

LUKIYA SILVA CAMPOS FAVARATO

**ANESTESIA POR INFUSÃO CONTÍNUA DE ETOMIDATO E
ETOMIDATO ASSOCIADO AO REMIFENTANIL EM GATAS
PREMEDICADAS COM ACEPROMAZINA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2009**

LUKIYA SILVA CAMPOS FAVARATO

**ANESTESIA POR INFUSÃO CONTÍNUA DE ETOMIDATO E ETOMIDATO
ASSOCIADO AO REMIFENTANIL EM GATAS PREMEDICADAS COM
ACEPROMAZIA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 14 de outubro de 2009.

Prof. Ricardo Junqueira Del Carlo
(Co-orientador)

Prof^{ra}. Fernanda Antunes

Prof. Humberto Pereira Oliveira

Prof. Aloísio da Silva Pinto

Prof. Luiz Gonzaga Pompermayer
(Orientador)

“Amo como ama o amor

Não conheço nenhuma outra razão para amar senão amar

Que queres que te diga, além de que te amo, se o que quero dizer-te é que te amo?”

Fernando Pessoa

Aos meus pais, **Antônio** e **Eugênia**, que não mediram esforços para a minha formação e fizeram dos meus sonhos, seus ideais e dos meus objetivos, sua própria luta!

Vocês são o meu alicerce e o meu refúgio!

DEDICO:

“E tudo, ao meu amor serei atento

Antes e com tal zelo, e sempre e tanto

Que mesmo em face do maior encanto

Dele se encante mais meus pensamentos

Quero vivê-lo em cada vão momento

E em seu louvor hei de espalhar meu canto

E rir meu riso e derramar meu pranto”

Vinícius de Moraes

Seria impossível transformar em palavras o que está dentro do meu coração, mas tenho a certeza de que somente você sabe perceber a grandeza do meu amor.

Ao meu marido e sempre amigo **Evandro**,

DEDICO:

AGRADECIMENTO

Ao meu orientador **Luiz Gonzaga Pompermayer**, por me acolher desde a graduação, por ser meu exemplo como profissional, por ter despertado em mim o amor pela anestesiologia e por ser sempre tão amigo e atencioso.

Pelos conhecimentos que adquiri e pelas oportunidades que me concedeu, meus mais sinceros agradecimentos!

Dar o exemplo não é a melhor maneira de influenciar os outros - é a única.

Albert Schweitzer

AGRADECIMENTOS

À Deus por sempre guiar meus passos por caminhos do bem! Sem a Sua força, não conseguiria vencer os obstáculos!

À Universidade Federal de Viçosa, não só pela minha formação acadêmica, mas por fazer parte da minha vida! Aqui dentro vivi os melhores anos da minha vida, tracei objetivos, realizei sonhos, cresci e fiz eternos amigos!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG pela concessão da bolsa de estudos e financiamento do projeto..

A todos os professores do Departamento de Veterinária pelos ensinamentos e lições de vida, dentro e fora das salas de aula.

Aos queridos membros da minha equipe de trabalho, Jair Duarte da Costa Júnior, Cinthya Dessaune Neves, Taciana Pereira, Betânia Souza Monteiro, Juliana Santana Valente, Luís Eugênio Franklin Augusto e Homero Leite Martins. Sem a enorme ajuda de todos vocês, esse trabalho não seria possível!

Aos amigos da pós-graduação Tatiana Schmitz Duarte, Kelly Cristine de Souza Pontes, Fábio Ribeiro Braga, Napoleão Martins Argolo Neto, Emily Correna Carlo, Aécio Carlos de Oliveira, e tantos outros que a memória trai-me em nominá-los.

Aos servidores do Departamento de Veterinária, em especial Maria José Fialho Castro, Maria Lucinda Fonseca, Rosinéia Aparecida da Cunha Andrade, Claudiomiro Cardoso de Paula, Camilo de Lélis Jacob e Paulo Geraldo Souza Ferreira, por serem sempre atenciosos e prestimosos.

Ao professor Ricardo Junqueira Del Carlo, por toda a ajuda durante a execução deste trabalho.

Ao professor Romeu Sampaio, por toda a contribuição e estímulo.

Aos animais, de forma muito especial, razão para os nossos estudos e motivação para o nosso trabalho!

Ao meu irmão Lukende, pelo carinho, motivação e companheirismo.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE FIGURAS E IMAGENS	X
RESUMO	XIII
ABSTRACT	XV
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Etomidato	3
2.2 Remifentanil	6
2.3 Acepromazina	8
3. MATERIAL E MÉTODOS	9
3.1 Animais	9
3.2 Protocolo experimental	9
3.3 Adequação das doses de infusão	10
3.4 Avaliação de parâmetros eritrocitários e glicemia	11
3.5 Osmolaridade da solução final de etomidato	11
3.6 Variáveis mensuradas	12
3.7 Tempos para a mensuração das variáveis	14
3.8 Análise estatística	15
4. RESULTADOS	16
4.1. Frequência Cardíaca (FC)	16
4.2. Pressão Arterial Sistólica (PAS)	17
4.3. Frequência Respiratória (FR)	18
4.4. Saturação da Oxihemoglobina (SpO ₂)	19
4.5. Temperatura Corporal (TC)	20
4.6. pH no Sangue Arterial [pH _(a)]	21
4.7. Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial [pCO _{2(a)}]	22
4.8. Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial [pO _{2(a)}]	23
4.9. Concentração de Bicarbonato Plasmático no Sangue Arterial [cHCO _{3(a)}]	24
4.10. Concentração Total de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial [ctCO _{2 (a)}]	25
4.11. Concentração de Base no Sangue Arterial [cBase _(a)]	26

4.12. Sódio (Na)	27
4.13. Potássio (K)	28
4.14. Cloreto (Cl)	29
4.15. Cálcio Ionizado (iCa)	30
4.16. Ânion GAP (AG)	31
4.17. Glicose	32
4.18. Reflexos palpebral, corneal e laringotraqueal	33
4.19. Eletrocardiograma	34
4.20. Resposta autonômica ao estímulo nociceptivo	34
4.21. Período de recuperação anestésica (PRA)	35
4.22. Efeitos adversos.	35
4.23. Avaliação visual das amostras de sangue	36
4.24. Contagem Total de Hemácias (He)	37
4.25. Hemoglobina (Hb)	38
4.26. Hematócrito (Ht)	39
4.27. Hemoglobina livre (Hb livre)	40
4.28. Haptoglobina	41
4.29. Bilirrubina total	42
4.30. Bilirrubina direta	43
4.31. Bilirrubina Indireta	44
4.32. Gama Glutamil Transferase (GGT)	45
4.33. Fragilidade osmótica eritrocitária (FOE)	46
5. DISCUSSÃO	47
6. CONCLUSÕES	59
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da FC (bat./min.) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	16
Tabela 2: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da PAS (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	17
Tabela 3: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da FR (mov./min.) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	18
Tabela 4: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da SpO ₂ (%) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	19
Tabela 5: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da TC (°C) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	20
Tabela 6: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) do pH _(a) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	21
Tabela 7: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da pCO _{2(a)} (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	22
Tabela 8: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da pO _{2(a)} (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	23
Tabela 9: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da cHCO _{3(a)} (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	24
Tabela 10: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da ctCO _{2(a)} (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	25
Tabela 11: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da cBase _(a) (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	26

Tabela 12: Valores médios (×) e desvios padrão (s) do Na (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	27
Tabela 13: Valores médios (×) e desvios padrão (s) do K (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	28
Tabela 14: Valores médios (×) e desvios padrão (s) do Cl (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	29
Tabela 15: Valores médios (×) e desvios padrão (s) do iCa (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	30
Tabela 16: Valores médios (×) e desvios padrão (s) do AG (mEq/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	31
Tabela 17: Valores médios (×) e desvios padrão (s) de Glicose (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	32
Tabela 18: Valores médios (×) dos escores atribuídos ao reflexo palpebral de gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	33
Tabela 19: Valores médios (×) dos escores atribuídos ao reflexo corneal de gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	34
Tabela 20: Valores médios (×) e desvios padrão (s) de He ($.10^6/\text{mm}^3$) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	37
Tabela 21: Valores médios (×) e desvios padrão (s) de Hb (g/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	38
Tabela 22: Valores médios (×) e desvios padrão (s) de hematócrito (%) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	39
Tabela 23: Valores médios (×) e desvios padrão (s) de Hb livre (g/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	40

Tabela 24: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Haptoglobina (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	41
Tabela 25: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Bilirrubina total (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	42
Tabela 26: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Bilirrubina direta (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	43
Tabela 27: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Bilirrubina indireta obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	44
Tabela 28: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de GGT (UI/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	45

LISTA DE FIGURAS E IMAGENS

Figura 1: Representação dos valores médios da FC (bat./min.) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	16
Figura 2: Representação dos valores médios da PAS (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	17
Figura 3: Representação dos valores médios da FR (mov./min.) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	18
Figura 4: Representação dos valores médios da SpO ₂ (%) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	19
Figura 5: Representação dos valores médios da TC (°C) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	20
Figura 6: Representação dos valores médios do pH obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	21
Figura 7: Representação dos valores médios da pCO _{2(a)} (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	22
Figura 8: Representação dos valores médios da pO _{2(a)} (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	23
Figura 9: Representação dos valores médios da cHCO _{3(a)} (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	24
Figura 10: Representação dos valores médios da ctCO _{2(a)} (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	25
Figura 11: Representação dos valores médios da cBase _(a) (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	26

Figura 12: Representação dos valores médios do Na (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	27
Figura 13: Representação dos valores médios do K (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	28
Figura 14: Representação dos valores médios do Cl (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	29
Figura 15: Representação dos valores médios do iCa (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	30
Figura 16: Representação dos valores médios do AG (mEq/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	31
Figura 17: Representação dos valores médios da Glicose (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	32
Figura 18: Representação dos valores médios do PRA (min.) obtido em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	35
Figura 19: Representação dos valores médios da He ($.10^6/\text{mm}^3$) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	37
Figura 20: Representação dos valores médios da Hb (g/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	38
Figura 21: Representação dos valores médios da Ht (%) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	39
Figura 22: Representação dos valores médios da Hb livre (g/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	40
Figura 23: Representação dos valores médios da Haptoglobina (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	41

Figura 24: Representação dos valores médios da Bilirrubina total (UI/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	42
Figura 25: Representação dos valores médios da Bilirrubina direta (UI/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	43
Figura 26: Representação dos valores médios da Bilirrubina indireta (UI/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	44
Figura 27: Representação dos valores médios da GGT (UI/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).	45
Figura 28: Representação dos valores médios da porcentagem de hemólise em diluições decrescentes de solução salina, obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE).	46
Figura 29: Representação dos valores médios da porcentagem de hemólise em diluições decrescentes de solução salina, obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato associado ao remifentanil (IER).	46
Imagem 1: Amostras de sangue colhidas em gatos submetidos a anestesia por infusão contínua de etomidato nos tempos T0 (antes), T2 (5 min), T3 (15 min), T5 (45 min) e T6 (3h 45 min).	36

RESUMO

FAVARATO, Lukiya Silva Campos, D.Sc, Universidade Federal de Viçosa, outubro de 2009. **Anestesia por infusão contínua de etomidato e etomidato associado ao remifentanil em gatas premedicadas com acepromazina.** Orientador: Luiz Gonzaga Pompermayer. Co-orientadores: José Dantas Ribeiro Filho e Ricardo Junqueira Del Carlo.

O etomidato é um derivado imidazólico, classificado como anestésico geral, não barbitúrico, com ação hipnótica de uso intravenoso. O remifentanil é um opióide μ -agonista seletivo, de ultracurta duração, que apresenta alta potência analgésica e farmacocinética singular, pois possui em sua cadeia química, um ramo lateral metiléster que permite metabolização rápida por esterases inespecíficas (carboxiesterases) presentes no sangue e nos tecidos. Foram utilizadas 20 gatas adultas híginas, peso médio de $3,5 \pm 0,49$ kg, sem raça definida, admitidas para ovariosalpingohisterectomia eletiva. A medicação pré-anestésica foi realizada com acepromazina na dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$, por via intramuscular, e a indução anestésica foi realizada com etomidato na dose de 3 mg.kg^{-1} , por via intravenosa. Ato contínuo, os animais foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos de 10 animais cada, onde procedeu-se a manutenção da anestesia por 45 minutos, utilizando-se os seguintes protocolos: grupo 1 (IE) infusão contínua de etomidato na velocidade de $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e grupo 2 (IER) infusão contínua de etomidato na velocidade de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ e remifentanil na velocidade de $0,4 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Foram avaliados os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, saturação da oxi-hemoglobina, pressão arterial sistólica, frequência respiratória, temperatura corporal, hemogasometria arterial, dosagem de íons sódio, potássio, cálcio ionizado, cloreto, glicose, resposta autonômica aos estímulos nociceptivos, eletrocardiograma, reflexos palpebral, corneal e laringo-traqueal, período de recuperação anestésica, registro da ocorrência de efeitos adversos, osmolaridade da solução final, número total de hemácias, hematócrito, hemoglobina, bilirrubina total, direta e indireta, hemoglobina livre no plasma, haptoglobina, teste de fragilidade eritrocitária. Os tempos estabelecidos para mensuração das variáveis foram T_0 (antes), anteriormente a administração da MPA; T_1 (MPA), 20 minutos após a MPA; T_2 (5 min), 5 minutos após a indução anestésica e intubação orotraqueal; T_3 (15 min), T_4 (30min), T_5 (45min) e T_6 (3h 45min) aos 15, 30, 45 e 3horas e 45 minutos após T_2 ,

respectivamente. As infusões contínuas de etomidato e etomidato associado ao remifentanil em gatos promovem estabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial, hipoventilação e acidose respiratória. O etomidato por infusão contínua, não foi capaz de suprimir a resposta autonômica ao estímulo nociceptivo e, portanto inadequado para a utilização em procedimentos cirúrgicos. A associação do remifentanil ao etomidato foi capaz de controlar de forma eficiente a resposta autonômica aos diferentes estímulos nociceptivos produzidos antes e durante o procedimento cirúrgico. As infusões de etomidato e etomidato associado ao remifentanil promoveram hiperglicemia transitória durante a após a manutenção da anestesia. O etomidato, em associação ou não ao remifentanil, por infusão contínua, promove recuperação anestésica prolongada e com intensos efeitos adversos, como mioclonias e vômito. As infusões de etomidato e etomidato associado ao remifentanil, em associação à acepromazina, promovem diminuição importante na contagem de hemácias, hematócrito e hemoglobina. A infusão de etomidato, em associação ou não ao remifentanil, promove aumento da hemoglobina livre, bilirrubinemia e redução da haptoglobina, como resultado da hemólise intravascular. A infusão de etomidato em associação ou não ao remifentanil não promove o quadro clínico de icterícia ou alterações da fragilidade eritrocitária.

ABSTRACT

FAVARATO, Lukiya Silva Campos, D.Sc, Universidade Federal de Viçosa, October of 2009. **Continuous-infusion anesthesia using etomidate and etomidate associated with remifentanil in cats premedicated with acepromazine.** Adviser: Luiz Gonzaga Pompermayer. Co-advisers: José Dantas Ribeiro Filho and Ricardo Junqueira Del Carlo.

The imidazole derivative etomidate is classified as a non-barbituric general anesthetic with hypnotic action for intravenous usage. Remifentanil is a selective μ -receptor agonist opioid of ultra-short action and high analgesic potency with an unique pharmacokinetic due to a lateral methyl-ester branch that allows a fast metabolism by non-specific esterases (carboxylesterases) present in blood and tissues. Twenty female mongrel cats were used, all healthy, with a mean weight of 3.5 ± 0.49 kg, admitted for an elective ovariohysterectomy. Pre-anesthetic medication was made with acepromazine, $0.1 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ intravenously, and etomidate was used for anesthetic induction, also intravenously, on a dose of $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Continuous act, animals were randomly divided in 2 groups of 10 animals each, maintaining anesthesia for 45 minutes using the protocols: for group 1 (IE), continuous infusion of etomidate at a rate of $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; for group 2 (IER), continuous infusion of etomidate and remifentanil at rates of $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ and $0.4 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectively. The following parameters were analyzed: heart rate; oxyhemoglobin saturation; systolic arterial pressure; respiratory rate; body temperature; arterial blood gas; sodium, potassium, ionized calcium, chloride and glucose dosages; autonomic responses to nociceptive stimulus; electrocardiogram; palpebral, corneal, laryngeal and tracheal reflexes; time needed for recovery from the anesthesia; adverse effects record; final solution osmolarity; total number of erythrocytes; hematocrit; hemoglobin measure; total, direct and indirect bilirubin; plasma free hemoglobin; haptoglobin and; erythrocyte fragility. Scheduled times for measurements were T0 (before), before pre-anesthetic administration (MPA); T1 (MPA), 20 minutes after MPA; T2 (5 min), 5 minutes after anesthetic induction and orotracheal intubation; T3 (15 min), T4 (30min), T5 (45min) and T6 (3h 45min) at 15, 30, 45 and 3 hours and 45 minutes after T2, respectively. Continuous infusion of etomidate and its association with remifentanil in cats promoted heart rate and blood pressure stability, hypoventilation and respiratory acidosis. Etomidate in continuous infusion could not suppress autonomic responses to nociceptive stimulus and so,

inadequate for surgery procedures. Etomidate associated to remifentanil efficiently controlled autonomic responses to nociceptive stimulus before and after surgery. Both the infusions tested promoted transitory hyperglycemia during anesthesia and after it. Etomidate associated or not with remifentanil by continuous infusion promoted a longer recovery with intense side effects such as myoclonus and emesis. Etomidate and etomidate associated with remifentanil infusions, associated with acepromazine promoted important decrease in erythrocytes number, hematocrit and hemoglobin. Both the infusions tested promoted increases in free hemoglobin and bilirubin and decrease of haptoglobin as a result of intravascular hemolysis. Etomidate alone and its association with remifentanil in intravascular infusion did not promote any clinical signs of icterus or erythrocyte fragility.

1. INTRODUÇÃO

A anestesiologia veterinária evoluiu impulsionada pela busca de maior segurança nos procedimentos anestésicos. Isso ocorreu de forma mais evidente nos últimos 20 anos com a descoberta de novos fármacos que garantem melhor controle dos planos anestésicos e maior estabilidade dos parâmetros fisiológicos.

A anestesia venosa total (AVT) é uma técnica na qual se promove anestesia geral somente com drogas de uso intravenoso. Essa modalidade de anestesia apresenta vantagens como rápido início de efeito, ausência de poluição do centro cirúrgico, independência da via respiratória para se obter uma concentração plasmática efetiva do agente anestésico e, ainda, a praticidade, visto que a mesma dispensa o uso de equipamentos sofisticados.

A AVT permite a associação de fármacos de classes distintas, com efeitos complementares, possibilitando a regulação independente de cada componente da anestesia, podendo-se adequar a analgesia, o relaxamento muscular e o grau de inconsciência às necessidades de cada procedimento cirúrgico.

Estratégias diferentes de infusão são possíveis para a AVT, podendo ser realizada por doses repetidas (bolus) ou ainda por infusão contínua, sendo que esta última promove menores variações na concentração plasmática, menor incidência de efeitos colaterais e maior estabilidade hemodinâmica. Os fármacos eleitos para administração por infusão contínua devem apresentar períodos de latência e de ação curtos, ter eliminação rápida, possuir alto índice terapêutico, não produzir metabólitos tóxicos e causar efeitos colaterais mínimos (CAMU et al., 2001).

O etomidato é um agente hipnótico empregado na anestesia total intravenosa, em bolus ou por infusão contínua (DE HERT et al., 1990; KO et al., 1994). Na medicina veterinária o uso deste fármaco se restringe à indução da anestesia em pacientes com doenças cardíacas, pois é o único fármaco entre os anestésicos gerais a promover manutenção de parâmetros hemodinâmicos (MASSONE, 2002) e preservar respostas mediadas por barorreceptores (HUGHES & MACKENZIE, 1978). No entanto, o etomidato apresenta outras qualidades como ação ultracurta, biotransformação rápida e ausência de efeito cumulativo (WERTZ et al., 1990; ROBERTSON, 1992), podendo ser utilizado com sucesso em diversos procedimentos cirúrgicos.

O uso dos opióides tem se destacado tanto no tratamento da dor quanto nos protocolos anestésicos na medicina veterinária. Os fármacos deste grupo são responsáveis por reduzir as respostas nociceptivas, mesmo no paciente consciente e por potencializar os fármacos hipnóticos. Opióides com curto período de ação tem sido empregados por infusão contínua para analgesia trans e pós-operatória.

O remifentanil é um opióide de uso recente que apresenta como característica peculiar o rápido início, curto período de efeito e grande potência analgésica, resultado da sua estrutura molecular que permite a metabolização por esterases inespecíficas presentes no plasma e nos tecidos (GLASS et al., 1999).

Na literatura, as informações sobre o uso do etomidato associado ao remifentanil são escassas, demonstrando a necessidade de mais estudos sobre a utilização desses fármacos na espécie felina.

Este estudo se propôs avaliar a anestesia por infusão contínua de etomidato e etomidato associado ao remifentanil e as possíveis alterações sobre os parâmetros cardiovasculares, respiratórios e hemogasométricos, bem como sobre os parâmetros eritrocitários, bilirrubina e gama glutamiltransferase, em gatas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ETOMIDATO

O etomidato é um derivado imidazólico sintetizado em 1965 (WERTZ et al., 1990), classificado como anestésico geral não barbitúrico com ação hipnótica de uso intravenoso (NAGEL et al., 1979). Este fármaco é pouco solúvel em água e por essa razão se encontra diluído em propileno glicol, emulsões lipídicas, polietileno glicol e em soluções contendo tampão fosfato. Em 1977, devido a sua instabilidade em tampão fosfato, o etomidato foi reformulado em solução de propileno glicol a 35% (DOENICKE et al., 1999), sendo essa formulação a única disponível para uso no Brasil.

A distribuição do etomidato após administração intravenosa é rápida em órgãos bem irrigados como coração e cérebro. O tempo de distribuição do etomidato é aproximadamente igual em humanos, gatos e ratos. Contudo, a meia-vida difere entre essas espécies, sendo 4h 36min, 2h 54min e 40min, respectivamente (WERTZ et al., 1990). Em pH fisiológico, 75% deste fármaco é transportado por proteínas plasmáticas, principalmente a albumina (MEULDERMANS & HEYKANTS, 1976).

O etomidato é metabolizado pelas enzimas microsossomais hepáticas e esterases plasmáticas através da hidrólise do grupamento éster, formando metabólitos farmacologicamente inativos (NAGEL et al., 1979; DOENICKE & OSTWALD, 2001). A depuração hepática é alta e a meia-vida de eliminação deste fármaco é determinada pela perfusão hepática. Doenças renais ou hepáticas podem causar aumento da potência anestésica pelo aumento da fração não-ligada da droga. Contudo não alteram o início ou duração dos efeitos clínicos (BERGEN & SMITH, 1997).

O etomidato produz anestesia de curta duração por depressão do sistema nervoso central de forma dose-dependente. Seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado, mas sugere-se que haja interferência na neurotransmissão GABAérgica pelo aumento do número de receptores desse sistema, possivelmente deslocando inibidores endógenos (FANTONI et al., 1999). VANLERSBERGHE & CAMU (2008), sugeriram que o etomidato exerce seus efeitos modulando ou ativando os receptores GABA (A), que são permeáveis ao cloreto, causando hiperpolarização da célula nervosa, dificultando a transmissão do impulso nervoso.

A manutenção de parâmetros hemodinâmicos tem sido a vantagem mais marcante do etomidato quando comparado a outros fármacos indutores de anestesia.

Estudos usando o etomidato como agente indutor em pacientes saudáveis e com doença cardíaca demonstram alterações mínimas na frequência cardíaca, pressão arterial, pressão venosa central, índice cardíaco, resistência vascular pulmonar e resistência vascular sistêmica (GOODING & CORSSSEN, 1977; GOODING et al., 1979). Pequeno efeito depressor cardíaco é citado, embora seja a única droga dentre os anestésicos intravenosos a preservar respostas mediadas por barorreceptores (HUGHES & MACKENZIE, 1978), e por isso, tem sido utilizado em pacientes com alterações cardíacas, hipotensão e hipovolemia (PASCOE et al., 1992; BULJUBASIC et al., 1996).

Hipoventilação transitória é o efeito indesejável mais comumente associado ao uso do etomidato. Apnéia breve também é relatada, de modo semelhante ao que ocorre com tiopental ou propofol (GOODING & CORSSSEN, 1976; MUIR III & MASON, 1989) e está relacionada à velocidade de infusão, sendo menor com administração lenta (PABLO & BAILEY, 1999).

O etomidato é utilizado para indução anestésica em bolus (GOODING & CORSSSEN, 1976; GIESE & ESTANLEY, 1983) e para manutenção em infusão contínua (DE HERT et al., 1990; KO et al., 1994), ou ainda, em doses fracionadas (JANSSEN et al., 1975).

Seu uso é considerado seguro por apresentar DL_{50} cerca de 16 vezes superior à dose efetiva (WAUQUIER, 1983) e por isso, é indicado também em procedimentos de diagnóstico onde a anestesia geral é requerida (PABLO & BAILEY, 1999). A duração do efeito de uma dose única é de 4 a 10 minutos. Tanto em infusão contínua como em bolus, o aumento na dose inicial do etomidato pode acentuar o efeito hipnótico (FRAGEN et al., 1976). A duração do efeito é dose-dependente, mas o uso de administrações repetidas não resulta em tolerância induzida (JANSSEN et al., 1975). A recuperação da anestesia é rápida, com grande vantagem sobre os barbitúricos, pela ausência de efeito cumulativo, quando usado em bolus ou infusão contínua (ROBERTSON, 1992).

Na espécie felina, WERTZ et al. (1990) recomendaram a dose de $3,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ para indução, sendo metade da dose rápida e a outra metade lentamente, durante 1 minuto. Dessa forma, a indução é rápida e suave, com recuperação rápida e curto período de mioclônias. Sialorréia intensa foi o efeito indesejável observado (AKKERDAAS et al., 1998).

As reações adversas relacionadas ao uso do etomidato incluem dor no local da injeção, principalmente se administrado em veias com pequeno diâmetro, movimentos musculares involuntários e, ocasionalmente, náusea e vômito durante a recuperação da anestesia (NAGEL et al., 1979). DOENICKE et al. (1999) e PASCOE et al. (1992), também relataram a ocorrência de excitação durante a indução e recuperação anestésica, mioclonias, espirros, trombose e hemólise em humanos. Doses inadequadas e administrações lentas podem predispor a excitação e mioclonias por produzir planos superficiais de anestesia e prolongar o período de indução (MUIR III & MASON, 1989). Esses efeitos podem ser significativamente reduzidos com o uso da medicação pré-anestésica (MUIR III & MASON, 1989; PASCOE et al., 1992).

Com relação à hemólise, DOENICKE *et al.* (1999), documentaram aumento em 514% da hemoglobina livre em pacientes humanos e KO et al. (1993) relataram aumento de 1550% em cães, após a administração de etomidato com o propileno glicol como veículo. Contudo, não foi identificada injúria renal em pacientes saudáveis.

O propileno glicol é higroscópico, viscoso, incolor, apresenta peso molecular de 76,1 e é utilizado como solvente e preservativo em várias formulações para uso oral, tópico e parenteral (DOENICKE et al., 1994). Em pacientes humanos adultos com função renal e hepática normais, a meia vida de eliminação do propileno glicol é de 1,4 a 3,3 horas, a metabolização é hepática e 2 a 45% é excretado de forma inalterada na urina (ZAR et al., 2007).

O uso deste solvente é considerado seguro (ZAR et al., 2007), mas tem sido associado a inúmeras reações adversas tais como: dermatite de contato em apresentações tópicas (LOWTHER, et al., 2008); intoxicação em formulações orais (ARUNALANTHAN, & GENEL, 1978); hipotensão, acidose láctica, hipertensão pulmonar, mioclonias e hemólise após a infusão intravenosa (DOENICKE et al., 1994).

Diversos autores relatam ainda a ocorrência de dor, flebite e trombose no local da punção venosa, após administração de fármacos contendo propileno glicol (GRAHAM, et al., 1977; ZACARIAS, et al., 1979; DOENICKE, et al., 1990). DOENICKE, et al. (1999) estudaram os efeitos da administração de etomidato dissolvido em propileno glicol e relataram injúria ao endotélio vascular, dor e trombose em pacientes humanos. Em outro estudo histológico, foi reportada vasodilatação, edema intersticial e migração de polimorfonucleares com subsequente formação de trombos no

local da administração do diazepam diluído em propileno glicol (GRAHAM et al., 1977).

KO et al. (1994) e PAULA (2006) observaram a presença de plasma e urina com coloração avermelhada, sugestiva de hemólise intravascular após a administração de etomidato em cães. KLEMENT & ARNDT (1991), KO et al. (1994), DOENICKE, et al. (1999) e PAULA (2006) sugerem que a causa para essas reações adversas está relacionada a hiperosmolaridade e pH da solução contendo propileno glicol. DOENICKE, et al. (1992) informam que o etomidato apresenta osmolalidade de 4965 mOsm/L e pH de 5,1.

2.2 REMIFENTANIL

O remifentanil é um opióide μ -agonista seletivo, de duração ultracurta, derivado da piperidina (HOFFMAN et al., 1993) que apresenta alta potência analgésica (EGAN, 1995). Congênere do fentanil, alfentanil e sufentanil, o remifentanil possui propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que tornam tais agentes os mais apropriados para a prática da anestesia venosa. (BAILEY, 1993; CAMU et al., 2001).

O remifentanil apresenta farmacocinética singular, pois possui em sua cadeia química um ramo lateral metiléster que permite sua metabolização rápida por esterases inespecíficas (carboxiesterases) presentes no sangue e nos tecidos (BURKLE et al., 1996). O remifentanil ácido (GR 90291), principal metabólito produzido pela desesterificação, tem ação analgésica cerca de 4 mil vezes menor que a forma original e sua eliminação ocorre por via renal (DUTHIE, 1998). Quase 90% do fármaco é recuperado na urina na forma deste metabólito (GLASS et al., 1993).

Em humanos, o remifentanil promove ação ultracurta com início após 1 a 2 minutos da injeção intravenosa, com meia-vida de eliminação de 9 a 10 minutos, devido à extensa metabolização extra-hepática, ao contrário dos demais opióides que dependem exclusivamente da redistribuição tecidual para o término do seu efeito e do metabolismo hepático para sua excreção. O remifentanil é o opióide de ação mais rápida disponível comercialmente na atualidade (BAILEY & EGAN, 2001; NORA & FORTIS, 2001).

O remifentanil não apresenta efeito cumulativo e a sua excreção é rápida, mesmo após infusão prolongada. Sua concentração plasmática se reduz em 50% após 3 a 10 minutos, independente do tempo de infusão (GLASS et al., 1999). Essa característica

faz do remifentanil o opióide mais apropriado para uso em infusão contínua (VIDEIRA & CRUZ, 2004).

O remifentanil, em seres humanos, produz alterações cardiovasculares mínimas (GLASS et al. 1999). JAMES et al. (1992) estudaram os efeitos hemodinâmicos do remifentanil em cães anestesiados, observando diminuição dose-dependente da frequência cardíaca, além da redução da pressão arterial e do débito cardíaco. Entretanto, estes efeitos foram de curta duração quando comparados a outros opióides. Do mesmo modo, GIMENES (2005) observou redução da frequência cardíaca de forma dose-dependente em cães em diferentes doses de infusão do remifentanil associado ao propofol.

Na anestesia com respiração espontânea em humanos, o remifentanil promove depressão respiratória dose-dependente. Contudo, devido a ausência de efeito cumulativo, o ritmo respiratório retorna a valores normais 10 a 15 minutos após o final da infusão (BURKLE et al., 1996). Segundo GLASS et al. (1999), infusões de $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em pacientes despertos e $0,05$ a $0,1 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em pacientes anestesiados por isoflurano (1,2 %) permitem respiração espontânea.

O remifentanil é antagonizado pelo naloxone, o que torna o seu uso ainda mais seguro (DUTHIE, 1998). Segundo NAVAPURKAR et al. (1998), doença hepática ou doença renal não alteram significativamente a ação do remifentanil. Reações adversas comuns aos μ -opióides, como náusea, vômito, prurido e rigidez muscular, podem ser observadas (BURKLE et al., 1996).

O remifentanil apresenta características farmacocinéticas que o tornam mais vantajoso quando comparado aos demais opióides e sua associação com anestésicos gerais inalatórios ou intravenosos permite retorno breve à consciência, tornando a anestesia mais segura (VIDEIRA & CRUZ, 2004).

2.3 ACEPROMAZINA

Os agentes fenotiazínicos são classificados como antipsicóticos e neurolépticos (HALL & CLARKE, 1991) e promovem tranquilização leve sem que ocorra desligamento do paciente com o meio (CORTOPASSI & FANTONI, 2002).

A acepromazina é o fármaco da classe das fenotiazinas mais utilizado na medicina veterinária. Promove relaxamento muscular, redução da atividade motora e não possui efeitos analgésicos (LEMKE, 2007), mas podem potencializar as propriedades analgésicas de outros fármacos (CORTOPASSI & FANTONI, 2002).

A administração parenteral da acepromazina em cães, gatos e cavalos leva a um início do efeito lento e a sedação persiste por várias horas (LEMKE, 2007).

O principal efeito hemodinâmico relacionado ao uso das fenotiazinas é a hipotensão arterial, resultante do bloqueio de receptores α 1-adrenérgicos periféricos e conseqüente vasodilatação (HALL & CLARKE, 1991 e BOOTH & McDONALD, 1992). COLBY & SANFORD, (1981) relataram a redução de 30% na pressão arterial média, dez minutos após a administração intramuscular de acepromazina em gatos.

Em doses indicadas para uso clínico, a acepromazina promove pouco efeito sobre a função pulmonar (LEMKE, 2007), mas pode potencializar a ação de outros agentes anestésicos sobre este sistema e reduzem a sensibilidade de quimiorreceptores ao dióxido de carbono, podendo diminuir a frequência respiratória e o volume-minuto (CORTOPASSI & FANTONI, 2002),

A acepromazina está recomendada para uso em gatos na dose de 0,1 mg.kg⁻¹ por via intravenosa (IV) e até 0,6 mg.kg⁻¹ por via intramuscular (IM), não devendo ultrapassar 4,0 mg por paciente (MUIR III et al., 2001).

As reações adversas relacionadas ao uso da acepromazina são taquicardia ou mais raramente, bradicardia, hipotermia e ainda reações distônicas agudas como histeria, convulsões e ataxia (MUIR III et al., 2001). Também são relatados efeitos extrapiramidais (rigidez, tremores, acinesia) ou catalépticos como efeitos colaterais das fenotiazinas em animais domésticos, particularmente se utilizadas em altas doses (BOOTH & McDONALD, 1992).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais:

Foram utilizadas 20 gatas adultas híginas, com peso médio de $3,5 \pm 0,49$ kg, sem raça definida, admitidas para ovariosalpingohisterectomia eletiva na rotina do Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa-MG.

Exame físico, hemograma completo e perfil bioquímico foram realizados em todos os animais no período pré-operatório, visando comprovar o bom estado de saúde dos animais. Somente participaram do estudo, animais incluídos na classificação de risco I, segundo normas da American Society of Anesthesiologists (ASA).

3.2 Protocolo experimental:

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 6 horas.

Antes da administração da anestesia, foi realizada a cateterização da veia jugular esquerda com um cateter intravenoso¹ de calibre 22G para realização da coleta de amostras de sangue. Em seguida, os animais receberam acepromazina² por via intramuscular, na dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ como medicação pré-anestésica (MPA).

Quinze minutos após a MPA, realizou-se a cateterização da veia cefálica, seguida da indução anestésica com etomidato³ na dose de 3 mg.kg^{-1} (WERTZ et al., 1990), por via intravenosa e intubação orotraqueal com sonda de Magill, de diâmetro adequado ao porte do animal.

A partir desse momento, os animais foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos de 10 animais cada, onde procedeu-se a manutenção da anestesia por 45 minutos, utilizando-se os seguintes protocolos:

No grupo 1 (IE), infusão contínua de etomidato na velocidade de $0,4 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, e no grupo 2 (IER), infusão contínua de etomidato na velocidade de $0,3 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ e remifentanil⁴ na velocidade de $0,4 \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Os animais receberam suporte ventilatório com oxigênio, através do sistema semi-aberto de “Baraka” conectado ao aparelho de anestesia, sempre que a saturação da

¹ Catéter Intravenoso Insyte 22G – Bectron, Dickinson Brasil.

² Acepram 1% - Univet S/A Indústria Veterinária, Brasil.

³ Etomidate 0,2% - Laboratório Cristália de Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, Brasil.

⁴ Ultiva 1mg – Glaxo Smithiline, Brasil.

oxihemoglobina foi menor que 90% e todos os animais foram mantidos sob ventilação espontânea durante o período de manutenção anestésica.

Para manutenção anestésica foi utilizada bomba de infusão⁵, sendo que no grupo IER foi utilizada infusão independente para o etomidato e remifentanil. Iniciada a infusão contínua, os animais foram posicionados em decúbito dorsal e preparados para a cirurgia. O procedimento cirúrgico foi realizado sempre pela mesma equipe, padronizando-se assim o tempo de execução.

3.3 Adequação das doses de infusão:

As velocidades de infusão do etomidato no grupo IE e do remifentanil e do etomidato no grupo IER, foram determinadas previamente em um experimento piloto. Para isso, utilizaram-se dez gatos adultos, hípidos, de ambos os sexos, divididos uniformemente em dois grupos distintos.

As doses de infusão foram alcançadas através da observação da variação dos parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial) e movimentação voluntária, em resposta a um estímulo nociceptivo (CORREA et al., 2007). O procedimento utilizado para gerar o estímulo nociceptivo foi o pinçamento cutâneo, realizado com auxílio de uma pinça de Allis, nas regiões abdominal, interdigital e na face lateral da coxa e do tórax, por pelo menos trinta segundos. O aumento dos parâmetros fisiológicos foi considerado significativo, quando ultrapassou 20% do valor prévio à estimulação (CORREA et al., 2007).

A metodologia para a MPA e indução anestésica nesses animais foi a mesma descrita anteriormente para o protocolo experimental.

No grupo IE, iniciou-se a velocidade de infusão do etomidato em $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Após cinco minutos de infusão, avaliou-se a resposta ao estímulo nociceptivo com o pinçamento cutâneo. Em caso de movimentação voluntária ou aumento da frequência cardíaca, respiratória ou pressão arterial, a velocidade de infusão do etomidato foi aumentada em $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. A cada cinco minutos, nova observação ao estímulo nociceptivo foi realizada. Padronizou-se a espera de cinco minutos, pois esse período é suficiente para que ocorra equilíbrio da concentração plasmática do etomidato em infusão nos felinos (WERTZ et al, 1990). A velocidade de infusão determinada para o uso no protocolo experimental foi aquela em que não se observou

⁵ Bomba de infusão LF 2001e FARS 600 – Lifemed, Pelotas, Brasil.

movimentação voluntária ou variação dos parâmetros fisiológicos em resposta ao estímulo nociceptivo.

No grupo IER, iniciou-se a velocidade de infusão contínua do etomidato em $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ em associação ao remifentanil na velocidade de $0,2 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, segundo recomendações de MATA (2006) e CORREA et al. (2007). Após cinco minutos de infusão, avaliou-se a resposta ao estímulo nociceptivo. Em caso de aumento da frequência cardíaca, respiratória ou pressão arterial, aumentou-se a velocidade de infusão do remifentanil em 5% (CORREA et al., 2007) e em caso de movimentação voluntária, a velocidade de infusão do etomidato foi aumentada em $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. A cada cinco minutos nova observação ao estímulo nociceptivo foi realizada. Padronizou-se a espera de cinco minutos, pois esse período é suficiente para que ocorra equilíbrio da concentração plasmática, tanto do etomidato (WERTZ et al, 1990), quanto do remifentanil (GLASS et al, 1999). As velocidades de infusão determinadas para o uso no protocolo experimental para o etomidato e remifentanil foram aquelas em que não se observou movimentação voluntária nem resposta ao estímulo nociceptivo, respectivamente.

3.4 Avaliação de parâmetros eritrocitários e glicemia:

Para o estudo das possíveis alterações eritrocitárias e da glicemia decorrentes da administração do etomidato, dois subgrupos foram formados, cada um contendo cinco animais de cada um dos grupos previamente estabelecidos denominados SG-IE e SG-IER.

3.5 Osmolaridade da solução final de etomidato

Para a infusão do etomidato, foi padronizada a diluição em solução fisiológica na concentração de $0,5 \text{ mg.ml}^{-1}$ e a osmolaridade desta solução foi determinada por mensuração direta, sendo a osmolaridade final da solução de 1624 mmol.L^{-1} .

3.6 Variáveis mensuradas:

Frequência Cardíaca (FC): obtida em batimentos por minuto (bpm), através de oxímetro de pulso⁶, cujo sensor foi posicionado no terço médio da cauda previamente depilada e, após a indução anestésica, na língua.

Pressão Arterial Sistólica (PAS): obtida em mmHg, pelo método não-invasivo, com auxílio de um Doppler vascular⁷, sendo o manguito colocado imediatamente acima da articulação úmero-rádio-ulnar, comprimindo-se a artéria braquial e obtendo-se pulso da artéria radial do carpo.

Frequência Respiratória (FR): mensurada em movimentos por minuto (mpm) e obtida pela contagem dos movimentos da parede do tórax em um minuto.

Saturação da Oxi-hemoglobina (SpO₂): investigada por leitura direta em oxímetro de pulso da mesma forma que a FC.

Temperatura Corporal (TC): em graus Celsius (°C), empregando-se um termômetro digital⁸ posicionado no reto.

Hemogasometria Arterial: realizada em três amostras de 0,5 ml de sangue arterial colhidas anaerobicamente por punção da artéria femoral em seringas previamente heparinizadas. Foram avaliados: pH do sangue arterial [pH(a)], pressão parcial de oxigênio [pO₂(a)], pressão parcial do dióxido de carbono [pCO₂(a)], concentração de base [cBase(a)], concentração de bicarbonato plasmático [cHCO₃(a)], concentração total de dióxido de carbono [ctCO₂T(a)], obtidos através do analisador de gases portátil⁹.

Dosagem de íons: as amostras para quantificação do sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cálcio ionizado (iCa), foram obtidas da mesma forma que a descrita para a hemogasometria arterial e determinadas através do analisador de gases portátil. As amostras para quantificação do íon cloreto (Cl⁻) foram obtidas também da mesma forma que para a hemogasometria arterial e determinado pelo método colorimétrico¹⁰.

Resposta autonômica aos estímulos nociceptivos: A avaliação da resposta aos estímulos nociceptivos foi realizada em duas etapas, a primeira etapa por meio de pinçamento cutâneo conforme descrito para adequação das doses de infusão. Em caso

⁶ NPB 290 – Nellcor Puritan Bennett Europe BU, Pleasanton, California, EUA.

⁷ Doppler Vascular Portátil – Medmega Indústria e Equipamentos Médicos LTDA, São Paulo, SP, Brasil.

⁸ Termômetro Digital BD Flexível - Becton Drive Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

⁹ Analisador Portátil de Gases Sanguíneos I-Stat - Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, EUA.

¹⁰ Kit Cloreto Colorim 70 – Labtest, Lagoa Santa, MG, Brasil.

de ausência de resposta, a avaliação foi completada com a realização da ovariosalpingohisterectomia.

Como parâmetros de avaliação de resposta autonômica aos estímulos nociceptivos, foram registrados os valores de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e frequência respiratória. A resposta autonômica foi considerada positiva quando observada uma elevação de aproximadamente 20% nos valores de um destes parâmetros.

Eletrocardiograma (ECG): obtido por eletrocardiografia computadorizada¹¹ na derivação DII.

Reflexo palpebral (RP), Reflexo corneal (RC): foram investigados por avaliação direta e classificados em presente (2), deprimido (1) e ausente (0) .

Reflexo laringo-traqueal (RLT): foi investigado por avaliação direta e classificado como presente ou ausente.

Período de Recuperação Anestésica (PRA): foi considerado o intervalo de tempo entre o fim da infusão contínua e o início da deambulação. Também foi monitorado o intervalo de tempo necessário para extubação e para o início da movimentação muscular voluntária.

Efeitos adversos: Foram registrados efeitos adversos oriundos da infusão contínua dos fármacos como mioclonias, vômitos e urina de coloração escura. Para tanto, os animais foram observados até a recuperação completa.

Nos subgrupos SG-IE e SG-IER foram avaliados:

Glicose: realizada em cinco amostras de 2 ml de sangue colhidas através do cateter posicionado na veia jugular e acondicionadas em tubos de vidro sem anticoagulante para obtenção do soro. A análise foi realizada pelo método colorimétrico¹².

Eritrograma: realizado em cinco amostras de sangue colhidas por punção da veia jugular e acondicionadas em tubos de vidro contendo EDTA¹³. Foram avaliados

¹¹ Módulo de Aquisição de ECG para Computadores - Tecnologia Eletrônica Brasileira (TEB) Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

¹² Glucose Liquicolor – Human do Brasil, Itabira, MG, Brasil.

¹³ EDTA VACUETTE 2ml - Greiner Bio-One Brasil, Americana, SP, Brasil.

hemácias (He), hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb), com auxílio do contador automático de células¹⁴.

Bilirrubina total, direta e indireta: realizada em cinco amostras de sangue colhidas por meio do cateter posicionado na veia jugular e acondicionadas em tubos de vidro sem anticoagulante para obtenção do soro. A análise foi realizada pelo método enzimático¹⁵

Hemoglobina livre no plasma: realizada em cinco amostras de sangue colhidas por meio do cateter posicionado na veia jugular e acondicionadas em tubos de vidro contendo EDTA.

Haptoglobina: realizada em cinco amostras de sangue colhidas por meio do cateter posicionado na veia jugular e acondicionadas em tubos de vidro sem anticoagulante para obtenção do soro. A análise foi realizada através do método de nefelometria.¹⁶

Gama Glutamil Transferase: realizada em cinco amostras de sangue colhidas por meio do cateter posicionado na veia jugular e acondicionadas em tubos de vidro sem anticoagulante para obtenção do soro. A análise foi realizada através do método de cinético colorimétrico.

Teste de fragilidade eritrocitária: realizada em 5 amostras de sangue colhidas por meio do cateter posicionado na veia jugular e acondicionadas em tubos de vidro contendo EDTA.

3.7 Tempos para a mensuração das variáveis

Os tempos estabelecidos para mensuração das variáveis foram:

- *T0 (antes)*, anteriormente a administração da MPA;
- *T1 (MPA)*, 20 minutos após a MPA;
- *T2 (5 min)*, 5 minutos após a indução anestésica e intubação orotraqueal;
- *T3 (15 min)*, aos 15 minutos após T2;
- *T4 (30min)*, aos 30 minutos após T2;
- *T5 (45min)*, aos 45 minutos após T2;
- *T6 (3h e 45 min)*, 3 horas e 45 minutos após T2.

¹⁴ Human Count Plus – Human do Brasil, Itabira, MG, Brasil.

¹⁵ Bilirrubina 31 – Labtest, Lagoa Santa, MG, Brasil.

¹⁶ Instituto Hermes Pardini – Belo Horizonte, MG, Brasil.

As variáveis frequência cardíaca (FC), saturação da oxi-hemoglobina (SpO₂), pressão arterial sistólica (PAS), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (TC), reflexo palpebral (RP), reflexo corneal (RC), reflexo laringo-traqueal (RLT) foram mensuradas em *T1 (MPA), T2 (5 min), T3 (15 min), T4 (30min), T5 (45min)*.

Na hemogasometria, as amostras foram colhidas em *T0 (antes), T3 (15 min) e T5 (45min)*.

Para a avaliação dos parâmetros glicose, eritrograma, bilirrubina total, direta e indireta, hemoglobina livre no plasma, haptoglobina e teste de fragilidade eritrocitária, as amostras foram colhidas em *T0 (antes), T2 (5 min), T3 (15 min), T5 (45min) e T6 (3h 45min)*.

3.8 Análise estatística

Realizou-se a avaliação estatística após o término da obtenção dos dados.

Entre os grupos, utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA). Para a comparação ao longo dos tempos dentro de cada grupo utilizou-se o teste de Tukey. Todos os testes foram realizados por meio do programa estatístico, SAEG, sendo adotado o grau de significância de 5% ($p < 0,05$).

Foram testadas as seguintes hipóteses de nulidade:

HO1: não existe diferença entre os grupos em cada tempo individualmente, onde se verifica a existência de diferenças entre as médias de cada grupo, para cada tempo separadamente.

HO2: não existe diferença entre os tempos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos tempos em cada grupo individualmente.

Para os dados referentes a reflexos palpebral e corneal, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon e foi adotado o grau de significância de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1. Frequência Cardíaca (FC)

A análise da FC não demonstrou variações entre os grupos experimentais. A avaliação individual dos grupos revelou aumento da FC em T1, mas apenas no grupo IER a FC obteve significado estatístico. Em ambos os grupos, durante a manutenção da anestesia (T2 a T5), não foram observadas variações significativas deste parâmetro.

Tabela 1: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da FC (bat./min.) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T1 (MPA)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T4 (30 min)	T5 (45 min)
IE	\times	188 Aa	216 Aa	150 Ab	128 Ab	135 Ab	134 Ab
	s	40,3	33,7	30,7	25,9	19,0	15,6
IER	\times	165 Ab	209 Aa	147 Ab	120 Ab	152 Ab	144 Ab
	s	41,5	23,7	23,4	19,9	41,5	38,6

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

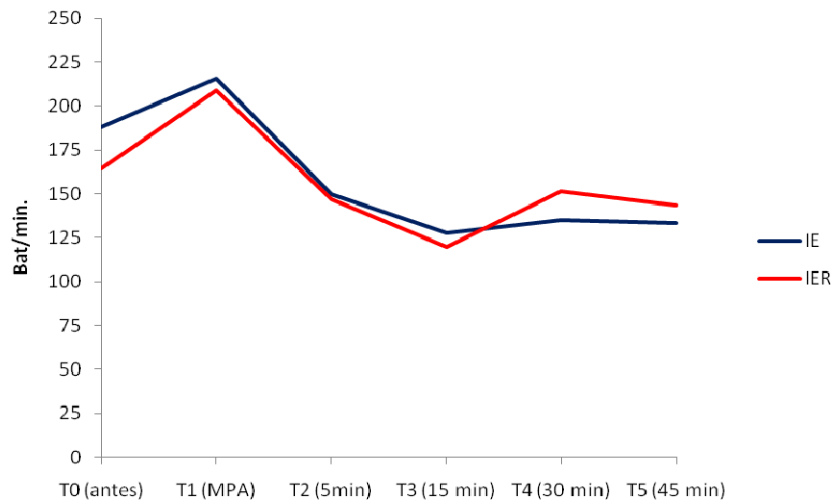


Figura 1: Representação dos valores médios da FC (bat./min.) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.2. Pressão Arterial Sistólica (PAS)

A PAS não apresentou variações entre os grupos. No grupo IE não foram observadas variações na PAS entre os tempos. No grupo IER, houve redução significativa da PAS em T2 e T3.

Tabela 2: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da PAS (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T1 (MPA)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T4 (30 min)	T5 (45 min)
IE	\times	161 Aa	127 Aa	129 Aa	131 Aa	139 Aa	133 Aa
	s	38,2	20,6	38,7	40,9	32,7	47,3
IER	\times	168 Aa	131 Aab	109 Ab	103 Ab	132 Aab	132 Aab
	s	33,3	25,9	30,7	35,1	19,4	22,6

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

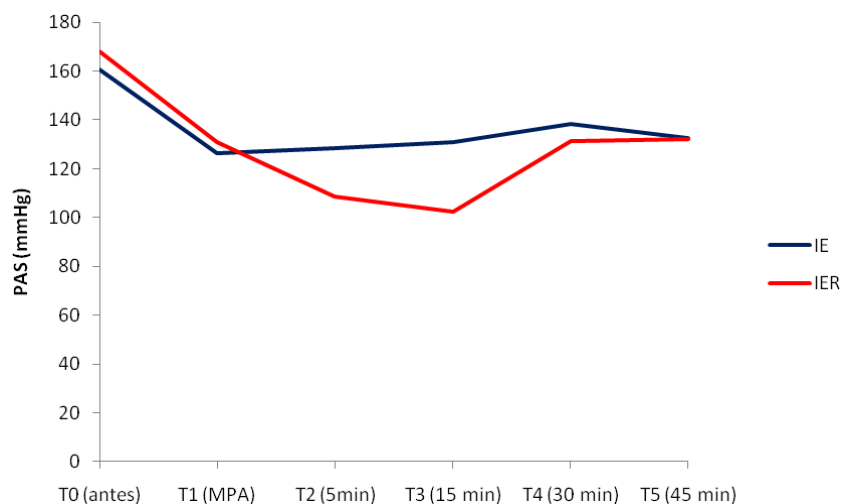


Figura 2: Representação dos valores médios da PAS (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.3. Frequência Respiratória (FR)

Na avaliação da FR, o grupo IER apresentou médias inferiores às do grupo IE em T2, T3, T4 e T5. Na avaliação entre tempos, em ambos os grupos houve redução significativa deste parâmetro em T1 (após a MPA) e a partir de T2 não foram encontradas variações com significado estatístico.

Tabela 3: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da FR (mov./min.) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T1 (MPA)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T4 (30 min)	T5 (45 min)
IE	\times	87 Aa	44 Ab	35 Ab	29 Ab	22 Ab	21 Ab
	s	38,8	8,6	9,0	9,7	10,2	11,0
IER	\times	77 Aa	48 Ab	17 Bc	13 Bc	13 Bc	12 Bc
	s	35,9	21,0	5,7	5,3	5,0	4,5

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

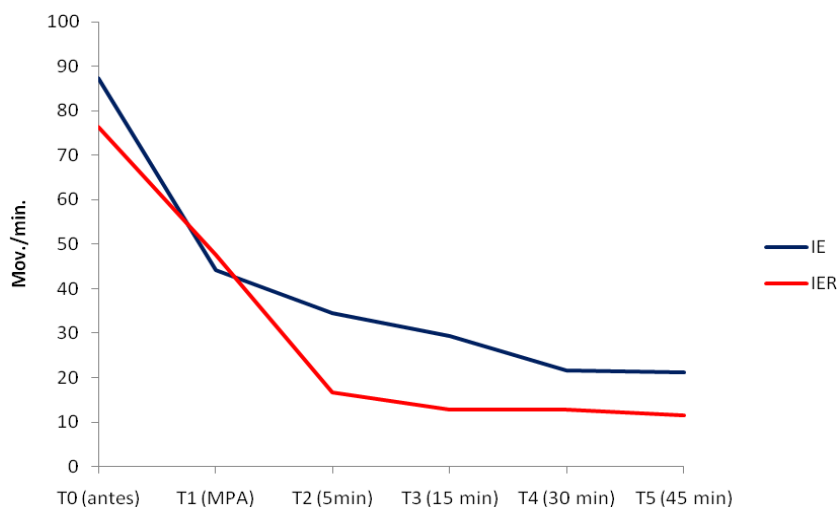


Figura 3: Representação dos valores médios da FR (mov./min.) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.4. Saturação da Oxihemoglobina (SpO₂)

Após a indução anestésica observou-se redução abaixo de 90% na SpO₂ em 7 animais do grupo IE e todos os animais do grupo IER, quando imediatamente foi iniciada a oxigenoterapia. A SpO₂ não variou significativamente entre os grupos. A análise entre os tempos para cada grupo também não revelou variações significativas.

Tabela 4: Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da SpO₂ (%) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T1 (MPA)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T4 (30 min)	T5 (45 min)
IE	\bar{x}	95 Aa	96 Aa	92 Aa	95 Aa	96 Aa	96 Aa
	s	2,8	2,7	3,8	3,1	2,6	3,4
IER	\bar{x}	93 Aa	95 Aa	94 Aa	96 Aa	96 Aa	94 Aa
	s	4,0	2,7	3,2	4,5	4,1	4,6

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

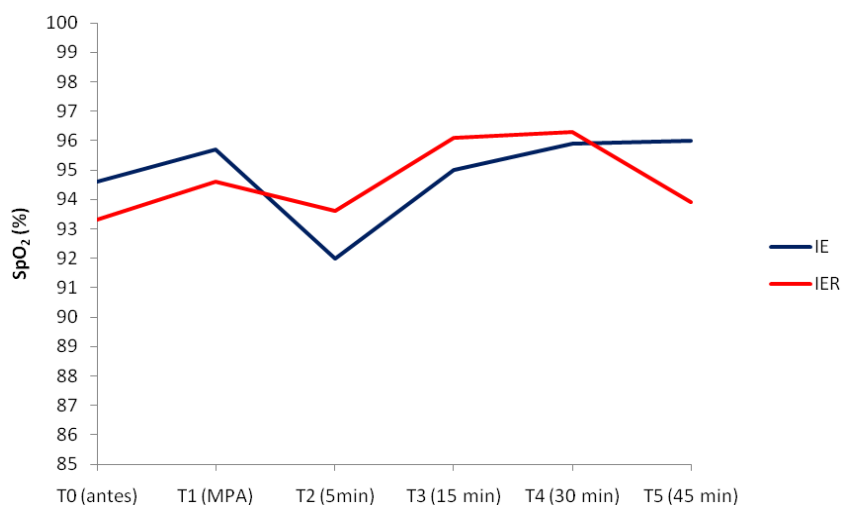


Figura 4: Representação dos valores médios da SpO₂ (%) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.5. Temperatura Corporal (TC)

A TC comportou-se de forma semelhante nos dois grupos experimentais, não havendo diferença significativa entre os mesmos. Na avaliação entre tempos, observa-se decréscimo progressivo da TC após a MPA (T1) nos dois grupos avaliados.

Tabela 5: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da TC ($^{\circ}\text{C}$) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T1 (MPA)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T4 (30 min)	T5 (45 min)
IE	\times	38,3 Aa	37,8 Aa	37,3 Aa	36,0 Ab	34,9 Ac	34,0 Ac
	s	0,7	0,6	0,7	1,1	1,0	1,0
IER	\times	38,5 Aa	37,6 Aab	36,9 Abc	36,0 Ac	34,9 Ad	33,9 Ad
	s	0,5	0,6	0,6	1,1	1,0	0,6

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

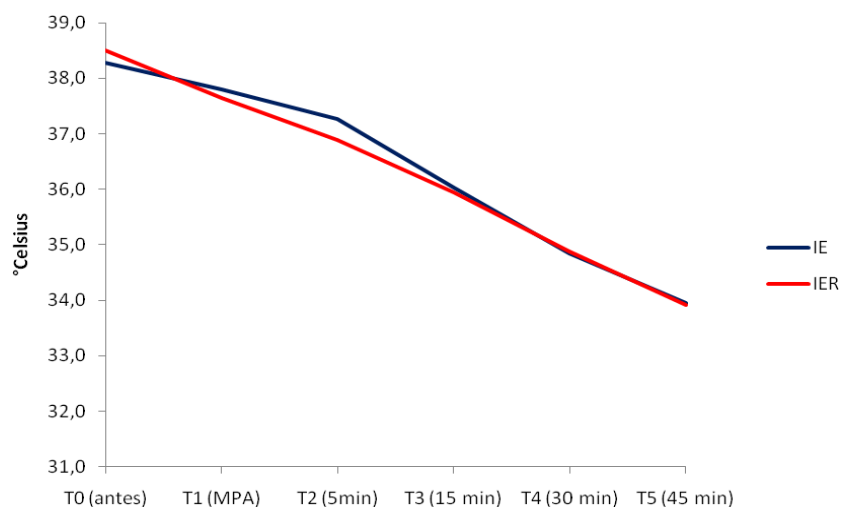


Figura 5: Representação dos valores médios da TC ($^{\circ}\text{C}$) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.6. pH no Sangue Arterial [pH_(a)]

Para o pH_(a), o grupo IER apresentou médias menores que as do grupo IE em T3 e T5. Na análise individual, ambos os grupos apresentaram valores decrescentes durante a manutenção da anestesia.

Tabela 6: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) do pH_(a) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\times	7,325 Aa	7,277 Aab	7,235 Ab
	s	0,06	0,11	0,17
IER	\times	7,356 Aa	7,196 Bb	7,080 Bb
	s	0,07	0,06	0,15

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

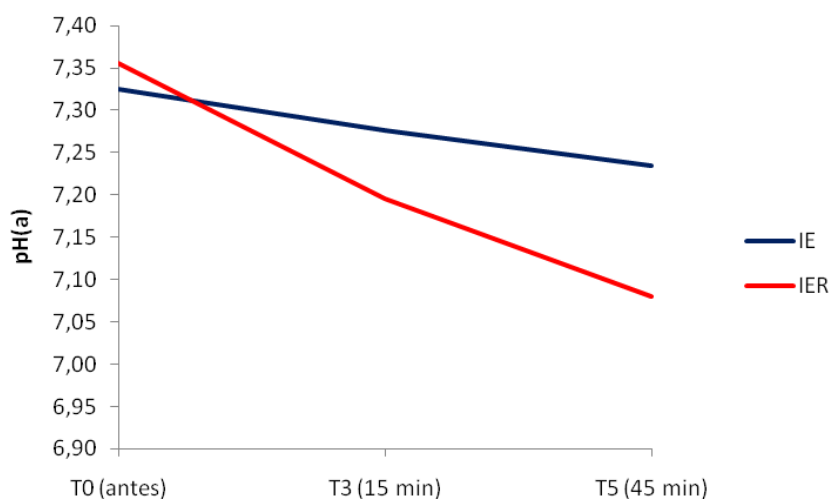


Figura 6: Representação dos valores médios do pH obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.7. Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial [$p\text{CO}_{2(a)}$]

A avaliação da $p\text{CO}_{2(a)}$ revelou diferenças entre grupos, e o grupo IER apresentou médias maiores em T3 e T5. Na comparação entre tempos, no grupo IER observou-se valores crescentes em T3 e T5 e o grupo IE não apresentou variação com significado estatístico.

Tabela 7: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da $p\text{CO}_{2(a)}$ (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\times	30,85 Aa	41,05 Ba	45,97 Ba
	s	7,36	15,45	27,73
IER	\times	30,45 Ab	49,9 Aa	71,32 Aa
	s	4,66	12,09	28,67

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

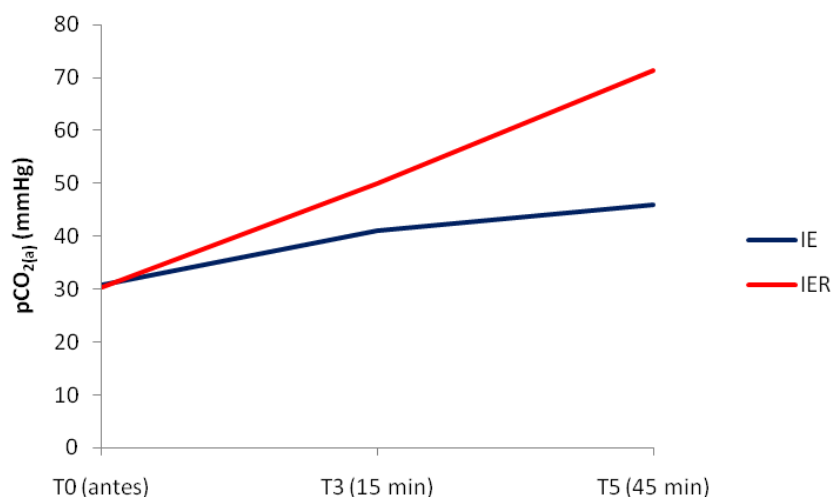


Figura 7: Representação dos valores médios da $p\text{CO}_{2(a)}$ (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.8. Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial [$pO_{2(a)}$]

A $pO_{2(a)}$ se comportou de forma semelhante nos dois grupos experimentais, não havendo diferença entre os mesmos. Na comparação entre tempos, constatou-se um aumento da $pO_{2(a)}$, em ambos os grupos, em T3 e T5.

Tabela 8: Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da $pO_{2(a)}$ (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\bar{x}	85,5 Ab	370,4 Aa	255,6 Aa
	s	9,6	220,8	181,6
IER	\bar{x}	80 Ab	311,3 Aa	225,8 Aa
	s	5,0	217,7	163,8

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

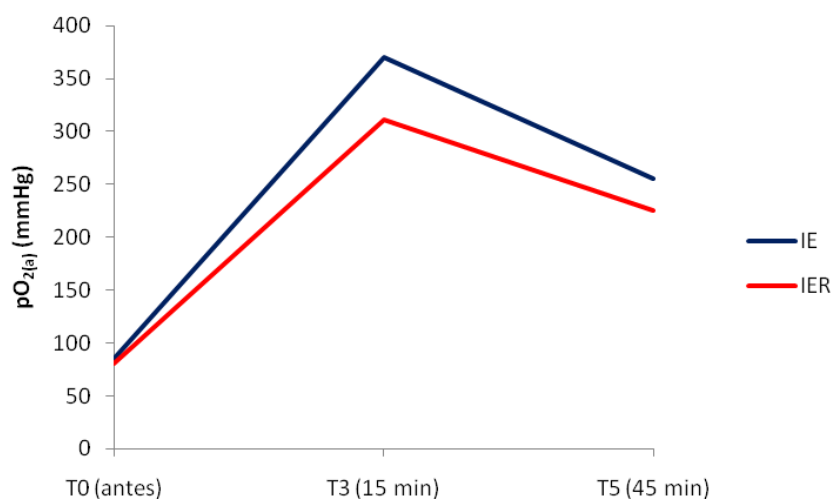


Figura 8: Representação dos valores médios da $pO_{2(a)}$ (mmHg) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.9. Concentração de Bicarbonato Plasmático no Sangue Arterial [cHCO_{3(a)}]

Para essa variável, não foram registradas diferenças entre os grupos. Na análise individual, o grupo IER apresentou aumento significativo da cHCO_{3(a)} em T3 e T5. No grupo IE não foram observadas variações com significado estatístico entre tempos.

Tabela 9: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da cHCO_{3(a)} (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\times	17,69 Aa	18,45 Aa	18,3 Aa
	s	3,54	3,05	3,15
IER	\times	16,89 Ab	18,37 Aab	19,83 Aa
	s	1,33	2,10	2,72

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

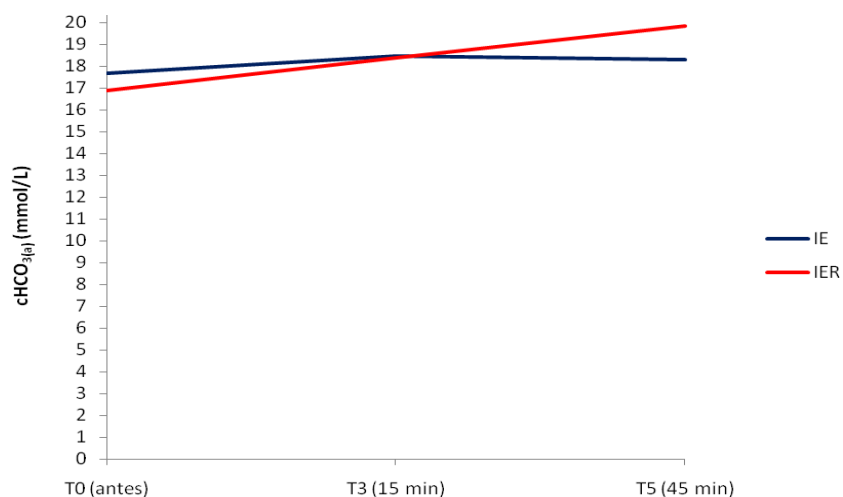


Figura 9: Representação dos valores médios da cHCO_{3(a)} (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.10. Concentração Total de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial [ctCO_{2(a)}]

Para a ctCO_{2(a)} não foram encontradas diferenças entre os grupos. A comparação entre tempos revelou no grupo IER, aumento desta variável em T3 e T5. No grupo IE não foram observadas variações com significado estatístico na comparação entre os tempos.

Tabela 10: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) da ctCO_{2(a)} (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\times	19 Aa	20 Aa	20 Aa
	s	3,92	3,14	3,65
IER	\times	18 Aa	20 Aab	22 Ab
	s	1,37	2,11	3,33

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

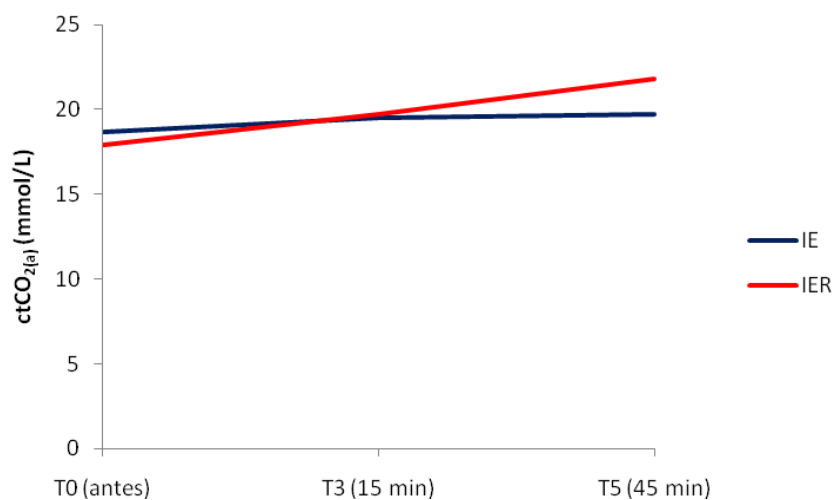


Figura 10: Representação dos valores médios da ctCO_{2(a)} (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.11. Concentração de Base no Sangue Arterial [cBase_(a)]

Na avaliação da cBase_(a), o grupo IER apresentou médias inferiores às do grupo IE em T3. Não foram encontradas variações significativas entre tempos no dois grupos experimentais.

Tabela 11: Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da cBase_(a) (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\bar{x}	-8,3 Aa	-8,3 Aa	-9,2 Aa
	s	2,95	3,71	3,39
IER	\bar{x}	-8,7 Aa	-10 Aa	-10,2 Aa
	s	2,16	1,94	2,90

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

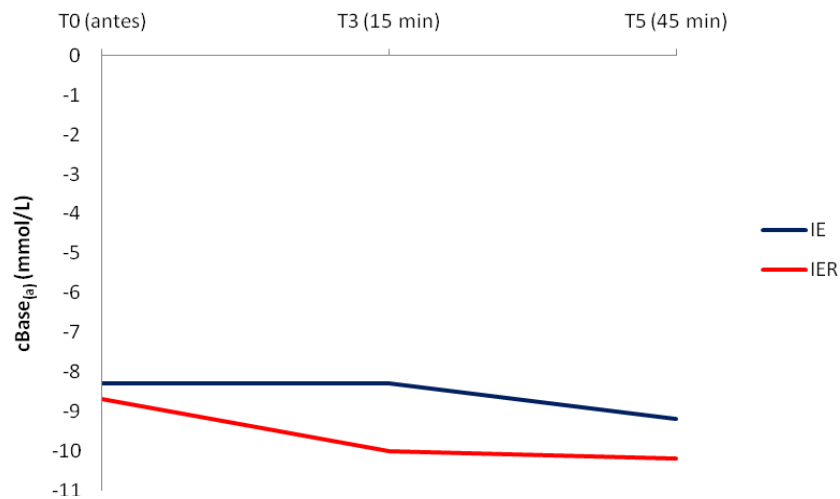


Figura 11: Representação dos valores médios da cBase_(a) (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.12. Sódio (Na)

Para o sódio, não foram registradas diferenças significativas entre os grupos, tampouco na comparação entre tempos dentro de cada grupo.

Tabela 12: Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) do Na (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\bar{x}	147,8 Aa	149,3 Aa	147,7 Aa
	s	3,68	1,95	8,67
IER	\bar{x}	148,7 Aa	149,3 Aa	150,5 Aa
	s	5,14	3,53	3,03

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

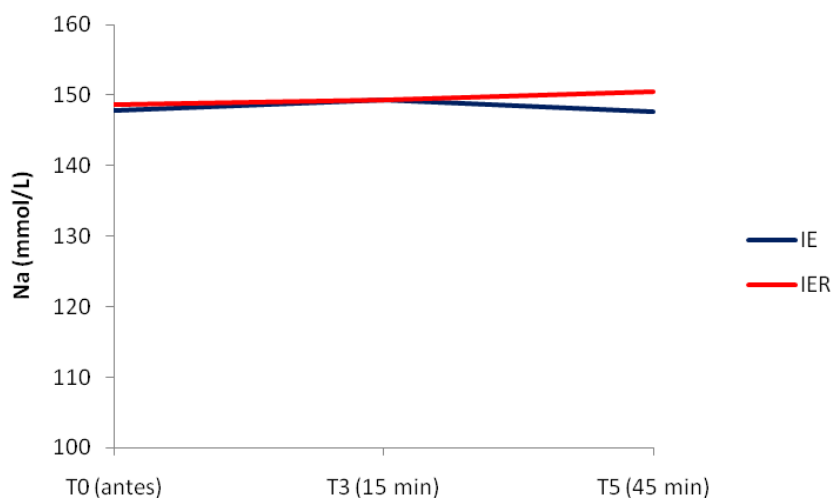


Figura 12: Representação dos valores médios do Na (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.13. Potássio (K)

A análise do K não demonstrou variações entre os grupos experimentais. A avaliação individual dos grupos revelou redução significativa desta variável em T3 e T5 em ambos os grupos.

Tabela 13: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) do K (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\times	3,29 Aa	2,85 Aab	2,75 Ab
	s	0,31	0,33	0,65
IER	\times	3,52 Aa	2,76 Ab	2,89 Ab
	s	0,66	0,41	0,36

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

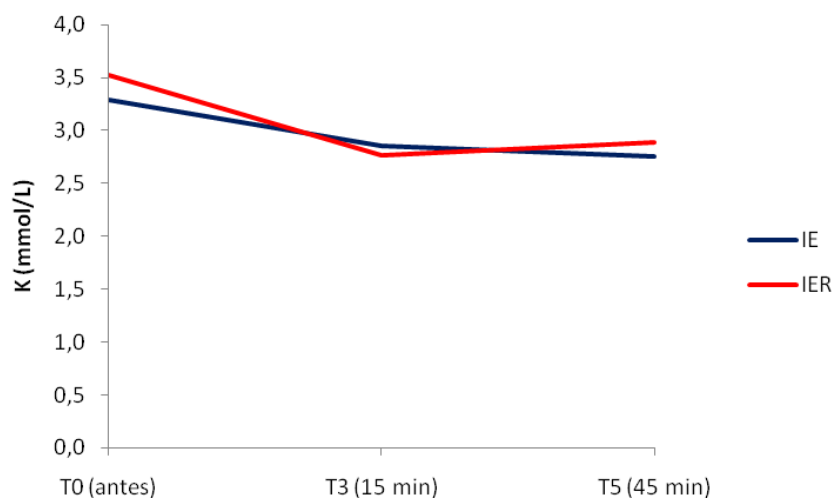


Figura 13: Representação dos valores médios do K (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.14. Cloreto (Cl)

Para essa variável, não foram registradas diferenças significativas entre os grupos, tampouco na comparação entre tempos dentro de cada grupo.

Tabela 14: Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) do Cl (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\bar{x}	109,28 Aa	107,86 Aa	107,66 Aa
	s	8,22	8,13	10,01
IER	\bar{x}	110,55 Aa	115,35 Aa	112,90 Aa
	s	11,25	8,27	6,16

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

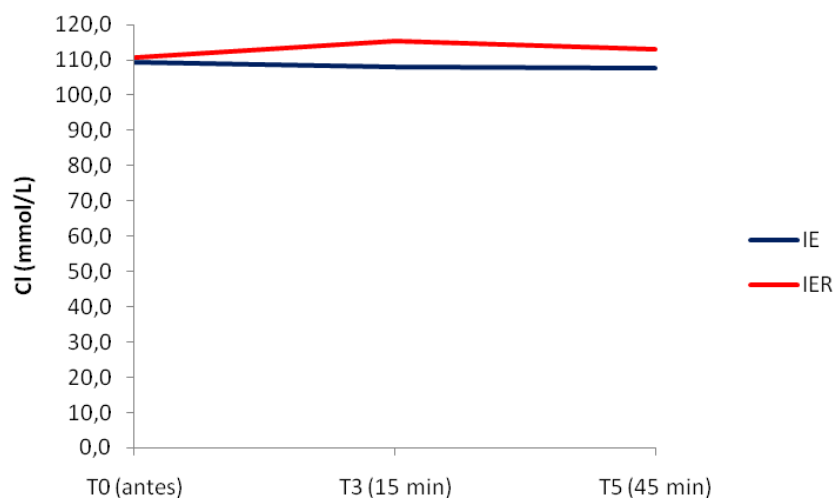


Figura 14: Representação dos valores médios do Cl (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.15. Cálcio Ionizado (iCa)

O iCa se comportou de forma semelhante nos dois grupos experimentais, não havendo diferença entre os grupos. Na avaliação dentro de cada grupo também não foram encontradas variações significativas.

Tabela 15: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) do iCa (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\times	1,017 Aa	1,011 Aa	1,162 Aa
	s	0,19	0,15	0,49
IER	\times	0,92 Aa	0,93 Aa	0,986 Aa
	s	0,23	0,19	0,16

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

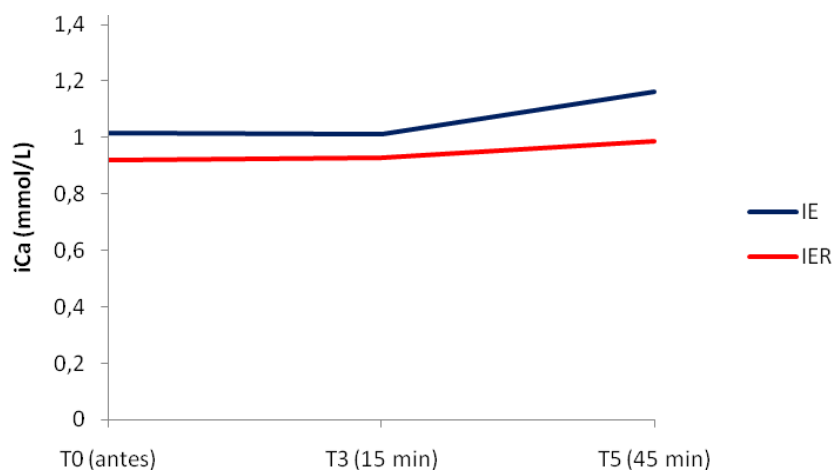


Figura 15: Representação dos valores médios do iCa (mmol/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.16. Ânion GAP (AG)

Para o AG, não foram reveladas diferenças entre os grupos experimentais. Na comparação entre os tempos, as variações observadas não obtiveram significado estatístico.

Tabela 16: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) do AG (mEq/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T3 (15 min)	T5 (45 min)
IE	\times	24,1 Aa	25,8 Aa	25,2 Aa
	s	7,7	8,2	8,3
IER	\times	24,8 Aa	18,3 Aa	20,7 Aa
	s	12,8	8,8	9,0

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

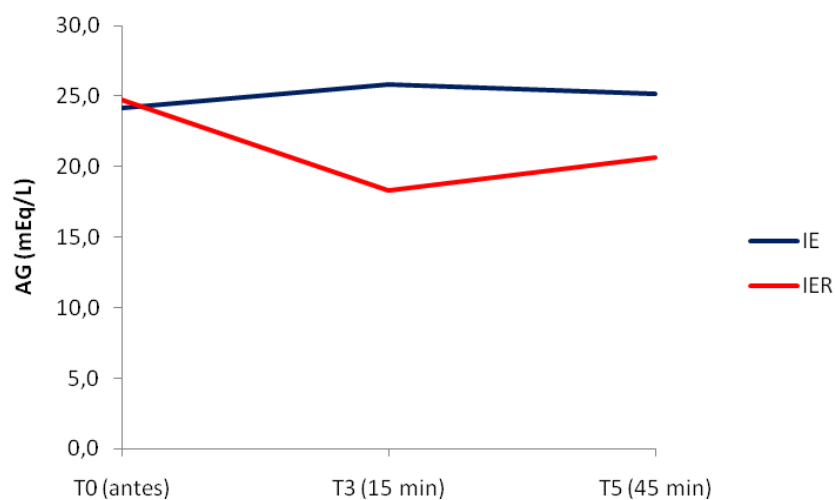


Figura 16: Representação dos valores médios do AG (mEq/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.17. Glicose

Para a glicose, não houve diferença significativa na comparação entre os tempos, nos dois grupos experimentais. A avaliação entre os grupos revelou diferenças com significado estatístico em T3, onde o grupo SG-IE apresentou médias mais baixas, e em T6, onde o grupo SG-IER apresentou médias mais baixas.

Tabela 17: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Glicose (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\times	101 Aa	124.4 Aa	113.2 Ba	134.6 Aa	157.75 Aa
	s	31.02	23.80	24.09	38.09	8.69
SG-IER	\times	120.4 Aa	154.0 Aa	146.4 Aa	154.2 Aa	121.0 Ba
	s	31.63	49.75	38.82	74.84	14.95

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

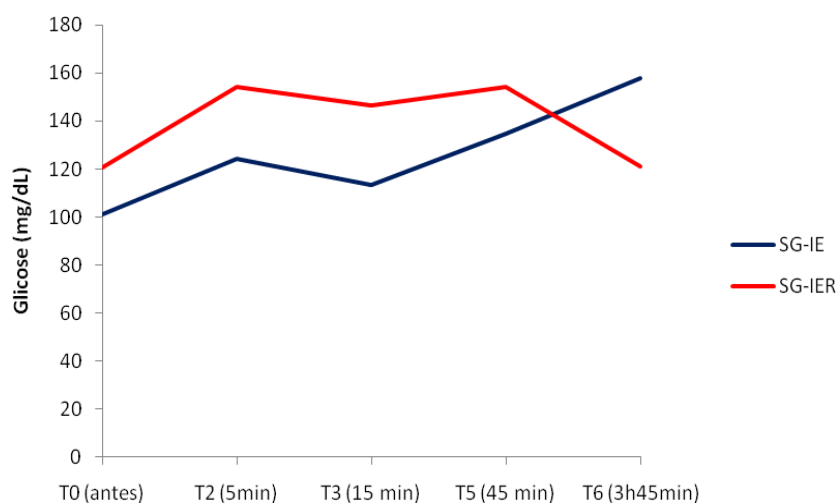


Figura 17: Representação dos valores médios da Glicose (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.18. Reflexos palpebral, corneal e laringotraqueal

O grupo IE apresentou maior número de animais com presença do reflexo palpebral que o grupo IER em T2, T3 e T4. Para o reflexo corneal essa diferença obteve significado estatístico em T4.

O reflexo laringotraqueal apresentou-se presente em todos os animais em T0, T1 e T2 e a partir de T3, esteve ausente em todos os animais até o momento da extubação.

Tabela 18: Valores médios (\times) dos escores atribuídos ao reflexo palpebral de gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T1 (MPA)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T4 (30 min)
IE	\times	2 A	2 A	1,5 A	0,5 A	0,1 A
IER	\times	2 A	2 A	1,2 B	0,2 B	0 B

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo o teste não paramétrico de Wilcoxon ($p < 0,05$).

Tabela 19: Valores médios (\times) dos escores atribuídos ao reflexo corneal de gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

		T0 (antes)	T1 (MPA)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T4 (30 min)
IE	\times	2 A	2 A	1,5 A	1 A	0,5 A
IER	\times	2 A	2 A	1,5 A	0,9 A	0,3 B

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo o teste não paramétrico de Wilcoxon ($p < 0,05$).

4.19. Eletrocardiograma

Todos os animais apresentaram ritmo sinusal, não sendo observadas alterações no eletrocardiograma dos mesmos.

4.20. Resposta autonômica ao estímulo nociceptivo

No grupo IE a avaliação da resposta autonômica ao estímulo nociceptivo foi considerada presente em 4 animais na primeira etapa de avaliação, portanto não foram realizadas as cirurgias de ovariosalpingohisterectomia nesses animais; 4 animais apresentaram resposta negativa na primeira etapa de avaliação e durante o procedimento cirúrgico apresentaram resposta positiva no momento de tração dos ligamentos suspensórios dos ovários. Outros 2 animais apresentaram resposta negativa ao estímulo nociceptivo em todos os tempos de avaliação.

No grupo IER a avaliação à resposta aos estímulos nociceptivos foi considerada negativa na primeira etapa de avaliação e todos os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico. Na segunda etapa de avaliação, 2 animais apresentaram resposta positiva durante a tração dos ligamentos suspensórios dos ovários.

4.21. Período de recuperação anestésica (PRA)

A recuperação anestésica foi considerada longa nos dois grupos estudados. O tempo médio para a extubação e a movimentação voluntária foi de 64 e 177 minutos para o grupo IE e de 44 e 121 minutos para o grupo IER, respectivamente. A média para o período de recuperação anestésica foi de 323 minutos no grupo IE e de 275 no grupo IER. Não foi encontrada diferença significativa na comparação entre os grupos em nenhum dos parâmetros descritos acima.

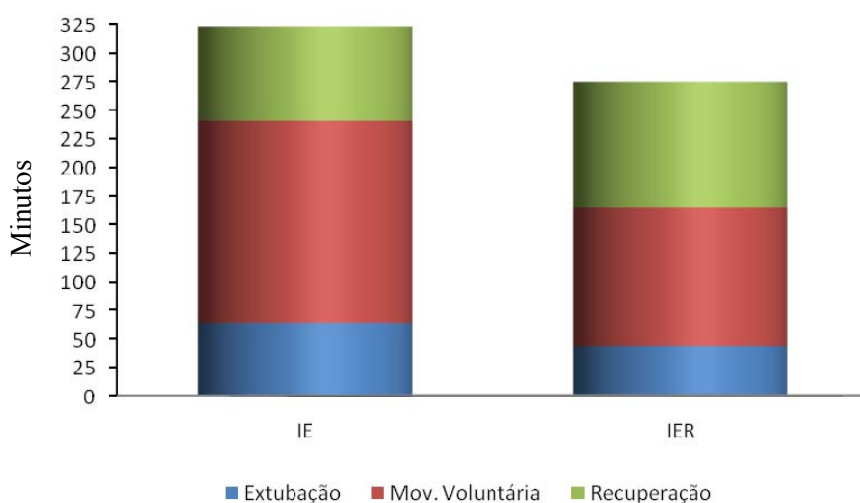


Figura 18: Representação dos valores médios do PRA (min.) obtido em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (IE) e etomidato associado ao remifentanil (IER).

4.22. Efeitos adversos.

Durante o período de recuperação anestésica foram observados vômitos em 5 animais do grupo IE e em 7 animais do grupo IER. Neste período, também foram observadas mioclonias intensas e urina de coloração marrom escura.

4.23. Avaliação visual das amostras de sangue

Após a centrifugação, foi possível constatar a presença da coloração avermelhada no plasma e soro das amostras referentes aos tempos T2 (5 min), T3 (15 min), T5 (45 min) e T6 (3h 45 min). Nas amostras coletadas em T0 (antes), soro e plasma apresentavam-se com coloração normal (Imagem 1).

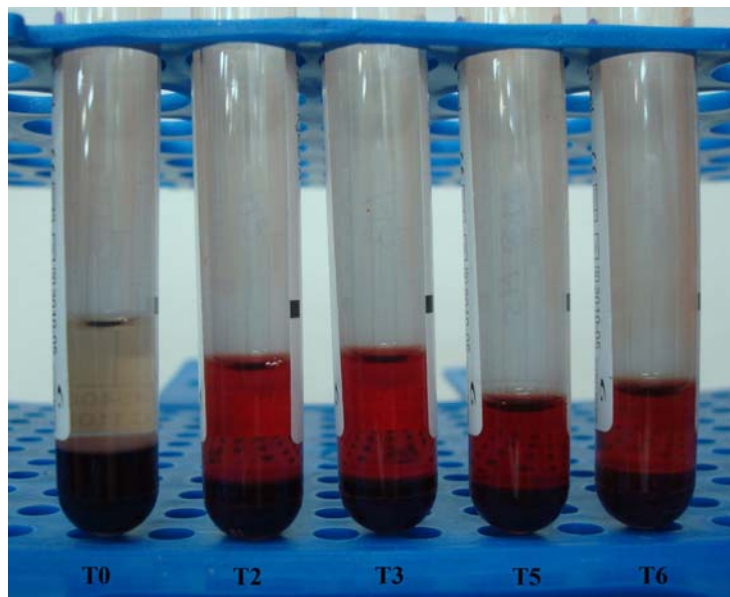


Imagem 1: Amostras de sangue colhidas em gatos submetidos a anestesia por infusão contínua de etomidato nos tempos T0 (antes), T2 (5 min), T3 (15 min), T5 (45 min) e T6 (3h 45 min).

4.24. Contagem Total de Hemácias (He)

Para a contagem total de hemácias, a comparação entre grupos não revelou diferenças significativas. A comparação dentro de cada grupo mostrou que as médias de He antes do procedimento anestésico (T0) foram maiores que em T2, T3, T5 e T6.

Tabela 20: Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) de He ($\cdot 10^6/\text{mm}^3$) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\bar{x}	8.90 Aa	6.47 Ab	5.45 Ab	4.99 Ab	7.02 Aab
	s	1.43	1.58	0.88	0.93	1.14
SG-IER	\bar{x}	8.91 Aa	5.57 Ab	4.98 Ab	5.31 Ab	5.32 Ab
	s	1.16	0.97	0.94	1.53	0.80

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

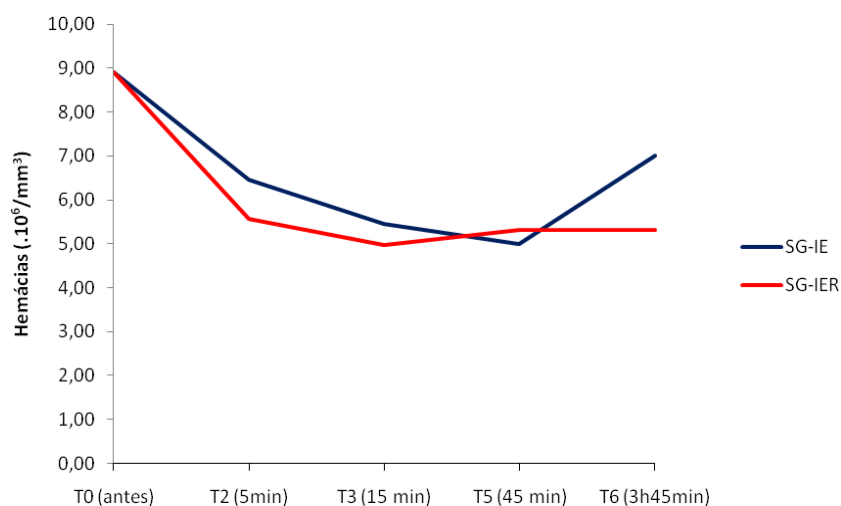


Figura 19: Representação dos valores médios da He ($\cdot 10^6/\text{mm}^3$) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

4.25. Hemoglobina (Hb)

A hemoglobina, não apresentou diferenças entre os grupos. Na análise dentro de cada grupo, as médias encontradas em T0 foram maiores do que as observadas nos demais tempos. Não foi encontrada variação entre tempos durante a manutenção da anestesia nos dois grupos experimentais.

Tabela 21: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Hb (g/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\times	11.74 Aa	8.96 Ab	7.68 Ab	7.14 Ab	9.25 Ab
	s	1.13	1.49	0.74	1.19	0.53
SG-IER	\times	12.00 Aa	8.00 Ab	7.34 Ab	7.36 Ab	7.62 Ab
	s	0.73	0.91	1.26	1.23	1.13

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

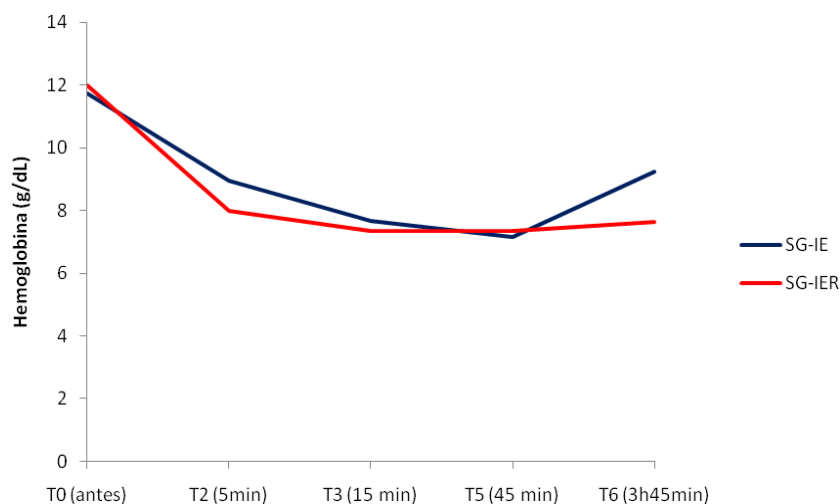


Figura 20: Representação dos valores médios da Hb (g/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

4.26. Hematócrito (Ht)

Não foram encontradas diferenças na análise do hematócrito entre os grupos. A comparação entre tempos demonstrou diferenças significativas, uma vez que em T0 (antes) as médias de Ht foram maiores do que as obtidas durante a manutenção da anestesia.

Tabela 22: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de hematócrito (%) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\times	41.9 Aa	29.04 Ab	24.38 Ab	22.42 Ab	31.1 Ab
	s	6.14	6.64	3.59	3.92	4.34
SG-IER	\times	38.78 Aa	24.16 Ab	21.72 Ab	22.78 Ab	22.84 Ab
	s	4.1	3.2	4.5	6.1	3.5

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

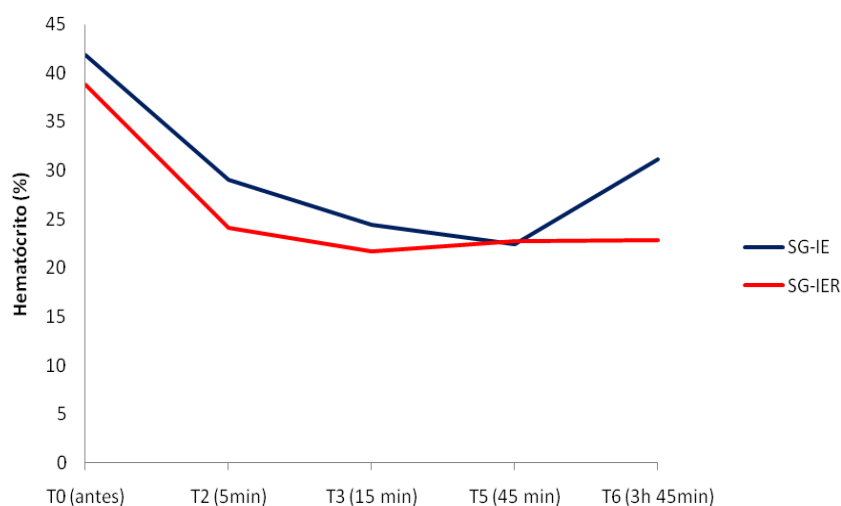


Figura 21: Representação dos valores médios da Ht (%) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

4.27. Hemoglobina livre (Hb livre)

Para a Hb livre, houve semelhança entre os grupos e em todos os tempos após o início da anestesia geral (T2, T3, T5 e T6), as médias foram significativamente maiores que os valores iniciais (T0).

Tabela 23: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Hb livre (g/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\times	0.03 Ab	0.34 Aa	0.33 Aa	0.34 Aa	0.26 Aa
	s	0.01	0.07	0.07	0.07	0.14
SG-IER	\times	0.03 Ab	0.36 Aa	0.32 Aa	0.34 Aa	0.31 Aa
	s	0.01	0.02	0.06	0.07	0.07

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

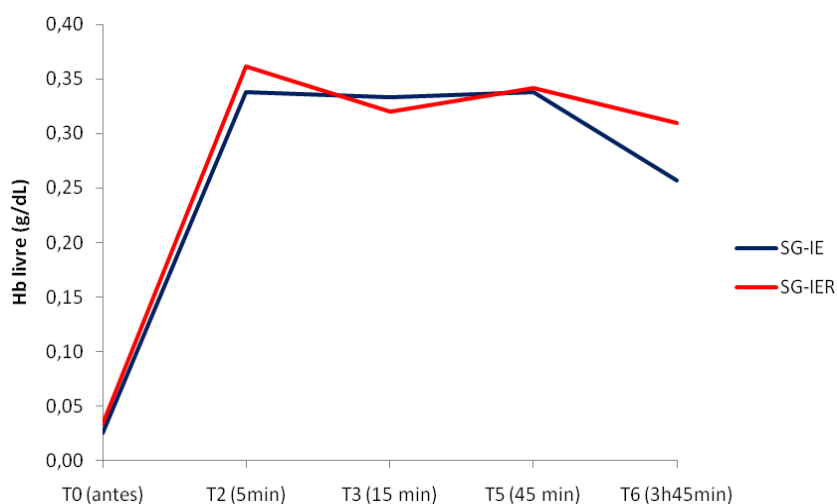


Figura 22: Representação dos valores médios da Hb livre (g/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

4.28. Haptoglobina

A mensuração da haptoglobina, não revelou diferenças com significado estatístico na comparação entre grupos. Na análise de cada grupo, os valores médios em T2, T3, T5 e T6 foram inferiores aos valores obtidos em T0, em ambos os grupos.

Tabela 24: Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) de haptoglobina (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\bar{x}	67.54 Aa	24.58 Ab	23.28 Ab	22.34 Ab	28.87 Ab
	s	38.2	23.7	22.5	21.4	26.0
SG-IER	\bar{x}	81.38 Aa	33.76 Ab	30.84 Ab	21.48 Ab	26.68 Ab
	s	26.5	26.7	23.5	19.5	18.0

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

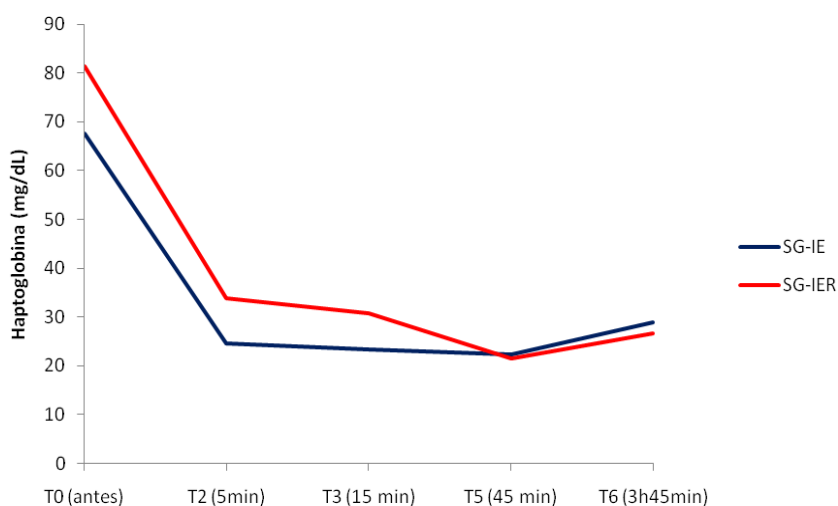


Figura 23: Representação dos valores médios da Haptoglobina (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

4.29. Bilirrubina total

A bilirrubina total não apresentou diferenças entre os grupos. Na comparação entre os tempos houve diferenças significativas, uma vez que as médias encontradas em T0 foram menores que as obtidas em T2, T3, T5 e T6.

Tabela 25: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Bilirrubina total (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\times	0.28 Ab	1.26 Aab	1.28 Aab	1.5 Aa	1.025 Aab
	S	0.04	0.48	0.56	0.89	0.55
SG-IER	\times	0.3 Ab	1.04 Aab	1.12 Aab	1.52 Aa	1,0 Aab
	S	0.07	0.38	0.38	0.97	0.55

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

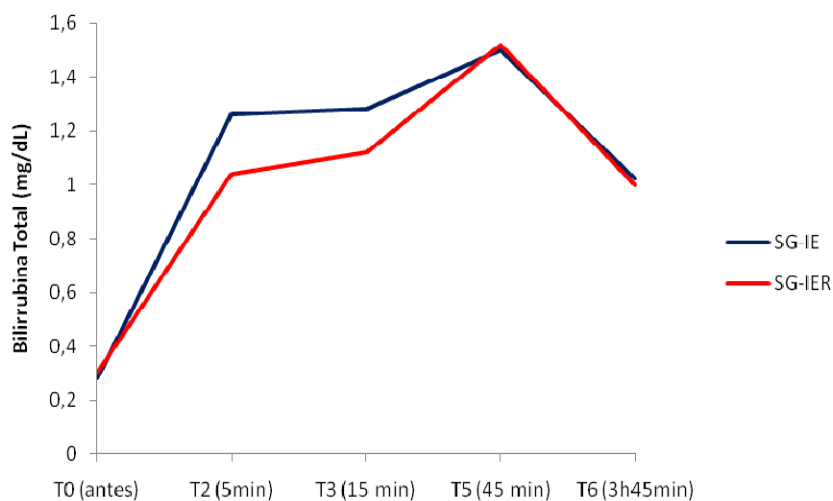


Figura 24: Representação dos valores médios da Bilirrubina total (mg/dl) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

4.30. Bilirrubina direta

A avaliação da bilirrubina direta não apresentou diferenças entre os grupos. A comparação entre os tempos houve aumento dos valores médios dessa variável após o início da anestesia (T2).

Tabela 26: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Bilirrubina direta (mg/dL) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\times	0.1 Ab	0.86 Aa	0.86 Aa	0.94 Aa	0.7 Aa
	S	0.00	0.38	0.43	0.74	0.41
SG-IER	\times	0.1 Ab	0.7 Aa	0.68 Aa	0.76 Aa	0.48 Aab
	S	0.00	0.29	0.18	0.31	0.15

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

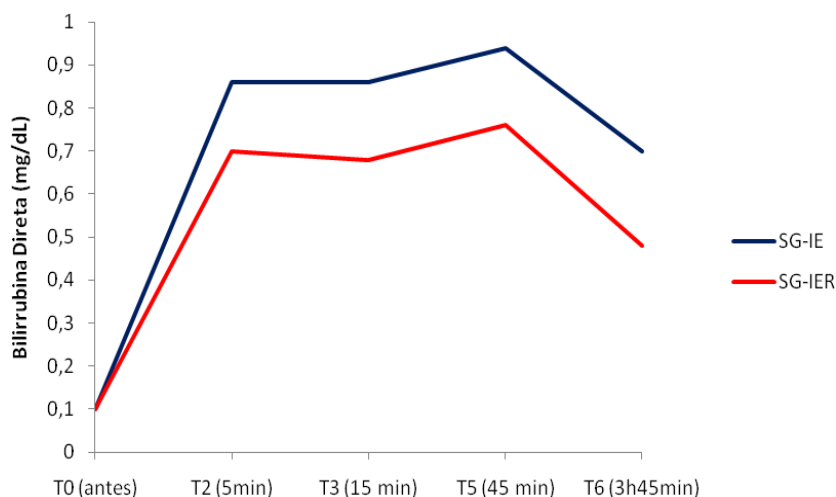


Figura 25: Representação dos valores médios da Bilirrubina direta (mg/dl) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

4.31. Bilirrubina Indireta

A análise da bilirrubina indireta revelou diferenças com significado estatístico na comparação entre tempos nos dois grupos experimentais. Houve aumento dos valores médios da bilirrubina indireta após o início da anestesia geral (T2) em todos os tempos avaliados. Para essa variável, não houve diferença entre os grupos.

Tabela 27: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de Bilirrubina indireta (mg/dl) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\times	0.18 Ab	0.4 Aab	0.42 Aab	0.46 Aa	0.325 Aab
	s	0.04	0.10	0.13	0.23	0.15
SG-IER	\times	0.16 Ab	0.36 Aa	0.36 Aa	0.34 Aa	0.3 Aab
	s	0.05	0.11	0.11	0.09	0.07

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

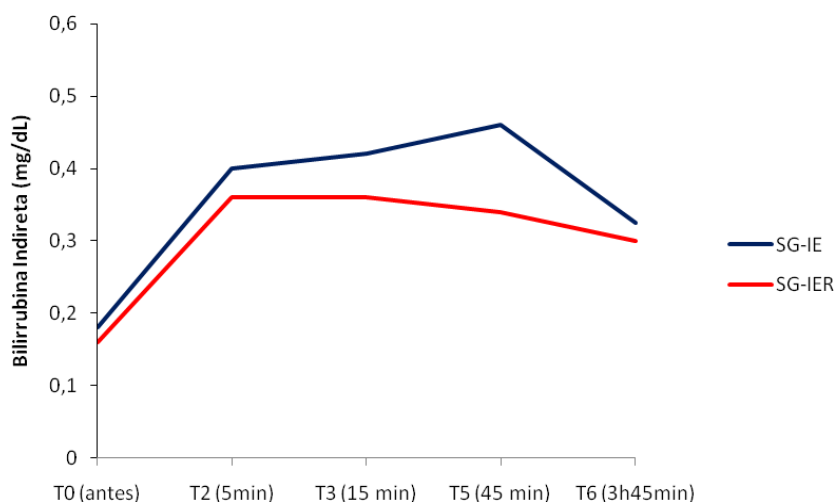


Figura 26: Representação dos valores médios da Bilirrubina indireta (mg/dl) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

4.32. Gama Glutamil Transferase (GGT)

Para a GGT, as médias foram semelhantes na comparação entre tempos dentro de cada grupo e na comparação entre os grupos.

Tabela 28: Valores médios (\times) e desvios padrão (s) de GGT (UI/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

		T0 (antes)	T2 (5 min)	T3 (15 min)	T5 (45 min)	T6 (3h 45min)
SG-IE	\times	1.4 Aa	0 Aa	0.2 Aa	0 Aa	0.5 Aa
	s	1.7	0.0	0.4	0.0	1.0
SG-IER	\times	1.2 Aa	0.4 Aa	0 Aa	0.2 Aa	0.2 Aa
	s	1.30	0.89	0.00	0.45	0.45

Médias seguidas de letras iguais maiúsculas na coluna não diferem entre si, segundo a ANOVA ($p < 0,05$). Médias seguidas de letras iguais minúsculas nas linhas, não diferem entre si, segundo o teste de Tukey ($p < 0,05$).

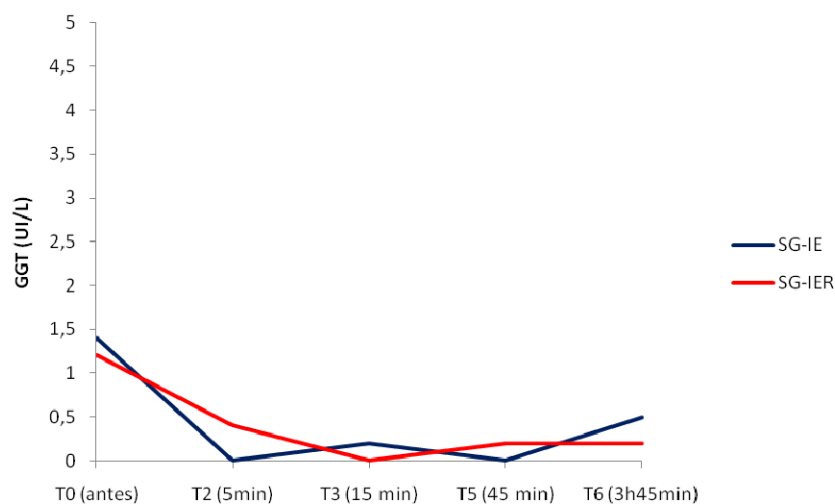


Figura 27: Representação dos valores médios da GGT (UI/L) obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE) e etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

4.33. Fragilidade osmótica eritrocitária (FOE).

A fragilidade osmótica eritrocitária, não apresentou diferenças entre os tempos e entre os grupos, para cada diluição.

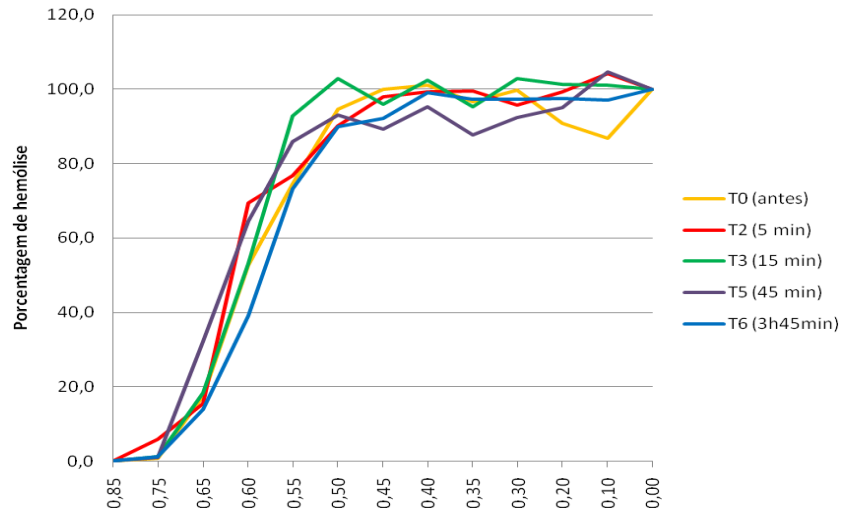


Figura 28: Representação dos valores médios da porcentagem de hemólise em diluições decrescentes de solução salina, obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato (SG-IE).

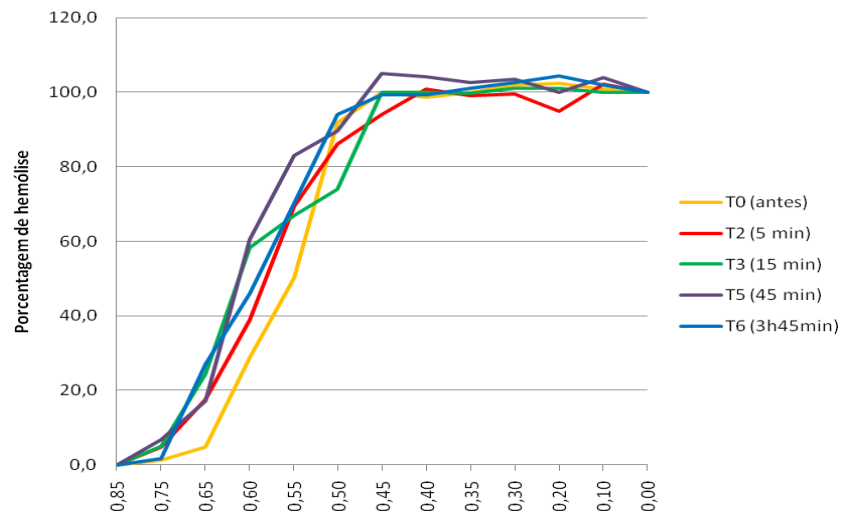


Figura 29: Representação dos valores médios da porcentagem de hemólise em diluições decrescentes de solução salina, obtidos em gatos submetidos à anestesia por infusão contínua de etomidato associado ao remifentanil (SG-IER).

5. DISCUSSÃO

Com este estudo, buscou-se avaliar a anestesia promovida pelo etomidato associado ou não ao remifentanil, através da técnica de infusão contínua, muito utilizada atualmente por se tratar de uma técnica segura e de fácil execução (ROBERTSON et al., 1992).

Após os estudos iniciais realizados com o intuito de estabelecer a velocidade de infusão contínua do etomidato, observou-se que as doses de 0,1; 0,2 e 0,3 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ não estabeleceram um plano anestésico adequado e não foram suficientes para inibir a resposta autonômica ao estímulo nociceptivo, nem a movimentação voluntária. No grupo IE, a velocidade de 0,4 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ foi considerada a menor velocidade de infusão do etomidato capaz de inibir a resposta ao estímulo nociceptivo e a atividade muscular voluntária.

Para o grupo IER, as velocidades de infusão de 0,3 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para o etomidato e de 0,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ para o remifentanil, foram as menores velocidades capazes de suprimir a movimentação muscular voluntária e a resposta ao estímulo nociceptivo inicial. A associação do remifentanil ao etomidato permitiu a redução da velocidade de infusão do etomidato em 25%. O efeito sinérgico entre o etomidato e o remifentanil foi descrito por outros autores, que também observaram redução na dose necessária do etomidato para indução anestésica em humanos (WILHELM et al., 2002).

Neste trabalho, houve redução gradativa da temperatura corporal durante os tempos avaliados (Tabela 5 e Figura 5). A hipotermia durante a anestesia geral pode estar associada com a redução da atividade muscular, do metabolismo e dos mecanismos hipotalâmicos de manutenção da temperatura (HASKINS, 2007). Em um estudo sobre a infusão contínua de etomidato em cães, PAULA (2006) cita a redução progressiva da TC, onde sugere que este fármaco promova um comprometimento na geração de energia, mas esse mecanismo, segundo o autor, não está bem elucidado.

A TC comportou-se de forma semelhante nos dois grupos experimentais, não havendo diferenças entre os mesmos. Segundo MOENIRALAM et al. (1998), os opióides possuem ação termolítica mediada centralmente pelos receptores μ , porém, neste estudo, não foi observada potencialização desse efeito pelo remifentanil, quando em associação ao etomidato por infusão contínua.

Quanto à FC, observou-se nos dois grupos experimentais, aumento desta variável após a MPA com acepromazina (Tabela 1 e Figura 1). Esse achado é frequentemente associado aos fenotiazínicos e pode ser explicado como efeito compensatório do sistema cardiovascular, em resposta a hipotensão causada pela vasodilatação periférica promovida pela ação nos receptores α 1-adrenérgicos (HALL & CLARKE, 1991; BOOTH & McDONALD, 1992; MUIR III et al., 2001).

A estabilidade dos parâmetros cardiovasculares promovida pelo etomidato é relatada por vários autores (HUGHES & MACKENZIE, 1978; EBERT et al., 1992). No presente experimento, a FC permaneceu em todos os tempos dentro dos limites fisiológicos, não ocorrendo variação após o início da infusão do etomidato nos dois grupos experimentais. Estes achados estão de acordo com os relatos de PAULA (2006), que em cães, observou estabilidade da frequência cardíaca durante a infusão de etomidato.

Ainda neste contexto, as comparações entre grupos para os valores da FC não demonstraram diferença significativa, confirmando os achados de GLASS et al., (1999) que não observaram grandes variações deste parâmetro relacionado ao uso do remifentanil, o que permite dizer que o remifentanil não interferiu ou pouco interferiu sobre o cronotropismo cardíaco.

Em estudos realizados em cães, a estabilidade da PAS é descrita por BRÜSSEL et al. (1989), na anestesia com etomidato em dose única e também por PAULA (2006), na anestesia por infusão contínua com etomidato. No presente trabalho, a pressão arterial sistólica não apresentou variações no grupo IE, e no grupo IER observou-se redução deste parâmetro em T2 (5min) e T3 (15 min), mas os valores se mantiveram dentro da normalidade para a espécie felina (Tabela 2 e Figura 2).

Na comparação entre grupos, também não houve diferença nas médias da PAS, demonstrando pouca influência do remifentanil sobre essa variável, diferente do descrito por GAUMANN (1988), que relata que os opióides com afinidade por receptores do tipo μ , possuem a característica de produzir efeitos estimulantes simpáticos centrais, proporcionando acréscimo na pressão arterial.

Na avaliação da frequência respiratória, observou-se nos dois grupos experimentais, redução após o início da anestesia (T2) (Tabela 3 e Figura 3). A anestesia com etomidato é caracterizada por hipoventilação e apnéia (MUIR III & MASON, 1989), mas estas ocorrências estão relacionadas à velocidade de

administração, sendo menor em infusões mais lentas (PABLO & BAILEY, 1999). KO et al. (1994) relataram redução importante da frequência respiratória em cães submetidos a anestesia por infusão contínua de etomidato. Vale ressaltar, no entanto, que existem poucos estudos com etomidato por infusão contínua onde os pacientes estão com respiração espontânea.

A depressão respiratória é a reação adversa mais comum relacionada ao uso dos opióides (PATTINSON, 2008), e o remifentanil é um opióide μ -agonista seletivo que possui as mesmas características farmacodinâmicas deste grupo (BURKLE et al., 1996). O efeito depressor do remifentanil sobre a função respiratória ficou evidente neste trabalho. O grupo IER apresentou médias mais baixas da FR quando comparado ao grupo IE, imediatamente após a indução anestésica, e esses valores permaneceram abaixo dos limites normais para a espécie. Esses achados corroboram os relatos de AUTHIER et al. (2008) e de MITSIS et al. (2009) que observaram redução do volume-minuto e acentuada depressão respiratória após infusão contínua de remifentanil em cães e em humanos, respectivamente.

A SpO_2 reflete a porcentagem de hemoglobina saturada por oxigênio, determinando o grau de oxigenação dos tecidos (NUNES, 2002) e permite estimar a oxigenação arterial (JONES, 1996). Segundo HASKINS (2007), a SpO_2 de 90% equivale a pressão parcial de oxigênio no sangue de 60 mmHg, que é considerado hipóxia. Neste estudo, após a indução anestésica observou-se redução abaixo de 90% na SpO_2 em 7 animais do grupo IE e todos os animais do grupo IER, quando imediatamente foi iniciada a oxigenoterapia (Tabela 4 e Figura 4). Neste contexto, ficou evidenciada a depressão respiratória promovida pelo etomidato no grupo IE e potencializada pelo remifentanil no grupo IER.

A $pCO_{2(a)}$ demonstra a pressão de dióxido de carbono no sangue arterial e seus valores fisiológicos estão entre 26,5 a 41 mmHg (HASKINS, 2007; MIDDLETON et al., 1981). Valores acima de 41 indicam acidose respiratória, enquanto valores abaixo de 26,5 são indicativos de alcalose respiratória (HASKINS, 2007). Neste trabalho, houve aumento da $pCO_{2(a)}$ em ambos os grupos (Tabela 7 e Figura 7). Entretanto, no grupo IER os valores da $pCO_{2(a)}$ foram mais altos, e durante a manutenção da anestesia (T3-5 min e T5-45 min) foi identificada acidose respiratória. No grupo IE a acidose respiratória é identificada apenas em T5 (45 min).

Os pulmões são responsáveis pela eliminação do dióxido de carbono e desta forma a ventilação alveolar e a remoção do CO₂ possuem grande influência sobre o balanço ácido-base. A hipoventilação resulta em aumento da pCO_{2(a)}, podendo desencadear acidose respiratória (JOHNSON & MORAIS, 2007), o que justifica os resultados obtidos neste estudo.

Diante dos resultados a respeito da função respiratória torna-se prudente a indicação de instituição de ventilação por pressão positiva intermitente durante o período de manutenção anestésica, com o objetivo de reduzir as alterações fisiológicas em decorrência da depressão respiratória promovida pelos fármacos testados.

O pH é uma variável dependente, determinada pela concentração de íons H⁺ no sangue, e que por sua vez é influenciada pela concentração de base (componente metabólico) e pela pCO₂ (componente respiratório) (CONCEIÇÃO, 2006; NEVES, 2009). Em gatos, valores entre 7,21 a 7,44 são considerados normais por MIDDLETON et al. (1981). No presente estudo, observa-se redução do pH durante a manutenção da anestesia (T3-5 min e T5-45 min), sendo que no grupo IER os valores foram inferiores ao grupo IE (Tabela 6 e Figura 6). A redução nos valores médios do pH pode ser atribuído ao aumento da pCO_{2(a)}, resultante da hipoventilação apresentada pelos animais. Esses resultados se assemelham aos achados por KO et al. (1994), que ao utilizar infusão contínua de etomidato em cães, observou hipoventilação com consequente aumento da pCO_{2(a)} e redução do pH. Do mesmo modo, AUTHIER et al. (2008) relatam diminuição do volume-minuto com redução do pH e aumento da pCO_{2(a)} em cães, após a administração de remifentanil.

As médias obtidas para a pO_{2(a)} antes do início da anestesia (T0) encontram-se dentro dos limites da normalidade para felinos segundo MIDDLETON et al. (1981). Em T3 (15 min) e T5 (45 min) houve aumento da pO_{2(a)} em ambos os grupos devido ao fornecimento da alta fração inspiratória de oxigênio aos animais (Tabela 8 e Figura 8).

Os níveis do bicarbonato plasmático obteve aumento em T3 (15 min) e T5 (45 min) nos dois grupos estudados, mas apenas no grupo IER esses valores obtiveram significado estatístico (Tabela 9 e Figura 9). Esses resultados coincidem com o relatado por JOHNSON & MORAIS (2007), em que um aumento agudo da pCO_{2(a)}, resulta em aumento das concentrações de bicarbonato e de H⁺, em razão da dissociação do ácido carbônico em bicarbonato e H⁺, como forma de compensação metabólica. Além disso, o aumento da pCO_{2(a)} conduz ao aumento da reabsorção renal de bicarbonato

(DiBARTOLA, 2007). Do mesmo modo, HAMPSON et al. (1987) relatam aumento de 0,07 a 0,1 mmol/L da $c\text{HCO}_3$ para cada elevação de 1mmHg na $p\text{CO}_2$ em gatos, enquanto TORBARTI et al. (1989) relatam aumento de 0,16 mmol/L para a mesma variação da $p\text{CO}_2$.

A $ct\text{CO}_2(a)$ é definida como o somatório do bicarbonato e do CO_2 dissolvido no plasma (DiBARTOLA, 2007), e os valores de referência para gatos estão entre 14,5 e 22,3 mmol/L (MIDDLETON et al., 1981). Neste experimento, foram observadas alterações deste parâmetro similares às variações observadas para o bicarbonato plasmático (Tabela 10 e Figura 10), conforme descrito por JOHNSON & MORAIS (2007).

A concentração de base tem como definição a quantidade de ácido ou base necessária para manter o pH do sangue com valor médio de 7,40 a 37°C e com a $p\text{CO}_2$ em torno de 40 mmHg. Portanto, a $c\text{Base}$ é alterada apenas por ácidos não-voláteis e alterações relacionadas a esse parâmetro estão associadas a distúrbios ácido-básicos metabólicos (DiBARTOLA, 2007). A assertiva acima corrobora com os achados deste estudo, onde se observou variação discreta e sem significado estatístico da $c\text{Base}$ na comparação entre tempos e entre grupos (Tabela 11 e Figura 11), já que as alterações ácido-básicas encontradas podem ter sido causadas pela hipercapnia secundária a hipoventilação.

Os valores médios sódio se apresentaram dentro da faixa de referência para gatos, 147 a 156 mmol/L (KANEKO et al., 1997) e não apresentou variações na comparação entre tempos, tampouco na comparação entre grupos. Não foi encontrado na literatura, relatos sobre as alterações nas concentrações plasmáticas de sódio na anestesia por infusão contínua de etomidato e remifentanil.

A análise do potássio não demonstrou variações entre os grupos (Tabela 12 e Figura 12). A avaliação individual dos grupos revelou redução do teor sérico de potássio em T3 (15 min) e T5 (45 min) em ambos os grupos. A hipocalemia pode estar relacionada à hipotermia observada neste experimento, pois segundo DiBARTOLA et al. (2004) a redução da temperatura corporal aumenta o influxo de potássio para o meio intracelular, reduzindo os níveis séricos deste íon.

Os valores médios encontrados para o cloreto e o cálcio ionizado não demonstraram diferença na comparação entre tempos em cada grupo e nem entre os grupos, não sendo observada interferência do protocolo anestésico sobre essas variáveis

(Tabelas 14 e 15 e Figura 14 e 15). Entretanto, os valores médios encontrados mantiveram-se abaixo dos limites de referência em todos os tempos estudados (KANEKO et al., 1997; SCHENCK et al., 2007). Estes achados podem estar relacionados ao método utilizado para mensuração desses íons, visto que mesmo antes do início do procedimento anestésico (T0), os valores obtidos já se encontravam abaixo dos limites fisiológicos de referência, e ainda segundo MORAIS & BIONDO (2007) e SCHENCK et al. (2007), o método analítico pode influenciar na concentração do cloreto e do cálcio ionizado.

O anion gap (AG) é a diferença entre os ânions e cátions não mensuráveis e pode ser expresso a partir da diferença entre o somatório da concentração dos cátions sódio e potássio e o somatório da concentração de ânions cloreto e bicarbonato, o qual é utilizado para identificar acidose metabólica e distúrbios mistos. Os valores médios de AG para gatos se encontra entre 17 a 31 mEq/L (DiBARTOLA, 2007). No presente experimento, as médias encontradas para o AG não apresentaram variações entre tempos ou entre os grupos e todos os valores se encontram dentro dos limites de normalidade, desconsiderando-se distúrbios metabólicos ou mistos (Tabela 16 e Figura 16).

A glicose não apresentou variações entre os tempos avaliados para ambos os grupos (Tabela 17 e Figura 17). A comparação entre os grupos revelou diferenças com significado estatístico em T3, onde o subgrupo IE apresentou médias mais baixas e em T6, onde o subgrupo IER apresentou médias mais baixas. Foi verificada também hiperglicemia transitória nos tempos T2, T5 e T6 no subgrupo IE e nos tempos T2, T3 e T5 no subgrupo IER. Resultados semelhantes foram encontrados por GANESH & AUDU (2008) que mencionaram a presença de hiperglicemia durante a anestesia por infusão contínua de etomidato. Da mesma forma, DEMIRBILEK et al. (2004) obtiveram valores acima de 120 mg.dL^{-1} na anestesia com remifentanil e propofol, em humanos.

Segundo MASSONE (2008), os reflexos palpebral e corneal nos felinos encontram-se presentes até o 3º plano do estágio III, diferente do observado em cães, em que estes reflexos encontram-se ausentes a partir do 2º plano do estágio III. Após T2 (5min), nos dois grupos, observou-se um aumento progressivo do número de animais com reflexos palpebral e corneal ausentes, mas em nenhum momento observou-se perda destes reflexos em todos os animais (Tabelas 18 e 19).

Na comparação entre grupos, houve um número maior de animais com reflexos palpebral e corneal ausentes no grupo IER. Como o reflexo palpebral e corneal são considerados como indicadores do grau de hipnose durante a anestesia, estes resultados sugerem que o remifentanil potencializou os efeitos hipnóticos do etomidato, semelhante aos resultados relatados por GIMENES (2005) na anestesia com propofol e remifentanil em cães. Entretanto, para uma avaliação mais precisa do grau de hipnose, torna-se indispensável o emprego de equipamentos que monitorem a atividade cerebral e o nível de consciência, tal como o monitor do índice bispectral.

Como descrito para os reflexos palpebral e corneal, o reflexo laringotraqueal torna-se ausente em um plano anestésico mais profundo que as demais espécies domésticas (MASSONE, 2008). Após a indução da anestesia (T2), o reflexo laringotraqueal se manteve presente em todos os animais. Com o objetivo de se reduzir o reflexo e imprimir maior rapidez à intubação, borrifou-se lidocaína 2% na região da laringe em todos os animais. Após T2, o reflexo laringotraqueal se manteve ausente em todos os animais, em ambos os grupos. Acredita-se que a ausência do reflexo laringotraqueal nos tempos seguintes ao T2 (5min) se deve, em grande parte, ao efeito anestésico da lidocaína sobre a laringe e porção cranial da traquéia.

A avaliação da resposta ao estímulo nociceptivo foi diferente para os dois grupos avaliados. No grupo IE, 4 animais apresentaram resposta positiva na primeira etapa da avaliação e não foi possível a realização da cirurgia, e 4 animais apresentaram resposta negativa na primeira etapa de avaliação e resposta positiva ao estímulo nociceptivo nos momentos de tração dos ligamentos suspensórios dos ovários e outros 2 apresentaram resposta negativa em todos os tempos de avaliação. A observação deste parâmetro confirma o discreto efeito analgésico apresentado pelo etomidato descrito por KO et al. (1994).

No grupo IER nenhum animal apresentou resposta positiva ao estímulo nociceptivo na primeira etapa de avaliação e, na segunda etapa, durante o procedimento cirúrgico, 2 animais apresentaram resposta positiva durante a tração dos ligamentos suspensórios dos ovários. Os demais animais apresentaram resposta negativa a essa avaliação durante todos os tempos. O remifentanil, assim como os demais opióides μ -agonistas promovem intensa analgesia e quando associado a agentes hipnóticos, promove plano anestésico adequado a diversos procedimentos cirúrgicos (GIMENES, 2005; WILHELM et al., 2002; CORREA et al., 2007). Resultados semelhantes aos

observados neste estudo foram encontrados por WILHELM et al. (2002), na associação do etomidato ao remifentanil que descrevem menor resposta nociceptiva à laringoscopia em humanos. Diante desses resultados, cabe advertir quanto ao uso do etomidato como agente único em procedimentos cirúrgicos em gatos, havendo necessidade de complementação do protocolo anestésico com agentes que promovem analgesia.

A recuperação anestésica foi prolongada em ambos os grupos avaliados (Figura 18), não havendo diferença entre os mesmos. A recuperação anestésica prolongada após a anestesia com etomidato é citada por SIA et al. (1982), após 30 minutos de infusão de etomidato em pacientes humanos. Do mesmo modo, KO et al. (1994) encontraram um período de recuperação em cães de $61 \pm 10,9$ minutos após a infusão etomidato ($0,05 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) por uma hora. Além disso, vale ressaltar que a hipotermia pode aumentar o tempo de hipnose dos anestésicos gerais, contribuindo para a recuperação anestésica tardia (FANTONI, 2002). O remifentanil apresenta curto período de eliminação quando comparado a outros opióides (MICHELSEN et al., 1996), e em gatos, apresenta meia vida de eliminação de 17,4 minutos (PYPENDOP et al., 2008) o que torna pouco provável a interferência deste fármaco no período de recuperação.

No presente experimento foram encontrados intensos efeitos colaterais durante o período de recuperação, o que advertem para que o etomidato não seja utilizado por períodos prolongados. Foram identificadas mioclonias intensas em todos os animais e ocorrência de vômitos em 5 dos animais do grupo IE e 7 dos animais do grupo IER. Reações semelhantes foram observadas por PAULA (2006) e KO et al. (1994), quando afirmam que a ocorrência de efeitos adversos é menor em doses mais baixas do etomidato, observação que não pode ser confirmada nesse experimento, visto que ambos os grupos apresentaram mioclonias e vômito.

Os principais efeitos gastrintestinais relacionados aos opióides μ -agonistas são vômito e náusea (BAILEY & EGAN, 2001). SIMONI et al. (2008) relatam episódio de vômito após infusão de remifentanil em 30% dos pacientes, entretanto estudos em gatos com remifentanil associado ao isoflurano e ao propofol não foram relatados vômitos durante a recuperação anestésica (CORREA et al., 2007; PYPENDOP et al., 2008).

Durante o período de recuperação, foi observada urina de coloração marrom em todos os animais. Esses achados são descritos por KO et al. (1994) e por PAULA (2006), como resultado de hemólise intravascular. Segundo KO et al. (1994), a hemólise

está relacionada à osmolaridade não fisiológica do etomidato quando este é preparado com 35 % de propileno glicol, como o utilizado neste estudo.

Na avaliação da série eritrocitária, tanto a contagem de hemácias (He), hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb) não apresentaram diferenças entre os subgrupos. Os subgrupos IE e IER apresentaram médias em T0 (antes) maiores que as dos demais tempos avaliados, para as três variáveis citadas (Tabelas 20, 21, 22 e Figura 19, 20, 21). Após T2 (5min) os valores não apresentaram variações até o final do período experimental, mas os valores médios observados encontraram-se abaixo dos limites fisiológicos para gatos, que segundo TVEDTEN (2004) são: He – 6,12 a 11,86 x 10⁶/μL; Hb – 9,0 a 15,6g/dL; Ht – 29,3 a 49,8%.

As alterações da série eritrocítica podem estar relacionadas, em parte, à vasodilatação esplênica e conseqüente recrutamento de células sanguíneas promovida pela acepromazina (LEMKE, 2007). Corroborando com esses achados, WILSON et al. (2004) observaram importante redução na contagem de hemácias após medicação pré-anestésica com acepromazina em cães. Segundo WILSON et al. (2004), houve redução de 22% no valor do hematócrito após a administração de acepromazina.

Outra justificativa importante para as alterações nos valores de He, Hb e Ht é a hemólise intravascular relatada por muitos autores com o uso do etomidato (KO et al., 1994; DOENICKE et al., 1997; PAULA, 2006). No presente trabalho, além das variações já relatadas, houve aumento da Hb livre plasmática após o início da anestesia com o etomidato, e os valores permaneceram significativamente mais altos quando comparado aos valores iniciais (T0) em todos os tempos de observação, em ambos os subgrupos (Tabela 23 e Figura 22). O acréscimo de 1133% no subgrupo IE e de 1200% no subgrupo IER na hemoglobina livre foi detectado 5 minutos após o início da administração do etomidato, indicando hemólise intravascular. Os valores obtidos no presente estudo foram mais altos que os observados por DOENICKE et al. (1997), que encontraram aumento de 514% após bolus de 0,3 mg/kg em pacientes humanos e semelhantes aos observados por KO et al. (1993) que relataram aumento de 1550% em cães, após 60 minutos de infusão (0,05 mg.kg⁻¹.min⁻¹).

A haptoglobina é uma proteína plasmática que forma um complexo irreversível com a hemoglobina. A hemoglobina livre se liga em poucos minutos a haptoglobina, formando o complexo haptoglobina-hemoglobina. A meia vida da haptoglobina é de 3 a 4 dias e do complexo haptoglobina-hemoglobina é de 8 minutos e este complexo é

metabolizado pelo fígado (HARVEY, 1978; DOENICKE et al.; 1997). Conseqüentemente, baixa concentração plasmática de haptoglobina é indicativo de hemólise intravascular (HARVEY, 1978). Neste experimento, houve redução da haptoglobina em 63,6% no subgrupo IE e 58,5% no subgrupo IER (Tabela 24 e Figura 23) e esses achados coincidem com os registros de DOENICKE et al. (1997), que observaram redução de 52,8% nos valores séricos da haptoglobina em humanos.

A hiperosmolaridade é descrita como causa para a hemólise promovida pelo etomidato (KO et al., 1994; DOENICKE et al., 1997; PAULA, 2006). A solução comercial de etomidato possui osmolaridade de 4900 mmol.L⁻¹ (DOENICKE et al., 1992) e sua diluição minimiza essa reação adversa (KO et al., 1994). No presente trabalho, a manutenção da anestesia foi realizada com solução de etomidato na concentração de 0,5 mg.mL⁻¹ e a osmolaridade dessa solução foi reduzida para 1624 mmol.L⁻¹, contudo ainda assim foi detectada hemólise. Do mesmo modo, um estudo em ratos demonstrou que a infusão de soluções com osmolaridade entre 1400 e 1600 mmol.L⁻¹ levam ao aumento da permeabilidade vascular e hemólise. Segundo (DOENICKE et al., 1992), o dano aos eritrócitos pela hiperosmolaridade plasmática ocorre por perda de líquido intracelular e alteração da conformação celular, resultando em lise.

DOENICKE et al. (1997), relatam que a hemólise associada a indução com etomidato na dose de 0,3 mg.kg⁻¹ em humanos não foi capaz de causar injúria renal em pacientes humanos saudáveis. Contudo, este autor ressalta que a infusão prolongada desse fármaco ou o uso concomitante de outros fármacos diluídos em propileno glicol podem aumentar a intensidade da hemólise, excedendo a capacidade de metabolização, levando aos efeitos tóxicos.

A bilirrubina é o produto final do metabolismo da proteína heme da hemoglobina. A bilirrubina, formada pela metabolização da biliverdina no baço e no fígado é liberada na circulação na forma lipossolúvel. Na circulação sanguínea a bilirrubina se liga à albumina (bilirrubina não-conjugada ou indireta) e é transportada até o fígado. Nos hepatócitos a bilirrubina é transportada até os microsomos onde é conjugada (bilirrubina direta) e secretada nos canálculos biliares. O aumento simultâneo da bilirrubina direta e da indireta ocorre na perda da funcionalidade hepatocelular, obstrução do fluxo biliar ou após uma hemólise intravascular aguda (DIMSKI,

1997). Segundo TVEDTEN (2004), valores de bilirrubina total acima de 0,7 mg/dL são considerados anormais em gatos.

As avaliações da bilirrubina total, direta e indireta, no presente experimento, foram compatíveis com hemólise intravascular (Tabelas 25, 26, 27 e Figuras 24, 25, 26). Houve aumento nos valores médios da bilirrubina, sem diferenças entre os subgrupos, 5 minutos após o início da infusão de etomidato. Os valores médios da bilirrubina se mantiveram mais altos que os valores iniciais (T0), em todos os tempos avaliados. A hemólise aguda leva a formação de bilirrubina em excesso, superando a capacidade de metabolização e excreção hepática (DIMSKI, 1997), justificando a hiperbilirrubinemia durante o período experimental. Entretanto, a hiperbilirrubinemia não conduziu a um quadro clínico de icterícia, confirmando a assertiva de RICHTER (2005), que o fígado tem uma elevada capacidade de metabolização da bilirrubina e apenas casos de hiperbilirrubinemia prolongados ou acima de 2 mg/dL podem ser detectados clinicamente como icterícia.

A gama-glutamyltransferase (GGT) é uma enzima hepática de grande sensibilidade e especificidade para doenças hepatobiliares em gatos (TWEDT, 2004), e a colestase é o estímulo mais forte para o aumento da produção de esta enzima (WEBSTER, 2005). No presente trabalho não foram encontradas variações na GGT na comparação entre subgrupos, nem na comparação entre tempos dentro dos subgrupos (Tabela 28 e Figura 27). Em todos os tempos avaliados, os valores séricos da GGT encontraram-se dentro dos limites fisiológicos para esta espécie, excluindo a colestase como causa da hiperbilirrubinemia.

A fragilidade osmótica eritrocitária pode ser definida como a resistência dos eritrócitos à hemólise, avaliadas pelo uso de soluções tamponadas de NaCl em concentrações de 0,85% a 0% (JAIN, 1986). A eliminação ativa de solutos controla o volume celular, evitando a lise da membrana celular. Entretanto, quando as células são suspensas em meio hipotônico, aumentam até atingirem um volume crítico de hemólise antes de serem lisadas (WEISER, 1995). Neste experimento, não foram encontradas diferenças entre as porcentagens de hemólise na comparação entre tempos ou entre subgrupos para cada diluição (Figuras 28, 29), demonstrando que a fragilidade osmótica dos eritrócitos não foi alterada pelo protocolo anestésico. Segundo WEISER (1995), o intervalo de referência da concentração da solução salina que resulta em 50% de

hemólise para gatos é 0,46% a 0,64%, corroborando com os valores encontrados no presente estudo.

6. CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia empregada e após a análise dos resultados obtidos é possível concluir que:

As infusões contínuas de etomidato e etomidato associado ao remifentanil em gatos promovem estabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial, no entanto acarretam hipoventilação, acidose respiratória hiperglicemia transitória e recuperação anestésica prolongada com intensos efeitos adversos, como mioclonias e vômito.

A infusão contínua do etomidato não foi capaz de suprimir a resposta autonômica ao estímulo nociceptivo e, portanto, inadequada para a utilização em procedimentos cirúrgicos. No entanto, a associação do remifentanil ao etomidato promoveu incremento da analgesia e foi capaz de controlar de forma eficiente a resposta autonômica aos diferentes estímulos nociceptivos, produzidos antes e durante o procedimento cirúrgico.

As infusões de etomidato e etomidato associado ao remifentanil, em gatos pré-tratados pela acepromazina promovem diminuição importante na contagem de hemácias, no hematócrito, na hemoglobina.

A infusão do etomidato em associação ou não ao remifentanil promove aumento da hemoglobina livre plasmática em aproximadamente 1200%, redução da haptoglobina de aproximadamente 60% e hiperbilirrubinemia como resultado da hemólise intravascular, sem promover icterícia ou alterações da fragilidade eritrocitária.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKKERDAAS, L.C.; SAP, R.; HELLEBREKERS, L.J. An alternative premedications and induction regime for cats with a decreased cardio-vascular reserve. **Veterinary Quaterly**, v.20, S.1, p.108, 1998.

ARUNALANTHAM, K.; GENEL, M. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. **Journal of Pediatric**, v. 93, n. 3, p. 515-516, 1978.

AUTHIER, S.; LEGASPI, M.; GAUVIN, D.; CHAURAND, F.; FOURNIER, S.; TRONCY, E. Validation of respiratory safety pharmacology models: conscious and anesthetized beagle dogs. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v.57, n.1, p.52-60, 2008.

BAILEY J.M. A technique for approximately maintaining constant plasma level of intravenous drugs. **Anesthesiology**, v.78, p.116-123,1993.

BAILEY P.; EGAN, T. Fentanil e congêneres. In: WHITE, P.F. *Tratado de anestesia venosa*. PortoAlegre: Artmed, 2001. p. 216-247.

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

BOOTH, N.H.; McDONALD, L.C. *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. 997p.

BRÜSSEL, T.; THEISSEN, J.L.; VIGFUSSON, G.; LUNKENHEIMER, P.P.; AKEN, H.V.; LAWIN, P. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. **Anesthesia and Analgesia**, v.69, n.1, p. 35-40, 1989.

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

BURKLE, H.; DUNBAR, S.; VAN AKEN, H. Remifentanil: A novel short- acting um opióide. **Anesthesia and Analgesia**, v.83, n.3, p.646-651, 1996.

CAMU, F.; LAUWERS, M.; VANLERSHERGHE. Anestesia venosa total. In: WHITE, P.F. *Tratado de anestesia venosa*. PortoAlegre: Artmed, 2001. p. 370-386.

COLBY, E.D.; SANFORD, T.D. Blood pressure and heart and respiratory rates of cats under ketamine/xylazine, ketamine/acepromazine anesthesia. **Feline Practice**, v.11, p. 19-24, 1981.

CONCEIÇÃO, E.D.V. *Infusão contínua de propofol associado ao fentanil ou sufentanil em cadelas submetidas a ovariosalpingo-histerectomia*. 2006. 103p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.

CORREA, M.A.; AGUIAR, A.J.A.; NETO, F.J.T.; MENDES, G.M.; STEAGALL, P.V.M.; LIMA, A.F.M. Effects of remifentanil infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.68, n.9, p.932-940, 2007.

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. Rio de Janeiro: Roca, 2002. p. 151-158.

DE HERT, S.G.; VERMEYER, K.M.; ADRIANSEN, H.F. Influence of tiopental, etomidate, and propofol on regional myocardial function in the normal and acute ischemic heart segment in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v.70, n.6, p.600-607, 1990.

DEMIRBILEK, S.; GANIDAĞLI, S.; AKSOY, N.; BECERIK, C.; BAYSAL, Z. The effects of remifentanil and alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA) on the endocrine response to abdominal hysterectomy. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 16, n. 5, p. 358-363, 2004.

DE WALLE, J.V.; LAWERS, P.; ADRIASEN, H.; DEMEYERE, R. Clinical study of etomidate. **Acta Anaesthesiology Belgium**, v.27, n.27, suppl. 139 - 142, 1976.

DiBARTOLA, S.P. Introdução as desordens ácido-básicas. In: DiBARTOLA, S.P (Ed.) *Anormalidades de Fluidos Eletrolitos e Equilibrio Ácido-básico na Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2007. p.217-238.

DiBARTOLA, S.P.; GREEN, R.A.; MORAIS, H.S.; WILLARD, M.D. Electrolyte and acid-base disorders. In: WILLARD, M.D.; TVEDTEN, H. **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. St Louis: WB Saunders, 2004. p. 117-134.

DIMSKI, D.S. Feline hepatic lipidosis. **Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)**, v. 12, n. 1, p.28-33, 1997.

DOENICKE, A.; KUGLER, A.; VOLLMAN, N.; SUTTMANN, H.; TAEGER, K. Etomidate using a new solubilizer. Experimental clinical studies on venous tolerance and bioavailability. **Anaesthetist**, v. 39, n. 10, p. 475-480, 1990.

DOENICKE, A.; OSTWALD, P. Etomidate. In: WHITE, P.F. *Tratado de anestesia venosa*. PortoAlegre: Artmed, 2001. p. 105-120.

DOENICKE, A.; ROIZEN, M.F.; HOERNECKE, R.; MAYER, M.; OSTWALD, P.; FOSS, J. Haemolysis after etomidate: comparison of propylene glycol and lipid formulations. **British Journal of Anaesthesia**, v. 79, n. 3, p. 386-8, 1997.

DOENICKE, A.W.; ROIZEN, M.F.; HOERNECKE, R.; LORENZ, W.; OSTWALD, P. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. **British Journal of Anaesthesia**, v.83, n.3, p.464-466, 1999.

DOENICKE, A.; NEBAUER, A.E.; HOERNECKE, R.; MAYER, M.; ROIZEN, M.F. Osmolalities of propylene glycol-containing drug formulations for parenteral use. Should propylene glycol be used as a solvent? **Anesthesia and Analgesia**, v.75, n.3, p. 431-435, 1992.

DOENICKE, A.; ROIZEN, M.F.; NEBAUER, A.E.; KUGLER, A.; HOERNECKE, R.; BEGER-HINTZEN, H. A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. **Anesthesia and Analgesia**, v.79, n.5, p. 933-939, 1994.

DUTHIE, D.J.R. Remifentanil and tramadol. **British Journal of Anaesthesia**, v.81, n.1, p.51-57, 1998.

EBERT, T. J.; MUZI, M.; BERENS, R.; GOFF, D.; KAMPINE, J. P. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. **Anesthesiology**, v.76, n.5, p.725-733, 1992.

EGAN, T.D. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. **Clinical Pharmacokinetics**, v.29, n.2, p.80-94, 1995.

FANTONI, D.T. Recuperação pós anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002, 369-372.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p.114-124.

FRAGEN, R.J.; CALDWELL, N.; BRUNNER, E.A. Clinical use of etomidate for anesthesia induction: A preliminary report. **Anesthesia and Analgesia**, v.55, n.5, p.730-733, 1976.

GANESH, A; AUDU, P. Hyperosmolar, increased-anion-gap metabolic acidosis and hyperglycemia after etomidate infusion. **Journal of Clinical anesthesia**, v.20, n. 4, p. 290-293, 2008.

GAUMANN, D.M. Sympathetic stimulating effects of sufentanil in cat are mediated centrally. **Neuroscience Letters**, v.91, n.1, p.30-35, 1988.

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

GIMENES, A.M. *Efeitos cardiorrespiratório e analgésico da anestesia intravenosa contínua com propofol e remifentanil em cães após medicação pré-anestésica com acepromazina*. 2005. 170p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

GLASS, P.S.A.; GAN, T.J.; HOWELL, S. A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. **Anesthesia and Analgesia**, v.89, n.4S, p.7-14, 1999.

GLASS, P.S.A.; HARDMAN, D.; KAMIYAMA, Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra short acting opioid: remifentanil. **Anesthesiology**, v.77, n.5, p. 1031-1040, 1993.

GOODING, J.M.; CORSSSEN, G. Effect of etomidate on cardiovascular system. **Anesthesia and Analgesia**, v. 56, n.5, p. 717-719, 1977.

GOODING, J.M.; CORSSSEN, G. Etomidate: An ultrashort-acting nonbarbiturate agent for anesthesia induction. **Anesthesia and Analgesia**, v.55, n.2, p.286-289, 1976.

GOODING, J.M.; WENG, J.T.; SMITH, R.A.; BERNINGER, G.T.; KIRBY, R.R. Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. **Anesthesia and Analgesia**, v. 58, n.1, p. 40-41, 1979.

GRAHAM, C.W.; PAGANO, R.R.; KATZ, R.L. Thrombophlebitis after intravenous diazepam--can it be prevented? **Anesthesia and Analgesia**, v. 56, n. 3, p. 409-413, 1977.

HALL, L.H.; CLARKE, K.W. Medicação pré-anestésica. In: HALL, L.H.; CLARKE, K.W. *Veterinary Anaesthesia*. London: Baillière Tindall, 1991, p. 50.

HAMPSON, N.B.; JÖBSIS-VANDERVLIEET, F.F.; PIANTADOSI, C.A. Skeletal muscle oxygen availability during respiratory acid-base disturbances in cats. *Respiration Physiology*, v. 70, n.2, p. 143-58, 1987.

HARVEY, J.W. Feline haptoglobin. **American Journal of Veterinary Research**, v, 39, n. 4, p. 549-53, 1978.

HASKINS, S.C. Monitoring Anesthetized Patients. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. (Eds) *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p.533-560.

HOFFMAN, W.E.; CUNNINGHAM, F.; JAMES, M.K.; BAUGHMAN, V.L.; ALBRECHT, R.F. Effects of remifentanil, a new short-acting opióide, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitous oxide. **Anesthesiology**, v.79, n.1, p.107-113, 1993.

HUGHES, R.L.; MACKENZIE, J.E. An investigation of the centrally and peripherally mediated cardiovascular effects of etomidate in the rabbit. **British Journal of Anaesthesia**, v.50, n.2. p.101-108, 1978.

JAIN, N.C. Schalm's veterinary hematology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 1221p.

JAMES, M.K.; VUONG, A.; GRIZZLE, M.K.; SCHUSTER, S.V.; SHAFFER, J.E. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.263, n.1, p.84-91, 1992

JANSSEN, P.A.J.; NIEMEGEREERS, C.J.E.; MARSBOOM. Etomidate, a potent nonbarbituric hypnotic. Intravenous etomidate in mice, rats, guinea – pigs, rabbits and dogs. **Arquivos Internacionais de Farmacodinamia et el Veterinarie**, v.214, n.1, p.93-132, 1975.

JOHNSON, R.A.; MORAIS, H.A. Distúrbios ácido-básicos respiratórios. In: DiBARTOLA, S.P (Ed.) *Anormalidades de Fluidos Eletrolitos e Equilibrio Ácido-básico na Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2007. p.270-282.

JONES, J.L. Noninvasive monitoring techniques in anesthetized animals. **Veterinary Medicine**, v.91, n.4, p. 326-335, 1996.

KLEMENT, W.; ARNDT, J.O. Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. **British Journal of Anaesthesia**, v. 66, n. 2, p. 189-195, 1991.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. Clinical Biochemistry of Domestic Animal, San Diego: Academic, 1997. 932p.

KO, J.C.H.; THURMON, J.C.; BENSON, G.J.; TRANQUILLI, W.J.; OLSON, W.A.; VAHA-VAHE, A.T. Hemodynamic and anesthetic effects of etomidate infusion in medetomidine premedicated dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.55, n.6, p.842-846, 1994.

KO, J.C.H.; THURMON, J.C.; BENSON, G.J.; TRANQUILLI, W.J.; HOFFMANN, W.E. Acute haemolysis associated with etomidate-propylene glycol infusion in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 20, n.2, p. 92-94, 1993.

LEMKE, K.A. Anticholinergics and Sedatives. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. (Eds) *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. p.203-240.

LOWTHER, A.; MCCORMICK, T.; NEDOROST, S. Systemic contact dermatitis from propylene glycol. **Dermatitis**, v. 19, n. 2, p. 105-108, 2008.

MASSONE, F. Anestésicos Injetáveis. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2002. p.159-164.

MASSONE, F. Planos anestésicos. In: MASSONE, F. (Ed.) *Anestesiologia Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.49-55.

MATA, L.B.S.C. *Anestesia por infusão contínua de propofol associado ao remifentanil em gatos pré-tratados com acepromazina*. 2006. 55p. Dissertação (Mestrado) - Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa.

MEULDERMANS, W.E.G.; HEYKANTS, J.J.P. The plasma protein binding and distribution of etomidato in dog, rat, and human blood. **Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie**, v. 221, n. 1, p. 150-162, 1976.

MICHELSEN, L.G.; SALMENPERÄ, M.; HUG JR, C.C.; SZLAM, F.; VANDERMEER, D. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. **Anesthesiology**, v.84, n.4, p.865-872, 1996.

MIDDLETON, D.J.; ILKIW, J.E.; WATSON, A.D.J. Arterial and venous blood gas tension in clinically health cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.42, p.1609-1611, 1981.

MITISIS, G.D.; GOVERNO, R.J.; ROGERS, R.; PATTINSON, K.T. The effect of remifentanil on respiratory variability, evaluated with dynamic modeling. **Journal of applied physiology**, v.106, n.4, p. 1038-1049, 2009.

MOENIRALAM, H. S.; EINDERT, E.; ACKERMANS, M. T.; Van LANSCHOTT, J. J. B.; SAVERWEIN, H. P.; ROMIJN, J. A. The opiate sufentanil alters the inflammatory, endocrine, and metabolic responses to endotoxin in dogs. **American Journal of Physiology**, v.275, n.3, p.440-447, 1998.

MUIR III, W.W.; HUBBELL, J.A.E.; SKARDA, R.T.; BEDNARSKI, R.M. *Manual de Anestesia Veterinária*. Porto Alegre: Artmed, 2001. 432p.

MUIR III, W.W.; MASON, D. Side effects of etomidate in dogs. **Journal American Veterinarian Medicine Association**, v.194, n.10, p.1430-1434, 1989.

NAGEL, M.L.; MUIR, W.W.; NGYUEN, K. Comparison of the cardiopulmonary effects of etomidate and thiamylal in dogs. **American Journal Veterinary Research**, v.40, n.2, p.193-196, 1979.

NAVAPURKAR, V.U.; ARCHER, S.; GUPTA, S.K.; MUIR, K.T.; FRAZER, N.; PARK, G.R. Metabolism of remifentanil during liver transplantation. **British Journal of Anaesthesia**, v.81, n.6. p.881-886, 1998.

NEVES, C.D. *Emprego do rocurônio como miorrelaxante em cadelas anestesiadas com acepromazina, propofol e isofluorano e submetidas à ovariosalpingohisterectomia*. 2009. 80p. Dissertação (Mestrado) - Departamento de Veterinária, Universidade Federal de Viçosa.

NORA, F.S.; FORTIS, E.A.F. Remifentanil: porque precisamos de outro opióide? **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.51, p.146-159, 2001.

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

OLESEN, A.S.; HUTTEL, M.S.; HOLE, P. Venous sequelae following the injection of etomidate or thiopentone IV. **British Journal of Anaesthesia**, v.56, n.2, p.171-173, 1984.

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

PABLO, P.; EGAN, T. Fentanil e seus congêneres. In: WHITE, P.F. *Tratado de anestesia venosa*. PortoAlegre: Artmed, 2001. p. 216-242.

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

PATTINSON, K.T.S. Opioids and the control of respiration. **British Journal of Anaesthesia**, v.100, n.6, p.747-758, 2008.

PAULA, D.P. *Infusão contínua de propofol ou de etomidato em cães normocapneicos: efeitos intracranianos e hemodinâmicos*. 2006. 94p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista.

PYPENDOP, B.H.; BROSNAN, R.J.; SIAO, K.T.; STANLEY, S.D. Pharmacokinetics of remifentanil in conscious cats and cats anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v.69, n. 4, p. 531-536, 2008.

RICHTER, K.P. Doenças do fígado e do sistema biliar. In: TAMS, T.R. *Gastroenterologia de pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2005. p. 283-348.

ROBERTSON, S. Advantages of etomidate use as an anesthetic agent. **Veterinary Clinics North American: Small Animal Practice**, v.22, n.2, p.277-280, 1992.

ROBERTSON, S.A.; JOHNSTON, S.; BEEMSTERBOER, J. Cardiopulmonary, anesthetic, and post anesthetic effects of intravenous infusions of propofol in greyhounds and non-greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**, v.53, n.6, p.1027-1032, 1992.

SCHENCK, P.A.; CHEW, D.J.; NAGODE, L.A.; ROSOL, T.J. Distúrbios relacionados ao cálcio: hiper e hipocalcemia. In: DiBARTOLA, S.P. *Anormalidades de fluidos, eletrolitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais*. São Paulo: Roca, 2007. p. 115-183.

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

SIMONI, R.F.; PEREIRA, A.M.S.A.; BOREGA, R.S.; SIMÕES, D.C.P. Remifentanil versus sulfentanil em infusão contínua em intervenções cirúrgicas videolaparoscópicas. Estudo comparativo. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 3, p. 193-201, 2008.

TVEDEN, H. Reference values. In: WILLARD, M.D.; TVEDEN, H. Small clinical diagnosis by laboratory methods. St. Louis: Elsevier, 2004. p.417-419.

TORBATI, D.; MOKASHI, A.; LAHIRI, S. Effects of acute hyperbaric oxygenation on respiratory control in cats. *Journal of Applied Physiology*, v. 67, n. 6, p. 2351-6, 1989.

VANLERSBERGHE, C.; CAMU, F. Etomidate and other non-barbiturates. **Handbook of experimental pharmacology**, v.182. p.267-282, 2008.

VIDEIRA, R.L.R.; CRUZ, J.R.S. Remifentanil na prática clínica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.54, n.1, p.114-128, 2004.

VIEIRA, E.A.F. *Comparação entre propofol e propofol/quetamina na indução e manutenção anestésica por infusão contínua intravenosa após medicação pré-anestésica com levomepromazina em cães*. 1999. 86p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

WAUQUIER, A. A profile of etomidate. A hypnotic, anticonvulsant and brain protective compound. **Anaesthesia**. v.38, suppl. 26-33, 1983.

WEBSTER, C.R.L. History, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary disease. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine*. St. Louis: Elsevier Saunder, 2005. p. 1422-1434.

WEISER, M.G. Erythrocyte responses and disorders. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine*. Philadelphia: WB Saunder, 1995. p. 1864-1891.

WERTZ, E.M.; BENSOM, G.J.; THURMON, J.C.; TRANQUILLI, W.J.; DAVIS, L.E.; KORITZ, G.D. Pharmacokinetics of etomidate in cats. **American Journal Veterinary Research**, v.51, n.2, p.281-285, 1990.

WILHELM, W.; BIEDLER, A.; HUPPERT, A.; KREUER, S.; BÜCHELER, O.; ZIEGENFUSS, T.; LARSEN, R. Comparison of the effects of remifentanil or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate. **European Journal of Anaesthesiology**, v.19, n.5, p. 350-356, 2002.

WILSON, D.V.; EVANS, A.T.; CARPENTER, R.A.; MULLINEAUX, D.R. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v.31, n.2, p. 102-108, 2004.

ZACARIAS, M.; CLARCKE, R.S.; DUNDEE, J.W.; JOHNSON, S.B. Venous sequelae following etomidate. **British Journal of Anaesthesia**, v.51, n. 8, p. 779-783, 1979.

ZAR, T.; GRAEBER, C.; PERAZELLA, M.A. Recognition, treatment and prevention of propylene glycol toxicity. **Seminars in Dialysis**, v.20, n.3, p.217-219, 2007.