemorragia persiste, essa resposta compensatória subitamente cessa, resultando em um episódio semelhante à síncope, caracterizado por baixa atividade simpática e bradicardia (TINIAKOV; SCROGIN, 2006).

O mecanismo pelo qual essa resposta simpática reflexa ocorre ainda é desconhecido. Porém, estudos têm demonstrado que os receptores opióides delta (δ) e kappa (κ) são, provavelmente, os responsáveis pela descompensação circulatória durante a redução aguda do volume sanguíneo, enquanto que a ativação de receptores mu (μ) previne a ocorrência desse evento (HENDERSON et al., 2002). Assim, agonistas específicos μ possuem efeitos benéficos durante o choque e o trauma, melhorando a recuperação cardiovascular por meio de mecanismos centrais (FEUERSTEIN et al., 1985).

Os receptores de serotonina (5-HT) também parecem estar envolvidos na resposta à hipovolemia e os agonistas de receptores 5-HT_{1A} podem ser uma alternativa vantajosa aos vasoconstritores, os quais são atualmente usados para aumentar a pressão arterial (PA), durante a redução aguda da volemia (TINIAKOV; SCROGIN, 2006). Nesse contexto, o tramadol é um fármaco potencialmente útil na terapia do choque hipovolêmico, já que, além de apresentar atividade agonista de receptores opióides μ , inibe a recaptção e aumenta a liberação de serotonina.

Por outro lado, tem sido extensivamente demonstrado que a naloxona, em doses altas, por via intravenosa, restaura a pressão arterial durante a fase descompensatória da hipovolemia e, quando administrada profilaticamente pela mesma via, previne a ocorrência da fase hipotensiva (VAN LEEUWEN et al., 1998). Entretanto, embora a terapia com este fármaco esteja associada à

significante melhora hemodinâmica e menores taxas de mortalidade, algumas circunstâncias fisiológicas e fisiopatológicas, incluindo acidose, hipotermia e interações com esteróides, limitam seu uso, além do seu efeito antagonista da analgesia induzida pelos opióides, podendo, desta forma, exacerbar a dor em pacientes traumatizados (BOEUF et al., 2003; HOLADAY, 1984). Assim, o uso clínico deste fármaco no tratamento do choque permanece incerto e pesquisas adicionais são necessárias para avaliar sua utilidade, principalmente devido à escassez de informações sobre as ações desse antagonista opióide durante a anestesia com isoflurano.

Em vista disso, com este estudo, objetivou-se avaliar, comparativamente, os efeitos cardiovasculares e respiratórios da infusão contínua de naloxona ou de diferentes doses de tramadol sobre a resposta à hipovolemia aguda, em coelhos anestesiados com isoflurano.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Tramadol

O cloridrato de tramadol é um análogo sintético da codeína, derivado do metoxifenilciclohexanol, apresentado como uma mistura racêmica de seus enantiômeros (+) e (-) (BOZKURT, 2005). É um analgésico de ação central que apresenta baixa afinidade por receptores opióides, com seletividade por receptores μ , além de possuir efeitos na recaptção de neurotransmissores (WILLIAMS, 1997).

A ação analgésica do tramadol é apenas parcialmente inibida pela naloxona, sugerindo a existência de outro mecanismo de ação, o qual é definido por dois modelos complementares. O primeiro resulta da ligação do enantiômero (+) aos receptores μ , porém sua afinidade é cerca de 6000 vezes menor que a da morfina (BOZKURT, 2005; FANTONI; MASTROCINQUE, 2002) e 10 vezes menor que a da codeína (WILLIAMS, 1997). O segundo mecanismo resulta da inibição da recaptção de noradrenalina pelo enantiômero (-) e pelo aumento da liberação e inibição da recaptção da serotonina (5-HT) pela ação do enantiômero (+) (GÓRNIAK, 2002). Conseqüentemente, ocorre aumento da concentração desses neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC) (SHIPTON, 2000), contribuindo significativamente com a analgesia, por meio do bloqueio de impulsos nociceptivos espinhais (DAYER et al., 1997).

O mecanismo de ação complementar e sinérgico desses dois enantiômeros, tanto opioidérgico quanto monoaminérgico, amplia o efeito analgésico do fármaco. Esse sinergismo resulta em significativa redução dos efeitos adversos deste agente, além de aumentar sua segurança. Assim, a mistura racêmica possui maior eficácia e confiabilidade do que seus enantiômeros isoladamente (SHIPTON, 2000).

O tramadol tem alta afinidade pelos tecidos, incluindo pulmões, baço, fígado, rins e cérebro e ligação às proteínas plasmáticas de 20% (WILLIAMS, 1997), sendo rapidamente distribuído pelo organismo (MASSONE, 2003). Após

administração oral, ocorre absorção de 95% do fármaco, a qual acontece, principalmente, na porção inicial do intestino delgado. Este agente apresenta biodisponibilidade de 68% após dose única e de 90 a 100% após administrações repetidas, sendo o período necessário para o início da ação do fármaco de 30 minutos, aproximadamente. Este opióide é metabolizado pelo fígado, por O- e N-desmetilação e por reações de conjugação, originando glicuronídeos e sulfatos. Como resultado, é formado um metabólito ativo, denominado O-desmetiltramadol (M1), com maior afinidade por receptores opióides que o fármaco original (CLOSE, 2005). O tramadol e seus metabólitos são excretados, principalmente, pelos rins (GROND; SABLLOTZKI, 2004).

Este agente não promove liberação de histamina, não possui efeito na síntese de prostaglandinas, além de não induzir sangramento gastrointestinal, lesão renal, broncoespasmo ou diminuição da atividade plaquetária (CLOSE, 2005). Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios são pouco alterados pelo tramadol e o risco de depressão respiratória severa, nas doses usuais preconizadas para humanos e animais (2 mg/kg), é pequeno em comparação a outros opióides (RADBRUCH et al., 1996), sendo particularmente útil em pacientes com função cardiopulmonar comprometida (GROND; SABLLOTZKI, 2004). Apesar disso, Teppema et al. (2003) observaram aumento do limiar apnéico e diminuição da sensibilidade ao dióxido de carbono após administração de 1 a 4 mg/kg do fármaco, em gatos anestesiados com sevoflurano, atribuindo tais efeitos à sua ação em receptores opióides.

Quanto às variáveis hemodinâmicas, Mildh (2007) não observou alteração na PA e na FC de pacientes submetidos à administração intravenosa, em *bolus*, de 150 mg de tramadol, seguida por infusão contínua na dose total de 250 mg durante 3 horas. Adicionalmente, as médias destas variáveis permaneceram dentro dos valores normais para a espécie, demonstrando a estabilidade proporcionada pelo fármaco (MILDH, 2007). Contudo, há relatos de que o tramadol possa aumentar a frequência cardíaca e as pressões arteriais sistólica e diastólica, em virtude de seu mecanismo simpatomimético (WILLIAMS, 1997).

Em estudo realizado para determinação da dose efetiva de tramadol, a administração intravenosa de 2 mg/kg apresentou o melhor efeito analgésico, associado a mínimos efeitos adversos (BOZKURT, 2005). Contudo, doses de 5 a 20 mg/kg não promoveram depressão respiratória em coelhos despertos e doses acima de 10 mg/kg não causaram alterações cardiovasculares significativas em cães e gatos (OSTERLOH et al., 1978).

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

Este fármaco mostra-se potencialmente útil na terapia do choque hipovolêmico, já que apresenta atividade agonista em receptores opióides μ e inibe a recaptção de serotonina, mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da resposta à hipovolemia aguda (EVANS et al., 1993; FEUERSTEIN et al., 1985).

Em coelhos conscientes, os receptores opióides δ são, provavelmente, os responsáveis por mediar a descompensação circulatória durante a redução aguda do volume sanguíneo, enquanto os agonistas μ e κ previnem a ocorrência desse evento (EVANS et al., 1989a). Entretanto, dados mais recentes sugerem que os eventos mediados por receptores opióides δ e κ , mas não μ , localizados na porção caudal da medula, contribuem com a hipotensão e a bradicardia, após a ocorrência da hemorragia (HENDERSON et al., 2002). Adicionalmente, a administração central de antagonista delta-1 previne a ocorrência da fase descompensatória, sugerindo que os receptores δ -1 estão envolvidos no início dessa fase (LUDBROOK; VENTURA, 1994).

Por outro lado, agonistas específicos μ podem possuir efeitos benéficos durante o choque e o trauma, melhorando a recuperação cardiovascular por meio de mecanismos centrais (FEUERSTEIN et al., 1985). Em coelhos submetidos à hipóxia e hipovolemia induzida, o opióide alfentanil, que se liga aos receptores μ , apresentou efeitos protetores contra o colapso circulatório (BLAKE et al., 1995). Da mesma forma, agonistas seletivos μ provocaram, em carneiros não anestesiados, aumento na pressão arterial, sem alterar a frequência cardíaca (FC), além de atenuar a bradicardia barorreflexa, sugerindo que, em adição aos mecanismos centrais, os agonistas μ alteram a sensibilidade barorreflexa periféricamente, mais por inibir a influência vagal sobre o controle da FC do que por atuar diretamente nos barorreceptores (OMONIYI et al., 2000).

Segundo EVANS et al. (1993), os receptores de serotonina também parecem estar envolvidos na resposta do organismo à redução do volume sanguíneo. A administração de um agonista seletivo no quarto ventrículo mostrou que a ativação de receptores 5-HT_{1A}, no tronco cerebral, previne, em coelhos conscientes, a segunda fase da resposta à hipovolemia central aguda. Apesar disso, os autores não conseguiram comprovar a existência de um mecanismo 5-hidroxitriptaminérgico que atue na fase descompensatória. Por outro lado, Tiniakov & Scrogin (2006) sugeriram que os agonistas de receptores 5-HT_{1A} podem ser uma alternativa vantajosa aos vasoconstritores, que atualmente são usados para aumentar a pressão arterial (PA) durante o choque hipovolêmico. Os agonistas 5-HT_{1A} rapidamente restauram a PA e a atividade simpática, em ratos conscientes submetidos à hemorragia hipotensiva (OSEI-OWUSU; SCROGIN, 2006).

2.2. Naloxona

A naloxona é um antagonista opióide puro, que não apresenta propriedades agonistas conhecidas (CAULKETT; ARNEMO, 2007). Este fármaco é utilizado para reverter os efeitos adversos indesejáveis dos agentes narcóticos, como depressão respiratória, analgesia e euforia, sendo que doses baixas rapidamente

antagonizam esses eventos (ANDERSON, 1988). Liga-se firmemente a todos os receptores opióides, particularmente ao receptor μ , sem produzir analgesia e desloca, competitivamente, a substância agonista (GÓRNIAK, 2002). Porém, este agente apresenta curta duração, com ação de trinta minutos, aproximadamente, e meia vida de eliminação de uma hora (ANDERSON, 1988).

Este fármaco age tanto central quanto periféricamente e apresenta rápido início de ação quando administrado por via parenteral (HELM II et al., 2008). A naloxona não altera o diâmetro pupilar, não produz sedação e não causa alterações fisiológicas e comportamentais significativas, sendo o antagonista narcótico de escolha para uso clínico, já que, quando comparada à nalorfina e ao levalorfan, possui todos os efeitos terapêuticos desejáveis destes fármacos, mas não os adversos (FOLDES et al., 1969). Apesar disso, já foi relatada a ocorrência de eventos indesejáveis relacionados ao uso deste agente, incluindo edema pulmonar, hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, parada cardíaca e morte súbita (ANDERSON, 1988).

Tem sido extensivamente demonstrado, em coelhos e ratos conscientes, que a naloxona, em doses altas por via intravenosa, restaura a pressão arterial durante a fase descompensatória da hipovolemia, sendo que a administração de 1 a 8 mg/kg produz aumento da pressão arterial e recuperação da função cardiovascular durante o choque (FADEN; HOLADAY, 1979; CURTIS; LEFER, 1980; GURLL et al., 1982; EVANS et al., 1989b).

Ademais, quando administrada profilaticamente pela via intravenosa, a naloxona previne a ocorrência da fase hipotensiva, por ação direta no tronco cerebral (VAN LEEUWEN et al., 1998). Nesse contexto, Evans et al. (1989b) evidenciaram que a administração deste antagonista em *bolus* de 4 mg/kg, seguido por infusão contínua do fármaco na dose de 0,2 mg/kg/min, impede a ocorrência da segunda fase descompensatória da hipovolemia, em coelhos despertos.

Porém, o tratamento com naloxona, independente da dose e da via de administração, não diminui a condutância vascular sistêmica durante a primeira

fase da hemorragia, sugerindo que o efeito reflexo dos barorreceptores arteriais sobre a resistência vascular periférica (RVP) não é influenciado por mecanismos opióides endógenos (EVANS et al., 1989b).

O bloqueio de receptores opióides com naloxona reverte a hipotensão hemorrágica aguda por meio do aumento da RVP, acompanhado pelo acréscimo da concentração plasmática de norepinefrina e da atividade simpática, indicando que a diminuição da PA durante a hipovolemia pode ser ocasionada pela redução da atividade simpática (SCHADT, 1989). Schadt & Gaddis (1988) sugeriram que a diminuição da liberação de norepinefrina pelos nervos simpáticos periféricos, durante a perda sanguínea, pode ser a causa da redução da pressão arterial e que alguma substância liberada pela medula adrenal, possivelmente a epinefrina, possa contribuir para o efeito pressor da naloxona, já que este é reduzido pela adrenalectomia ou pela denervação adrenal.

Embora a terapia com este fármaco esteja associada à significativa melhora hemodinâmica e menores taxas de mortalidade (BOEUF et al., 2003), algumas circunstâncias fisiológicas e fisiopatológicas, incluindo acidose, hipotermia e interações com esteróides, limitam seu uso, além do seu efeito antagonista da analgesia induzida pelos opióides, podendo, desta forma, exacerbar a dor em pacientes portadores de trauma físico (HOLADAY, 1984). Assim, o uso clínico deste agente no tratamento do choque permanece incerto, sendo necessários estudos adicionais para avaliar sua utilidade (BOEUF et al., 2003).

2.3. Isoflurano

O isoflurano é um agente anestésico halogenado e volátil, com ponto de ebulição em 48,5°C e pressão de vapor a 20°C igual a 238 mmHg (OMOIGUI, 1998). O coeficiente de solubilidade sangue/gás é de 1,4, o que garante rápidas indução e recuperação anestésicas (MASSONE, 2003). A concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano, em coelhos, é equivalente a $2,05 \pm 0,18$ V% (DRUMMOND, 1985). Este agente é eliminado principalmente pelos pulmões, sendo o fígado responsável pela metabolização de menos de 0,2%, gerando

fluoretos orgânicos ou inorgânicos que são excretados na urina (MORGAN; MIKHAIL, 1996). A reduzida taxa de metabolização garante pouca incidência de lesões hepáticas e baixa nefrotoxicidade (BERNARDI et al., 1996), além de gerar pequena quantidade de radicais livres (YESILKAYA et al., 1998).

Este agente anestésico age por meio da depressão do SNC, ocasionando inconsciência, amnésia e imobilidade ao estímulo nocivo, mas não analgesia (DUARTE; SARAIVA, 2005). A imobilidade deve-se à ação do halogenado na medula espinhal, causando diminuição da transmissão sináptica ascendente (SAVOLA et al., 1991) e da excitabilidade do motoneurônio espinhal ao estímulo algico (KING; RAMPIL, 1994; RAMPIL; KING, 1996; ZHOU et al., 1997; ZHOU et al., 1998). Simultaneamente, este fármaco age na porção encefálica do SNC, promovendo amnésia e inconsciência por meio de sua ação na região reticular, tálamo e córtex (DUARTE; SARAIVA, 2005).

O isofluorano é o anestésico de escolha para estudos hemodinâmicos com choque circulatório experimental (SCHAEFER et al., 1987) e, entre os agentes halogenados, é o mais utilizado em pacientes de risco (OLIVA, 2002). Em cães submetidos à hemorragia, seu emprego resulta em menor depressão cardiovascular que o halotano e o sevofluorano (TEIXEIRA-NETO et al., 2007), mas, assim como os demais halogenados, deprime a pressão arterial sistêmica, de maneira dependente da dose, devido à combinação da depressão miocárdica com a diminuição da resistência vascular sistêmica (MUIR; MASON, 1996). Ellenberger et al. (2003) sugeriram que a fase hipotensiva inicial induzida pelo isofluorano pode ser devida à ativação de receptores opióides μ periféricos, por meio da liberação de algum peptídeo opióide endógeno.

Este anestésico volátil apresenta menor efeito depressor da contratilidade do miocárdio que o halotano, apesar de causar maior efeito vasodilatador coronariano (MUIR; MASON, 1996). Seus efeitos cardiovasculares não se alteram com o tempo de exposição, além de não sensibilizar o miocárdio à ação das catecolaminas (OLIVA, 2002).

Assim como os outros agentes inalatórios, o isoflurano deprime a respiração, de maneira dependente da dose, além de reduzir a resposta ventilatória à hipóxia (MARSHALL, 1981). A depressão respiratória é mais intensa que a causada pelo halotano, ocasionando diminuição do volume minuto e aumento da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), com incremento menos acentuado da frequência respiratória (OLIVA, 2002).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais

Para realização do protocolo experimental, foram utilizados 40 coelhos da raça Nova Zelândia Branco, adultos, machos e com peso médio de $3,6 \pm 0,2$ kg, provenientes de produtor especializado na criação da espécie. Os coelhos foram mantidos no setor de Cunicultura da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - FCAV/UNESP, Câmpus de Jaboticabal, em gaiolas individuais de dimensões de 80 cm x 50 cm x 35 cm, sendo fornecida ração comercial própria para a espécie e água *ad libitum*. Os animais foram distribuídos, aleatoriamente, em cinco grupos experimentais, constituídos de oito coelhos cada e denominados Grupo Naloxona (GN), Grupo Tramadol 1 (GT1), Grupo Tramadol 3 (GT3), Grupo Tramadol 5 (GT5) e Grupo Controle (GC). Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA), da FCAV/UNESP, protocolo n° 017682-06.

3.2. Protocolo Experimental

Os coelhos não foram submetidos a jejum alimentar e hídrico, visto que tal procedimento é desnecessário nesta espécie e a ocorrência de vômitos é rara (FLECKNELL et al., 2007). A indução da anestesia foi realizada por meio de máscara naso-oral vedada, com isoflurano¹ a 2,5 CAM, diluído em fluxo total de 3 L/min de oxigênio a 100%, fornecido por circuito anestésico com reinalação parcial de gases², dotado de vaporizador³ calibrado para o agente volátil. A leitura da concentração anestésica foi obtida em monitor multiparamétrico⁴, cujo sensor do analisador de gases foi adaptado à máscara durante a indução.

Em seguida, os animais foram intubados com sonda de Magill de diâmetro 3,0 mm, a qual foi conectada ao aparelho de anestesia inalatória. Neste momento,

¹ Forane – Cristália, Campinas/SP, Brasil

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

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

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

o sensor do analisador de gases foi acoplado à extremidade proximal da sonda orotraqueal e conectado ao circuito anestésico valvular, reajustando-se o vaporizador para 1,5 CAM, a fração inspirada de oxigênio para 0,6 e o fluxo da mistura de gás para 1 L/min. Os coelhos foram posicionados em decúbito lateral direito, sobre colchão térmico ativo⁵, onde permaneceram durante todo o período experimental, mantendo-se a temperatura corporal em $37,6 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Foi efetuada incisão na pele da região do trígono femoral direito, de extensão suficiente para visibilização e exposição da artéria femoral, na qual foi introduzido um cateter⁶ para mensuração da pressão arterial e para a retirada de sangue.

Foi realizada, ainda, incisão na pele da região cervical sobre a veia jugular esquerda, com sua posterior exposição, para introdução de um cateter⁷ de polietileno com o intuito de mensurar a pressão venosa central (PVC). Após o término desses procedimentos, a concentração anestésica foi reajustada para 1,0 CAM. Posteriormente, foi introduzido, por via transcutânea, um cateter⁸ na veia cefálica esquerda, para reinfusão de sangue e outro na veia marginal da orelha esquerda, para administração dos fármacos.

Decorridos 60 minutos da indução foi administrado, nos animais do GC, *bolus* de solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% (1 ml), seguido de infusão contínua da mesma solução (1 ml/kg/h), por meio de bomba de infusão⁹. Nos coelhos do GN foi administrado *bolus* de naloxona¹⁰ (0,1 mg/kg), seguido de infusão contínua do fármaco (0,005 mg/kg/min). Nos grupos GT1, GT3 e GT5 foi administrado, respectivamente, *bolus* de 1, 3 e 5 mg/kg de tramadol¹¹, seguido de infusão contínua de 0,005; 0,015 e 0,025 mg/kg/min do mesmo agente. Os

⁵ Gaymar – modelo T-Pump

⁶ Cateter BD Angiocath 22 – Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora/MG, Brasil

⁷ Sonda uretral de PVC nº 04 - Embramed Ind.Com.Ltda - São Paulo/SP, Brasil

⁸ Cateter BD Angiocath 24 – Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora/MG, Brasil

⁹ Bomba de seringa AS50 - SAMTRONIC® - São Paulo/SP, Brasil

¹⁰ Narcan – Cristália - Campinas/SP, Brasil

¹¹ Tramadon – Cristália – Campinas/SP, Brasil

fármacos foram diluídos em solução NaCl a 0,9%, de modo que o volume total correspondesse ao volume administrado ao GC.

Dez minutos após o início da infusão contínua dos diferentes fármacos, os animais foram submetidos à hipovolemia, retirando-se o volume total de 15 ml de sangue por kg, o qual foi coletado através do cateter posicionado na artéria femoral, durante quatro minutos, com o uso de seringas plásticas de 60 ml contendo citrato de sódio, sendo armazenado em bolsa apropriada. Após 40 minutos da indução da hipovolemia, foi iniciada a reinfusão do sangue retirado, realizada num período de 30 minutos, quando foi finalizado o período experimental.

Em todos os animais, os parâmetros foram mensurados 60 minutos após a indução anestésica (M0), dez minutos após o início da infusão contínua de solução de NaCl a 0,9%, tramadol ou naloxona (M10), em intervalos de dez minutos após o término da retirada de sangue (M20, M30, M40 e M50) e as últimas mensurações a cada dez minutos após o início da reinfusão do sangue (M60, M70 e M80). As variáveis estudadas foram:

3.2.1. Frequência Cardíaca (FC)

Foi obtida em batimentos por minuto (bat/min), calculando-se o intervalo de tempo entre dois intervalos R-R consecutivos no traçado eletrocardiográfico, registrado por equipamento computadorizado¹², ajustado para mensurações na derivação DII.

3.2.2. Eletrocardiografia (ECG)

Avaliou-se o traçado eletrocardiográfico de cada animal, observando-se a amplitude, em milivolts (mV) e duração, em milissegundos (ms) da onda P, intervalo entre as ondas P e R (ms), amplitude da onda R (mV), duração do complexo QRS (ms), intervalo entre as ondas Q e T (ms) e a ocorrência de batimentos cardíacos de origem não sinusal. Para tanto, a leitura foi feita utilizando-se a derivação DII.

¹² TEB - Mod. ECGPC Software versão 1.10- São Paulo/SP, Brasil (processo FAPESP 96/1151-5)

3.2.3. Pressão Venosa Central (PVC)

Foi mensurada por coluna de água (cmH₂O), por meio da introdução de um cateter de polietileno pela veia jugular, o qual foi posicionado na veia cava cranial, conforme descrito por Nunes (2002).

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

Foram determinadas em mmHg, por meio de monitor multiparamétrico¹³, cujo transdutor foi conectado ao cateter introduzido na artéria femoral, conforme descrito anteriormente e posicionado à altura do coração (REZENDE et al., 2002).

3.2.5. Pressão de Perfusão Coronariana (PPC)

A variável foi obtida por meio de cálculo matemático:

$$PPC \text{ (mmHg)} = PAM - PVC$$

Onde: PAM= Pressão Arterial Média (mmHg)

PVC= Pressão Venosa Central (mmHg)

3.2.6. Frequência Respiratória (f)

Foi obtida em respirações por minuto (resp/min), por leitura direta no monitor multiparamétrico, empregando-se dispositivo “main stream” entre a sonda orotraqueal e o equipamento de anestesia.

3.2.7. Saturação de Oxiemoglobina (SpO₂)

Este parâmetro foi obtido em porcentagem (%), por meio de leitura direta no monitor multiparamétrico, sendo o emissor/sensor adaptado à região corpórea (lábios, orelhas, escroto ou cauda) dotada de “grau de transparência” compatível com a sensibilidade do dispositivo.

¹³ Dixtal - Mod. Dx2010 - Módulo de PA invasiva - Manaus/AM, Brasil (processo FAPESP 02/04625-0)

3.2.8. Tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂)

A variável foi mensurada em mmHg e obtida por leitura direta no monitor multiparamétrico, empregando-se os mesmos acessórios e com posicionamento idêntico ao descrito para mensuração de *f*.

3.3. Método Estatístico

Os resultados foram submetidos à avaliação estatística por meio da Análise de Variância (ANOVA) e, em seguida, pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade, utilizando-se o programa estatístico Sigma Stat¹⁴

¹⁴ Sigma Stat for Windows - Systat Software Inc. – San Jose/CA, USA

4. RESULTADOS

4.1. Frequência Cardíaca

As médias de FC não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ou entre os momentos (Tab. 1 e Fig. 1).

Tabela 1. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da frequência cardíaca (batimentos/minuto), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	269±20	269±18	245±25	254±22	258±17	260±16	253±13	248±13	249±14
GN	277±14	273±17	253±24	261±19	262±19	265±13	259±13	259±12	260±15
GT1	284±14	286±13	268±26	276±23	278±18	281±20	277±17	272±17	271±15
GT3	268±20	263±23	268±28	270±23	272±18	270±17	263±19	263±16	265±15
GT5	286±20	279±17	278±25	287±17	288±16	288±11	274±13	268±9	271±15

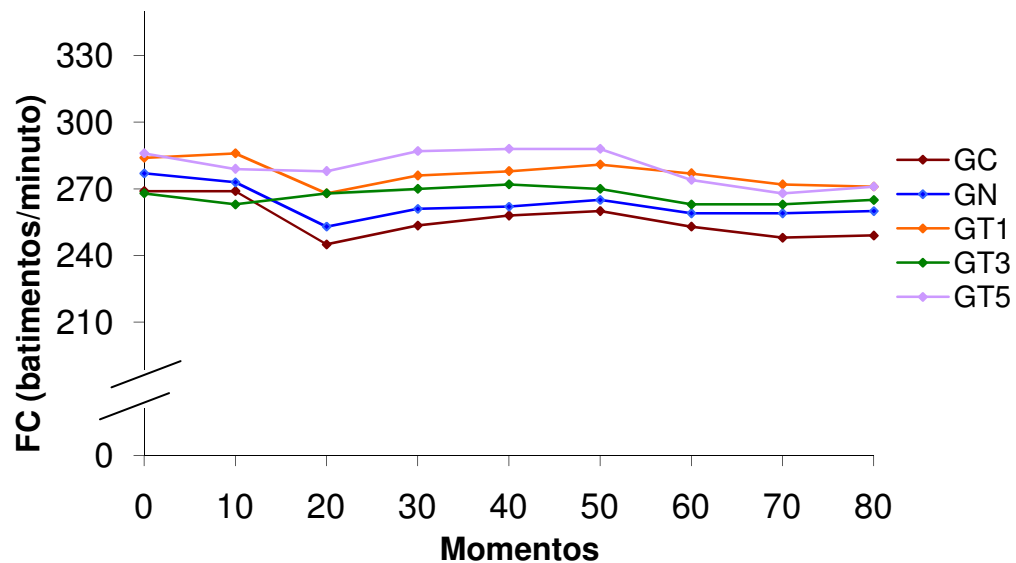


Figura 1. Valores médios (\bar{x}) da frequência cardíaca (batimentos por minuto), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.2. Eletrocardiografia

4.2.1. Amplitude da Onda P (PmV)

A PmV não variou significativamente entre os grupos. A análise individual dos grupos também não revelou diferenças entre os momentos, durante todo o período experimental (Tab. 2 e Fig. 2).

Tabela 2. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da amplitude da onda P (mV), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	0,05±0,01	0,05±0,01	0,06±0,02	0,05±0,02	0,05±0,02	0,05±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01
GN	0,06±0,02	0,06±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01
GT1	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01
GT3	0,05±0,02	0,05±0,01	0,04±0,01	0,04±0,02	0,04±0,02	0,04±0,01	0,04±0,02	0,04±0,02	0,04±0,02
GT5	0,05±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01

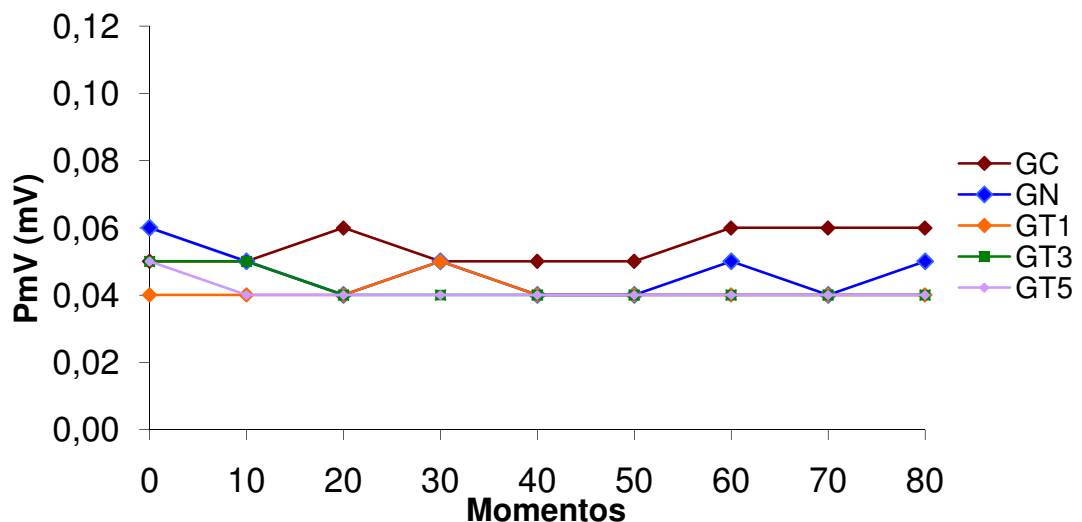


Figura 2. Valores médios (\bar{x}) da amplitude da onda P (mV), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.2.2. Duração da Onda P (Pms)

Para esta variável, a comparação das médias entre os grupos e entre os momentos não revelou diferenças significativas (Tab. 3 e Fig. 3).

Tabela 3. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da duração da onda P (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	36±6	41±6	36±5	35±6	37±3	35±6	34±4	39±3	38±7
GN	38±4	35±4	40±5	40±5	36±5	35±4	37±6	35±4	38±5
GT1	33±5	37±4	34±4	38±5	34±7	37±5	34±6	35±6	35±4
GT3	36±5	37±4	34±5	36±6	36±5	33±3	36±3	36±4	38±5
GT5	34±5	36±6	33±4	34±4	34±5	33±2	32±4	33±7	34±4

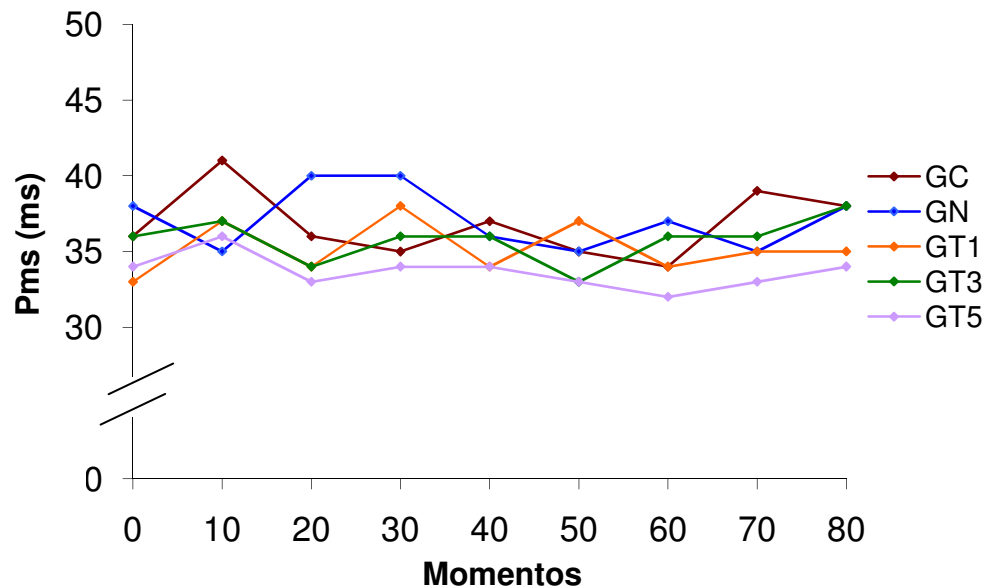


Figura 3. Valores médios (\bar{x}) da duração da onda P (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.2.3. Intervalo entre as ondas P e R (PR)

Em relação ao intervalo PR, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ou entre os momentos (Tab. 4 e Fig. 4).

Tabela 4. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) do intervalo entre as ondas P e R (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	59±12	64±13	60±9	57±10	61±9	57±11	56±7	62±9	60±8
GN	65±16	62±8	56±8	59±11	55±12	55±8	61±9	60±11	64±14
GT1	55±8	59±7	56±5	62±10	58±10	60±11	56±9	58±9	58±10
GT3	62±5	60±6	59±9	58±7	63±15	59±10	60±11	60±12	64±15
GT5	54±9	55±7	53±6	53±6	53±7	51±4	54±9	53±7	53±7

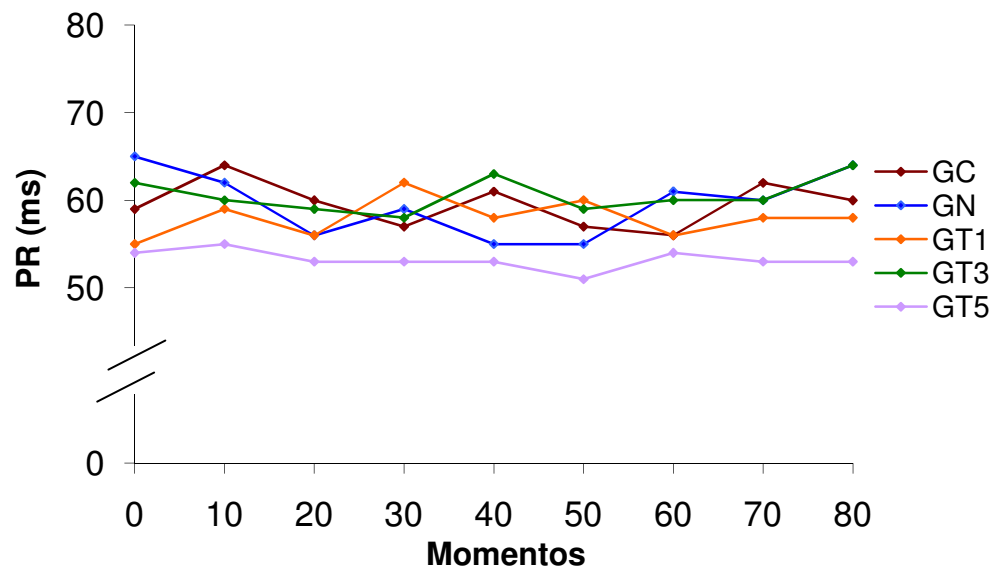


Figura 4. Valores médios (\bar{x}) do intervalo entre as ondas P e R (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.2.4. Amplitude da Onda R (RmV)

Para o parâmetro RmV, a comparação das médias entre os grupos e entre os momentos não revelou diferenças significativas, durante o período experimental (Tab. 5 e Fig. 5).

Tabela 5. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da amplitude da onda R (mV), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	0,15±0,11	0,14±0,10	0,13±0,08	0,13±0,09	0,14±0,09	0,13±0,09	0,11±0,05	0,10±0,07	0,11±0,07
GN	0,09±0,06	0,11±0,06	0,09±0,06	0,09±0,07	0,10±0,06	0,09±0,06	0,10±0,05	0,12±0,06	0,12±0,06
GT1	0,10±0,04	0,10±0,04	0,08±0,03	0,07±0,04	0,07±0,04	0,07±0,03	0,08±0,03	0,08±0,03	0,09±0,05
GT3	0,14±0,06	0,14±0,08	0,10±0,05	0,11±0,04	0,11±0,05	0,10±0,05	0,11±0,06	0,13±0,07	0,13±0,07
GT5	0,11±0,04	0,12±0,03	0,10±0,03	0,10±0,03	0,10±0,03	0,10±0,03	0,11±0,05	0,12±0,06	0,12±0,06

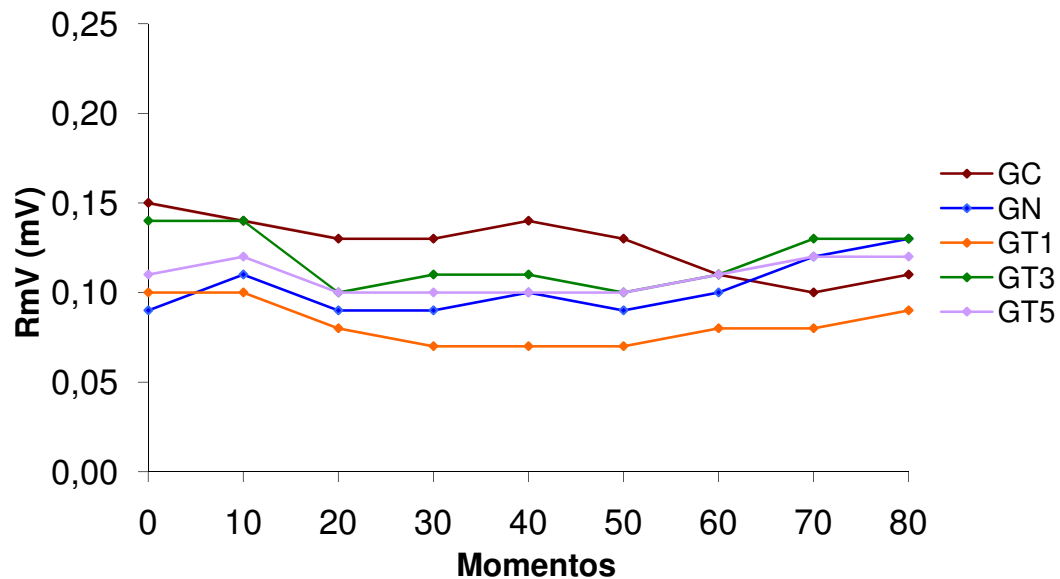


Figura 5. Valores médios (\bar{x}) da amplitude da onda R (mV), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.2.5. Duração do Complexo QRS (QRS)

Para o QRS, não foram registradas diferenças estatísticas entre grupos ou entre momentos, durante o período de avaliação (Tab. 6 e Fig. 6).

Tabela 6. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da duração do complexo QRS (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	50±8	50±8	46±9	50±4	44±8	46±9	46±9	48±9	48±7
GN	41±9	44±8	42±13	41±12	47±10	43±4	44±10	46±9	43±8
GT1	45±9	45±7	45±6	43±7	44±8	41±7	46±5	43±5	44±7
GT3	51±12	54±7	47±6	49±4	49±7	48±7	49±3	46±7	45±4
GT5	48±3	49±7	50±6	47±5	47±7	47±7	45±4	46±5	48±6

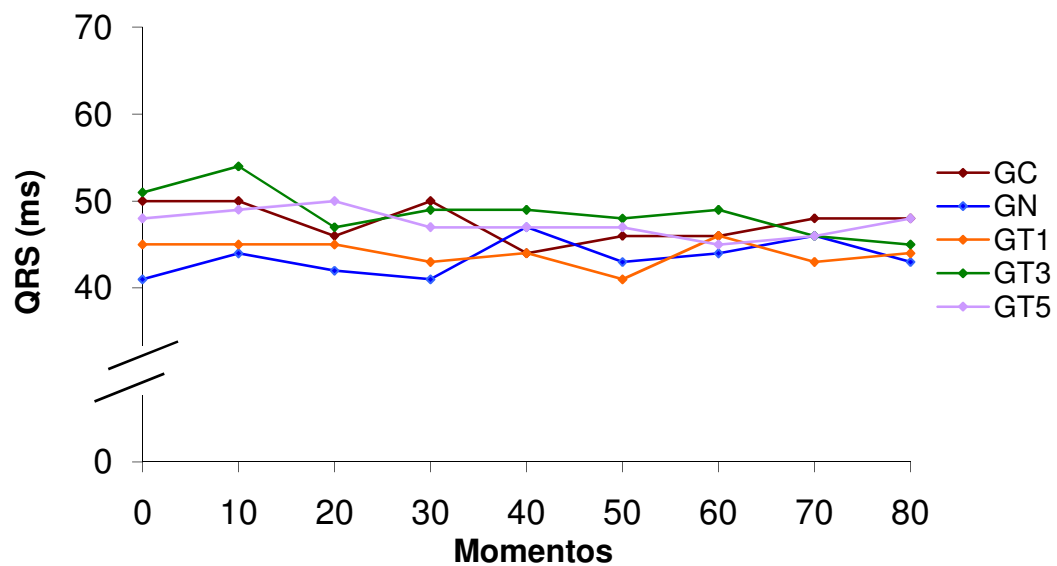


Figura 6. Valores médios (\bar{x}) da duração do complexo QRS (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.2.6. Duração do intervalo entre as ondas Q e T (QT)

As médias de QT não apresentaram diferenças significativas entre os grupos ou entre os momentos, durante o período experimental (Tab. 7 e Fig. 7).

Tabela 7. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da duração do intervalo entre as ondas Q e T (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	148±18	150±13	159±10	154±20	143±20	149±16	157±20	160±24	159±21
GN	129±23	133±23	148±24	143±35	145±36	142±24	151±19	152±20	150±20
GT1	146±17	142±16	150±15	153±21	150±14	147±14	147±12	154±15	145±11
GT3	145±20	159±21	147±28	143±18	144±26	142±21	147±19	147±15	145±15
GT5	147±11	153±9	151±15	147±10	150±10	143±12	151±8	160±8	162±10

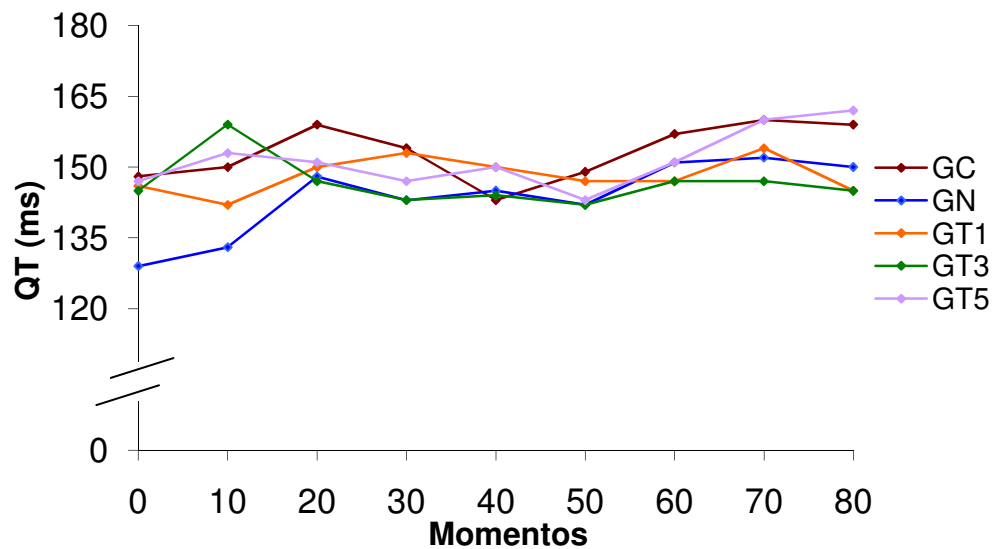


Figura 7. Valores médios (\bar{x}) da duração do intervalo entre as ondas Q e T (ms), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.2.7. Batimentos Cardíacos de Origem Não Sinusal (BNS)

Não foi verificada a ocorrência de batimentos cardíacos ectópicos durante todo o período experimental.

4.3. Pressão Venosa Central (PVC)

Em relação à PVC, a comparação das médias entre os grupos e entre os momentos não revelou diferenças significativas (Tab. 8 e Fig. 8).

Tabela 8. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão venosa central (cmH₂O), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	2,0±1,0	1,9±1,1	0,5±2,0	0,0±1,9	0,0±1,7	-0,2±1,6	0,3±1,5	1,0±1,2	1,3±1,2
GN	1,0±0,9	0,7±0,7	-0,7±1,0	-0,5±0,9	-0,9±1,0	-0,8±1,4	-0,2±1,5	0,4±1,6	0,9±1,1
GT1	0,5±1,2	0,4±1,1	-1,2±1,0	-0,9±1,0	-0,7±1,0	-0,7±1,1	0,3±1,0	0,9±1,1	1,3±1,2
GT3	0,0±0,7	0,0±0,7	-1,4±1,2	-1,2±0,8	-1,4±1,0	-1,5±1,4	-0,4±1,8	0,0±1,8	0,6±1,5
GT5	0,7±1,0	0,7±0,8	-0,5±1,6	-0,7±1,8	-0,7±2,1	-0,7±2,1	0,2±1,6	0,7±1,7	0,9±1,3

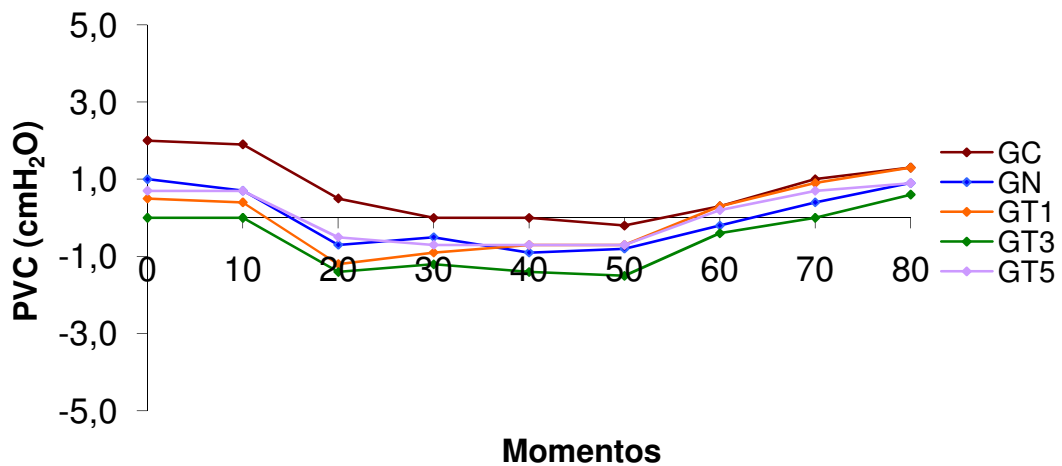


Figura 8. Valores médios (\bar{x}) da pressão venosa central (cmH₂O), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.4. Pressão Arterial Sistólica (PAS)

Em relação à PAS, foram observadas diferenças significativas entre os grupos em M10, no qual GT5 foi maior que GT1, enquanto que em M30 e M40 as médias de GT5 diferiram significativamente de GC e GT1, conforme pode ser observado na Tabela 9. Já em M50, GT5 apresentou médias maiores que GC. Em M60 e M70, os valores de GT5 foram estatisticamente diferentes de GC, GN e GT1, sendo que estes mostraram médias menores que aquele. Em M80, por sua vez, GT5 apresentou valores maiores que GN e GT1.

Dentro do GC, M0 e M10 apresentaram médias maiores do que as registradas entre M20 e M60. Em M70, os valores de PAS foram estatisticamente diferentes de M20 e M30, enquanto M20, M30, M40 e M50 apresentaram médias significativamente menores que as de M80. Já no GN, M0 e M10 foram estatisticamente maiores que M20, M30, M40 e M50 (Tab. 9 e Fig. 9).

No GT1, os momentos M0, M10 e M80 tiveram médias maiores que M20, M30, M40 e M50, ao passo que M70 foi significativamente diferente apenas de M20. Já no GT3, M0 e M10 mostraram diferença estatística dos momentos M20 e M30, porém M10 também diferiu de M40 e M50. No GT5, observou-se que M0, M10 e M80 apresentaram valores de PAS maiores que M20, M30, M40 e M50 e que M60 e M70 foram significativamente diferentes de M20.

Tabela 9. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão arterial sistólica (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	69±7 ^a	65±4 ^a	28±5 ^b	31±7 ^{Bb}	34±6 ^{Bbc}	36±6 ^{Bbc}	44±6 ^{Bbcd}	51±8 ^{Bac}	59±11 ^{ad}
GN	61±9 ^a	63±6 ^a	40±4 ^b	40±6 ^b	41±6 ^b	39±6 ^b	47±9 ^{Bab}	48±8 ^{Bab}	53±8 ^{Bab}
GT1	60±7 ^a	55±6 ^{Ba}	29±5 ^b	30±5 ^{Bbc}	33±7 ^{Bbc}	33±7 ^{bc}	44±8 ^{Bab}	49±8 ^{Bac}	53±8 ^{Ba}
GT3	62±7 ^{ac}	64±10 ^a	40±17 ^b	43±17 ^b	43±16 ^c	44±17 ^c	55±13 ^{abc}	58±14 ^{abc}	57±13 ^{abc}
GT5	77±9 ^a	80±10 ^{Aa}	44±9 ^b	54±13 ^{Abc}	55±12 ^{Abc}	57±12 ^{Abc}	69±11 ^{Aac}	74±10 ^{Aac}	75±10 ^{Aa}

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

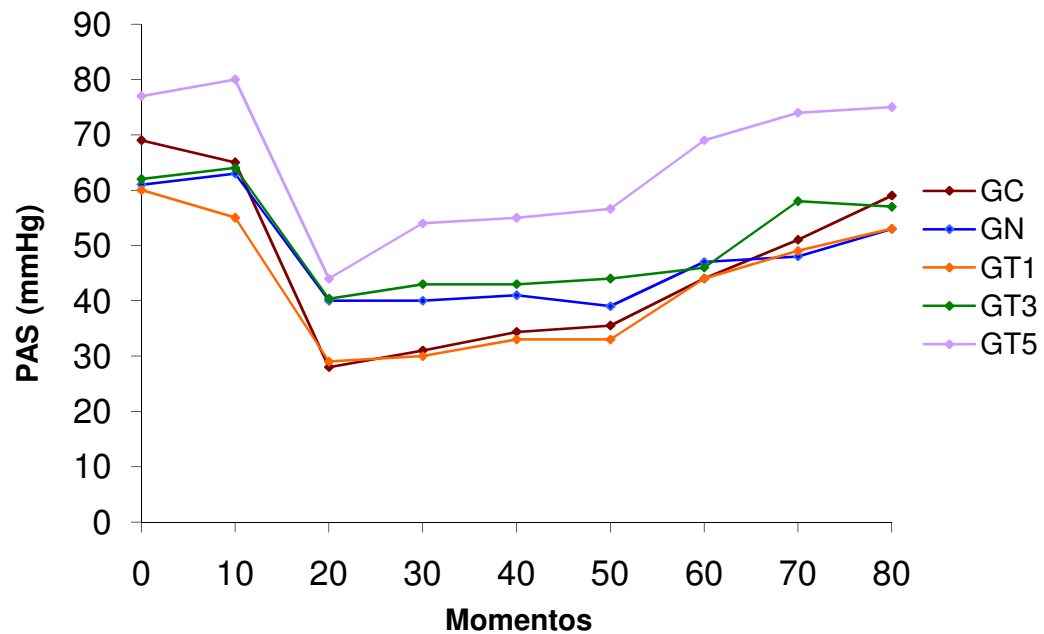


Figura 9. Valores médios (\bar{x}) da pressão arterial sistólica (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isofluorano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.5. Pressão Arterial Diastólica (PAD)

Quanto à PAD, foram observadas diferenças significativas entre os grupos em M30, em que GT5 mostrou médias menores que as de GC e GT1 e em M40, no qual GT5 apresentou médias maiores que GT1.

No GC, M0 mostrou valores maiores que M20, M30, M40, M50, M60 e M70, enquanto M10 apresentou diferenças significativas dos mesmos momentos descritos para M0, excetuando-se M70, o qual diferiu apenas de M20. Já M80 foi diferente estatisticamente de M20, M30, M40 e M50, como pode ser observado na Tabela 10.

No grupo GN, M0 e M10 foram estatisticamente maiores que M20, M30, M40 e M50 (Tab. 10 e Fig. 10). No GT1, verificou-se que M0 foi significativamente maior que M20, M30, M40, M50 e M60, enquanto que M10 diferiu dos mesmos momentos, com exceção de M60. Já M70 e M80 tiveram médias maiores que M20 e M30, sendo que M80 também foi maior que M40.

No GT3, M0 e M10 apresentaram valores maiores que M20, M30, M40 e M50. No GT5, por sua vez, observou-se que M0 e M10 mostraram médias de PAD maiores que M20, M30, M40 e M50, enquanto que as médias de M60, M70 e M80 foram significativamente diferentes de M20.

Tabela 10. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão arterial diastólica (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	49±7 ^a	43±5 ^{ac}	21±4 ^b	24±5 ^{Bbd}	26±6 ^{bd}	25±4 ^{bd}	30±3 ^{bde}	35±5 ^{cd}	39±3 ^{ace}
GN	43±6 ^a	44±4 ^a	30±3 ^b	30±3 ^b	29±3 ^b	28±4 ^b	31±6 ^{ab}	33±5 ^{ab}	35±4 ^{ab}
GT1	45±6 ^a	40±6 ^{ac}	21±4 ^b	22±4 ^{Bb}	24±5 ^{Bbd}	25±6 ^{bde}	32±6 ^{bcde}	35±6 ^{ad}	37±6 ^{ae}
GT3	45±7 ^a	45±10 ^a	26±10 ^b	27±10 ^b	28±9 ^b	28±11 ^b	34±7 ^{ab}	36±7 ^{ab}	37±4 ^{ab}
GT5	51±4 ^a	52±7 ^a	30±7 ^b	36±10 ^{Abc}	37±10 ^{Abc}	37±9 ^{bc}	43±7 ^{ac}	45±5 ^{ac}	45±5 ^{ac}

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

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

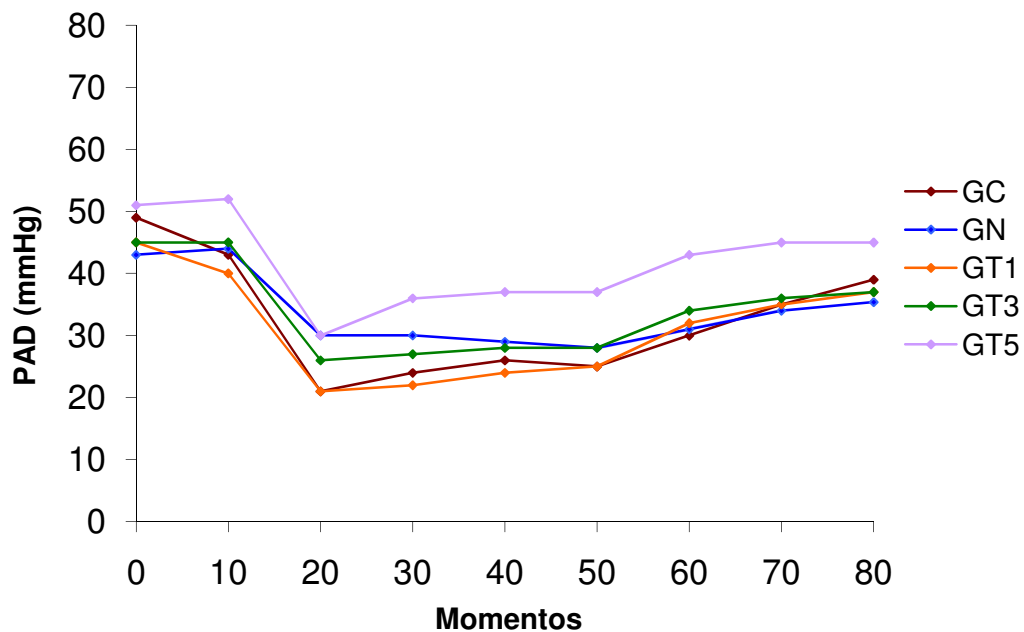


Figura 10. Valores médios (\bar{x}) da pressão arterial diastólica (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.6. Pressão Arterial Média (PAM)

Com relação à PAM, foram observadas diferenças significativas entre os grupos em M10 e M40, nos quais GT5 apresentou médias maiores que GT1; em M30 e M50, quando GT5 registrou valores diferentes estatisticamente de GC e GT1 e em M60 e M70, em que GT5 foi significativamente maior que GC, GN e GT1.

No grupo controle, M0 e M10 foram maiores que M20, M30, M40, M50 e M60. Em M70 e M80, as médias foram significativamente diferentes de M20 e M30, contudo M80 também apresentou diferença estatística de M40 e M50, conforme pode ser observado na Tabela 11.

No grupo GN, M0 e M10 foram estatisticamente maiores que M20, M30, M40 e M50, sendo que M10 também apresentou médias maiores que as de M60 (Tab. 11 e Fig. 11). No GT1, verificou-se que M0 foi significativamente maior que M20, M30, M40, M50 e M60, enquanto que M10 diferiu dos mesmos momentos, com exceção de M60. Já M70 e M80 tiveram médias maiores que M20 e M30, sendo que M80 também foi maior que M40 e M50.

Já no GT3, M0 e M10 apresentaram valores maiores que M20, M30, M40 e M50. No GT5, por sua vez, observou-se que M0 e M10 mostraram médias de PAM maiores que M20, M30, M40 e M50, enquanto que as médias de M60, M70 e M80 diferiram significativamente de M20.

Tabela 11. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão arterial média (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	56±8 ^a	53±4 ^a	24±5 ^b	27±6 ^{Bb}	30±6 ^{bc}	30±5 ^{Bbc}	37±3 ^{Bbcd}	42±6 ^{Bac}	46±8 ^{ad}
GN	52±6 ^{ac}	53±3 ^a	34±3 ^b	35±4 ^b	34±4 ^b	33±4 ^b	38±7 ^{Bc}	41±6 ^{Babc}	44±6 ^{abc}
GT1	53±7 ^a	48±6 ^{Bac}	25±5 ^b	26±4 ^{Bb}	28±6 ^{Bbd}	29±7 ^{Bbd}	38±7 ^{Bc}	42±7 ^{Bacd}	45±7 ^{ac}
GT3	53±7 ^a	53±10 ^a	32±12 ^b	34±12 ^b	34±12 ^b	34±11 ^b	43±10 ^{ab}	45±9 ^{ab}	46±6 ^{ab}
GT5	62±7 ^a	64±8 ^{Aa}	36±8 ^b	44±12 ^{Abc}	44±11 ^{Abc}	45±10 ^{Abc}	55±9 ^{Aac}	58±7 ^{Aac}	58±7 ^{a^{ac}}

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

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

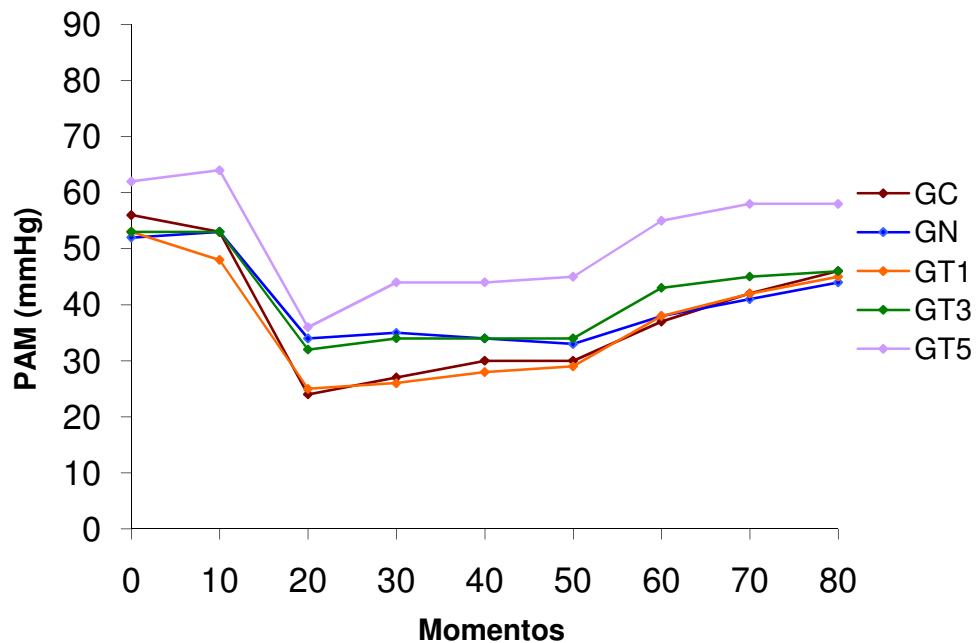


Figura 11. Valores médios (\bar{x}) da pressão arterial média (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.7. Pressão de Perfusão Coronariana (PPC)

As médias de PPC variaram significativamente entre os grupos em M10, em que GT5 mostrou valores maiores que GT1; em M30, M40 e M50, quando GT5 apresentou diferença estatística de GT1 e GC e em M60 e M70, nos quais GT5 diferiu significativamente de GC, GN e GT1, como pode ser observado na Tabela 12.

No GC, M0 e M10 mostraram valores maiores que M20, M30, M40, M50 e M60. Em M70 as médias distaram estatisticamente de M20, enquanto que em M80 os valores foram significativamente diferentes de M20 e M30.

No grupo GN, M0 e M10 foram significativamente maiores que M20, M30, M40 e M50 (Tab. 12 e Fig. 12). No GT1, verificou-se que M0 e M10 foram significativamente maiores que M20, M30, M40 e M50. Já M20 foi menor que M70 e M80, sendo este último maior que M30 e M40.

Já no GT3, M0 e M10 apresentaram valores maiores que M20, M30, M40 e M50. No GT5, observou-se que M0 e M10 mostraram médias de PPC maiores que M20, M30, M40 e M50, enquanto que M60, M70 e M80 foram diferentes estatisticamente de M20, cuja média foi inferior que as daqueles.

Tabela 12. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da pressão de perfusão coronariana (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	54±8 ^a	52±4 ^a	24±5 ^b	27±6 ^{Bbc}	30±6 ^{Bbcd}	30±5 ^{Bbcd}	37±2 ^{Bbcd}	41±5 ^{Bac}	45±8 ^{ad}
GN	51±6 ^a	52±3 ^a	35±3 ^b	35±4 ^b	35±4 ^b	34±3 ^b	38±8 ^{Bab}	40±7 ^{Bab}	43±6 ^{ab}
GT1	52±7 ^a	47±6 ^{Ba}	26±5 ^b	27±4 ^{Bbc}	29±6 ^{Bbc}	29±7 ^{Bbcd}	37±7 ^{Ba}	41±8 ^{Bac}	44±8 ^{ad}
GT3	53±7 ^a	53±10 ^a	33±12 ^b	35±12 ^b	36±12 ^b	35±12 ^b	43±10 ^{ab}	45±9 ^{ab}	46±6 ^{ab}
GT5	61±5 ^a	63±6 ^{Aa}	36±7 ^b	45±12 ^{Abc}	45±12 ^{Abc}	46±11 ^{Abc}	55±9 ^{Aac}	57±8 ^{Aac}	57±7 ^{ac}

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

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

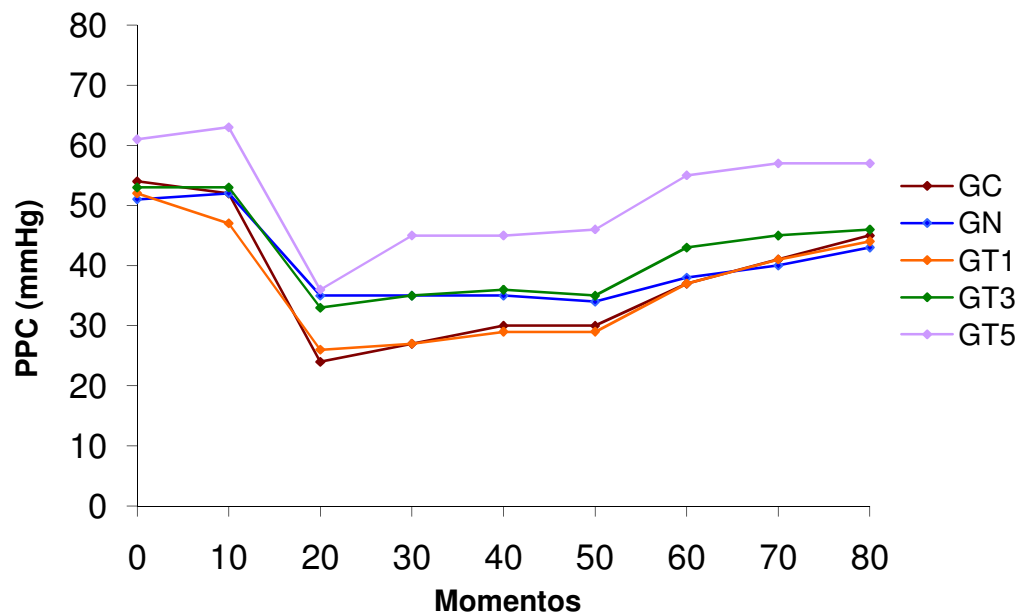


Figura 12. Valores médios (\bar{x}) da pressão de perfusão coronariana (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.8. Frequência Respiratória (f)

Em relação à f , houve variação significativa entre os grupos em M20, no qual GT1 apresentou médias maiores que GC. Em M30, GN e GT1 registraram médias maiores que as observadas em GC. Já em M40, GC mostrou valores menores que os de GN, GT1 e GT3. Em M50, por sua vez, foram verificados valores estatisticamente maiores em GN quando comparado ao GC (Tab. 13 e Fig. 13).

Tabela 13. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da frequência respiratória (respirações/minuto), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	50±13	50±13	44±9 ^B	47±9 ^B	45±8 ^B	46±7 ^B	47±5	45±9	43±10
GN	63±11	66±11	64±8	71±12 ^A	71±14 ^A	68±15 ^A	58±6	58±8	60±7
GT1	62±14	66±15	65±15 ^A	67±14 ^A	66±15 ^A	61±13	60±13	60±15	58±15
GT3	66±9	67±11	59±10	62±7	66±11 ^A	65±9	62±7	61±7	62±6
GT5	55±9	57±7	55±8	55±5	57±9	56±8	52±5	51±5	52±6

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

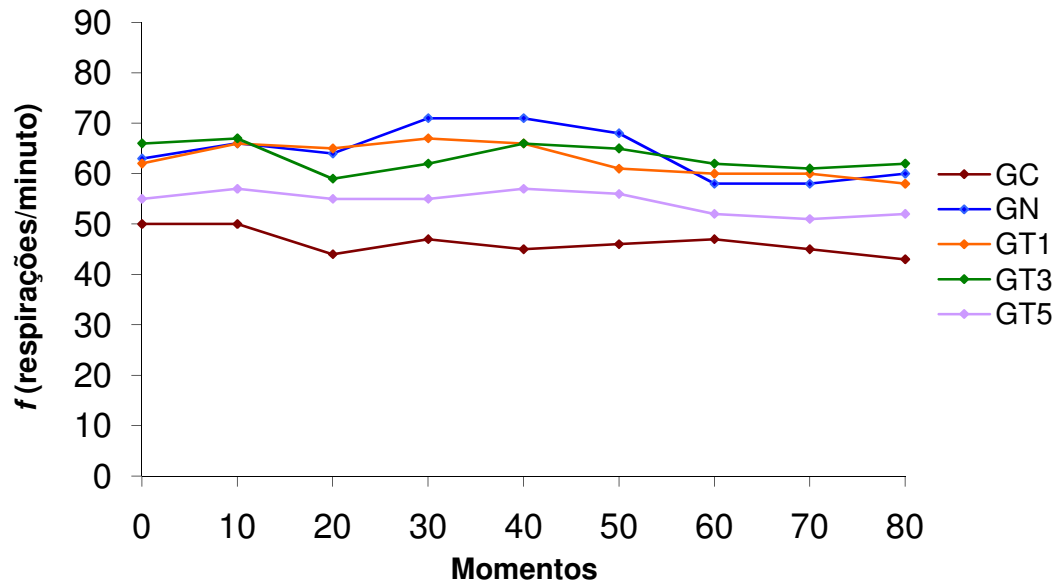


Figura 13. Valores médios (\bar{x}) da variável frequência respiratória (resp/min), em coelhos ($n=40$) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

4.9. Saturação de Oxiemoglobina (SpO_2)

Em relação à SpO_2 , não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ou entre os momentos (Tab. 14 e Fig. 14).

Tabela 14. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da saturação de oxiemoglobina (%), em coelhos ($n=40$) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	98±1	98±1	98±1	98±1	98±1	98±1	98±1	99±1	98±1
GN	99±1	99±1	98±1	98±1	98±2	98±1	98±1	98±1	98±1
GT1	98±1	98±1	98±1	98±1	98±1	98±1	98±0	98±1	98±1
GT3	99±1	98±1	98±1	98±1	98±1	99±1	99±1	99±1	99±1
GT5	98±1	98±1	98±1	99±1	99±1	98±1	99±1	99±1	98±1

4.10. Tensão de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂)

Para a ETCO₂, a comparação das médias entre os grupos e entre os momentos não revelou diferenças significativas (Tab. 15 e Fig. 15).

Tabela 15. Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da tensão de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

	Momentos								
	M0	M10	M20	M30	M40	M50	M60	M70	M80
GC	45±7	46±8	46±11	46±10	48±8	49±10	50±12	52±14	54±12
GN	40±7	42±9	42±5	42±5	43±6	44±6	49±6	50±7	51±8
GT1	47±10	46±11	48±11	52±11	54±10	55±11	59±12	59±12	58±12
GT3	42±10	43±11	46±13	47±14	48±14	49±14	49±12	49±13	51±14
GT5	52±8	48±9	46±8	48±9	47±9	49±9	52±9	53±10	52±10

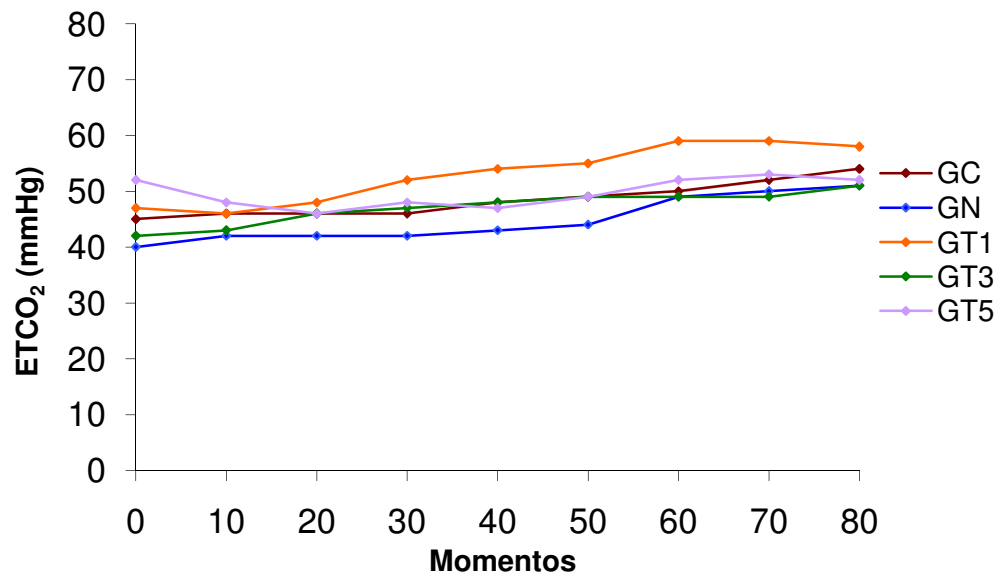


Figura 14. Valores médios (\bar{x}) da tensão de dióxido de carbono no final da expiração (mmHg), em coelhos (n=40) anestesiados com isoflurano, submetidos à infusão contínua de solução de NaCl a 0,9% (GC), tramadol (GT1, GT3 e GT5) ou naloxona (GN) e induzidos à hipovolemia aguda.

5. DISCUSSÃO

O objetivo, com este trabalho, foi avaliar os efeitos cardiovasculares e respiratórios da infusão contínua de naloxona ou de diferentes doses de tramadol sobre a resposta à perda sanguínea aguda, em coelhos anestesiados com isofluorano.

Para tanto, foi necessária a indução de hipovolemia nos animais. Nesse sentido, para determinação do volume de sangue total a ser retirado, realizou-se um experimento piloto, no qual a pressão arterial foi monitorada, por meio de um cateter inserido na artéria central da orelha, ao mesmo tempo em que foi retirada certa quantidade de sangue por meio do cateter introduzido na artéria femoral. Segundo Frithiof & Rundgren (2006), a fase descompensatória da hemorragia é definida como uma redução súbita na PA, portanto promoveu-se a exsanguinação até a estabilização da PAM entre 20 e 30 mmHg, conforme metodologia empregada por Zingarelli et al. (1994). Nesse momento, a retirada de sangue foi interrompida, calculando-se o volume obtido. Assim, observou-se que a remoção de 15 ml de sangue por kg foi suficiente para a diminuição da PAM nos coelhos anestesiados com isofluorano.

Este resultado corrobora os achados de Schadt & Gaddis (1985), segundo os quais a retirada de até 12 ml/kg não altera a PAM em coelhos despertos, porém, quando a hemorragia excede esse valor, a pressão arterial diminui abruptamente. De acordo com Schadt (1989), quando a perda sanguínea ultrapassa 20% do volume total de sangue, ocorre desenvolvimento súbito de hipotensão. Como os coelhos possuem uma volemia de 70 ml/kg (FLECKNELL et al., 2007), a remoção de 15 ml/kg corresponde a 20% desta, aproximadamente.

Sabe-se que a indução experimental do choque circulatório é amplamente utilizada para avaliar os efeitos de anestésicos e de outros agentes terapêuticos em pacientes hipovolêmicos. Apesar disso, a existência de diversos métodos para simulação da hemorragia pode dificultar a comparação entre estudos (TEIXEIRA-NETO et al., 2007). Neste experimento, optou-se por retirar um volume de sangue pré-determinado, visto que a hemorragia guiada por volume permite

melhor comparação entre fármacos no que concerne à hemodinâmica (TEIXEIRA-NETO et al., 2007). Adicionalmente, escolheu-se iniciar a administração de naloxona ou de tramadol antes da exsanguinação, já que isso permitiu estudar seus efeitos nas diferentes fases da resposta à perda sanguínea.

Em mamíferos conscientes, a resposta circulatória à redução aguda e progressiva do volume sanguíneo apresenta um padrão bifásico. Durante a primeira fase, usualmente denominada fase compensatória, ocorre taquicardia, aumento na resistência vascular sistêmica e manutenção da pressão arterial, em virtude da ação barorreflexa e da ativação simpática. À medida que a hemorragia progride, a segunda fase descompensatória torna-se aparente, a qual é caracterizada por bradicardia mediada pelo reflexo vagal, diminuição na resistência vascular e hipotensão (SCHADT; LUDBROOK, 1991).

Entretanto, foi demonstrado que o barorreflexo arterial é prejudicado pelos agentes anestésicos, tanto em humanos quanto em animais (KOTRLY et al., 1984), podendo influenciar a resposta compensatória por meio de ações vasculares diretas, pela modificação nos reflexos dos baro e quimiorreceptores ou por efeitos na ventilação (BLAKE et al., 1995). A anestesia normalmente deprime a atividade nervosa simpática, apesar de este efeito ser dependente do fármaco utilizado e da profundidade anestésica (PAC-SOO et al., 2000).

Neste estudo, observou-se, no grupo controle, diminuição das médias de PAS e PAM imediatamente após a retirada do sangue, sendo que estas retornaram a valores próximos aos iniciais vinte minutos após o início da infusão do sangue. Quanto à PAD, foram obtidos resultados similares, diferentes apenas quanto à recuperação da hipovolemia, já que, para esta variável, as médias aproximaram-se dos valores iniciais trinta minutos após a reinfusão ser iniciada. A diminuição abrupta da PA, não ocorrendo manutenção dos valores iniciais posteriormente à retirada do sangue, e a ausência de bradicardia após a redução do volume sanguíneo circulante corroboram os achados de Frithiof et al. (2006), os quais induziram hipovolemia em ovinos anestesiados com isoflurano e não observaram a manutenção característica da PAM, além de não verificarem

aumento ou diminuição da FC durante a hipovolemia, demonstrando que a anestesia aboliu tanto a fase compensatória da hemorragia quanto a descompensatória.

Portanto, provavelmente, isso se deveu à interferência do isoflurano na regulação neurocardiovascular, particularmente no controle da atividade nervosa simpática eferente (FRITHIOF et al., 2006), já que foi demonstrado, em humanos, que o anestésico deprime a regulação barorreflexa da FC (KOTRLY et al., 1984). Adicionalmente, em animais anestesiados com este halogenado a resposta hemodinâmica à hemorragia é similar à observada em coelhos hipovolêmicos submetidos ao bloqueio autonômico completo, demonstrando que esse fármaco impede a resposta autonômica reflexa à perda sanguínea (FRITHIOF et al., 2006). Já em ratos submetidos à hemorragia e anestesiados com o mesmo agente volátil, a anestesia geral prejudicou a capacidade de recuperação da pressão arterial média após a perda sanguínea (ULLMAN, 2001).

Em animais não anestesiados, o desenvolvimento da fase descompensatória ocorre somente quando a hemorragia atinge níveis de 25 a 30% do volume sanguíneo total (EVANS et al., 2001; SCHADT, 2003). Apesar de, neste estudo, o volume retirado (20% do volume total) ter sido menor que o proposto por Evans et al. (2001) e Schadt (2003), sabe-se que a anestesia reduz a quantidade de sangue necessária para indução da hipovolemia (CHIEN et al., 1973). Por outro lado, possíveis mecanismos compensatórios, como a contração esplênica, com liberação de células sanguíneas e aumento da viscosidade do sangue; além da redistribuição de fluidos da micro para a macrocirculação, podem ter contribuído com a não ocorrência dessa fase (CHIEN et al., 1973; LaFORTE et al., 1992).

Com relação à infusão dos demais fármacos, o comportamento da resposta das pressões arteriais à hipovolemia foi semelhante ao descrito para o GC, não ocorrendo manutenção dos valores iniciais da PA após a diminuição no volume sanguíneo. Tais resultados indicam que tanto a naloxona quanto as diferentes doses de tramadol não interferiram no bloqueio da resposta autonômica reflexa à

hemorragia, promovido pelo isofluorano. Entretanto, a administração de naloxona ou de tramadol resultou em recuperação mais rápida das pressões arteriais, sendo possível sugerir que os fármacos utilizados neste estudo melhoraram a resposta após a transfusão sanguínea, em coelhos hipovolêmicos anestesiados com isofluorano.

Em relação à naloxona, neste estudo utilizou-se uma dose baixa do antagonista devido ao fato da solução comercial disponível deste fármaco apresentar uma concentração de 0,4 mg/ml, impossibilitando a utilização de doses altas, em função do elevado volume a ser administrado aos animais. Como a dose preconizada para reversão dos efeitos adversos dos agentes narcóticos, em coelhos, é de 0,01 a 0,1 mg/kg, por via intravenosa (CARPENTER, 2004), optou-se pelo emprego, neste trabalho, da maior dose recomendada para tal fim (0,1 mg/kg), já que alguns estudos relatam a eficácia desta no choque endotóxico (FADEN; HOLADAY, 1979) e durante a hipovolemia (SHERMAN; MIKULIAK, 1990; SHERMAN; FORMANCHUK, 2004). Além disso, utilizou-se, para infusão contínua, a taxa de um vigésimo da dose *bolus* por minuto, conforme metodologia descrita por Evans et al. (1989b).

Todavia, diversos autores afirmam que, por via intravenosa, a naloxona só previne a fase hipotensiva do choque hipovolêmico quando administrada em doses altas (EVANS et al., 1989b; VAN LEEUWEN et al., 1998), visto que o mecanismo responsável por esse efeito encontra-se, possivelmente, no sistema nervoso central (EVANS et al., 1989b) e a administração intravenosa de 1 a 8 mg/kg produz aumento da pressão arterial e recuperação da função cardiovascular durante o choque (FADEN; HOLADAY, 1979; CURTIS; LEFER, 1980; GURLL et al., 1982; EVANS et al., 1989b).

Nesse contexto, a administração de naloxona, na dose proposta (bolus de 0,1 mg/kg e infusão contínua de 0,005 mg/kg/min), não resultou em aumento significativo da PA, em relação aos valores observados no GC. Tal evento pode ser justificado pela baixa dose e taxa de infusão do fármaco empregado, pois os seus efeitos cardiovasculares dependem da dose utilizada e do tipo de receptor

bloqueado (JOCHEM et al., 2001). Assim, estudos adicionais são necessários para elucidar qual a dose efetiva a ser administrada nestes casos.

Em relação ao tramadol, apenas a maior dose utilizada promoveu aumento significativo nas pressões arteriais, em relação ao GC e ao GT1, vinte minutos após a retirada sanguínea. Além disso, o GT5 apresentou médias semelhantes de PA durante a hipovolemia e a reinfusão.

Nagaoka et al. (2002) demonstraram que a administração intravenosa de tramadol (2 a 4 mg/kg), em ratos anestesiados com pentobarbital sódico, resultou em aumento nos níveis séricos de noradrenalina, causando acréscimo significativo na PAM, o que sugere que este fármaco promove ativação do sistema nervoso simpático. Portanto, é possível propor que o tramadol tenha ocasionado aumento na PA, a partir de M30 até M50, em função da maior concentração plasmática de noradrenalina, resultando em efeito simpatomimético, pois é sabido que este agente inibe a recaptação neuronal da catecolamina e da serotonina (RAFFA et al., 1992), ocorrendo aumento da concentração desses neurotransmissores no sistema nervoso central (SHIPTON, 2000).

Segundo Evans et al. (1993), os receptores de serotonina também parecem estar envolvidos na resposta do organismo à redução do volume sanguíneo, sendo os agonistas de receptores 5-HT_{1A} uma alternativa vantajosa aos vasoconstritores, que atualmente são usados para aumentar a pressão arterial durante o choque hipovolêmico (TINIAKOV; SCROGIN, 2006), já que rapidamente restauram a PA e a atividade simpática, em ratos conscientes submetidos à hemorragia hipotensiva (OSEI-OWUSU; SCROGIN, 2006).

Apesar de, neste estudo, a recuperação desta variável não ter ocorrido rapidamente, é possível que o aumento na concentração deste neurotransmissor no SNC (SHIPTON, 2000) tenha contribuído com os efeitos observados sobre a PA, já que o tramadol aumenta os níveis serotoninérgicos sinápticos nos neurônios centrais, além de liberar a serotonina estocada nas terminações nervosas (SHIPTON, 2000).

A pressão de perfusão coronariana, por sua vez, representa uma estimativa da perfusão do miocárdio, a qual ocorre durante a diástole (KERN, 2000). Neste estudo, as médias de PPC apresentaram variação semelhante à observada para as pressões arteriais. Dessa forma, verificou-se, no grupo controle, diminuição das médias de PPC após a exsanguinação, sendo que estas retornaram a valores próximos dos iniciais vinte minutos após o início da reinfusão sanguínea.

Provavelmente, a redução da PPC, observada após M20 até M60, ocorreu em função da diminuição da PAM. Adicionalmente, a vasodilatação coronariana, compensatória à hipóxia do músculo cardíaco que normalmente desenvolve-se em situações de hipovolemia (BING; FENTON, 1965), também pode ter contribuído com este achado.

A administração de naloxona ou das diferentes doses de tramadol interferiu nesta variável durante a recuperação da hipovolemia, já que, nestes grupos, as médias de PPC não foram estatisticamente diferentes das iniciais dez minutos após o início da reinfusão do sangue, sugerindo que estes fármacos melhoraram a resposta deste parâmetro à transfusão sanguínea, em coelhos anestesiados com isofluorano.

Da mesma forma como descrito para a PA, somente a maior dose de tramadol (GT5) proporcionou médias de PPC maiores durante a hemorragia aguda, ocorrendo valores maiores vinte minutos após a remoção do sangue, em comparação aos grupos GC e GT1. Adicionalmente, a partir deste momento, as médias durante a hipovolemia não foram diferentes das observadas na reinfusão sanguínea. Possivelmente esses achados devem-se ao efeito monoaminérgico do tramadol, que inibiu a recaptção de noradrenalina e promoveu efeito simpatomimético e, conseqüentemente, atenuou a hipotensão arterial e a vasodilatação coronariana.

Portanto, apesar de não haver outros estudos com os quais os efeitos do tramadol na hipotensão associada à hipovolemia possam ser comparados diretamente, pode-se sugerir que, quando utilizada a dose de 5 mg/kg e infusão contínua de 0,025 mg/kg/min, este opióide é útil na terapia da perda sanguínea

aguda, em coelhos anestesiados com isoflurano, visto que, além de apresentar efeito analgésico potente (SHIPTON, 2000), também possui ações benéficas na pressão arterial e na pressão de perfusão coronariana e, como consequência desta, na contratilidade do coração, já que se sabe que a diminuição da PPC resulta em prejuízos ao músculo cardíaco (GUTIERREZ et al., 2004). Além disso, este agente melhorou a resposta destas variáveis à reinfusão sanguínea.

Com relação à frequência cardíaca, suas médias mantiveram-se próximas aos valores considerados fisiológicos (198 a 330 bat/min) para a espécie (CARPENTER, 2004) durante todo o experimento, indicando que a naloxona e o tramadol proporcionaram estabilidade do parâmetro, uma vez que não houve diferença com o grupo controle. Corroborando os achados desse estudo, Faden & Holaday (1979) observaram que, quando comparada à administração de solução salina, a naloxona não promoveu alteração significativa da FC, em ratos despertos submetidos ao choque hipovolêmico.

Quanto ao tramadol, apesar de existirem relatos de que este agente seja capaz de aumentar a frequência cardíaca, provavelmente em função do mecanismo simpatomimético (WILLIAMS, 1997), os achados deste estudo não demonstram tal alteração. Ademais, já foi demonstrado que a administração de morfina, um agonista de receptores μ , previne a bradicardia reflexa associada à hemorragia severa, em ratos anestesiados (OHNISHI et al., 1997), sugerindo que a ausência de bradicardia, nesta pesquisa, possa ser devida à ação agonista μ do tramadol (WILLIAMS, 1997), com afinidade 20 a 25 vezes maior por estes receptores do que pelos δ ou κ .

Em relação ao traçado eletrocardiográfico, nenhum dos grupos apresentou diferenças significativas quanto às variáveis observadas. Adicionalmente, as médias desses parâmetros mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie (CARPENTER, 2004; NELSON et al., 1964).

Apesar de não existirem relatos acerca dos efeitos causados pela hipovolemia sobre o traçado eletrocardiográfico, nas condições deste experimento, os resultados obtidos no GC indicam que a redução aguda do volume sanguíneo

não promoveu alterações volumétricas nas câmaras cardíacas, além de não interferir com a condutibilidade elétrica atrial ou ventricular.

Mesmo diante das evidências de que a anestesia inalatória com isoflurano prejudica a resposta autonômica reflexa à perda sanguínea (FRITHIOF et al., 2006), estes achados sugerem a existência de algum outro mecanismo compensatório capaz de manter o volume sanguíneo nos compartimentos centrais durante a hipovolemia aguda (CHIEN et al., 1973; LaFORTE et al., 1992). Além disso, a manutenção da temperatura corpórea próxima aos limites fisiológicos para a espécie (LICHTENBERGER, 2004), por meio do uso de colchão térmico, contribuiu para se evitar a interferência da perda de calor sobre a dinâmica elétrica cardíaca (MATTU et al., 2002; SOREIDE; SMITH, 2004).

De maneira semelhante, tanto a infusão de naloxona quanto das diferentes doses de tramadol promoveram estabilidade dos parâmetros eletrocardiográficos estudados. Tais achados estão de acordo com os relatos de que os efeitos eletrofisiológicos cardíacos da infusão contínua de naloxona, em humanos, são mínimos (OLDROYD et al., 1994), além de este antagonista apresentar efeito antiarrítmico em diversos tipos de arritmias induzidas (PUGSLEY, 2002). Com relação ao tramadol, os resultados deste estudo são similares aos obtidos por Borges et al. (2008), que verificaram estabilidade das variáveis eletrocardiográficas ao administrar, em *bolus*, tramadol pela via intramuscular (2 mg/kg), em cães submetidos à anestesia inalatória com isoflurano, sugerindo que, assim como o *bolus*, a infusão contínua deste opióide mantém a condução elétrica do coração estável.

A pressão venosa central corresponde à pressão luminal da veia cava, representando a medida da capacidade relativa do coração em bombear o retorno venoso (HASKINS, 2007). Ela proporciona uma estimativa precisa da pressão de enchimento do ventrículo direito, sendo regulada pelo volume de sangue venoso central, tônus vascular venoso, débito cardíaco, grau de complacência do átrio direito durante o preenchimento e pressão intratorácica (REZENDE et al., 2002).

Neste estudo, em todos os grupos, não ocorreu variação estatística da PVC ao longo do período experimental, entretanto, apesar de não significativa, houve redução das médias desta variável após a indução da hipovolemia, com posterior aumento das mesmas, coincidente à reinfusão sanguínea. Em situações de hemorragia, o distúrbio primário é a diminuição do volume sanguíneo circulante, resultando em redução acentuada do retorno venoso e diminuição da PVC (WORTHLEY, 2000), já que esta variável é afeita à pré-carga cardíaca, amplamente dependente do volume sanguíneo (CORTOPASSI, 2002). Confirmando estes achados, Frithiof et al. (2006) observaram, em ovinos submetidos à hemorragia, diminuição da pressão venosa central coincidente à remoção sanguínea, tanto em animais despertos quanto nos anestesiados com isofluorano, sugerindo que o agente anestésico não interfere na resposta deste parâmetro à hipovolemia aguda.

A administração das diferentes doses de tramadol também não afetou a PVC, tanto antes quanto após a redução no volume sanguíneo circulante. Esses achados estão de acordo com os resultados obtidos em outros estudos, nos quais este fármaco promoveu pouca alteração nos parâmetros hemodinâmicos, em pacientes não submetidos à hipovolemia (RADBRUCH et al., 1996; SHIPTON, 2000). Contudo, não existem dados na literatura acerca dos efeitos deste opióide durante a hemorragia aguda, impossibilitando a comparação dos resultados obtidos neste experimento. Com relação à naloxona, esta também não ocasionou alteração da PVC, mesmo após a perda sanguínea aguda, confirmando os relatos de que este antagonista não interfere na pressão venosa central, tanto em condições de euvolemia quanto de hipovolemia (CURTIS; LEFER, 1980; SHWETA et al., 1999).

Quanto às variáveis respiratórias, não houve diferença significativa da frequência respiratória, saturação de oxiemoglobina e tensão de dióxido de carbono ao final da expiração ao longo do período experimental, dentro de cada grupo, mesmo após a retirada sanguínea. Estes resultados foram semelhantes aos observados por Nishimori et al. (2006), que estudaram os efeitos da

hemorragia aguda em cães anestesiados com isoflurano e não verificaram variações importantes nestes parâmetros em função da hipovolemia ou do anestésico inalatório utilizado.

Com relação aos fármacos estudados, a infusão de naloxona ou de tramadol não alterou a SpO_2 e a $ETCO_2$, demonstrando que o tratamento com estes agentes promoveu estabilidade destes parâmetros, já que se mantiveram próximos aos valores iniciais observados, durante todo o período experimental. Tais achados corroboram os relatos de que tanto a naloxona (FOLDES et al., 1969) quanto o tramadol (BORGES et al., 2008) proporcionam estabilidade das variáveis respiratórias.

Todavia, a naloxona promoveu aumento da f em relação ao grupo controle, com início vinte minutos após a exsanguinação e manteve-se neste patamar até o momento anterior à reinfusão do sangue. Hamamdzic et al. (2005) relataram que a administração de dose alta de naloxona (2 mg/kg), em cães anestesiados submetidos à hemorragia, promoveu aumento da frequência respiratória, atribuindo tal ocorrência ao antagonismo de receptores μ , já que agonistas destes inibem os quimiorreceptores periféricos e a atividade do centro respiratório. Mesmo empregando-se, neste estudo, uma dose menor que a utilizada por Hamamdzic et al. (2005), foi observado aumento da frequência respiratória, sugerindo que, mesmo em doses baixas, a naloxona pode alterar esta variável.

O tramadol (*bolus* de 1 mg/kg e infusão contínua de 0,005 mg/kg/min) também causou aumento desta variável em comparação ao GC, o mesmo sendo observado no GT3. Contudo, apesar de haver diferença significativa, as médias de f permaneceram próximas dos valores considerados fisiológicos (30 a 60 resp/min) para a espécie (CARPENTER, 2004) e dos observados no início do experimento, confirmando os relatos de Shipton (2000). Sugere-se, portanto que os fármacos em teste, nas condições em que foram avaliados, são seguros para o sistema respiratório.

6. CONCLUSÕES

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

- A anestesia com isoflurano inibe as respostas compensatória e descompensatória à redução aguda no volume sanguíneo circulante e a naloxona e as diferentes doses de tramadol não interferem neste efeito;
- A naloxona não altera a pressão arterial e a pressão de perfusão coronariana e não melhora a resposta à hipovolemia;
- Tanto a naloxona quanto as diferentes doses de tramadol não promovem alterações nas variáveis eletrocardiográficas, na frequência cardíaca, na pressão venosa central e nos parâmetros respiratórios;
- O tramadol, na dose de 5 mg/kg e infusão contínua de 0,025 mg/kg/min, é indicado como adjuvante na terapia da perda sanguínea aguda.

7. REFERÊNCIAS*

ANDERSON, J. A. Reversal agents in sedation and anesthesia: A review. **Anesthesia Progress**, Lawrence, v.35, p.43-47, 1988.

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

BING, R. J.; FENTON, J. C. Cardiac metabolism. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v.16, p.1-20, 1965.

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

BOEUF, B. et al. Naloxone for shock. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Copenhagen, n.3, art.nº:CD004443, 2003.

BORGES, P. A. et al. Variáveis cardiorrespiratórias, índice biespectral e recuperação anestésica em cães anestesiados pelo isoflurano, tratados ou não com tramadol. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.60, n.3, p.613-619, 2008.

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

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

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

CAULKETT, A. N.; ARNEMO, J. M. Chemical immobilization of free-ranging terrestrial mammals. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. cap.32, p.807-831.

CHIEN, S. et al. Blood volume, hemodynamic, and metabolic changes in hemorrhagic shock in normal and splenectomized dogs. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, Bethesda, v.225, n.4, p.866-879, 1973.

CLOSE, B. R. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? **Emergency Medicine Australasia**, Richmond, v.17, p.73-83, 2005.

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

CURTIS, M. T.; LEFER, A. M. Protective actions of naloxone in hemorrhagic shock. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v.239, p.416-421, 1980.

DAYER, P.; DESMEULES, J.; COLLART, L. Pharmacology of tramadol. **Drugs**, New York, v.53, suppl.2, p.18-24, 1997.

DUARTE, L. T. D.; SARAIVA, R. S. Imobilidade: Uma ação essencial dos anestésicos inalatórios. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v.55, n.1, p.100-117, 2005.

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

ELLENBERGER, E. A. et al. An opioid basis for early-phase isoflurane-induced hypotension in rats. **Life Science**, Amsterdam, v.73, n.20, p.2591-2602, 2003.

EVANS, R. G.; LUDBROOK, J.; VAN LEEUWEN, A. F. Role of central opiate receptor subtypes in the circulatory responses of awake rabbits to graded caval occlusions. **Journal of Physiology**, London, v.419, p.15-31, 1989a.

EVANS, R. G.; LUDBROOK, J.; POTOČNIK, J. Intracisternal naloxone and cardiac nerve blockade prevent vasodilatation during simulated haemorrhage in awake rabbits. **Journal of Physiology**, London, v.409, p.1-14, 1989b.

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

EVANS, R. G. et al. Neural mechanisms in the cardiovascular responses to acute central hypovolaemia. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Hoboken, v.28, p.479-487, 2001.

FADEN, A. I.; HOLADAY, J. W. Opiate antagonists: a role in the treatment of hypovolemic shock. **Science**, Washington, v.205, p.317-318, 1979.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. cap.31, p.329-330.

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

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

FOLDES, F. F.; DUNCALF, D.; KUWABARA, S. The respiratory, circulatory, and narcotic antagonistic effects of nalorphine, levallorphan, and naloxone in anaesthetized subjects. **Canadian Anaesthetists' Society Journal**, Saint Louis, v.16, n.2, 1969.

FRITHIOF, R.; RUNDGREN, M. Activation of central opioid receptors determines the timing of hypotension during acute hemorrhage-induced hypovolemia in conscious sheep. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v.291, p.987-996, 2006.

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

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

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

GURLL, N. J. et al. Naloxone without transfusion prolongs survival and enhances cardiovascular function in hypovolemic shock. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Bethesda, v.220, p.621-624, 1982.

GUTIERREZ, G.; REINES, H. D.; WULF-GUTIERREZ, M. E. Clinical review: hemorrhagic shock. **Critical Care**, London, v.8, p.373-381, 2004.

HAMAMDZIC, M. et al. Hemodynamic and respiratory responses of dogs to hemorrhage after treatment with dihydroergotoxine and naloxone. **Academy of Sciences and Arts of Bosnia and Herzegovina**, Sarajevo, v.34, 2005. Disponível em: <<http://www.anubih.ba/works/worksmedicine/fulltext/radovimedecineXCIV/2.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2009.

HASKINS, S. C. Monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. cap.19, p.533-558.

HELM II, S. et al. Opioid antagonists, partial agonists, and agonists/antagonists: The role of office-based detoxification. **Pain Physician**, Paducah, v.11, p.225-235, 2008.

HENDERSON, L. A.; KEAY, K. A.; BANDLER, R. [delta]- and [kappa]-opioid receptors in the caudal midline medulla mediate haemorrhage-evoked hypotension. **NeuroReport**, Philadelphia, v.13, n.5, p.729-733, 2002.

HOLADAY, J. W. Opiate antagonists in shock and trauma. **American Journal of Emergency Medicine**, Amsterdam, v.2, n.1, p.8-12, 1984.

JOCHEM, J.; JOSKO, J.; GWOZDZ, B. Endogenous opioid peptides system in haemorrhagic shock – central cardiovascular regulation. **Medical Science Monitor**, Albertson, v.7, n.3, p.545-549, 2001.

KERN, K. B. Coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation. **Baillière's Clinical Anaesthesiology**. Amsterdam, v.14, n.3, p.591-609, 2000.

KING, B. S.; RAMPIL, I. J. Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.81, n.6, p.1484-1492, 1994.

KOTRLY, K. J. et al. Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.60, n.3, p.173-179, 1984.

LaFORTE, A. J. et al. Fluid restitution and shift of blood volume in anesthetized rabbits subject to cyclic hemorrhage. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v.262, p.190-199, 1992.

LICHTENBERGER, M. Principles of shock and fluid therapy in special species. **Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine**, Amsterdam, v.13, n.3, p.142-153, 2004.

LUDBROOK, J.; VENTURA, S. The descompensatory phase of acute hypovolaemia in rabbits involves a central delta 1-opioid receptor. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v.252, n.1, p.113-116, 1994.

MARSHALL, B. E. Isoflurane: A review. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.55, p.559-576, 1981.

MATTU, A.; BRADY, W. J.; PERRON, A. D. Electrocardiographic manifestations of hypothermia. **American Journal of Emergency Medicine**, Amsterdam, v.20, p.314-326, 2002.

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

MILDH, L. **Effects of opioids on ventilation and hemodynamics**. 2007. 71f. Academic Dissertation. Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine University of Helsinki, Helsinki, Finland, 2007.

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

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

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

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

NELSON, C. V.; WAGGONER, W. C.; GASTONGUAY, P. R. High-fidelity electrocardiograms of normal rabbits. **American Journal of Physiology – Legacy Content**, Bethesda, v.207, n.5, p.1107-1111, 1964.

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

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

OLDROYD, K. G. et al. Failure to reproduce the *in vitro* cardiac electrophysiological effects of naloxone in humans. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Brighton, v.37, p.289-294, 1994.

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

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

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

OHNISHI, M. et al. Morphine blocks the bradycardia associated with severe hemorrhage in the anesthetized rat. **Brain Research**, Amsterdam, v.763, p.39-46, 1997.

OSEI-OWUSU, P.; SCROGIN, K. Role of the arterial baroreflex in 5-HT_{1A} receptor agonist-mediated sympathoexcitation following hypotensive hemorrhage. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v.290, n.5, p.1337-1344, 2006.

OSTERLOH, G. et al. General pharmacological studies on tramadol, a potent analgetic agent. **Arzneimittelforschung**, Berlin, v.28, n.1a, p.135-151, 1978.

PAC-SOO, C. K. et al. Comparison of the effects of inhalational anaesthetic agents on sympathetic activity in rabbits. **European Journal of Anaesthesiology**, Cambridge, v.17, p.311-318, 2000.

PUGSLEY, M. K. The diverse molecular mechanisms responsible for the actions of opioids on the cardiovascular system. **Pharmacology & Therapeutics**, Amsterdam, v.93, p.51-75, 2002.

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

RAFFA, R. B. et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. **The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, Bethesda, v.260, n.1, p.275-285, 1992.

RAMPIL, I. J.; KING, B. S. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 85, n. 1, p. 129-134, 1996.

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

SAVOLA, M. K. et al. Isoflurane and an alpha sub 2-adrenoceptor agonist suppress nociceptive neurotransmission in neonatal rat spinal cord. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.75, n.3, p.489-498, 1991.

SCHADT, J. C. Sympathetic and hemodynamic adjustments to hemorrhage: a possible role for endogenous opioid peptides. **Resuscitation**, Amsterdam, v.18, p.219-228, 1989.

SCHADT, J. C. What is the role of serotonin during hemorrhage in conscious animals? **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v.284, p.780-781, 2003.

SCHADT, J. C.; GADDIS, R. R. Endogenous opiate peptides may limit norepinephrine release during hemorrhage. **The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, Bethesda, v.232, p.656-660, 1985.

SCHADT, J. C.; GADDIS, R. R. Role of adrenal medulla in hemodynamic response to hemorrhage and naloxone. **American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v.254, n.3, p.559-565, 1988.

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

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

SHERMAN, D. M.; MIKULIAK, I. V. The antishock action of opiate antagonists. **Klinicheskaia Khirurgiia**, v.12, p.15-16, 1990.

SHERMAN, D. M.; FORMANCHUK, O. K. Effects of naloxone, nalorphine and dalargin on the course of shock due to the combination of mechanical trauma and acute blood loss. **Patologicheskaia Fiziologiia I Eksperimental'naia Terapiia**, v.apr-jun, n.2, p.11-14, 2004.

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

SHWETA, A. et al. Effects of naloxone on the haemodynamic and renal functional responses to plasma volume expansion in conscious rabbits. **Pflügers Archiv – European Journal of Physiology**, New York, v.439, p.150-157, 1999.

SOREIDE, E.; SMITH, C. E. Hypothermia in trauma victims – friend or foe (enemy)? **Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine**, London, v.12, p.229-231, 2004.

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

TEPPEMA, L. J. et al. Respiratory depression by tramadol in the cat. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.98, p.420-427, 2003.

TINIAKOV, R.; SCROGIN, K. E. The serotonin 5-HT_{1A}-receptor agonist, 8-OH-DPAT, stimulates sympathetic-dependent increases in venous tone during hypovolemic shock. **The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, Bethesda, DOI:10.1124/jpet.106.108944, 2006.

ULLMAN, J. Influence of neurohumoral blockade on heart rate and blood pressure responses to haemorrhage in isoflurane anaesthetized rats. **Acta Physiologica Scandinavica**, Copenhagen, v.139, n.3, p.189-194, 2001.

VAN LEEUWEN, A. F.; BLAKE, D. W.; LUDBROOK, J. Correction of hypovolemic hypotension by centrally administered naloxone in conscious rabbits. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v.274, p.1371-1377, 1998.

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

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

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

ZINGARELLI, B. et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute hypovolemic hemorrhagic shock in rats. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v.266, p.1512-1515, 1994.

ZHOU, H. H.; MEHTA, M.; LEIS, A. A. Spinal cord motoneuron excitability during isoflurane and nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.86, n.2, p.302-307, 1997.

ZHOU, H. H. et al. Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.88, n.4, p.955-961, 1998.

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](#)