

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

ANESTESIA INALATÓRIA E ANESTESIA BALANCEADA EM CIRURGIA
TORÁCICA EXPERIMENTAL EM SUÍNOS

Autor: Renato Silvano Pulz
Tese apresentada como requisito para obtenção
do grau de Doutor em Ciências Veterinárias na
área de Cirurgia Experimental
Orientador: Antônio de Pádua Ferreira da Silva
Filho

Porto Alegre
2006

Renato Silvano Pulz

ANESTESIA INALATÓRIA E ANESTESIA BALANCEADA EM CIRURGIA
TORÁCICA EXPERIMENTAL EM SUÍNOS

Aprovada em 22 de maio de 2006.

APROVADO POR:

Prof. Dr. Antônio de Pádua Ferreira da Silva Filho
Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Sérgio J. de Oliveira
Membro de Comissão

Prof. Dr. Carlos Afonso Beck
Membro da Comissão

Prof. Dr. Marcelo Meller Alievi
Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antônio de Pádua Ferreira da Silva Filho pela confiança. A sua compreensão e sua reconhecida habilidade docente oportunizaram a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Afonso de Castro Beck pelo apoio, estímulo e confiança.

Ao médico veterinário Dr. Jarbas Castro Jr. pelo apoio e amizade.

Aos colegas de pós graduação, os médicos veterinários Rafael Stedile e Fabiana Schiochet pelo auxílio incondicional e total disponibilidade para o trabalho, sem dúvida seus esforços foram fundamentais para conclusão deste trabalho.

A minha família pela paciência e compreensão nos momentos difíceis.

A estagiária e amiga Flávia Facin.

À Fundação Instituto de Cardiologia, pelas avaliações gasométricas.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS pelo auxílio na fase experimental.

A todos que de alguma forma contribuíram para o meu programa de pós-graduação a minha gratidão.

RESUMO

O presente trabalho teve por objetivo avaliar a utilização de protocolos de anestesia humana para suínos utilizados como modelo animal com fins de pesquisa médica. Dois grupos de suínos da raça landrace receberam diferentes protocolos anestésicos e foram submetidos a uma toracoscopia lateral. Os dois grupos de suínos receberam como medicação pré-anestésica (MPA), sulfato de atropina, na dose de $0,03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, por via subcutânea, e midazolam, na dose de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, por via intramuscular. O grupo I (anestesia inalatória), trinta minutos após, a anestesia foi induzida com a administração via intravenosa de $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de tiopental sódico, administrado via intravenosa. A manutenção da anestesia foi realizada somente com isoflurano e oxigênio. No grupo II (anestesia balanceada), a anestesia foi induzida por uma associação de fentanil, na dose de $20 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1}$, midazolam na dose de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, administrados por via intravenosa, seguidos ainda da administração de tiopental sódico ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) e pancurônio ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), imediatamente após, os suínos foram submetidos à intubação oro-traqueal e conectados ao respirador. A manutenção da anestesia foi realizada pela administração de oxigênio em fluxo constante de seis litros por minuto e isoflurano e pela administração contínua de fentanil ($50 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) e pancurônio ($0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) a cada 20 minutos. O ajuste na dose de infusão do fentanil foi realizado manualmente, pela regulação do gotejamento. A concentração do isoflurano nos dois grupos variou conforme as variações nas frequências cardíacas e pressão arterial média. Imediatamente após a indução os animais foram intubados por via orotraqueal e o tubo traqueal foi conectado ao respirador. Os animais foram ventilados com respirador (modelo BIRD®), recebendo uma associação de isoflurano e oxigênio. A frequência respiratória foi regulada em 16 movimentos por minuto com uma pressão de 20 cm de H_2O . Após a preparação pré-operatória, indução anestésica e cateterização da artéria femoral, os suínos dos dois grupos foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e submetidos à toracoscopia lateral. Foi realizada a exploração torácica, denominada como procedimento diagnóstico, simulando uma situação real. Após a síntese das

aberturas o pneumotórax residual foi drenado com auxílio de uma seringa de 10 ml adaptada à válvula de três vias e catéter venoso. Não foi realizado procedimento cirúrgico, além da toracoscopia, para evitar possíveis interferências nos valores observados e que não tenham relação com a anestesia. As colheitas de dados nos dois grupos foram realizadas a cada 15 minutos após a cateterização da artéria femoral, durante 60 minutos. Foram anotados e avaliados parâmetros monitorados rotineiramente no controle da anestesia geral. Foram observados aspectos relacionados a função cardiocirculatória, função respiratória, temperatura corporal interna e qualidade da recuperação anestésica. Foram realizados monitoramento da frequência cardíaca, avaliação eletrocardiográfica, avaliação de oximetria de pulso e hemogasometria arterial. Nos parâmetros relacionados à função respiratória, verificou-se uma redução significativa nos valores médios da pressão parcial de O₂ do grupo II. Imediatamente após a indução (T₀) a PaO₂ em mmHg no grupo I foi de 415,43 ± 47,35. O grupo II apresentou uma PaO₂ em mmHg de 332,06 ± 55,81 em T₀. Na PaCO₂ verificou-se uma redução significativa nos valores médios em todos os tempos avaliados no grupo II. Nos parâmetros relacionados à função cardiocirculatória e temperatura corporal não ocorreram alterações significativas quando comparados os dois grupos, isto é, não sofreram influência dos diferentes protocolos. O parâmetro temperatura corporal interna apresentou uma redução significativa nos dois grupos, relacionada aos diferentes tempos avaliados e a duração da anestesia geral. No grupo II observou-se uma recuperação anestésica mais prolongada e com sinais de agitação. Não ocorreram óbitos em nenhum dos grupos. Os dois protocolos comumente utilizados na anestesia humana permitiram a realização da cirurgia torácica experimental em suínos.

ABSTRACT

The present work had for objective to evaluate the use of anesthesia protocols human being for used swines as animal model with ends of medical research. Two groups of swines of the race Landrace had received different protocols anaesthetics and had been submitted to a lateral thoracoscopy. The two groups of swines had received as daily preanesthetically medication (MPA), atropine sulphate, in the dose of $0,03 \text{ mg. kg}^{-1}$, for via subcutaneous, and Midazolam, in the $0,5$ dose of mg. kg^{-1} , for via intramuscular. Group I (inhalatory anesthesia), thirty minutes after, the anesthesia was induced with the administration via intravenous of 10 mg. kg^{-1} of Thiopental sodium, managed by intravenous. The maintenance of the anesthesia was only carried through with Isoflurane and oxygen. In group II (balanced anesthesia), the anesthesia was induced for a fentanil association, in the dose of 20 mcg. kg^{-1} , Midazolam in the dose of $0,5 \text{ mg. kg}^{-1}$, managed for via intravenous, followed still of the administration of Tiopental (5 mg. kg^{-1}) and Pancuronium (0.1 mg. kg^{-1}), immediately after, the swines had been submitted to the intubation endotracheal and connected to the respirator. The maintenance of the anesthesia was carried through with Isoflurane and oxygen and by the continuous administration of Fentanyl ($50\mu\text{g. kg}^{-1} \cdot \text{min.}^{-1}$) and Pancuronium (0.1 mg. kg^{-1}) to each 20 minutes. Immediately the induction the animals had been after intubated by via endotracheal and the tracheal pipe was connected to a respirator, receiving an association from Isoflurane and oxygen. The respiratory frequency was regulated in 16 movements per minute with a pressure of 20 cm of water. After the preparation pre-operative, anaesthetical induction and catheterization of the femoral artery, the swines of the two groups had been located in left lateral decubitus and submitted to the lateral thoracoscopy. The thoracic exploration was carried through, called as disgnostic procedure, simulating a real situation. After the synthesis of the openings pneumotorax residual was drained with aid of a syringe of 10 ml adapted to the valve of three ways and to venous catheter. Surgical procedure was not carried through, beyond the thoracoscopy, to prevent possible interferences in the observed values and that they do not have relation with the

anesthesia. The harvests of data in the two groups had been carried through to each 15 minutes after the catheterization of the femoral artery, during 60 minutes. They had been written down and evaluated parameters monitored routinely in the control of the general anesthesia. The cardiocirculatory function, respiratory function, internal body temperature and quality of the anesthetic recovery had been observed related aspects. Monitoring of the cardiac frequency, electrocardiographic evaluation, evaluation of oximetry of pulse and arterial gasometry had been carried through. In the parameters related to the respiratory function, was verified a significant reduction in the average values of the partial pressure of O₂ of group II Immediately after the induction (T₀) the PaO₂ in mmHg in group I was of $415,43 \pm 47,35$. Group II presented a PaO₂ in mmHg of $332,06 \pm 55,81$ in T₀. In the PaCO₂ of it a significant reduction in the average values in all was verified the times evaluated in group II. In the parameters related to the cardiocirculatory function and body temperature significant alterations had not occurred when comparative the two groups, that is, had not suffered influence from the different protocols. The parameter internal body temperature presented a significant reduction in the two groups, related to the different evaluated times and the duration of the general anesthesia. In group II a drawn out anesthetic recovery and with agitation signals was observed more. Deaths in none of the groups had not occurred. The two protocols usually used in the anesthesia human being had allowed the accomplishment of the experimental thoracic surgery in swines.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Modelo experimental proposto.....	47
Tabela 2 – Frequência cardíaca de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão.....	52
Tabela 3 – Pressão arterial média em mmHg de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão.....	53
Tabela 4 – Pressão parcial de oxigênio (PaO ₂) em mmHg de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão	54
Tabela 5 – Pressão parcial de CO ₂ de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão	55
Tabela 6 – Saturação de oxigênio na hemoglobina em porcentagem (Sat Hb%) de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão	55
Tabela 7 – Temperatura corporal de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão	56

LISTA DE ABREVIATURAS

BNM: bloqueadores neuromusculares

cm: centímetros

⁰C: graus Celsius

CO₂: dióxido de carbono

FC: frequência cardíaca

GABA: ácido-gama-amino-butírico

H₂O: água

I:E: relação inspiração:expiração

kg: quilogramas

O₂: oxigênio

PAM: pressão arterial média

Pa O₂: pressão arterial parcial de oxigênio

Pa CO₂: pressão arterial parcial de dióxido de carbono

PSS: porcine stress syndrome

min: minuto

ml: mililitro

mm: mililitros

mmHg: milímetros de mercúrio

MPA: medicação pré-anestésica

PI max: pressão inspiratória máxima

VCP: ventilação controlada por pressão

VCV: ventilação controlada por volume

LISTA DE MEDICAMENTOS E EQUIPAMENTOS

nome comercial/ modelo	princípio ativo/ equipamento	laboratório
Atropinon	atropina	Hipolabor
Fentanest	fentanil	Cristália
Dormire	midazolam	Cristália
Tiopental 0,5 g	tiopental sódico	Cristália
Pancuron	pancurônio	Cristália
Forane	isoflurano	Abbott
Cateter-abocath nº 20	Cateter Teflon	Abbott
Seringa 5 ml	Seringa 5 ml	Becton-Dickson
Tubo endotraqueal	Tubo endotraqueal	Sheridan
Bird Mark 7	Respirador	Bird Corporation
Blood gas analyser 168	Analisador de gases	Corning
Takaoka 159	Oxímetro de pulso	Takaoka
Modelo CD 188	Eletrocardiógrafo	Berger
Termômetro clínico	Termômetro clínico	B-D
Tubo vacutainer	Tubo de coleta de sangue	Vacutainer
Manômetro anaeróide	Manômetro anaeróide	B-D
Vaporizador universal	Vaporizador universal	Narcosul
Laringoscópio	Laringoscópio	Oxigel

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
1. 1 O suíno como modelo experimental.....	13
1. 2 Considerações sobre a anestesia em suínos.....	18
1. 3 Considerações sobre o estresse cirúrgico e anestésico.....	19
1. 4 Considerações sobre a anestesia balanceada.....	20
1. 5 Considerações sobre os fármacos utilizados.....	21
1. 5. 1 Considerações gerais.....	21
1. 5. 2 Atropina.....	22
1. 5. 3 Midazolam.....	23
1. 5. 4 Tiopental sódico.....	24
1. 5. 5 Fentanil.....	26
1. 5. 6 Pancurônio.....	28
1. 5. 7 Isoflurano.....	31
1. 6 Considerações sobre a toracoscopia.....	32
1. 7 Considerações sobre a ventilação mecânica.....	35
1. 8 Função cardiovascular.....	37
1. 9 Função respiratória.....	39
1. 10 Temperatura corporal interna.....	42
2 OBJETIVOS.....	43
2. 1 Gerais.....	43
2. 2 Específicos.....	43
3 HIPÓTESES.....	44
3. 1 Hipótese conceitual.....	44
3. 2 Hipóteses operacionais.....	44
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	45
4. 1 Local da realização.....	45
4. 2 Animais experimentais.....	45
4. 3 Procedimentos anestesiológicos.....	45
4. 4 Variáveis observadas e monitoradas na anestesia.....	47

4. 5 Procedimentos cirúrgicos	49
4. 6 Período pós-operatório	50
4. 7 Cálculo do tamanho da amostra	50
4. 8 Análise dos dados.....	51
4. 9 Aspectos éticos.....	51
5 RESULTADOS.....	52
5. 1 Função cardíaca e cardiocirculatória.....	52
5. 2 Traçado eletrocardiográfico.....	53
5. 3 Gasometria arterial e Saturação da hemoglobina.....	54
5. 4 Temperatura corporal.....	56
5. 5 Recuperação anestésica.....	57
6 DISCUSSÃO.....	58
6. 1 Aspectos clínicos relativos ao uso da anestesia balanceada em suíno utilizados como modelo experimental.....	58
6. 2 Aspectos relativos a função cardiocirculatória	66
6. 3 aspectos relativos à função respiratória e gasometria arterial.....	68
6. 4 Aspectos relativos à temperatura corporal.....	72
CONCLUSÕES.....	73
REFRÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 O suíno como modelo experimental

Thurmon *et al.* (1996) considerou o suíno a espécie mais relacionada ao homem fisiologicamente. O suíno tem se constituído no modelo experimental de eleição para um grande número de procedimentos cirúrgicos cujos resultados são transpostos para a espécie humana (SWINDLE, 2002).

Dentre as várias espécies utilizadas na experimentação biomédica destaca-se o porco. Swinddle (1984) citou que o uso do suíno em pesquisas científicas é uma prática antiga. Segundo Mariano (2003) as semelhanças entre a anatomia, a fisiologia e fisiopatologia dos suínos e do homem estão amplamente estabelecidas na literatura. O autor relatou como restrição, o uso do suíno em experimentos de longo prazo pelo seu rápido crescimento.

Mount e Ingram (1971) afirmaram que o suíno é freqüentemente utilizado em estudos da fisiologia cardiorespiratória. Estes autores consideraram a gasometria sanguínea do porco (PaCO_2 , PaO_2) em geral mais similar a do homem que a do cão. Sobre a ventilação, comentaram que devido à ausência de sudorese nesta espécie, a freqüência respiratória pode se apresentar elevada, para que ocorra perda de calor por evaporação. Os suínos, como o homem, são suscetíveis ao laringo-espasmo. Os suínos foram considerados ótimos modelos para transplante experimental de pulmão por O'Brien e Crimer (1999).

Reece (1996) descreveu os ciclos nasais (congestão alternada e descongestionante das vias aéreas) e citou como a morfologia da cavidade nasal dos suínos e de sua mucosa é semelhante a do homem. O autor afirmou que por isto os suínos são escolhidos para estudos experimentais da função destes ciclos nasais. Além destes ciclos, um outro tipo de resistência aérea tem sido observado em humanos e suínos, associado com o aumento ou diminuição na resistência nasal que acompanha modificações na respiração. Sobre a formação de surfactante, o autor afirmou que no feto humano e de algumas espécies, isto ocorre relativamente tarde. A deficiência de surfactante ao nascimento provoca uma síndrome de angústia respiratória, caracterizada

por dispnéia, cianose e gemido. Existem semelhanças clínicas, patológicas e bioquímicas entre a espécie humana e a síndrome do grunhido descrita em suínos. Parece envolver uma falha na produção de surfactante. Além das características já relacionadas, há uma série de relatos de autores considerando o suíno um excelente modelo experimental. O suíno é treinável e controlável, além disto possui similaridades, incluindo: tamanho, estrutura e função de órgãos internos, padrões alimentares, serem onívoros, enzimas gástricas, sistema endócrino e parácrino (ALMOND, 1996; BROWN e TERRIS, 1996).

Ehler et al. (1985) afirmaram que para procedimentos experimentais para cirurgias cardíacas o coração do suíno é semelhante ao do homem na anatomia e fisiologia. Quando comparados a não-primatas, a anatomia cardíaca do porco é a mais similar à do homem. Os autores também consideraram as facilidades de manejo, obtenção de grupos homogêneos e custos, como vantagens de trabalhar com esta espécie. Almond (1996) salientou o fato de uma fêmea produzir em média 10 filhotes por parição, permitindo a experimentação científica entre animais de uma mesma cria, reduzindo assim, a variabilidade genética. Eisele et al. (1985) estudaram a anestesia inalatória e considerou o porco um modelo valioso para uma série de pesquisas em medicina humana e veterinária.

Langner et al. (1985) utilizaram o suíno para estudos da resposta fisiológica ao estresse, porque seu mecanismo é semelhante ao de humanos. Lopes et al. (2004) consideraram o suíno como melhor modelo didático para cirurgia palpebral, pela semelhança, tamanho adequado das estruturas para o manuseio cirúrgico e também ressaltaram a disponibilidade de obtenção.

Swindle (1984) relatou que o suíno foi utilizado com sucesso em substituição à cães em vários projetos de pesquisas da The Hopkins University School of Medicine. As vantagens dos suínos sobre os cães incluem as características anatômicas e fisiológicas compartilhadas com o homem, melhor cicatrização e aspectos de manejo. Sobre o trato digestivo citou as diferenças significativas na morfologia gástrica, cólon espiral e vasculatura do mesentério. Com exceção dos primatas, o suíno apresenta o oviduto com a morfologia e histologia mais semelhante ao da mulher. As características fisiológicas e anatômicas do coração o tornam um modelo efetivo para cirurgias

experimentais do sistema cardiovascular. Anatomia do pâncreas também é muito similar.

É preciso salientar que, em medicina veterinária, o suíno é considerado animal de produção, sem maiores interesses clínico e cirúrgico. Como animal de produção, o suíno atinge o peso de abate, que é de 100 quilogramas, com cinco a seis meses de idade, tendo portanto uma vida muito curta. Quanto aos reprodutores, tanto os machos quanto às fêmeas, atingem maturidade sexual em torno dos seis meses e são utilizados por dois a três anos apenas, dado a prolificidade da espécie que favorece a consangüinidade e a facilidade de reposição dos reprodutores pelo curto período com que chegam à maturidade. Como consequência, os procedimentos cirúrgicos na espécie se restringem a cesareanas e orquiectomias de reprodutores destinados ao abate, pesando nesta fase de 350 a 400 kilogramas. A maior parte dos suínos utilizados em pesquisa e treinamento, no entanto, pesa abaixo de 50 kg (RIEBOLD, 1996). Com isto os protocolos anestésicos pela ausência do uso clínico, são adaptados de outras espécies e muitas vezes não são observadas as características próprias dos suínos.

Os resultados obtidos, em pesquisa ou treinamento, devem projetar a realidade em que serão utilizados, logo é importante que os procedimentos intermediários, no caso a anestesia, sejam o mais próximo possível dos protocolos empregados em humanos, guardadas as características da espécie (BECKER, 1986). Este autor destacou que, mesmo que os procedimentos anestesiológicos sejam diferentes dos utilizados em seres humanos, as drogas empregadas devem ser bem conhecidas e os protocolos anestésicos padronizados.

Têm sido estabelecidos diferentes protocolos utilizando agentes injetáveis para procedimentos cirúrgicos que dispensem a abertura do tórax e a manutenção da pressão intratorácica positiva. Neste sentido, o advento da cirurgia videolaparoscópica e a necessidade indispensável de seu treinamento em animais, particularmente, o suíno tem dado uma contribuição decisiva para o desenvolvimento de técnicas anestesiológicas que atendam às exigências de treinamento e pesquisa (CLUTTON et al. 1997). Dentro desta linha, SOFTELAND et al. (1995) avaliaram a anestesia por tiopental-midazolam-fentanil (intravenosa), considerando-a adequada para procedimentos de até 120 minutos de duração. No entanto, quando o suíno se apresenta como um modelo animal

experimental para cirurgia torácica, o uso de agentes anestésicos inalatórios e de ventilação artificial se torna componente indispensável de qualquer protocolo de anestesia geral.

Realizando a indução com um tiobarbitúrico de ação ultra-curta por via intravenosa e a manutenção pode ser obtida com halotano em concentrações que variam entre 0,5 e 1,5 %. O halotano tem sido o agente inalatório de eleição, apesar da possibilidade de ocorrência de hipertermia maligna, que consiste no aumento do metabolismo do miocárdio por estimulação dos receptores beta-adrenérgicos causada pelo aumento considerável de catecolaminas circulantes (HALL e CLARKE, 1991)

O suíno *Sus scrofa domestica* apresenta dificuldades para a contenção, a maioria das pesquisas são conduzidas com porcos até 50 Kg de peso. A imobilização e a anestesia são um desafio nesta espécie, sua conformação anatômica não favorece a contenção manual, não há uma parte do corpo que seja facilmente contida. Este aspecto o protege de predadores. São poucas as veias superficiais, somente na superfície dorsal das orelhas. Este fato tornou a administração de fármacos via intramuscular difundida, porém agulhas com comprimento maior que 3 cm devem ser usadas, pois existe o risco da administração somente no tecido adiposo e a absorção atrasada. A região do pescoço é indicada para a injeção intramuscular por apresentar menos gordura.

O uso da anestesia inalatória em suínos encontra ainda outros obstáculos, como a dificuldade de intubação oro-traqueal em indivíduos de maior porte. Esta dificuldade é menor em suínos jovens com 20 a 25 kg de peso (HALL e CLARKE, 1991). Segundo os autores, na rotina de procedimentos mais simples, principalmente em treinamento, o halotano tem sido utilizado como agente único e administrado por meio de máscara facial, precedido de pré-medicação com midazolam. A medida que as necessidades da técnica cirúrgica empregada exigem, tem sido utilizado um protocolo que inclui a pré-medicação com atropina, por via sub-cutânea, e midazolam, por via intramuscular, seguida de administração de halotano e oxigênio por meio de máscara facial, até a perda de consciência. A atropina é recomendada como forma de controle da salivação (HALL e CLARKE, 1991). A via intramuscular é recomendada para a administração do midazolam pela dificuldade de acesso à veia em um suíno que ainda não esteja sedado (RIEBOLD, 1996). A administração do agente halogenado por meio da máscara facial

facilita a punção venosa, à semelhança da indução da anestesia em crianças (UGHINI, 1997). Na seqüência, administra-se tiopental por via intravenosa, com perda do reflexo de deglutição, realiza-se a intubação oro-traqueal e manutenção com halotano e oxigênio, observando-se a resposta à dor como a necessidade de aumentar a concentração do anestésico volátil.

Os suínos foram uma importante contribuição nas pesquisas médicas por serem fisiologicamente semelhantes ao homem, mais do que outras espécies. Fagundes e Murched (2004) verificaram que os suínos em números relativos, são mais citados seguidos na ordem pelos cães, coelhos, ratos e camundongos. Os autores observaram que em 46% das publicações latino americanas em cirurgia envolveram a espécie suína. Ressaltaram que a maioria dos trabalhos foram na área de vídeo-cirurgia. Tumbleson e Schook (1996) e Murtaugh et al. (1996) consideraram o suíno o modelo experimental animal mais compatível. Durante as cirurgias experimentais o pesquisador deve considerar as diferenças fisiológicas entre as diferentes raças domésticas e miniaturas. Adicionalmente, entre as raças existem outros fatores a serem considerados como a idade, o peso e o sexo do animal. Com a combinação destas informações obtidas, os efeitos fisiológicos das drogas anestésicas podem ser previstos (HALL e CLARKE, 1991; THURMON et al., 1996). O pesquisador deve estar familiarizado com os efeitos fisiológicos das drogas anestésicas para poder interpretar os resultados com precisão (LUKASIK e GILLIES, 2003). Bazin et al. (2004) afirmaram que durante a experimentação animal, a anestesia pode interferir nos resultados e muitos registros da literatura não mencionam estes possíveis efeitos. Os autores consideraram fundamental o conhecimento de como os animais são afetados pelas drogas anestésicas. Os efeitos dos anestésicos podem ser diferentes se usados isoladamente ou em combinações. Todo novo modelo experimental exige discussão da potencial interferência entre a anestesia e os resultados e para comparar os resultados obtidos com os diferentes protocolos. Cruz (1996) ao observar que a anestesia é necessária na experimentação animal, salientou que existe uma variedade de fármacos e que os seus efeitos nas diferentes espécies devem ser bem conhecidos. Considerou a extrapolação dos efeitos dos agentes anestésicos entre os animais e humanos perigosa e citou as diferenças observadas e que os efeitos de uma droga pode ser totalmente diferente de quando usada isolada.

Husby et al. (1998) citaram os suínos como um modelo útil em cirurgias experimentais, mas salientaram as mínimas referências quanto à parâmetros fisiológicos em suínos anestesiados. Os autores afirmaram que a anestesia por si só influencia e pode afetar nos resultados do experimento e a relação entre a anestesia e hemodinâmica em suínos é pouco conhecida.

1. 2 Considerações sobre a anestesia em suínos

Mac e Song (1994) afirmaram que os parâmetros na anestesia podem variar conforme as raças e os diferentes protocolos utilizados, os autores sugeriram a necessidade de estudos para estabelecer as variáveis nas diferentes práticas adotadas pelos pesquisadores.

A contenção manual provoca intenso estresse e a espécie é facilmente estressada e algumas raças são portadoras do gene da Síndrome da Hipertermia Maligna, o que aumenta a susceptibilidade do suíno ao halotano e outros agentes inalatórios (MALAVASY e NYMAN, 2004). Alguns suínos são extremamente suscetíveis ao estresse e nestes animais ocorre a síndrome (PSS- Porcine Stress Síndrome) que é desencadeada por fatores como por exemplo o desmame, exercícios, mistura com outros animais, transporte e manejo. Culau et al. (2002) consideraram a mesma Síndrome da Hipertermia Maligna e afirmaram que um gene halotano determina a maior predisposição ao estresse.

Quando possível o jejum deve ser de 12 a 24 horas antes dos procedimentos eletivos. O jejum evita o timpanismo e a pressão sobre o diafragma, também reduz a probabilidade de vômito seguido de aspiração do conteúdo gástrico. O estômago distendido pode comprometer a circulação sanguínea pela compressão dos vasos mesentéricos (HALL e CLARKE, 1983; MOON e SMITH, 1996).

Mount e Ingram (1971) afirmaram que são comuns reações do suíno aos métodos de contenção. Os autores consideraram estas reações não prazerosas tanto para o animal quanto para o pesquisador. A utilização de vários protocolos para promover a sedação,

relaxamento muscular e analgesia do paciente antes do procedimento deve ser observada (SMITH et al. 1991).

A grande superfície corpórea, aliada a uma ausência relativa de pêlos, torna estes animais propensos à hipotermia, assim o suporte térmico é importante em procedimentos anestésicos de longa duração (SWINDLE, 1984).

A intubação orotraqueal é um procedimento muito importante em suínos submetidos a procedimentos com duração maior que 30 minutos de duração. A espécie apresenta susceptibilidade ao laringoespasma e acúmulo de secreções na região da faringe. A utilização de anestesia local com spray 2% pode minimizar o laringoespasma. O procedimento não é facilmente realizável, pois a visualização da laringe é difícil devido a uma cavidade oral estreita e que não permite grande abertura, associada a uma língua larga e espessa. A fenda da glote é muito pequena e a laringe está posicionada formando um ângulo com a traquéia que dificulta a passagem da sonda oro-traqueal além do anel cricóide (HALL e CLARKE, 1991). Os autores afirmaram que o diâmetro da sonda dependerá do peso do animal e recomendaram sondas oro-traqueais para suínos de 20 a 50 Kg com 8 a 10 mm, e para os suínos de 10 a 15 Kg, sondas de 5 a 7 mm.

Os suínos são únicos em relação à resposta a inúmeras drogas anestésicas. Eles são mais resistentes aos efeitos de opióides e agonistas α -2 (MALAVASY e NYMAN, 2004). Hall e Clarke (1991) e Swindell et al. (1988) afirmaram que em muitos casos é necessário a utilização de mais de um fármaco para atingir um plano anestésico adequado.

Na recuperação o paciente deve estar isolado para evitar a canibalização. Em suínos a maioria dos analgésicos possui meia-vida curta, assim o uso no pós-operatório apresenta algumas limitações. Não obstante a administração de drogas analgésicas nestes animais, assim que possível, reduzirá o grau de dor (RIEBOLD e THURMON, 1986). Os autores também salientaram a necessidade de cuidados para evitar a hipotermia.

1. 3 Considerações sobre o estresse cirúrgico e anestésico

Determinados suínos, especialmente das raças landrace e pitrain podem sofrer de uma síndrome relacionada diretamente ao estresse, a “Porcine Stress Syndrome” ou

Hipertermia Maligna (WAGNER, 1972). Esta síndrome caracteriza-se por contração muscular generalizada e constante, capaz de causar a morte por síncope cardíaca. Suínos que apresentam a síndrome do estresse têm predisposição genética (SOBESTIANSKY et al., 1999).

O conceito de estresse é abstrato, a despeito de décadas de pesquisa nesta área, todos os animais respondem à estímulos como a manipulação física e traumas (cirúrgicos ou anestésicos), com diferentes componentes de ordem neural, humoral ou metabólica, visando a manutenção da homeostase. As alterações impostas por estes estímulos são genericamente denominadas como resposta ao estresse (WEISSMAN, 1990).

O estresse pode ser definido como uma resposta do organismo a forças deletérias e que geralmente manifesta-se por alterações neuroendócrinas ou adrenocorticais. O estresse em animais geralmente é considerado de dois tipos: o estresse mental, o qual pode ser desencadeado por um ambiente desconhecido, e o estresse físico ou participatório que pode ser causado por técnicas de contenção, anestesia ou cirurgia (SCOTT, 1981).

Segundo Moberg (1987), o entendimento do termo estresse ganha importância pelo fato de que se deseja evitar o sofrimento ao tratarmos com outras espécies. O autor salientou a necessidade de proporcionar o bem estar geral dos animais em experimentos.

Weissman (1990) avaliou as conseqüências do estresse no resultado da anestesia e observou que esta resposta manifesta-se não somente durante e após a intervenção cirúrgica, mas freqüentemente antes do procedimento. Antes da cirurgia, alguns pacientes apresentam elevação dos níveis de catecolaminas devido ao medo e a ansiedade, motivo pelo qual certas medicações pré-anestésicas são utilizadas para reduzir estes efeitos. Outro fator relacionado ao estresse cirúrgico é a interferência na função ventilatória e cardiovascular.

Técnicas anestésicas com o objetivo de remissão ou supressão da dor são importantes para prevenir o estresse da cirurgia e melhorar as condições pós-operatórias (KEHLET, 1989).

1. 4 Considerações sobre a anestesia balanceada

Para a realização da anestesia geral, pode-se utilizar, em suas diferentes fases, fármacos inalatórios, intravenosos ou uma combinação de drogas destes dois grupos, o que se denomina de anestesia balanceada. Mais recentemente, a anestesiologia avançou no sentido do que se convencionou denominar de anestesia balanceada, a associação de diferentes fármacos injetáveis e inalatórios (RANSON e MUELLER, 1997). Os autores citaram que um dos protocolos de uso clínico corrente em medicina, após medicação pré-anestésica e indução adequadas, inclui a manutenção de inconsciência com halotano e a analgesia com fentanil associado ao midazolam, além do pancurônio.

Um protocolo desta natureza, na inexistência de um agente único ideal, atende as exigências de indução e recuperação rápidas e suaves, analgesia e efeito miorreaxante adequado, margem de segurança ampla e ausência de efeitos adversos nas doses terapêuticas, características desejáveis em um procedimento anestesiológico (FERREIRA, 1998). O autor afirmou que com este protocolo se faz necessária a monitorização permanente da frequência cardíaca e da pressão arterial média para detectar eventual diminuição da analgesia. Também ressaltou que os efeitos depressores do fentanil são revertidos com a administração de naloxone.

1. 5 Considerações sobre os fármacos utilizados

1. 5. 1 Considerações gerais

Quando a anestesia geral é desejada, os fármacos devem ser selecionados com o propósito de obter-se uma anestesia equilibrada (BENSON e THURMON, 1990). As peculiaridades anatômicas ou fisiológicas das espécies ou raças, assim como o temperamento e tamanho do animal, influenciam na seleção do agente anestésico (JONES, 1972). A medicação pré-anestésica adequada é um componente importante no protocolo anestésico e promove uma sedação efetiva, favorecendo uma indução suave e assegurando uma recuperação calma e tranqüila (LUKASIK, 1999).

A duração do efeito do fármaco está diretamente relacionado com a sua metabolização e excreção (BOOTH, 1988). O autor salientou que os fármacos sofrem alterações metabólicas no organismo, com o objetivo primordial de formar metabólitos com propriedades físico-químicas favoráveis à excreção. O destino de uma droga é determinado em grande parte por características físico-químicas que possui, em particular sua lipossolubilidade e seu grau de ionização.

Segundo Hoyumpa e Schenker (1993) os fármacos podem ser hidrossolúveis ou lipossolúveis. Os primeiros podem ser excretados sem modificações pela urina, bile e outras excreções. Os fármacos lipossolúveis tendem a se acumular no organismo e afetar os processos celulares por um período prolongado caso não sejam transformados em compostos menos ativos ou em metabólitos hidrossolúveis, que são excretados mais facilmente.

1. 5. 2 Atropina

É um fármaco de ação anticolinérgica, atua antagonizando competitivamente a acetilcolina em seus receptores e resultam em efeitos parassimpáticos. A atropina é comumente usada, apesar da bradicardia ser rara em suínos, tem como função principal evitar a salivação excessiva. Também previne a produção excessiva de secreções das vias respiratórias e o laringoespasma (HALL e CLARKE, 1983).

Bailey e Pablo (1998) afirmaram que os anticolinérgicos usados na pré-medicação são úteis durante a toracoscopia para reduzir as secreções respiratórias e em laparoscopias para prevenir o reflexo vagal pela manipulação visceral.

Massone (2005) recomendou a dose de 0, 022 a 0, 044 mg. Kg⁻¹, pela via subcutânea por produzir efeitos mais prolongados. O autor afirmou que sua ação pode durar de 60 a 90 minutos.

Segundo Thurmon et al. (1996), o suíno anestesiado apresenta uma frequência cardíaca maior que 80 batimentos por minuto. Sob situações clínicas, é comum a frequência cardíaca exceder 120 batimentos por minuto. Os autores ressaltaram a propriedade dos anticolinérgicos de causarem taquicardia. Thurmon e Benson (1993) também recomendaram seu uso na pré-medicação em suínos.

1. 5. 3 Midazolam

Richter (1981) revisou as teorias sobre o mecanismo de ação dos benzodiazepínicos. O ácido gama-amino-butírico (GABA) é um mediador químico responsável por neurotransmissão inibitória. Os agentes anestésicos podem elevar suas concentrações em regiões críticas do cérebro produzindo as manifestações clínicas destes fármacos. Os benzodiazepínicos tem sua distribuição no cérebro predominantemente nas mesmas regiões onde os receptores GABA são presentes. Esta coincidência de distribuição regional sugere que os benzodiazepínicos têm sua ação ligada ao GABA.

Segundo Thurmon et al. (1996), seus principais efeitos são: miorelaxante de ação central, efeito ansiolítico, sedativo, hipnótico e anticonvulsivante, mas com mínima ou nenhuma ação analgésica. Os benzodiazepínicos produzem mínima depressão na função cardiorrespiratória e garantem relativa segurança em sobredosagens. Os autores recomendaram a dose de 0,1 a 0,5 mg. Kg⁻¹ para o uso em suínos.

É solúvel em água permitindo a administração intramuscular. A via intramuscular é recomendada para a administração do midazolam pela dificuldade de acesso à veia em um suíno que ainda não esteja sedado (RIEBOLD, 1996). É rapidamente e bem absorvido por esta via em suínos (OREBAUGH e BRADFORD, 1994). Brown et al. (1979) afirmaram que o início da ação é relativamente rápida e consideraram como uma alternativa ao uso de barbitúricos como agentes de indução anestésica. Os autores avaliaram os níveis plasmáticos do midazolam e constataram uma redução rápida em todos os pacientes, com meias-vidas oscilando entre 1,3 a 2,2 horas. Não observaram após a administração do fármaco, alterações nas pressões sistólicas e diastólicas, pulso e frequência respiratória.

Smith et al. (1991) ao avaliarem o uso do midazolam em suínos observaram a duração do efeito sedativo por vinte minutos. Os autores afirmaram que o fármaco foi um sedativo efetivo e não alterou a função cardíaca.

Yung e Prielipp (2001) recomendaram a dose de 0,1 a 0,2 mg.Kg⁻¹ em humanos. Bustamante e Valverde (1997) ao avaliar a ação do midazolam em suínos, consideraram que a dose de 0,5 mg.Kg⁻¹ , via intramuscular, proporcionou sedação adequada e

observaram uma significativa queda na temperatura corporal após 60 minutos da administração.

Existe variação considerável na resposta individual aos efeitos sedativos. Nishimura et al. (1993) afirmaram que ao combinar o midazolam com o sedativo medetomidina observaram um maior grau de sedação, o que proporcionou uma melhor contenção dos suínos e menor estresse.

Este agente causa depressão do sistema nervoso central, diretamente relacionada com a dose, com efeitos variando de alterações comportamentais à sedação e sono. Não interfere na transmissão neuromuscular e não afeta a ação de agentes bloqueadores mioneurais (DUNDEE, 1979).

O midazolam é um fármaco extremamente seguro, mesmo em superdosagens, e com um número limitado de efeitos colaterais (SIMPSON e SIMPSON, 1996). Jones et al. (1979), ao estudarem o uso da droga em cães, observaram que o midazolam não alterou a PAM ou o fluxo coronariano dos animais.

Kaiser et al. (2003) afirmaram que devido ao fato de muitas cirurgias experimentais necessitarem de tempos de duração prolongados, concluíram que a combinação de midazolam, fentanil e propofol por infusão contínua proporcionou uma anestesia segura e facilmente manejável em anestesia para procedimentos experimentais de longa duração em suínos.

1. 5. 4 Tiopental sódico

Este fármaco foi introduzido na prática veterinária em 1937 e ganhou popularidade como agente anestésico, mas foi na década de 50 que houve um notável aumento de informações e contribuições para o melhor entendimento do seu mecanismo de ação. (HALL e CLARKE, 1983). Os autores consideraram o tiopental um anestésico padrão ao qual os outros podem ser comparados.

É um barbitúrico que contém enxofre ou um tiobarbitúrico. É um ácido orgânico fraco preparado para uso clínico como sal de base forte (sódio) dissolvido em água destilada ou solução fisiológica em 2,5 % e possui um pH entre 10 e 11 (BRAZ, 1992). Segundo o autor, a solução de tiopental após a preparação, permanece estável à

temperatura ambiente por até duas semanas e, quando conservada em geladeira, à temperatura de 4 °C, por até 4 semanas. É incompatível com soluções ácidas (analgésicos e bloqueadores neuromusculares).

Conforme Booth (1988), este anestésico possui ionização relativamente baixa no plasma (39%) e a alta solubilidade lipídica da fração não ionizada é a propriedade primária deste agente anestésico, permitindo-lhe atravessar a barreira hematoencefálica.

Os barbitúricos produzem sedação, hipnose e indução de sono, sua ação analgésica é pobre e são classificados de acordo com a duração do efeito. O tiopental é de ação ultra-curta devido a sua rápida redistribuição (Heat et al. 1982). Os barbitúricos agem inteiramente no sistema nervoso central, exercendo distintos efeitos na transmissão sináptica excitatória ou inibitória. A intensificação da inibição ocorre nas sinapses onde a neurotransmissão é mediada pelo GABA (ácido- γ - amino-butírico). Os barbitúricos estimulam a ligação do GABA aos receptores, ativando receptores GABA inibitórios e inibindo receptores excitatórios (Hobbs et al. 1996).

Massone (1988) salientou que as anestésias gerais intravenosas em suínos são raras e só são utilizadas na indução anestésica. O uso isolado de barbitúricos em suínos é desaconselhado, por ser esta espécie rica em tecido adiposo e por que os barbitúricos possuem alta lipossolubilidade, tornando seu emprego isolado inviável. Os barbitúricos de ação ultra-curta são utilizados com a finalidade única de indução anestésica e devem sempre ser precedidos de medicação pré-anestésica. O autor recomendou a dose de 10 a 12 mg.Kg⁻¹, via intravenosa. Salientou ainda que a maior velocidade de injeção é um dos fatores que mais influencia na rapidez para obter profundidade e maior duração da anestesia.

O tiopental só é administrado por injeções intravenosas. As injeções subcutâneas ou intramusculares são irritantes. O anestésico é muito irritante para ser injetado em cavidades corpóreas. A injeção inadvertida em espaço extra-vascular, freqüentemente resulta em lesão tissular grave, incluindo formação de abscesso e necrose do tecido envolvido (JONES et al. 1983).

O tiopental não costuma estar associado a efeitos colaterais excitatórios, não exercendo efeito tóxico ostensivo sobre o sistema nervoso central. Não há evidências de reações anafiláticas ao tiopental (BOOTH, 1988). Hall e Clarke (1983) consideraram

uma discreta queda na pressão sanguínea levando a um leve aumento na frequência cardíaca. Afirmaram também que todos os barbitúricos deprimem diretamente o miocárdio, efeito dose-dependente e relacionado com a velocidade de infusão. Isto resulta em reduzida contratilidade, diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial.

O principal efeito tóxico do tiopental é a depressão do centro respiratório. A frequência é lenta e a amplitude fica diminuída. Aproximadamente 16 vezes mais tiopental é necessário para parar o coração do que é para paralisar a respiração. A reduzida resposta do centro medular ao dióxido de carbono arterial, a hipoventilação, resulta em hipercapnia e hipoxemia (LUMB e JONES, 1973).

Devido a sua lipossolubilidade, é rapidamente distribuído no tecido adiposo. Isto explica sua ação ultra-curta e não por que é metabolizado rapidamente. Repetidas dosagens têm demonstrado efeito cumulativo, o que provoca uma anestesia prolongada e com fase de recuperação atrasada quando se faz uso de injeções repetidas de tiopental (BOOTH, 1988).

Softeland et al. (1995) avaliaram a anestesia intravenosa de suínos com a combinação de tiopental, midazolam e fentanil por até 2 horas e consideraram que a associação proporcionou boa anestesia e analgesia.

1. 5. 5 Fentanil

Os analgésicos opióides são os mais potentes analgésicos utilizados na medicina veterinária. Os efeitos farmacológicos diferem entre os animais e seres humanos devido a diferente distribuição dos receptores opióides no sistema nervoso central em cada espécie. Entre os efeitos adversos estão relacionados a depressão respiratória, hipotensão e bradicardia. A hiperexcitabilidade pode ocorrer em gatos, ruminantes, eqüinos e suínos. Estímulos sonoros podem provocar resposta motora do animal (THURMON et al. 1996). Segundo os autores, os opióides tem sido usado em suínos como adjuvantes com outros agentes para induzir e manter a anestesia cirúrgica. Também são usados sob infusão contínua para manutenção da anestesia.

Fentanil é aproximadamente 250 vezes mais potente que a morfina. O início da ação é rápido após a administração intravenosa ou intramuscular. O fentanil atua como agonista nos receptores μ e κ . Sua ação é de curta duração, de 20 a 30 minutos (ANDRADE, 2002). A ação do fentanil pode ser revertida com um antagonista. A administração prévia de atropina previne a bradicardia. Muir e Hubbell (2001) consideraram a potencia analgésica do fentanil 100 vezes mais potente que a morfina, afirmaram que é um agente geralmente usado na anestesia balanceada e que pode causar excitação em suínos se usado isoladamente.

Braz (1992) corroborou a afirmativa sobre a potência analgésica do fentanil e comentou sobre a ausência de efeito cumulativo nos tecidos, segundo o autor os hipnoalnalgésicos ainda reduzem a capacidade do centro respiratório do tronco cerebral aos níveis sanguíneos de dióxido de carbono.

Thurmon e Tranquilli (1986) utilizaram altas doses de fentanil em pesquisas cardiovasculares devido aos mínimos efeitos da droga nestes parâmetros. Os autores recomendaram a dose de 45 a 90 $\mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ em infusão contínua para manutenção da anestesia.

Weiskopf et al. (1990) observaram que a administração contínua de fentanil na dose de 50 $\mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, via IV associada a anestesia com isoflurano não produziu efeitos cardiovasculares e ainda reduziu a CAM do anestésico inalatório. Moon et al. (1995) ao estudarem os efeitos do fentanil na concentração alveolar mínima na anestesia de suínos observaram que houve necessidade de doses maiores de fentanil em suínos do que em humanos ou outras espécies.

O fentanil proporcionou o bloqueio da resposta simpática à incisão cirúrgica. Daniel et al. (1998) concluíram este fato após comparar anestésias realizadas com isoflurano isolado ou em combinação com fentanil. Cunningham (1998) afirmou que os opióides são componentes importantes na técnica anestésica em cirurgias endoscópicas.

Thurmon et al. (1996) citaram que pode ocorrer rigidez muscular após a administração intravenosa de fentanil em suínos e a tranquilização prévia pode prevenir esse efeito. Os autores se referiram a Woody chest syndrome que ocorre em humanos. Braz (1992) afirmou que o uso do fentanil pode apresentar como complicação à rigidez

dos músculos respiratórios e citou como desvantagens à ausência de relaxamento muscular e presença de movimentos musculares do tipo extrapiramidal.

Neto (1997) afirmou que os fármacos opióides podem causar aumento dos tônus muscular, chegando a situações de severa rigidez. Este fenômeno é caracterizado por aumento do tônus de intensidade variável. O autor salientou que o mecanismo que provoca o fenômeno não está bem definido, embora citou a possibilidade do envolvimento da ativação de receptores μ .

Husby et al. (1998) concluíram que o uso do fentanil em combinação com midazolam e isoflurano proporcionou estabilidade cardiovascular, sendo útil em pesquisas cardiovasculares.

1. 5. 6 Pancurônio

Os bloqueadores neuromusculares (BNM) não despolarizantes ou adespolarizantes são compostos de nitrogênio quaternário que atuam como antagonistas competitivos do receptor nicotínico, ligando-se ao receptor, mas não o ativando. O bloqueio pode ser revertido com o uso de anticolinesterásicos, que aumentam a concentração de acetilcolina no nível dos receptores nicotínicos, desfazendo o bloqueio de maneira competitiva (ANDRADE, 2002).

Os anticolinesterásicos inibem a acetilcolinesterase e aumentam os níveis de acetilcolina na junção neuromuscular, possibilitando o deslocamento e o conseqüente antagonismo do bloqueio. Os anticolinesterásicos não têm ação central, pois não atravessam a barreira hematoencefálica e o mais utilizado é a neostigmina. Seus principais efeitos colaterais são a salivação, o aumento da motilidade intestinal e a bradicardia. (MARTINS e MARTINS, 1997).

Os BNM são menos usados na veterinária do que na anestesia humana. A maioria dos animais são intubados facilmente sob anestesia geral e os veterinários em geral ficam satisfeitos com o grau de relaxamento muscular proporcionado pela anestesia geral, entretanto uma anestesia excessivamente profunda pode causar uma depressão acentuada dos sistemas cardiovascular e respiratório (CULLEN, 1996). O autor salientou

que os agentes inalatórios potencializam os efeitos dos BNM e que o último músculo esquelético a ser paralisado, geralmente é o diafragma.

O relaxamento muscular é um dos elementos básicos da anestesia geral, uma das maneiras de suprir o tônus muscular é obter planos anestésicos mais profundos, no entanto, o uso de altas concentrações de agentes inalatórios aumentam os riscos e às vezes o relaxamento proporcionado por estes agentes é inadequado (FUCHS e WANNMACHER, 1992). Os autores consideraram o uso de BNM úteis em combinação com agentes voláteis por proporcionar redução nas concentrações destes agentes.

Relaxantes musculares alteram variáveis cardiovasculares devido aos seus efeitos nos receptores muscarínicos e terminações nervosas simpáticas. Estas ações podem causar redução na resistência vascular sistêmica, hipotensão e discreto aumento na frequência cardíaca. Em cães pancurônio aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco (BOOTH, 1988).

Conforme afirmaram Muir e Marshal (1987), o pancurônio pode apresentar aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, devido a discreto bloqueio vagal, à estímulo simpático direto por bloqueio da recaptação de noradrenalina ou indireto por liberação de noradrenalina no terminal adrenérgico. Estes efeitos podem causar arritmias importantes, principalmente com o uso simultâneo do halotano. Em geral as arritmias associadas ao pancurônio limitam-se à alterações na frequência cardíaca.

Os BNM exercem seu efeito principal nos receptores nicotínicos. O miocárdio é um músculo com transmissão nervosa realizada em receptores adrenérgicos tendo a noradrenalina como transmissor, conseqüentemente os relaxantes musculares não alteram a contratilidade cardíaca. Os BNM também não agem na musculatura lisa (HUDSON e WARNECKE, 1997).

Segundo Martins e Martins (1997) seus efeitos estimulantes no sistema cardiovascular contrabalançam os efeitos depressores da maioria dos agentes anestésicos. Segundo os autores, outro fenômeno que ocorre em combinações com os agentes inalatórios, é a potencialização do efeito dos BNM em intensidade e duração, porque os agentes voláteis aumentam o fluxo sanguíneo muscular, levando a maior concentração

dos BNM nas junções neuromusculares. Também proporcionam a redução na concentração dos agentes voláteis.

Os bloqueadores neuromusculares são fármacos que, por diferentes mecanismos de ação, impedem a transmissão do impulso nervoso gerado a partir do terminal motor colinérgico até a estrutura efetora (fibra muscular esquelética) São empregados como adjuvantes em procedimentos anestésicos, uma vez que promovem adequado relaxamento muscular esquelético, sendo indicado nos procedimentos cirúrgicos torácicos, abdominais, ortopédicos, oftálmicos e da coluna vertebral (THURMON et al., 1996).

CULLEN (1996) ao ressaltar as precauções especiais que devem ser tomadas afirmou que estes agentes são desprovidos de efeitos sedativo, analgésicos ou anestésicos. A ação é periférica, na junção neuromuscular e não causam depressão do sistema nervoso central. O autor recomendou para o uso em suínos as doses de 0,073 a 0,12 mg. Kg⁻¹ e observou uma duração de ação variando entre 7 a 30 minutos. Segundo MÁRSICO FILHO e NASCIMENTO (2002), em cães e gatos o pacurônio proporciona um período de bloqueio de 20 a 40 minutos. Paddleford (2001) salientou que em casos de doses repetidas pode ocorrer efeito cumulativo, com paralisia muscular prolongada e fraqueza.

O pancurônio é um BNM considerado de longa ação na anestesia humana. Martins e Martins (1997) citaram que uma dose de suplementação em geral é necessária após 45 a 60 minutos a dose inicial. Hudson e Warnecke (1997) consideraram como tempo de duração um total de 90 minutos em anestesia humana.

Schopfer et al. (1989) ao estudar o atracúrio em suínos observaram que foram necessárias doses mais elevadas do bloqueador neuromuscular, do que as utilizadas no homem, creditaram isto a uma metabolização mais rápida nos suínos.

Devido ao fato de paralisarem a musculatura envolvida no processo da respiração torna-se indispensável a ventilação artificial (MÁRSICO FILHO e NASCIMENTO, 2002). Sakas e Flaherty (1997) comentaram a inerente hipoxemia seguida à paralisia da musculatura respiratória provocada por estes agentes e a necessidade de imediata intubação orotraqueal e ventilação artificial..

O brometo de pancurônio é uma amina esteroidal sem efeito hormonal, um agente altamente ionizável e de baixa lipossolubilidade, sendo indicado exclusivamente para uso intravenoso. Atravessa lentamente a placenta e atinge baixas concentrações no fluido cerebrospinal. Deve ser conservado em temperaturas de 2 a 8 graus Celcius. É parcialmente metabolizado pelo fígado (15 a 20%) e excretado 15% pela bile e 85% pela urina (HUDSON e WARNECKE, 1997)

Fanelop et al. (2004) afirmaram que é difícil obter informações na literatura sobre o uso de bloqueadores neuromusculares em animais experimentais. Os autores ressaltaram a importância de se ter um protocolo específico para cada tipo de experimento e sugeriram o uso do pancurônio em suínos em cirurgia torácicas.

1. 5. 7 Isoflurano

Oyama et al. (1975) ao estudar os efeitos do isoflurano em humanos verificaram que os efeitos da anestesia pelo isoflurano foram insignificantes quando comparados aos resultados obtidos na realização de cirurgias associadas à anestesia. Observaram uma elevação significativa nos níveis de cortisol plasmático quando da realização de intervenções cirúrgicas, o que não ocorreu com a anestesia isolada.

Isoflurano e desflurano são mais irritantes para as vias aéreas que os outros anestésicos, podendo causar tosse, contenção da respiração, laringoespasma e aumento das secreções (UGHINI, 1997).

Segundo Bailey e Pablo (1998) o isoflurano é preferido ao halotano devido à concentração equipotente do isoflurano provocar menos efeito na auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral, arritmogenicidade e contratilidade cardíaca. Os autores salientaram que todos os agentes inalatórios aumentam o fluxo sanguíneo cerebral e a circulação cerebral responde a mudanças na PaCO₂ alterando o tônus vascular e o fluxo sanguíneo cerebral. Este mecanismo de auto-regulação do fluxo circulatório cerebral é alterado pelo halotano, mas minimamente pelo isoflurano.

A hipercapnia associada a laparoscopia ou a toracoscopia provoca elevação da pressão intra-craniana e níveis de catecolaminas. O halotano sensibiliza o miocárdio e os

efeitos arritmogênicos são mais comuns que com o isoflurano. O halotano deprime mais a contratilidade do miocárdio do que o isoflurano. Estas características do isoflurano minimizam os efeitos cardiovasculares do decúbito e insuflação de cavidades (FREEMAN, 1998).

Becker et al. (1984) anestesiaram suínos com isoflurano e ventilação controlada e observaram efeito cronotrópico e inotrópico negativo na musculatura cardíaca, causando discreta redução na pressão arterial. Todas as alterações cardiovasculares foram completamente revertidas ao fim da anestesia e consideraram o agente útil para procedimentos experimentais que exigiram múltipla ou longa exposição. Segundo Martins e Martins (1997) o isoflurano potencializa os BNM em maior grau que o halotano.

Eisele et al. (1985) concluíram que a CAM do isoflurano para o uso em suínos é semelhante à usada em outros animais e no homem. Os autores registraram uma CAM de 1,55% de isoflurano associado a oxigênio. Ressaltaram a indução e recuperação rápidas e suaves. A solubilidade do isoflurano em suínos foi de 0,94 (YASUDA et al., 1990).

A hipertermia maligna pode ocorrer com o uso do isoflurano (KIM e KIM, 2002). Claxton-Gill et al. (1993) relataram o caso de um suíno que permaneceu com uma temperatura de 41,5 °C por 18 horas após a recuperação da anestesia com isoflurano.

As combinações permitem uma redução na CAM, e a combinação com fentanil é comum durante a anestesia. Existe um efeito “teto” na redução da CAM nas associações de fentanil e isoflurano (McEwan et al., 1993). Criado et al. (2003) afirmaram que o uso de opióides, como o fentanil, associados à anestesia inalatória proporcionam redução no requerimento de isoflurano.

1. 6 Considerações sobre a toracoscopia

As considerações anestésicas diferem na laparoscopia e toracoscopia e em cada tipo de procedimento (BAILEY e PABLO, 1998). Segundo os autores, a insuflação do tórax mesmo com pressões mínimas causa significantes alterações nos sistemas circulatório e respiratório em suínos anestesiados.

Beck et al. (2004) afirmaram que a cirurgia endoscópica é caracterizada por um acesso cirúrgico minimamente invasivo, no qual a visualização é realizada através de um endoscópio. Os autores afirmaram que a toracoscopia ainda é um processo limitado na medicina veterinária. Porém, consideraram muito útil em biópsias e lobectomias pulmonares. Walton (2001) acrescentou que a toracoscopia é um instrumento importante para determinação de estágios tumorais, visualização de biópsias, avaliação e tratamento de pneumotórax persistente, tratamento de efusão pericárdica e pleural e na avaliação e reparo intratorácico em pequenos animais.

Kohno et al. (1993) consideraram o suíno um modelo útil para estudo experimental ao avaliar lobectomia pulmonar parcial através de toracoscopia. A toracoscopia requer o pneumotórax artificial que pode ser obtido através da insuflação com CO₂ sob pressão positiva. Isto permite a visualização adequada das estruturas intratorácicas.

Em cirurgias laparoscópicas sempre ocorre algum grau de comprometimento cardiorrespiratório e deve-se respeitar os limites na pressão de CO₂ para insuflação. A anestesia geral e a ventilação controlada são técnicas consagradas para minimizar o aumento nos níveis da PaCO₂ (CUNNINGHAM, 1998). Faunt et al. (1998) ressaltaram que nas cirurgias torácicas vídeo-assistidas em humanos a ventilação seletiva é fundamental e considerada padrão para permitir um bom acesso cirúrgico.

Jones et al. (1993) avaliaram a insuflação do tórax com pressão positiva e as conseqüentes alterações hemodinâmicas em suínos. Observaram que mesmo as pressões positivas de 5 mmHg ou maiores, resultaram em reduções na PAM e no débito cardíaco, porém não houve alterações significativas na FC.

Petrat et al. (1999) comentaram as vantagens das técnicas minimamente invasivas como a laparoscopia e toracoscopia em crianças, mas salientaram a importância de se conhecer as alterações fisiológicas provocadas pela anestesia e da monitorização apropriada. Em qualquer novo procedimento, como a toracoscopia, podem ser necessárias modificações específicas das técnicas anestésicas e conhecimento das implicações anestésicas intraoperatórias (TOBIN, 2002).

A despeito dos benefícios óbvios da cirurgia minimamente invasiva, as alterações fisiológicas associadas com a toracoscopia representam desafios. Na tentativa de

minimizar o insulto fisiológico associado com a cirurgia laparoscópica, múltiplas técnicas anestésicas têm sido desenvolvidas, entretanto nenhuma delas é livre de efeitos adversos. Como as alterações fisiológicas são específicas da técnica, um completo entendimento da dinâmica da interação entre a técnica cirúrgica e anestésica e a fisiologia do paciente é essencial (FREDMAN, 2001).

Pneumotórax é a presença de ar no espaço pleural, pode ser espontâneo ou traumático, causado por trauma aberto, fechado e mais freqüentemente iatrogênico. Independente da causa, contudo, as conseqüências fisiopatológicas são semelhantes (PADDLEFORD, 2001). Alterações pulmonares durante o pneumotórax: redução do volume pulmonar e da complacência, distribuição desigual da ventilação para as áreas pulmonares, ocasionando uma relação ventilação-perfusão inadequada, com conseqüente hipercarbia e hipoxemia.

Durante a respiração normal, a pressão intrapleural varia entre -8 a -9 mmHg durante a inspiração, e de -3 a -6 mmHg durante a expiração. Devido à elasticidade intrínseca do pulmão, a pressão intrabrônquica dos pulmões é maior do que a intrapleural durante o ciclo respiratório e varia entre -1 e -3 mmHg durante a inspiração e 1 a 5 durante a expiração (LEÃO, 2006).

O gradiente de pressão entre as pressões intrabrônquicas e intrapleurais separadas pelas paredes alveolares e pela pleura visceral mantém a pleura visceral do pulmão aposta contra a pleura parietal da parede torácica, durante todo o ciclo respiratório. O pneumotórax ocorre quando o ar entra no espaço pleural como resultado de uma ruptura em uma das superfícies pleurais. A perda da pressão intrapleural negativa e colapso do pulmão progride até que as pressões entre os espaços que se comunicam tornem-se iguais (NABONSAL e OWENS, 1997).

A pressão positiva na cavidade pleural em níveis de 15 a 20 cm H_2O pode desviar o mediastino e interferir mecanicamente com o retorno venoso ao coração e produzir uma acentuada queda no débito cardíaco. O pneumotórax reduz os volumes pulmonares, a complacência pulmonar e a capacidade de difusão, as conseqüências fisiológicas dependem do grau de pneumotórax e da condição do pulmão subjacente (TOBIN, 2001).

1. 7 Considerações sobre a ventilação mecânica

A ventilação artificial é definida como a administração do volume-minuto respiratório por forças externas quando existe incapacidade dos músculos respiratórios do paciente em razão de determinada situação ou doença. Quando é instituída pelo uso de equipamentos é denominada de ventilação mecânica. A ventilação artificial deve propiciar o fornecimento de gases umidificados, aquecidos e não poluídos. Os ventiladores geram pressão positiva das vias aéreas (FORTIS e MUNECHIKA, 1997). A aplicação de pressão positiva melhora a troca gasosa, diminui o trabalho respiratório, pode melhorar a relação ventilação–perfusão e diminuir o shunt intrapulmonar que, por sua vez, aliviam a hipoxemia e diminuem a hiper carbia (MAGNEY, 2001).

Tobin (2001) afirmou que a força exercida pelos mecanismos de funcionamento dos ventiladores gera pressões sobre a via aérea. A pressão máxima que se estabelece nas vias aéreas do paciente, quando seus pulmões são insuflados com o volume corrente é denominada de pressão de pico ou pressão inspiratória máxima (PI max), que pode ser mensurada na porção proximal de tubo endotraqueal e retrata a pressão diferencial entre a boca e alvéolo, necessária para vencer a resistência do sistema respiratório e do circuito ventilatório do equipamento. A pressão inspiratória máxima varia em função de parâmetros inerentes tanto ao paciente quanto ao ventilador, entre eles a complacência pulmonar, a resistência das vias aéreas e o fluxo inspiratório. Em condições normais de mecânica respiratória a pressão inspiratória máxima não ultrapassa 15 ou 20 cm H₂O. Os limites normalmente tolerados situam-se entre 30 a 35 cm H₂O. O autor salientou que a elevação da pressão de insuflação pode causar complicações potencialmente graves conseqüentes ao barotrauma, tais como pneumotorax, enfisema do mediastino e subcutâneo, entre outras. Por este motivo a maioria dos ventiladores inclui dispositivos de segurança, que interrompem a inspiração ao detectar níveis críticos de pressão (limite de pressão máxima na via aérea ou da pressão de pico inspiratória). Habitualmente o limite de pressão máxima é estabelecido pelo operador de acordo com a situação clínica do paciente.

Por décadas a preocupação principal foi de garantir um volume corrente suficiente para minimizar qualquer risco de hipoxemia e de uma frequência respiratória

segura que não permitisse a retenção de CO₂, isto é, garantir uma eficiente troca de gases. Com a ampliação do uso da ventilação mecânica, surgiram complicações relacionadas as altas pressões exercidas sobre as vias aéreas, necessárias para garantir uma ventilação alveolar adequada (PINGLETON, 1995). Dreyfuss e Saumon (1998) observaram que os altos volumes também causaram lesão pulmonar.

Muir e Hubbel (2001) consideraram fundamental o uso da ventilação controlada em cirurgia torácicas, por melhorar a eficiência respiratória durante o pneumotórax e por permitir um melhor controle do movimento da parede torácica, o que auxilia o cirurgião, além de proporcionar um plano anestésico mais estável. Os autores relataram que podem ocorrer efeitos indesejáveis da ventilação controlada no sistema circulatório como a redução do débito cardíaco e da pressão arterial. As mudanças circulatórias durante a ventilação artificial são causadas pelo aumento prolongado na pressão média nas vias respiratórias e pela diminuição de CO₂, também durante a ventilação forçada, a pressão na traquéia e no pulmão é transmitida para a cavidade torácica, impedindo o retorno venoso e potencialmente diminuindo o débito cardíaco. O fluxo sanguíneo pulmonar fica reduzido e, desta forma, podem ocorrer alterações na relação ventilação-perfusão.

Segundo Carvalho e Mangia (2000) os efeitos indesejáveis durante a ventilação controlada são basicamente resultantes da pressão positiva elevada dentro dos pulmões. Esta elimina total ou parcialmente a pressão subatmosférica normalmente presente dentro do tórax. A extensão em que isto ocorre depende da pressão gerada no interior dos pulmões e da complacência pulmonar. Os autores também citaram a alcalose respiratória como efeito adverso.

A ventilação mecânica também pode causar perda do surfactante e a conversão do surfactante de grandes para pequenos agregados, cuja função torna-se deficiente (ITO et al., 1997).

Muir e Hubbel (2001) classificaram os ventiladores conforme a maneira de administrar o volume corrente, ajustando o volume ou a pressão. Os autores recomendaram um volume respiratório ou volume tidal (quantidade de gás exalada em um ciclo respiratório) de 10 a 15 ml/Kg para pacientes menores que 180 Kg, e uma pressão de aproximadamente 15 a 20 cm de H₂O para a inflação adequada dos pulmões

de um animal sadio. Sobre a ventilação nos casos de toracotomia, em que há inibição mecânica dos movimentos pulmonares, indicaram um aumento na pressão.

Na ventilação controlada por volume (VCV), o volume corrente é pré fixado juntamente com a frequência ventilatória e a relação inspiração:expiração (I:E). O ventilador gera um fluxo que é interrompido ao final da inspiração. O ciclo será finalizado quando o volume inspirado atingir o valor de volume controlado programado. Na ventilação controlada por pressão (VCP), o parâmetro pré-fixado é a pressão máxima nas vias aéreas, ou seja a pressão de pico. Outros parâmetros a serem ajustados são a relação I:E e a frequência respiratória. O modo VCP tem a vantagem de permitir aos clínicos que a pressão de distensão pulmonar e o tempo inspiratório sejam titulados, permitindo a determinação e a manutenção da pressão inspiratória máxima (MARIK e KRIKORION, 1997).

Conforme Bonassa (2000), para impedir a superdistensão alveolar e reduzir o gradiente de pressão transpulmonar, a pressão inspiratória deve ser fixada para manter a pressão inspiratória máxima em valores inferiores a 35 cm de H₂O e sempre menores de 40 cm de H₂O. Segundo o autor, uma pressão de 20 cm de H₂O é um ponto de partida conveniente para dar início à regulagem da VCP. No modo VCP o ventilador constantemente ajustará o fluxo para que a PI máxima seja mantida durante todo o ciclo respiratório. O ventilador controla a válvula de fluxo de forma a manter a pressão na via aérea constante no valor programado durante a fase inspiratória. A cada instante o fluxo será resultante do nível de pressão controlada programada e da mecânica respiratória do paciente.

Becker (1986) considerou a ventilação controlada necessária para evitar a acidose respiratória, porém ressaltou os cuidados para evitar a hiperventilação e a conseqüente alcalose repiratória.

1.8 Função Cardiovascular

Mount e Ingram (1971) consideraram a frequência cardíaca como um parâmetro útil na avaliação do plano anestésico e da função cardiovascular.

Segundo Wagenaar e Kroneman (1990) na eletrocardiografia a atividade elétrica do miocárdio é registrada instrumentalmente, refletindo a forma de estimulação cardíaca e não a contração muscular, assim os autores consideraram como principal aplicação, o diagnóstico de distúrbios do ritmo cardíaco.

O uso do eletrocardiograma fornece além da frequência cardíaca, consideráveis informações do monitoramento do paciente durante a anestesia geral, documentação e análise de arritmias (HALL e CLARKE, 1983). Riebold (1990) salientou que o eletrocardiograma não fornece informações sobre o débito cardíaco e pressão sanguínea, por isto ressaltou a importância da monitoração do pulso e pressão arterial. Severin (1992) afirmou ser a derivação II, tradicionalmente usada para monitorar o ritmo cardíaco.

Tranquilli et al. (1982) consideraram a frequência cardíaca média de 114 batimentos por minuto, como valores normais de suínos sob anestesia geral. Hughes (1986) afirmou que a pressão arterial dos suínos anestesiados varia entre 77 a 104 mmHg. Bailey e Pablo (1998) afirmaram que a insuflação do tórax para a toracoscopia, mesmo com pressões mínimas de 5 mmHg, causam uma significativa redução do débito cardíaco e da pressão arterial média de suínos anestesiados com pentobarbital e isoflurano.

Segundo Hall e Clarke (1983) mudanças na frequência cardíaca e ritmo são facilmente percebidas, já as alterações na amplitude das ondas e segmentos do eletrocardiograma são mais difíceis de interpretar, entretanto o anestesista deve estar atento para depressões ou elevações do segmento S-T e alterações na polaridade da onda T, pois podem indicar hipóxia do miocárdio e portanto não devem ser ignoradas. Os mesmos autores afirmaram que a taquicardia sinusal é frequentemente encontrada durante a anestesia, após a administração de atropina, estimulação cirúrgica em paciente inadequadamente anestesiado ou estímulo simpático relacionado a retenção de dióxido de carbono. Também consideraram sem significado clínico e de ocorrência não rara, a extrasístole ventricular.

Hall e Clarke (1991) salientaram a estreita correlação entre segmento S-T e conformação da onda T com variações no tônus do sistema nervoso autônomo e outros fatores. Consideraram a associação com sintomatologia para interpretações associadas

com doenças. Os autores afirmaram que a onda T é geralmente positiva, mas sob condições de hipotensão e hipoxemia pode tornar-se aumentada em amplitude.

Muir e Hubbell (2001) afirmaram que um desvio no segmento S-T em animais anestesiados pode significar isquemia miocárdica e um aumento da onda T estaria relacionada com hipóxia miocárdica ou hipercalemia.

Segundo Severin (1992), artefatos comuns que podem causar alterações no eletrocardiograma são: contato deficiente do eletrodo, eletrodo de baixa condutibilidade, tremor muscular, movimento do paciente, interferência por aparelhos elétricos, aterramento imperfeito, conexões elétricas incorretas e eletrodos invertidos.

1. 9 Função Respiratória

Valores normais de frequência respiratória de suínos estão entre 8 a 18 movimentos por minuto (MASSONE, 1988). Haskins (1977a) considerou como valores normais do sangue arterial uma faixa de pressão parcial de dióxido de carbono 40 ± 5 mmHg.

Os efeitos depressores dos anestésicos gerais associados à ação mecânica do decúbito, compressão do diafragma, desequilíbrio na relação ventilação-perfusão em geral provocam uma redução significativa da função de pacientes submetidos à anestesia geral (MASSONE, 1988; HALL E CLARKE, 1991; MUIR e HUBBEL, 2001; PADDLEFORD, 2001). Muir e DeMoraes (1996) recomendaram a ventilação controlada com oferta de 100% de oxigênio em anestésias com mais de 45 minutos de duração para prevenir a hiper carbia. Ferez (1997) afirmou que a relação ventilação-perfusão adequada do fluxo sanguíneo dentro das várias regiões pulmonares é crítica para que ocorra uma adequada troca gasosa.

Haskins (1977b) estudou a coleta e a conservação do sangue arterial para realização da avaliação hemogasométrica e considerou fundamental a realização da análise imediatamente após a coleta, nos caso que isto não for possível recomendou a refrigeração da amostra em água com gelo. Neste meio de conservação, verificaram que

as amostras não tiveram alterações de PaO_2 e PaCO_2 nas primeiras seis horas. Os autores recomendaram que tanto o cateter quanto a seringa devem ser infundidos com heparina.

Sakas e Flaherty (1997) ao abordar a fisiologia do sistema respiratório, afirmaram que o CO_2 é o maior produto do metabolismo celular. Segundo os autores a hipocapnia pode ser causada pelo decréscimo na produção de CO_2 , como nos casos de hipotermia ou uso de bloqueadores neuromusculares. Ressaltaram a importância da heparina para assegurar que o sangue não coagule na máquina analisadora de gases, o que poderia requerer reparos onerosos, salientaram ainda que a heparina não produz efeitos na amostra de sangue.

O CO_2 é o produto final da oxidação da glicose. Durante severo exercício ocorre a intensa produção de CO_2 e na anestesia em um paciente bem oxigenado e com o metabolismo basal diminuído a produção comumente de CO_2 diminui. Poderá haver aumento nos casos de hipoxemia (THURMON et al., 1996).

Segundo Ferez (1997) o principal produto ácido do metabolismo é o CO_2 . A concentração de CO_2 excretada pelos pulmões é igual à produzida pelo metabolismo celular. Na hemácia o CO_2 se difunde como gás (Pa CO_2) e também se hidrata formando o ácido carbônico, libera bicarbonato e íons hidrogênio acidificando o interior do glóbulo. Esta reação é catalisada pela anidrase carbônica e ao chegar no alvéolo a reação é inversa e o CO_2 é eliminado através da ventilação. Do total eliminado 7 a 10% são transportados como gás dissolvido (PaCO_2). O autor ressaltou que a ventilação assistida prolongada, ajuste inadequado do respirador e hipotensão como potenciais causas de alcalose respiratória. Sobre a alcalose metabólica afirmou que ocorre quando ocorre perda de ácido ou ganho de base.

Um aumento na concentração arterial de PaCO_2 é resultado geralmente de uma má ventilação. Uma hipoventilação grave provoca hipoxemia, causada pelo colapso alveolar ou insuficiente concentração de oxigênio inspirado. Hipoventilação é comum em pacientes anestesiados com halogenados e sob respiração espontânea, opióides, obstruções das vias aéreas, uso de BNM, expansão limitada do diafragma e doenças pulmonares (PADDLEFORD, 2001).

Os valores médios reduzidos da PaCO_2 podem ser causadas por alterações na função respiratória e caracterizar uma alcalose respiratória. Este fenômeno geralmente

ocorre por hiperventilação, em casos de ansiedade pré-operatória ou ventilação artificial (FEREZ, 1997).

Heck et al. (1997) recomendaram a oximetria de pulso para monitorar a saturação de oxigênio da hemoglobina, pois este método facilita a detecção de hipoxemia antes mesmo que os sinais clínicos se tornem aparentes. Os autores consideraram a gasometria arterial fundamental para avaliação da função respiratória em cirurgias torácicas.

Segundo Sakas e Flaherty (1997), a oximetria de pulso (SpO_2) é um método não invasivo e indireto, mas permite uma estimativa parcial do oxigênio arterial (PaO_2). Os autores consideraram uma fidedignidade de valores em aproximadamente 2% quando os valores estão entre 70 a 100%. Afirmaram que abaixo de 50% os valores deixam de ser confiáveis.

Thurmon et al. (1996) consideraram valores entre 96 a 100%, em pacientes anestesiados, necessários para assegurar adequada oxigenação tecidual.

Tremper e Barker (1989) afirmaram que esta técnica permite avaliar a baixa saturação da hemoglobina causada pela administração de misturas gasosas pobres em O_2 , hipoventilação ou ventilação-perfusão inadequada. É um artifício espectrofotométrico, fundamentado na absorção da luz infra-vermelha pela oxiemoglobina. Este mecanismo depende de adequado sinal pulsátil e a leitura pode ser prejudicada pela hipotensão, vasoconstrição, severa taquicardia, sensores mal posicionados, interferências de aparelhos elétricos ou movimentos do paciente.

A insuflação do tórax promove uma redução da PaO_2 e da resistência vascular periférica. A $PaCO_2$, a pressão sanguínea arterial média, frequência cardíaca e débito cardíaco aumentam. Segundo Bailey e Pablo (1998) a observação destes parâmetros foram consistentes com hipoventilação e hipercapnia, porém consideraram estas alterações sem implicações clínicas e aceitáveis em pacientes saudáveis recebendo administração de oxigênio a 100%.

1. 10 Temperatura Corporal Interna

A anestesia geral interfere na capacidade do paciente em controlar a temperatura corporal e pode se tornar hipotérmico ou hipertérmico (Hall e Clarke, 1983).

Kelly (1984) indicou o monitoramento da temperatura com a utilização de um termômetro clínico de mercúrio introduzido no reto, observando com atenção o contato com a mucosa retal para evitar medidas errôneas.

A temperatura normal do suíno varia entre 38 a 40 °C (Massone, 1988). Em animais anestesiados a temperatura geralmente declina e são esperados valores próximos a 37°C. Conforme afirmaram Hall e Clarke (1991) os suínos além de grande superfície corpórea não tem pêlos, o que predispõe a perda de calor.

Segundo Muir e Hubbell (2001), um aumento da temperatura acima de 42 °C seguido de rigidez muscular, taquicardia e taquipnéia podem estar relacionados à hipertermia maligna.

O suíno é facilmente estressado e algumas raças são portadoras do gene da Síndrome da Hipertermia Maligna, o que aumenta a susceptibilidade do suíno ao halotano e outros agentes inalatórios (MALAVASY e NYMAN, 2004).

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

Avaliar a utilização de protocolos de anestesia humana para suínos utilizados como modelo animal com fins de pesquisa médica.

2.2 Específicos

Comparar o protocolo de anestesia geral balanceada com protocolo de anestesia geral inalatória em suínos submetidos à toracoscopia por meio da observação das seguintes variáveis:

- a) frequência cardíaca;
- b) pressão arterial média;
- c) traçado eletrocardiográfico;
- d) valores de hemogasometria arterial: PaCO₂ e PaO₂ ;
- e) oximetria de pulso;
- f) temperatura corporal interna;
- g) recuperação anestésica.

3 HIPÓTESES

3.1 Hipótese conceitual

A anestesia balanceada é mais efetiva quando comparada com a anestesia inalatória convencional na realização de toracoscopias experimentais em suínos.

3.2 Hipóteses operacionais

A frequência cardíaca, nos períodos de avaliação propostos, é igual nos grupos submetidos à anestesia geral balanceada e anestesia geral inalatória para cirurgia torácica em suínos.

A pressão arterial média, nos períodos de avaliação propostos, é igual nos grupos submetidos à anestesia geral balanceada e anestesia geral inalatória para cirurgia torácica em suínos.

A frequência de alterações no traçado eletrocardiográfico, nos períodos de avaliação propostos, é igual nos grupos submetidos à anestesia geral balanceada e anestesia geral inalatória para cirurgia torácica em suínos.

A análise da PaO_2 e PaCO_2 , nos períodos de avaliação propostos, é igual nos grupos submetidos à anestesia geral balanceada e anestesia geral inalatória para cirurgia torácica em suínos. A análise da saturação de oxigênio na hemoglobina, nos períodos de avaliação propostos, é igual nos grupos submetidos à anestesia geral balanceada e anestesia geral inalatória para cirurgia torácica em suínos.

A temperatura corporal interna, nos períodos de avaliação propostos, é igual nos grupos submetidos à anestesia geral balanceada e anestesia geral inalatória para cirurgia torácica em suínos.

A qualidade da recuperação anestésica é igual nos grupos submetidos à anestesia geral balanceada e anestesia geral inalatória para cirurgia torácica em suínos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local da realização

Os suínos utilizados foram internados no Hospital das Clínicas Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, onde desenvolveram-se as atividades relativas a este trabalho.

4.2 Animais experimentais

Foram utilizados 14 suínos da raça Landrace, de ambos os sexos, pesando entre 15 a 20 Kg e com idade entre seis e oito semanas. Todos os animais se enquadravam na categoria I da American Society of Anesthesiologists (MUIR e HUBBEL, 1991) quanto ao risco anestésico.

Os animais foram separados em dois grupos, denominados de grupo I (com 06 indivíduos) e grupo II (com 08 indivíduos), que foram anestesiados com o protocolo I (anestesia inalatória) e protocolo II (anestesia balanceada), respectivamente.

4.3 Procedimentos anestésiológicos

Os suínos dos dois grupos, após jejum alimentar de 12 horas e jejum hídrico de três horas, receberam como medicação pré-anestésica (MPA), sulfato de atropina (Atropinon®), na dose de $0,03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, por via subcutânea, e midazolam (Dormire®), na dose de $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, por via intramuscular.

No grupo I (anestesia inalatória), trinta minutos após, a anestesia foi induzida com a administração via intravenosa de $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de tiopental sódico (Tiopental®), administrado na veia marginal da orelha através de catéter de teflon (Abbott-Cath®),

número vinte. Este acesso foi mantido, com administração contínua de ringer com lactato (5 ml/Kg/min.). Imediatamente os animais foram intubados por via orotraqueal sob visão direta com tubos traqueais com balonete e diâmetro interno 5,5 a 6,0 mm. Os balonetes foram inflados com ar até que não ocorresse vazamento detectável e imediatamente o tubo traqueal foi conectado ao respirador. Os animais foram ventilados com respirador (modelo BIRD®), recebendo uma associação de isoflurano e oxigênio. A frequência respiratória foi regulada em 16 movimentos por minuto com uma pressão de 20 cm de H₂O.

A manutenção da anestesia foi realizada pela administração de oxigênio em fluxo constante de seis litros por minuto e isoflurano em concentração suficiente para manter o plano anestésico cirúrgico, que foi monitorizado pela frequência cardíaca e pela pressão arterial média. A concentração de isoflurano foi aumentada ou diminuída sempre que a frequência cardíaca e/ou a pressão arterial média apresentaram oscilações de 20% ou mais dos valores basais, para mais ou para menos, respectivamente.

No grupo II (anestesia balanceada), a anestesia foi induzida por uma associação de fentanil, na dose de 20 mcg . kg⁻¹ , midazolam na dose de 0,5 mg . kg⁻¹ , administrados por via intravenosa, seguidos ainda da administração de tiopental sódico (5 mg . kg⁻¹) e pancurônio (0,1 mg . kg⁻¹). Imediatamente após, foram submetidos à intubação orotraqueal e conectados ao respirador. A manutenção da anestesia foi realizada pela administração de oxigênio em fluxo constante de seis litros por minuto e isoflurano e pela administração contínua de fentanil (50 µg. kg⁻¹. min.⁻¹) e pancurônio (0,1 mg. kg⁻¹) a cada 20 minutos. O ajuste na dose de infusão foi realizado manualmente, pela regulagem do gotejamento (FORTIS, 2004). A monitorização da concentração do isoflurano obedeceu aos mesmos critérios utilizados no grupo I.

Os animais de ambos os grupos somente foram extubados quando tiveram recuperado o reflexo de deglutição.

Tabela 1 - delineamento experimental proposto.

GRUPO	MPA	INDUÇÃO	MANUTENÇÃO
I	Atropina Midazolam	Tiopental	Isoflurano + O ₂
II	Atropina Midazolam	Halotano + O ₂ Fentanil Midazolam Tiopental Pancurônio	Isoflurano + O ₂ Fentanil Pancurônio

4.4 Variáveis observadas e monitoradas na anestesia

No presente trabalho, com o objetivo de comparar a anestesia inalatória clássica com a anestesia balanceada, optou-se por uma monitorização que incluiu as medidas de frequência cardíaca e pressão arterial média, eletrocardiograma, gasometria arterial, medida da saturação de oxigênio na hemoglobina e temperatura corporal.

Durante os procedimentos anestesiológicos foram observados de forma contínua durante 60 minutos, o traçado eletrocardiográfico, a frequência cardíaca, a saturação de oxigênio na hemoglobina (oximetria de pulso) e a pressão arterial média. A cada cinco minutos, a partir da intubação oro-traqueal, foram anotados os valores da frequência cardíaca e pressão arterial média. As demais variáveis de monitorização foram registradas a cada 15 minutos, quando também foram colhidas amostras de sangue arterial para gasometria. Sempre que foi necessário alterar a concentração de isoflurano, foram anotados, o tempo, a frequência cardíaca, a pressão arterial média e a saturação de oxigênio na hemoglobina.

A monitorização e o registro do eletrocardiograma foram realizados utilizando monitor de eletrocardiograma portátil (Modelo CD 188, Berger®). Para registro da saturação da hemoglobina foi utilizado oxímetro de pulso com curva (Modelo 159, K. Takaoka®). A pressão arterial média foi observada pela cateterização de uma das artérias femurais e registrada em manômetro anaeróide. As amostras de sangue arterial foram colhidas em condições anaeróbicas, em seringas heparinizadas, por meio de cateterização da artéria femoral. As amostras de sangue arterial foram mantidas em

recipientes com gelo e água, por um período máximo de duas horas, até o laboratório. A temperatura corporal interna foi medida com auxílio de termômetro colocado no reto.

Os dados obtidos das variáveis relacionadas com os procedimentos anestésicos foram registrados em uma ficha anestésica. O traçado eletrocardiográfico foi registrado em papel específico.

4.5 Procedimentos cirúrgicos

Os animais dos dois grupos foram submetidos à toracoscopia lateral. Após a preparação pré-operatória, indução anestésica e cateterização da artéria femoral, os suínos foram posicionados em decúbito lateral esquerdo. Uma pequena incisão de aproximadamente 2 cm de extensão foi realizada no terço dorsal do 6^o ou 7^o espaço intercostal, alcançando a pele, tecido subcutâneo e muscular, além da pleura parietal. Pela abertura, foi introduzida a cânula do primeiro trocarte de 11 mm de diâmetro, adaptando-se o manguito do insuflador automático à válvula da cânula. A pressão de insuflação do tórax foi de 5 mmHg de CO₂. Pelo interior desta cânula, foi introduzido o endoscópio rígido de 10 mm de diâmetro. Na seqüência foram introduzidos outros dois trocartes. O segundo foi colocado no 5^o ou 6^o espaço intercostal, próximo à junção costondral e o terceiro trocarte no 7^o ou 8^o espaço intercostal no terço médio. A partir deste momento, teve início a exploração torácica, denominada como procedimento diagnóstico, simulando uma situação real. Ao final, após a remoção das cânulas do 2^o e 3^o trocartes, os locais das punções foram obliterados através de sutura de wolff com fio de poliglactina-910 n^o 3-0, para a musculatura intercostal e mononylon 3-0 em padrão isolado simples para a pele. A entrada de CO₂ foi suspensa, a cânula do 1^o trocarte foi removida e, após expansão prolongada e completa dos pulmões, o local da primeira punção foi suturado de maneira semelhante aos demais. O pneumotórax residual foi drenado com auxílio de uma seringa de 10 ml adaptada à válvula de três vias e catéter venoso.

Não foi realizado procedimento cirúrgico, além da toracoscopia, para evitar possíveis interferências nos valores observados e que não tenham relação com a anestesia.

4.6 Período pós-operatório

Os animais foram observados por um período de 10 dias após os procedimentos para detecção da taxa de mortalidade.

4.7 Cálculo do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado tomando como variável a frequência cardíaca, apresentada no estudo de TRANQUILLI *et al.* (1982) em que a média foi igual a 114 e o desvio padrão igual a seis. Utilizando a seguinte fórmula:

$n = 2 CV^2 (t_0 + t_1)^2 \div d^2$, sendo CV= coeficiente de variação; $(t_0 + t_1)$ = valores tabelados de t e d = tamanho da diferença de médias a ser detectada como significativa.

Para $\alpha = 0,05$ e segurança de 80%, esperando uma diferença detectável de 20%, o tamanho da amostra (n) foi calculado em cinco indivíduos por grupo.

4.8 Análise dos dados

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão.

Nas comparações entre os valores das diferentes variáveis entre os dois grupos, nos diferentes tempos, foi utilizado a análise de variância em medidas repetidas. O mesmo teste foi utilizado para comparação entre os valores de uma mesma variável em cada grupo, nos diferentes tempos.

O traçado eletrocardiográfico foi avaliado de forma descritiva e a taxa de mortalidade em números percentuais.

Foram consideradas significativas as diferenças cuja probabilidade de erro alfa foi menor do que 5% ($p < 0,05$).

4.9 Aspectos éticos

Este projeto foi enviado, avaliado e aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Faculdade de Veterinária da UFRGS.

5 RESULTADOS

5.1 Função cardíaca e cardiocirculatória

Os valores médios da frequência cardíaca dos suínos submetidos à anestesia geral inalatória convencional e à anestesia balanceada para cirurgia torácica experimental estão relacionados na Tabela 2.

Tabela 2– Frequência cardíaca de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão .

Tempo	Grupo I (n=6)	Grupo II (n=8)	P
T ₀	108,17 \pm 16,45	107,25 \pm 12,78	NS
T ₁	99,6 \pm 22,71	105,00 \pm 12,47	NS
T ₂	102,50 \pm 21,09	98,25 \pm 11,29	NS
T ₃	108,67 \pm 22,51	100,50 \pm 8,60	NS
Total	104,75 \pm 19,82	102,75 \pm 11,42	NS

T₀ = 15 minutos após a cateterização da artéria femural

T₁ = 30 minutos após a cateterização da artéria femural

T₂ = 45 minutos após a cateterização da artéria femural

T₃ = 60 minutos após a cateterização da artéria femural

n (G I) = 6

n (G II) = 8

Quando comparados os valores médios do parâmetro frequência cardíaca, através da análise de variância, utilizando o delineamento em medidas repetidas, ao nível de significância de 5%, verificou-se não haver interação significativa entre os grupos e tempo. Quanto aos efeitos principais, ambos também não foram significativos, ou seja, não houve nenhuma diferença em termos de média.

Os valores médios da pressão arterial média dos suínos submetidos à anestesia geral inalatória convencional e à anestesia balanceada para cirurgia torácica experimental estão relacionados na Tabela 3.

Tabela 3 – Pressão arterial média em mmHg de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão.

Tempo	Grupo I (n=6)	Grupo II (n=8)	P
T ₀	97,50 \pm 12,55	104,38 \pm 10,95	NS
T ₁	103,33 \pm 11,69	111,00 \pm 10,73	NS
T ₂	97,50 \pm 12,55	110,63 \pm 8,63	NS
T ₃	95,00 \pm 19,49	110,00 \pm 8,02	NS
Total	98,33 \pm 13,81	109,00 \pm 9,59	NS

T₀ = 15 minutos após a cateterização da artéria femural

T₁ = 30 minutos após a cateterização da artéria femural

T₂ = 45 minutos após a cateterização da artéria femural

T₃ = 60 minutos após a cateterização da artéria femural

n (G I) = 6

n (G II) = 8

Quando comparados os valores médios do parâmetro pressão arterial média, através da análise de variância, utilizando o delineamento em medidas repetidas, ao nível de significância de 5%, verificou-se não haver interação significativa entre os grupos e tempo. Quanto aos efeitos principais, ambos também não foram significativos, ou seja, não houve nenhuma diferença em termos de média.

5.2 Avaliação do traçado eletrocardiográfico

Os valores médios do parâmetro frequência cardíaca registradas nas anestésias dos suínos, nos diferentes grupos de tratamento estão relacionados na Tabela 1. Não verificou-se diferenças significativas.

Nas comparações dos traçados eletrocardiográficos verificou-se predominância de ondas T positivas. Registrou-se alterações de polaridade e conformação da onda T em 2 pacientes (25%) do grupo II, sendo os casos em T₀. Não houve alterações nos segmentos S-T em nenhum dos grupos. Não foram registradas arritmias em nenhum dos grupos.

5. 3. Avaliação da hemogasometria arterial

Os valores médios de pressão parcial de oxigênio e pressão parcial de dióxido de carbono dos suínos anestesiados, com anestesia inalatória convencional e anestesia balanceada e submetidos à cirurgia torácica estão listados na Tabela 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4 – Pressão parcial de oxigênio (PaO₂) em mmHg de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão .

Tempo	Grupo I (n=6)	Grupo II (n=8)	P
T ₀	415,43* \pm 47,35	332,06* \pm 55,81	< 0,05
T ₁	388,62 \pm 25,92	357,69 \pm 55,81	NS
T ₂	367,67 \pm 39,39	352,28 \pm 58,27	NS
T ₃	404,50 \pm 58,51	363,08 \pm 56,94	NS
Total	394,05 \pm 45,30	351,28 \pm 54,97	NS

* Valores médios diferem significativamente (p<0,05)

T₀ = 15 minutos após a cateterização da artéria femural

T₁ = 30 minutos após a cateterização da artéria femural

T₂ = 45 minutos após a cateterização da artéria femural

T₃ = 60 minutos após a cateterização da artéria femural

n (G I) = 6

n (G II) = 8

Através da análise de variância em medidas repetidas, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, em nível de significância de 5%, verifica-se haver interação significativa entre grupo e tempo, ou seja, a média da pressão parcial de O₂ do grupo 1 é significativamente maior em T₀ do que no grupo 2.

No grupo II verificou-se uma redução dos valores registrados em T₀ que diferiram significativamente dos demais tempos e também do mesmo tempo do grupo I.

Tabela 5 – Pressão parcial de CO₂ de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão .

Tempo	Grupo I (n=6)	Grupo II (n=8)	P
T ₀	33,58 \pm 7,73	25,55 \pm 9,91	NS
T ₁	39,72 \pm 12,06	24,70 \pm 12,68	NS
T ₂	33,88 \pm 7,82	20,94 \pm 10,42	NS
T ₃	34,23 \pm 6,94	25,61 \pm 12,21	NS
Total	35,33* \pm 8,67	24,20* \pm 10,98	< 0,05

* Valores médios diferem significativamente (p<0,05)

T₀ = 15 minutos após a cateterização da artéria femural

T₁ = 30 minutos após a cateterização da artéria femural

T₂ = 45 minutos após a cateterização da artéria femural

T₃ = 60 minutos após a cateterização da artéria femural

n (G I) = 6

n (G II) = 8

Através da Análise de Variância, utilizando o delineamento em medidas repetidas, complementada pelo Teste de Comparações Múltiplas de Tukey, ao nível de significância de 5%, verifica-se não haver interação significativa entre Grupo e Tempo, quanto aos efeitos principais somente Grupo foi significativo, ou seja, independente do tempo o grupo I apresenta uma média significativamente maior do que no grupo II.

Os valores médios da saturação de oxigênio na hemoglobina estão listados na Tabela 6.

Tabela 6 – Saturação de oxigênio na hemoglobina em porcentagem (Sat Hb%) de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão .

Tempo	Grupo I (n=6)	Grupo II (n=8)	P
T ₀	96,83 \pm 1,60	97,00 \pm 1,77	NS
T ₁	96,50 \pm 1,87	96,25 \pm 1,98	NS
T ₂	95,67 \pm 2,66	96,88 \pm 1,73	NS
T ₃	95,17 \pm 2,66	96,00 \pm 2,00	NS
Total	96,04 \pm 2,40	96,53 \pm 1,83	NS

T₀ = 15 minutos após a cateterização da artéria femural

T₁ = 30 minutos após a cateterização da artéria femural

T₂ = 45 minutos após a cateterização da artéria femural

T₃ = 60 minutos após a cateterização da artéria femural

n (G I) = 6

n (G II) = 8

Através da análise de variância, utilizando o delineamento em medidas repetidas, em nível de significância de 5%, não houve oscilação significativa nesses parâmetros relacionados a função respiratória, entre grupo e tempo. Quanto aos efeitos principais ambos também não foram significativos, ou seja, não houve nenhuma diferença em termos de média.

5.4 Temperatura corporal

Os valores médios da temperatura corporal dos suínos submetidos aos dois protocolos anestésicos e a cirurgia torácica estão relacionados na Tabela 7.

Tabela 7 – Temperatura corporal de suínos anestesiados com anestesia inalatória (Grupo I) e de suínos anestesiados com anestesia balanceada (Grupo II), valores médios \pm desvio padrão .

Tempo	Grupo I (n=6)	Grupo II (n=8)	P
T ₀	37,60 \pm 0,63	37,79 \pm 0,65	NS
T ₁	37,25 \pm 0,23	37,45 \pm 0,64	NS
T ₂	37,00 \pm 0,14	37,41 \pm 0,67	NS
T ₃	36,73 \pm 0,37	37,31 \pm 0,61	NS
Total	37,15 \pm 0,49	37,31 \pm 0,61	NS

T₀ = 15 minutos após a cateterização da artéria femural

T₁ = 30 minutos após a cateterização da artéria femural

T₂ = 45 minutos após a cateterização da artéria femural

T₃ = 60 minutos após a cateterização da artéria femural

n (G I) = 6

n (G II) = 8

Através da análise de variância, utilizando o delineamento em medidas repetidas, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, em nível de significância de 5%, verifica-se não haver interação significativa entre grupo e tempo. Quanto aos efeitos principais somente o tempo foi significativo, ou seja, independente do grupo em T₀ apresentou uma média significativamente maior do que nos tempos 2 e 3. O tempo 1 também apresenta uma temperatura média significativamente maior do que o tempo 3.

5.5 Recuperação anestésica

No grupo I todos os animais (100%) apresentaram uma recuperação anestésica tranqüila e sem sinais de excitação. No grupo II, da anestesia balanceada, 6 animais (75%) apresentaram sinais de excitação, como tremores musculares, movimentos de pedalar e tentativas frustradas e repetidas de ficar em decúbito esternal.

6 DISCUSSÃO

6. 1 Aspectos clínicos relativos ao uso da anestesia balanceada em cirurgia experimental em suínos

Os dois protocolos utilizados foram considerados satisfatórios e permitiram a realização do procedimento cirúrgico proposto. Foram possíveis a sedação na pré-anestesia, a indução anestésica seguida da intubação orotraqueal, a manutenção anestésica com ventilação controlada artificialmente e a recuperação anestésica dos pacientes.

O uso do suíno no experimento proporcionou uniformidade do grupo, devido a uma série de fatores como: a disponibilidade de obtenção de animais de uma mesma cria, raça, tamanho, tipo de criação e manejo (ALMOND, 1996; LOPES et al. 2004).

Conforme citou Wagner (1972), os suínos podem sofrer de uma síndrome relacionada diretamente ao estresse, a “Porcine Stress Syndrome” ou Hipertermia Maligna, já que os suínos reagem vigorosamente à contenção física (MOUNT e INGRAN, 1971; MALAVASY e NYMAN, 2004). Moberg (1987) afirmou que é vital evitar o sofrimento ao tratarmos com outras espécies e deve-se proporcionar o bem estar geral dos animais em experimentos. O estresse antes, durante ou após a cirurgia manifesta conseqüências deletérias para o paciente (WEISSMAN, 1990). O autor salientou que alguns pacientes apresentam elevação dos níveis de catecolaminas devido ao medo e a ansiedade, motivo pelo quais certas medicações pré-anestésicas são utilizadas para reduzir estes efeitos. Neste experimento foi possível observar a forma como esta espécie reage a contenção e as vantagens do uso dos tranquilizantes para o manejo e menor ansiedade dos animais.

Smith et al. (1991) citaram a utilização de vários protocolos para promover sedação, relaxamento muscular e analgesia ao paciente. O benzodiazepínico midazolam foi usado em ambos os grupos na medicação pré-anestésica. Conforme afirmou Riebold (1996), o fármaco é solúvel em água e permitiu a administração via intramuscular, o que

facilitou o manejo pré-operatório, pois no suíno verifica-se dificuldade de acesso venoso em paciente que ainda não esteja sedado.

A dose de midazolam utilizada foi a recomendada por Bustamante e Valverde (1997), que ao avaliar a ação do midazolam em suínos, consideraram que a dose de 0,5 mg.Kg⁻¹, via intramuscular, proporcionou sedação adequada. Foram observados efeitos de relaxamento muscular e sedação, com mínima depressão na função cardiorrespiratória, corroborando a afirmação de Thurmon et al. (1996) sobre a segurança do agente mesmo em sobredodagens.

Observou-se uma variação considerável na resposta individual aos efeitos. Alguns suínos apresentaram um grau de sedação menor e reagiam mais ao manuseio, o que dificultou em alguns casos a venoclise, fato também comentado por Nishimura et al. (1993). Os autores afirmaram que ao combinar o midazolam com o sedativo medetomidina observaram um maior grau de sedação, o que proporcionou uma melhor contenção dos suínos e menor estresse. Convém salientar que o midazolam não proporciona analgesia (THURMON et al., 1996) e justificaria as reações à venoclise. A associação de agentes opióides de uso rotineiro na anestesia humana poderia proporcionar analgesia e maior grau de sedação. Hall e Clarke (1991) também comentaram sobre a possibilidade da administração inadvertida no tecido adiposo atrasar a absorção da droga e causar variações nos efeitos.

Foi possível verificar que uma sedação pré-anestésica em experimentos com suínos é fundamental, pois conforme ressaltou (THURMON et al., 1996), o acesso venoso só é possível nas veias marginais da orelha. Nos suínos de tamanho pequeno estes vasos são pouco calibrosos e se o paciente estiver inquieto o procedimento torna-se laborioso. A venopunção é um procedimento doloroso e o suíno tende a sacudir a cabeça.

A atropina também foi usada na medicação pré-anestésica com a função principal de evitar a salivagem excessiva, produção excessiva de secreções respiratórias e o laringoespasmó, conforme recomendações de Hall e Clarke (1983). O suíno apresenta maior susceptibilidade ao laringoespasmó e a produção de secreções (HALL e CLARKE, 1991). No presente trabalho verificou-se que alguns suínos apresentaram uma maior produção de secreções como reação à intubação orotraqueal, o que vai ao encontro da

afirmação dos autores, mas não houve nenhum caso de laringoespasmo ou acúmulo de secreções que comprometesse a anestesia, que permite concluir que a atropina foi efetiva.

Na indução da anestesia do grupo I, utilizando a dose de $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, via intravenosa, de tiopental sódico isoladamente (MASSONE, 1988), verificou-se que em 3 casos (50%) foi necessária suplementação do anestésico injetável para que o paciente perdesse totalmente o reflexo de deglutição e permitisse a intubação orotraqueal com facilidade. Clutton et al. (1997) comentaram ser comum a permanência do reflexo de deglutição no momento da intubação e da necessidade de doses suplementares de anestésico. Os autores também relataram a reação de desconforto do suíno à administração do tiopental intravenoso, com movimentos de sacudir a cabeça. A elevada alcalinidade da solução causa dor à injeção. Fenômeno que foi observado nos suínos do grupo I. Conforme ressaltou Jones et al. (1983), o tiopental deve ser administrado somente por injeções intravenosas. As injeções subcutâneas ou intramusculares são irritantes. O anestésico é muito irritante para ser injetado em cavidades corpóreas. A injeção inadvertida em espaço extra-vascular, freqüentemente resulta em lesão tissular grave, incluindo formação de abscesso e necrose do tecido envolvido. Em nenhum caso houve administração extra-vascular com complicações locais, mas por dificuldades de venopunção houve casos de hematomas.

Como salientou Massone (1988), as anestésias gerais intravenosas em suínos são raras e só são utilizadas na indução anestésica. Esta espécie é rica em tecido adiposo e devido a alta lipossolubilidade a droga é rapidamente distribuído no tecido adiposo; o uso isolado em suínos é desaconselhado, assim é utilizado na indução da anestesia inalatória e as doses suplementares devem ser evitadas. Repetidas dosagens têm demonstrado efeito cumulativo, o que provoca uma anestesia prolongada e com fase de recuperação atrasada (BOOTH, 1988). Foram observados efeitos excitatórios, mas não reações anafiláticas que segundo o autor podem ocorrer. Segundo Massone (1988) é imprescindível o uso da medicação pré-anestésica antes do uso do tiopental para evitar estes efeitos.

Em dois casos (33,33%) foi verificado apnéia imediatamente após à administração do tiopental. Segundo Lumb e Jones (1973) o principal efeito tóxico do tiopental é a depressão do centro respiratório. A freqüência é lenta e a amplitude fica diminuída. A reduzida resposta do centro medular ao dióxido de carbono arterial, a

hipoventilação, resulta em hipercapnia e hipoxemia. Os suínos deste experimento foram imediatamente intubados e mantidos com respiração artificial, recebendo 100% de oxigênio e isto não foi um problema.

A indução anestésica do grupo II (anestesia balanceada) proporcionou uma intubação orotraqueal com maior facilidade. A combinação anestésica proporcionou uma indução rápida e suave, com analgesia e relaxamento muscular adequado, com margem de segurança ampla e ausência de efeitos adversos nas doses terapêuticas, características desejáveis em um procedimento anestesiológico, conforme citou Ferreira (1998). Os usos dos bloqueadores neuromusculares, como o pancurônio, são empregados como adjuvantes da anestesia geral, promovem excelente relaxamento muscular, mas não tem propriedades sedativas, anestésicas ou analgésicas (CULLEN, 1996). Devido ao fato de paralisarem a musculatura envolvida no processo da respiração torna-se indispensável a ventilação artificial (MÁRSICO FILHO e NASCIMENTO, 2002). Como a intubação orotraqueal do suíno é difícil (HALL e CLARKE, 1991). Observou-se que o anestesista deve estar familiarizado com o procedimento e o posicionamento do suíno em decúbito esternal facilitou a intubação, um laringoscópio adequado e a rapidez na intubação foram necessários, para a imediata conexão ao ventilador artificial. Neste grupo verificou-se que a demora na intubação orotraqueal resultou em cianose das mucosas e redução nos valores de saturação de oxigênio na hemoglobina registrados na oximetria de pulso. O que pode explicar a redução significativa nos valores médios da PaO_2 verificada no grupo II em T_0 . Convém salientar que neste grupo foi evidenciada uma significativa facilidade na realização da intubação orotraqueal. O uso dos relaxantes musculares associados na indução da anestesia proporciona uma melhor intubação orotraqueal (MOON e SMITH, 1996).

No grupo II foi utilizada metade da dose de tiopental sódico. Hall e Clarke (1983) comentaram os efeitos depressores do tiopental no sistema circulatório e respiratório e afirmaram também que todos os barbitúricos deprimem diretamente o miocárdio, efeito dose-dependente e relacionado com a velocidade de infusão. Isto resulta em reduzida contratilidade, diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial. A combinação dos outros agentes no momento da indução permitiu a obtenção do plano anestésico adequado com a redução dos potenciais efeitos deletérios do barbitúrico. Não foram

verificados sinais de desconforto, como sacudir a cabeça, no momento da administração, credita-se isto ao início rápido da ação analgésica do fentanil e ao maior grau de sedação (ANDRADE, 2002; CULLEN, 1996).

A manutenção da anestesia no grupo I foi realizada somente com a administração da mistura isoflurano e oxigênio. Verificou-se neste grupo a necessidade de doses suplementares de tiopental nos momentos da cateterização da artéria femural e no momento da incisão da pele para a abordagem do tórax em 4 casos (66,66%), evidenciando a deficiente analgesia. Daniel et al. (1998) comentaram a resposta ao estímulo doloroso quando o isoflurano foi usado isoladamente em suínos. Malavasi e Nyman (2004) citaram a necessidade de em alguns casos a utilização de mais de uma droga para obtenção do plano anestésico adequado. Eisele et al. (1985) concluíram que a CAM do isoflurano para o uso em suínos é semelhante a usada em outros animais e no homem. Os autores registraram uma CAM de 1,55% de isoflurano associado a oxigênio. Verificou-se uma exigência de concentrações maiores de isoflurano, constatado pelo elevado grau de borbulhamento no vaporizador universal. Em nosso trabalho o consumo de isoflurano foi registrado, mas não foi possível fazer uma comparação entre os dois grupos porque houve variação no tempo de duração da anestesia e devido ao uso de um vaporizador universal não foram observadas as concentrações com precisão. A primeira colheita de dados era após 15 minutos a cateterização da artéria femural e as dificuldades inerentes a esta técnica provocaram variações no tempo de anestesia.

No grupo II observou-se uma exigência de elevadas concentrações de isoflurano, percebidas pelo grau de borbulhamento utilizado para a manutenção do plano anestésico. A administração por infusão contínua de fentanil (WEISKOPF et al., 1990; MOON et al., 1995), o uso de bloqueadores neuromusculares de ação periférica proporcionam a redução nas concentrações necessárias dos agentes voláteis (MASSONE, 1988; THURMON et al., 1996). Em nosso trabalho não foi utilizado um vaporizador calibrado e não foi possível estabelecer com precisão as concentrações de isoflurano utilizadas. Entretanto observou-se que houve a necessidade de concentrações elevadas do agente volátil. Segundo Malavasi e Nyman (2004) os suínos são únicos em relação a resposta a inúmeras drogas anestésicas.

Em nenhum caso foram verificados sinais compatíveis com hipertermia maligna. O isoflurano poderia estar associado ao desenvolvimento da síndrome (KIM e KIM, 2002; MALAVASY e NYMAN, 2004), porém neste experimento nenhum animal apresentou temperatura elevada, taquicardia ou acidose.

No presente estudo os procedimentos cirúrgicos que promoviam estímulos dolorosos envolviam a diérese da pele e divulsão do tecido subcutâneo para cateterização da artéria femoral, um procedimento invasivo para monitorização direta da PAM. As incisões de pele, tecido subcutâneo, muscular e pleura parietal para inserção das cânulas e trocartes no tórax também foram estímulos dolorosos relacionados a proposta do experimento. A administração por infusão contínua de fentanil, realizada no protocolo do grupo II (anestesia balanceada) dispensou as doses suplementares de tiopental que foram necessárias no grupo I. Segundo Daniel et al. (1998) o fentanil proporcionou o bloqueio da resposta simpática à incisão cirúrgica quando associado ao isoflurano em experimentos com suínos. Weiskopf et al. (1990) afirmaram que a administração de fentanil via IV associada a anestesia com isoflurano não produziu efeitos cardiovasculares e ainda reduziu a CAM do anestésico inalatório. Moon et al. (1995) ao estudarem os efeitos do fentanil na concentração alveolar mínima na anestesia de suínos observaram que houve necessidade de doses maiores de fentanil em suínos do que em humanos ou outras espécies. Neste trabalho utilizou-se a dose de $50 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, considerando as recomendações de Thurmon e Tranquilli (1986) que recomendaram doses entre 45 a $90 \mu\text{g} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ para infusão contínua associada a manutenção da anestesia inalatória. A velocidade de infusão foi alterada quando necessário para melhor controle da analgesia pelo ajuste manual do gotejamento (FORTIS, 2003). Foi possível observar uma maior exigência na velocidade de infusão do analgésico nos momentos que promoviam maior estímulo doloroso, corroborando com a afirmação de Moon et al. (1995). Existe um efeito “teto” na redução da CAM do isoflurano, segundo McEwan et al. (1993).

A monitorização do plano anestésico no suíno submetido a anestesia geral e ventilação controlada artificialmente merece ser comentada. Os reflexos oculares, palpebrais, interdigitais, além da frequência respiratória, são úteis na avaliação do plano anestésico, depressão do sistema nervoso e analgesia (MASSONE, 1988). No presente

trabalho os suínos foram mantidos sob ventilação controlada e ainda os do grupo II foram submetidos a administração de pancurônio. As variações de estímulos simpáticos e nível de consciência foram avaliadas pelas frequências cardíacas e PAM, os aumentos nestes parâmetros foram usados como indicativos de necessidade de adequar o plano anestésico. Tremores musculares e rigidez dos membros também foram percebidos com frequência como sinal de superficialização do plano anestésico. Segundo Clutton et al. (1997) os tremores musculares são geralmente associados na anestesia geral com hipotermia, porém os autores observaram que em muitos casos de inadequada anestesia podem ocorrer extensão de um ou mais membros, podendo permanecer rígido. Comentaram ainda que estas respostas foram algumas vezes precedidas por tremores musculares.

O grupo II recebeu a administração de pancurônio. Os bloqueadores neuromusculares além de serem indicados em cirurgias torácicas em suínos (FANNELOP et al., 2004), o seu uso em combinações anestésicas também compartilha o conceito de anestesia balanceada e foi recomendado em experimentos em suínos por Ranson e Mueller (1997). CULLEN (1996) ressaltou que estes agentes são desprovidos de efeitos sedativos, analgésicos ou anestésicos. O autor observou uma duração de ação variando entre 7 a 30 minutos em suínos. No presente estudo as suplementações foram a cada 20 minutos, e verificou-se que ao cessar o efeito do agente, que seis suínos do grupo II (75%) apresentaram extensão de um ou mais membros, algumas vezes com rigidez, tremores musculares, controlados somente com a suplementação do pancurônio. Como afirmaram Clutton et al. (1997) estes sinais podem estar associados a inadequada anestesia, porém as FC e PAM não apresentaram variações significativas que indicassem tal fenômeno, conforme alertou Eberhart et al. (1994).

Especulou-se a possibilidade de hipertermia maligna, que segundo Claxton-Gill et al. (1993) poderia manifestar inicialmente sinais de rigidez muscular, taquicardia e acidose, antes mesmo do aumento da temperatura corporal. Mas a hipótese foi descartada, pois nenhum dos suínos apresentou taquicardia ou acidose metabólica. Mesmo a ação miorrelaxante do midazolam utilizado na indução da anestesia não inibiu estes efeitos.

O desenvolvimento de hipotermia é comum no transoperatório e poderia causar os tremores musculares. Segundo Massone (1988) em animais anestesiados a temperatura geralmente declina e são esperados valores próximos a 37⁰C. Os valores médios registrados deste parâmetro se aproximaram dos descritos pelo autor, porém a extensão e rigidez de membros não são manifestações associadas a hipotermia. Além disto podemos considerar relevante o fato da ocorrência deste fenômeno somente neste grupo, apesar do grupo I também apresentar redução na temperatura corporal no decorrer da anestesia.

Thurmon et al. (1996) ao comentarem o uso dos opióides em associações anestésicas, afirmaram que a hiperexcitabilidade pode ocorrer em gatos, ruminantes, eqüinos e suínos. Muir e Hubbell (2001) afirmaram que o fentanil é um agente geralmente usado na anestesia balanceada e que pode causar excitação em suínos se usado isoladamente. Thurmon et al. (1996) citaram que pode ocorrer rigidez muscular após a administração intravenosa de fentanil em suínos e a tranquilização prévia pode prevenir esse efeito. Os autores se referiram aos sinais de rigidez muscular que podem ocorrer em humanos associados ao uso do fentanil.

Porém, vários autores usaram fentanil em combinações anestésicas (HUSBY et al., 1998; DANIEL et al., 1998; McEWAN et al., 1993; CRIADO et al., 2003) e consideram útil a combinação, principalmente pelo efeito analgésico e redução na concentração necessária de isoflurano. Os autores não relataram efeitos de excitação motora semelhantes aos verificados neste trabalho.

A recuperação anestésica no grupo I foi considerada suave e tranqüila. A comparação entre os tempos de recuperação entre os dois grupos não foi realizada pela variação na duração da anestesia. Mas pode-se verificar uma tendência e diferença significativa na qualidade da anestesia. No grupo II, a recuperação foi atrasada e laboriosa. Em seis animais (75%) foram observadas tentativas frustradas para recuperar o decúbito esternal, verificaram-se sinais de agitação, pedalar, rigidez de membros e tremores. A administração de naloxone na dose de 0,1 µg . Kg⁻¹ não estava prevista no protocolo anestésico mas foi realizada em um dos pacientes, o que acelerou o desaparecimento dos sinais de agitação. Possivelmente estes sinais verificados na anestesia e recuperação anestésica do grupo II estejam relacionados à administração

contínua do fentanil. Também pode ter contribuído a fraqueza muscular causada pelo uso de doses repetidas de pancurônio. Conforme Paddleford (2001) pode ocorrer efeito cumulativo, com paralisia muscular prolongada e fraqueza.

Devido à ação relativamente mais curta do pancurônio não foi necessária em nenhum caso a administração de neostigmine. O desmame do respirador foi realizado após a suspensão da administração do agente inalatório. A primeira etapa foi reduzir a frequência respiratória por alguns minutos, reduzindo assim a oferta de oxigênio, depois de realizada a desconexão do tubo endotraqueal do respirador, o paciente foi ventilado manualmente com o auxílio de um Ambu até que se percebesse a respiração espontânea.

Ao término do procedimento cirúrgico foi realizada a drenagem do pneumotórax. Somente em um paciente foi necessária nova drenagem por apresentar sinais de dispnéia e hipoventilação.

6.2 Aspectos relativos à função cardiocirculatória

A frequência cardíaca não variou significativamente quando comparados os valores médios dos dois grupos e também não variou significativamente nos diferentes tempos avaliados. Verificou-se que os valores médios registrados deste parâmetro seja nos grupos avaliados ou nos diferentes tempos, aproximou-se dos valores de referência estabelecidos por Tranquilli et al. (1982). Os dois protocolos utilizados no experimento não provocaram alterações significativas na frequência cardíaca dos suínos anestesiados para cirurgia torácica.

A pressão arterial média foi medida por método invasivo e de precisão, através da cateterização da artéria femoral. Os valores médios registrados não apresentaram diferença significativa quando comparados entre os dois grupos. Ao avaliarmos os diferentes tempos de colheita de dados verifica-se que os dois protocolos foram satisfatórios na manutenção da PAM aproximada dos valores recomendados por Hughes (1986). No grupo I verificou-se valor médio mais baixo quando comparados aos do grupo II, mas a diferença não foi significativa e os valores estão na faixa aceitável para suínos submetidos à anestesia geral. O midazolam é um benzodiazepínico seguro e

praticamente não altera a função cardíaca e circulatória (JONES et al. 1979; BROWN et al., 1979; SMITH et al., 1991; SIMPSON e SIMPSON, 1996), mesmo em sobredosagens (THURMON et al., 1996).

Sobre o tiopental sódico Hall e Clarke (1983) consideraram que o anestésico provoca uma discreta queda na pressão sanguínea levando a um leve aumento na frequência cardíaca. Afirmaram também que todos os barbitúricos deprimem diretamente o miocárdio, sendo o efeito dose-dependente e relacionado com a velocidade de infusão. No presente estudo ao avaliarmos os valores médios da frequência cardíaca não podemos afirmar que o agente tenha provocado este efeito, mesmo no grupo I que a dose foi mais alta. Como afirmaram Hall e Clarke (1983) o efeito depende de vários fatores, a dose usada foi adequada e o método de administração respeitou as recomendações de Massone (1988).

O fentanil e o pancurônio são fármacos usados em anestésias balanceadas por suas propriedades de alterar minimamente os parâmetros circulatórios e potencializar a ação dos anestésicos gerais (THURMON e TRANQUILLI, 1986; WEISKOPF et al., 1990; MUIR e HUBBEL, 2001). Booth (1988) considerou que os relaxantes musculares alteram variáveis cardiovasculares devido aos seus efeitos nos receptores muscarínicos e terminações nervosas simpáticas. Estas ações podem causar redução na resistência vascular sistêmica, hipotensão e discreto aumento na frequência cardíaca. Estes fenômenos não foram verificados no presente trabalho.

O isoflurano é considerado por vários autores com o agente de eleição para pacientes críticos, procedimentos de longa duração e para certos tipos de experimentos. O isoflurano provoca mínimas alterações no sistema circulatório e não é arritmogênico. Devido a sua mínima necessidade de metabolização a recuperação anestésica é rápida e suave (HALL e CLARKE, 1991; THURMON et al., 1996; FREEMAN, 1998; MUIR E HUBBEL, 2001; FANTONI e CORTOPASSI, 2002).

Ao avaliarmos a discreta diferença negativa dos valores médios da PAM do grupo I quando comparados com o grupo II, mas convém ressaltar que sem significância estatística. Pode-se afirmar que isto possivelmente esteja relacionado aos efeitos cronotrópico e inotrópico negativo na musculatura cardíaca, do isoflurano, causando discreta redução na pressão arterial (BECKER et al., 1984). O isoflurano quando usado

isoladamente exige concentrações maiores e todos os agentes voláteis halogenados possuem efeitos circulatórios negativos dose-dependentes (ANDRADE, 2002). Também neste grupo foram necessárias doses suplementares de tiopental, que possui propriedades hipotensoras (HALL e CLARKE, 1983; BRAZ, 1992) para obtenção de plano anestésico mais profundo, pois este protocolo dispensou uma droga analgésica. Ainda pode ser considerado a ação da ventilação controlada e seu potencial em provocar hipotensão (MUIR e HUBBEL, 2001), no grupo II a ação estimulante do pancurônio no sistema cardiovascular, conforme afirmaram Muir e Marshal (1987), pode também ter influenciado na manutenção dos valores médios discretamente maiores.

Não foram observadas alterações no segmento ST, estas alterações estão relacionadas com distúrbios na repolarização (BOLTON, 1975) e em animais anestesiados pode estar ligados com isquemia do miocárdio. Conforme citado por Bolton (1975) e Bonagura e Muir (1991) as variações nos parâmetros de segmento ST e polaridade da onda T nos traçados eletrocardiográficos em animais anestesiados podem representar sinal de hipóxia do miocárdio. Foram observados somente dois casos (25%) que ocorreram alteração negativa na polaridade da onda T em T_0 no grupo II, provavelmente associado à hipoventilação após a apnéia pelo uso de bloqueadores neuromusculares e conseqüente menor oxigenação, confirmado pelos valores reduzidos da PaO_2 neste grupo em T_0 . Ao considerarmos que os suínos foram mantidos sob ventilação controlada e com 100% de oxigênio, são pertinentes os resultados obtidos.

6. 3 Aspectos relativos à função respiratória e gasometria arterial

A colheita das amostras de sangue arterial, para a hemogasometria, foi realizada com facilidade. A dificuldade maior foi à técnica invasiva de cateterização da artéria femoral, que por vezes prolongou a duração da anestesia. A conservação das amostras em isopor com gelo e o transporte ao laboratório em tempo hábil viabilizou todos os exames.

A PaO_2 do grupo II em T_0 apresentou uma redução significativa em seus valores médios, quando comparados aos valores do grupo I no mesmo tempo. Apesar da redução, o valor médio verificado ainda se encontra dentro dos valores normais referidos por

Tranquilli et al. (1982). Em nenhum dos grupos houve uma redução significativa dos valores médios da PaO_2 , em nenhum dos tempos da anestesia, já que os suínos receberam administração constante de oxigênio a 100% sob ventilação controlada (BECKER, 1986; MAGNEY, 2001; MUIR e HUBBEL, 2001).

A verificação do valor médio da PaO_2 em T_0 do grupo II (anestesia balanceada) significativamente menor que do grupo I, pode encontrar apoio no uso do pancurônio no momento da indução anestésica e a conseqüente apnéia. Desde a injeção intravenosa até a realização da intubação oro-traqueal, com as dificuldades inerentes à técnica, até a conexão no sistema inalatório e o início da ventilação artificial demoram-se alguns minutos e é perceptível a alteração na coloração das mucosas, tendendo a cianose, fenômeno comprovado nas avaliações da PaO_2 . A oxigenação prévia à indução poderia ser uma alternativa com o objetivo de minimizar este fenômeno.

O protocolo não incluiu a ventilação seletiva, considerada técnica padrão para cirurgias torácicas vídeo assistidas na cirurgia humana. A opção pela ventilação pulmonar bilateral decorreu da impossibilidade de adaptar sondas desenhadas para humanos e da indisponibilidade de sondas específicas para suínos no mercado.

A anestesia geral pode provocar uma redução de até 50% na função respiratória do paciente. Vários fatores contribuem para isto, entre eles: a ação depressora dos anestésicos no centro respiratório e na musculatura intercostal, o decúbito e suas pressões mecânicas sobre o diafragma e pulmões, além do desequilíbrio na ventilação-perfusão do pulmão (THURMON et al., 1996; HALL e CLARKE, 1991; MUIR e HUBBEL, 2001).

Segundo Freeman (1998), a toracoscopia para exploração diagnóstica implica necessariamente na criação de pneumotórax para criar espaço para exploração. O pneumotórax ocorre quando o ar entra no espaço pleural como resultado de uma ruptura em uma das superfícies pleurais. A perda da pressão intrapleural negativa e colapso do pulmão progride até que as pressões entre os espaços que se comunicam tornem-se iguais. As alterações pulmonares durante o pneumotórax são: redução do volume pulmonar e da complacência, distribuição desigual da ventilação para as áreas pulmonares, ocasionando uma relação ventilação-perfusão inadequada, com conseqüente hipercarbia e hipoxemia. A insuflação do tórax promove uma redução da PaO_2 e da resistência vascular periférica. A $PaCO_2$, a pressão sanguínea arterial média, frequência

cardíaca e débito cardíaco aumentam. Segundo Bailey e Pablo (1998) a observação destes parâmetros foram consistentes com hipoventilação e hipercapnia, porém consideraram estas alterações sem implicações clínicas e aceitáveis em pacientes saudáveis recebendo administração de oxigênio a 100%. A afirmação dos autores corrobora com os achados deste trabalho, pois apesar do grupo II apresentar uma redução significativa da PaO₂ em T₀, os valores ainda permaneceram dentro dos níveis normais.

O uso da ventilação artificial foi fundamental, melhorou a eficiência respiratória não permitindo a hipoxemia, mesmo sob pneumotórax e ainda permitiu o controle do movimento pulmão para facilitar o manejo cirúrgico (MAGNEY, 2001). A ventilação artificial contribuiu para a manutenção dos valores médios de PaO₂ dentro dos valores normais. Assim como afirmou Becker (1986), a ventilação controlada é necessária para evitar a acidose respiratória. Como afirmaram Muir e Hubbel (2001), é fundamental o uso da ventilação controlada em cirurgia torácicas. Os autores relataram que podem ocorrer efeitos indesejáveis da ventilação controlada no sistema circulatório como a redução da pressão arterial. Não foram verificadas reduções significativas da pressão arterial em nenhum dos grupos estudados.

No ventilador artificial a pressão inspiratória foi fixada em 20 cm de H₂O, com o objetivo de impedir a superdistensão alveolar. No momento do último ponto e fechamento da cavidade torácica, foi realizada uma insuflação com pressão máxima de 40 cm de H₂O para redução do pneumotórax, conforme Bonassa (2000). Nenhum paciente demonstrou sintomas clínicos no pós-operatório, compatíveis com disfunção respiratória provocada por barotrauma.

Os valores médios da PaCO₂ não apresentaram variações significativas entre os diferentes tempos no mesmo grupo, o que confirma a importância da ventilação controlada e o fornecimento constante de oxigênio mesmo sob as condições adversas propostas pelo experimento cirúrgico. Porém, foi significativo uma redução nos valores médios da PaCO₂ no grupo II, verificado em todos os tempos, inclusive quando calculada a média dos diferentes tempos e comparada a média dos diferentes tempos do grupo I. Além disto, os valores médios registrados ficaram abaixo dos padrões citados por Tranquilli et al. (1982). Uma hipocapnia caracterizando um quadro de alcalose respiratória, é sempre consequência da hiperventilação pulmonar, freqüentemente

produzida pela ventilação artificial com respiradores mecânicos (MUIR e HUBBEL, 2001).

A ventilação artificial pode provocar alterações na fisiologia, o distúrbio primário é a eliminação excessiva de CO_2 pelos pulmões. A tensão parcial de CO_2 no sangue se reduz, bem como a quantidade de ácido carbônico e a quantidade de íons hidrogênio livres. Há deslocamento de íons hidrogênio do interior das células para o interstício, em troca de potássio, cujo teor no sangue se reduz. Em geral os quadros são de baixa gravidade, o tratamento consiste em remover a causa da hiperventilação. Nos casos mais severos podem ocorrer arritmias pela entrada rápida de potássio nas células em troca do hidrogênio.

Ao avaliarmos os valores médios mais baixos da PaCO_2 no grupo, convém salientar que os dois grupos foram submetidos ao mesmo método de ventilação artificial. Apesar da ventilação artificial inadequada ser uma das causas mais comuns de alcalose respiratória (BECKER, 1986; FERREZ, 1997), no presente trabalho, este mecanismo não pôde ser considerado como causa isolada da redução dos valores médios da PaCO_2 do grupo II, pois o grupo I foi submetido a mesma ventilação. Considerando a afirmação de Sakas e Flaherty (1997), que o CO_2 é o maior produto do metabolismo celular e que a hipocapnia pode ser causada pelo decréscimo na produção de CO_2 , como nos casos de hipotermia ou uso de bloqueadores neuromusculares. Podemos afirmar que o uso dos BNM podem ter reduzido a produção de CO_2 . Thurmon et al. (1996) considerou que em situações de metabolismo reduzido a produção de CO_2 pode baixar. Se considerarmos os valores de frequência respiratória citados por Massone (1988) entre 8 a 18 movimentos por minuto, a opção por 16 movimentos por minutos no grupo II, quando foi utilizado o pancurônio e conseqüente menor produção de CO_2 , possivelmente tenha causado uma hiperventilação.

6. 4 Aspectos relativos a temperatura corporal

Verificou-se uma redução significativa da temperatura corporal quando avaliada a diferença entre os tempos T_0 e T_3 . Não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Segundo Massone (1988) em animais anestesiados a temperatura geralmente declina e são esperados valores próximos a 37°C , conforme os observados neste trabalho. Além disto os suínos têm grande superfície corpórea e não têm pêlos, o que predispõe a perda de calor (HALL e CLARKE, 1991).

Não foram observados casos de elevação da temperatura em nenhum dos grupos. Segundo Muir e Hubbell (2001), um aumento da temperatura acima de 42°C seguido de rigidez muscular, taquicardia e taquipnéia podem estar relacionados à hipertermia maligna.

CONCLUSÕES

A anestesia convencional inalatória mantida somente com isoflurano ou a anestesia balanceada mantida com isoflurano, pancurônio e administração contínua de fentanil não provocou alterações na frequência cardíaca de suínos submetidos à cirurgia torácica experimental.

A anestesia convencional inalatória mantida somente com isoflurano ou a anestesia balanceada mantida com isoflurano, pancurônio e administração contínua de fentanil não provocou alterações na pressão arterial média de suínos submetidos à cirurgia torácica experimental.

A anestesia convencional inalatória mantida somente com isoflurano ou a anestesia balanceada mantida com isoflurano, pancurônio e administração contínua de fentanil não provocou alterações no traçado eletrocardiográfico de suínos submetidos à cirurgia torácica experimental.

A anestesia convencional inalatória mantida somente com isoflurano não provocou alterações na hemogasometria arterial. Já a anestesia balanceada mantida com isoflurano, pancurônio e administração contínua de fentanil provocou uma redução significativa da PaO_2 em T_0 e reduziu a $PaCO_2$ abaixo dos valores normais em todos os tempos avaliados em suínos submetidos à cirurgia torácica experimental.

A anestesia convencional inalatória mantida somente com isoflurano ou a anestesia balanceada mantida com isoflurano, pancurônio e administração contínua de fentanil não provocou alterações na oximetria de pulso de suínos submetidos à cirurgia torácica experimental.

A anestesia convencional inalatória mantida somente com isoflurano e a anestesia balanceada mantida com isoflurano, pancurônio e administração contínua de fentanil alteraram negativamente a temperatura corporal interna, mas não além do normal, e os grupos não apresentaram diferença significativa.

A anestesia convencional inalatória mantida somente com isoflurano apresentou uma recuperação sem sinais de agitação. A anestesia balanceada mantida com isoflurano, pancurônio e administração contínua de fentanil provocou uma recuperação agitada e com sinais de excitação e rigidez muscular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMOND, G. W. Research applications using pigs. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 12, n. 3, p. 707-14, 1996.

ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2^a ed. São Paulo: Roca, 2002, 697 p.

ANDRADE, S. F. Drogas que atuam no sistema nervoso periférico. In: ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2^a ed. São Paulo: Roca, 2002, p. 401-436.

BAYLEY, E. J.; PABLO, L. S. Anesthetic and physiologic considerations for veterinary endosurgery. In: FREEMAN, L. J. **Veterinary endosurgery**. St. Louis: Mosby, 1998, p. 24-44.

BAZIN, J. E.; CONSTANTIN, J. M.; GINDRE, G. Laboratory animal anaesthesia: influence of anaesthetic protocols on experimental models. **Ann Fr Anesth Reanim.**, v. 23, n. 8, p. 811-818, 2004.

BECK, C. A. C. et al. Toracosopia nas hernias diafragmáticas: estudo experimental em cães. **Cienc. Rural**, v. 34, n. 6, 2004.

BECKER, M. Anesthesia in gottingen miniature swine used for experimental surgery. **Lab. Anim. Sci.**, v. 36, n. 4, p. 417-19, 1986.

BECKER, M.; BEGLINGER, R.; YOUSSEF, H. A. Isoflurane anesthesia in the Gottinger minipig. Hemodynamic and cardiac changes under controlled ventilation. **Anaesthesist**. v 33, n. 8, p. 377-383.

BENSON, E. J.; THURMON, J. C. Intravenous anesthesia. **The Veterinary Clinics of North America-Equine Practice**. Philadelphia: W. B. Saunders, v. 5, n. 3, p. 513-528, 1990.

BOLTON, G. R. **Handbook of canine eletrocardiografy**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1975, 370 p.

BONASSA, J. Princípios básicos dos ventiladores artificiais. In: CARVALHO. C. **Ventilação Mecânica: Vol. 1-Básico**. São Paulo: Ateneu, v. 8, 2000, p. 69-124.

BONAGURA, J. D.; MUIR, W. W. The cardiovascular system. In: MUIR, W. W.; HUBBEL, J. A. E. **Equine anesthesia monitoring and emergency therapy**. St. Louis: Mosby, 1991, p. 39-104.

BOOTH, N. H. Intravenous and others parentheral anesthetics. In: BOTH, N.E. e McDONALD, L. E. **Veterinary Pharmacology and the Therapeutics**. 6^a ed. Iowa: University Press, 1988, p. 212-274.

BRAZ, J. R. C. Anestesia intravenosa. In: BRAZ, J. R. C ; CASTIGLIA, Y. M. M. **Temas de anestesiologia**. São Paulo: Editora Unesp, 1992, p. 45-60.

BROWN, C. R. et al. Clinical, eletroencefalografic, and pharmacokinetic studies of a water soluble benzodiazepine, midazolam-maleate. **Anesthesiology**, v. 50, p. 467-470, 1979.

BROWN, D. R. ; TERRIS, J. M. Swine in physiological and pathophysiological research. In: TUMBLESON, M. E.; SCHOOK, L. B. eds. **Advances in swine in biomedical research**. New York: Plenum Press, 1996, p. 5-6.

CARVALHO, W. B.; MANGIA, C. M. F. Ventilação pulmonar mecânica convencional em neonatologia. In: CARVALHO, C. R. R. **Ventilação mecânica: Básico**. São Paulo: Ateneu, v. 1, 2000, p. 147-88.

CLAXTON-GILL, M. S. et al. Suspect malignant hypertermia syndrome in a miniature pot-bellied pig anesthetized with isoflurane. **J. A. V. M. A.**, v. 203, n. 10, p. 1434-36, 1993.

CLUTTON, R. E. et al. Comparison of three injectable anaesthetic techniques in pigs. **Vet Rec**, v. 141, p. 140-46, 1997.

CRIADO, A. B. ; GOMES, S.; SEGURA, I. A. Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanil in rats. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 30, n. 4, p. 250-56, 2003.

CRUZ, J. I. Anesthesia in experimental animals. Basic principles. **Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.**, v. 43, n. 3, p. 99-107, 1996.

CULAU, P. O. V. et al. Influência do gene halotano sobre a qualidade da carne suína. **R. Bras. Zootec.**, v. 31, n. 2, p. 954-61, 2002.

CULLEN, L. K. Muscle relaxants and neuromuscular block. In: THURMON, J. C.; TRANQUILI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' Veterinary anesthesia**. 3^{ed}. Baltimore: Lea & Febiger, 1996, p. 337-364.

CUNNINGHAM, A. J. Anesthetic implications of laparoscopic surgery. **Yale J Biol Med**, v. 71, n. 6, p. 551-78, 1998.

DANIEL, M. et al. Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision produced by desflurane and isoflurane: desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl. **Anesthesiology.**, v. 88, n. 1, p. 43-9, 1998.

DREYFUSS, D.; SAUMON, G. Ventilation-induced lung injury. Lessons from experimental studies. **Am. J. Respir. Care Med.**, v. 157, n. 1, p. 294-323, 1998.

DUNDEE, J. W. New intravenous anaesthetics. **British J. Anaesth.**, v. 51, p. 641-48, 1979.

EHLER, W. J.; MACK Jr, J. W.; DAVIS, R. F. Avoidance of malignant hypertermia in a porcine model for experimental open heart surgery. **Lab. Anim. Sci.**, v. 35, n. 2, p. 172-74, 1985.

EISELE, P.H.; TALKEN, L.; EISELE Jr, J. H. Potency of isoflurane and nitrous oxide in conventional swine. **Lab. Anim. Sci.**, v. 35, n. 1, p. 76-8, 1985.

FAGUNDES, D. J.; MURCHED, O. T. Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente. **Acta Cir. Bras.**, v. 19, n. 1, p. 59-65, 2004.

FANNELOP, T. et al. An anaesthetic protocol in the young domestic pig allowing neuromuscular blockade for studies of cardiac function following cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass. **Acta Anaesthesiol Scand.** v. 48, n. 9, p. 1144-54, 2004.

FAUNT, K. K. et al. evaluation biopsy specimens obtained during thoracoscopy from lung of clinically normal dogs. **Am J Vet Res**, v. 59, n. 11, p. 1499-1502, 1998.

FEREZ, D. Fisiologia respiratória e ventilação monopulmonar. In: MANICA, J. et al. **Anestesiologia – Princípios e técnicas**. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 435-51.

FERREIRA, M. B. C. Anestésicos gerais e bloqueadores neuromusculares periféricos. In: Fuchs, F. D.; Wannmacher, L. **Farmacologia clínica e: fundamentos da terapêutica racional**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998, p. 140-56.

FORTIS, E. A. F.; MUNESHIKA, M. Ventiladores em anestesia. In: MANICA, J. et al. **Anestesiologia – Princípios e técnicas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 142-167.

FORTIS, E. A. F. **Influencia do modo ventilatório no desempenho funcional dos enxertos pulmonares pós-transplante em modelo canino: ventilação controlada a volume versus ventilação controlada a pressão**. Porto Alegre: UFRGS, 2004, Tese (Doutorado em Ciências Médicas), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

FREDMAN, B. Physiologic changes during thoracoscopy. **Anesthesiol Clin North America**, v. 19, n. 1, p. 141-52, 2001.

FREEMAN, L. J. **Veterinary endosurgery**. St. Louis: Mosby, 1998, p. 276 p.

FUCHS, F. D. ; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1992, 691 p.

GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1986, p. 1203-1215.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W. **Veterinary anesthesia**. 8 ed. London: Bailliere Tindal, 1983, 417 p.

HALL, L. W.; CLARKE, K. W. **Veterinary anesthesia**. 9 ed. London: Bailliere Tindal, 1991, 410 p.

HASKINS, S. C. An overview of acid-base physiology. **J. A. V. M. A.**, v. 170, n. 4, p. 423-28, 1977a.

HASKINS, S. C. Sampling and storage of blood for pH blood gas analysis. **J. A. V. M. A.**, v. 170, n. 4, p. 429-33, 1977b.

HEATH, R. B. et al. Intravenous anesthesia. In: MANSMAN, R. A. e McALLISTER, E. S. **Equine Medicine and Surgery**. 3 ed. Santa Barbara: American veterinary publications, 1982, p. 257-62.

HECK, J. R.; BURLAMAQUE, A. A. R.; NORA, F. S. anesthesia em cirurgia torácica. In: MANICA, J. et al. **Anestesiologia – Princípios e técnicas**. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 452-67.

HOBBS, W. R. et al. Hypnotics and sedatives: Ethanol. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W., eds. **Goodman & Gilman's The Pharmacology Basis and Therapeutics**. 9 ed. New York: McGrall-Hill, 1996, p. 361-99.

HOYUMPA, A. M.; SCHENKER, S. Influence of liver disease on the disposition and elimination of drugs. In: SCHIFF, L.; SCHIFF, E. R. **Diseases of the Liver**. 7^a ed. Philadelphia: Lippincott company, 1993, p. 784-824.

HUDSON, D.; WARNECKE, D. Bloqueadores neuromusculares. In: DUKE, J.; ROSEMBERG, S. G. **Segredos em anestesiologia**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 106-17.

HUGHES, H. C. Swine in cardiovascular research. **Lab. Anim. Sci.**, v. 36, n. 4, p. 348-50, 1986.

HUSBY, P. et al. Midazolam-fentanyl-isoflurane anaesthesia is suitable for haemodynamic and fluid balance studies in pigs. **Lab. Anim.**, v. 32, n. 3, p. 316-23, 1998.

ITO, Y. et al. Ventilation strategies affects surfactant aggregate conversion in acute lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 155, p. 493-99, 1997.

JONES, R. S. A review of tranquilization and sedation in large animals. **Vet. Rec.**, v. 90, n. 22, p. 613-17, 1972.

JONES, M. L.; BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983.

JONES, D. J.; STEHLING, L. C.; ZAUDER, H. L. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. **Anesthesiology**, v. 51, p. 430-34, 1979.

JONES, et al. Effects of insufflation on hemodynamics during thoracoscopy. **Ann Thorac Surg**, v. 55, n. 6, p. 1379-82, 1993.

KAISER, G. M. et al. Intravenous infusion anesthesia with propofol-midazolam-fentanyl for experimental surgery in swine. **J. Invest. Surg.**, v. 16, n. 6, p. 353-57, 2003.

KEHLET, H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. **Brit. J. Anaesth.**, v. 63, p. 189-95, 1989.

KELLY, W. R. **Veterinary Clinical Diagnoses**. 3 ed. London: Bailliere Tindall, 1984.

KIM, D. C.; KIM, D. S. Identification of G7304A mutation and ryanodine receptor type 1 gene in patient with malignant hyperthermia and extended pedigree study in a large Korean malignant hyperthermia family. **Anesthesiology**, v. 96, 2002.

KOHNO, T. et al. Anatomic lobectomy of the lung by means of thoracoscopy. An experimental study. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 105, n. 4, p. 729-31, 1993.

LANGNER, P. H. ; BENSON, G. J.; THURMON, J. C. A nonrestrictive method for maintaining grouped swine for blood sampling applicable to physiologic assessment of stress. **Lab. Anim. Sci.**, v. 35, n. 2, p. 182-85, 1985.

LEÃO, L. Pneumotórax. Disponível em: <http://www.unifesp.br/dcir/torax/vats/pneum.htm>. Acesso em 17 fev. 2006.

LOPES, J. F. et al. Estratégia de capacitação em cirurgia palpebral baseada em modelo animal. **Arq. Bras. Oftalm.**, v. 67, n. 3, p. 437-40, 2004.

LUKASIK, V. M. Premedication and sedation. In: SEYMOUR, C.; GLEED, R. **Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia**. Shurdington: British Small Animal Veterinary Association, 1999, p. 71-86.

LUKASIK, V. M.; GILLIES, R. J. Animal anesthesia for in vivo magnetic resonance. **NMR Biomed**, v. 16, n. 8, p. 459-67, 2003.

LUMB, W. V. ; JONES, E. W. **Veterinary anesthesia**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1973, 680 p.

MAC, P. O.; SONG, I. C. Anesthesia for experimental research. **Ann Acad Med Singapore**. V. 23, n. 4, p. 470-74, 1994.

MAGNEY, A. R. Recent advances in intubator and mechanical ventilation. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 2, p. 184-94, 2001.

MALAVASY, L. M. et al. Effects of transdermal delivery of fentanyl on activity in growing pigs. **Acta Vet Scand.**, v. 46, n. 3, p. 149-57, 2005.

MALAVASY, L. M. et al. Effects of epidural morphine and transdermal fentanyl analgesia on physiology and behavior after abdominal surgery in pigs. **Lab. Anim.**, v. 40, n. 1, p. 16-27, 2006.

MALAVASY, L. M.; NYMAN, G. Anestesia e analgesia de suínos utilizados como modelo experimental. **Revista Conselho Federal de Medicina Veterinária**. n. 31, suplemento técnico, 2004.

MANICA, J. et al. **Anestesiologia – Princípios e técnicas**. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, 840 p.

McEWAN, A. I. et al. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. **Anesth.**, v. 78, n. 5, p. 864-69, 1993.

MARIANO, M. Minisuíno na pesquisa biomédica experimental. O minipig br 1. **Acta. Cir. Bras.**, v. 18, n. 5, p. 101-11, 2003.

MARIK, P. E.; KRIKORION, J. Pressure-controlled ventilation in ARDS: a practical approach. **Chest**, v. 112, p. 1102-06, 1997.

MARSICO FILHO, F.; NASCIMENTO, P. R. L. Bloqueadores neuromusculares. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, p. 184-192.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária – farmacologia e técnicas**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988, 235 p.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária – perguntas e respostas**. São Paulo: Roca, 2005, 181 p.

MARTINS, R. S. ; MARTINS, A. L. C. Bloqueadores neuromusculares. In: MANICA, J. et al. **Anestesiologia – Princípios e técnicas**. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 308-31.

MOBERG, G. P. A model for assessing the impact of behavioral stress on domestic animals. **J. Anim. Sci.**, v. 65, p. 1228-35, 1987.

MOON, P. F.; SMITH, L. J. General anesthetic techniques in swine. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal and Practice**, v. 12, n. 3, p. 663-89, 1996.

MOON, P. F. et al. Effect of fentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in swine. **Anesthesiology**, v. 83, n. 3, p. 535-42, 1995.

MOUNT, L. E.; INGRAM, D. L. **The pig as a laboratory animal**. London and New York: Academic press, 1971, 175 p.

MUIR, W. W.; DeMORAIS, H. S. A. Acid-Base balance: Tradicional and modified approaches. In:

MUIR, A. W.; MARSHAL, R. J. Comparative neuromuscular blocking effects of vecuronium, pancuronium, and suxamethonium in the anesthetized domestic pig. **Br. J. Anaesth.**, v. 59, p. 622, 1987.

MUIR III, W. W.; HUBBEL, J. A. E. **Manual de anestesia veterinária**. 3^a ed. Porto alegre: ArtMed, 2001, 432 p.

MURTAUGH, M. P.; MONTEIRO-RIVEIRE, N. A.; PANEPINTO, L. Swine research breeds, methods and biomedical models. **Advanced in swine in biomedical research**, v. 2, cap. 37, 1996, p. 423-424.

NABONSAL, J.; OWENS, M. Hipoxemia e fisiologia pulmonar. In: DUKE, J.; ROSEMBERG, S. G. **Segredos em anestesiologia**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p.237-43.

DUVAL NETO, G. F. Anestésicos venosos. In: MANICA, J. et al. **Anestesiologia – Princípios e técnicas**. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 271-93.

NISHIMURA, R. et al. Sedative effect induced by a combination of medetomidine and midazolam in pigs. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 55, n. 5, p. 717-22, 1993.

O'BRIEN, G. M. ; CRIMER, G. J. Transplante lobar experimental em suínos. **J. Pneumol.**, v. 25, n. 2, p. 63-69, 1999.

OREBAUGH, S. L.; BRADFORD, S. M. Intravenous versus intramuscular midazolam in treatment of chemically induced generalized seizures in swine. **Am. J. Emerg. Med.**, v. 12, n. 3, p. 284-87, 1994.

OYAMA, T.; LATTO, A.; HOLADAY, D. A. Effects of isoflurane anaesthesia and surgery on carbohydrate metabolism and plasma cortisol levels in man. **Can. Anaesth. Soc. J.**, v. 22, n. 6, p. 696-702, 1975.

PADDLEFORD, R. R. **Manual de anestesia em pequenos animais**. São Paulo: Rocca, 423 p., 2001.

PETRAT, G. et al. Anesthetic considerations in pediatric laparoscopic and thoracoscopic surgery. **Eur J Pediatr Surg**, v. 9, n. 5, p. 282-85, 1999.

PINGLETON, S. K. Barotraumas in acute lung injury: Is it important? **Crit Care Med**, v. 23, 1995, p. 223.

PUTZ, R.; PABST, R. **Sobotta Atlas de Anatomia**. 21^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2000, p. 48-75.

RANSON, E. S.; MUELLER, R. A. Safety considerations in the use of drug combinations during general anaesthesia. **Drug Saf**, v. 16, n. 2, 1997, p. 88-103.

REECE, W. O. Respiração nos mamíferos. In: SWENSON, M. J. & REECE, W. O. eds. **DUKES Fisiologia dos animais domésticos**. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996, p. 241-68.

RICHTER, J. J. Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. **Anesthesiology**, v. 54, p. 66-72, 1981.

RIEBOLD, T. Monitoring equine anesthesia. **The Veterinary Clinics of North America-Equine Practice**, Philadelphia, v.5, n.3, p. 607-23, 1990.

RIEBOLD, T. Anesthesia and immobilization of especific species: swine. In: Thurmon, J. C.; Tranquili, W. J.; Benson, G. J., eds – **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia**. 3 ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996. p. 627-44.

RIEBOLD, T.; THURMON, J. C. Anesthesia in swine. In: TUMBLESON, M. E. **Swine in Biomedical Research**, v. 1. New York: Plenum Press, 1986, p. 243-54.

RICHTER, J. S. Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs. **Anesthesiology**, v. 54, p. 66-72, 1981.

SAKAS, P.; FLAHERTY, M. Análise dos gases sangüíneos e do equilíbrio ácido-básico. In: DUKE, J.; ROSEMBERG, S. G. **Segredos em anesthesiologia**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 37-42.

SCHOPFER, C. et al. Pharmacokinetics of atracurium basylate in the pig after a single i.v. injection. **Eur J Drug Metab Pharmacokinet** , v. 14, n. 4, p. 299-302, 1989.

SCOTT, G. H. What is animal stress and how is it measured? **J. Animal Sci**, v. 52, n. 1, p. 150-53, 1981.

SEVERIN, G. A. **Manual de cardiologia veterinária**. Buenos Aires: Hemisfério Sur, 1992, 91 p.

SIMPSON, B. S.; SIMPSON, D. M. Behavioral pharmacotherapy-Part II. Anxiolytics and mood stabilizers. **Comp. Cont. Educ.**, v. 18, n. 11, p. 1203-13, 1996.

SMITH, A. C. et al. Sedative and cardiovascular effects of midazolam in swine. **Lab. Anim. Sci.**, v. 41, n. 2, p. 157-61, 1991.

SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.E.N.; MORES, N.; OLIVEIRA, S. J. **Clínica e Patologia Suína**. 2ed. Goiânia, 1999, 462 p.

SOFTELAND, E. et al. Evaluation of thiopentone-midazolam-fentanyl anaesthesia in pigs. **Lab Anim.**, v. 29, n. 3, p. 269-75, 1995.

SWINDLE, M. M. Swine as replacements for dogs in the surgical teaching and research laboratory. **Lab. Anim. Sci.**, v. 34, n. 4, p. 383-85, 1984.

SWINDLE, M. M. Anesthetic and perioperative techniques in swine: an update. Disponível em <<http://criver.com/techdocs/anesth.html>> 1994. p. 1-9. Acesso em jan 2006.

SWINDLE, M. M. Anesthesia, analgesia, and perioperative techniques in swine. Disponível em <<http://sinclairresearch.com>> 2002. p. 1-6. Acesso em dez 2005.

SWINDLE, M. M. et al. Swine as models in experimental surgery. **J. Invest. Surg.**, v. 1, p. 65-79, 1988.

THURMON, J. C.; BENSON, G. J. Special anesthesia considerations of swine. In: SHORT, C. E. **Principles and Practice of Veterinary Anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1987, p. 308-322.

THURMON, J. C.; BENSON, G. J. Anesthesia in ruminants and swine. In: HOWARD, J. **Current Veterinary Therapy 3 – Food Animal Practice**. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p. 58-76.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J. Anesthesia for cardiovascular research. In: STANTON, H. C.; MERSMANN, H. J. **Swine in Cardiovascular Research**, v. 1. Boca Raton: CRC Press, 1986, p. 39-59.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' Veterinary anesthesia**. 3^{ed}. Baltimore: Lea & Febiger, 1996, 928 p.

TRANQUILLI, W. J. et al. Organ blood flow and distribution of cardiac output in nonanesthetized swine. **Am. J. Vet. Res.**, v. 43, n. 5, p. 895-7, 1982

TREMPER, K. K.; BARKER, S. J. Pulse oximetry. **Anesthesiology**, v. 70, p. 98, 1989.

TOBIN, M. J. Advances in mechanical ventilation. **N. Engl. J. Med.**, v. 344, n. 26, p. 1986-96, 2001.

TOBIN, J. D. Anesthesia for minimally invasive surgery in children. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, v. 16, n. 1, p. 115-130, 2002.

TUMBLESON, M. E.; SCHOOK, L. B. Advances in swine in biomedical research. In: TUMBLESON, M. E.; SCHOOK, L. B. **Advances in swine in biomedical research**. New York: Plenum Press, 1996, p. 1-4.

UGHINI, I. Anesthesia em pediatria. In: MANICA, J. et al. **Anestesiologia – Princípios e técnicas**. 2^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997, p. 562-594.

WAGNER, A. J. The porcine stress syndrome. **Vet. Med. Rev.**, v. 1, p. 68-77, 1972.

WAGENAR, G.; KRONEMAN, B. Doença cardiovascular. In: WINTZER, H. J. **Doença dos eqüinos**. São Paulo: Manole, 1990, p. 46-83.

WALTON, R. S. Video-assisted thoracoscopy. **Vet Clin North Amer: Small Anim Pract**, Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 729-59.

WEISKOPF, R. B. et al. Cardiovascular actions of common anesthetic adjuvants during desflurane and isoflurane anesthesia in swine. **Anesth. Analg.**, v. 71, n. 2, p. 144-148, 1990.

WEISSMAN, C. The metabolic response to stress: an overview and update. **Anesthesiology**, v. 73, 1990, p. 308-27, 1990.

YASUDA, N. et al. Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halotane in pigs. **Anesth. Analg.**, v. 71, n. 4, p. 340-48, 1990.