

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

DINÂMICA CARDIORRESPIRATÓRIA DE SUÍNOS SEDADOS SUBMETIDOS A
DIFERENTES FRAÇÕES INSPIRADAS DE OXIGÊNIO EM VENTILAÇÃO
MECÂNICA VOLUME *VERSUS* PRESSÃO CONTROLADA

GIORDANO CABRAL GIANOTTI

PORTO ALEGRE

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

DINÂMICA CARDIORRESPIRATÓRIA DE SUÍNOS SEDADOS SUBMETIDOS A
DIFERENTES FRAÇÕES INSPIRADAS DE OXIGÊNIO EM VENTILAÇÃO
MECÂNICA VOLUME *VERSUS* PRESSÃO CONTROLADA

Autor: Giordano Cabral Gianotti

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Veterinárias na
área de Cirurgia e Anestesiologia

Orientador: Prof Dr Emerson Antonio
Contesini

Co-orientador: Prof Dr Adriano
Bonfim Carregaro

PORTO ALEGRE

2010

G433d Gianotti, Giordano Cabral

Dinâmica cardiorrespiratória de suínos sedados e submetidos a diferentes frações inspiradas de oxigênio em ventilação mecânica volume versus pressão controlada. / Giordano Cabral Gianotti - Porto Alegre: UFRGS, 2010.

72 f.; il. – Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2010. Emerson Antônio Contesini, Orient. ; Adriano Bonfim Carregaro, Co-orient.

1. Cirurgia veterinária. 2. Anestesiologia veterinária: suínos. 3. Ventilação mecânica: medicina veterinária. I. Contesini, Emerson Antônio, Orient. II. Carregaro, Adriano Bonfim, Co-orient. III. Título

Catálogo na fonte preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Veterinária da UFRGS

Giordano Cabral Gianotti

DINÂMICA CARDIORRESPIRATÓRIA DE SUÍNOS SEDADOS SUBMETIDOS A
DIFERENTES FRAÇÕES INSPIRADAS DE OXIGÊNIO EM VENTILAÇÃO
MECÂNICA VOLUME *VERSUS* PRESSÃO CONTROLADA

Aprovada em

APROVADA POR:

Professor Dr. Emerson Antonio Contesini
Faculdade de Veterinária - UFRGS
Orientador e Presidente da Comissão

Professor Dr. Nilson Oleskovicz
Centro de Ciências Agroveterinárias - UDESC
Membro da Comissão

Professora Dra. Elaine Aparecida Felix
Faculdade de Medicina - UFRGS
Membro da Comissão

Professor Dr. João Roberto Braga de Mello
Instituto de Biociências - UFRGS
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à todos que de alguma forma ajudaram a construir e elaborar esse trabalho, mas em especial

aos meus Pais que, não só na contribuição direta para a confecção desse trabalho, foram e ainda são exemplos de seres humanos. Devo esse momento a vocês;

à Wanessa, obrigado pela compreensão e pelo apoio. Sempre na “trincheira”, ao meu lado. A cada dia sigo aprendendo contigo;

aos cães, meus preferidos. Os únicos que restavam para conversar nas madrugadas de estudo, quando não para dormir nas estendidas manhãs de sono. Binho (*eternum*), Olga, Ciccio, Norminha e Chumaço;

às minhas Irmãs, Familiares e Amigos;

ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias;

à Faculdade de Veterinária, em especial ao Funcionário Davi e ao Pessoal da Garagem, que se encarregou do transporte dos animais;

ao Setor de Suinocultura da UFRGS pelo “empréstimo” dos animais em especial ao meu colega e amigo – intermediador e consultor – Henrique “Pipeta”

à Toda a equipe que trabalha no Hospital de Clínicas Veterinárias, que me acolhe desde o primeiro semestre, que sempre ficou na torcida e estava pronta pra me ajudar;

ao pessoal do Setor de Grandes Animais do HCV: Obrigado, e desculpas pela sujeira;

Aos colegas de pós-graduação;

à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sem palavras;

ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por ter me possibilitado o desenvolvimento do projeto com uma ótima estrutura e financiamento;

à toda equipe da UEA, em especial à Fabíola, Marta e Eduardo;

ao CNPQ, pela ajuda de custo nesses dois anos;

aos Professores Afonso e Marcelo pelas oportunidades, apoio e amizade;

aos colegas Janete, Lanucha e Vívian;

à toda equipe que me ajudou na construção desse projeto: Carol, Anamaria, Tuane, Fabíola, Mariane, Paula, Silvana e com “Menção Honrosa” para a Karina, Simone, Gabriel e Verônica; Falou o mestre!

ao Professor Adriano Carregaro, obrigado pela “luz” e orientação;

ao Professor Emerson, obrigado pela confiança e oportunidades.

DINÂMICA CARDIORRESPIRATÓRIA DE SUÍNOS SEDADOS SUBMETIDOS A DIFERENTES FRAÇÕES INSPIRADAS DE OXIGÊNIO EM VENTILAÇÃO MECÂNICA VOLUME *VERSUS* PRESSÃO CONTROLADA

Autor: Giordano Cabral Gianotti

Orientador: Emerson Antonio Contesini

RESUMO

A utilização de ventilação mecânica em terapia intensiva é uma prática comum. Além da sua ação terapêutica, é aplicada para corrigir os efeitos depressores consequentes da ação dos fármacos em pacientes sob sedoanalgesia. Por isso, vem sendo estudada para uma melhor compreensão da sua função, principalmente no que diz respeito às diferentes concentrações de oxigênio e as modalidades ventilação controlada a volume (VCV) e ventilação controlada a pressão (VCP) que podem desencadear diferentes respostas dos indivíduos. O objetivo deste trabalho é realizar um estudo comparativo da dinâmica cardiorrespiratória de suínos (*Sus scrofa domestica*) sedados com propofol-remifentanil sob dois aspectos: avaliar os animais submetidos a três diferentes frações inspiradas de oxigênio ($F_{I}O_2$) (0.8, 0.6, e 0.4) sob ventilação mecânica; avaliar e comparar os animais submetidos à VCV *versus* os submetidos à VCP. Utilizou-se 20 animais para realizar o comparativo entre as frações inspiradas e destes, seis para o comparativo entre as modalidades ventilatórias. Para sedação receberam em média 0,29 mg.kg⁻¹.min⁻¹ de propofol e 0,3 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ de remifentanil, sendo que a velocidade de infusão de propofol variou buscando manter o animal em uma escala de consciência baseada no índice bispectral entre 60 e 70. Na comparação entre as $F_{I}S$ os animais ficaram sedados por duas horas e na comparação entre VCP e VCV, duas horas em cada modalidade. Foram avaliadas as frequências cardíaca e respiratória, eletrocardiografia, saturação de oxigênio em hemoglobina, pressão arterial, fração de dióxido de carbono no final da expiração, ventilometria e a hemogasometria. Com a obtenção de resultados percebeu-se uma vantagem na utilização da $F_{I}O_2$ 0.4, pois apresenta menor porcentagem de *shunt* pulmonar, mas não ao ponto de descartar a utilização das outras $F_{I}S$. No estudo comparativo VCV *versus* VCP não se encontrou diferenças. Durante a experimentação o protocolo empregado demonstrou ser adequado, pois causa mínimas alterações hemodinâmicas nos pacientes, proporcionando rápido e tranquilo despertar dos animais. Vale ressaltar que durante toda a experimentação os parâmetros se mantiveram constantemente dentro do aceitável para a espécie, o que permite indicar a técnica para futuros estudos. Com relação às diferentes $F_{I}S$ para a ventilação mecânica, utilizando-se oxigênio 40% teremos menos efeitos adversos.

Palavras-Chave: ventilação mecânica, propofol, remifentanil, suínos, fração inspirada de oxigênio.

**SEDATED PIGS SUBMITTED TO DIFFERENT FRACTIONS OF INSPIRED
OXYGEN IN MECHANICAL VENTILATION VOLUME-CYCLED VERSUS
PRESSURE-CYCLED – CARDIORRESPIRATORY EFFECTS**

Author: Giordano Cabral Gianotti

Advisor: Emerson Antonio Contesini

ABSTRACT

*The use of mechanical ventilation in intensive care is a common practice. In addition to therapeutic action it is applied to correct the depressant effects resulting from the action of drugs in patients under sedoanalgesia. Thus it is being studied for better understanding, especially with regard to different concentrations of oxygen and ventilatory volume (VCV) and pressure controlled (PCV) which can trigger different responses from each individual. The aim of this paper is a comparative study of cardiorespiratory dynamics of swine (*Sus scrofa domestica*) sedated with propofol-remifentanyl in two ways: to evaluate the animals subjected to three different fractions of inspired oxygen ($F_{I}O_2$) (0.8, 0.6 and 0.4) mechanical ventilation; evaluate and compare the animals receiving VCV versus those submitted to the VCP. 20 animals were used to make the comparison between fractions of inspired oxygen and six for the comparison between both ventilatory modes. For sedation the animals received an average of 0,29 mg.kg⁻¹.min⁻¹ propofol and 0.3 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ remifentanyl, and the rate of propofol infusion varied in order to maintain the animal in a scale of consciousness based on the bispectral index between 60 and 70. Comparing the $F_{I}S$ the animals were sedated for two hours and the comparison between VCP and VCV, two hours in each mode. There were evaluated heart and respiratory rates, ECG, oxygen saturation of hemoglobin, blood pressure, fraction of carbon dioxide in end-tidal gas analysis and respirometry. With the achievement of results it was observed apparent advantage in using the $F_{I}O_2$ 0.4, because it had a lower percentage of pulmonary shunt, but not to the point of discarding the use of other $F_{I}S$. In the comparative study VCP versus VCV there were no differences. During the trial the protocol employed proved to be appropriate, because it causes minimal hemodynamic changes in patients, providing a quick and quiet awakening of the animals. It is noteworthy that throughout the experiment parameters were kept constant within the acceptable levels for the species, which can be indicated the technique for future studies. For the mechanical ventilation the best F_{I} used was oxygen 40%, because it has fewer adverse effects.*

Key-words: mechanical ventilation, propofol, remifentanyl, swines, fraction of inspired oxygen.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Pág.
Figura 1. Escala do Índice Biespectral (BIS) associada a graus de sedação, hipnose e supressão do EEG, normalmente produzidos por agentes anestésicos hipnóticos.....	18
Figura 2. Representação da formula química do remifentanil.....	22
Figura 3. Meia-vida contexto-sensitiva do fentanil e seus congêneres.....	23
Figura 4. Tempo para extubação após o término da infusão de remifentanil	24
Figura 5. Condicionamento e adestramento dos animais.....	52
Figura 6. Acessos venoso e arterial.....	53
Figura 7. Sala de experimentação	57
Figura 8. Suíno como modelo experimental para a ventilação mecânica.....	58
Figura 9. Variação média de recuperação dos suínos após o término da sedação.....	59
Figura 10. Monitorização da consciência utilizando índice biespectral (BIS) de 20 suínos sedados com a associação propofol-remifentanil.....	60
Figura 11. Variação do grau de sedação e tendências conforme a escala do índice biespectral de seis suínos (S ₁ , S ₂ , S ₃ , S ₄ , S ₅ , S ₆) sedados por 4 horas com propofol-remifentanil oxigênio 80%.....	61
Figura 12. Variação do grau de sedação e tendências conforme a escala do índice biespectral de oito suínos (S ₇ , S ₈ , S ₈ , S ₁₀ , S ₁₁ , S ₁₂ , S ₁₃ , S ₁₄) sedados por 4 horas com propofol-remifentanil em oxigênio 60%	61
Figura 13. Variação do grau de sedação e tendências conforme a escala do índice biespectral de seis suínos (S ₁₅ , S ₁₆ , S ₁₇ , S ₁₈ , S ₁₉ , S ₂₀) sedados por 4 horas com propofol-remifentanil em oxigênio 40%.....	62

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1. Valores médios \pm DP (desvio padrão) de parâmetros cardio-circulatórios de suínos sedados durante duas horas em ventilação mecânica por pressão positiva intermitente volume controlada em três diferentes frações inspiradas de oxigênio ($F_{I}O_2$ 0.8, $F_{I}O_2$ 0.6 e $F_{I}O_2$ 0.4).....	37
Tabela 2. Valores médios \pm DP (desvio padrão) de parâmetros ventilatórios de suínos sedados durante duas horas em ventilação mecânica por pressão positiva intermitente volume controlada em três diferentes frações inspiradas de oxigênio ($F_{I}O_2$ 0.8, $F_{I}O_2$ 0.6 e $F_{I}O_2$ 0.4)	39
Tabela 3. Valores médios \pm DP de parâmetros cardiorrespiratórios de suínos sedados durante duas horas e submetidos à ventilação mecânica por pressão positiva intermitente volume controlada (VCV) ou pressão controlada (VPC) em concentração de oxigênio a 40 %.....	46
Tabela 4. Valores médios \pm DP (desvio padrão) de parâmetros cardiorrespiratórios normais de suínos mestiços (<i>Sus scrofa domestica</i>) com 90 dias e massa corporal entre 17 e 25 kg.....	54
Tabela 5. Valores médios \pm DP (desvio padrão) de parâmetros hemogasométricos normais em gasometria de sangue arterial de suínos mestiços (<i>Sus scrofa domestica</i>) com 90 dias e massa corporal entre 17 e 25 kg.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- μ - m \ddot{u}
- BIS - monitor de índice bispectral
- bpm - batimentos por minuto
- cmH₂O - centímetros de água
- CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- CO₂ - dióxido de carbono
- CONCEA - Conselho Nacional de Controle de Animal
- DP - desvio padrão
- EAB - equilíbrio ácido-básico
- EB - excesso de bases
- ECG - eletrocardiograma
- EEG - eletroencefalograma
- E_TCO₂ - concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (*end-tidal carbon dioxide*)
- FC - frequência cardíaca
- F_I - fração inspirada
- F_IO₂ - fração inspirada de oxigênio
- FIPE - Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos
- fR - frequência respiratória
- GABA - ácido gama-aminobutírico
- H⁺ - íon hidrogênio
- HCO₃ - íon bicarbonato
- HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- HCV - Hospital de Clínicas Veterinárias
- Relação I:E - relação tempo de inspiração/tempo de expiração
- mmHg - milímetro de mercúrio
- mpm - movimento por minuto
- O₂ - oxigênio
- P(A-a)O₂ - gradiente de pressão de oxigênio alvéolo-arterial
- PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
- PAD - pressão arterial diastólica
- PAM - pressão arterial média

PaO₂ - pressão parcial de oxigênio arterial
PAO₂ - pressão parcial de oxigênio alveolar
PAS - pressão arterial sistólica
Pb - pressão barométrica ambiente
PEEP - pressão expiratória final positiva (*positive end-expiratory pressure*)
pH - potencial de hidrogênio
PH₂O - pressão parcial de água dentro do sistema respiratório
PPGCV - Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias
P_{PI} - pressão inspiratória de pico.
Q_S/Q_T - fração do *shunt* direito/esquerdo fisiológico
R - quociente respiratório
SaO₂ - saturação de oxigênio em hemoglobina em sangue arterial
SNC - sistema nervoso central
SpO₂ - saturação periférica de oxigênio em hemoglobina
SPSS - Pacote Estatístico para Ciência Social (*Statistical Package for Social Science*)
SQI - índice de qualidade do sinal (*signal quality index*)
t - tempo
TCO₂ - total de dióxido de carbono
UEA - Unidade de Experimentação Animal
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UTI - unidade de terapia intensiva
VCP - ventilação controlada a pressão
VCV - ventilação controlada a volume
V_D/V_T - razão do espaço morto fisiológico e volume corrente
VM - ventilação mecânica
V_{min} - volume minuto
vol% - volume por cento
V_C - volume corrente

SUMÁRIO

	pág
1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	15
1.1. OBJETIVOS GERAIS.....	15
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1. SEDAÇÃO EM TERAPIA INTENSIVA E MONITORES DE CONSCIÊNCIA.....	16
3.2. ANESTESIA VENOSA E SEDAÇÃO.....	19
3.2.1 Propofol.....	20
3.2.1 Remifentanil.....	21
3.3. VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	24
3.3.1 Modalidades.....	26
3.4. SUÍNO COMO MODELO EXPERIMENTAL.....	27
4. MATERIAL, MÉTODOS E RESULTADOS	29
4.1. ARTIGO.....	30
4.1.1 RESUMO.....	30
4.1.2 ABSTRACT.....	30
4.1.3 INTRODUÇÃO.....	31
4.1.4 MATERIAL E MÉTODOS.....	33
4.1.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
4.1.6 CONCLUSÕES.....	41
4.1.7 REFERÊNCIAS.....	41
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
5.1. VENTILAÇÃO MECÂNICA CICLADA A VOLUME VERSUS CICLADA À PRESSÃO....	45
5.2. CONDICIONAMENTO DOS ANIMAIS E OBTENÇÃO DE PARÂMETROS BASAIS.....	50
5.3. PROTOCOLO DE SEDAÇÃO E RECUPERAÇÃO DOS ANIMAIS.....	56
5.4. MONITORAÇÃO DA CONSCIÊNCIA.....	59
6. CONCLUSÕES	63

1 INTRODUÇÃO

A sedação em terapia intensiva vem se tornando uma prática cada vez mais comum em função da necessidade e dos comprovados benefícios que podem trazer aos pacientes críticos em determinadas situações. Após muitos estudos realizados sobre anestésicos injetáveis, tanto em seres humanos como em animais domésticos, e com o aperfeiçoamento dos fármacos e de técnicas de infusão a anestesia venosa total, por ser mais segura que as demais, é muito utilizada como forma de sedoanalgesia em unidades de terapia intensiva (UTIs). (YOUNGS; SHAFER, 2001; BENSEÑOR & CICARELLI, 2003; MÉLOT, 2003)

A sedoanalgesia, em determinados graus, coma induzido, é um estado de sono profundo – ou anestesia superficial - causado geralmente por anestésicos gerais e analgésicos. Objetiva manter o paciente sem resposta aos estímulos externos, proporcionar conforto e, assim, conservar a função de seu metabolismo de forma basal, para que possa se recuperar adequadamente de afecções das mais diversas origens (MORITZ, 2005; HASKINS, 2007; MUIR, 2007).

Para a sedação podem-se usar fármacos com os mais diversos mecanismos de ação e maneiras de interagir com o organismo. A grande vantagem do uso de fármacos como o propofol e o remifentanil é o fato de permitirem melhor controle sobre o grau de sedação e uma recuperação mais rápida e confortável dos pacientes. São drogas bastante modernas e seguras com rápida metabolização e eliminação do organismo, diferentemente de outros anestésicos que têm efeito cumulativo. Apesar disso, esses fármacos não estão livres de efeitos adversos e causam depressão cardiorrespiratória dose dependentes, refletindo negativamente na homeostase do organismo dos indivíduos (STOELTING, 1999; LAMONT & MATHEWS, 2007)

Como forma de reduzir os efeitos deletérios desses fármacos, técnicas de anestesia balanceada podem ser aplicadas na sedação. As associações farmacológicas proporcionam um sinergismo entre elas reduzindo suas doses totais aplicadas e assim refletindo em menos efeitos adversos. Ainda, o conhecimento do perfil cinético e dinâmico desses fármacos, bem como de técnicas que otimizam a sua administração colaboram com a qualidade da sedação e do despertar dos pacientes (CAMPBELL et al., 2001).

Nessas condições, a ventilação mecânica assume um importante papel no manejo de pacientes críticos tanto nos aspectos terapêuticos como para corrigir os

efeitos depressores dos fármacos durante a sedação. Apesar das suas funções já serem bem entendidas e aceitas, diversas técnicas vem sendo estudadas para melhorar a performance respiratória dos pacientes nas UTIs.

A ventilação mecânica, apesar de ser indicada para pacientes críticos em sedação profunda por longos períodos, apresenta algumas restrições quanto ao seu uso. Áreas de atelectasia, formação de *shunts* pulmonares, redução do retorno venoso e do débito cardíaco são alguns dos seus efeitos deletérios. Em função de diversas manobras e técnicas que podem ser aplicadas na respiração artificial, recomendam-se então estudos para minimizar o desequilíbrio na homeostase (LUMB, 2003; HAITSMÁ, 2007).

O esquema de ventilação artificial mais aplicado na rotina médica utiliza pressão positiva intermitente. Nesse método pode-se regular a ventilação de várias maneiras, sendo que as mais comuns são a ciclagem da pressão ou do volume. Estudos mostram que existem poucas diferenças na utilização da ventilação a pressão ou a volume, mas geralmente esses estudos não estão correlacionados ao uso de diferentes frações inspiradas de oxigênio. A técnica que usa concentrações mais baixas de oxigênio na respiração artificial tem papel importante na redução de áreas de atelectasia, na melhora da perfusão alveolar e redução de *shunts* pulmonares. (ANDERSON et al., 2005; AULER JUNIOR, 2007).

O uso de suínos como modelo experimental permite não somente que os resultados sejam aplicados à medicina veterinária como também extrapolados para seres humanos, pois, afinal, são considerados modelos de escolha em experimentos de ventilação (SMITH & SWINDLE, 2006).

A importância de experimentação aplicando diferentes técnicas de ventilação em conjunto com fármacos utilizadas em sedação se justifica por permitir avaliar qual a mais benéfica. Resultados obtidos não se limitam a dados experimentais e laboratoriais indo ao encontro da extrapolação para outras espécies, inclusive seres humanos, oferecendo mais uma alternativa terapêutica para aplicação na rotina hospitalar.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos das diferentes frações inspiradas de oxigênio (0.8, 0.6 e 0.4) sobre a dinâmica cardiovascular e respiratória de suínos submetidos à sedação profunda com propofol-remifentanil e ventilados mecanicamente. Dentre essas, comparar a F_{iO_2} 0.4 nas modalidades volume controlada *versus* pressão controlada.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aplicar técnicas de condicionamento e adestramento dos animais, e, com o sucesso das mesmas, procurar identificar alguns parâmetros fisiológicos dos suínos despertos;
- Estudar a viabilidade e a aplicabilidade dos protocolos de sedação em ventilação mecânica e na terapia intensiva usando o suíno como modelo experimental.
- Avaliar a viabilidade do uso de monitor de consciência e sua real importância como ferramenta complementar para estudos em animais sob sedação.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 SEDAÇÃO EM TERAPIA INTENSIVA E MONITORAÇÃO DA CONSCIÊNCIA

A maior parte dos trabalhos necessários para cuidar do paciente crítico é centrada no acompanhamento constante e, muitas vezes, na promoção do sono para homeostase do organismo. Dor e estresse geram variados graus de ansiedade e contribuem para muitas disfunções orgânicas, atrapalhando a recuperação de pacientes, inclusive em situações pós-operatórias (BENSEÑOR & CICARELLI, 2003; HANSEN, 2005). A sedação pode ser definida como um simples estado de cooperação (com o paciente orientado e tranquilo), indivíduos que apenas atendem quando solicitados ou até indivíduos mantidos em hipnose constante (SLULLITEL & SOUSA, 1998).

Os principais objetivos da sedação incluem a redução da resistência à ventilação mecânica, o tratamento de alterações comportamentais, a redução de crises epileptiformes, restauração da temperatura corpórea, a redução da ansiedade, a facilitação do sono e redução do metabolismo (MÉLOT, 2003). Evitar a piora do quadro clínico reduz a permanência do paciente na UTI e no próprio hospital além de diminuir as taxas de morbidade e mortalidade (BENSEÑOR & CICARELLI, 2003).

O agente sedativo ideal deve causar mínima depressão dos sistemas respiratório e cardiovascular, não causar interferência no metabolismo de outros fármacos, e possuir vias de eliminação independentes dos mecanismos renal, hepático ou pulmonar, resultando em uma meia-vida de eliminação curta, sem metabólitos ativos (SLULLITEL & SOUSA, 1998). Ainda, deve proteger o cérebro diminuindo a sua atividade, reduzir o consumo de O₂, permitir estabilidade hemodinâmica, possuir propriedades antiepilépticas, apresentar ação curta e previsível, adaptada à situação do paciente (ALBANÈSE, 2004).

Sedação e analgesia são importantes componentes da ventilação mecânica no tratamento dos pacientes criticamente doentes (MÉLOT, 2003). A multiplicidade de cenários clínicos observados nas UTI exige que a hipnoanalgesia seja planejada e que a estratégia e o objetivo terapêutico sejam estabelecidos de modo personalizado, como monitoração constante e adequada (MORITZ, 2005).

O termo anestesia é derivado do grego *anaesthesia* que significa insensibilidade. Anestesia geral é a indução da inconsciência através de fármacos caracterizada pelo controle reversível da depressão do SNC e da analgesia. Os reflexos

motor, sensorial e autonômico estão atenuados, mas mantêm-se a homeostase do organismo (MUIR, 2007).

Quando se fala em sedação, está se fazendo referência a um nível de consciência mais desperto que de anestesia geral, a qual é caracterizada por depressão central acompanhada de relaxamento (MUIR, 2007). A sedação, de acordo com sua intensidade, pode ser mínima, moderada e profunda. Na mínima o paciente apresenta apenas redução da ansiedade. Na moderada ocorre uma depressão maior da consciência com menor resposta a estímulos, mas mantendo reflexos. Na sedação profunda ocorre hipnose sem o despertar, mas com resposta a estímulos nocivos, podendo ou não manter os reflexos e ventilação espontânea (HOLDER & PALADINO, 2006).

Quando se avalia o nível de sedação ou de anestesia, na verdade procura-se assegurar um plano adequado para minimizar os efeitos da superficialização ou da profundidade. Normalmente, nessas situações ocorrem respostas somente a estímulos táteis fortes ou a estímulos dolorosos, sendo que pacientes realmente comatosos não respondem nem a esses estímulos (HASKINS, 2007).

O anestesista deve usar observação visual para avaliar o nível de consciência (nível de sedação). As ferramentas utilizadas deveriam incluir sinais vitais, mas essas não são suficientes (HOLDER & PALADINO, 2006). Ainda, requerimentos anestésicos mudam em diferentes estímulos ao paciente, espécies, indivíduos, redistribuição de fármacos e temperatura corporal, o que torna comum erros de avaliação (MUIR, 2007).

As escalas são os métodos de avaliação de graus de sedação mais comuns e funcionais (SLULLITEL & SOUSA, 1998). São importantes referências empregadas para atingir níveis satisfatórios de sedoanalgesia em pacientes críticos que dependerão de sedação prolongada e de ventilação mecânica (PLAYFOR, 2008).

Com a evolução da medicina, surgiram novos equipamentos capazes de auxiliar a avaliação do grau de sedação dos pacientes. Primeiramente, utilizou-se o eletroencefalograma, que avaliava a atividade cerebral do indivíduo e o campo elétrico gerado pela atividade sináptica do cérebro. O paciente desperto apresenta ondas lentas de alta frequência, e o sedado, ondas rápidas de baixa frequência. Esses monitores podem ser utilizados de maneira similar em humanos e animais (GREENE, 2004).

Desde 1997, o índice bispectral (BIS) vem sendo aplicado na prática em seres humanos como instrumento de investigação, para acumular conhecimentos a seu respeito. Originalmente, o dispositivo foi aprovado apenas para o acompanhamento da hipnose (JOHANSEN, 2006). É determinado a partir do eletroencefalograma (EEG) que

gera subparâmetros relacionados a tempo, frequência e sincronismo das ondas. Os dados são avaliados em modelo estatístico, criando um parâmetro final, o BIS, uma previsão válida em sedação ou hipnose durante a anestesia (GREENE, 2004).

O monitor tem uma escala que varia de 0 a 100 (Figura 1). Valores acima de 90 indicam que o paciente está desperto; entre 80 e 90, que está tranquilo; entre 60 e 80, com sedação à anestesia leve; abaixo de 60, que está perdendo a sensibilidade; abaixo de 50, que não responde mais a estímulos externos; abaixo de 20, com mínimas ondas cerebrais progredindo até a morte (HASKINS, 2007).



Figura 1. Escala do Índice Biespectral (BIS) associada a graus de sedação, hipnose e supressão do EEG, normalmente produzidos por agentes anestésicos hipnóticos. A escala é dimensionada de zero (completa supressão do EEG cortical) até cem (indivíduo alerta). Valores entre 65 e 85 são recomendados para estados de sedação; valores entre 45 e 60 são recomendados para anestesia geral. Valores abaixo de 40 são significativos de hipnose extremamente profunda. Normalmente abaixo de 65 não há resposta ao estímulo nociceptivo. Adaptado de Johansen (2006) e March & Muir (2005).

Esse aparelho tem sido bastante estudado para a avaliação objetiva da sedação de pacientes internados em unidades de terapia intensiva (SIMMONS et al., 1999; DE WIT & EPSTEIN, 2003). Apesar do largo uso, especialistas ainda não recomendam nem indicam seu uso em terapia intensiva (MORITZ, 2005; HOLDER & PALADINO, 2006). Ainda assim é um objeto valioso a ser estudado objetivando desenvolver um parâmetro que permita a calibragem em níveis de sedação (FRENZEL, 2002).

Em suínos o BIS pode ser empregado com um bom valor para avaliação de grau de sedação (HAGA et al., 1999). Martín-Cancho et al. (2003) e Martín-Cancho et al. (2006) avaliaram a efetividade do aparelho mensurando níveis de sedação e anestesia em suínos que receberam isoflurano e desflurano; obtiveram bons resultados e indicam o aparelho para tal uso, apesar de não ter seu uso validado em medicina veterinária, pois ainda existem poucas pesquisas envolvendo tal tecnologia,

3.2 ANESTESIA VENOSA E SEDAÇÃO

Desde a síntese dos primeiros anestésicos venosos, com a introdução do tiopental em 1934, a anestesia venosa passou por diversas etapas (CAMPBELL et al., 2001). No início eram poucas as opções, bem como poucos os conhecimentos a respeito das vias de administração, sistemas de administração – seringas, agulhas etc. biodisponibilidade, início de ação, metabolismo e excreção dos fármacos venosos. Várias delas foram sintetizadas desde então, entre as quais os relaxantes musculares e os opióides, além de novos agentes hipnóticos (NORA, 2008).

A conduta anestésica moderna envolve o uso simultâneo de vários fármacos. Com o surgimento de fármacos de melhor perfil farmacológico, a prática na anestesia moderna pôde restabelecer o balanceamento com o uso de drogas venosas combinadas para produzir hipnose, amnésia e analgesia evitando uma depressão cardiorrespiratória e permitindo um despertar rápido da anestesia (EYRES, 2004). Destaca-se aí o sinergismo entre os fármacos. Ocorre uma potencialização dos efeitos bem como uma melhor atuação nos indivíduos sob sedação, diminuindo assim o requerimento dos fármacos e os efeitos indesejáveis (YOUNGS; SHAFER, 2001).

O tratamento do paciente com doses adequadas e no tempo correto para manter a ação no limiar terapêutico desejado atinge os objetivos de uma anestesia balanceada e sedação (CAMU et al., 2001).

Para otimizar e tornar precisa a administração de sedativos usa-se a técnica de infusão contínua (HOYMORK ET AL., 2003). É um método que resulta em uma menor dose final da droga usada e, assim, menos efeitos adversos, melhor recuperação (ILKIW, 1999). Quando o fármaco é administrado em infusão contínua obtém-se uma concentração plasmática constante, pois à medida que está se redistribuindo e sendo metabolizada, nova oferta de droga está sendo realizada, mantendo-se, dessa forma, a concentração plasmática determinada e dentro de parâmetros clínicos (NORA, 2008).

Assim, tem-se o controle mais rigoroso dos efeitos clínicos, mantidos com maior grau de precisão, segurança e previsibilidade (CAMPBELL et al., 2001).

3.2.1 Propofol

O propofol (2,6-diisopropilfenol) representante do grupo de alquifenóis foi sintetizado na década de 1970. Indicado para uso clínico somente a partir de 1986, hoje é o agente hipnótico de escolha para indução e manutenção de sedações e anestésias por infusão contínua (CAMPBELL et al., 2001; MASSONE & CORTOPASSI, 2010)

Sua atuação, como na maioria dos anestésicos injetáveis, ocorre provavelmente hiperpolarização neuronal por ativação do ácido gama-aminobutírico (GABA) – neurotransmissor inibidor da sinapse nervosa (BRANSON, 2007). Os efeitos no SNC ocorrem por modulação do canal de cloro ativado por GABA, atuando em sítio de ação distinto dos barbitúricos (BENSON et al., 2004).

É um agente hipnótico de latência curta, e duração de efeito ultracurta. Após a administração, promove rápida perda da consciência, mas sua concentração plasmática declina rapidamente em função da distribuição (MASSONE & CORTOPASSI, 2010). A sua alta lipossolubilidade lhe confere essas características (BENSEÑOR & CICARELLI, 2003; BRANSON, 2007). É um fármaco que demonstra um modelo farmacocinético bicompartimental, com rápida ação e distribuição no SNC e outros tecidos. Com a rápida redistribuição ocorre também uma rápida eliminação. Seu metabolismo é hepático e extra-hepático (BRANSON, 2007).

Possui propriedades sedativas, antieméticas, anticonvulsivantes e hipnóticas, porém não analgésicas (BENSEÑOR & CICARELLI, 2003). Uma das vantagens é a ótima sedação que causa, bem como uma tranquila recuperação e grande margem de segurança (GLOWASKI & WETMORE, 1999; MASSONE & CORTOPASSI, 2010). Seu uso associado a um opióide é bastante recomendado, pois é apenas um fármaco sedativo-hipnótico (CAMPBELL et al., 2001; BRANSON, 2007). Bastante recomendado como sedativo em terapia intensiva, seu uso aumentou em função do lançamento de bombas de infusão específicas (VUYK et al., 1997; BENSEÑOR & CICARELLI, 2003). Durante a ventilação controlada, a associação de propofol remifentanil promove bons quadros anestésicos em pacientes humanos (VUYK et al., 1997). Ainda, Vender et al. (2004) concluíram que não existe um sedativo ou analgésico preferencial para ser administrado em pacientes humanos submetidos à ventilação mecânica, mas que o propofol promove rápido despertar, quando comparado ao midazolam, em pacientes sedados por um período prolongado.

É benéfico para pacientes neurocirúrgicos, pois possui propriedades anticonvulsivantes e, com a redução do fluxo sanguíneo cerebral que causa, reduz o consumo de oxigênio local (BENSEÑOR & CICARELLI, 2003). Após a administração venosa reduz a pressão arterial em até 40%, persistindo por vários minutos e é evidente quando administrado por infusão contínua. Com efeito inotrópico negativo, tem-se em consequência redução do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica. É potente depressor respiratório, reduzindo a frequência e volume corrente (CORTOPASSI & FANTONI, 2002; BENSEÑOR & CICARELLI, 2003; BRANSON, 2007).

Têm sido relatadas desvantagens com a utilização prolongada do propofol em pacientes críticos. Ressaltam-se as complicações inerentes ao uso prolongado de soluções lipídicas, como hipertrigliceridemia e o depósito de lipídios nos pulmões, fígado e outros órgãos (MORITZ, 2005). É relatada a possibilidade de o fármaco causar tolerância após longos períodos de infusão (GLOWASKI & WETMORE, 1999).

Não existe evidência de metabolização-eliminação deficiente de propofol em pacientes com insuficiência renal ou hepática (GLOWASKI & WETMORE, 1999). Mesmo assim, cuidados devem ser tomados quando da utilização em pacientes idosos, hipotensos ou hemodinamicamente instáveis (BENSEÑOR & CICARELLI, 2003; MASSONE & CORTOPASSI, 2010)

Em suínos, as doses de propofol a serem usadas por infusão contínua em anestesia são bastante variadas. Com medicação pré-anestésica as doses são de 2,5 mg.kg⁻¹ para indução e 0,1-0,2 mg.kg⁻¹.min⁻¹ para manutenção em conjunto com opióide de curta ação (FLECKNELL, 2009). Isoladamente, contemplam-se doses de 0,16 a 8 mg.kg⁻¹ para indução e 0,06 a 0,16 mg.kg⁻¹.min⁻¹ para uma sedação profunda (BRANSON, 2007). Em sedoanalgesia, Schnoor et al. (2003) usaram associação de propofol (0,22 mg.kg⁻¹.min⁻¹) e fentanil – análogo do remifentanil – obtendo bons resultados para a técnica.

3.2.2 Remifentanil

Os opióides são fármacos com um alto potencial sedativo e analgésico atuando no controle da dor aguda e crônica dos pacientes. Podem ser administrados por diversas vias. Ligam-se reversivelmente a receptores específicos do SNC e medula espinhal, tanto pré como pós-sinápticos, alterando a nocicepção e a percepção da dor (STOELTING, 1999; FANTONI & MASTROCINQUE, 2010). Produzem efeitos de

hipnoanalgesia, ou seja, suprimem a dor e causam hipnose. Aliviam a dor somática e visceral bloqueando os impulsos nociceptivos (GÓRNIAK, 2002).

No SNC os opióides têm ações como analgesia, sedação e um efeito ansiolítico. Podem causar supressão da tosse e alívio da dispnéia. (BAILEY & EGAN, 2001). Produzem depressão respiratória, bradicardia e alguns efeitos gastrintestinais. A maioria dos efeitos adversos dos opióides é dose-dependente (FANTONI & MASTROCINQUE, 2010).

Na prática anestésica, o fentanil e seus análogos, pertencentes a famílias das fenilpiperidinas, são opióides de escolha para a anestesia venosa, assim como para a maioria dos outros tipos de técnicas anestésicas balanceadas (BAILEY & EGAN, 2001).

O remifentanil (Figura 2) é um congênere novo do fentanil de curta duração, sendo pouco menos potente e com início de ação similar ao alfentanil (EYRES, 2004). É 50 vezes mais potente que a morfina (MASSONE, 2008.b). Opióide μ agonista, é um ótimo analgésico e bloqueia a resposta simpática à nocicepção (LAMONT & MATHEWS, 2007).

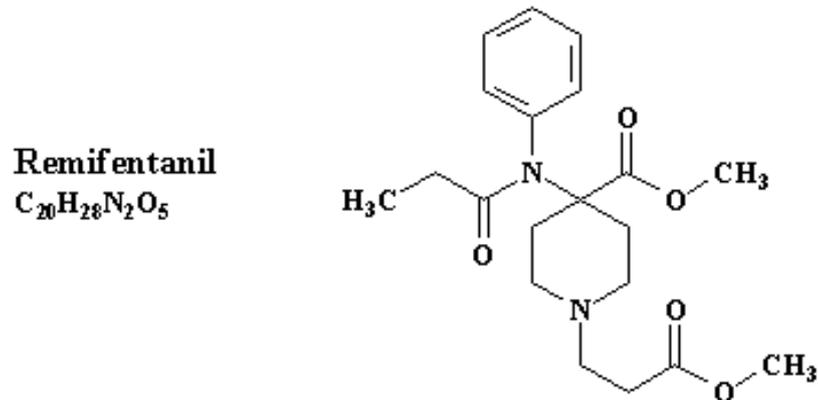


Figura 2. Representação da fórmula química do remifentanil. Adaptado de Wilhelm e Kreuer (2008).

A escassa redistribuição do fármaco nos tecidos e a sua rápida depuração, permitem manter a infusão por longos períodos sem efeito cumulativo (Figura 3) (OTERO, 2005). Muito utilizado em cuidados intensivos por sua sedação e analgesia (MASON, 2002).

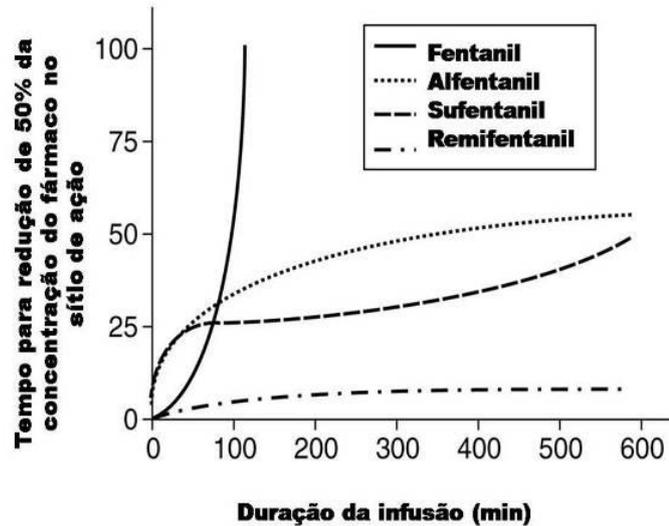


Figura 3. Meia-vida contexto-sensitiva do remifentanil e de outros opióides 4-anilido-piperidina. O remifentanil tem uma meia-vida contexto-sensitiva de 3 a 4 minutos, independente da duração da infusão, enquanto que a infusão contínua de outros opióides resulta no acúmulo e considerável prolongamento do efeito, fazendo com que esse opióide seja de ação intermediária ou longa, dependendo da duração da infusão. Adaptado de Egan et al. (1993).

É um fármaco que possui perfil farmacocinético único, devido à sua estrutura éster. É submetido à hidrólise extra-hepática por esterases no sangue e nos tecidos. Sua principal via metabólica é a desesterificação, que forma um metabólito pouco ativo, eliminado em 90% pela urina. As hemácias parecem exercer papel fundamental nesse processo (STOELTING, 1999; BAILEY; EGAN, 2001; SCHÖNELL, et al., 2003). Tem início de ação em um minuto e duração de cinco minutos (MASON, 2002).

Proporciona estabilidade hemodinâmica e depressão cardíaca mínima, embora esses opióides exerçam uma redução significativa da frequência cardíaca (BAILEY & EGAN, 2001). Seus efeitos dependem substancialmente do fármaco associado, da dose empregada, e da velocidade de aplicação (OTERO, 2005). Cursa ainda com redução do fluxo sanguíneo cerebral e da pressão intracraniana (BAILEY & EGAN, 2001). Além disso, não ocorre liberação de histamina. (FANTONI & MASTROCINQUE, 2010).

Com a administração concomitante de agentes hipnóticos as doses de ambos os fármacos diminuem consideravelmente, fornecendo uma recuperação ainda mais rápida aos pacientes (LAMONT & MATHEWS, 2007; FANTONI & MASTROCINQUE, 2010). Estudos comprovaram a ótima combinação remifentanil-propofol e sufentanil-propofol para a prática anestésica. Promoveram bom período trans-operatório sem respostas aos estímulos cirúrgicos, boa recuperação pós-anestésica e redução do consumo dos fármacos (LENTSCHENER, 2003).

Mais recentemente, o remifentanil vem trazendo novas perspectivas em terapia intensiva, pois, com sua rápida metabolização, permite um controle mais previsível sobre o paciente (Figura 4). Isso pode ser de extrema importância para pacientes hepatopatas e nefropatas, comuns em UTIs, que têm dificuldades para metabolizar fármacos (MASON, 2002).

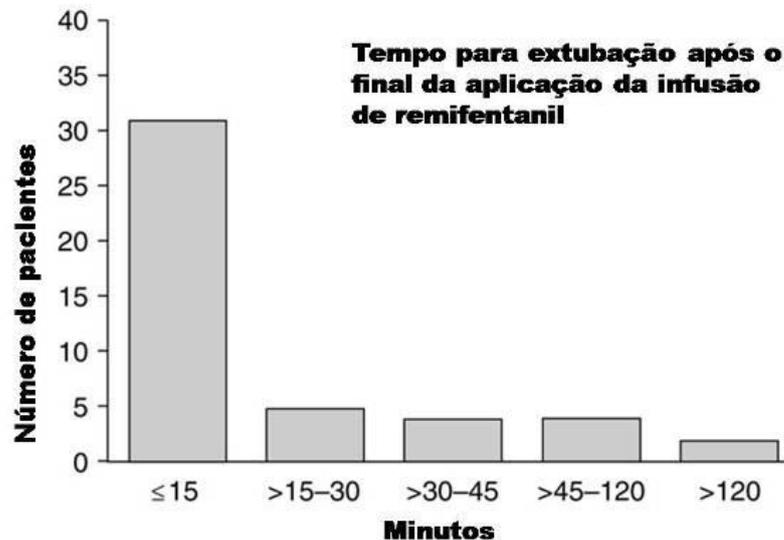


Figura 4. Tempo para extubação após o final da aplicação da infusão de remifentanil. São mostrados os tempos para a extubação após sedação com infusão contínua de remifentanil de 46 pacientes humanos que estavam sob cuidado intensivo (duração média de 9,8 horas e dosagem média de $0.14 \pm 0.08 \mu\text{g}/\text{kg}$ por minuto). Sendo que $2/3$ dos pacientes poderiam ser extubados após 15 minutos, e 87% após 45 minutos do fim da infusão de remifentanil. Adaptado de Wilhelm et al. (1999).

Pode ser usado perfeitamente para o auxílio de ventilação mecânica em pacientes sedados. Apesar de ser uma droga com custo elevado, na totalidade reduz os custos nas salas de terapia intensiva. Um dos inconvenientes é o fato de não fornecer analgesia logo após sua suspensão (MASON, 2002). Ainda, Hayashida et al. (2003) demonstram a possibilidade de indivíduos desenvolverem tolerância ao remifentanil.

Schnoor et al. (2003) utilizaram doses de remifentanil para anestesia de suínos ($0,3 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) em associação com propofol ($0,26 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) em procedimento pouco invasivo, necessitando usar doses suplementares de anestésico. Swindle (2007) recomendou doses de remifentanil de $0,5-1 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

3.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA

Todos os anos milhares de pessoas são submetidas à ventilação mecânica durante cirurgias ou como manutenção da função orgânica de maneira terapêutica (HAITSMA, 2007). Os pontos-chave da respiração artificial são manter a adequada, não

necessariamente a normal, troca gasosa, proporcionar mínima lesão pulmonar e evitar ao máximo danos hemodinâmicos ao indivíduo (FORTIS et al., 2006; KOH, 2007).

Técnicas sedativas e anestésicas promovem efeitos bastante específicos no sistema respiratório, podendo refletir em alterações orgânicas (AULER JÚNIOR, 2007). Ocorre uma diminuição da ventilação pulmonar por depressão do SNC e, como consequência, na ventilação espontânea, a hipercapnia (LUMB, 2003). Respiração controlada, ventilação artificial ou ventilação com pressão positiva intermitente, é a técnica usada para corrigir a hipoventilação. Com inúmeros benefícios na anestesia, pode desencadear sérias alterações sistêmicas (FANTONI & CORTOPASSI, 2002).

Ventilação artificial é definida como o fornecimento ao indivíduo, por forças externas, do volume minuto necessário à respiração. Muito usada quando o paciente está com alguma disfunção nos mecanismos da respiração fisiológica, é indicada em ressuscitações, anestesia, terapia intensiva e tratamento de patologias respiratórias (LUMB, 2003). Um exemplo clássico é a prevenção de atelectasias – causa de 90% das complicações de hipoxemia pós-operatória – durante a anestesia em pacientes com ventilação espontânea (AULER JÚNIOR, 2007).

As diferenças nos ciclos respiratórios na ventilação espontânea e controlada são grandes. Enquanto na ventilação espontânea a pressão alveolar permanece quase sempre em níveis atmosféricos, na ventilação mecânica ela sobe até 16 cmH₂O. Com relação à pressão intrapleural na ventilação mecânica durante a inspiração fica em 3 cmH₂O e na espontânea -5 mmH₂O (FANTONI & CORTOPASSI, 2002).

Principais causas de lesão pulmonar pela ventilação mecânica são a redução do surfactante, aumento da permeabilidade capilar e ativação de células inflamatórias, e levando também à formação de atelectasias (HAITSMA, 2007).

Em estudos sobre a influência da ventilação mecânica sobre a hemodinâmica percebeu-se que alterações não ocorrem somente no âmbito circulatório regional, mas também se reflete em toda a circulação do organismo (LEFRANT, 2002). O retorno venoso se altera durante a inspiração, a pressão pulmonar sobre o coração na ventilação controlada diminui o débito cardíaco causando o chamado tamponamento cardíaco. Além disso, a ventilação mecânica pode causar sobrecarga do ventrículo direito, barotrauma pulmonar e ventilação desigual. (FANTONI & CORTOPASSI, 2002).

A maioria das técnicas de ventilação mecânica é desenvolvida para anestesia ou manutenção da sedação de pacientes críticos (AULER JÚNIOR, 2007). Atualmente, a ventilação pulmonar mecânica, nas lesões e síndromes respiratórias, não pode mais ser

encarada como uma terapia de suporte, mas sim como uma modalidade terapêutica que influencia a evolução da doença pulmonar e o desfecho clínico (VIANA et al., 2004).

Apesar dos efeitos adversos, existem muitas manobras utilizadas para reduzir os efeitos nocivos da técnica, como tempo inspiratório mais curto que o expiratório, diminuição da resistência expiratória e do espaço morto. (FANTONI & CORTOPASSI, 2002; LUMB, 2003). A variedade e o incremento das modalidades e aparelhos usados em ventilação exigem cada vez mais a atenção do clínico e a avaliação mais precisa dos quadros dos pacientes que serão ventilados (NICHOLS, 2007). A maioria dos ventiladores inclui opções para ajuste e controle do volume corrente, pressão inspiratória, proporção inspiração e expiração e frequência respiratória. (HARTSFIELD, 2007).

Durante a respiração artificial a distribuição espacial de gases vai depender da pressão de insuflação, complacência pulmonar e tempo inspiratório (LUMB, 2003). Indivíduos com alterações sistêmicas normalmente não ventilam de maneira adequada, causando diversos transtornos ao organismo. (HAMDAN & PAPADAKOS, 2002).

3.3.1 Modalidades

Durante a ventilação por pressão positiva intermitente, usam-se mais comumente as ventilações cicladas a volume ou à pressão (LUMB, 2003; HARTSFIELD, 2007). Na ventilação controlada a volume, como não se leva em consideração a pressão inspiratória, deve-se cuidar a capacidade de complacência pulmonar (KOH, 2007). A ventilação controlada à pressão trabalha com ciclagem a tempo com uma limitação de pressão inspiratória. Ao contrário, na ventilação controlada a volume, a ciclagem leva em consideração o volume ou o tempo, ainda com pausa inspiratória (FORTIS et al, 2006). A pausa inspiratória é o período no qual o ar é mantido no interior dos pulmões sendo relacionada à ventilação VCV ao contrário da VCP, na qual a pausa não ocorre (FORTIS et al, 2006). A VCV tem maior preferência e clareza de uso pelo clínico. A opção que utiliza a pressão como referência é preferível em pacientes com afecções respiratórias mais severas (NICHOLS, 2007).

Atelectasias são alterações comuns à anestesia, inclusive com ventilação mecânica. São consequência da queda na capacidade residual funcional e colapso pulmonar, compressão de regiões dependentes do pulmão, utilização de altas frações inspiradas de O₂ e disfunção do surfactante (FORTIS et al, 2006; LOPES et al., 2007).

Com relação às modalidades ventilatórias, Weiswasser et al. (1998) fizeram uma análise comparativa do uso da VCP e VCV em suínos portadores à lesão pulmonar

induzida. Eles perceberam que a utilização da VCV possibilita uma melhora na oxigenação desses animais. O volume corrente utilizado foi de 15 mL.kg^{-1} e o pico inspiratório máximo, $25 \text{ cmH}_2\text{O}$. Ainda, um estudo de Lopes et al. (2007) confirmou que a performance respiratória de cães anestesiados com diferentes frações inspiradas de oxigênio foram desiguais, sendo que 0.6 e 0.4 foram as concentrações mais benéficas.

3.4 O SUÍNO COMO MODELO EXPERIMENTAL

A escolha do animal para a experimentação científica é importante: ele deve ter praticidade na manipulação; deve se enquadrar no ensaio a ser feito; e deve representar o menor custo operacional possível (MASSONE, 2008.a). O suíno é o modelo experimental de escolha para simular situações médicas que afetam o trato respiratório, pois pode ser extrapolado mais facilmente para espécies com porte similar (THURMON & SMITH, 2007). O seu uso como modelo clínico em pesquisa aumentou muito a partir de 1980. É uma espécie única por apresentar características anatômicas e fisiológicas semelhantes a muitos órgãos e sistemas de outras espécies (SMITH & SWINDLE, 2006)

O manejo pré-experimento recomenda a aclimatização dos animais em pelo menos uma semana. Ainda recomenda-se um jejum prévio de oito horas no mínimo (THURMON & SMITH, 2007; FLECKNELL, 2009).

Normalmente faz-se a contenção medicamentosa desses animais em função de desenvolverem estresse com facilidade (FLECKNELL, 2009). Apesar disso, Smith & Swindle (2006) destacam as características de facilidade de manejo e docilidade, sem necessidade de contenção, quando animais são habituados aos tratadores com rápido condicionamento (SMITH & SWINDLE, 2006; THURMON & SMITH, 2007).

Schnoor et al. (2003) utilizaram suínos em seu experimento avaliando motilidade intestinal, incluindo técnicas de sedoanalgesia – com relativo sucesso – e realizando aclimatação e condicionamento dos animais com sucesso. Weiswasser (1998) contemplou a comparação de modalidades ventilatórias em suínos. Ainda, diversos pesquisadores utilizaram em seus estudos suínos aplicando técnicas de ventilação mecânica (CUNHA et al., 2002; FULKERSON & GUSTAFSON, 2007; YANNOPOULOS et al., 2007).

Em suínos, Flecknell (2009) recomenda ventilação mecânica com volume corrente de 15 mL.kg^{-1} com relação I:E 1:2 e pico de pressão inspiratória de $20 \text{ cmH}_2\text{O}$

usando frequência respiratória (f_R) de 10 a 15 mpm. Outro autor recomenda volumes correntes de 15.9 mL.kg^{-1} com frequências em torno de 13 (THURMON & SMITH, 2007). Schnoor et al. (2003) utilizaram em seu experimento volume corrente de 10 mL.kg^{-1} com $F_{I}O_2$ de 0.3 e f_R de 13 a 18 mpm em suínos anestesiados com propofol e remifentanil. Em seres humanos sem alteração pulmonar se recomenda volumes correntes de 6 a 7 mL.kg^{-1} (HAITSMA, 2007).

4 MATERIAL, MÉTODOS E RESULTADOS

Na elaboração desta dissertação de mestrado optou-se por descrever a pesquisa realizada, resultados obtidos, discussão e conclusão na forma de artigo científico, conforme é permitido pelo PPGCV – UFRGS. Esses trabalhos estão aqui descritos na íntegra, considerando, na formatação, apenas as normas impostas pelo Programa – ABNT. Como a metodologia do projeto é semelhante ela será apenas descrita na íntegra no artigo em questão. Obviamente, como muitos procedimentos coincidem, assim como os resultados levam algumas vezes a discussões equivalentes e embasadas nas mesmas referências bibliográficas, alguns trechos da dissertação podem ser coincidentes.

4.1 ARTIGO

4.1.1 Dinâmica Cardiorrespiratória de Suínos Sedados Submetidos a Diferentes Frações Inspiradas de Oxigênio em Ventilação Mecânica Controlada

4.1.2 *Sedated pigs submitted to different fractions of inspired oxygen in mechanical ventilation – cardiorespiratory effects*

4.1.3 **Resumo**

O fornecimento de ventilação e oxigenação adequadas em pacientes críticos submetidos à sedação nas salas de terapia intensiva tem sido motivo de cuidados especiais. Nesses casos, a exposição às diferentes frações inspiradas de oxigênio ($F_I O_2$) são fatores que podem influenciar a perfusão alveolar e o desempenho respiratório desses indivíduos. Assim, este trabalho tem por objetivo avaliar os efeitos de três diferentes frações inspiradas de oxigênio (0.8, 0.6 e 0.4) sobre a dinâmica cardiorrespiratória de suínos submetidos à ventilação mecânica por pressão positiva intermitente em sedação profunda com propofol e remifentanil. O desenvolvimento do projeto ocorreu na Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da UFRGS. Foram utilizados vinte suínos mestiços (*Sus scrofa domestica*), machos, com massa corporal entre 15 e 25 kg e com idade entre 60 e 90 dias. Cada animal foi submetido à sedação profunda por duas horas nas diferentes $F_I O_2$, de maneira randomizada. Escores como frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, ventilometria (PAO_2 , $P(A-a)O_2$, P_{PI} , V_{min}), espaço morto fisiológico, *shunt* pulmonar e hemogasometria (pH, PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3) foram observados, avaliados e comparados. Encontraram-se diferenças estatísticas entre as pressões arteriais e alveolares de oxigênio, o que propiciou a formação de *shunts* pulmonares em maior grau na $F_I O_2$ 0.8. Analisando os resultados podemos concluir e indicar o uso da $F_I O_2$ 0.4, pois além otimizar a troca gasosa com menos perdas pulmonares, parece haver melhor estabilidade hemodinâmica.

4.1.4 **Abstract**

*The provision of adequate ventilation and oxygenation in critically patients submitted to sedation in intensive therapy wards have been the subject of special care. In such cases, exposure to different fractions of inspired oxygen ($F_I O_2$) are factors that can influence the alveolar perfusion and respiratory performance of these individuals. Thus, the aim of this study is to evaluate the effects of three different fractions of inspired oxygen (0.8, 0.6 and 0.4) on the cardiorespiratory dynamics of pigs submitted to mechanical ventilation by intermittent positive pressure in deep sedation with propofol and remifentanil. The development of the project occurred in the Animal Experimentation Unit of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, UFRGS. There were used twenty crossbred pigs (*Sus domestica*), males with body mass between 15 and 25kg and aged between 60 and 90 days. Each animal were submitted to deep sedation for two hours in various $F_I O_2$, selected randomly. Scores such as heart rate and respiratory rate, blood pressure, respirometry (PaO_2 , $P(A-a)O_2$, P_{IP} , V_{min}), physiological dead space, pulmonary shunt and blood gas analysis (pH, PaO_2 , $PaCO_2$, HCO_3) were*

observed, evaluated and compared. We found statistical differences between blood pressure and alveolar oxygen, which resulted in the formation of pulmonary shunts in a greater frequency in F_{iO_2} 0.8. Analyzing the results we conclude and indicate the use of F_{iO_2} 0.4, as well optimize gas exchange with less damage lung seems to have better hemodynamic stability

4.1.5 Introdução

Indivíduos submetidos a situações de sedação profunda têm um marcante decréscimo na sua capacidade ventilatória, principalmente quando mantidos em respiração espontânea. Há uma queda na percepção química/neuronal do centro respiratório como um todo às situações de hipercapnia (LUMB, 2003). Desse modo, deve-se ter uma atenção especial à possibilidade de o paciente não estar ventilando adequadamente, pois o perfeito funcionamento do sistema cardiorrespiratório significa suprir a demanda metabólica tecidual com oferta adequada de oxigênio (NUNES et al., 2008).

A introdução do propofol como fármaco de escolha para sedação de pacientes em unidades de terapia intensiva foi bastante comemorada, pois é um fármaco sedativo-hipnótico que promove ótima tranquilização com despertar rápido (CAMPBELL et al., 2001; BRANSON, 2007). O propofol, em doses sub-hipnóticas e anestésicas, diminui a contratilidade diafragmática, reduzindo a estimulação central e resultando em menor capacidade respiratória dose dependente (AGUIAR et al., 2001; YOSHITAKA, 2001)

Para corrigir os efeitos depressores desencadeados pela sedação, a ventilação mecânica surge como alternativa importante, mas de escolha criteriosa, porque produz alguns efeitos deletérios que incluem alteração significativa da função cardiovascular em decorrência da pressão positiva intratorácica gerada (HARTSFIELD, 2007). O objetivo principal do suporte ventilatório é a manutenção adequada, mas não necessariamente normal, da troca de gasosa, que deve ser alcançado com o mínimo de lesão pulmonar e proporcionando mínimo comprometimento hemodinâmico (KOH, 2007).

Desde a sua descoberta por Scheele e Priestley, em 1770, o oxigênio manteve-se como um dos agentes terapêuticos mais eficazes disponíveis. Apesar disso, seu uso incorreto pode acarretar uma série de efeitos indesejáveis (THOMSON et al., 2002). Exemplo típico são os casos de níveis supra fisiológicos de O_2 , os quais reduzem significativamente o aporte sanguíneo coronariano e em áreas isquêmicas (RIVAS et al., 1980). Sabe-se ainda que as alterações hemodinâmicas causadas pela hiperóxia vão

desde a redução da frequência e débito cardíacos, até o aumento da pressão arterial por vasoconstrição sistêmica (LODATO, 1989; ANDERSON et al., 2005). Essa vasoconstrição acaba por dificultar o aporte de oxigênio nos tecidos e pulmões – não aumentando a capacidade de transporte pelas hemácias – e diminuindo assim a oxigenação tecidual. O indivíduo tratado com excesso de O₂ terá como consequência a formação de áreas de atelectasia e processos inflamatórios pulmonares (THOMSON et al., 2002).

Nas técnicas de anestesia geral associada ou não à ventilação mecânica também é demonstrado que altas concentrações de O₂ propiciam a formação de *shunts* pulmonares em decorrência da formação de áreas de atelectasia. Mecanismos como a alta resistência das vias aéreas e o fornecimento de altas concentrações de oxigênio promovem deficiência de surfactante e a remoção do nitrogênio dos alvéolos desencadeando o colapso alveolar (LUMB, 2003; GROSSBACH, 2008).

Como forma de evitar situações em que exista uma baixa relação ventilação/perfusão pulmonar, a utilização de baixas concentrações de O₂ desde a pré-oxigenação até a ventilação do paciente no transoperatório é recomendável (HEDENSTIERNA, 2002). Muitos trabalhos desenvolvidos recomendam utilização de frações inspiradas de O₂ de 30 a 50 %. Essas concentrações, bem abaixo de 100 %, proporcionam uma boa relação perfusão ventilação, mantendo a oxigenação do paciente em níveis ideais com adequada funcionalidade pulmonar (ROTHEN et al., 1995; REBER et al., 1996).

Hipoxemia leve à moderada ocorre em cerca de 50% dos pacientes submetidos a algum tipo de cirurgia com anestesia geral. Embora se argumente que esse quadro não causa qualquer dano na maioria dos pacientes, assim mesmo ela deve ser identificada e evitada sempre que possível (HEDENSTIERNA, 2002).

Nos casos de pesquisa biomédica na área de pneumologia, a utilização de animais de laboratório cresce em função da dificuldade em identificar um modelo não vivo. Nesses casos, os suínos são frequentemente utilizados como modelos experimentais, devido a suas semelhanças anatômicas e fisiológicas com seres humanos (FULKERSON & GUSTAFSON, 2007).

Este trabalho tem o objetivo de avaliar as alterações cardiorrespiratórias de suínos sedados com associação propofol-remifentanil e submetidos à ventilação mecânica em três diferentes frações inspiradas de oxigênio: 80 %, 60 % e 40 %.

4.1.6 Material e métodos

No experimento foram utilizados 20 suínos mestiços (*Sus scrofa domestica*), sendo 10 fêmeas e 10 machos castrados, provenientes do Setor de Suinocultura da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Após o desmame – aos 21 dias – os animais foram alocados em grupos de cinco em baias coletivas de 8 m² no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS. Ficavam sobre cama de casca de arroz e em condições homeotérmicas entre 20 e 25 °C. A alimentação ocorria com ração industrializada tipo “crescimento” e água *ad libitum*. Ao menos três vezes ao dia, por cerca de cinco minutos, eram manipulados por tratadores – condicionando-os para os procedimentos. Ao atingirem cerca de 90 dias, comprovando-se perfeitas condições de saúde e com massa corporal entre 17 e 25 kg, os animais foram encaminhados à Unidade de Experimentação Animal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Lá eram mantidos para adaptação, em condições semelhantes às anteriores, por dois dias.

O trabalho foi desenvolvido atendendo os padrões éticos e de bem-estar animal recomendados pelo CONCEA e na Lei 11.794 de outubro de 2008, tendo seu desenvolvimento ocorrido somente após a aprovação do Comitê de Ética do HCPA sob registro 086189.

Sedação e Ventilação

Os suínos permaneciam cerca de 1 hora na sala de instrumentação, adaptando-se ao ambiente. Então, eram sedados por meio de isoflurano (Forane[®], Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA) em oxigênio 100 %, por vaporizador universal, através de máscara facial anestésica. Com completa sedação e sem resposta a estímulos externos, iniciava-se a instrumentação. Era realizada punção percutânea asséptica da veia marginal da orelha (Cateter intravenoso 22g - Safelet Etf[®]. Nipro Medical LTDA), para manutenção da fluidoterapia, e da artéria plantar medial (Cateter intravenoso 22g - Safelet Etf[®]. Nipro Medical LTDA) como acesso para hemogasometria e mensuração da pressão invasiva. Aguardava-se a recuperação dos animais e, cerca de 30 minutos depois, quando o analisador de gases do monitor multiparamétrico (Módulo MCAiOVX - Monitor S/5[™] Datex-Ohmeda – General Electric Healthcare Company), indicava ausência de isoflurano exalado pelo sistema respiratório e com os suínos completamente responsivos e despertos podia-se iniciar a experimentação.

A instrumentação dos pacientes ocorria após a indução da sedação com propofol (Propovan[®], Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA) (12 mg.kg^{-1}) e remifentanil (Ultiva[®], GlaxoSmithKline Brasil LTDA) (1 mcg.kg^{-1}). Para a manutenção do grau de sedação utilizou-se de propofol (em média $18 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) e remifentanil ($0,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) em bomba de infusão contínua (Infusomat[®], BBraun Brasil). O controle da sedação foi convencionado: ausência do reflexo palpebral, globo ocular em rotação dorso-ventral e, ainda, os pacientes deveriam ser mantido na escala biespectral entre 65 e 75. Essa monitoração era realizada por monitor de consciência (BIS[™], Aspect Medical Systems). A dose de propofol aplicada variava conforme os níveis de consciência dos pacientes sofressem alteração.

Após o início da sedação, promovia-se o acesso às vias aéreas dos animais para proceder à ventilação mecânica. Ao expor-se a glote era instilado *spray* de lidocaína (Xilestesin[®], Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA) e então os pacientes intubados com tubo endotraqueal tipo *maggil*, nº 6, com balonete (Solidor[®]). A partir daí iniciava-se a ventilação mecânica (Fuji Maximus[®], K. Takaoka Ind. e Com. LTDA) por pressão positiva intermitente ciclada a volume, na qual os pacientes foram submetidos a um volume corrente de 10 mL.kg^{-1} e uma relação I:E de 1:2 e PEEP de $4 \text{ cmH}_2\text{O}$. A frequência respiratória dos pacientes foi regulada baseando-se na manutenção da $E_T\text{CO}_2$ entre 35 e 45 mmHg. Todos os dados coletados e usados como parâmetros referentes à ventilometria e análise de gases eram obtidos através do monitor multiparamétrico (Módulo Espirometria - Monitor S/5[™] Datex-Ohmeda – General Electric Healthcare Company)

Instrumentação

Logo após a indução, por um período de cerca de 10 minutos, buscava-se a estabilização dos pacientes. Durante esse tempo era realizada toda a instrumentação e regulação da VM, para então se iniciar a coleta dos dados. No decorrer do experimento, os animais eram mantidos em fluidoterapia com ringer lactato (Baxter Hospitalar LTDA). pela veia marginal da orelha numa velocidade de infusão de $3 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$.

Imediatamente após a indução eram colocados os sensores para monitoração da frequência cardíaca e respiratória, para eletrocardiograma, para constatar a tensão de dióxido de carbono ao final da expiração, e para verificação da saturação de oxigênio em hemoglobina e da temperatura esofágica – controlados constantemente através do monitor multiparamétrico. A temperatura corporal mínima admitida foi de 37 °C , sendo os pacientes constantemente aquecidos com colchão térmico e ambiente climatizado.

A pressão arterial invasiva foi obtida conectando-se o cateter fixado na artéria plantar medial no sensor/transdutor (Módulo de Pressão Invasiva - Monitor S/5™ Datex-Ohmeda – General Electric Healthcare Company), e então ao módulo de pressão do monitor multiparamétrico. Eram mensuradas as pressões sistólica, diastólica e média.

A hemogasometria arterial foi realizada no Laboratório de Patologia Clínica do HCPA. O sangue arterial era colhido da artéria plantar medial através de seringa heparinizada e imediatamente encaminhado ao laboratório para análise através do hemogasômetro, o qual fornecia valores de pH, pressão arterial de CO₂, pressão arterial de O₂, bicarbonato.

Desenho Experimental

O experimento desenvolveu-se em três grupos de suínos, totalizando 20 animais. Cada grupo foi submetido à metodologia descrita acima, mas submetidos a três diferentes frações inspiradas de oxigênio: grupo F_IO₂ 80 % (seis animais); grupo F_IO₂ 60 % (oito animais); grupo F_IO₂ 40 % (seis animais).

Imediatamente após a sedação e instrumentação dos animais iniciava-se a ventilação e a infusão contínua dos fármacos. Cerca de 10 minutos após, com o paciente estabilizado e monitorado, iniciava-se as coletas de dados e colhiam-se as amostras de sangue arterial (tempo 0 – t₀). A partir daí os dados experimentais eram registrados a cada 30 minutos até totalizar duas horas de sedação (cinco tempos – t₀, t₃₀, t₆₀, t₉₀, t₁₂₀).

Além dos dados já informados anteriormente, ainda foram obtidos parâmetros ventilatórios como Pressão de Pico, Resistência das Vias Aéreas, Complacência Pulmonar. Outros dados obtidos foram calculados com base nas seguintes equações (adaptado de BECHARA et al.,2004):

- **Pressão Parcial de Oxigênio Alveolar** (PAO₂) = F_IO₂X(Pb–PH₂O)– (PaCO₂/0,8), onde: F_IO₂ é a concentração fracional de O₂ Inspirado; Pb é a pressão barométrica ambiente (760 mmHg); P_{H₂O} é a pressão parcial de H₂O dentro do sistema respiratório (47 mmHg); PaCO₂ é a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; R, o quociente respiratório fixado em 0,8.
- **Gradiente Alvéolo Arterial** P(A-a)O₂ = PAO₂ - PaO₂, o qual é calculado baseando-se na diferença entre a pressão de oxigênio no alvéolo (PAO₂) e a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂).
- **Espaço Morto Fisiológico** (V_D/V_T) = (PaCO₂ - E_TCO₂)/PaCO₂

- **Shunt Direito-esquerdo Fisiológico** (Q_s/Q_T) = $[P(A-a)O_2 \times 0,003] / [4 + P(A-a)O_2 \times 0,003]$, onde $P(A-a)O_2$ é o gradiente alvéolo arterial; 0.003 é o fator de solubilidade para o oxigênio no sangue total, sendo que esta equação assume uma diferença no conteúdo arteriovenoso de oxigênio da ordem de 4,0 vol%.

Análise Estatística

A metodologia utilizada para a consecução dos objetivos utilizou análise descritiva através de média e desvio padrão e inferencial, considerando a aplicação de testes de hipótese com nível de significância de 5 %. Os dados foram submetidos à análise de variância de medidas repetidas, seguida do teste de *Tukey*. As análises foram realizadas por meio do Programa estatístico SPSS (SPSS - *Statistical Package for Social Science* - versão 16.0 / SPSS Inc. - IBM Company, Chicago, EUA).

4.1.7 Resultados e discussão

Dinâmica cardiocirculatória

A Tabela 1 apresenta os dados coletados referentes aos parâmetros cardiocirculatórios em média e desvio padrão, nos cinco momentos avaliados.

Quando se comparou os parâmetros hemodinâmicos obtidos no experimento com trabalhos anteriores foi possível perceber que todas as médias estão sutilmente baixas, mas dentro da faixa aceitável de parâmetros fisiológicos da espécie (HANNON et al., 1990; KAISER et al., 2006). Independente a isso, apesar de os momentos t_0 da FC apresentarem valores sutilmente acima dos demais, em todas as frações inspiradas, não apresentou significância. Através da análise estatística não foram encontradas diferenças significantes entre as frações de oxigênio aplicadas como aconteceu no trabalho de Nunes et al. (2008), no qual se utilizou doses anestésicas de propofol, mas em pacientes em ventilação espontânea. Ainda sim, é relatado que as altas concentrações de oxigênio – em cães despertos – resultam em aumento do débito cardíaco com diminuição da FC (LODATO, 1989; ANDERSON et al., 2005).

Uma diferença perceptível, mas não significativa, é o fato de os pacientes submetidos à concentração de oxigênio a 40% terem apresentado frequência cardíaca em média mais elevada que os demais, estando de acordo com o trabalho de Lodato (1989), podendo isso ser um indicativo de que as $F_{I}O_2$ mais baixas mantêm a estabilidade hemodinâmica dos pacientes. Entretanto, esses dados poderiam ter sido mais expressivamente confirmados se nossa amostra no grupo $F_{I}O_2$ 0.4 fosse maior.

Tabela 1. Valores médios \pm desvio padrão de parâmetros ventilatórios de suínos sedados duas horas em ventilação mecânica por pressão positiva intermitente volume controlada em três diferentes frações inspiradas de oxigênio (F_{iO_2} 0.8, F_{iO_2} 0.6 e F_{iO_2} 0.4).

	F_{iO_2}	t_0	t_{30}	t_{60}	t_{90}	t_{120}
FC (bpm)	0.8	102 \pm 27	88 \pm 25	83 \pm 14	88 \pm 24	89 \pm 21
	0.6	100 \pm 37	88 \pm 16	87 \pm 21	85 \pm 23	85 \pm 23
	0.4	117 \pm 18	103 \pm 16	100 \pm 16	99 \pm 12	104 \pm 37
PAM (mmHg)	0.8	83 \pm 11	75 \pm 7	75 \pm 9	77,0 \pm 11	83 \pm 11
	0.6	84 \pm 13	85 \pm 15	83 \pm 15	81 \pm 14	82 \pm 13
	0.4	77 \pm 8	79 \pm 7	78 \pm 6	79 \pm 5	79 \pm 9
PAS (mmHg)	0.8	120 \pm 23	118 \pm 18	119 \pm 17	118 \pm 23	124 \pm 23
	0.6	120 \pm 16	123 \pm 17	123 \pm 20	121 \pm 15	123 \pm 12
	0.4	108 \pm 16	115 \pm 9	115 \pm 8	115 \pm 9	116 \pm 11
PAD (mmHg)	0.8	62 \pm 10	54 \pm 5	55 \pm 9	56 \pm 8	62 \pm 9
	0.6	63 \pm 12	65 \pm 12	64 \pm 13	62,0 \pm 13	63,1 \pm 13
	0.4	59 \pm 6	59 \pm 5	58 \pm 3	60 \pm 4	59 \pm 9

FC (bpm) – frequência cardíaca (batimentos por minuto); PAM – pressão arterial média; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; média;

Com relação às pressões arteriais, as médias coletadas apresentaram valores dentro da normalidade, mas em um limite inferior ao valor fisiológico de referência para a espécie, e mesmo assim sem diferenças estatísticas (HANNON et al., 1990; KAISER et al., 2006). Nas técnicas empregadas de ventilação mecânica são esperadas alterações no sistema cardiovascular, em resposta às alterações de pressão intratorácica. Já que a respiração artificial é responsável pela diminuição do retorno venoso e conseqüente redução do débito cardíaco e da pressão arterial. Sempre agravadas pela anestesia do paciente, no nosso caso não foi percebido esse tipo de alteração, provavelmente em função de estarmos lidando com pacientes hípidos, com nível baixo de sedação, mantendo constantemente uma adequada oxigenação tecidual (HAITSMA, 2007).

Ainda assim, alguns trabalhos demonstraram que podem ser encontradas diferenças em pacientes humanos. Nesse caso os pacientes foram submetidos a doses anestésicas – e não sedativas – do fármaco, causando maior colapso do sistema cardiocirculatório. Por outra via, o presente trabalho utilizou doses mais baixas de propofol, em associação com remifentanil, o que resultou valores num limiar mais baixo, mas não fora dos padrões para a espécie suína. A associação propofol-remifentanil pode levar a uma diminuição da pressão arterial em função da depressão

central com diminuição da resposta simpática e efeito inotrópico negativo (STOELTING, 1999).

Hemogasometria e dinâmica respiratória

Para a avaliação da dinâmica respiratória, a Tabela 2 apresenta os dados coletados referentes aos parâmetros em média e desvio padrão, dos cinco momentos avaliados.

A hemogasometria é um exame que pode apresentar bons subsídios quando se quer avaliar a eficácia respiratória e seus reflexos no equilíbrio ácido-básico. Valores de pH alterados muitas vezes podem ser sinônimos de problemas ventilatórios. Valores fisiológicos do pH do suíno demonstraram ser mais elevados quando comparados a seres humanos e outros animais domésticos (MCDONELL & KERR, 2007). Para a espécie experimentada, manteve-se dentro dos limites fisiológicos aceitáveis para considerando-o em valores sutilmente elevados, mas não há discrepâncias (HANNON et al., 1990). Apesar disso, não foram identificadas diferenças significantes estaticamente.

Como os níveis arteriais de CO₂ estavam dentro da normalidade, temos o indicativo, através da alteração do pH, de alcalose metabólica. Provavelmente a causa do seja a manutenção/fluidoterapia do paciente com solução cristalóide de ringer lactato durante a sedação, opção de escolha por ser justamente utilizadas para contrapor a acidose (KOCHEVAR, 2003). Ainda com relação ao *status* ácido-básico, outro valor hemogasométrico referência no controle – o bicarbonato – se manteve dentro da normalidade e entre as diferentes F₁O₂, também não demonstrando diferenças significativas (HANNON et al., 1990).

Redução da atividade do centro respiratório e hipoventilação poderiam ocorrer pela ação dos anestésicos empregados, mas tiveram a atenuação dos seus efeitos adversos anulados em função de adequada ventilação. Essa análise pode ser feita com base nos níveis estáveis e adequados da PaCO₂ mantidos durante a experimentação. Não apresentou diferenças entre as frações inspiradas e também entre os tempos. Esses valores ainda foram confirmados por pressões semelhantes de CO₂ expirado, afirmando a adequada perfusão pulmonar e trocas gasosas. As frações inspiradas não influenciaram os níveis de CO₂ circulantes, em que os pacientes, mesmo recebendo menores concentrações de oxigênio, mantinham uma melhor funcionalidade pulmonar que permitia uma relação ventilação/perfusão otimizada (LUMB, 2003).

Tabela 2. Valores médios \pm DP (desvio padrão) de parâmetros ventilatórios de suínos sedados duas horas em ventilação mecânica por pressão positiva intermitente volume controlada em três diferentes frações inspiradas de oxigênio (F_{iO_2} 0.8, F_{iO_2} 0.6 e F_{iO_2} 0.4).

	F_{iO_2}	t_0	t_{30}	t_{60}	t_{90}	t_{120}
pH	0.8	7,510 \pm 0,115	7,537 \pm 0,035	7,546 \pm 0,037	7,518 \pm 0,046	7,529 \pm 0,045
	0.6	7,494 \pm 0,046	7,543 \pm 0,030	7,540 \pm 0,018	7,534 \pm 0,027	7,528 \pm 0,023
	0.4	7,518 \pm 0,046	7,536 \pm 0,017	7,530 \pm 0,032	7,521 \pm 0,024	7,508 \pm 0,092
HCO_3 (mmol/L)	0.8	31 \pm 3,0	33 \pm 2,2	33,2 \pm 2,2	33 \pm 2,3	32,9 \pm 3,0
	0.6	32 \pm 1,7	32 \pm 1,4	32 \pm 1,2	31 \pm 1,7	32 \pm 1,2
	0.4	32 \pm 2,9	32 \pm 2,9	32 \pm 2,3	31 \pm 2,5	30,0 \pm 7,9
$PaCO_2$ (mmHg)	0.8	41 \pm 12,9	39,9 \pm 3,9	39,2 \pm 1	41 \pm 4	40 \pm 4
	0.6	43 \pm 5,5	37,9 \pm 2,9	38 \pm 2	39 \pm 2	40,2 \pm 2
	0.4	42 \pm 4,4	39,0 \pm 3,8	38 \pm 3,5	40 \pm 2	42 \pm 10
PaO_2 (mmHg)*	0.8 ^a	342 \pm 62 ^a	341 \pm 78 ^a	379 \pm 32 ^a	370 \pm 28 ^a	379 \pm 40 ^a
	0.6 ^b	275 \pm 21 ^b	277 \pm 15 ^b	284 \pm 19 ^b	268 \pm 21 ^b	278 \pm 7 ^b
	0.4 ^c	180 \pm 24 ^c	176 \pm 19 ^c	181 \pm 21 ^c	187 \pm 11 ^c	172 \pm 34 ^c
PAO_2 (mmHg)*	0.8 ^a	518 \pm 16 ^a	520 \pm 5 ^a	521 \pm 2 ^a	518 \pm 5 ^a	519 \pm 5 ^a
	0.6 ^b	373 \pm 6 ^b	380 \pm 3 ^b	379 \pm 2 ^b	379 \pm 3 ^b	377 \pm 2 ^b
	0.4 ^c	231 \pm 5 ^c	236 \pm 4 ^c	236 \pm 4 ^c	234 \pm 3 ^c	232 \pm 13 ^c
$P(A-a)O_2$ (mmHg)*	0.8 ^a	176 \pm 49 ^a	179 \pm 75 ^a	142 \pm 32 ^a	147 \pm 29 ^a	141 \pm 41 ^a
	0.6 ^b	98 \pm 19 ^b	103,2 \pm 16 ^b	95 \pm 20 ^b	110 \pm 21 ^b	99 \pm 7 ^b
	0.4 ^c	51 \pm 25 ^c	60 \pm 15 ^c	55 \pm 21 ^c	47 \pm 10 ^c	59 \pm 22 ^c
Q_s/Q_T (%)*	0.8 ^a	11,6 \pm 2,8 ^a	11,7 \pm 4,3 ^a	9,6 \pm 2 ^a	9,9 \pm 1,7 ^a	9,5 \pm 2,5 ^a
	0.6 ^b	6,8 \pm 1,3 ^b	7,2 \pm 1 ^b	6,6 \pm 1,3 ^b	7,7 \pm 1,4 ^b	6,9 \pm 0,5 ^b
	0.4 ^c	3,7 \pm 1,7 ^c	4,3 \pm 1 ^c	4,0 \pm 1,5 ^c	3,4 \pm 0,7 ^c	4,3 \pm 1,5 ^c
V_D/V_T (%)	0.8	-9 \pm 8	-3,9 \pm 6	-5 \pm 4	-1 \pm 5	-3 \pm 6
	0.6	-4 \pm 8	-5,0 \pm 8	-6 \pm 5	-2 \pm 6	-5 \pm 8
	0.4	0,2 \pm 12	-7 \pm 6	-8 \pm 4	-6 \pm 8	-2 \pm 14
V_{min} (mL)	0.8	5698 \pm 1117	5398 \pm 1186	5388 \pm 884	5463 \pm 1011	5601 \pm 1002
	0.6	5816 \pm 969	6315 \pm 1098	6202 \pm 1121	6061 \pm 808	5952 \pm 1274
	0.4	5645 \pm 1506	6193 \pm 679	6445 \pm 854	6563 \pm 1083	6758 \pm 1144
P_{PI} (cmH ₂ O)*	0.8 ^a	12,5 \pm 2,1 ^a	11 \pm 1,3 ^a	10,3 \pm 1 ^a	10,8 \pm 1 ^a	11,3 \pm 1,5 ^a
	0.6 ^b	14 \pm 1,8 ^b	12,7 \pm 1,6 ^b	13,2 \pm 2,3 ^b	12,6 \pm 2 ^b	13,8 \pm 2,3 ^b
	0.4 ^b	14,5 \pm 1,5 ^b	12,8 \pm 0,7 ^b	13 \pm 1,5 ^b	13,5 \pm 1,8 ^b	14,3 \pm 2,6 ^b

HCO_3^- – bicarbonato; $PaCO_2$ – pressão parcial de CO_2 arterial; PaO_2 – pressão parcial de O_2 arterial; PAO_2 – pressão parcial de O_2 alveolar; $P(A-a)O_2$ – gradiente de pressão de O_2 alveolo-arterial; Q_s/Q_T – fração do “shunt” direito-esquerdo fisiológico; V_D/V_T – razão do espaço morto fisiológico; V_{min} – volume minuto; P_{PI} – pressão respiratória de pico. * $p < 0,001$ e ** $p > 0,005$ para ANOVA. ^{a,b,c} Grupos seguidos de letras iguais não diferem significativamente pelo teste de Tukey.

As primeiras distorções encontradas aparecem nas análises das pressões de oxigênio no sangue arterial. Como era esperado, as concentrações de oxigênio mais

altas permitiram o desenvolvimentos de níveis de pressão arterial de O₂ supra fisiológicos. Em curto prazo essas alterações não são prejudiciais aos indivíduos, mas a exposição por longos períodos pode predispor a alterações hemodinâmicas, problemas na perfusão pulmonar e trocas gasosas evoluindo, em alguns casos, para processos infecciosos (SUTER et al., 1975).

Quando é calculada a pressão alveolar de oxigênio é possível perceber e entender como se dá a deficiência na oxigenação e perfusão tecidual paradoxalmente às altas concentrações presentes nos alvéolos. Proporcionalmente, níveis mais baixos de oxigênio nos alvéolos são mais eficazes em promover a passagem da molécula para a corrente sanguínea, refletindo em pressões sanguíneas ótimas. Mesmo existindo diferenças significativas entre as frações inspiradas – a fração 80% apresentou uma pressão alveolar de O₂ proporcionalmente mais elevada que a fração 60%, assim como esta se apresentou na mesma proporção mais elevada que a fração 40% – essa proporção não se mantém na diferença de pressão alvéolo-arterial, comprovando a ineficácia do transporte de oxigênio pela barreira alveolocapilar (SUTER et al., 1975; LOPES et al., 2007).

As alterações desencadeadas pelas altas frações de oxigênio vão acarretar a formação de *shunts*. Os níveis de *shunts* apresentados pelos animais expostos às frações mais elevadas de oxigênio foram significativamente maiores que nos animais que receberam as concentrações mais baixas. Apesar da fração 60 apresentar níveis de *shunts* quase duas vezes maiores que a F_IO₂ 0.4, ficaram dentro dos limites fisiológicos aceitáveis (HANNON et al., 1990). Altos níveis de *shunts* podem promover retardo e até complicações na recuperação de pacientes em UTIs. Foi o caso dos pacientes expostos à fração 80% de oxigênio, em que os níveis de *shunt* foram supra fisiológicos (STOCK, 2006)

Os dados referentes ao espaço morto fisiológicos ficaram muito próximos de zero ou negativos na maioria dos casos, sem apresentar diferenças estatísticas significantes e distantes dos valores fisiológicos (HANNON et al., 1990). Estes valores são importantes, pois refletem a adequada relação ventilação perfusão e são ótimos indicadores durante a sedação de pacientes. Valores abaixo de zero são encontrados com certa frequência e não significam necessariamente problemas (RUSSELL et al., 1990; SHANKAR et al., 1991). Pacientes sob estresse de exercício, grávidas e crianças normalmente apresentam esse tipo de valores, resultados de uma menor capacidade residual funcional do sistema respiratório, o que seria aceitável no nosso caso, pois

nossos animais eram jovens (NUNN & HILL, 1960; KODALI, 2010;). Ainda é importante relatar que (NUNN & HILL, 1960) encontrou valores, semelhantes a esta pesquisa, em pacientes que receberam altos volumes corrente em baixa frequência respiratória. Shankar et al. (1991) citaram que com a utilização de PEEP na ventilação existe uma maior possibilidade de expansão/esvaziamento alveolar, resultando em maiores frações expiradas de CO₂ e, assim, ausência de espaço morto fisiológico.

Na avaliação do volume minuto, notou-se uma tendência da F_IO₂ 0.8 fornecer menores volumes gasosos aos pacientes, e isso provavelmente ocorreu em função da maior concentração do gás. Apesar de os resultados analisados demonstrarem uma tendência, não se encontrou diferença estatística significativa entre os dados. Por outro lado, a pressão pico nos demonstra diferença entre a F_IO₂ 0.8 que é mais baixa em relação às demais. Essa consequência, dessa vez significativa, provavelmente surge em função dos mesmos motivos: o fato de os pacientes receberem menores V_{min} (LUMB, 2003; STOCK, 2006).

4.1.8 Conclusões

Pela análise dos dados – conforme os resultados já anteriormente obtidos –, constata-se que as diferenças entre as frações inspiradas e os níveis de oxigênio arteriais já eram as esperadas. Com possibilidade de desenvolver maior porcentagem de *shunt*, a F_IO₂ 0.8 não se mostrou adequada e deve-se tomar cuidado quando se a utilizar por longos períodos. Vale ressaltar que a utilização de uma fração 40% de oxigênio pode trazer inúmeros benefícios respiratórios e hemodinâmicos para o paciente, mas seu estudo deve ser intensificado, principalmente por longos períodos.

4.1.9 Referencias bibliográficas

AGUIAR, A.J.A. et al. Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.28, p.220-224, 2001.

ANDERSON, K.J. et al. The cardiovascular effects of inspired oxygen fraction in anaesthetized patients. **European Journal of Anesthesiology**, v.22, p.420–425, 2005.

BECHARA, J.N. et al. Estudo comparativo entre ventilação espontânea, ventilação com pressão positiva intermitente e ventilação com pressão controlada em equinos. **Ars Veterinária**, v.20, n.1, p.36-43, 2004.

BRANSON, K.R. **Injectable and alternative anesthetic techniques.** In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, p.273-299, 2007.

CAMPBELL, L. et al. Total intravenous anesthesia. **CPD Anaesthesia**, v.3, n.3, p.109-119, 2001.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia de Cães e Gatos.** 2^a ed. São Paulo: Roca, 2009. 620p.

FULKERSON, P.J.; GUSTAFSON S.B. Use of laryngeal mask airway compared to endotracheal tube with positive-pressure ventilation in anesthetized swine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.34, p.284–288, 2007.

GROSSBACH, I. **Respiratory failure.** In: GEIGER-BRONSKY, M.; WILSON, D. *Respiratory Nursing: A Core Curriculum.* New York: Springer Publishing Company, p.356-363, 2008.

HAITSMA, J.J. Physiology of mechanical ventilation. **Critical Care Clinics**, v.23, p.117–134, 2007.

HANNON, P.J.; BOSSONE, C.A.; WADE, C.E. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. **Laboratory Animal Science**, v.40, n.3, p.293-298, 1990.

HARTSFIELD, S.M. **Airway management and ventilation.** In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Veterinary Anesthesia and Analgesia.* 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, p. 495-531, 2007.

HEDENSTIERNA, G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during anaesthesia. **Minerva Anesthesiology**, v.68, p.332-336, 2002.

KAISER, G.M. et al. General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs. **Journal of Surgical Research**, v.130, n.1, p.73-79, 2006.

KOCHEVAR, D.T. **Princípios do equilíbrio ácido básico.** In: ADAMS, H.R. *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária.* 8^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.417-444, 2003.

KODALI, B.S. **Capnography.** Disponível em: <http://www.capnography.com>, Acesso em 05/02/2010.

KOH, S.O. Mode of mechanical ventilation: Volume controlled mode. **Critical Care Clinics**, v.23, p.161–167, 2007.

LODATO, R.F. Decreased oxygen consumption and cardiac output during normobaric hyperoxia in conscious dogs. **Journal of Applied Physiology**, v.67, p.1551–1559, 1989.

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

LUMB, A.B. **Nunn's Applied Respiratory Physiology**. 5th ed. Edinburgh: Elsevier Science Limited, 2003. 687p.

MCDONELL, W.N.; KERR, C.L. **Respiratory system**. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, p.117-151, 2007.

NUNES, N. et al. Hemodinâmica de diferentes frações inspiradas de oxigênio em cães submetidos à infusão contínua de propofol sob ventilação espontânea. **Ciência Rural**, v.38, n.3, p.729-735, 2008.

NUNN, J.F.; HILL, D.W. Respiratory dead space and arterial to end-tidal CO₂ tension difference in anesthetized man. **Journal of Applied Physiology**, v.15, p.383-389, 1960.

REBER, A. et al. Lung aeration: The effect of pre-oxygenation and hyperoxygenation during total intravenous anesthesia. **Anesthesia**, v.51, p.733-737, 1996.

RIVAS, F. et al. Effect of hyperoxia on regional blood flow after coronary occlusion in awake dogs. **American Journal of Physiology**, v.238, p.244-248, 1980.

ROTHEN, H.U. et al. Prevention of atelectasis during general anesthesia. **Lancet**, v.345, p.1387-1391, 1995.

RUSSELL, G.B.; GRAYBEAL, J.M.; STROUT, J.C. Stability of arterial to end-tidal carbon dioxide gradients during postoperative cardiorespiratory support. **Canadian Journal of Anesthesia**, v.37, n.5, p.560-561, 1990.

SHANKAR, K.B.; MOSELEY, H.; KUMAR, Y. Negative arterial to end-tidal Gradients. **Canadian Journal of Anesthesia**, v.38, n.2, p.260-261, 1991.

STOELTING, R.K. **Pharmacology & Physiology In Anesthetic Practice**. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1999. 814p.

STOCK, M.C. **Respiratory function in anesthesia**. In: BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K. *Clinical Anesthesia*, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p.791-811, 2006.

SUTER, P.M., FAIRLEY, H.B., SCHLOBOHM, R.M. Shunt, lung volume and perfusion during short periods of ventilation with oxygen. *Anesthesiology*, v.43, n.6, p.617-627, 1975.

THOMSON, A.J. et al. Oxygen therapy in acute medical care. *British Medical Journal*, v.324, p.1406–1407, 2002.

YOSHITAKA F.Y.; UEMURA, A.; TOYOOKA, H. The dose-range effects of propofol on the contractility of fatigued diaphragm in dogs. *Anesthesia and Analgesia*, v.93, p.1194–1198, 2001.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 VENTILAÇÃO MECÂNICA CICLADA A VOLUME *VERSUS* CICLADA À PRESSÃO

Esta parte do trabalho objetivou avaliar as alterações cardiorrespiratórias de suínos sedados com associação propofol-remifentanil – em oxigênio a 40 % – comparando ventilação mecânica volume controlada *versus* pressão controlada.

Foram utilizados seis suínos mestiços (*Sus scrofa domestica*), sendo três fêmeas e três machos castrados. Os animais foram preparados e monitorados. Selecionou-se animais que foram submetidos à ventilação mecânica em $F_{I}O_2$ 0.4, mas ao invés de serem submetidos à 2 horas de sedação, permaneceram por 4 horas. Iniciava-se a ventilação mecânica (Fuji Maximus[®], K. Takaoka Ind. e Com. LTDA) por pressão positiva intermitente ciclada a volume – na qual o paciente era submetido a um volume corrente de 10 mL.kg^{-1} – ou ciclada à pressão – na qual a ventilação era limitada por uma pressão de $15 \text{ cmH}_2\text{O}$. Sempre recebendo 40% de oxigênio, com relação I:E de 1:2 e PEEP de $4 \text{ cmH}_2\text{O}$.

Formularam-se dois grupos de suínos, totalizando “N” de seis animais. Os indivíduos foram submetidos à metodologia descrita acima e na correspondência do desenho experimental, consideraram-se seis suínos por grupo. Três animais foram submetidos nas duas primeiras horas à ventilação ciclada a volume e nas duas horas subsequentes foram submetidos à ventilação ciclada à pressão. Os outros três animais foram submetidos nas duas primeiras horas à ventilação ciclada à pressão e nas duas horas posteriores foram submetidos à ventilação ciclada a volume.

Imediatamente após a sedação e instrumentação dos animais iniciava-se a ventilação e a infusão contínua dos fármacos. Cerca de 10 minutos após, com o paciente estabilizado e monitorado iniciava-se as coletas de dados e colhiam-se as amostras de sangue arterial (tempo 0 – t_0). A partir daí os dados experimentais eram registrados a cada 30 minutos até totalizar duas horas de sedação (cinco tempos – t_0 , t_{30} , t_{60} , t_{90} , t_{120}). Depois, invertia-se imediatamente a modalidade ventilatória e então se registrava novamente os parâmetros por mais duas horas.

Considerações referentes à VCV *versus* VCP

A Tabela 3 apresenta os dados coletados referentes aos parâmetros cardiorrespiratórios em média e desvio padrão, nos cinco momentos avaliados.

Tabela 3. Valores médios \pm DP de parâmetros cardiorrespiratórios de suínos sedados por duas horas e submetidos à ventilação mecânica por pressão positiva intermitente volume controlada (VCV) ou pressão controlada (VCP) em concentração de oxigênio a 40 %.

	Modalidade	t ₀	t ₃₀	t ₆₀	t ₉₀	t ₁₂₀
FC (bpm)	VCV	118 \pm 18	103 \pm 16	101 \pm 16	99 \pm 11	105 \pm 36
	VCP	115 \pm 18	99 \pm 10	96 \pm 14	95 \pm 13	95 \pm 13
PAM (mmHg)	VCV	78 \pm 8,38	80 \pm 7,01	79 \pm 6,5	80 \pm 5,28	80 \pm 9,52
	VCP	80 \pm 7,18	78 \pm 7,47	77 \pm 6,16	81 \pm 7,91	80 \pm 7,18
PAS (mmHg)	VCV	108 \pm 16,1	115 \pm 9,87	116 \pm 8,61	115 \pm 9,96	116 \pm 11,1
	VCP	110 \pm 10,3	115 \pm 14,3	110 \pm 14,7	121 \pm 16,8	114 \pm 13,2
PAD (mmHg)	VCV	60 \pm 6,49	60 \pm 5,24	58 \pm 3,41	61 \pm 4,09	60 \pm 9,4
	VCP	62 \pm 8,52	59 \pm 6	59 \pm 5,23	62 \pm 6,49	59 \pm 6,43
pH	VCV	7,518 \pm 0,046	7,536 \pm 0,017	7,530 \pm 0,032	7,521 \pm 0,024	7,508 \pm 0,092
	VCP	7,493 \pm 0,053	7,567 \pm 0,053	7,549 \pm 0,060	7,543 \pm 0,050	7,536 \pm 0,041
HCO ₃ (mEq/L)	VCV	32 \pm 2,9	33 \pm 3,0	32 \pm 2,3	32 \pm 2,5	30 \pm 7,9
	VCP	32 \pm 3,2	33 \pm 2,9	32 \pm 3,4	33 \pm 2,5	34 \pm 2,8
PaCO ₂ (mmHg)	VCV	42,7 \pm 4,41	39,0 \pm 3,79	38,7 \pm 3,49	40,3 \pm 2,82	42, \pm 410,87
	VCP	43,5 \pm 6,51	38,1 \pm 6,60	38,9 \pm 7,32	38,6 \pm 6,37	37,5 \pm 10,71
PaO ₂ (mmHg)	VCV	180 \pm 24,6	176 \pm 19,0	182 \pm 21,2	188 \pm 11,7	172 \pm 34,9
	VCP	189 \pm 24,0	199 \pm 38,9	183 \pm 9,0	175 \pm 25,2	189 \pm 19,0
PAO ₂ (mmHg)	VCV	232 \pm 5,5	237 \pm 4,7	237 \pm 4,4	235 \pm 3,5	232 \pm 13,6
	VCP	231 \pm 8,1	238 \pm 8,2	237 \pm 9,2	237 \pm 8,0	238 \pm 13,4
P(A-a)O ₂ (mmHg)	VCV	52 \pm 25,0	60 \pm 15,3	55 \pm 21,8	47 \pm 10,1	60 \pm 22,1
	VCP	41 \pm 19,7	38 \pm 46,9	53 \pm 16,1	62 \pm 27,8	49 \pm 21,7
Q _s /Q _t (%)	VCV	4 \pm 2	4 \pm 1	4 \pm 2	3 \pm 1	4 \pm 1
	VCP	3 \pm 1	3 \pm 3	4 \pm 1	4 \pm 2	4 \pm 2
V _d /V _t (%)	VCV	0 \pm 12	-7 \pm 7	-9 \pm 5	-7 \pm 8	-3 \pm 15
	VCP	-8 \pm 8	-4 \pm 7	-6 \pm 11	-10 \pm 8	-22 \pm 44
f _R (mpm)	VCV	21 \pm 12	19 \pm 11	18 \pm 10	18 \pm 10	18 \pm 10
	VCP	15 \pm 8	14 \pm 8	14 \pm 6	13 \pm 6	14 \pm 6
V _{min} (mL)	VCV	5645 \pm 1506	6193 \pm 679	6445 \pm 854	6563 \pm 1083	6758 \pm 144
	VCP	6241 \pm 1201	631 \pm 1130	5956 \pm 1057	5840 \pm 974	5718 \pm 1226

FC (bpm) – frequência cardíaca (batimentos por minuto); PAM – pressão arterial média; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; HCO₃ – bicarbonato; PaCO₂ – pressão parcial de CO₂ arterial; PaO₂ – pressão parcial de O₂ arterial; PAO₂ – pressão parcial de O₂ alveolar; P(A-a)O₂ – gradiente de pressão de O₂ alvéolo-arterial; Q_s/Q_T – fração do *shunt* direito esquerdo fisiológico; V_D/V_T – razão do espaço morto fisiológico e do volume corrente; f_R (mpm) - frequência respiratória (movimentos por minuto); V_{min} – volume minuto

Estabelecendo relações entre os parâmetros hemodinâmicos obtidos neste experimento com resultados de trabalhos anteriores foi possível perceber que todas as

médias estão baixas, mas ainda sim dentro da faixa aceitável de parâmetros fisiológicos da espécie (HANNON et al., 1990; KAISER et al., 2006). Independente a isso, apesar de se observar momentos t_0 da FC com valores sutilmente acima dos demais, esses resultados não apresentaram diferenças para o nível de significância estabelecido. Através da análise estatística não foram encontradas diferenças significantes entre as duas modalidades ventilatórias empregadas. Os pacientes submetidos à VCV tiveram nas médias as FC superiores. Isso provavelmente deve ter ocorrido por ter em média maior frequência respiratória, maior volume minuto e, portanto, maior tamponamento cardíaco. Apesar disso, as diferenças não foram significativas e, talvez, se empregado um maior número de animais na experimentação, houvesse significância.

Com relação às pressões arteriais, as médias coletadas apresentaram valores dentro da normalidade, mas em um limite inferior ao valor fisiológico de referência para a espécie, e mesmo assim sem diferenças estatísticas (HANNON et al., 1990; KAISER et al., 2006). Nas técnicas empregadas de ventilação mecânica são esperadas alterações no sistema cardiovascular, em resposta às alterações de pressão intratorácica. Já que a respiração artificial é responsável pela diminuição do retorno venoso é esperada uma redução do débito cardíaco e pressão arterial. Na pesquisa realizada por Cunha et al. (2002) as PAMs encontradas foram bem mais baixas, muito provavelmente por esses pacientes estarem sob maior grau de sedação e com fármacos que produzem maior colapso circulatório; contrariamente, no presente experimento não foi percebido esse tipo de alteração provavelmente devido aos pacientes serem hígdidos, com nível baixo de sedação e – com uma ótima monitoração no transcorrer da experimentação – mantendo-se adequada oxigenação tecidual (HAITSMA, 2007) . Por outro lado, o presente trabalho utilizou doses mais baixas de propofol, em associação com remifentanil, o que resultou valores num limiar mais baixo, mas não fora dos padrões, para a espécie suína. A associação propofol-remifentanil pode levar a uma diminuição da pressão arterial em função da depressão central com diminuição da resposta simpática e efeito inotrópico negativo (STOELTING, 1999).

A hemogasometria é um exame que pode apresentar bons subsídios quando se quer avaliar a eficácia respiratória e seus reflexos no equilíbrio ácido-básico.

Valores de pH alterados muitas vezes podem ser sinônimos de problemas ventilatórios. Valores fisiológicos do pH do suíno demonstraram ser mais elevados quando comparados a seres humanos e outros animais domésticos (MCDONELL &

KERR, 2007). Nesse experimento, o pH manteve-se elevado, mas dentro dos limites fisiológicos aceitáveis e sem discrepâncias entre as modalidades ventilatórias, portanto sem identificar diferenças significantes estaticamente (HANNON et al., 1990).

Muito provavelmente esse patamar elevado do pH arterial está relacionado à manutenção da fluidoterapia do paciente com solução cristalóide de ringer lactato durante a sedação, opção de escolha por ser justamente utilizadas para contrapor a acidose – decorrentes da anestesia - em outros casos (KOCHEVAR, 2003). Como os níveis arteriais de CO_2 estavam dentro da normalidade, tem-se o indicativo, através da alteração do pH, de alcalose metabólica. Ainda com relação ao status ácido-básico, outro valor hemogasométrico referência no controle - o bicarbonato - se manteve dentro da normalidade e entre as diferentes F_1O_2 , também não demonstrando diferenças significativas (HANNON et al., 1990).

Redução da atividade do centro respiratório e hipoventilação poderiam ocorrer em função da ação dos anestésicos empregados, mas tiveram a atenuação dos seus efeitos adversos anulados em função de adequada ventilação (BRANSON, 2007). Essa análise pode ser feita baseando-se nos níveis estáveis e adequados da PaCO_2 mantidos durante a experimentação. Não apresentou diferenças entre os tempos. Esses valores ainda foram confirmados por pressões semelhantes de CO_2 expirado, afirmando a adequada perfusão pulmonar e trocas gasosas. A F_1O_2 que os pacientes foram expostos não influenciou os níveis de CO_2 circulantes. Independente da modalidade ventilatória, os pacientes, mesmo recebendo menor concentração de oxigênio, mantiveram uma melhor funcionalidade pulmonar que permitiam uma relação ventilação/perfusão otimizada (STOCK, 2006; HAITSMAN, 2007)

Com relação às pressões de oxigênio no sangue arterial, não foram encontradas distorções. Como era esperado, as concentrações de oxigênio mais altas que as respiradas fisiologicamente no dia-a-dia permitiram o desenvolvimento de níveis de pressão arterial de O_2 supra fisiológicos. Em curto prazo essas alterações não são prejudiciais aos indivíduos, mas a exposição por longos períodos podem predispor a alterações hemodinâmicas, problemas na perfusão pulmonar e trocas gasosas evoluindo em alguns casos a processos infecciosos, o que não foi percebido na nessa experimentação. Da mesma maneira não foram encontradas diferenças entre as modalidades ventilatórias estudadas (SUTER et al., 1975; STOCK, 2006).

Quando é calculada a pressão alveolar de oxigênio é possível perceber e entender como se dá a deficiência na oxigenação e perfusão tecidual paradoxalmente às

altas concentrações presentes nos alvéolos. Quanto mais baixos de oxigênio nos alvéolos, mais eficaz é o pulmão em realizar a troca gasosa. Como reflexo aparecem diferenças de pressões alvéolo-arterial maiores que as fisiológicas (HANNON et al., 1990). Apesar disso nenhuma das duas modalidades se mostrou mais eficaz em promover a troca gasosa. A exigência de fR e V_{\min} foi maior na VCV para compensar a eliminação de CO_2 . Isso talvez em consequência de as médias das pressões na VCV terem sido menores que na VCP. Na avaliação do volume minuto, notou-se uma tendência da $F_{I}O_2$ 0.8 fornecer menores volumes gasosos aos pacientes, e isto provavelmente ocorreu em função da maior concentração do gás. Apesar de esses resultados analisados demonstrarem uma tendência, não se encontrou diferença estatística significativa entre os dados. Por outro lado, a pressão pico nos demonstra diferença entre a $F_{I}O_2$ 0.8 para as demais e essa consequência, dessa vez significativa, provavelmente surge em função dos mesmos motivos – o fato dos pacientes receberem menores volumes.

As a formação de *shunts* na nossa experimentação não foi diferente dos níveis fisiológicos e não apresentou diferenças entre VCV e VCP. Referente a dados de espaço morto fisiológico, ficaram muito próximo de zero ou negativos na maioria dos casos, sem apresentar diferenças estatísticas significantes e distantes dos valores fisiológicos (HANNON et al., 1990). Estes valores são importantes, pois refletem a adequada relação ventilação perfusão e são ótimos indicativos durante a sedação de pacientes. Valores abaixo de zero são encontrados com certa frequência e não significam necessariamente problemas (RUSSELL et al., 1990; SHANKAR et al., 1991). Pacientes sob estresse de exercício, grávidas e crianças normalmente apresentam esse tipo de valores, resultados de uma menor capacidade residual funcional do sistema respiratório, o que seria aceitável no nesse caso, pois os animais eram jovens (NUMM & HILL, 1960; KODALI, 2010). Ainda é importante relatar que Numm & Hill (1960) encontraram valores semelhantes aos deste experimento em pacientes que receberam altos volumes corrente em baixa frequência respiratória. Shankar et al. (1991) citaram que com a manutenção de PEEP na ventilação existe uma maior possibilidade de expansão/esvaziamento alveolar, resultando em maiores frações expiradas de CO_2 e assim ausência de espaço morto fisiológico.

Analisando os dados permitiu-se concluir que não há diferenças entre as modalidades ventilatórias empregadas. Apenas consegue-se indicar a utilização da VCV

e VCP na metodologia empregada, pois a manutenção dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios foi bastante satisfatória.

5.2 CONDICIONAMENTO DOS ANIMAIS E OBTENÇÃO DE PARÂMETROS BASAIS

A escolha da espécie a ser usada em uma experimentação científica é fundamental, pois o animal deve permitir fácil manipulação, se enquadrar no ensaio a ser desenvolvido e ter baixo custo operacional (MASSONE, 2008.a). O suíno é o modelo experimental de escolha para simular diferentes situações médicas, tais como para sistemas cardiovascular, tegumentar, urinário e digestório. Além disso, existe a predisposição para estudos da diabetes, toxicologia e choque. Ainda é considerado como um dos únicos modelos significativamente adequados para treinamento de cirurgias, laparoscopias, endoscopias e treinamento de transplantes (BAY et al., 1995; SMITH & SWINDLE, 2006; THURMON & SMITH, 2007).

O seu uso como modelo clínico em pesquisa cresceu desde a década de 1980. É uma espécie única por apresentar características anatômicas e fisiológicas semelhantes a muitos órgãos e sistemas de outras espécies (SMITH & SWINDLE, 2006). Entretanto, como essa espécie apresenta um desenvolvimento físico rápido e atingem tamanhos inviáveis à sua manipulação, torna-se possível apenas a utilização de animais jovens e em experimentos agudos (MARIANO, 2003).

Geralmente é feita a contenção medicamentosa desses animais, porque eles desenvolvem estresse com facilidade (BAY, 1995; FLECKNELL, 2009). Apesar disso, destaca-se a facilidade de manejo e a docilidade da espécie, a forma rápida como esses animais se condicionam, não havendo necessidade de fazer sua contenção desde que eles estejam habituados aos tratadores (SMITH & SWINDLE, 2006; SWINDLE, 2007; THURMON & SMITH, 2007).

Com a crescente demanda dessa espécie para ensaios biomédicos e, portanto, de dados relativos às suas funções fisiológicas, procurou-se aplicar na presente experimentação métodos de condicionamento animal para então se obterem os valores fisiológicos com suínos despertos, sob condições normais e mínimo estresse.

Assim como a parte experimental principal resultante na dissertação, esta unidade do trabalho, já prevista no projeto final, foi desenvolvida atendendo os padrões éticos e de bem-estar animal recomendados pelo CONCEA e na Lei 11.794 de outubro de 2008, tendo seu desenvolvimento aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA sob registro 086189.

Em síntese, a metodologia empregada é, em grande parte, bastante semelhante à descrita nos artigos presentes nesta dissertação. O condicionamento dos 20 suínos ocorreu desde o “desmame”, aos 21 dias, quando chegaram às instalações do HCV-UFRGS, até atingirem o peso ideal para a experimentação – entre 15 e 25 kg. Permaneciam sobre cama de casca de arroz e em condições homeotérmicas entre 20 e 25 °C. Eram alimentados com ração crescimento e água *ad libitum*. Ao longo da etapa de preparação e treinamento, os animais eram higienizados, alimentados e manipulados pela equipe de pesquisa, diariamente, três vezes ao dia durante pelo menos por cinco minutos. Esse procedimento visou à adaptação e à aceitação da manipulação humana. Nesse período os animais se tornaram simpáticos aos pesquisadores, permitindo, ao fim dos cerca de 60 dias, todo e qualquer tipo de manipulação, sem apresentar quaisquer sinais de estresse.

Então, os animais eram encaminhados à UEA do HCPA, onde permaneciam para adaptação, em condições semelhantes às anteriores, por dois dias. Para proceder às mensurações, os suínos eram colocados em carro de transporte devidamente adaptado ao experimento, procurando-se dessa forma evitar o estresse. Os suínos permaneciam por cerca de uma hora na sala de instrumentação, adaptando-se ao ambiente. A Figura 5 apresenta as etapas de condicionamento dos animais até o período de coleta de dados. Decorrido o tempo de adaptação ambiental, os animais eram sedados, recebendo isoflurano (Forane[®], Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA) em oxigênio 100 %, por vaporizador universal, através de máscara facial anestésica. Aguardava-se a completa sedação, até a ausência de resposta a estímulos externos. Era realizada punção percutânea asséptica da veia marginal da orelha (Cateter intravenoso 22g - Safelet Etfé[®], Nipro Medical LTDA) para manutenção da fluidoterapia, e da artéria plantar medial (Cateter intravenoso 22g - Safelet Etfé[®], Nipro Medical LTDA) como acesso para hemogasometria e mensuração da pressão invasiva (Figura 6). Aguardava-se a recuperação dos animais e, cerca de 30 minutos depois, quando o analisador de gases do monitor multiparamétrico (Módulo MCAiOVX - Monitor S/5[™] Datex-Ohmeda – General Electric Healthcare Company) indicava ausência de isoflurano exalado pelo sistema respiratório e com os suínos completamente responsivos e despertos podia-se iniciar a experimentação.

Valores como a frequência cardíaca e saturação de oxigênio em hemoglobina (oximetria de pulso – SpO₂) eram obtidos através do sensor de oximetria de pulso, fixados na cauda do animal. Somente eram considerados valores fidedignos um minuto

após o monitor considerar o sinal do sensor adequado. Frequência respiratória e fração expirada de dióxido de carbono eram obtidas através do sensor nasal conectado ao analisador de gases e aparelho de espirometria. Ainda, no mesmo monitor eram obtidos os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média através do sensor de pressão invasiva. Todos os valores eram obtidos de um mesmo monitor multiparamétrico (Monitor S/5™ Datex-Ohmeda – General Electric Healthcare Company)

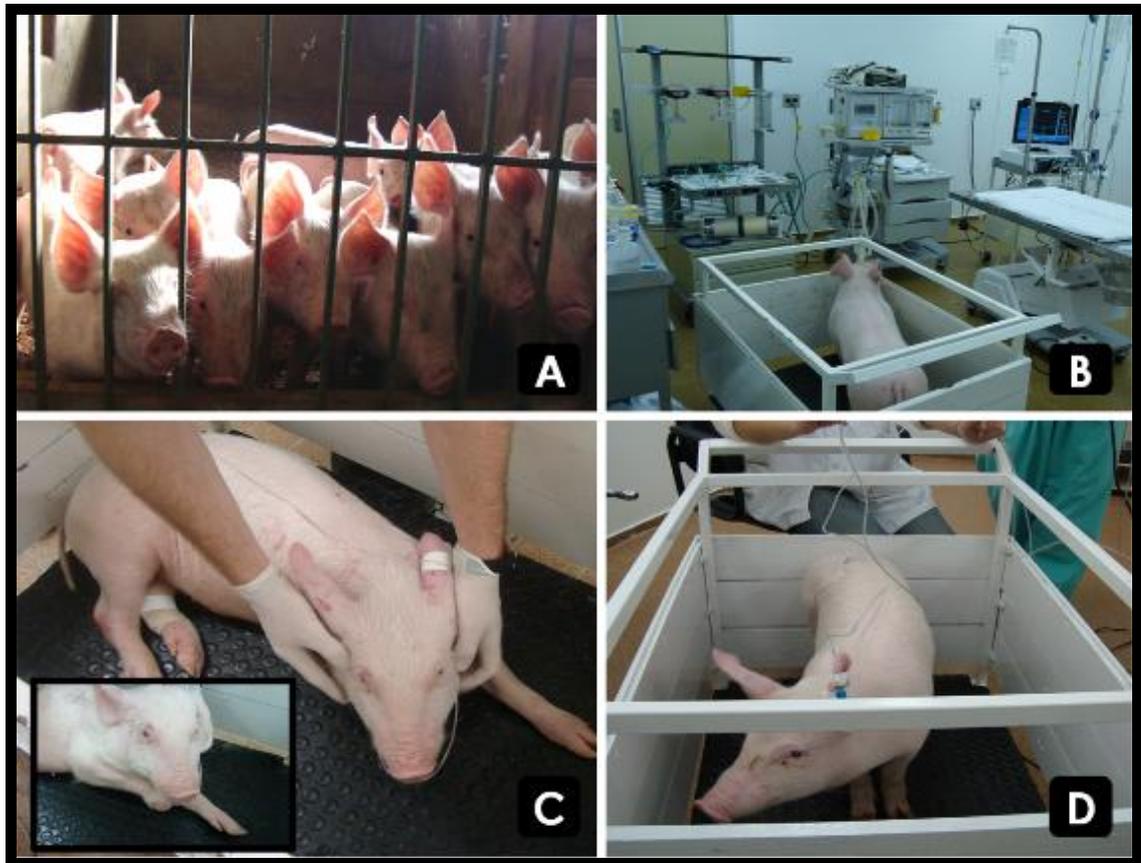


Figura 5. Condicionamento e adestramento dos animais. A, suínos, logo após o desmame, eram encaminhados para o Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS onde ficavam alocados em baias coletivas e eram manipulados por tratadores ao menos três vezes ao dia, por cerca de cinco minutos, condicionando-os para os procedimentos. B, o animal condicionado era levado até a sala de experimentação com o uso de carrinho. C e D, o animal se mantinha calmo durante a mensuração dos parâmetros basais na experimentação.

A hemogasometria arterial foi realizada no Laboratório de Patologia Clínica do HCPA. O sangue arterial era colhido na artéria plantar (FIGURA 9) medial através de seringa heparinizada e imediatamente encaminhado ao laboratório para análise através do hemogômetro. A análise fornecia valores de pH, PaCO₂, PaO₂, TCO₂, EB, HCO₃ e SaO₂.

Todas as avaliações e mensurações foram realizadas com o animal em estação e em condições ambientais de temperatura a 20 °C, umidade de 30 %, a 1 atm com estímulos externos e fatores estressantes mínimos.

A metodologia utilizada para a consecução dos objetivos utilizou análise descritiva através de média e desvio padrão e inferencial, considerando a aplicação de testes de hipótese com nível de significância de 5 %. As análises foram realizadas por meio do Programa estatístico SPSS (SPSS - *Statistical Package for Social Science* - versão 16.0 / SPSS Inc. - IBM Company, Chicago, EUA).



Figura 6. Acessos venoso e arterial. A, momento do acesso da artéria plantar medial do suíno utilizada para a monitorização da pressão arterial invasiva e para a coleta de sangue destinada à gasometria. B, fixação da artéria com o uso de esparadrapo e atadura aderente e a aplicação de solução heparinizada para evitar a obstrução do cateter até o momento de ser conectado ao sensor/transdutor que seria conectado ao monitor multiparamétrico para a mensuração da pressão. C, coleta de sangue arterial para gasometria, no detalhe, etiqueta que identifica o animal e o momento da coleta. D, acesso à veia marginal da orelha onde posteriormente foi conectado a fluidoterapia e as infusões de propofol e remifentanil. E, o animal encontra-se no carro de contenção aonde, depois de despertar, eram colhidos os parâmetros basais

Para a obtenção de valores de FC, fR , $ETCO_2$ e SpO_2 foram utilizadas amostras de 20 animais. A FC apresentou valores médios $134 \pm 28,99$ bpm,

apresentando valor máximo de 180 bpm e mínimo de 103 bpm. A fR média foi de $24,5 \pm 7,86$ mpm com valor máximo de 34 mpm e mínimo de 14 mpm e SpO_2 de $96 \pm 2,94\%$. Ainda, os valores obtidos na análise de gases expirados mostraram E_TCO_2 em $44,6 \pm 7,58$ mmHg com valor máximo de 53 mmHg e valor mínimo de 34 mmHg. As pressões arteriais foram obtidas de 19 animais e registraram $135,8 \pm 23,43$ mmHg para a sistólica, $81,6 \pm 20,29$ mmHg para a diastólica e $103,3 \pm 18,63$ mmHg para a média. A Tabela 4 descreve os respectivos valores.

Nas mensurações realizadas, dados relativos à dinâmica respiratória se comportaram de maneira semelhante às relatadas por outros autores. Relatam-se fRs ente 16 e 25 mpm em suínos entre 25 e 25 kg (HANNON et al., 1990). Em outros casos, de maneira controversa, com suínos com pouco menos de 13 kg, relatam frequências médias de 13 mpm (VERBRUGGHE et al., 1982). Valores como oximetria e fração expirada de CO_2 mantiveram-se em parâmetros aceitáveis e já conhecidos para a espécie, mostrando ser confiáveis.

Tabela 4. Valores médios \pm DP (desvio padrão) de Parâmetros fisiológicos normais cardiorrespiratórios de suínos mestiços (*Sus scrofa domestica*) com 90 dias e massa corporal entre 17 e 25 kg.

Variável	Média \pm DP	Valor Máximo	Valor Mínimo	n
FC (bpm)	$134 \pm 20,67$	180	103	20
$SpO_2(\%)$	$96 \pm 2,10$	100	92	20
fR (mpm)	$24,5 \pm 5,61$	34	14	20
E_TCO_2 (mmHg)	$44,6 \pm 5,41$	53	34	20
PAS (mmHg)	$135,8 \pm 16,29$	165	108	19
PAD (mmHg)	$81,6 \pm 14,10$	106	54	19
PAM (mmHg)	$103,3 \pm 12,65$	129	80	19

FC (bpm) – frequência cardíaca (batimentos por minuto); SpO_2 - Oximetria ; fR - Frequência Respiratória; E_TCO_2 - Fração Expirada de CO_2 ; PAM – pressão arterial média; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica.

Os parâmetros cardiocirculatórios não demonstraram grandes variações quando comparados com outros estudos. Os parâmetros FC, PAS, PAD e PAM mantiveram-se nos níveis normais para a espécie (HANNON et al., 1990).

Para a obtenção dos valores de hemogasometria arterial, descritos na Tabela 5, utilizou-se amostra de 18 animais. Os valores médios do pH foram $7,497 \pm 0,0287$, da pressão parcial de O_2 $41,7 \pm 3,69$ mmHg, da pressão parcial de CO_2 $90,65 \pm 10,27$ mmHg, total de CO_2 $32,8 \pm 3,23$, excesso de bases $7,57 \pm 2,86$ mEq/L, Bicarbonato $31,5 \pm 3,13$ mEq/L e saturação oxigênio de $97,55 \pm 0,95$. As análises hemogasométricas de sangue arterial mantiveram-se dentro da normalidade. Quando existe a intenção de realizar um comparativo com humanos, parecem existir diferenças interespecies. Valores como concentração de O_2 em sangue arterial normalmente são mais baixos em suínos provavelmente por existir menor concentração de hemoglobina na espécie além da temperatura corpórea mais elevada. pH e bicarbonato são sensivelmente mais altos em suínos quando comparados com humanos (HANNON et al., 1990).

Tabela 5. Valores médios \pm DP (desvio padrão) de Parâmetros fisiológicos normais em gasometria de sangue arterial de suínos mestiços (*Sus scrofa domestica*) com 90 dias e massa corporal entre 17 e 25 kg.

Variável	Média \pm DP	Valor Máximo	Valor Mínimo	n
pH	$7,497 \pm 0,019$	7,54	7,453	8
PaCO ₂ (mmHg)	$41,7 \pm 2,5$	44,4	35,8	8
PaO ₂ (mmHg)	$90,65 \pm 6,95$	107,7	81,6	8
TCO ₂	$32,8 \pm 2,18$	38	28,9	8
EB	$7,57 \pm 1,9$	12,6	4,6	8
HCO ₃ (mmol/L)	$31,5 \pm 2,12$	36,6	27,8	8
SaO ₂	$97,55 \pm 0,64$	99,6	96,8	8

PaCO₂—pressão parcial de CO₂; PaO₂—pressão parcial de O₂; TCO₂—Total de CO₂; EB - Excesso de Bases; HCO₃—bicarbonato; SaO₂ - Saturação O₂

O anestésico é um fármaco de escolha na anestesia e sedação da espécie por apresentar poucos efeitos adversos e rápida recuperação dos pacientes. Apesar disso, o

isoflurano pode causar hipotensão e depressão respiratória dose dependentes. É possível afirmar que a sedação a qual os indivíduos foram submetidos não interferiu nos dados fisiológicos dos animais. Isso se deve ao fato de a exposição do animal à droga ter ocorrido em pequeno intervalo de tempo e da metabolização da droga ser mínima a nível sistêmico, com rápida eliminação pela via respiratória. Todos esses fatores foram ainda comprovados pelo analisador de gases, que demonstrava nas mensurações a não eliminação do fármaco pelo paciente (HALL et al., 2001; KAISER et al., 2006)

Foi perceptível a facilidade de manipulação dos animais e a adaptação dos mesmos à técnica. Essa informação, já descrita anteriormente, demonstra que os animais, quando condicionados, podem se transformar em excelente modelo experimental para diversas situações. A importância de simular novas situações de condicionamento, minimizando o estresse dos animais, pode resultar em diferenças nas análises dos parâmetros fisiológicas (BAY et al., 1995; SMITH & SWINDLE, 2006).

5.3 SEDAÇÃO, VENTILAÇÃO MECÂNICA E A RECUPERAÇÃO DOS ANIMAIS

A aplicação do uso de suíno como modelo experimental para técnicas de sedação e simulação de procedimentos em terapia intensiva ainda não é bem descrita. O fato de se estar lidando com animais condicionados, facilitou o emprego dessa técnica. Ao permitir o acesso venoso sem a necessidade de tranquilização medicamentosa prévia certamente contribui para uma análise real do efeito dos fármacos empregados. Ainda possibilita simular situações com a permissividade dos seres humanos perante esses procedimentos. Muitos dos fármacos utilizados para contenção de suínos podem desencadear diversas alterações hemodinâmicas que podem comprometer a experimentação (BAY, 1995).

A utilização da associação propofol-remifentanil permitiu que se simulassem situações reais em terapia intensiva. As alterações cardiorrespiratórias não foram percebidas e a estabilidade dos pacientes era facilmente mantida. Em média, conseguiu-se estabilizar os pacientes em um estado de sedação profunda utilizando doses médias de propofol de $17,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ e remifentanil $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Durante as quatro horas os pacientes se mantiveram completamente sedados e estáveis. Obviamente, fatores como a reposição hídrica e manutenção da temperatura corporal contribuíram com esse quadro. A monitoração intensa do paciente e o preparo de uma sala estruturada e equipada (Figura 7) permitem preservar o animal, diminuindo os índices de morbi-

mortalidade na experimentação, não só no suíno, mas para qualquer espécie de laboratório.

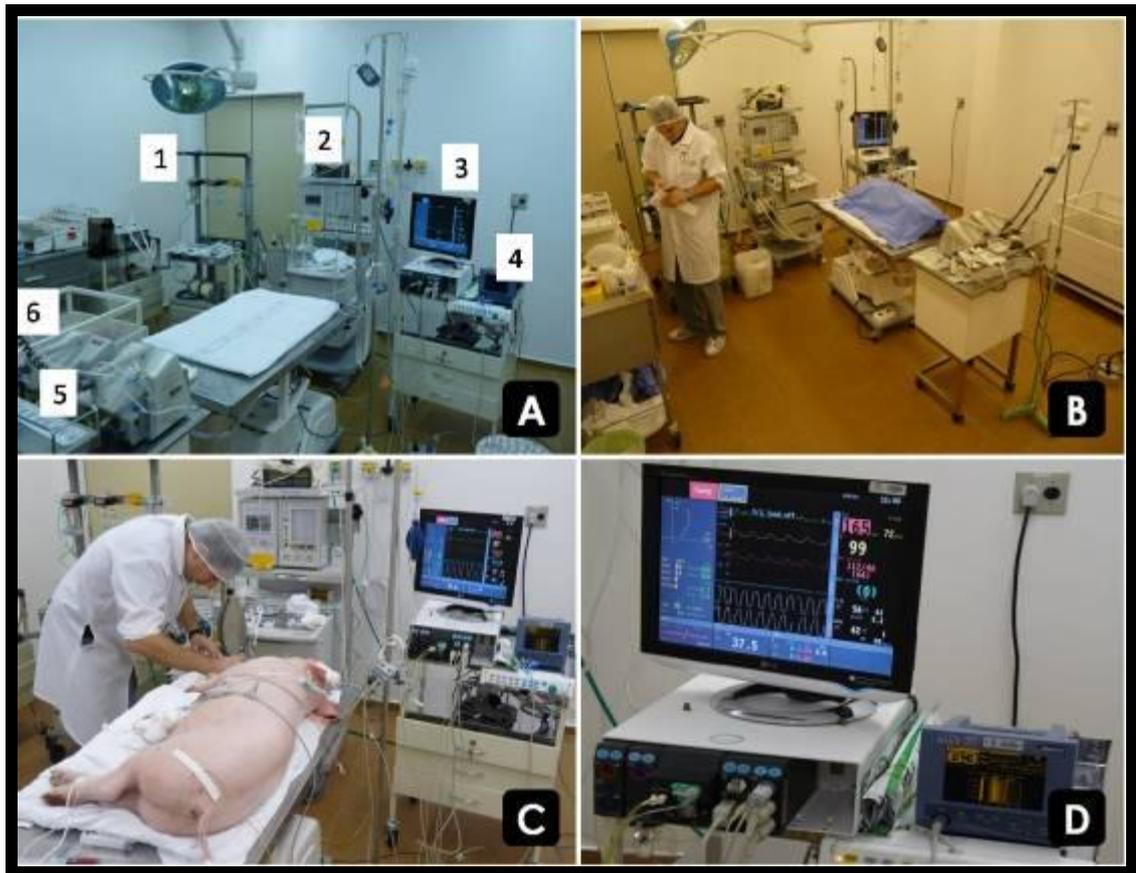


Figura 7. Sala de experimentação. Na imagem A, contempla-se uma visão geral da sala de experimentação animal. Sendo 1: Aparelho de anestesia utilizado para a vaporização do isoflurano no preparo do animal; 2: Aparelho de anestesia utilizado para ventilação mecânica dos animais; 3: Monitor multiparamétrico; 4: Monitor de consciência; 5: Bombas de infusão para o propofol e o remifentanil; 6: Carro utilizado para conduzir e conter o suíno em seu preparo. B, visualização da sala no transcorrer da experimentação, o suíno encontra-se sobre a mesa cirúrgica coberto para manter a temperatura e minimizar o estímulo visual. C, animal sendo instrumentado. D, uma visão aproximado do monitor multiparamétrico (à esquerda) e do monitor de consciência (à direita).

A facilidade de manipulação também é percebida com o animal sedado. O porte médio, pouco pelo e pele clara contribuem para a instrumentação, além das facilidades de acesso venoso e arterial.

A utilização da espécie para simulação das diversas afecções do trato respiratório e as manobras alternativas de VM para contornar essas alterações são mais corriqueiras. Contrariando a literatura, os animais de porte médio que foram utilizados não impuseram quaisquer tipos de dificuldades à intubação endotraqueal, sendo reações como broncoespasmo ausentes em todas as etapas da experimentação. A Figura 8 procura ilustrar os equipamentos utilizados na experimentação para VM e intubação dos

pacientes. Por serem animais jovens, provavelmente esse modelo experimental seja mais interessante para estudos pneumológicos em pediatria.

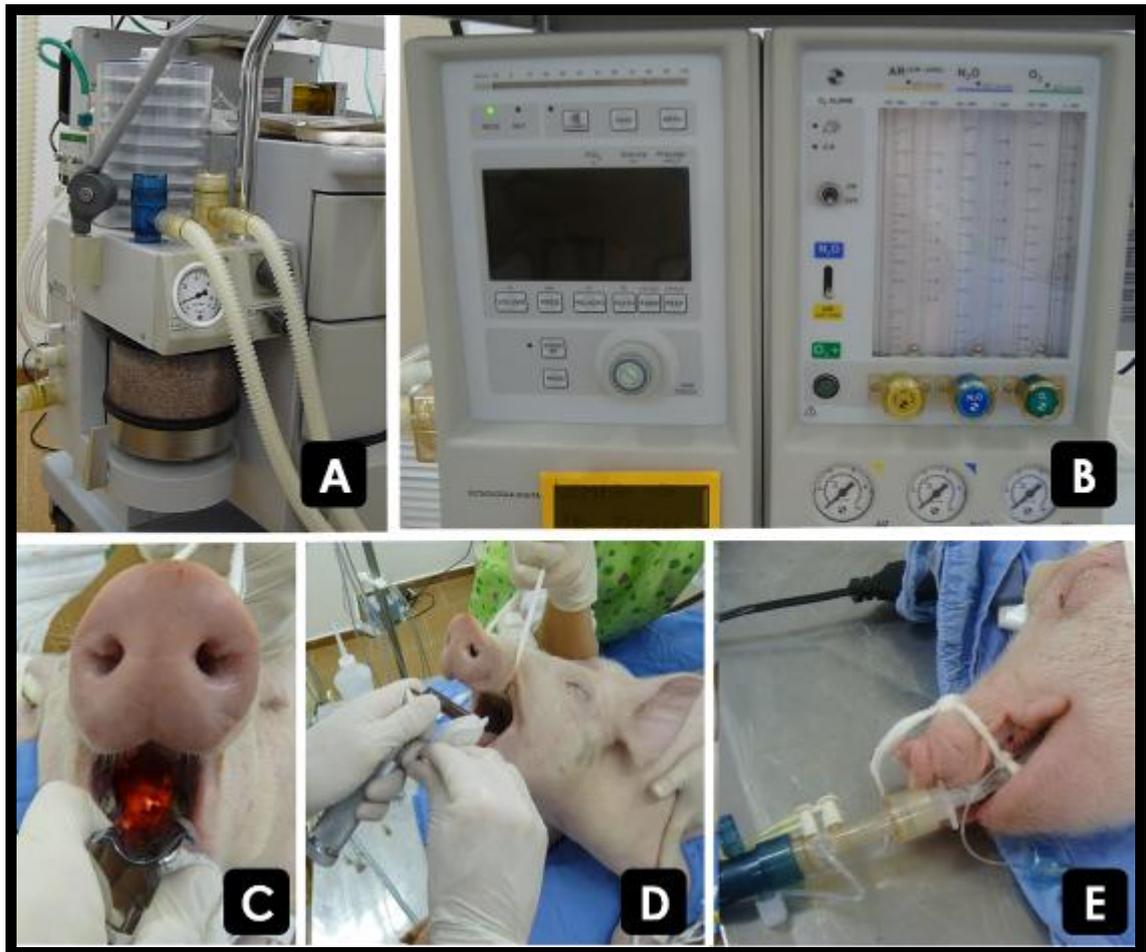


Figura 8. Suíno como modelo experimental para a ventilação mecânica. A e B, aparelho utilizado nesse experimento para ventilação mecânica. C e D, posicionamento necessário da cabeça do animal e o uso do laringoscópio para que se conseguisse proceder a intubação, o que nessa espécie é considerada dificultosa. E, animal encontra-se intubado e conectado ao ventilador mecânico, entre eles fica o sensor que monitora a tensão de dióxido de carbono ao final da expiração ($E_T\text{CO}_2$ - mmHg), para verificação da saturação de oxigênio em hemoglobina (SpO_2 - %).

É bastante satisfatório o tempo de recuperação dos animais. Após o término da infusão de propofol-remifentanil os animais retornavam à respiração espontânea em média em um minuto; já a extubação ocorria em média seis minutos após a suspensão dos fármacos (Figura 9). Esse tempo é considerado adequado, e quando comparamos com resultados obtidos nas pesquisas em seres humanos, percebemos grande semelhança (WEMYSS, 1999). Ainda, com esses resultados é visível a total recuperação funcional dos animais em não mais que 40 minutos, e em determinados casos pode significar inúmeras vantagens para o pesquisador que aplicar tal técnica. Sendo representativo de economia e com certeza, uma boa prática do emprego do bem-

estar desses indivíduos. Para a avaliação dos animais foi elaborada uma Tabela, na qual continha variáveis fisiológicas e ainda contava com uma Escala de Aldrete (adaptada de Fantoni e Cortopassi, 2002). Após a recuperação todos os animais foram encaminhados para o Setor de Suinocultura da Faculdade de Veterinária da UFRGS.

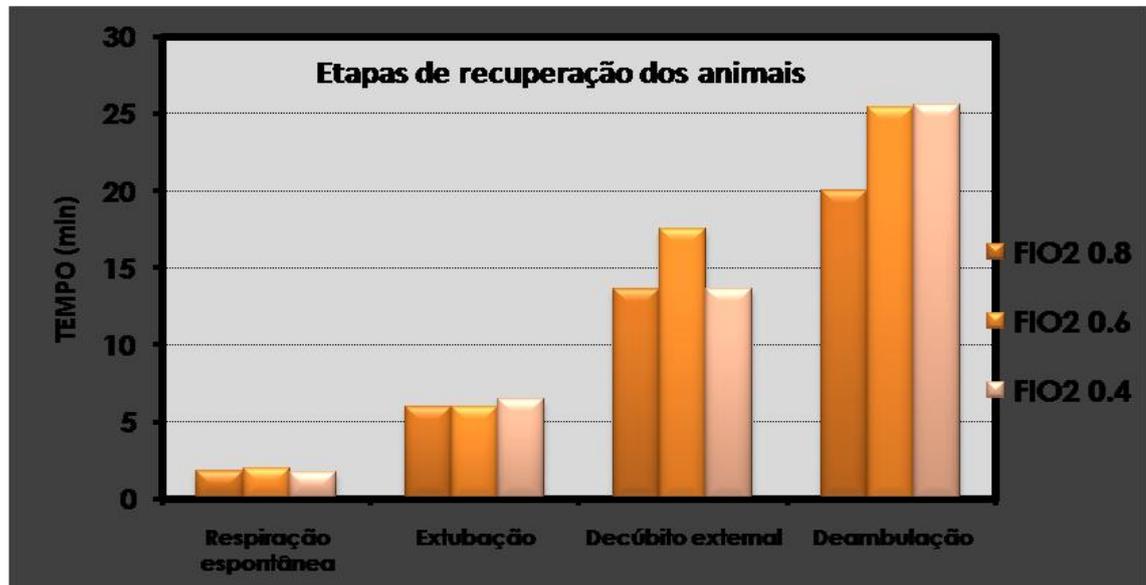


Figura 9. Variação do tempo de recuperação de 20 suínos após o término da sedação por quatro horas com propofol (dose de manutenção média de $17,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) e remifentanil ($0,3 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), considerando cessação da infusão dos fármacos. Os animais foram submetidos à ventilação mecânica por pressão positiva intermitente e, seguindo a metodologia empregada, divididos em três grupos: FIO_2 0.8 (fração inspirada de oxigênio de 80%. N = 6), FIO_2 0.6 (fração inspirada de oxigênio de 60%. N = 8.), FIO_2 0.4 (fração inspirada de oxigênio de 40%. N = 6).

5.4 MONITORAÇÃO DA CONSCIÊNCIA

Um dos objetivos desse projeto foi identificar se o suíno seria um modelo experimental adequado para ventilação mecânica, em situações de sedação e não anestesia. Daí surgiu uma das preocupações durante o experimento: encontrar uma maneira com que se tivesse certeza que os animais estavam sedados, minimizando o uso de escalas de sedação e identificação de grau de coma desenvolvido para pacientes humanos; já que a literatura não fornece subsídios para tais discussões. O monitoramento do BIS tem demonstrado já há algum tempo ser uma ferramenta útil dentro da rotina hospitalar humana, pois oferece um acompanhamento muito mais próximo e fidedigno dos planos anestésicos dos pacientes. Apesar disso, sua aceitação em unidades de terapia intensiva é baixa, pois não pareceu ser devidamente preciso para essas situações (FRENZEL et al., 2002; PHILIP & WILLIAM, 2005; DUARTE &

SARAIVA, 2009). Também se deve considerar o custo bastante elevado, tanto dos sensores como do aparelho. A Figura 10 ilustra o monitor de consciência (BIS), os sensores e a utilização do equipamento no modelo experimental deste trabalho.

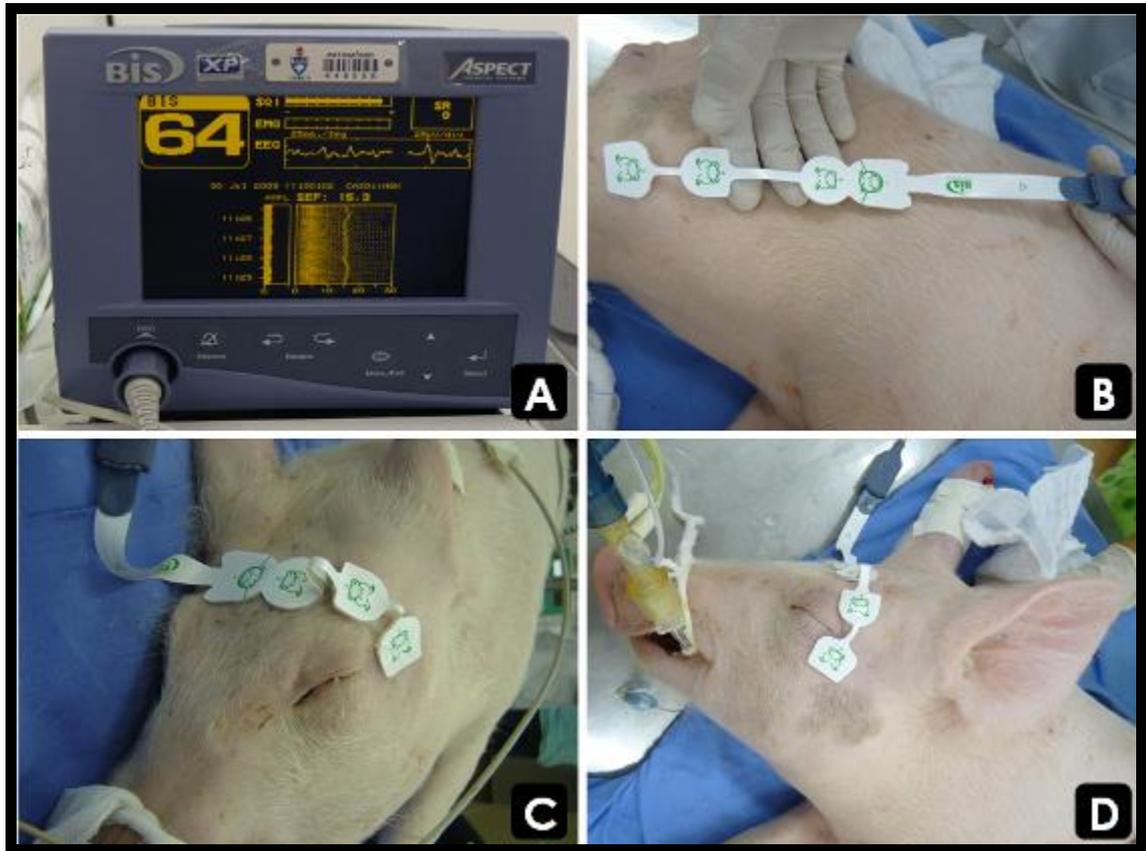


Figura 10. Monitorização da consciencia utilizando índice biespectral (BIS). A, observa-se o aparelho indicando um índice biespectral 64, valor esse que indica grau de sedação. B, é possível visualizar o sensor pediátrico do BIS que é composto de 4 módulos interligados que serão conectados à um dispositivo que é então ligado ao monitor de consciência. C e D demonstram o posicionamento dos sensores na cabeça do suíno em uma vista frontal e lateral respectivamente.

As Figuras 11,12 e 13 demonstram a variação do índice biespectral durante as etapas da experimentação. Para a análise das variações do nível de sedação consideramos a totalidade das 4 horas de experimentação, pois na verdade a velocidade de infusão de propofol variava com o objetivo de manter o grau de consciência – segundo o monitor BIS – entre 60 e 70. Analisando separadamente os grupos F_{15} percebem-se velocidades de infusão uniformes e em média com valores próximos. Talvez, com velocidades de infusão tão próximas (doses de infusão), se possa afirmar que o monitor de consciência tem sua aplicação viável em suínos. Isso se deve ao fato de se ter empregado velocidades de infusão aleatórias, mas com o objetivo de deixar a escala entre 60 e 70 e após a sedação dos 20 animais pôde-se observar que essas velocidades de infusão foram muito semelhantes. Vale lembrar que durante a

experimentação procurou-se manter o sinal do EEG (SQI) sempre acima de 95, o que é considerado adequado.

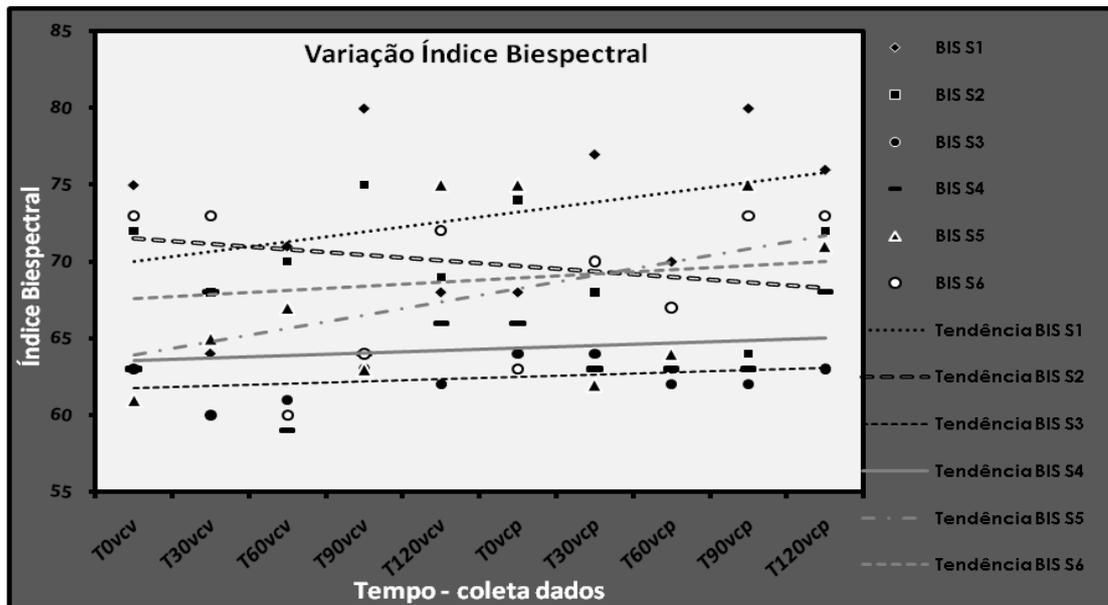


Figura 11. Variação do grau de sedação e tendências conforme a escala do índice biespectral de seis suínos (S_1 , S_2 , S_3 , S_4 , S_5 , S_6) sedados por 4 horas com propofol (dose manutenção média de $17,8 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) e remifentanil ($0,3 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) submetidos à ventilação mecânica por pressão positiva intermitente volume controlada (2 horas, com dados coletados a cada 30 minutos no total de cinco tempos: $t_0\text{vcv}$; $t_{30\text{vcv}}$; $t_{60\text{vcv}}$; $t_{90\text{vcv}}$; $t_{120\text{vcv}}$) e pressão controlada (2 horas, com dados coletados a cada 30 minutos no total de cinco tempos: $t_0\text{vcp}$; $t_{30\text{vcp}}$; $t_{60\text{vcp}}$; $t_{90\text{vcp}}$; $t_{120\text{vcp}}$) em oxigênio 80%.

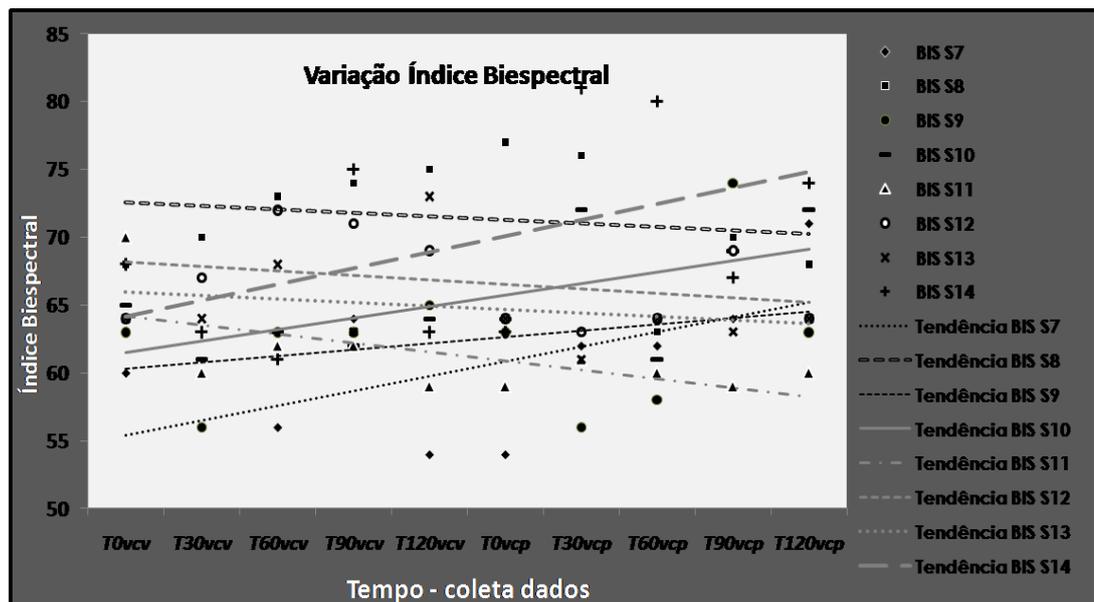


Figura 12. Variação do grau de sedação e tendências conforme a escala do índice biespectral de oito suínos (S_7 , S_8 , S_8 , S_{10} , S_{11} , S_{12} , S_{13} , S_{14}) sedados por 4 horas com propofol (dose manutenção média de $17,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$) e remifentanil ($0,3 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) submetidos à ventilação mecânica por pressão positiva intermitente volume controlada (2 horas, com dados coletados a cada 30 minutos no total de cinco tempos: $t_0\text{vcv}$; $t_{30\text{vcv}}$; $t_{60\text{vcv}}$; $t_{90\text{vcv}}$; $t_{120\text{vcv}}$) e pressão controlada (2 horas, com dados coletados a cada 30 minutos no total de cinco tempos: $t_0\text{vcp}$; $t_{30\text{vcp}}$; $t_{60\text{vcp}}$; $t_{90\text{vcp}}$; $t_{120\text{vcp}}$) em oxigênio 60%.

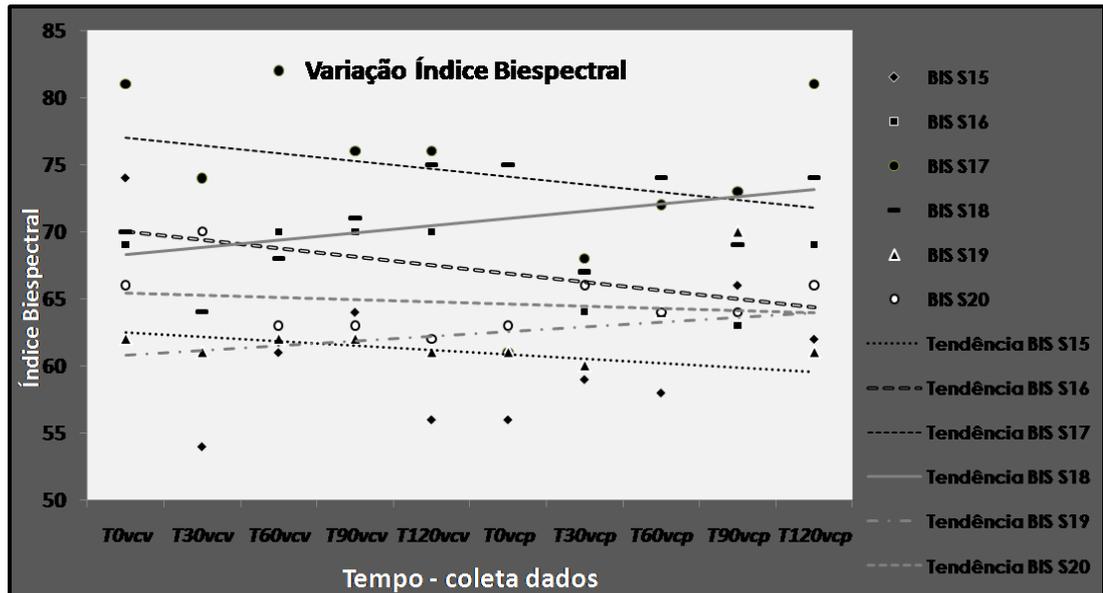


Figura 13. Variação do grau de sedação e tendências conforme a escala do índice biespectral de seis suínos (S15, S16, S17, S18, S19, S20) sedados por 4 horas com propofol (dose manutenção média de 17,3 mg.kg-1.h-1) e remifentanil (0,3 mcg.kg-1.min-1) submetidos à ventilação mecânica por pressão positiva intermitente volume controlada (2 horas, com dados coletados a cada 30 minutos no total de cinco tempos: t0vcv; t 30vcv; t 60vcv; t 90vcv; t 120vcv) e pressão controlada (2 horas, com dados coletados a cada 30 minutos no total de cinco tempos: t0vcp; t 30vcp; t 60vcp; t 90vcp; t 120vcp) em oxigênio 40%.

6 CONCLUSÃO

- Com os dados obtidos no experimento pôde-se concluir que, quando comparados com valores anteriormente relatados, estão de acordo com o padrão da espécie, podendo fornecer subsídios e atualização para novas pesquisas. É interessante ressaltar que diferentes técnicas para obtenção desses valores podem resultar em diferenças fisiológicas em detrimento de situações de menor estresse e condicionamento. Com relação às semelhanças sistêmicas existentes entre seres humanos e suínos, constata-se que essa extrapolação deve ser criteriosa, pois, em relação aos exames de hemogasometria, as diferenças são significativas, ainda que a espécie estudada apresente um perfil adequado para pesquisa biomédica.
- O protocolo de sedação empregado foi adequado, pois além de manter o animal tranqüilo e sob ventilação mecânica em grande parte da experimentação, a recuperação dos mesmos foi extremamente rápida e confortável para os pacientes. Isso representa menores gastos para o pesquisador com internação e tratamento pós-operatório. Levando-se em conta ainda procedimentos que devemos manter os animais, o protocolo empregado foi considerado extremamente seguro, proporcionando boa estabilidade cardiocirculatória.
- O suíno se mostrou um modelo experimental adequado para pesquisa em pneumologia e no tamanho utilizado, talvez os resultados sejam mais proveitosos na área de pediatria. Sistemicamente o manejo é bastante facilitado e a docilidade dos animais contribuiu, recomendando o uso dessa espécie, mas desde que seja produzido para tal finalidade.
- O uso do monitor de consciência como ferramenta para predizer se o animal está ou não sedado foi satisfatório. Devem-se recomendar estudos mais específicos para o emprego de tal aparelho, mas quando comparamos com os resultados obtidos durante e posteriores à sedação, pode-se afirmar que o monitor é uma ferramenta valiosa a ser empregada nesse tipo de pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, A.J.A. et al. Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.28, p.220-224, 2001.
- ANDERSON, K.J. et al. The cardiovascular effects of inspired oxygen fraction in anaesthetized patients. **European Journal of Anesthesiology**, v.22, p.420-425, 2005.
- ALBANÈSE, J. et al. Les agents utilisés pour la sédation en neuro-réanimation. **Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation**, n.23, p.528-534, 2004.
- AULER JUNIOR, J.O.C. et al. Ventilação mecânica no intra-operatório. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.19, n.3, p.393-398, 2007.
- BAILEY, P.; EGAN, T. **Fentanil e congêneres**. In: WHITE, P.F. Tratado de Anestesia Venosa. Porto Alegre: Artmed, p.215-248, 2001.
- BAY, A et al. **Swine**. In: ROLLIM B.E. & KESEL M.L. The experimental animal in biomedical research. Boca Ratón: CRC press inc, p.167-194, 1995.
- BECHARA, J.N. et al. Estudo comparativo entre ventilação espontânea, ventilação com pressão positiva intermitente e ventilação com pressão controlada em equínos. **Ars Veterinária**, v.20, n.1, p.36-43, 2004.
- BENSEÑOR, F.E.M.; CICARELLI, D.D. Sedação e analgesia em terapia intensiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.53, n.5, p. 680-693, 2003.
- BENSON, G.J. **Anestésicos intravenosos**. In: GREENE, S.A. Segredos em Anestesia Veterinária e Manejo da Dor, Porto Alegre: Artmed Editora, p.117-122, 2004.
- BJÖRNSTRÖM, K. et al. Characterisation of the signal transduction Cascade caused by propofol in rat neurons: From the GABAA receptor to the cytoskeleton. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v.9, n.3, p.617-632, 2008.
- BRANSON, K.R. **Injectable and alternative anesthetic techniques**. TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, p.273-300, 2007.
- CAMPBELL, L. et al. Total intravenous anesthesia. **CPD Anaesthesia**, v.3, n.3, p.109-119, 2001.
- CAMPBELL, R.S.; DAVIS, B.R. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation: does it matter. **Respiratory Care**, v.47, n.4, p.416-424, 2002.
- CAMU, F. et al. **Anestesia venosa total**. In: WHITE, P.F. Tratado de Anestesia Venosa. Porto Alegre: Artmed, p. 370-386, 2001.
- CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. **Anestésicos intravenosos**. In: ANDRADE, S.F. Manual de terapêutica veterinária. 2^a ed. São Paulo: Roca, p.365-373, 2002.

CUNHA, A.F. et al. Ventilação controlada com pressão expiratória final positiva em suínos anestesiados com isoflurano ou halotano e submetidos a pneumoperitônio ou pneumotórax com CO₂. **Archives of Veterinary Science**, v.7, n.2, p.143-150, 2002.

DE WIT, M.; EPSTEIN, S.K. Administration of sedatives and level of sedation: comparison evaluation via the sedation-agitation scale and the bispectral index. **American Journal of Critical Care**, v.12, p.343-348, 2003.

DUARTE, L.T.D.; SARAIVA, R.A. Quando o índice bispectral (bis) pode fornecer valores espúrios. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.59, n.1, p.99-109, 2009.

EGAN, T.D. et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. **Anesthesiology**, v.79, p.881-892, 1993.
EYRES, R. Update on TIVA. **Pediatric Anesthesia**, v.14, p.374-375, 2004.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia de Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2002, 389p.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. **Fisiopatologia e controle da dor aguda**. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia de Cães e Gatos**. 2^a ed. São Paulo: Roca, p.521-544, 2010.

FLECKNELL, P.A. **Laboratory Animal Anaesthesia**. 2nd ed. San Diego: Academic Press Limited, 2009, 300p.

FORTIS, E.A.F. et al. **Apostila do Segundo Curso de Atualização e Capacitação em Ventilação Mecânica Aplicada à Anestesiologia e à Medicina Perioperatória**. Porto Alegre, 2006, 103p.

FRENZEL, D. et al. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? **Intensive Care Medicine**, v.28, p.178-183, 2002.

FULKERSON, P.J.; GUSTAFSON, S.B. Use of laryngeal mask airway compared to endotracheal tube with positive-pressure ventilation in anesthetized swine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.34, p.284-288, 2007.

GLOWASKI, M.M.; WETMORE, L.A. Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.14, n.1, p.1-9, 1999.

GÓRNIAK, S.L. **Hipnoanalgésicos**. In: SPINOSA, H.S. et al. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. 3^aed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.158-166, 2002.

GREENE, S.A. **Monitorando o eletroencefalograma**. In: Greene, S.A. **Segredos em Anestesia veterinária e manejo da dor**. Porto Alegre: Artmed Editora, p.161-164, 2004.

HAGA, H.A. et al. Bispectral index as an indicator of anaesthetic depth during isoflurane anesthesia in the pig. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v.26, p.3-7, 1999.

HAITSMA, J.J. Physiology of mechanical ventilation. **Critical Care Clinics**, v.23, p.117–134, 2007.

HALL, L.W.; CLARKE, K.W.; TRIM, C.M. **Veterinary Anaesthesia**. 10th ed. London: Harcourt Publishers Limited, 2001, 561p.

HAMDAN, A.; PAPADAKOS, P.J. **Positive end expiratory pressure**. In: Saunders manual of critical care. CARLSON, R.W.; KRUSE, J.; FINK, M. Saunders: St. Louis, p.815-817, 2002.

HANNON, P.J.; BOSSONE, C.A.; WADE, C.E. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. **Laboratory Animal Science**, v.40, n.3, p.293-298, 1990.

HANSEN, B.D. Analgesia and sedation in the critically ill. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.15, n.4, p.285-29, 2005.

HARTSFIELD, S.M. Airway management and ventilation. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, p.495-531, 2007.

HASKINS, S.C. Monitoring anesthetized patients. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, p.533-558, 2007.

HAYASHIDA, M. et al. Detection of acute tolerance to the analgesic and nonanalgesic effects of remifentanil infusion in a rabbit model. **Anesthesia and Analgesia**, v.97, p.347–1352, 2003.

HOLDER, A.; PALADINO, L.M.D. **Sedation**. In: Emedicine. Article Last Updated: Jun 4, 2006, emergency medicine. Disponível em: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic695.htm#section~Introduction>. Acesso em 15 jun. 2008.

HOYMORK, S.C. et al. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanil and propofol for laparoscopic surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v.91, n.6, p.773-780, 2003.

ILKIW, J.E. Balanced anesthetic techniques. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.14, n.1, p.27-37, 1999.

JOHANSEN, J.W. Update on bispectral index monitoring. **Clinical Anaesthesiology**, v.20, n.1, p.81–99, 2006.

KAISER, G.M. et al. General handling and anesthesia for experimental surgery in pigs. **Journal of Surgical Research**, v.130, n.1, p.73-79, 2006.

KOCHEVAR, D.T. **Princípios do equilíbrio ácido básico.** In: ADAMS, H.R. *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária.* 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.417-444, 2003.

KODALI, B.S. **Capnography.** Disponível em: <http://www.capnography.com>, Acesso em 05/02/2010.

KOH, S.O. Mode of mechanical ventilation: Volume controlled mode. **Critical Care Clinics**, v.23, p.161-167, 2007.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. **Opioids, NSAID's and analgesic adjuvants.** In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Veterinary Anesthesia and Analgesia.* 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, p.241-272, 2007.

LEFRANT, J. et al. Regional blood flows are affected differently by PEEP when the abdomen is open or closed: an experimental rabbit model. **Canadian Journal of Anesthesia**, v.49, n.3, p.302-308, 2002.

LENTSCHENER, C. et al. Remifentanil-propofol vs. sufentanil-propofol: optimal combinations in clinical anesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, n.47, p.84-89, 2003.

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

LUMB, A.B. **Nunn's Applied Respiratory Physiology.** 5th ed. Butterworth-Heinemann: Edinburgh, 2003, 687p.

LUNA, S.P.L. **Equilíbrio ácido-básico.** In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em Cães e Gatos.* 2ª ed. São Paulo: Roca, p.147-156, 2010.

MARIANO, M. Minisuíno (minipig) na pesquisa biomédica experimental. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.18, n.5, p.387-391, 2003.

MARTÍN-CANCHO, M.F. et al. Bispectral index, spectral edge frequency 95% and median frequency recorded at varying isoflurane and sevoflurane concentrations in pigs. **American Journal of Veterinary Research**, v.64, n.7, p.866-873, 2003.

MARTÍN-CANCHO, M.F. et al. Bispectral index, spectral edge frequency 95% and median frequency recorded at varying desflurane concentrations in pigs. **Research in Veterinary Science**, v.81, p.373-381, 2006.

MASON, P. Remifentanil. **Intensive and Critical Care Nursing**, v.18, p.355-357, 2002

MASSONE, F. **Técnicas anestésicas em animais de laboratório.** In: _____. *Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas.* 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan s.a., p.104-199, 2008.(a)

- MASSONE, F. **Medicação pré-anestésica**. In: _____. Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas. 5ª ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan s.a., p.17-32, 2008.(b)
- MASSONE, F.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia intravenosa**. In: FANTONI, D.T ; CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia de Cães e Gatos. 2ª ed. São Paulo: Roca, p.228-236, 2010.
- MCDONELL, W.N.; KERR, C.L. **Respiratory system**. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, p.117-151, 2007.
- MÉLOT, C. Sédation et analgésie du patient ventilé. **Réanimation**, n.12, p.53–61, 2003.
- MORITZ, R.D. **Avaliação do Pacientes sob Analgesia e Sedação em UTI**. In: PINHEIRO, C.; CARVALHO, W.B. Programa de Atualização em Medicina Intensiva. Porto Alegre, v.1, p.9-19, 2003.
- MORITZ, R.D. Sedação e analgesia em UTI: velhos fármacos - novas tendências. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.17, n.1, p.52-55, 2005.
- MUIR, W.W. **Considerations for general anesthesia**. TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing, p.7-30, 2007.
- MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Manual de Anestesia Veterinária**. 3ª ed. Poto Alegre: Artmed Editora, 2001, 432p.
- NICHOLS, D. Pressure control ventilation. **Critical Care Clinics**. v.23, p.83-199, 2007.
- NORA, F.S. Anestesia venosa total em regime de infusão alvo-controlada: Uma análise evolutiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.58, n.2, p.179-192, 2008.
- NUNES, N. et al. Hemodinâmica de diferentes frações inspiradas de oxigênio em cães submetidos à infusão contínua de propofol sob ventilação espontânea. **Ciência Rural**, v.38, n.3, p.729-735, 2008.
- NUNN, J.F.; HILL, D.W. Respiratory dead space and arterial to end-tidal CO₂ tension difference in anesthetized man. **Journal of Applies Physiology**, v.15, p.383-389, 1960.
- OTERO, P.E. **Drogas analgésicas**. In: _____. Dor: Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais. São Caetano do Sul: Interbook, p. 96-111, 2005.
- PHILIP, A.M.; WILLIAM, W.M. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia veterinary. **Anaesthesia and Analgesia**, n.32, p.241–255, 2005.

PLAYFOR, S.D. Analgesia and sedation in critically ill children. **Archives of Disease in Childhood - Education and Practice**, v.93, p.87-92, 2008.

RUSSELL, G.B.; GRAYBEAL, J.M.; STROUT, J.C. Stability of arterial to end-tidal carbon dioxide gradients during postoperative cardiorespiratory support. **Canadian Journal of Anesthesia**, v.37, n.5, p.560-561, 1990.

SCHNOOR, J. et al. A long-term porcine model for measurement of gastrointestinal motility. **Laboratory Animals**, v.37, p.145-154, 2003.

SCHÖNELL, L.B. et al. **Fármacos em Anestesia**. Livro Eletrônico de Anestesiologia. Porto Alegre: Imprensa Eletrônica da Faculdade de Medicina, 2003. Disponível em: <http://www.famed.ufrgs.br/disciplinas/med03377/anes/livro_anes/farmacoc.htm>. Acesso em: 24 nov. 2005.

SHANKAR K.B.; MOSELEY H.; KUMAR, Y. Negative arterial to end-tidal Gradients. **Canadian Journal of Anesthesia**, v.38, n.2, p.260-261, 1991.

SIMMONS, L.E. et al. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the bispectral index and the sedation-agitation scale. **Critical Care Medicine**, v.27, n.8, p.1499-504, 1999.

SLULLITEL, A.; SOUSA, A.M. Analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular em UTI. **Medicina**, n.31, p.507-516, 1998.

SMITH, A.C.; SWINDLE, M.M. Preparation of swine for the laboratory. **Institute for Laboratory Animal Research Journal**, v.47, n.4, p.358-363, 2006.

STOCK, M.C. **Respiratory function in anesthesia**. In: BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K. *Clinical Anesthesia*, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p.791-811, 2006.

STOELTING, R.K. **Pharmacology & physiology in anesthetic practice**. 3th ed. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1999, 814p.

SUTER, P.M., FAIRLEY, H.B., SCHLOBOHM, R.M. Shunt, lung volume and perfusion during short periods of ventilation with oxygen. **Anesthesiology**, v.43, n.6, p.617-627, 1975.

SWENSON, M.J.; REECE, W.O. **Dukes: Fisiologia dos Animais Domésticos**, 12^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, 946p.

SWINDLE, M.M. **Swine in the laboratory: Surgery, anesthesia, imaging, and experimental techniques**. Boca Raton: CRC Press, 2nd ed., 2007, 496 p.

TEIXEIRA NETO, F.J. **Equilíbrio Ácido-Base e Eletrolítico em Anestesiologia**. In: MASSONE, F. *Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas*. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 47-268, 2008.

- THURMON, J.C.; SMITH, G.W. **Swine**. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4th ed. Iowa: blackwell publishing, p.747-764, 2007.
- VENDER, J.S. et al. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. **Critical Care Medicine**, v.32, n.11, p.554-561, 2004.
- VERBRUGGHE, C., LAURENT, P.; BOUVERT, P. Chemoreflex drive of ventilation in the awake miniature pig. **Respiratory Physiology**. v.47, n.3, p.379-391, 1982.
- VIANA, M.E.G. et al. O impacto de estratégias de ventilação mecânica que minimizam o atelectrauma em um modelo experimental de lesão pulmonar aguda. **Jornal de Pediatria**. v.80, n.3, p. 189-196, 2004.
- VUYK, J. et al. Propofol anesthesia and rational opioid selection: determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. **Anesthesiology**, v.87, p.1549–1562, 1997.
- WEISWASSER, J. et al. Pressure- versus volume-cycled ventilation in liquid-ventilated neonatal piglet lungs. **Journal of Pediatric Surgery**, v.33, n.7, p.1158-1162, 1998.
- WILHELM, W. et al. The use of remifentanil in critically ill patients. Clinical findings and early experience. **Anaesthetist**, v.48, p.625–629, 1999.
- WILHELM, W.; KREUER, S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanil. **Critical Care**, v.12, n.3, p.1-9, 2008.
- WILSON, D.V. **Monitoração respiratória**. In: Greene, S.A. *Segredos em Anestesia Veterinária e Manejo da Dor*. Porto Alegre: Artmed Editora, p. 141-148, 2004.
- YANNOPOULOS, D. et al. Intrathoracic pressure regulation improves 24-hour survival in a porcine model of hypovolemic shock. **Anesthesia & Analgesia**, v.104, n.1, 2007.
- YOSHITAKA F.Y.; UEMURA, A.; TOYOOKA, H. The dose-range effects of propofol on the contractility of fatigued diaphragm in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v.93, p.1194–1198, 2001.
- YOUNGS, E.J.; SHAFER, S.L. **Princípios Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos Básicos**. In: WHITE, P.F. *Tratado de anestesia venosa*. Porto Alegre: Artmed, p. 27-41, 2001.

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](#)