

**ANDRÉ LUÍS CORRÊA**

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E METABÓLICA DE UMA  
NANOEMULSÃO DE PROPOFOL EM CÃES**

**LAGES – SC**

**2010**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV**  
**MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**ANDRÉ LUÍS CORRÊA**

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E METABÓLICA DE UMA**  
**NANOEMULSÃO DE PROPOFOL EM CÃES**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências Agroveterinárias – UDESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

**Orientador:** Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

**LAGES – SC**

**2010**

**ANDRÉ LUÍS CORRÊA**

**AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA E METABÓLICA DE UMA  
NANOEMULSÃO DE PROPOFOL EM CÃES**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal, linha de pesquisa em Anestesiologia Veterinária.

**Banca Examinadora:**

Orientador:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nilson Oleskovicz  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro:

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni  
Departamento de Cirurgia – FMVZ/USP

Membro:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro:

\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Suzane Lilian Beier  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

**Lages, SC, 10/02/2010**

Pelo apoio a mim sempre dispensado,  
pelo amor verdadeiro, e pela luta de todos  
vocês para que meus objetivos sempre  
fossem alcançados, dedico este trabalho à  
minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Ivo e Juracy, meu agradecimento especial por batalharem sempre para que eu chegasse até aqui, mesmo muitas vezes devendo achar que muitas coisas eram “loucura”. Graças a vocês estou aqui e ainda irei mais longe.

Aos meus irmãos pelo apoio e a ajuda de sempre, pelas ligações e e-mails que me faziam sentir um pouco mais de perto a minha família mesmo com a distância, e por acreditarem em mim.

A toda minha família, em especial aos meus tios, que valorizaram o caminho por mim escolhido e que de uma forma ou de outra foram responsáveis para que boa parte de minha jornada na Medicina Veterinária fosse possível.

Ao meu orientador, exemplo de profissional e amigo, Professor Dr. Nilson Oleskovicz, por ser amigo nas horas que precisei e agüentar longas horas de conversa nos momentos em que as coisas realmente ficaram complicadas, e por ser orientador e “chefe” quando um bom “puxão de orelha” era necessário para que as coisas não saíssem da linha e saíssemos daqui com uma boa formação. E principalmente, por desde a graduação me fazer olhar para o que eu queria e lutar para fazer acontecer, ao invés de simplesmente ir atrás do que estava mais próximo e acessível.

Aos professores Dr. Aury Nunes de Moraes e Dra. Suzane Lillian Beier, pelo auxílio na orientação, pelo conhecimento adicional a mim fornecido, pela ajuda durante

esta caminhada de vários anos e pelo tempo que a mim dedicaram quando eu precisei de sua ajuda.

Aos que são e que foram companheiros de mestrado, que foram realmente como irmãos neste período e assim continuarão sendo. Ademir (Borgas), companheiro de muitas horas de viagem e boas risadas, o cara do violão (não que isso sempre seja bom); André (Preto), que saiu quando eu entrei no mestrado, mas foi um grande companheiro de trabalho, além de um grande amigo até hoje; Átila, companheiro de algumas festas e com quem pude dar muita risada também; Doughlas (Tochlas, Frodo), o cara que tinha paciência pra me dar conselhos até quando eu ligava às 4 da manhã e que hoje em dia é meu afilhado de casamento (já fica aqui meu abraço pra Sra. Regalin); Bob (Renato.. ou o contrário?), parceria sempre e sempre disposto a ajudar, o cara que passou comigo pelos maiores estresses do mestrado, e com quem eu tive as conversas mais sem sentido nesse mesmo período. Tive muita sorte de ter vocês como companheiros de trabalho, não poderia ser melhor!

Aos bolsistas de monitoria e iniciação científica, que em alguns momentos “sofriam” na nossa mão, mas que sem dúvida alguma foram essenciais para a conclusão deste trabalho. Fica meu agradecimento especial ao Felipe (Miúdo), à Pami e ao Verdin, por terem me auxiliado e muito no experimento! Mas agradeço também a todos os bolsistas que auxiliaram desde o início do meu mestrado, seja em experimentos, aulas ou rotinas; tenho certeza que se vocês fizessem parte de nossa equipe durante o experimento, ajudariam com toda a força de vontade.

A todo o pessoal do HCV, incluindo professores, funcionários, internos e os demais citados anteriormente, por transformarem o ambiente de trabalho em um lugar agradável. Vocês foram como uma família!

Meu agradecimento também aos amigos de infância, adolescência e etc., que sempre me apoiaram nas minhas escolhas, me deram dicas, estiveram por perto quando precisei e que até hoje são verdadeiros amigos, em especial aos meus queridos André (Gaúcho) e Line, Gustavo (Gugu – amigo desde que nasci praticamente), Maurício (Sato), Talissa (Tali), Thiago (Setti) e Valdir (Junão).

Aos amigos da época de graduação, que até hoje são grandes amigos, que de vez em quando se lembram de mandar alguma notícia, e de quem sinto muita falta e prezo pelo sucesso, em especial à Ayslinha (e sua família), Larissa (conterrânea), ao Leandro e Rodrigo.

Aos inúmeros amigos que fiz durante o período de mestrado e dos quais sentirei muita falta. Não citarei aqui os nomes devido ao grande número, o que poderia fazer com que eu esquecesse injustamente de algum de vocês. Todos vocês tiveram alguma contribuição na minha vida, alguns mais, outros menos, mas todos serão sempre lembrados.

Aos animais, a quem dedico todo o meu trabalho, do qual tenho grande orgulho! São seres inocentes, despretensiosos e que merecem a dedicação, o respeito e o cuidado de todos! Por me ensinarem muito mais do que muitas pessoas conseguem enxergar.

Fica aqui também meu agradecimento a todos que injustamente esqueci-me de mencionar e que sabem que são de grande importância para mim, e aos que não consegui transmitir todo o agradecimento que eu queria. Infelizmente alguns minutos no meio de uma redação de dissertação não são suficientes para expressar tudo que temos vontade, e muitas vezes nessas horas não temos palavras suficientes para expressar tudo que gostaríamos.

À Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, pelo auxílio do PROMOP e por proporcionar a oportunidade de cursar o programa de Pós-Graduação em Ciência Animal.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa por eles concedida, a qual foi de fundamental importância.

À empresa Ouro Fino Saúde Animal pelo auxílio financeiro, sem o qual não seria possível a realização deste estudo.

"Quando o homem aprender a respeitar até o menor ser da criação, seja animal ou vegetal, ninguém precisará ensiná-lo a amar seu semelhante." - Albert Schweitzer

## RESUMO

Diversos estudos demonstram que diferentes formulações de um mesmo fármaco podem apresentar efeitos farmacodinâmicos distintos. Frente a isto, objetivou-se com este estudo avaliar os efeitos hemodinâmicos e metabólicos de uma nova formulação de propofol em nanoemulsão, em comparação à emulsão lipídica atualmente disponível. Foram utilizadas seis cadelas híbridas, mestiças, 2 a 4 anos, com peso médio de  $14,8 \pm 1,2$  kg, sendo controle delas mesmas. Os animais foram alocados em dois grupos: Grupo Nanoemulsão (GNANO, n=6), no qual os animais receberam propofol em nanoemulsão para indução e manutenção anestésica e Grupo Emulsão (GEMU, n=6), no qual se utilizou a emulsão lipídica de propofol. Em ambos os grupos foi administrada uma dose de indução suficiente para intubação, e a manutenção foi realizada com  $0,4$  mg/kg/min, pela via intravenosa, por 90 minutos. Todos os animais receberam oxigênio a 100% através de um sistema sem reinalação de gases e foram mantidos sob ventilação espontânea. Os parâmetros foram avaliados no momento basal (M-10), imediatamente após a indução (M0), e posteriormente a cada 15 minutos até 90 minutos de infusão (M90). A dose necessária para indução foi de  $8,3 \pm 1,0$  mg/kg no GNANO e  $7,9 \pm 0,4$  mg/kg no GEMU. Ambas as formulações apresentaram depressão cardiovascular, com uma redução máxima de aproximadamente 30% das pressões arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD). Além disso a nanoemulsão apresentou uma redução de aproximadamente 22% do índice cardíaco (IC), associada à uma redução de cerca de 25% do índice sistólico (IS). Ambas as formulações apresentaram uma leve acidemia, decorrente de um aumento súbito da concentração de CO<sub>2</sub> após a indução. Entretanto, nenhuma das formulações apresentou depressão

respiratória significativa. Não houve alterações de importância clínica referente às funções renal e hepática, bem como em relação aos parâmetros hematológicos. Os tempos de extubação, decúbito esternal, deambulação e de recuperação total foram de  $6,5\pm 3,9$ ,  $38,8\pm 8,4$ ,  $54,7\pm 25,3$  e  $56,3\pm 23$  minutos no GNANO e de  $16,5\pm 7,6$ ,  $42,5\pm 23,8$ ,  $54,0\pm 19$  e  $60,5\pm 21$  minutos no GEMU, respectivamente. Observou-se a ocorrência de efeitos adversos de cunho neurológico, caracterizados por opistótono em aproximadamente 33% dos animais em ambos os grupos. Conclui-se que o propofol em nanoemulsão apresenta características clínicas, hemodinâmicas, respiratórias, hemogasométricas e bioquímicas semelhantes à formulação em emulsão lipídica comercialmente disponível, sendo ambas adequadas e seguras para a indução e manutenção anestésica em cães hípidos.

**Palavras-chave:** Propofol. Nanoemulsão. Emulsão Lipídica. Cães.

## ABSTRACT

Different formulations from a same drug can show different pharmacodynamic effects. So, this crossover study aimed to evaluate the hemodynamic and metabolic effects of a new nanoemulsion propofol formulation in comparison to the lipidic emulsion commercially available. Six female mongrel dogs, average weight of  $14.8 \pm 1.2$  kg were used. The animals were allocated into two groups: GNANO (n=6), where the animals received nanoemulsion propofol for induction and maintenance of anesthesia, and GEMU (n=6), where the lipidic emulsion of propofol was used. In both groups a dose sufficient for intubation were administered, and for maintenance a rate of  $0.4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , intravenous, during a 90-minute period. 100% oxygen was delivered for all animals, and they were maintained at spontaneous breathing. Parameters were measured at baseline (M-10), immediately after induction (M0), and at every 15 minute interval until a 90 minute infusion period is achieved. The necessary dose for intubation was from  $8.3 \pm 1.0 \text{ mg kg}^{-1}$  at GNANO and  $7.9 \pm 0.4 \text{ mg kg}^{-1}$  at GEMU. Both formulations presented a cardiovascular depression, reducing the systolic (SAP), mean (MAP) and diastolic (DAP) arterial pressures by approximately 30%. In addition, the nanoemulsion presented a reduction of approximately 22% of cardiac index (CI), associated with a 25% reduction of the stroke volume index (SVI). Both formulations showed a slight acidemia, due to a sudden increase at the carbon dioxide concentration after induction of anesthesia. However, none of the formulations presented a significant respiratory depression. There were no clinically important changes related to renal and hepatic function, as well as in relation to haematological parameters.  $6.5 \pm 3.9$ ,  $38.8 \pm 8.4$ ,  $54.7 \pm 25.3$  e  $56.3 \pm 23$  minutes at GNANO and  $16.5 \pm 7.6$ ,  $42.5 \pm 23.8$ ,  $54.0 \pm 19$  e  $60.5 \pm 21$  minutes at GEMU were the necessary period for extubation, sternal recumbency, deambulation and total recovery,

respectively. We observed the occurrence of adverse neurological effects, characterized by opisthotonos, in approximately 33% of the animals in both groups. In conclusion, the propofol nanoemulsion presented clinical, hemodynamic, respiratory, hemogasometric and biochemical characteristics similar to the lipid emulsion formulation commercially available, and both are appropriated and safe for the induction and maintenance of anesthesia in healthy dogs.

**Keywords:** Propofol. Nanoemulsion. Lipidic emulsion. Dogs.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 01 - Posicionamento dos eletrodos do sensor pediátrico XP para obtenção do índice biespectral (BIS). Eletrodo primário posicionado centralmente na região frontal, eletrodo terciário rostralmente ao trago da orelha e eletrodo secundário sobre o osso temporal, entre os dois eletrodos anteriores. 46
- Figura 02 - Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (bat/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 50
- Figura 03 - Valores médios e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 51
- Figura 04 - Valores médios e desvio padrão da pressão arterial média (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 53
- Figura 05 - Valores médios e desvio padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 54

- Figura 06 - Valores médios e desvio padrão da pressão venosa central (cmH<sub>2</sub>O) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 55
- Figura 07 - Valores médios e desvio padrão do débito cardíaco (L/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 56
- Figura 08 - Valores médios e desvio padrão do índice cardíaco (L/m<sup>2</sup>/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 58
- Figura 09 - Valores médios e desvio padrão do volume sistólico (ml/batimento) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 59
- Figura 10 - Valores médios e desvio padrão do índice sistólico (ml/bat/m<sup>2</sup>) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 60
- Figura 11 - Valores médios e desvio padrão da pressão média da artéria pulmonar (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 61
- Figura 12 - Valores médios e desvio padrão da pressão média da artéria pulmonar ocluída (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 63
- Figura 13 - Valores médios e desvio padrão do índice do trabalho ventricular esquerdo (g.min/m<sup>2</sup>) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 64

- Figura 14 - Valores médios e desvio padrão do índice do trabalho ventricular direito ( $\text{g}\cdot\text{min}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. 65
- Figura 15 - Valores médios e desvio padrão do índice da resistência vascular sistêmica ( $\text{dina}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. 66
- Figura 16 - Valores médios e desvio padrão do índice da resistência vascular pulmonar ( $\text{dina}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. 67
- Figura 17 - Valores médios e desvio padrão da frequência respiratória (movimentos/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. 69
- Figura 18 - Valores médios e desvio padrão da concentração de  $\text{CO}_2$  ao final da expiração (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. 70
- Figura 19 - Valores médios e desvio padrão da temperatura central ( $^{\circ}\text{C}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. 71
- Figura 20 - Valores médios e desvio padrão do pH arterial em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. 72
- Figura 21 - Valores médios e desvio padrão da pressão parcial de  $\text{CO}_2$  no sangue arterial (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. 73

Figura 22 -	Valores médios e desvio padrão da pressão parcial de O <sub>2</sub> no sangue arterial (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	74
Figura 23 -	Valores médios e desvio padrão do bicarbonato (mmol/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	76
Figura 24 -	Valores médios e desvio padrão do déficit de base (mEq/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	77
Figura 25 -	Valores médios e desvio padrão da saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (%) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	78
Figura 26 -	Valores médios e desvio padrão do índice biespectral em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	79
Figura 27 -	Valores médios e desvio padrão da albumina (g/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	81
Figura 28 -	Valores médios e desvio padrão do colesterol (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	82
Figura 29 -	Valores médios e desvio padrão da fosfatase alcalina (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	84
Figura 30 -	Valores médios e desvio padrão da gama glutamil transferase (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	85

Figura 31 -	Valores médios e desvio padrão da glicose (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	86
Figura 32 -	Valores médios e desvio padrão da alanina aminotransferase (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	87
Figura 33 -	Valores médios e desvio padrão da creatinina (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	88
Figura 34 -	Valores médios e desvio padrão da uréia (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	89
Figura 35 -	Valores médios e desvio padrão do volume globular (%) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	91
Figura 36 -	Valores médios e desvio padrão da proteína plasmática total (g/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	92
Figura 37 -	Valores médios e desvio padrão de eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	93
Figura 38 -	Valores médios e desvio padrão de leucócitos totais ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	94

Figura 39 - Valores médios e desvio padrão de neutrófilos segmentados/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	95
Figura 40 - Valores médios e desvio padrão de bastonetes/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	96
Figura 41 - Valores médios e desvio padrão de linfócitos/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	98
Figura 42 - Valores médios e desvio padrão de eosinófilos/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	99
Figura 43 - Valores médios e desvio padrão de basófilos/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	100
Figura 44 - Valores médios e desvio padrão de monócitos/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	101

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 01 - Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (bat/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 50
- Tabela 02 - Valores médios e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 51
- Tabela 03 - Valores médios e desvio padrão da pressão arterial média (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 53
- Tabela 04 - Valores médios e desvio padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 54
- Tabela 05 - Valores médios e desvio padrão da pressão venosa central (cmH<sub>2</sub>O) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. 55

Tabela 06 -	Valores médios e desvio padrão do débito cardíaco (L/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	56
Tabela 07 -	Valores médios e desvio padrão do índice cardíaco (L/m <sup>2</sup> /min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	58
Tabela 08 -	Valores médios e desvio padrão do volume sistólico (ml/batimento) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	59
Tabela 09 -	Valores médios e desvio padrão do índice sistólico (ml/bat/m <sup>2</sup> ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	60
Tabela 10 -	Valores médios e desvio padrão da pressão média da artéria pulmonar (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	61
Tabela 11 -	Valores médios e desvio padrão da pressão média da artéria pulmonar ocluída (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	63
Tabela 12 -	Valores médios e desvio padrão do índice do trabalho ventricular esquerdo (g.min/m <sup>2</sup> ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	64
Tabela 13 -	Valores médios e desvio padrão do índice do trabalho ventricular direito (g.min/m <sup>2</sup> ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	65

Tabela 14 -	Valores médios e desvio padrão do índice da resistência vascular sistêmica ( $\text{dina}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	66
Tabela 15 -	Valores médios e desvio padrão do índice da resistência vascular pulmonar ( $\text{dina}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	67
Tabela 16 -	Valores médios e desvio padrão da frequência respiratória (movimentos/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	69
Tabela 17 -	Valores médios e desvio padrão da concentração de $\text{CO}_2$ ao final da expiração (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	70
Tabela 18 -	Valores médios e desvio padrão da temperatura central ( $^{\circ}\text{C}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	71
Tabela 19 -	Valores médios e desvio padrão do pH arterial em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	72
Tabela 20 -	Valores médios e desvio padrão da pressão parcial de $\text{CO}_2$ no sangue arterial (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	73
Tabela 21 -	Valores médios e desvio padrão da pressão parcial de $\text{O}_2$ no sangue arterial (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	74

Tabela 22 -	Valores médios e desvio padrão do bicarbonato (mmol/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	76
Tabela 23 -	Valores médios e desvio padrão do déficit de base (mEq/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	77
Tabela 24 -	Valores médios e desvio padrão da saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (%) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	78
Tabela 25 -	Valores médios e desvio padrão do índice biespectral em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	79
Tabela 26 -	Valores médios e desvio padrão da albumina (g/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	81
Tabela 27 -	Valores médios e desvio padrão do colesterol (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	82
Tabela 28 -	Valores médios e desvio padrão da fosfatase alcalina (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	84
Tabela 29 -	Valores médios e desvio padrão da gama glutamil transferase (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	85

Tabela 30 -	Valores médios e desvio padrão da glicose (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	86
Tabela 31 -	Valores médios e desvio padrão da alanina aminotransferase (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	87
Tabela 32 -	Valores médios e desvio padrão da creatinina (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	88
Tabela 33 -	Valores médios e desvio padrão da uréia (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	89
Tabela 34 -	Valores médios e desvio padrão do volume globular (%) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	91
Tabela 35 -	Valores médios e desvio padrão da proteína plasmática total (g/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	92
Tabela 36 -	Valores médios e desvio padrão de eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	93
Tabela 37 -	Valores médios e desvio padrão de leucócitos totais ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	94

Tabela 38 -	Valores médios e desvio padrão de neutrófilos segmentados/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	95
Tabela 39 -	Valores médios e desvio padrão de bastonetes/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	96
Tabela 40 -	Valores médios e desvio padrão de linfócitos/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	98
Tabela 41 -	Valores médios e desvio padrão de eosinófilos/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	99
Tabela 42 -	Valores médios e desvio padrão de basófilos/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	100
Tabela 43 -	Valores médios e desvio padrão de monócitos/ $\mu\text{L}$ em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.	101

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina Amino Transferase
BIS	Índice Biespectral
CAM	Concentração Alveolar Mínima
DB	Déficit de Base
DC	Débito Cardíaco
ECG	Eletrocardiograma
EMG	Eletromiografia
EtCO <sub>2</sub>	Concentração de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração
<i>f</i>	Frequência Respiratória
FA	Fosfatase Alcalina
FC	Frequência Cardíaca
GEMU	Grupo Emulsão
GGT	Gama Glutamil Transferase
GNANO	Grupo Nanoemulsão
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bicarbonato
IC	Índice Cardíaco
IRVP	Índice da Resistência Vascular Pulmonar

IRVS	Índice da Resistência Vascular Sistêmica
IS	Índice Sistólico
ITVD	Índice do Trabalho Ventricular Direito
ITVE	Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo
PaCO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PaO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial
PAPm	Pressão Média da Artéria Pulmonar
PAPo	Pressão Média da Artéria Pulmonar Ocluída
PAS	Pressão Arterial Sistólica
pH	Potencial de Hidrogênio
PPT	Proteína Plasmática Total
PVC	Pressão Venosa Central
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
SaO <sub>2</sub>	Saturação de Oxihemoglobina no Sangue Arterial
SQI	Índice de Qualidade de Sinal
VG	Volume Globular
VS	Volume Sistólico

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b>	29
<b>1 REVISÃO DE LITERATURA</b>	31
<b>2 MATERIAL E MÉTODOS</b>	38
2.1 ANIMAIS	38
2.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	39
2.3 MENSURAÇÃO DOS PARÂMETROS	41
2.3.1 Frequência Cardíaca (FC)	41
2.3.2 Pressões Arterial Sistólica (PAS), Média (PAM) e Diastólica (PAD)	41
2.3.3 Pressão Venosa Central (PVC)	42
2.3.4 Débito Cardíaco (DC)	42
2.3.5 Índice Cardíaco (IC)	42
2.3.6 Volume Sistólico (VS) e Índice Sistólico (IS)	43
2.3.7 Pressão Média da Artéria Pulmonar (PAPm) e Pressão Média da Artéria Pulmonar Ocluída (PAPo)	43
2.3.8 Índice da Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)	43
2.3.9 Índice da Resistência Vascular Pulmonar (IRVP)	44
2.3.10 Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo (ITVE)	44
2.3.11 Índice do Trabalho Ventricular Direito (ITVD)	44
2.3.12 Frequência Respiratória ( <i>f</i> )	45
2.3.13 Concentração de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (EtCO <sub>2</sub> )	45
2.3.14 Temperatura Central (TC)	45
2.3.15 Índice Biespectral (BIS)	45
2.3.16 Hemogasometria Arterial	46
2.3.17 Parâmetros Hematológicos	47
2.3.18 Bioquímica Sérica	47
2.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA	47

<b>2.4.1 Qualidade de Indução</b>	47
<b>2.4.2 Qualidade de Intubação</b>	48
<b>2.4.3 Qualidade de Recuperação</b>	48
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
<b>3 RESULTADOS</b>	49
3.1 DOSE DE INDUÇÃO	49
3.2 QUALIDADE DE INDUÇÃO E INTUBAÇÃO	49
3.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)	49
3.4 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)	49
3.5 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM)	52
3.6 PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)	52
3.7 PRESSÃO VENOSA CENTRAL (PVC)	52
3.8 DÉBITO CARDÍACO (DC)	52
3.9 ÍNDICE CARDÍACO (IC)	57
3.10 VOLUME SISTÓLICO (VS)	57
3.11 ÍNDICE SISTÓLICO (IS)	57
3.12 PRESSÃO MÉDIA DA ARTÉRIA PULMONAR (PAPm)	57
3.13 PRESSÃO MÉDIA DA ARTÉRIA PULMONAR OCLUÍDA (PAPo)	62
3.14 ÍNDICE DO TRABALHO VENTRICULAR ESQUERDO (ITVE)	62
3.15 ÍNDICE DO TRABALHO VENTRICULAR DIREITO (ITVD)	62
3.16 ÍNDICE DA RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA (IRVS)	62
3.17 ÍNDICE DA RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR (IRVP)	62
3.18 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA ( <i>f</i> )	68
3.19 CONCENTRAÇÃO DE CO <sub>2</sub> AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (EtCO <sub>2</sub> )	68
3.20 TEMPERATURA CENTRAL (TC)	68
3.21 POTENCIAL DE HIDROGÊNIO (pH)	68
3.22 PRESSÃO PARCIAL DE CO <sub>2</sub> NO SANGUE ARTERIAL (PaCO <sub>2</sub> )	68
3.23 PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO NO SANGUE ARTERIAL (PaO <sub>2</sub> )	68
3.24 BICARBONATO ARTERIAL (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	75
3.25 DÉFICIT DE BASE (DB)	75
3.26 SATURAÇÃO DE OXIHEMOGLOBINA NO SANGUE ARTERIAL (SaO <sub>2</sub> )	75

3.27 ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS)	75
3.28 TEMPO DE EXTUBAÇÃO	75
3.29 TEMPO DE DECÚBITO ESTERNAL, DEAMBULAÇÃO E RECUPERAÇÃO TOTAL	80
3.30 EFEITOS ADVERSOS	80
3.31 ALBUMINA	80
3.32 COLESTEROL	80
3.33 FOSFATASE ALCALINA (FA)	83
3.34 GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE (GGT)	83
3.35 GLICOSE	83
3.36 ALANINA AMINOTRANSFERASE (ALT)	83
3.37 CREATININA	83
3.38 URÉIA	83
3.39 VOLUME GLOBULAR (VG)	90
3.40 PROTEÍNA PLASMÁTICA TOTAL (PPT)	90
3.41 ERITRÓCITOS	90
3.42 LEUCÓCITOS TOTAIS	90
3.43 NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS	90
3.44 BASTONETES	90
3.45 LINFÓCITOS	97
3.46 EOSINÓFILOS	97
3.47 BASÓFILOS	97
3.48 MONÓCITOS	97
<b>4 DISCUSSÃO</b>	<b>102</b>
<b>5 CONCLUSÕES</b>	<b>120</b>
<b>6 REFERÊNCIAS</b>	<b>121</b>
<b>7 ANEXOS</b>	<b>135</b>

## INTRODUÇÃO

O surgimento de novos fármacos ou novas formulações farmacológicas faz com que seja necessária a realização de estudos para a avaliação dos efeitos cardiovasculares, respiratórios, metabólicos, hemogasométricos e/ou analgésicos, nas diferentes espécies, previamente à sua comercialização. Diversos estudos já verificaram diferenças quanto aos efeitos de diferentes formulações de propofol (FECHNER et al. 2004; LILJEROTH e AKESON, 2004; DUBEY e KUMAR, 2005), seja no que se refere a menor ou maior ocorrência de dor à injeção, sejam alterações de cunho hemodinâmico, respiratório, entre outras.

A formulação comercialmente disponível de propofol possui alguns efeitos indesejáveis, como um tempo de estocagem muito curto, devendo ser mantido em temperatura controlada (entre 2 e 25° C), protegido da luz, possuindo um potencial risco de contaminação caso não seja manipulado assepticamente e adequadamente devido à sua formulação atual, a qual se apresenta em uma emulsão lipídica contendo, entre outros componentes, o óleo de soja, o glicerol e a lecitina de ovo (CORTOPASSI et al., 2000), conferindo à solução um aspecto leitoso com pH em torno de 7 a 8,5. Devido ao veículo ser um meio rico para o crescimento bacteriano, após a abertura do frasco, o remanescente deve ser descartado após o uso para evitar contaminação, mesmo quando este é aberto em condições assépticas (MASSONE, 2009).

Outro efeito adverso importante desta formulação, observado mais facilmente em humanos, é a produção de dor no local de aplicação, o que torna necessário a aplicação concomitante de outro fármaco para minimizar ou abolir este fator (KOO et al., 2006; FUJII e ITAKURA, 2008; HONARMAND e SAFAVI, 2008; KAYA, 2008). Como alternativa na busca da redução deste efeito, algumas novas formulações foram

desenvolvidas e estudos vêm sendo realizados, principalmente na Medicina (LILJEROTH e AKESON, 2004; DUBEY e KUMAR, 2005).

Ainda buscando alterar características indesejáveis do propofol ou de sua formulação comercialmente disponível, diferentes formulações de propofol em nanoemulsão ou microemulsão vêm sendo estudadas. Nanoemulsões, assim como microemulsões apresentam elevada termoestabilidade, apresentando portanto um elevado tempo de prateleira, não necessitando controle de temperatura (CUNHA-JÚNIOR et al., 2003). Alguns destes estudos demonstram ainda que a formulação de propofol em microemulsão apresenta uma menor propensão ao crescimento bacteriano (CLEALE et al., 2009), o que não ocorre nas emulsões lipídicas atuais que não contenham componentes antibacterianos específicos para inibir este crescimento (STRACHAN et al., 2008).

## 1 REVISÃO DE LITERATURA

A anestesia intravenosa total (AIT) vem sendo cada vez mais utilizada na Medicina Veterinária como uma alternativa à anestesia inalatória, a qual apresenta algumas desvantagens, entre elas a poluição do ambiente cirúrgico, o risco de produção de metabólitos tóxicos tanto para o paciente quanto para a equipe cirúrgica e o requerimento de aparelhagem específica e dispendiosa. A AIT, além de possuir como vantagem uma grande estabilidade hemodinâmica e redução do estresse cirúrgico, em muitos casos produz menor hepatotoxicidade, e se caracteriza pela ausência de poluição do ambiente cirúrgico (PIRES et al., 2000; HATSCHBACH et al., 2008). O uso de anestésicos intravenosos para a indução anestésica ainda apresenta a vantagem de produzir rapidamente um plano anestésico com um relaxamento muscular adequado para permitir a intubação orotraqueal (CLEALE et al., 2009), ao contrário da indução com anestésicos inalatórios.

Diversas técnicas de AIT buscam manter o efeito desejado de um fármaco intravenoso através da manutenção de uma concentração plasmática constante. Essas variam desde métodos mais simples, pouco onerosos e entretanto, menos precisos, como o método gravitacional (AGUIAR, 2009), até métodos onde uma aparelhagem específica é utilizada, como a infusão contínua (COETZEE, 2005) e a infusão alvo-controlada (BEIER, 2007). A infusão alvo-controlada (TCI) permite um controle mais efetivo da profundidade anestésica (BETHS et al., 2001), mantendo uma concentração plasmática alvo através de variações na velocidade de infusão, apresentando assim mínimos efeitos colaterais e um menor consumo de fármacos em cães (MUSK et al., 2005; HATSCHBACH, 2007; BRÁS et al., 2009). Segundo Aguiar (2009), esta técnica ainda é pouco utilizada em cães devido a diversas desvantagens, como a necessidade

da introdução de variáveis farmacocinéticas predeterminadas e que são influenciadas por diversos fatores, como idade, sexo, peso, animal e raça; e o alto custo do equipamento necessário, tornando seu uso ainda restrito à experimentação.

O propofol é um dos fármacos hipnóticos mais utilizados para técnicas intravenosas no homem, sendo a droga de escolha em procedimentos de AIT (WHITWAM et al., 2000; WHITE, 2005), sendo também o mais indicado para a AIT em cães (AGUIAR, 2009). É um agente anestésico que foi sintetizado na década de 70, utilizado pela primeira vez por Kay e Rolly (1977), sendo seus primeiros estudos realizados por Glen em 1980, em coelhos, gatos, porcos e macacos. Entretanto, considera-se que o mesmo foi introduzido na prática veterinária na década de 90. Em cães, se caracteriza por um rápido início de ação, curta duração, fácil titulação, “clearance” elevado, ausência de efeito cumulativo significativo, recuperação rápida e suave, e com algum grau de depressão respiratória (TSAI et al., 2007). É usualmente utilizado como uma única dose *bolus* para indução da anestesia geral em cães e gatos para permitir a intubação.

Cabe ressaltar aqui que quando utilizarmos isoladamente o termo propofol, este será correspondente à emulsão lipídica comercialmente disponível, enquanto será especificado quando formulações diferentes, como por exemplo, microemulsões, forem utilizadas.

Um dos grandes problemas relacionados à formulação em emulsão lipídica atualmente disponível no comércio é a sua composição favorável ao crescimento bacteriano, tendo em sua composição, componentes como a lecitina de ovo, o óleo de soja e glicerol (MASSONE, 2009). Além disso, emulsões de óleo em água são instáveis, o que pode produzir um aumento no tamanho das partículas lipídicas, com um risco inclusive de ocasionar embolismo pulmonar, o que pode ser fatal (KIM et al., 2007). Buscando minimizar ou abolir estes e outros efeitos adversos relacionados ao propofol, novas formulações vêm surgindo, como é o caso das nano e microemulsões, que apresentam elevada termoestabilidade, aumentando assim o tempo de prateleira de um fármaco.

Hoje em dia utiliza-se a terminologia nanotecnologia farmacêutica, a qual designa a área das ciências farmacêuticas envolvidas no desenvolvimento,

caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos em escala nanométrica ou micrométrica (PIMENTEL et al., 2007). Pimentel et al. (2007) e Zanetti-Ramos e Creczynski-Pasa (2008) citam ainda que nanossistemas possuem diversas vantagens, incluindo proteção do fármaco no sistema terapêutico contra possíveis instabilidades no organismo, promovendo a manutenção de níveis plasmáticos constantes; aumento da eficácia terapêutica; a diminuição da instabilidade e decomposição de fármacos sensíveis; possibilidade de direcionamento a alvos específicos; possibilidade de incorporação de substâncias tanto hidrofílicas quanto lipofílicas nos dispositivos, entre outros.

As microemulsões, de acordo com a definição inicial de Hoar e Schulman, são sistemas fluidos e semi-transparentes obtidas pela titulação até o ponto de clarificação de uma emulsão simples. O tamanho de suas gotículas observadas através da microscopia eletrônica variava de 100 a 600nm, significativamente menores que os da emulsão inicial, justificando seu aspecto transparente e o termo microemulsão (HOAR e SCHULMAN, 1943). Deve-se ter em mente que enquanto alguns autores utilizam o termo nanoemulsão para emulsões com partículas de tamanho menor que 1,0 $\mu$ m, outros utilizam o termo microemulsão, mesmo sendo estas nanoestruturadas (CUNHA-JÚNIOR et al., 2003; ZANETTI-RAMOS e CRECZYNSKI-PASA, 2008).

Diversas revisões do termo microemulsão foram realizadas e a definição aceita atualmente descreve as microemulsões como dispersões coloidais de água e óleo nanoestruturadas, estabilizadas por um tensoativo e um co-tensoativo quando necessário, opticamente transparentes ou semi-transparentes, termodinamicamente estáveis, com partículas de tamanho menor que 1,0 $\mu$ m. Além disso, apresentam baixa viscosidade, possuem grande capacidade para o transporte de fármacos, demonstram comprovada propriedade promotora de absorção para os fármacos veiculados e são facilmente obtidas, sem a necessidade de utilização de equipamentos sofisticados e componentes de custo proibitivo (CUNHA-JÚNIOR et al., 2003). Entre outras vantagens, elas permitem direcionar o fármaco no organismo, evitando seu acúmulo em tecidos não-específicos, tornando-o menos tóxico e elevando sua concentração no local em que deve exercer seu efeito farmacológico, além de serem capazes de modificar as propriedades dos fármacos incorporados (FORMARIZ et al., 2005).

Calvo et al. (2004) utilizaram 5 diferentes formulações comerciais disponíveis e demonstram que estas têm influência sobre os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do propofol, desde diferenças no volume de distribuição, o que representa uma alteração na distribuição e absorção deste fármaco quando em diferentes formulações, até diferenças referentes à dose necessária para indução, no tempo para produzir o estado hipnótico desejado e sobre parâmetros cardiovasculares, como a pressão arterial. Fechner et al. (2004), em estudo utilizando uma pró-droga do propofol (GPI 15715) citam que os efeitos cardiovasculares do propofol podem ser influenciados pelo solvente lipídico atualmente utilizado; e ainda comprova que a formulação utilizada em seu estudo apresenta parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos diferentes da emulsão atual, assim como ocorreu com a microemulsão utilizada por Kim et al. (2007), com o nome comercial de Aquafol<sup>®</sup>, a qual entretanto, apresentou segurança semelhante à emulsão utilizada.

De acordo com Massone e Cortopassi (2009), a dose de propofol para indução em cães não pré-medicados varia de 6 a 8mg/kg pela via intravenosa, enquanto a dose em animais pré-medicados é de 2 a 5mg/kg, IV. Morey et al. (2006) compararam uma nova microemulsão com uma emulsão de propofol comercialmente disponível, obtendo doses semelhantes de indução para ambas as formulações (10,3mg/kg e 9,7mg/kg, respectivamente para a microemulsão e a emulsão). Para definir a dose de indução, os fármacos foram administrados através de infusão contínua a uma velocidade de 10mg/kg/min até a perda do reflexo de retirada do membro pélvico após pinçamento. Muhammad et al. (2009), dentro de seu estudo, realizaram a indução de um grupo de animais com uma dose fixa de 6mg/kg e outro com 10mg/kg, também sem a utilização de medicação pré-anestésica (MPA). Em ambos os grupos houve perda do tônus mandibular, sendo que no grupo que recebeu 10mg/kg este permaneceu ausente por um período significativamente maior.

A taxa de infusão contínua de propofol varia muito entre diferentes autores, de acordo com o objetivo desejado, da administração concomitante ou não de outros fármacos, entre outros fatores. Deryck et al. (1996) observaram que uma dose de 0,3 mg/kg/min, sem a utilização de MPA, foi suficiente para prevenir respostas à incisão cutânea na grande maioria dos cães; enquanto Hall e Chambers (2008) concluíram que

uma taxa de infusão de 0,4mg/kg/min é necessária para a produção de anestesia cirúrgica nesta espécie, em animais pré-medicados com acepromazina (0,05mg/kg) e atropina (0,02mg/kg). Oleskovicz et al. (2009) definiram uma taxa de infusão de 0,4mg/kg/min de uma nanoemulsão de propofol como sendo suficiente para a realização de um procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia em cães pré-medicados com cetamina (5mg/kg), midazolam (0,5mg/kg) e tramadol (2mg/kg) ou morfina (0,5mg/kg).

De acordo com Ferro et al. (2005), a infusão contínua com doses desde 0,2 a 0,8mg/kg/min de propofol em cães, durante 50 minutos, promoveu uma redução da frequência cardíaca (FC), porém mantendo este parâmetro dentro do intervalo considerado fisiológico para a espécie. Whitwam et al. (2000) também descrevem a ocorrência de bradicardia com a utilização de propofol em decorrência de uma sensibilização dos barorreflexos, não sendo esta redução relacionada com a concentração plasmática.

O propofol é notadamente um depressor da contratilidade cardíaca (HASKINS, 2006). Um estudo realizado por Royse e colaboradores (2008) em coelhos, demonstrou que enquanto anestésicos inalatórios como o sevoflurano e o desflurano apresentaram depressão da função cardíaca dose-dependente, esta apresentou rápida recuperação, enquanto o grupo anestesiado com propofol apresentou uma depressão persistente da contratilidade cardíaca, por um período de recuperação de 30 minutos. A redução da contratilidade cardíaca pode ser influenciada por um efeito inotrópico negativo direto ou por um enchimento cardíaco reduzido (COOK, 1994; REVES, 2005; LARSEN, 2007).

Ferro et al. (2005) observaram alterações eletrocardiográficas com o uso de propofol, com redução da pressão arterial sistólica (PAS) de 26,9, 23,6 e 30,6%; de 36,2, 38,1 e 52,7% para a pressão arterial diastólica (PAD) e decréscimo da pressão arterial média (PAM) de 32, 26,3 e 38,4%, para doses de infusão de 0,2; 0,4 e 0,8mg/kg/min, respectivamente. Esta hipotensão observada em diferentes estudos é mais frequentemente relacionada a uma vasodilatação arterial e venosa, ocasionada possivelmente por uma inibição dose-dependente de mecanismos vasopressores medulares (MUIR e GADAWSKI, 2002), entretanto, outras possíveis causas são citadas

e estudadas, entre elas uma alteração na mobilização do cálcio na célula da musculatura lisa, redução da atividade simpática, ou até mesmo uma correlação da formulação com a liberação de óxido nítrico (CHANG e DAVIS, 1993; XUAN e GLASS, 1996; DOURSOUT et al., 2002). Em contrapartida, apesar da maioria dos estudos demonstrarem o surgimento de hipotensão quando da administração de propofol, em estudo realizado com ratos endotoxêmicos, Takemoto (2005) demonstrou que a administração de propofol antagonizou a hipotensão, a acidose metabólica e as respostas das citocinas, esta reversão da hipotensão, entretanto, está relacionada com o efeito anti-toxêmico do propofol, sendo estes efeitos dose-dependentes.

Em relação aos parâmetros respiratórios, é conhecido que o propofol produz depressão respiratória. Fujii et al. (2004) demonstraram que a infusão de doses sub-hipnóticas (0,025mg/kg/min) de propofol durante uma hora, produziu redução da contratilidade diafragmática em cães, sendo que este parâmetro retornou aos valores fisiológicos dentro de 20 minutos após cessar a infusão do fármaco. Batista et al. (2000) realizaram estudo com propofol em cães, no qual mantiveram por um período de 60 minutos uma infusão de 0,4mg/kg/min; e concluíram que o propofol não foi capaz de alterar a concentração expirada de dióxido de carbono ( $\text{EtCO}_2$ ), enquanto que Aguiar et al. (2001) observaram em cães uma depressão respiratória dose-dependente ao analisar três grupos de animais pré-medicados com metotrimeprazina (1mg/kg, IV), os quais receberam respectivamente pela via intravenosa, 0,2; 0,3 e 0,4mg/kg/min de propofol também por uma hora, apresentando redução da frequência respiratória e das pressões parciais de oxigênio e de dióxido de carbono.

No homem, o propofol é considerado um fármaco relativamente seguro inclusive para a sedação de pacientes geriátricos (acima de 75 anos) quando associado ao fentanil (1 $\mu\text{g}$ /kg). Neste caso, o propofol foi administrado em *bolus* de 1mg/kg e injeções complementares de 0,05mg/kg caso fosse necessário; apresentando mínimos efeitos adversos no sistema circulatório e respiratório (JAKUBASZKO e SOKOLOWSKI, 2008). Observou-se estabilidade cardiopulmonar quando do uso isolado de propofol em gatos, sendo os mesmos induzidos com uma dose *bolus* de 6,6mg/kg e subseqüentemente mantidos sob infusão contínua de propofol (0,22mg/kg/min) durante uma hora (ILKIW e PASCOE, 2002).

O índice biespectral é uma medida da profundidade anestésica de um paciente; é um índice complexo, que quantifica, predominantemente, em uma escala de 0 a 100 sem unidade, o nível de consciência, com base em mais de dois mil traçados de eletroencefalograma em pacientes em estado de vigília e anestesiados com diversos hipnóticos (SLEIGH et al., 1999; VIANNA, 2001), sendo este um indicador mais acurado da resposta dos pacientes a um estímulo doloroso durante a infusão de propofol (KEARSE, 1994). Cortínez et al. (2007), realizaram um estudo comparando o monitoramento com o BIS ao uso do índice de estado cerebral (CSI) durante infusões contínuas de propofol, e apesar de ambos demonstrarem uma performance geral similar, o BIS se mostrou um índice mais útil durante níveis anestésicos intermediários, enquanto o CSI se mostrou melhor para estados anestésicos mais profundos. De acordo com Lopes et al. (2008), este é um método adequado de monitoramento da profundidade anestésica em cães anestesiados com propofol.

Observam-se valores de BIS próximos a 100 em pacientes despertos, em torno de 70 quando os animais atingem um estado de sedação profunda, uma média de 60 para anestesia geral, e quando este valor se aproxima de 40, significa que o animal já se encontra em um estado de hipnose profunda. Um valor de BIS igual a 0 representa uma atividade isoeletrica do EEG (GUERRERO e NUNES, 2003), o qual se caracteriza por uma linha plana, resultado da ausência de atividade cerebral.

Visto que diferentes formulações de propofol apresentam efeitos e características diferenciadas, que alguns de seus efeitos indesejáveis podem ser superados com a utilização de formulações diferenciadas, e que nenhum estudo completo das alterações decorrentes desta nova nanoemulsão foi realizado até o momento, nosso estudo justifica-se pela utilização desta nova formulação e objetiva compará-la à formulação em emulsão lipídica comercialmente disponível atualmente, ao mesmo tempo em que visa determinar se a nova formulação apresenta segurança no que refere à estabilidade cardiovascular, respiratória, metabólica e hemogasométrica em cães, bem como verificar os parâmetros clínicos e ausência ou redução dos efeitos inconvenientes da formulação atual.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Bem Estar Animal (CETEA) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), sob o protocolo 1.03/09.

### 2.1 ANIMAIS

Foram utilizadas seis cadelas, sem raça definida (SRD), castradas, com idade entre 2 e 4 anos, em bom estado corpóreo, com peso de  $14,8 \pm 1,2$ kg, provenientes do Centro de Controle de Zoonoses (CCZ) do município de Lages – SC. Todos os animais foram classificados de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) como pacientes ASA I, confirmado através de exame clínico completo e exames complementares, que incluíram hemograma completo e exames de função renal (uréia e creatinina) e função e lesão hepática (albumina, colesterol, glicose, fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT) e alanina aminotransferase (ALT)), estes realizados uma semana antes da primeira etapa deste estudo. Os animais foram submetidos a um período de 30 dias para adaptação e condicionamento, mantidos em gaiolas individuais, recebendo água *ad libitum* e ração comercial duas vezes ao dia. Durante esse período os animais foram vacinados e vermifugados.

Esses animais foram submetidos ao procedimento experimental duas vezes, com intervalo de 15 dias, sendo controle deles mesmos. Os animais foram identificados por números e a ordem do tratamento foi escolhida através do sorteio de três animais para cada grupo na primeira etapa, alternando o tratamento na segunda.

1ª etapa		2ª etapa	
GNANO	GEMU	GNANO	GEMU
1	3	3	1
2	5	5	2
4	6	6	4

**GNANO:** Grupo Nanoemulsão, **GEMU:** Grupo Emulsão.

## 2.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Após o período de adaptação, as cadelas passaram por um período de jejum alimentar de 12 horas e hídrico de duas horas previamente ao procedimento experimental. Foi realizada tricotomia da região das veias cefálicas, da veia jugular, da região da artéria femoral, e da área da cabeça localizada entre a região frontal e a zigomática para colocação dos eletrodos do BIS<sup>1</sup>. Após a realização da tricotomia, foi realizada a colheita de sangue para verificação dos valores basais (M-90) de hemograma e bioquímico (função renal e hepática); esta colheita foi realizada novamente aos 360, 720, 1440, 2880 e 4320 minutos após o término do procedimento experimental (M360, M720, M1440, M2880, M4320, respectivamente) para a análise bioquímica, e em M1440, M2880 e M4320 para o hemograma.

Os animais foram então posicionados sobre um colchão térmico ativo e induzidos à anestesia geral através da administração de isofluorano<sup>2</sup> a 5V% por meio de máscara facial, utilizando como diluente, oxigênio a 100% em um fluxo de 4L/min. Após a indução, os animais foram intubados com sonda endotraqueal de Murphy de tamanho adequado ao porte do animal, a qual foi conectada a um sistema circular valvular com reinalação parcial de gases, para administração do isofluorano 1 a 1,5 CAM (sendo esta concentração aferida através da leitura do analisador de gases<sup>3</sup>) para manutenção da anestesia geral, diluído em oxigênio a 100%, com um fluxo de 50mL/kg, mantidos sob ventilação mecânica ciclada a pressão (10-15cmH<sub>2</sub>O) e uma *f* de 12 mov/min.

Subseqüentemente, realizou-se anestesia local infiltrativa com 1mL de lidocaína<sup>4</sup> (2%) e 1mL de bupivacaína<sup>5</sup> (0,5%), ambas sem vasoconstritor, na face interna do membro pélvico direito para dissecação e colocação de uma sonda urinária de nº4 para

<sup>1</sup> Aspect A-2000 Bispectral Index (BIS) Monitoring System, Natick, MA, USA

<sup>2</sup> Isoforine<sup>®</sup>, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Sistema de monitoração DX2010, Dixtal Brasil Indústria e Comércio Ltda., Manaus, AM, BR

<sup>4</sup> Xylestelin<sup>®</sup> 2%, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Neocaína<sup>®</sup> 0,5%, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

mensuração da pressão arterial, bem como para colheita de sangue para realização da avaliação hemogasométrica.

Em seguida, realizou-se botão anestésico com lidocaína e bupivacaína na região da veia jugular esquerda para colocação de um introdutor 6F<sup>6</sup> na veia jugular, o qual foi fixado à pele do animal. Através deste introduziu-se o cateter de Swan-Ganz pediátrico (5F) de 4 vias<sup>7</sup>, cuja extremidade distal foi posicionada no lúmen da artéria pulmonar, posição esta confirmada através da leitura dos traçados de onda observados no monitor do equipamento multiparamétrico<sup>8</sup>. Após o correto posicionamento, as vias foram heparinizadas e ocluídas e então uma bandagem foi aplicada ao redor do pescoço do animal para evitar a retirada ou o deslocamento do cateter de Swan-Ganz no período de recuperação.

Realizaram-se ainda a cateterização de ambas as veias cefálicas com um cateter de polietileno 20G, utilizando-se uma dessas vias para a administração de fluidoterapia de manutenção utilizando Ringer com lactato (10mL/kg/h) e a outra para a administração dos fármacos necessários (indução e infusão contínua de propofol). Após o término do período de instrumentação, cessou-se a anestesia inalatória e esperou-se um período mínimo de 30 minutos para a recuperação total do paciente.

Após a recuperação do animal, avaliaram-se os parâmetros basais descritos a seguir e o animal foi então induzido e mantido sob anestesia geral com a formulação de propofol definida para o mesmo através de sorteio, sendo utilizada uma nanoemulsão<sup>9</sup> de propofol no Grupo Nanoemulsão (GNANO, n=6); e uma emulsão lipídica<sup>10</sup> do mesmo no Grupo Emulsão (GEMU, n=6). A indução foi realizada com a administração do volume necessário para a intubação. A manutenção anestésica foi realizada através da infusão contínua da mesma formulação utilizada para a indução, a qual foi administrada através de bomba de infusão de seringa<sup>11</sup>, a uma taxa de 0,4mg/kg/min, conforme utilizada por Oleskovicz et al. (2009), durante um período de 90 minutos.

<sup>6</sup> Kit introdutor percutâneo 6F, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA

<sup>7</sup> Cateter de termodiluição do tipo Swan Ganz 5F, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA

<sup>8</sup> Monitor multiparamétrico 90496, Spacelabs Medical, Issaquah, Washington, USA

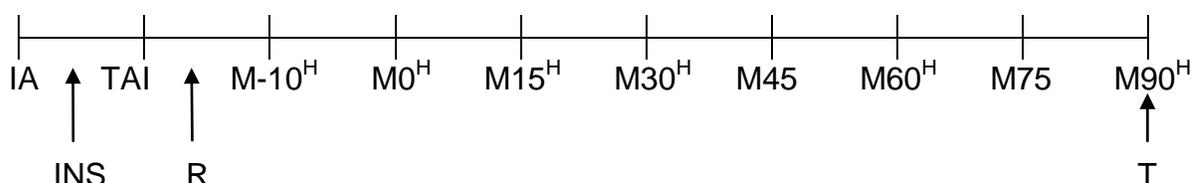
<sup>9</sup> Propovet<sup>®</sup> (10mg/mL), lote piloto: 001/09, fab: maio/2009, Ouro Fino Saúde Animal Ltda., Cravinhos, SP, Brasil

<sup>10</sup> Propovan<sup>®</sup> (10mg/mL), Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., Itapira, SP, Brasil

<sup>11</sup> Bomba de infusão de seringa LIGNEA SEP-10S Plus, Biosensor, São Paulo, SP, Brasil

## 2.3 MENSURAÇÃO DOS PARÂMETROS

A mensuração dos parâmetros abaixo relacionados foi realizada no momento basal (M-10), este considerado o momento 30 minutos após cessar-se a anestesia inalatória; e ainda logo após o início da infusão contínua e 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos após o início da mesma (M0, M15, M30, M45, M60, M75 e M90, respectivamente), com exceção das análises de hemogasometria arterial, que não foram realizadas em M45 e M75.



Legenda: IA: Indução com anestesia inalatória; INS: Período de instrumentação; TAI: Término da anestesia inalatória; R: recuperação do animal após a anestesia inalatória (30 minutos); M-10: avaliação basal; M0: avaliação imediatamente após indução e início da infusão contínua; M15, M30, M45, M60, M75 e M90: avaliação dos parâmetros aos 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos após o início da infusão contínua; T: Término da infusão contínua; <sup>H</sup>: momentos nos quais foi realizada a coleta de sangue para análise de hemogasometria arterial.

Os valores de índice cardíaco, volume e índice sistólico, índice da resistência vascular pulmonar e sistêmica, e índices dos trabalhos ventriculares direito e esquerdo foram calculados de acordo com Haskins et al. (2005).

### 2.3.1 Frequência Cardíaca (FC)

A aferição da frequência cardíaca, em batimentos por minuto (bpm), foi realizada pela leitura no monitor multiparamétrico<sup>8</sup>, obtida por eletrocardiografia na derivação II.

### 2.3.2 Pressões Arterial Sistólica (PAS), Média (PAM) e Diastólica (PAD)

A mensuração destes parâmetros, em mmHg, foi realizada através da leitura direta em monitor multiparamétrico<sup>8</sup>, cujo transdutor foi conectado ao cateter introduzido na artéria femoral.

### 2.3.3 Pressão Venosa Central (PVC)

A mensuração da pressão venosa central foi realizada através de monitor multiparamétrico<sup>8</sup>, com sensor conectado à via proximal do cateter de Swan-Ganz, no ramo destinado à administração da solução resfriada de cloreto de sódio a 0,9%, cuja extremidade distal se localizava na veia cava cranial. A unidade dos valores de PVC foi convertida de mmHg para cmH<sub>2</sub>O utilizando a seguinte fórmula: PVC (cmH<sub>2</sub>O) = PVC (mmHg) x 1,36 (MASSONE, 2008), onde:

PVC = Pressão Venosa Central

1,36 = Fator de correção (mmHg para cmH<sub>2</sub>O)

### 2.3.4 Débito Cardíaco (DC)

O débito cardíaco (L/min) foi avaliado através da leitura em monitor multiparamétrico<sup>8</sup>, sendo mensurado por medida direta através da técnica de termodiluição, com o uso de um cateter de Swan-Ganz, cuja extremidade distal foi posicionada no lúmen de artéria pulmonar. Para efetuar a sua mensuração, era desconectado o sensor utilizado para avaliação da PVC e então se administrou 3 ml de solução resfriada (0 – 5°C) de cloreto de sódio a 0,9% ao final da expiração. Este procedimento era realizado em triplicata e o débito cardíaco foi obtido através da média aritmética dos três valores. Caso uma das curvas não se mostrasse adequada, esta era excluída e o procedimento realizado mais uma vez.

### 2.3.5 Índice Cardíaco (IC)

O índice cardíaco (L/m<sup>2</sup>/min) foi mensurado através de equação matemática, dividindo-se o DC pela área de superfície corporal (ASC = 10,1.kg<sup>0,67</sup>/100, segundo Haskins et al., 2005) expressa em metros quadrados (m<sup>2</sup>), conforme segue:

$$IC = DC/ASC$$

Onde: IC = Índice Cardíaco (L/m<sup>2</sup>/min)

DC = Débito Cardíaco (L/min)

ASC = Área de Superfície Corporal

### 2.3.6 Volume Sistólico (VS) e Índice Sistólico (IS)

Equações matemáticas foram utilizadas para o cálculo do volume sistólico (mL/min) e índice sistólico (mL/min.m<sup>2</sup>), conforme demonstrado abaixo:

$$VS = DC/FC$$

$$IS = IC/FC$$

Onde: VS = Volume Sistólico (mL/min)

DC = Débito Cardíaco (L/min)

FC = Frequência Cardíaca (batimentos/min)

IS = Índice Sistólico (mL/min.m<sup>2</sup>)

IC = Índice Cardíaco (L/m<sup>2</sup>/min)

### 2.3.7 Pressão Média da Artéria Pulmonar (PAPm) e Pressão Média da Artéria Pulmonar Ocluída (PAPo)

A pressão média da artéria pulmonar (mmHg) foi obtida por leitura direta no monitor multiparamétrico<sup>8</sup>, cujo transdutor foi conectado ao ramo principal do cateter de Swan-Ganz, sendo que sua extremidade distal foi posicionada no lúmen da artéria pulmonar. Este mesmo ramo foi utilizado para a obtenção da pressão média da artéria pulmonar ocluída (mmHg), sendo que para oclusão da artéria realizou-se a insuflação com 0,7 mL de ar, do balonete localizado na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz.

### 2.3.8 Índice da Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)

Este índice, em dinas.seg.cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>, foi obtido empregando-se a seguinte fórmula:

$$IRVS = (PAM - PVC) \times 79,92/IC$$

Onde: IRVS = Índice da Resistência Vascular Sistêmica (dinas.seg.cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>)

PAM = Pressão Arterial Média (mmHg)

PVC = Pressão Venosa Central (cmH<sub>2</sub>O)

79,92 = Fator de correção (mmHg.min/L para dinas.seg.cm<sup>-5</sup>)

IC = Índice Cardíaco (L/m<sup>2</sup>/min)

### 2.3.9 Índice da Resistência Vascular Pulmonar (IRVP)

O índice da resistência vascular pulmonar ( $\text{dinas.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) foi obtido através de equação matemática:

$$\text{IRVP} = (\text{PAPm} - \text{PAPo}) \times 79,92/\text{IC}$$

Onde: IRVP = Índice da Resistência Vascular Pulmonar ( $\text{dinas.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$ )

PAPm = Pressão Média da Artéria Pulmonar (mmHg)

PAPo = Pressão Média da Artéria Pulmonar Ocluída (mmHg)

79,92 = Fator de correção ( $\text{mmHg.min/L}$  para  $\text{dinas.seg.cm}^{-5}$ )

IC = Índice Cardíaco ( $\text{L}/\text{m}^2/\text{min}$ )

### 2.3.10 Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo (ITVE)

O cálculo do índice do trabalho ventricular esquerdo ( $\text{g.min}/\text{m}^2$ ) foi obtido por meio da fórmula matemática abaixo:

$$\text{ITVE} = \text{IS} \times \text{PAM} \times 0,0144$$

Onde: ITVE = Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo ( $\text{g.min}/\text{m}^2$ )

IS = Índice Sistólico ( $\text{mL}/\text{min.m}^2$ )

PAM = Pressão Arterial Média (mmHg)

0,0144 = Fator de correção ( $\text{L.mmHg}$  para  $\text{kg.m}$ )

### 2.3.11 Índice do Trabalho Ventricular Direito (ITVD)

Obteve-se o índice do trabalho ventricular direito ( $\text{g.min}/\text{m}^2$ ) através da seguinte equação:

$$\text{ITVD} = \text{IS} \times \text{PAPm} \times 0,0144$$

Onde: ITVD = Índice do Trabalho Ventricular Direito ( $\text{g.min}/\text{m}^2$ )

IS = Índice Sistólico ( $\text{mL}/\text{min.m}^2$ )

PAPm = Pressão Média da Artéria Pulmonar (mmHg)

0,0144 = Fator de correção ( $\text{L.mmHg}$  para  $\text{kg.m}$ )

### **2.3.12 Frequência Respiratória (*f*)**

A frequência respiratória, em movimentos respiratórios por minuto (mpm), foi obtida por observação direta da movimentação do gradil costal, avaliada durante um minuto.

### **2.3.13 Concentração de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (EtCO<sub>2</sub>)**

A EtCO<sub>2</sub> (mmHg) foi avaliada através da leitura direta no monitor do analisador de gases<sup>3</sup>, cujo sensor foi adaptado entre a sonda orotraqueal e o sistema do aparelho de anestesia<sup>12</sup>.

### **2.3.14 Temperatura Central (TC)**

Obteve-se a temperatura central, em °C, através de termistor localizado na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz, cuja leitura era fornecida no monitor multiparamétrico<sup>8</sup>.

### **2.3.15 Índice Biespectral (BIS)**

Para colocação do sensor de BIS no paciente, realizou-se previamente o preparo da pele onde os sensores seriam posicionados, através da limpeza da região com álcool e éter para eliminar a gordura. Foi utilizado um sensor pediátrico XP<sup>13</sup>, o qual consiste de três eletrodos. O eletrodo primário foi posicionado centralmente na região frontal; o eletrodo terciário foi posicionado rostralmente ao trago da orelha direita (Fig. 01), enquanto o eletrodo secundário localizava-se sobre o osso temporal, a uma distância média entre os dois eletrodos anteriores (GUERRERO & NUNES, 2003).

Uma vez posicionado o sensor, este era ligado ao cabo de interface para o paciente para verificação da validade dos sensores e de seu posicionamento, dados estes fornecidos pelo monitor de BIS.

<sup>12</sup> Aparelho de anestesia Galant, HB Hospitalar, São Paulo, SP, Brasil

<sup>13</sup> Sensor pediátrico BIS XP, Aspect Medical, Natick, MA, USA



**Figura 01** – Posicionamento dos eletrodos do sensor pediátrico XP para obtenção do índice biespectral (BIS). Eletrodo primário posicionado centralmente na região frontal, eletrodo terciário rostralmente ao trago da orelha e eletrodo secundário sobre o osso temporal, entre os dois eletrodos anteriores.

Era realizada então a leitura direta do monitor de BIS, o qual nos fornecia os valores numéricos referentes ao índice biespectral (BIS), bem como valores de eletromiografia (EMG), para verificação de registros de atividade muscular; e ainda do índice da qualidade de sinal (SQI). Os valores de BIS só eram registrados quando os valores de EMG encontravam-se inferiores a 50 e os do SQI superiores a 50.

### 2.3.16 Hemogasometria Arterial

Para análise da hemogasometria, realizou-se a colheita de sangue da artéria femoral direita. Primeiramente, foram retirados e armazenados 3 mL de sangue para retirar um possível excesso de solução heparinizada presente no cateter. Colheu-se então 0,3 mL em uma seringa de 1 mL previamente heparinizada, a qual foi armazenada em isopor com gelo. Injetou-se então o sangue previamente retirado (3 mL).

Os parâmetros de hemogasometria foram obtidos através da análise da amostra de sangue em equipamento específico para tanto<sup>14</sup>, o qual forneceu valores referentes à: pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>), em mmHg; pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), em mmHg; potencial de hidrogênio (pH); bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), em mEq/L; déficit de base (DB), em mEq/L; e saturação de oxihemoglobina (SaO<sub>2</sub>), em %.

<sup>14</sup> Analisador de Gases Sanguíneos Roche OMNI<sup>®</sup> C, Roche Diagnostics, São Paulo, SP, Brasil

### **2.3.17 Parâmetros Hematológicos**

As amostras de sangue (2,5 mL) para análise dos parâmetros hematológicos foram colhidas da veia jugular antes do início do procedimento experimental (M-90) e 1440, 2880 e 4320 minutos após o término da infusão (M1440, M2880 e M4320, respectivamente), e armazenadas em tubos com EDTA.

Os parâmetros analisados foram: contagem total de eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ), volume globular (VG, %), proteínas plasmáticas totais (PPT, g/dL), contagem total de leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ), valores absolutos por  $\mu\text{L}$  de neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e bastonetes.

### **2.3.17 Bioquímica Sérica**

Para análise bioquímica, realizou-se a colheita de 5 mL de sangue da veia jugular, nos mesmos momentos em que as amostras para hemograma foram colhidas, e ainda aos 360 e 720 minutos após o término da infusão, ou seja, M-90, M360, M720, M1440, M2880 e M4320.

O sangue colhido foi armazenado em um tubo sem EDTA, o qual foi centrifugado a 3000 rotações por minuto por um período de 10 minutos e o sobrenadante foi então congelado e armazenado para posterior análise laboratorial.

Os parâmetros bioquímicos analisados foram: fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT), albumina, colesterol, glicose, uréia e creatinina.

## **2.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA**

### **2.4.1 Qualidade de Indução**

Foram avaliadas as características da indução dos animais, incluindo a observação de ocorrência de efeitos adversos, presença de sinais de excitação ou dor no momento da injeção.

### **2.4.2 Qualidade de Intubação**

Foi avaliada a qualidade de intubação através da observação de presença ou ausência de reflexos laringotraqueais ou reflexo de tosse, além da documentação de qualquer dificuldade para a realização da intubação endotraqueal.

### **2.4.3. Características da Recuperação**

No período de recuperação foram observadas as características de retorno da anestesia, como qualquer ocorrência de efeitos adversos, bem como os tempos de extubação, decúbito esternal, deambulação e recuperação total.

O tempo para decúbito esternal foi considerado como o momento no qual o animal se manteve em decúbito esternal, sem retornar ao decúbito lateral. Como tempo de deambulação definiu-se o momento no qual o animal conseguiu se levantar, porém com dificuldade para se manter em estação, e com presença de incoordenação motora ao caminhar.

Foi considerado como tempo de recuperação total o momento a partir do qual o animal conseguiu caminhar sem sinais de ataxia, além de se manter com facilidade em estação.

## **2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística foi realizada com programa computacional SigmaStat for Windows<sup>®</sup> Versão 3.5. Para verificação de possíveis diferenças entre tempos dentro do mesmo grupo, utilizou-se a Análise de Variância de Uma Via com Medidas Repetidas no Tempo (ANOVA-RM), com a utilização do teste de Dunnet quando diferenças significativas foram encontradas entre tempos. Para comparação entre os mesmos momentos dos diferentes grupos, utilizou-se o teste *t* pareado. Considerou-se diferença estatística quando  $P \leq 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 DOSE DE INDUÇÃO

Não houve diferença entre grupos no que se refere à dose de indução. A dose utilizada para indução foi de  $8,3 \pm 1,0$  mg/kg para o GNANO e  $7,9 \pm 0,4$  mg/kg no GEMU.

#### 3.2 QUALIDADE DE INDUÇÃO E INTUBAÇÃO

Todos os animais deste estudo apresentaram uma indução suave e rápida, sem qualquer sinal de excitação, dor à aplicação ou qualquer outro efeito indesejável. A intubação em todos os animais foi realizada sem qualquer dificuldade, sendo esta dose suficiente para a perda do reflexo laringotraqueal e de tosse.

#### 3.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

Não houve alteração significativa dos valores médios de FC em nenhum dos grupos quando comparado ao M-10. Foram observados valores significativamente maiores no GNANO em M90, quando comparado ao GEMU (Tabela 01, Figura 02).

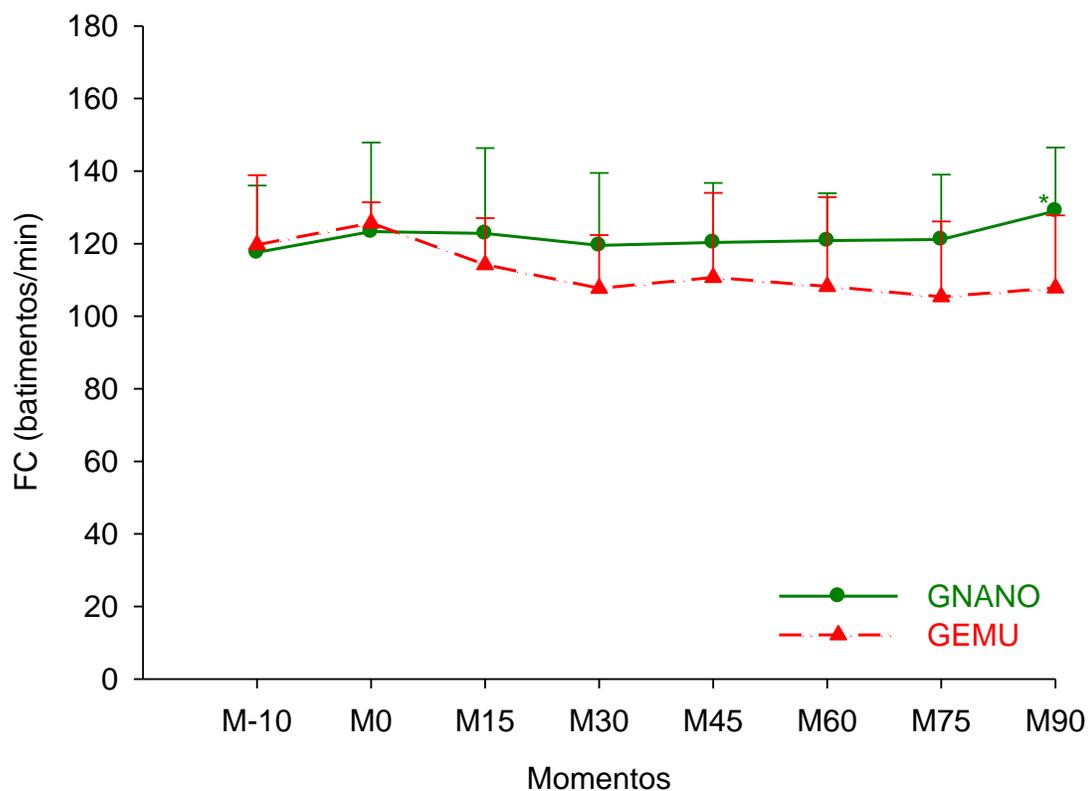
#### 3.4 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

Houve redução da PAS de 15,7% após o início da infusão (M0), uma redução média de 27,7% de M15 a M45, e de 17,5% em M60 no GNANO, enquanto no GEMU observou-se uma redução de 30,3% em M15 e de aproximadamente 21% de M30 a M45, quando comparado ao M-10. Não foram observadas diferenças significativas entre grupos, em cada momento (Tabela 02, Figura 03).

**Tabela 01** – Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (batimentos/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	118 ±18	123 ±25	123 ±23	119 ±20	120 ±16	121 ±13	121 ±18	129a ±17
<b>GEMU</b>	120 ±19	126 ±6	114 ±13	108 ±15	111 ±23	108 ±25	105 ±21	108b ±20

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

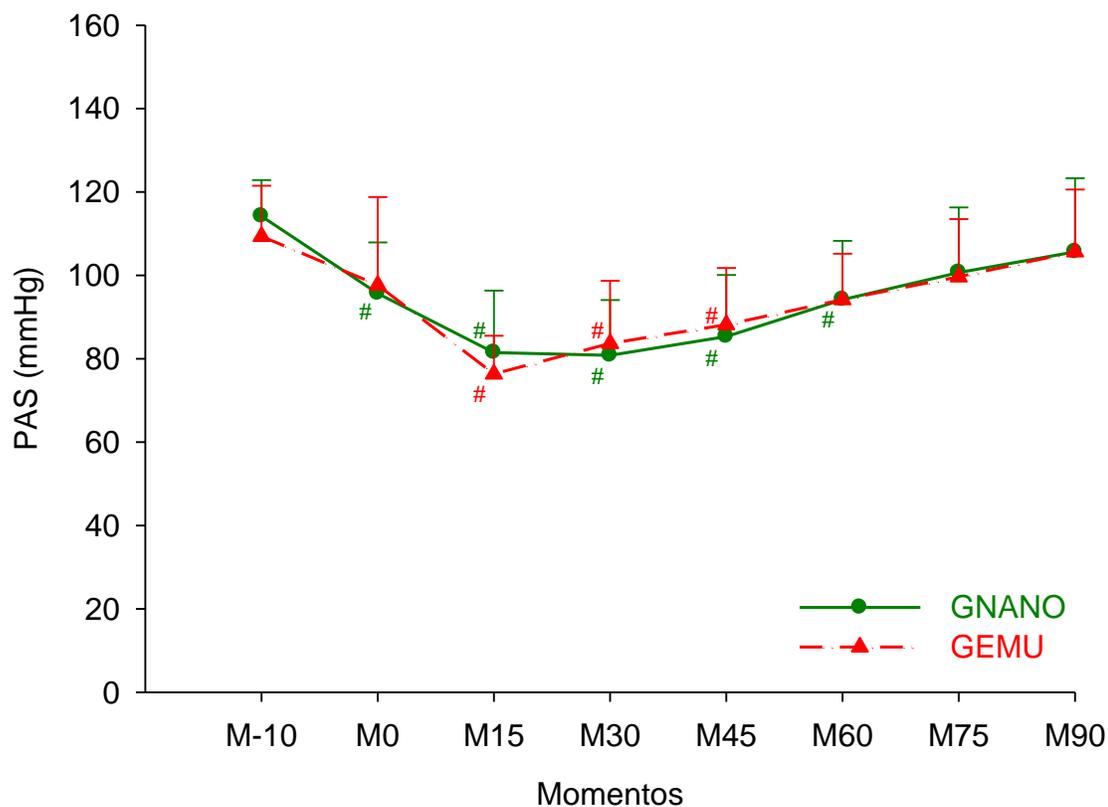


**Figura 02** – Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (batimentos/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.  
\* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 02** – Valores médios e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	114 ±9	96A ±12	81A ±15	81A ±13	85A ±15	94A ±14	101 ±16	106 ±18
<b>GEMU</b>	109 ±12	98 ±21	76A ±9	84A ±15	88A ±14	94 ±11	100 ±14	106 ±15

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).



**Figura 03** – Valores médios e desvio padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

### 3.5 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM)

Logo após a indução, houve uma redução da PAM de 15,5% e 16,7% no GEMU e GNANO, respectivamente. No GEMU houve uma redução de 30,9% da PAM em M15 e uma redução média de 19,2% de M30 a M60, enquanto no GNANO observou-se uma redução média de 28,8% de M15 a M45 e de 15,6% em M60 e M75. Entre grupos não foram observadas diferenças significativas para a PAM (Tabela 03, Figura 04).

### 3.6 PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)

Os valores médios de PAD no GEMU reduziram cerca de 32% em M15 e em torno de 22% de M30 até os 60 minutos de infusão (M60), em relação ao M-10; enquanto no GNANO observamos uma redução de 22,9% após o início da infusão, uma redução média de 34% de M15 a M45, e de 19,4% nos últimos 30 minutos de infusão.. Não foram observadas diferenças significativas entre grupos em nenhum dos momentos (Tabela 04, Figura 05).

### 3.7 PRESSÃO VENOSA CENTRAL (PVC)

Não houve diferença significativa nos valores de PVC no GNANO em relação ao M-10. No GEMU os valores médios de PVC foram menores em M45, M60 e M90, quando comparados ao M-10. Entre grupos houve diferença significativa aos 90 minutos (M90), sendo os valores do GNANO maiores neste momento quando comparado ao GEMU (Tabela 05, Figura 06).

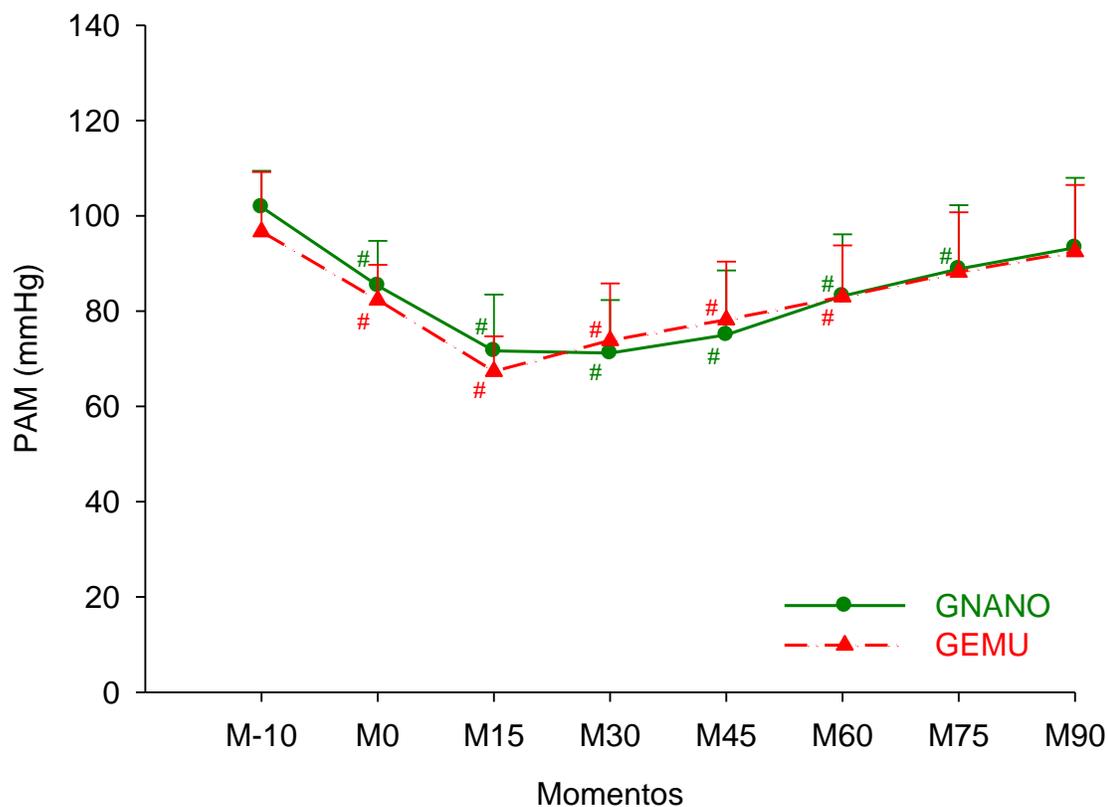
### 3.8 DÉBITO CARDÍACO (DC)

Houve uma redução média de 19,5% do DC no GNANO durante todo o período de infusão, quando comparado ao M-10. Os valores de DC foram significativamente menores em M15, M45 e M75 no GNANO quando comparados aos do GEMU (Tabela 06, Figura 07).

**Tabela 03** – Valores médios e desvio padrão da pressão arterial média (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	102 ±8	85A ±9	72A ±12	71A ±11	75A ±13	83A ±13	89A ±13	93 ±15
<b>GEMU</b>	97 ±12	82A ±7	67A ±7	74A ±12	78A ±12	83A ±11	88 ±13	92 ±14

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

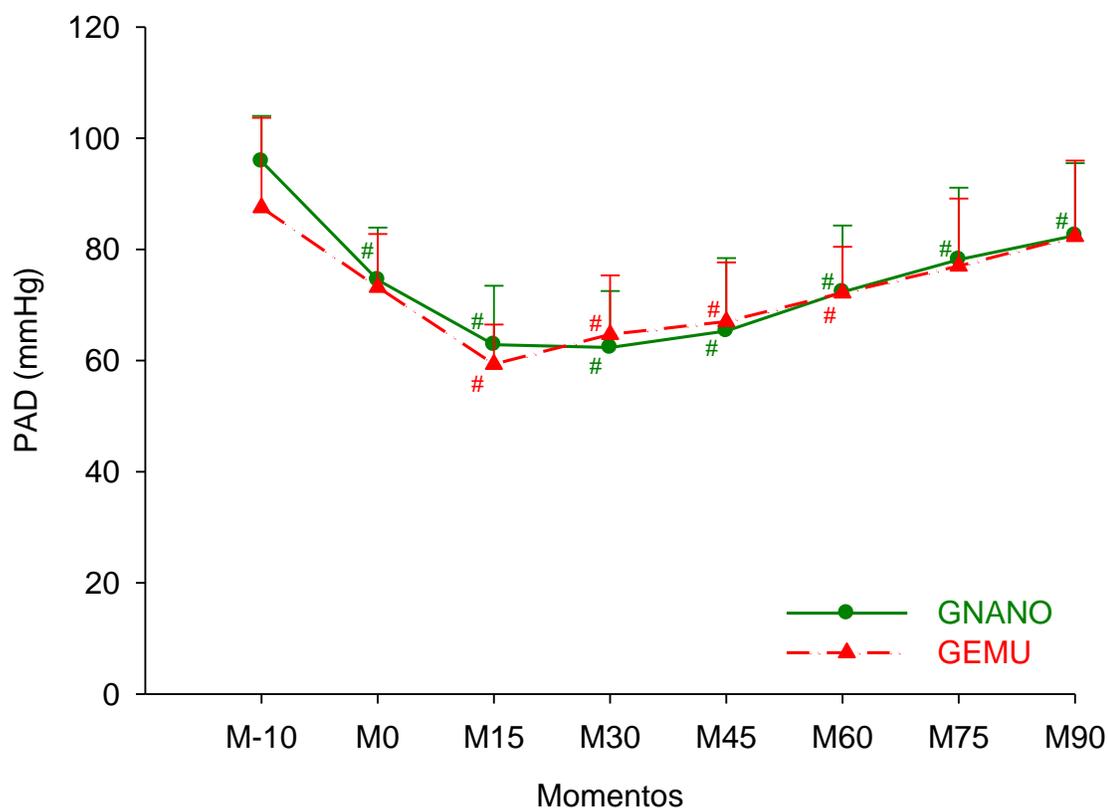


**Figura 04** – Valores médios e desvio padrão da pressão arterial média (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 04** – Valores médios e desvio padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	96 ±8	74A ±9	63A ±11	62A ±10	65A ±13	72A ±12	78A ±13	82A ±13
<b>GEMU</b>	87 ±16	73 ±10	59A ±7	65A ±11	67A ±11	72A ±8	77 ±12	82 ±14

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

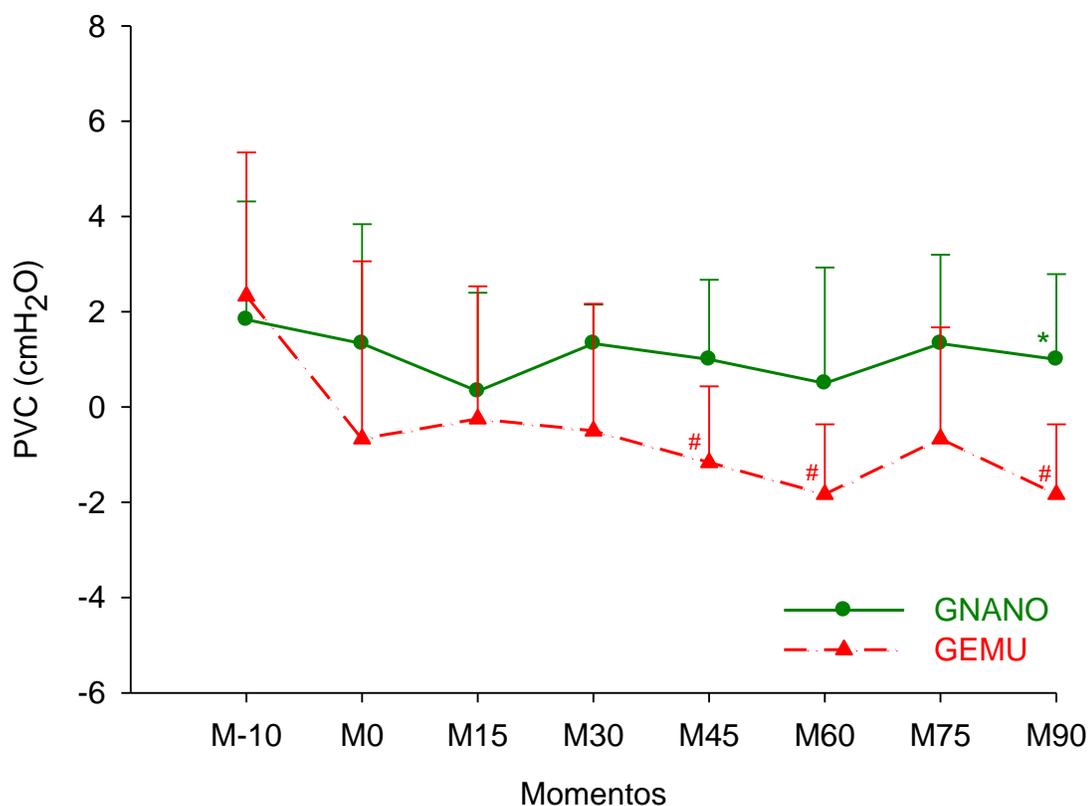


**Figura 05** – Valores médios e desvio padrão da pressão arterial diastólica (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 05** – Valores médios e desvio padrão da pressão venosa central (cmH<sub>2</sub>O) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	2,5 ±3,4	1,8 ±3,4	0,4 ±2,8	1,8 ±1,1	1,4 ±2,3	0,7 ±3,3	1,8 ±2,5	1,4a ±2,4
<b>GEMU</b>	2,3 ±3,0	-0,7 ±3,7	-0,2 ±2,8	-0,5 ±2,7	-1,2A ±1,6	-1,8A ±1,5	-0,7 ±2,3	-1,8Ab ±1,4

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

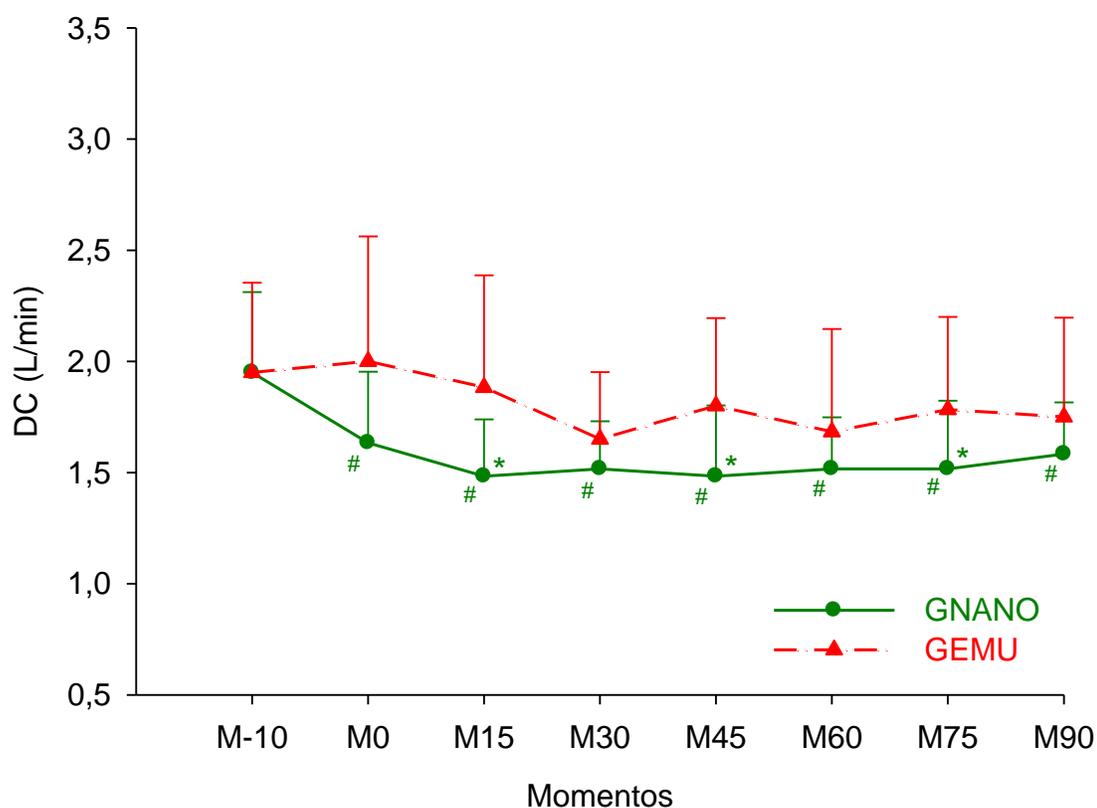


**Figura 06** – Valores médios e desvio padrão da pressão venosa central (cmH<sub>2</sub>O) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.  
# Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).  
\* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 06** – Valores médios e desvio padrão do débito cardíaco (L/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	1,9 ±0,4	1,6A ±0,3	1,5Aa ±0,3	1,5A ±0,2	1,5Aa ±0,3	1,5A ±0,2	1,5Aa ±0,3	1,6A ±0,2
<b>GEMU</b>	1,9 ±0,4	2,0 ±0,6	1,9b ±0,5	1,6 ±0,3	1,8b ±0,4	1,7 ±0,5	1,8b ±0,4	1,7 ±0,4

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).



**Figura 07** – Valores médios e desvio padrão do débito cardíaco (L/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.  
 # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).  
 \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

### 3.9 ÍNDICE CARDÍACO (IC)

O IC apresentou uma redução de aproximadamente 22% de M0 até M90 no GNANO, quando comparado ao M-10. Os valores de IC foram significativamente menores no GNANO em M15, M45 e M75 em relação aos valores do GEMU (Tabela 07, Figura 08).

### 3.10 VOLUME SISTÓLICO (VS)

Os valores de VS foram significativamente menores desde o início da infusão até o término da mesma no GNANO, quando comparados ao M-10, com uma redução média de 24,9%, enquanto no GEMU não houve alteração significativa deste parâmetro. O VS foi significativamente menor no GNANO no M15 e do M45 ao M90 em relação ao GEMU (Tabela 08, Figura 09).

### 3.11 ÍNDICE SISTÓLICO (IS)

O IS manteve uma redução de aproximadamente 25% durante todo o período de infusão quando comparado ao M-10 no GNANO. Não houve redução significativa do IS no GEMU. Os valores médios de IS foram significativamente menores no GNANO em relação ao GEMU em M15 e de M45 até M90 (Tabela 09, Figura 10).

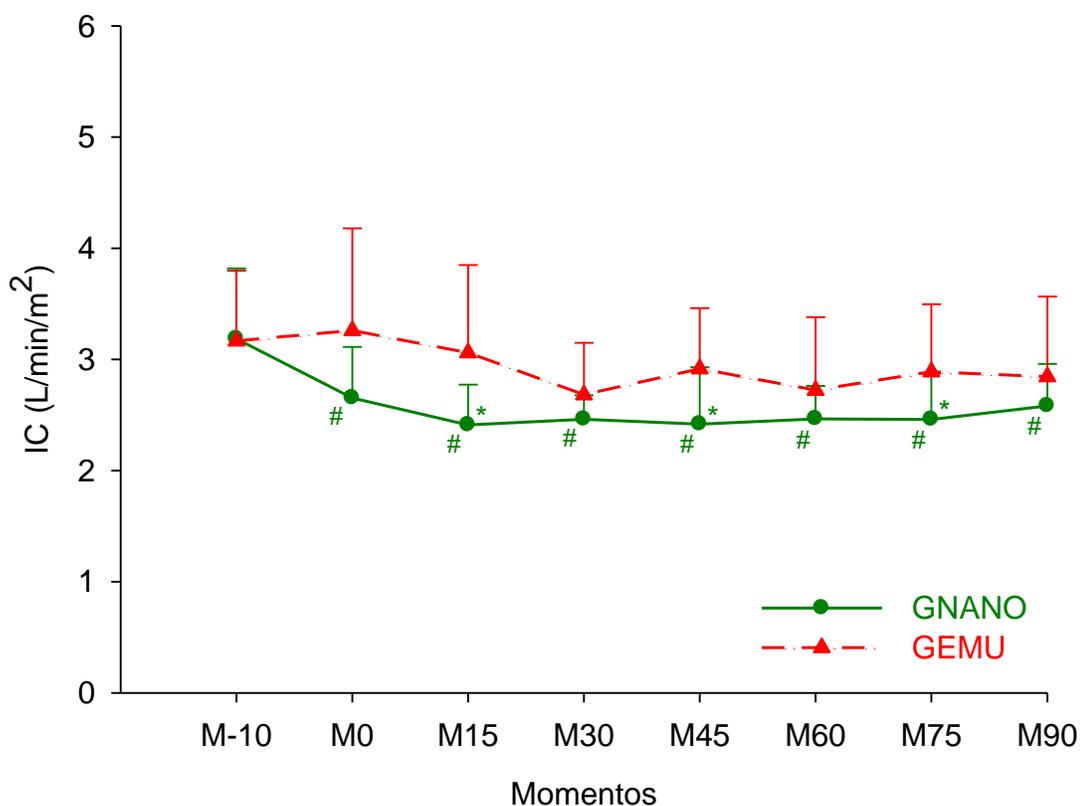
### 3.12 PRESSÃO MÉDIA DA ARTÉRIA PULMONAR (PAPm)

Foi observada uma redução dos valores de PAPm de M0 a M90 e de M15 a M60, em GEMU e GNANO, respectivamente, quando comparados ao M-10. O GNANO apresentou uma redução média de 22,1% deste parâmetro, enquanto esta foi de 32,7% no GEMU, chegando a uma redução em torno de 42% de M15 a M30. Os valores de PAPm foram significativamente maiores no GNANO de M0 até 30 minutos de infusão (M30) e ainda em M60 e M90, em relação ao GEMU (Tabela 10, Figura 11).

**Tabela 07** – Valores médios e desvio padrão do índice cardíaco ( $L/m^2/min$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	3,2 $\pm 0,6$	2,6A $\pm 0,5$	2,4Aa $\pm 0,4$	2,5A $\pm 0,2$	2,4Aa $\pm 0,5$	2,5A $\pm 0,3$	2,5Aa $\pm 0,4$	2,6A $\pm 0,4$
<b>GEMU</b>	3,2 $\pm 0,6$	3,3 $\pm 0,9$	3,1b $\pm 0,8$	2,7 $\pm 0,5$	2,9b $\pm 0,5$	2,7 $\pm 0,7$	2,9b $\pm 0,6$	2,8 $\pm 0,7$

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

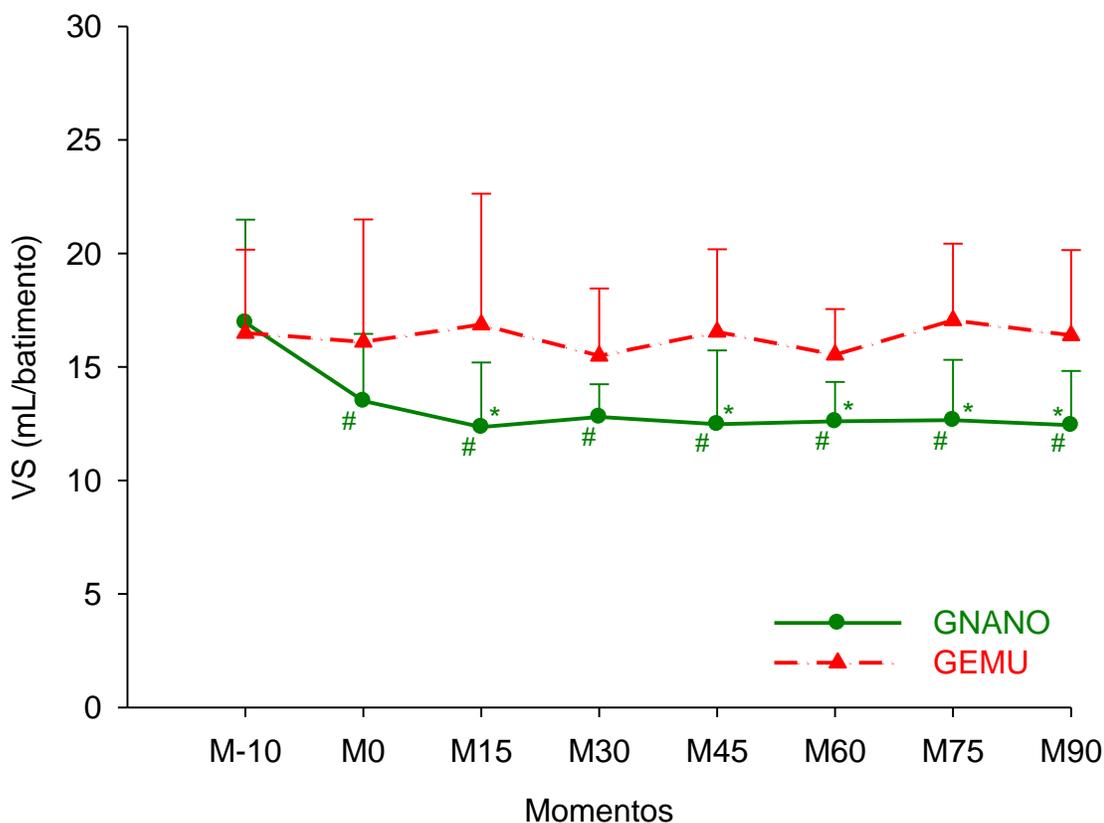


**Figura 08** – Valores médios e desvio padrão do índice cardíaco ( $L/m^2/min$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol.  
 # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).  
 \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 08** – Valores médios e desvio padrão do volume sistólico (ml/batimento) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	16,9 ±4,5	13,5A ±3,0	12,3Aa ±2,8	12,8A ±1,4	12,5Aa ±3,2	12,6Aa ±1,7	12,7Aa ±2,6	12,4Aa ±2,4
<b>GEMU</b>	16,5 ±3,7	16,1 ±5,4	16,9b ±5,8	15,5 ±3,0	16,5b ±3,6	15,5b ±2,0	17,0b ±3,4	16,4b ±3,8

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

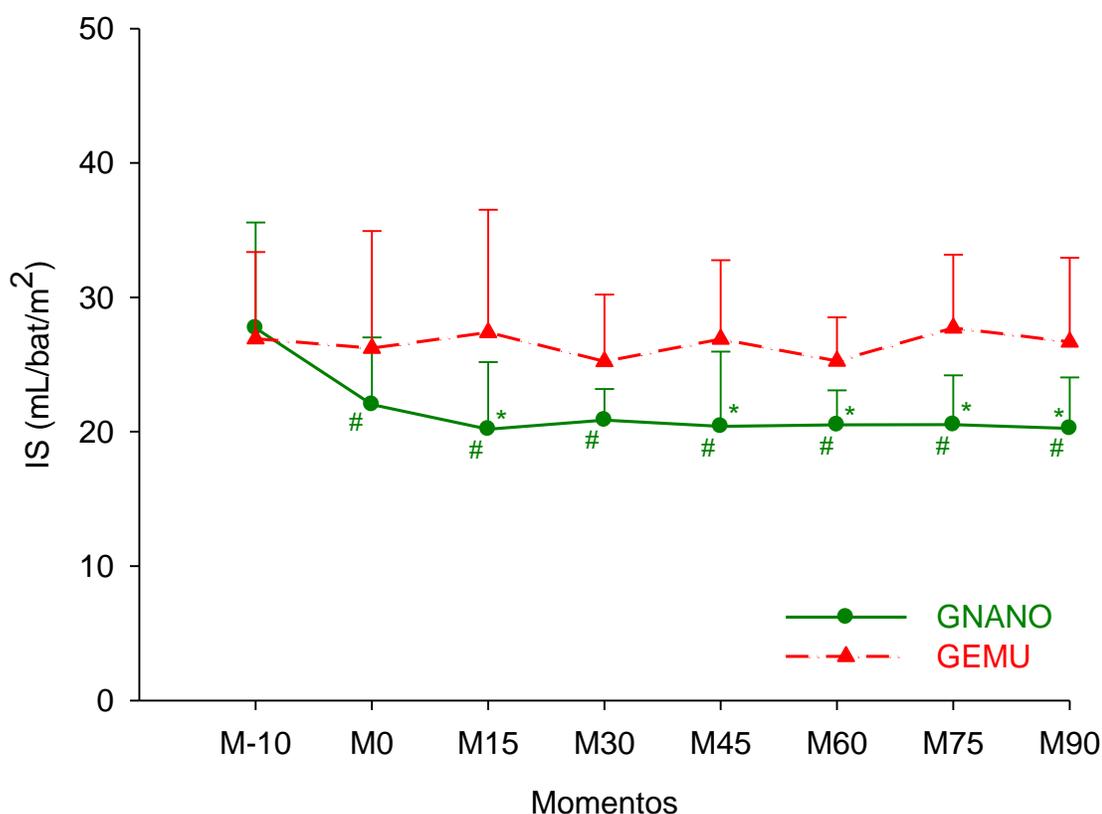


**Figura 09** – Valores médios e desvio padrão do volume sistólico (ml/batimento) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.  
 # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).  
 \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 09** – Valores médios e desvio padrão do índice sistólico (ml/bat/m<sup>2</sup>) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	27,71 ±7,86	22,02A ±4,99	20,19Aa ±4,99	20,87A ±2,31	20,40Aa ±5,55	20,51Aa ±2,57	20,52Aa ±3,67	20,24Aa ±3,80
<b>GEMU</b>	26,91 ±6,46	26,22 ±8,72	27,39b ±9,13	25,23 ±4,98	26,89b ±5,88	25,25b ±3,26	27,73b ±5,44	26,68b ±6,26

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

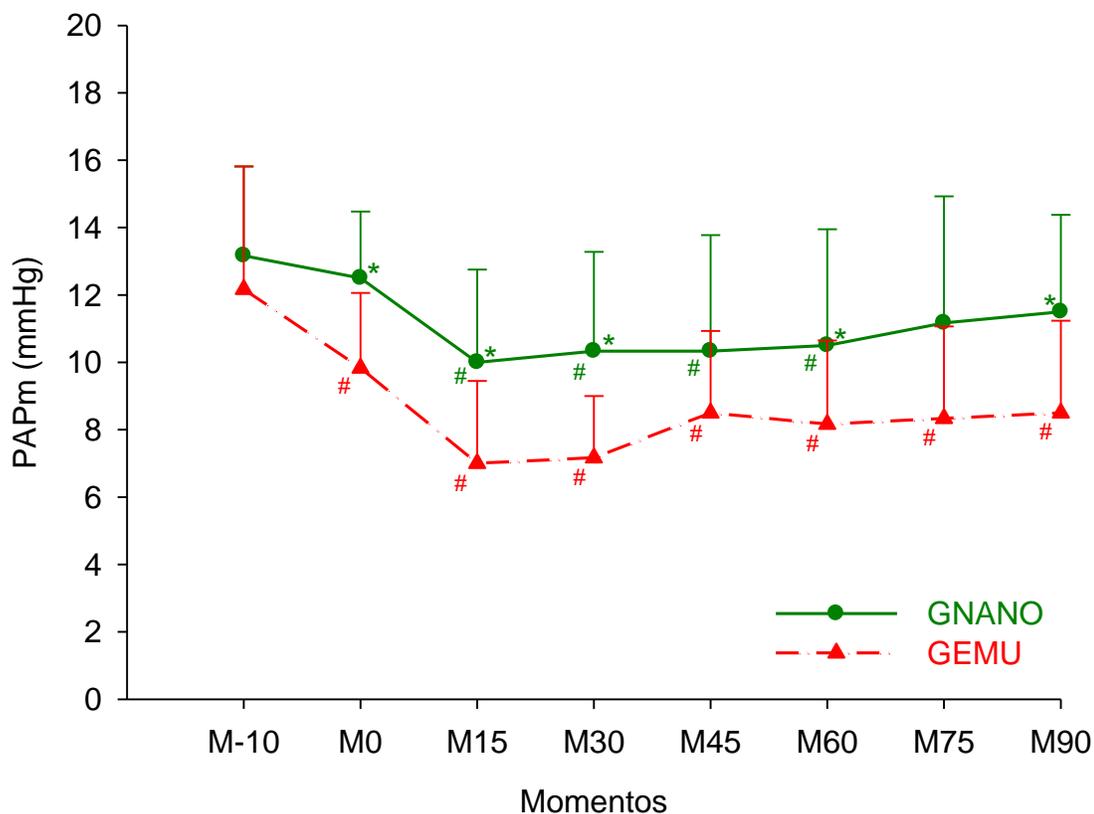


**Figura 10** – Valores médios e desvio padrão do índice sistólico (ml/bat/m<sup>2</sup>) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.  
 # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).  
 \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 10** – Valores médios e desvio padrão da pressão média da artéria pulmonar (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	13,2 ±2,6	12,5a ±2,0	10,0Aa ±2,8	10,3Aa ±2,9	10,3A ±3,4	10,5Aa ±3,4	11,2 ±3,8	11,5a ±2,9
<b>GEMU</b>	12,2 ±3,7	9,8Ab ±2,2	7,0Ab ±2,4	7,2Ab ±1,8	8,5A ±2,4	8,2Ab ±2,5	8,3A ±2,7	8,5Ab ±2,7

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).



**Figura 11** – Valores médios e desvio padrão da pressão média da artéria pulmonar (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

### 3.13 PRESSÃO MÉDIA DA ARTÉRIA PULMONAR OCLUÍDA (PAPo)

Não houve alteração significativa dos valores médios de PAPo da indução até o término da infusão, quando comparado ao basal, em nenhum dos grupos. A PAPo foi significativamente maior no GNANO em relação ao GEMU logo após a indução (M0) (Tabela 11, Figura 12).

### 3.14 ÍNDICE DO TRABALHO VENTRICULAR ESQUERDO (ITVE)

O ITVE reduziu desde o início da infusão até o término desta no GNANO, e em M15 e M30 no GEMU, em relação aos valores basais. Estes apresentaram uma redução média de 41,6% e 28,9%, respectivamente. Os valores de ITVE foram significativamente menores no GNANO no M45 e de M75 a M90 (Tabela 12, Figura 13).

### 3.15 ÍNDICE DO TRABALHO VENTRICULAR DIREITO (ITVD)

Tanto no GNANO como no GEMU houve redução significativa do ITVD desde o início até o término da infusão, em relação aos valores basais. A redução do ITVD no GEMU foi em torno de 35%, enquanto no GNANO esta foi de aproximadamente 42%. Não foram observadas diferenças significativas entre grupos, para cada momento (Tabela 13, Figura 14).

### 3.16 ÍNDICE DA RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA (IRVS)

O IRVS não apresentou alterações significativas entre tempos do GNANO, enquanto no GEMU foi observada uma redução de 25,2% aos 15 minutos de infusão quando comparado ao M-10. Entre grupos, para cada momento, não houve diferença significativa (Tabela 14, Figura 15).

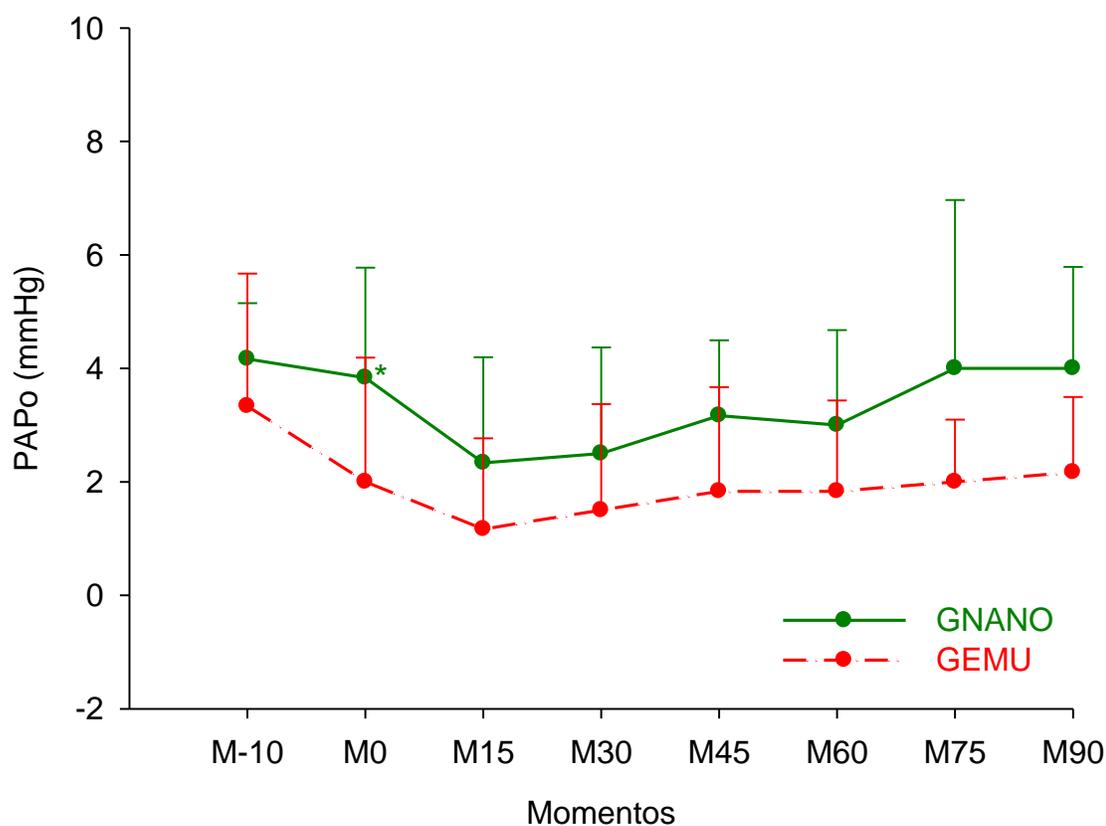
### 3.17 ÍNDICE DA RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR (IRVP)

O IRVP não apresentou alterações significativas entre tempos tanto no GNANO como no GEMU quando comparado ao M-10. No GEMU, o IRVP foi significativamente menor aos 15 e 60 minutos de infusão em relação ao GNANO (Tabela 15, Figura 16).

**Tabela 11** – Valores médios e desvio padrão da pressão média da artéria pulmonar ocluída (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	4,2 ±1,0	3,9a ±2,0	2,3 ±1,9	2,5 ±1,9	3,2 ±1,3	3,0 ±1,7	4,0 ±3,0	4,0 ±1,8
<b>GEMU</b>	3,3 ±2,3	2,0b ±2,2	1,2 ±1,6	1,5 ±1,9	1,8 ±1,8	1,8 ±1,6	2,0 ±1,1	2,2 ±1,3

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

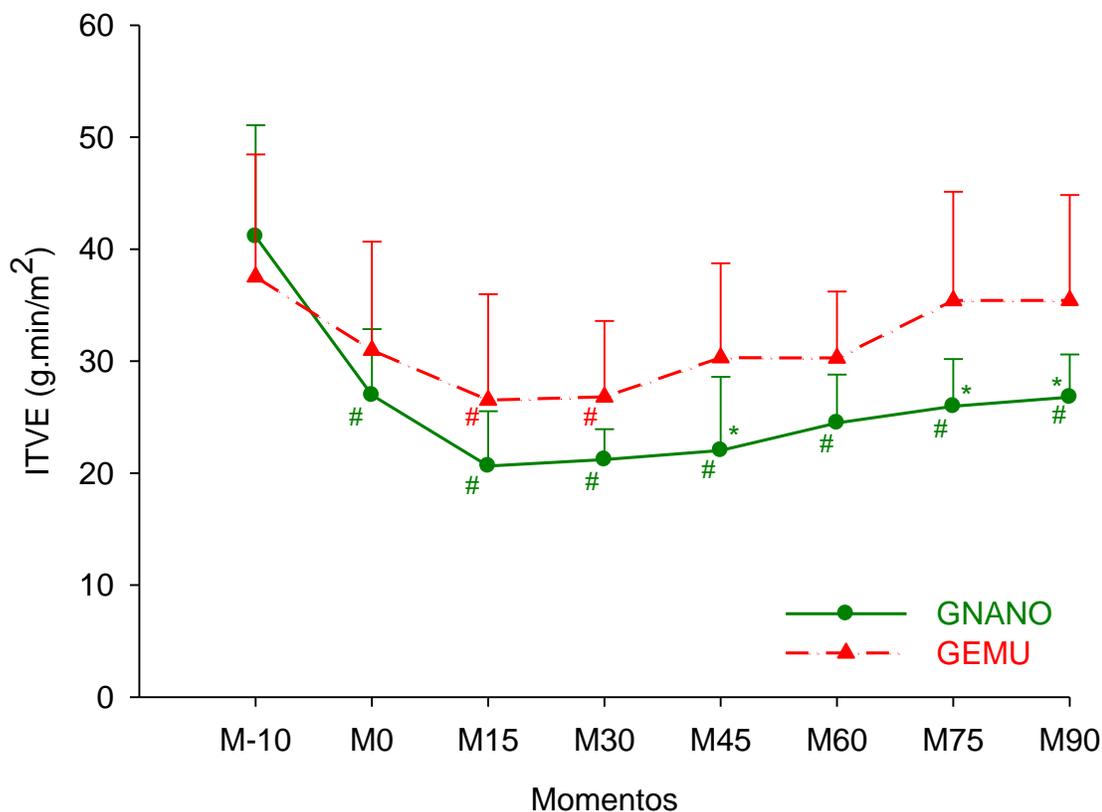


**Figura 12** – Valores médios e desvio padrão da pressão média da artéria pulmonar ocluída (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 12** – Valores médios e desvio padrão do índice do trabalho ventricular esquerdo ( $\text{g}\cdot\text{min}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	41,1 $\pm 9,9$	27,0A $\pm 5,9$	20,6A $\pm 4,9$	21,2A $\pm 2,7$	22,0Aa $\pm 6,6$	24,5A $\pm 4,3$	26,0Aa $\pm 4,2$	26,8Aa $\pm 3,8$
<b>GEMU</b>	37,5 $\pm 10,9$	31,0 $\pm 9,7$	26,5A $\pm 9,4$	26,8A $\pm 6,8$	30,3b $\pm 8,4$	30,3 $\pm 5,9$	35,4b $\pm 9,7$	35,4b $\pm 9,4$

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

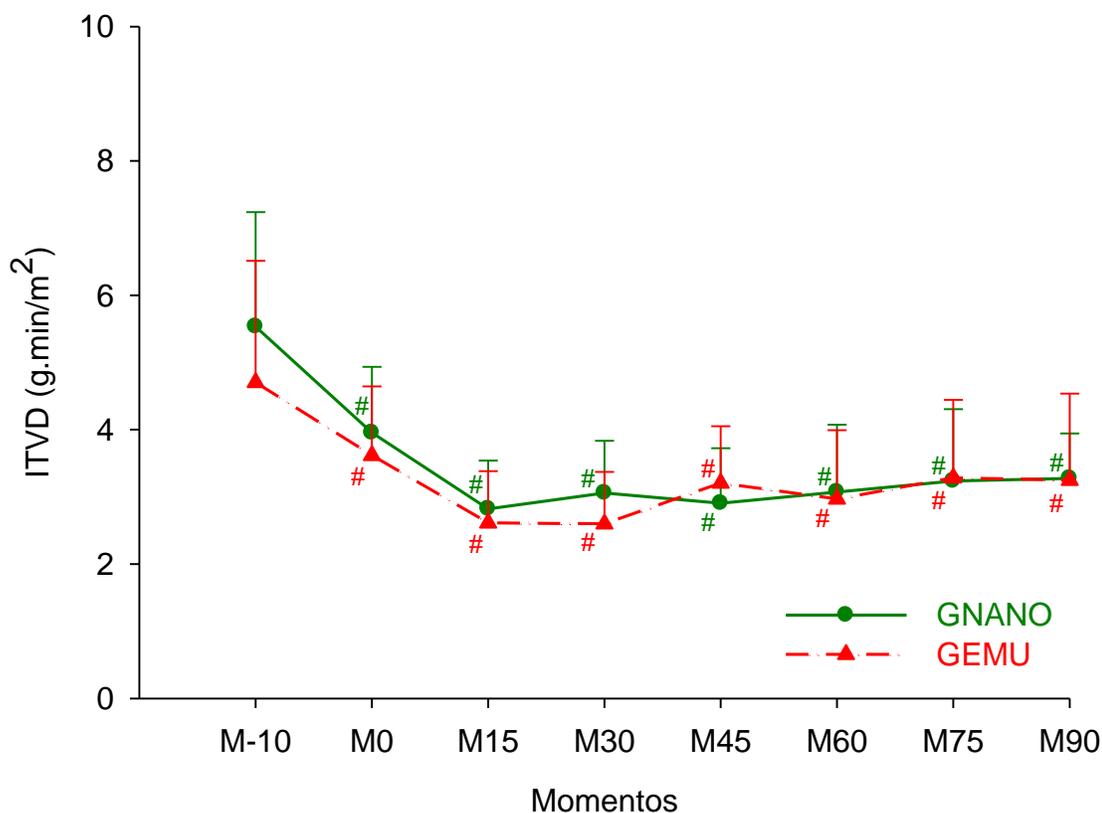


**Figura 13** – Valores médios e desvio padrão do índice do trabalho ventricular esquerdo ( $\text{g}\cdot\text{min}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 13** – Valores médios e desvio padrão do índice do trabalho ventricular direito ( $\text{g}\cdot\text{min}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	5,5 $\pm 1,7$	3,9A $\pm 1,0$	2,8A $\pm 0,7$	3,1A $\pm 0,8$	2,9A $\pm 0,8$	3,1A $\pm 1,0$	3,2A $\pm 1,1$	3,3A $\pm 0,7$
<b>GEMU</b>	4,7 $\pm 1,8$	3,6A $\pm 1,0$	2,6A $\pm 0,8$	2,6A $\pm 0,8$	3,2A $\pm 0,8$	3,0A $\pm 1,0$	3,3A $\pm 1,2$	3,2A $\pm 1,3$

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

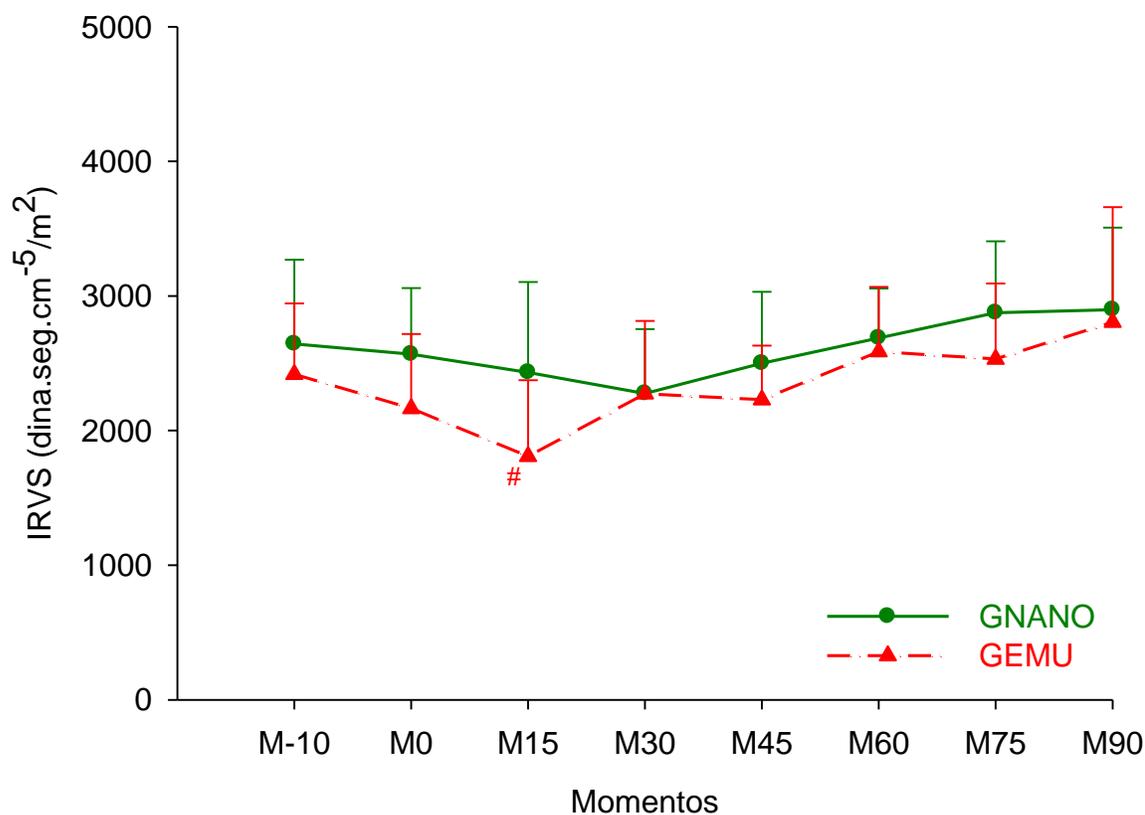


**Figura 14** – Valores médios e desvio padrão do índice do trabalho ventricular direito ( $\text{g}\cdot\text{min}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 14** – Valores médios e desvio padrão do índice da resistência vascular sistêmica ( $\text{dina.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	2643	2567	2432	2276	2499	2687	2875	2898
	$\pm 625$	$\pm 491$	$\pm 672$	$\pm 478$	$\pm 531$	$\pm 369$	$\pm 531$	$\pm 610$
<b>GEMU</b>	2418	2164	1808A	2273	2229	2586	2532	2804
	$\pm 527$	$\pm 553$	$\pm 566$	$\pm 542$	$\pm 402$	$\pm 481$	$\pm 561$	$\pm 856$

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

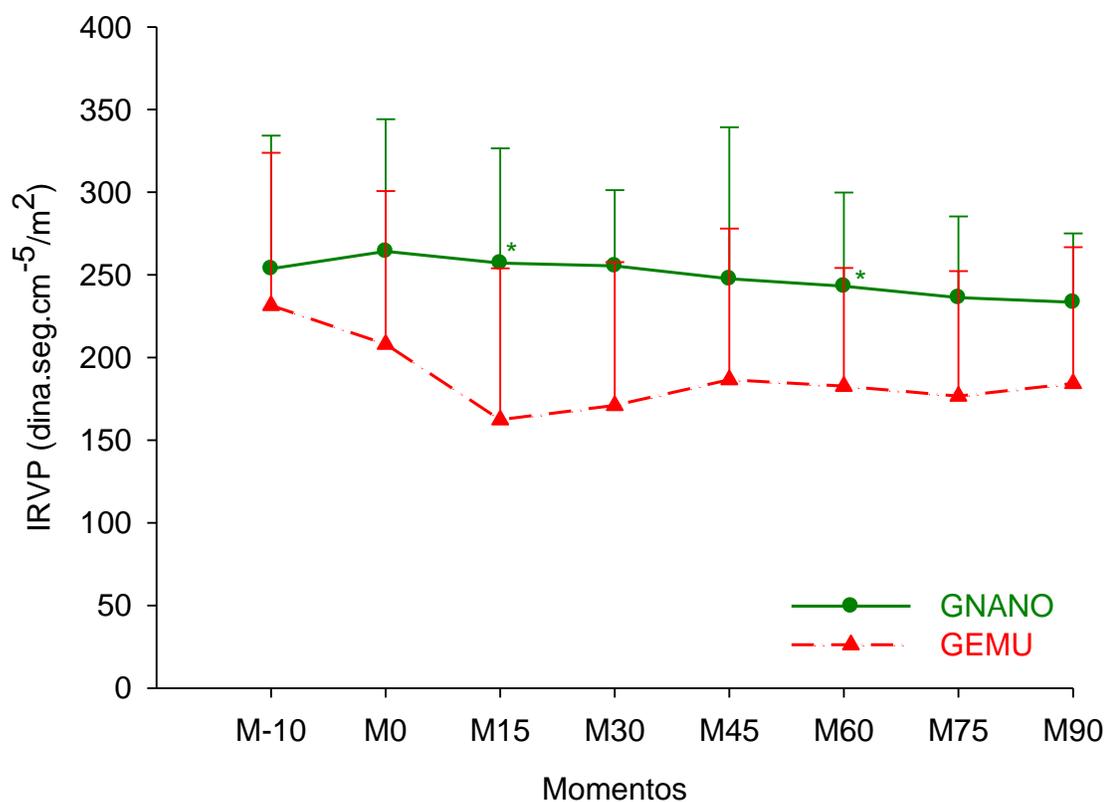


**Figura 15** – Valores médios e desvio padrão do índice da resistência vascular sistêmica ( $\text{dina.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 15** – Valores médios e desvio padrão do índice da resistência vascular pulmonar ( $\text{dina.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	253 ±80	264 ±80	257a ±69	255 ±46	248 ±92	243a ±57	236 ±49	233 ±42
<b>GEMU</b>	231 ±92	208 ±93	162b ±92	171 ±87	187 ±91	183b ±71	177 ±76	184 ±82

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).



**Figura 16** – Valores médios e desvio padrão do índice da resistência vascular pulmonar ( $\text{dina.seg.cm}^{-5}/\text{m}^2$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

### 3.18 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA ( $f$ )

No GNANO os valores de  $f$  foram significativamente menores de M15 até o término da infusão em relação aos valores basais; já no GEMU o mesmo foi observado desde M0 até M30. Entre grupos, observou-se que a  $f$  foi significativamente menor aos 60 (M60) e 75 (M75) minutos no GNANO em relação ao GEMU (Tabela 16, Figura 17).

### 3.19 CONCENTRAÇÃO DE CO<sub>2</sub> AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (EtCO<sub>2</sub>)

Não foram observadas diferenças significativas de EtCO<sub>2</sub> entre os momentos de cada grupo em relação ao basal, ou entre grupos, em cada momento (Tabela 17, Figura 18).

### 3.20 TEMPERATURA CENTRAL (TC)

A TC apresentou valores médios significativamente menores do M60 até o M90 tanto no GNANO quanto no GEMU quando comparado ao M-10, sendo que em M75 o valor médio de TC foi maior no GEMU em relação ao GNANO (Tabela 18, Figura 19).

### 3.21 POTENCIAL DE HIDROGÊNIO (pH)

Tanto no GNANO quanto no GEMU, os valores de pH arterial foram significativamente menores desde o início da infusão até o M90, quando comparados ao M-10. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, em cada momento (Tabela 19, Figura 20).

### 3.22 PRESSÃO PARCIAL DE CO<sub>2</sub> NO SANGUE ARTERIAL (PaCO<sub>2</sub>)

Os valores de PaCO<sub>2</sub> foram significativamente maiores desde M0 até M90 em ambos os grupos em relação aos valores basais. Entre grupos, em cada momento, não foram observadas diferenças significativas para este parâmetro (Tabela 20, Figura 21).

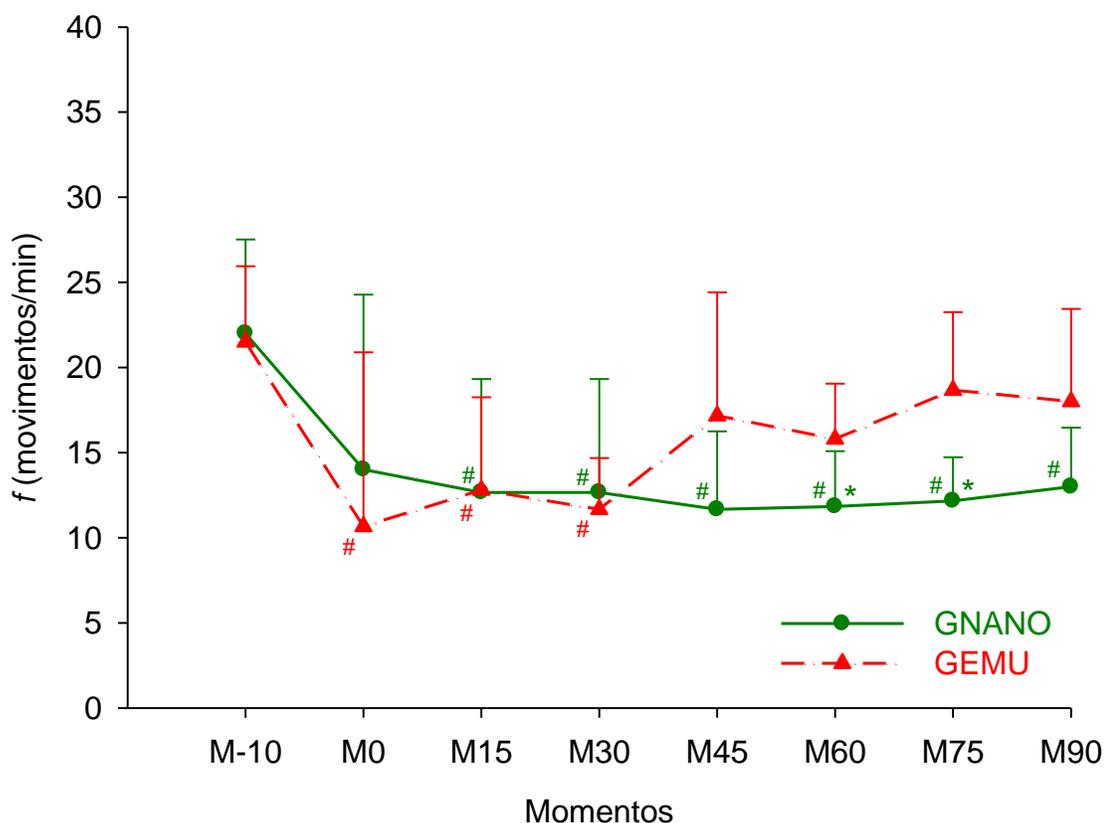
### 3.23 PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO NO SANGUE ARTERIAL (PaO<sub>2</sub>)

A PaO<sub>2</sub> foi significativamente maior desde M0 até M90 quando comparado ao M-10, tanto no GNANO quanto no GEMU, não havendo diferença significativa entre grupos, em cada momento (Tabela 21, Figura 22).

**Tabela 16** – Valores médios e desvio padrão da frequência respiratória (movimentos/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	22 ±5	14 ±10	13A ±7	13A ±7	12A ±5	12Aa ±3	12Aa ±3	13A ±3
<b>GEMU</b>	21 ±4	11A ±10	13A ±5	12A ±3	17 ±7	16b ±3	19b ±5	18 ±5

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

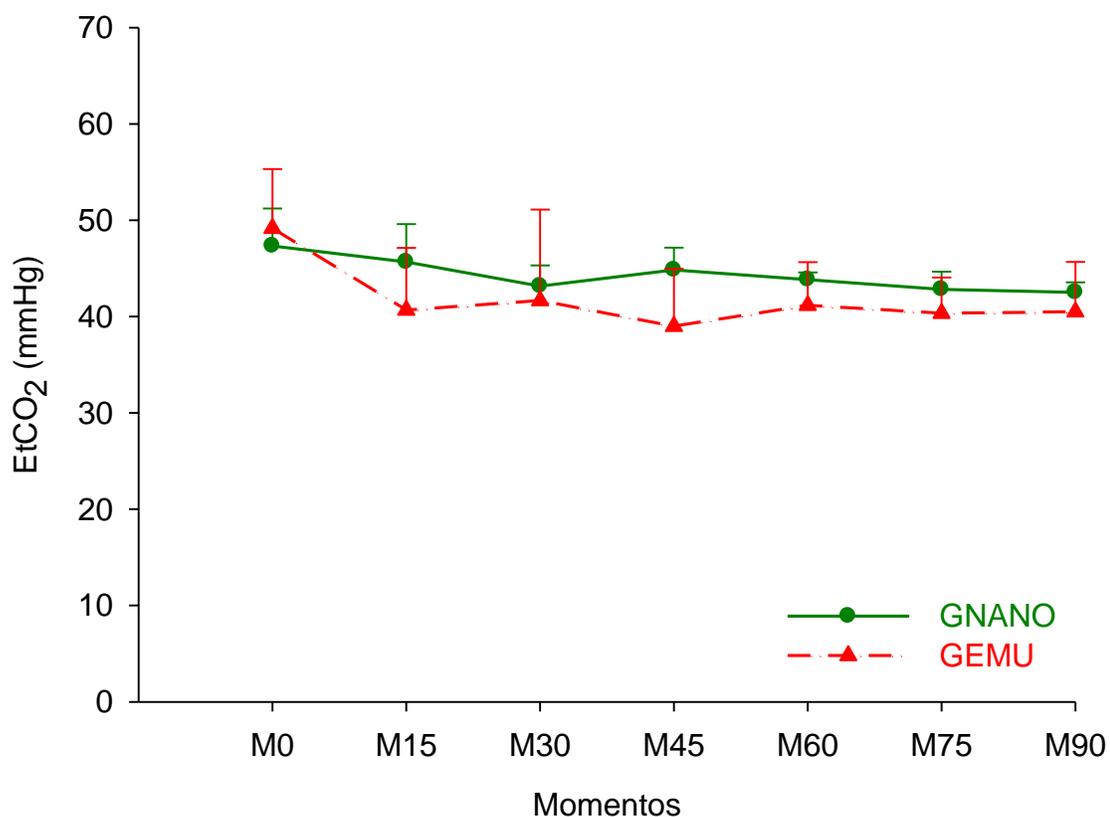


**Figura 17** – Valores médios e desvio padrão da frequência respiratória (movimentos/min) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 17** – Valores médios e desvio padrão da concentração de CO<sub>2</sub> ao final da expiração (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	47,3 ±3,9	45,7 ±3,9	43,1 ±2,1	44,8 ±2,3	43,8 ±0,7	42,8 ±1,8	42,5 ±1,0
<b>GEMU</b>	49,1 ±6,1	40,7 ±6,4	41,7 ±9,4	39,0 ±6,0	41,1 ±4,4	40,3 ±3,7	40,5 ±5,1

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

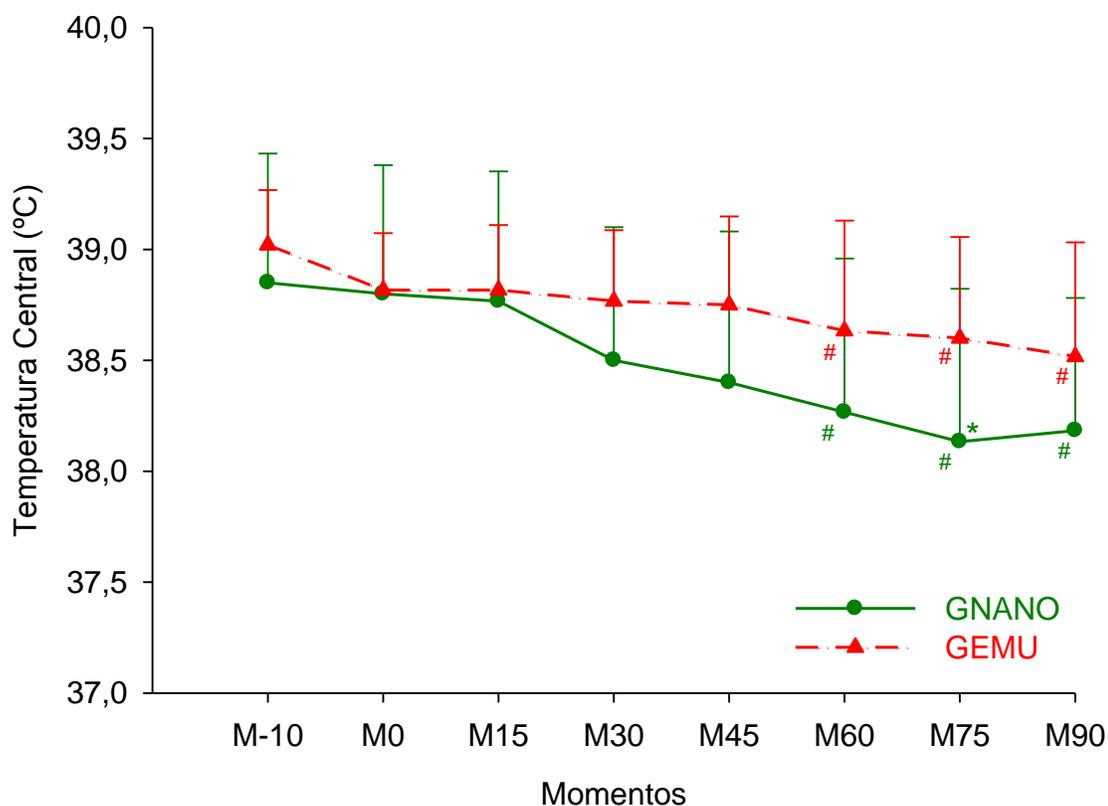


**Figura 18** – Valores médios e desvio padrão da concentração de CO<sub>2</sub> ao final da expiração (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 18** – Valores médios e desvio padrão da temperatura central (°C) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	38,8 ±0,6	38,8 ±0,6	38,8 ±0,6	38,5 ±0,6	38,4 ±0,7	38,3A ±0,7	38,1Aa ±0,7	38,2A ±0,6
<b>GEMU</b>	39,0 ±0,2	38,8 ±0,3	38,8 ±0,3	38,8 ±0,3	38,7 ±0,4	38,6A ±0,5	38,6Ab ±0,5	38,5A ±0,5

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

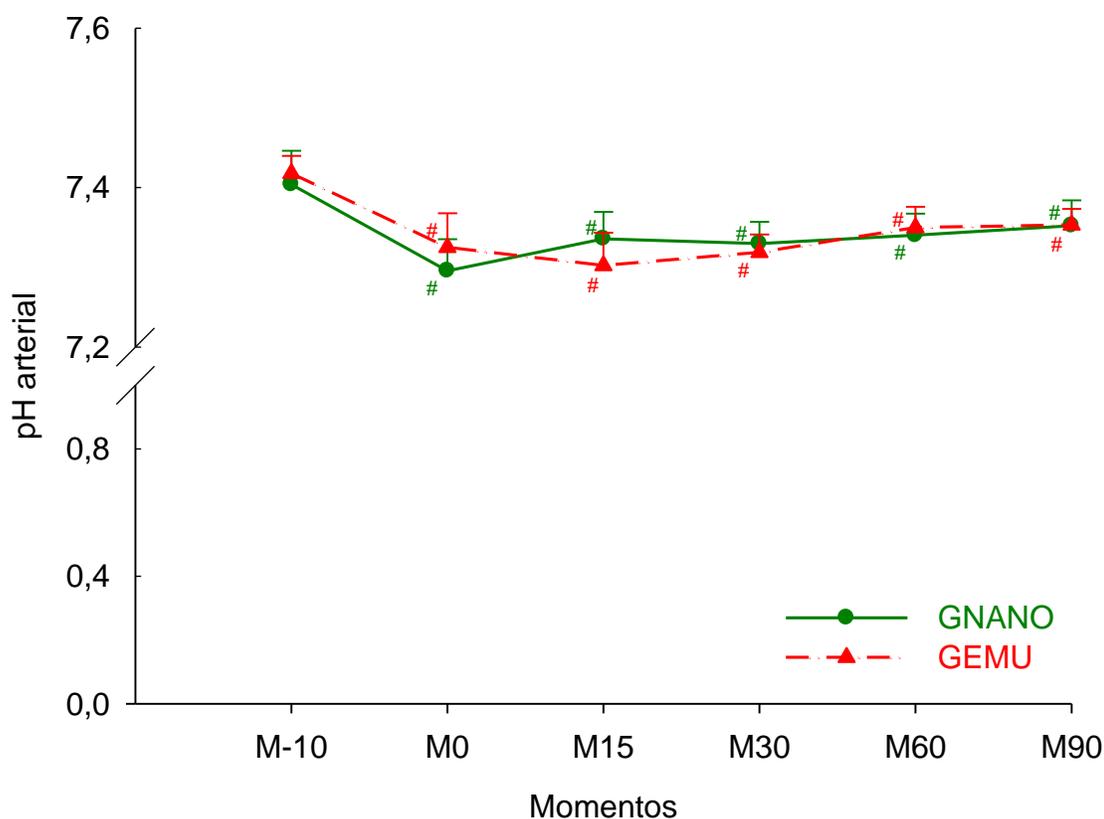


**Figura 19** – Valores médios e desvio padrão da temperatura central (°C) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.  
 # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).  
 \* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 19** – Valores médios e desvio padrão do pH arterial em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M60	M90
<b>GNANO</b>	7,40 ±0,04	7,29A ±0,04	7,34A ±0,03	7,33A ±0,03	7,34A ±0,03	7,35A ±0,03
<b>GEMU</b>	7,42 ±0,02	7,32A ±0,04	7,30A ±0,04	7,32A ±0,02	7,35A ±0,03	7,35A ±0,02

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

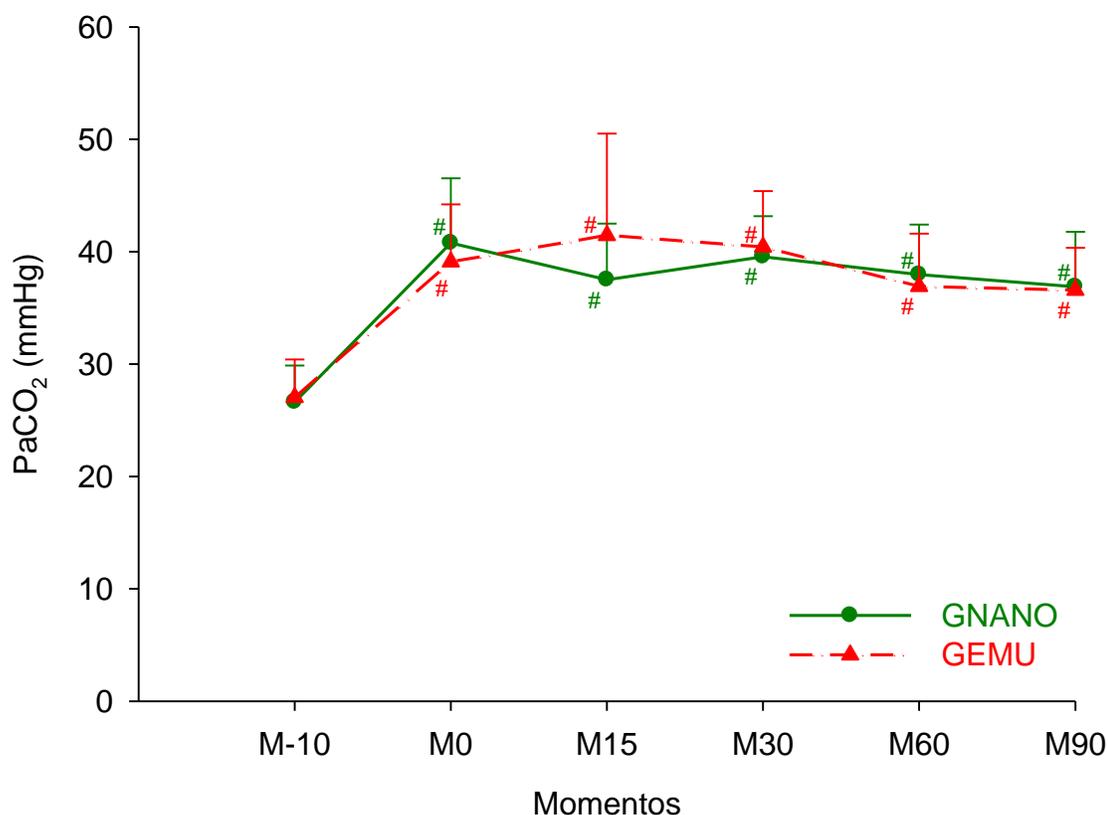


**Figura 20** – Valores médios e desvio padrão do pH arterial em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 20** – Valores médios e desvio padrão da pressão parcial de CO<sub>2</sub> no sangue arterial (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M60	M90
<b>GNANO</b>	26,6 ±3,2	40,8A ±5,7	37,5A ±5,0	39,5A ±3,6	38,0A ±4,4	36,9A ±4,9
<b>GEMU</b>	27,0 ±3,4	39,1A ±5,1	41,4A ±9,0	40,4A ±5,0	37,0A ±4,7	36,6A ±3,8

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

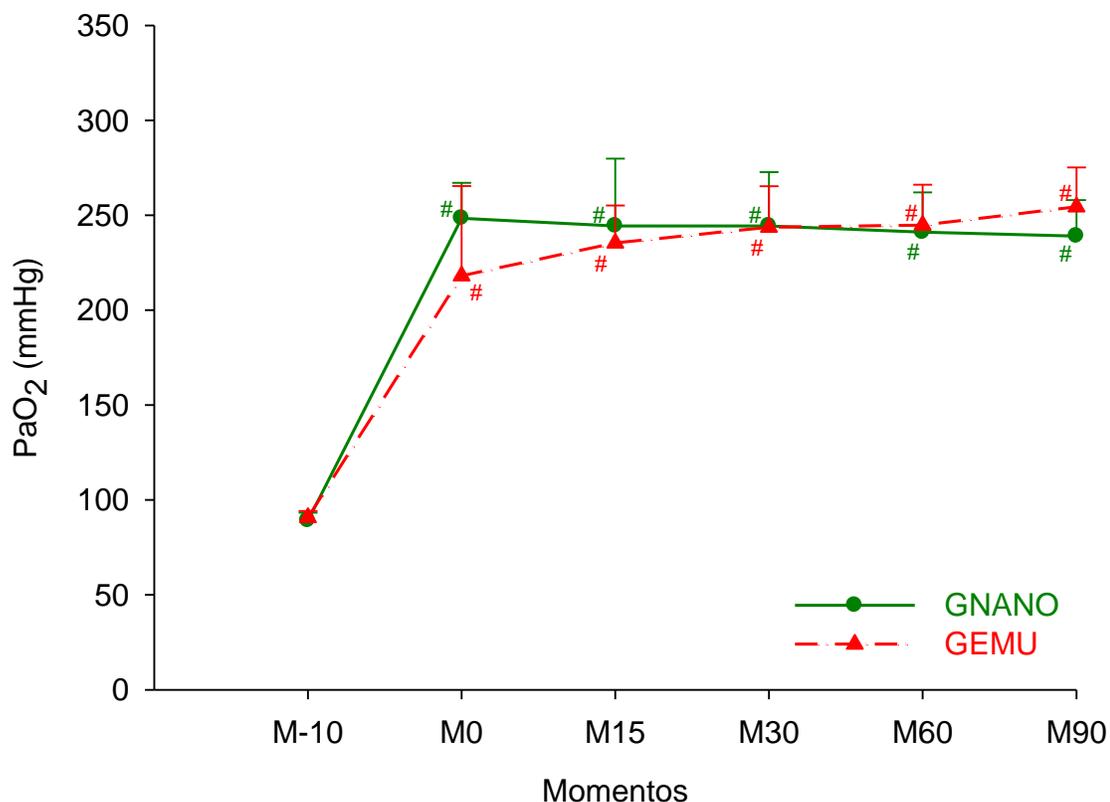


**Figura 21** – Valores médios e desvio padrão da pressão parcial de CO<sub>2</sub> no sangue arterial (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. <sup>#</sup> Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 21** – Valores médios e desvio padrão da pressão parcial de O<sub>2</sub> no sangue arterial (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M60	M90
<b>GNANO</b>	89,1 ±4,2	248,3A ±18,8	244,3A ±35,5	244,3A ±28,4	241,1A ±20,9	239,0A ±19,0
<b>GEMU</b>	90,8 ±3,4	218,0A ±47,4	235,3A ±19,8	243,7A ±21,6	244,7A ±21,3	254,4A ±20,7

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).



**Figura 22** – Valores médios e desvio padrão da pressão parcial de O<sub>2</sub> no sangue arterial (mmHg) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

### 3.24 BICARBONATO ARTERIAL ( $\text{HCO}_3^-$ )

Os valores médios de bicarbonato arterial foram significativamente maiores no GNANO e GEMU desde o início da infusão até o término desta, quando comparados aos valores de M-10. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (Tabela 22, Figura 23).

### 3.25 DÉFICIT DE BASE (DB)

No GNANO, o DB foi significativamente menor de M0 a M90 em relação aos valores de M-10. Não foram observadas diferenças entre grupos (Tabela 23, Figura 24).

### 3.26 SATURAÇÃO DE OXIHEMOGLOBINA NO SANGUE ARTERIAL ( $\text{SaO}_2$ )

A  $\text{SaO}_2$  foi significativamente maior desde M0 até M90 em relação ao M-10, em ambos os grupos. Entre grupos não foram observadas diferenças significativas em nenhum dos momentos (Tabela 24, Figura 25).

### 3.27 ÍNDICE BISPECTRAL (BIS)

Em relação aos valores de BIS, no GNANO, desde o momento da indução até o término da infusão, 66,6% dos animais permaneceram com valores médios entre 70 e 79, 16,7% entre 80 e 89 e 16,7% com valores médios acima de 90. No GEMU, durante este mesmo período, 33,4% dos animais apresentaram valores médios entre 70 e 79, e o restante dos animais (66,6%) apresentou valores entre 80 e 89. Não houve diferença significativa entre grupos para cada momento, e nem entre os tempos dentro de cada grupo (Tabela 25, Figura 26).

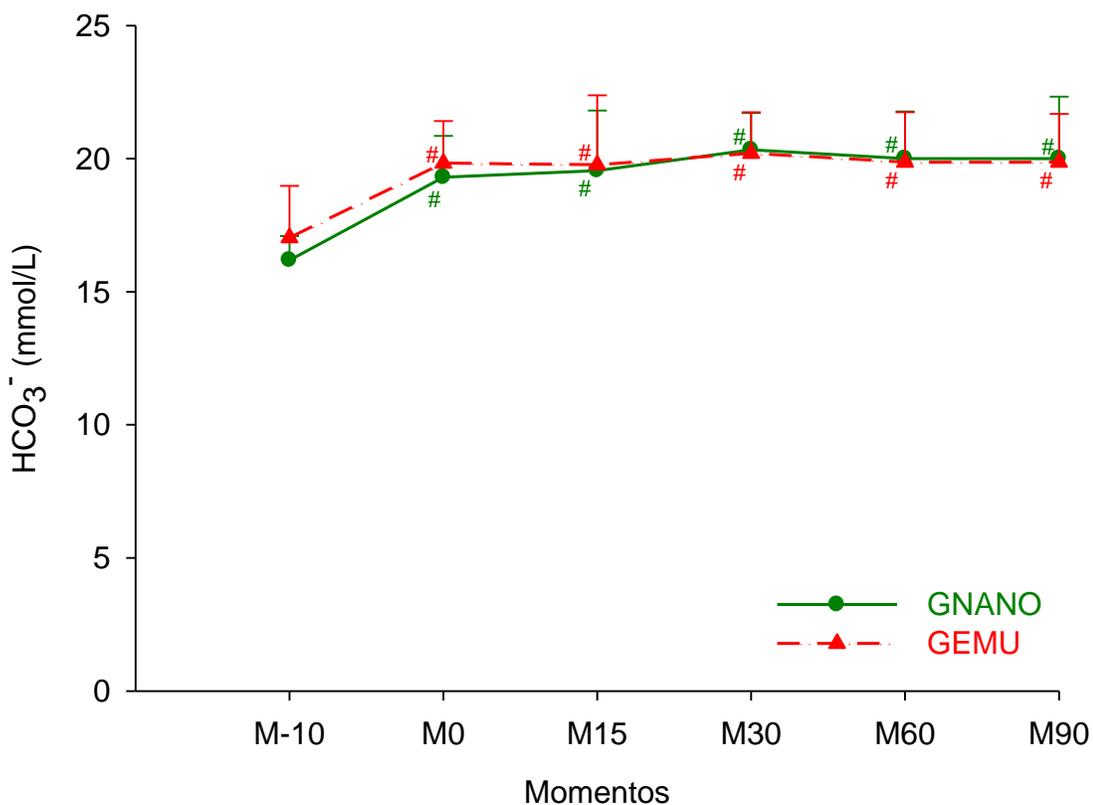
### 3.28 TEMPO DE EXTUBAÇÃO

O tempo de extubação foi de  $6,5 \pm 3,9$  minutos no GNANO e  $16,5 \pm 7,6$  no GEMU, não havendo diferença significativa entre os grupos para este parâmetro.

**Tabela 22** – Valores médios e desvio padrão do bicarbonato (mmol/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M60	M90
<b>GNANO</b>	16,2 ±0,9	19,3A ±1,5	19,5A ±2,3	20,3A ±1,4	20,0A ±1,8	20,0A ±2,3
<b>GEMU</b>	17,0 ±1,9	19,8A ±1,6	19,8A ±2,6	20,2A ±1,5	19,9A ±1,9	19,9A ±1,8

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

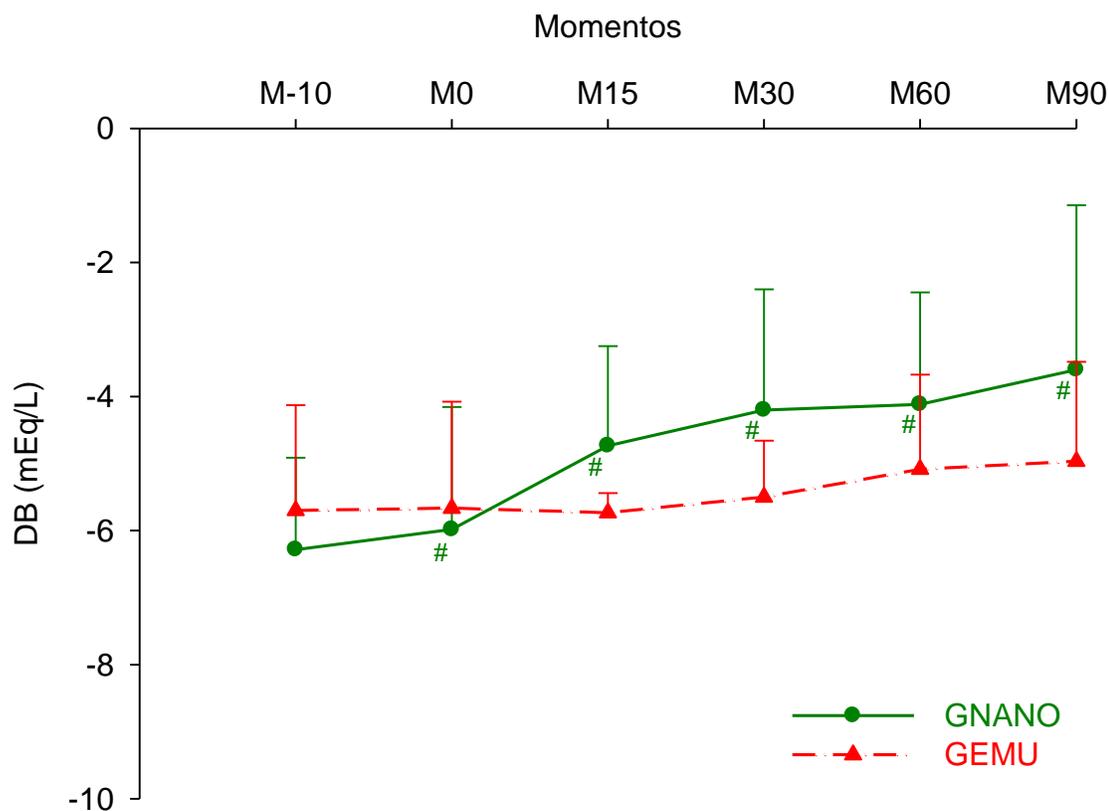


**Figura 23** – Valores médios e desvio padrão do bicarbonato (mmol/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 23** – Valores médios e desvio padrão do déficit de base (mEq/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M60	M90
<b>GNANO</b>	-6,3 ±1,4	-6,0A ±1,8	-4,7A ±1,5	-4,2A ±1,8	-4,1A ±1,8	-3,6A ±2,4
<b>GEMU</b>	-5,7 ±1,6	-5,7 ±1,6	-5,7 ±0,3	-5,5 ±0,8	-5,1 ±1,4	-5,0 ±1,5

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

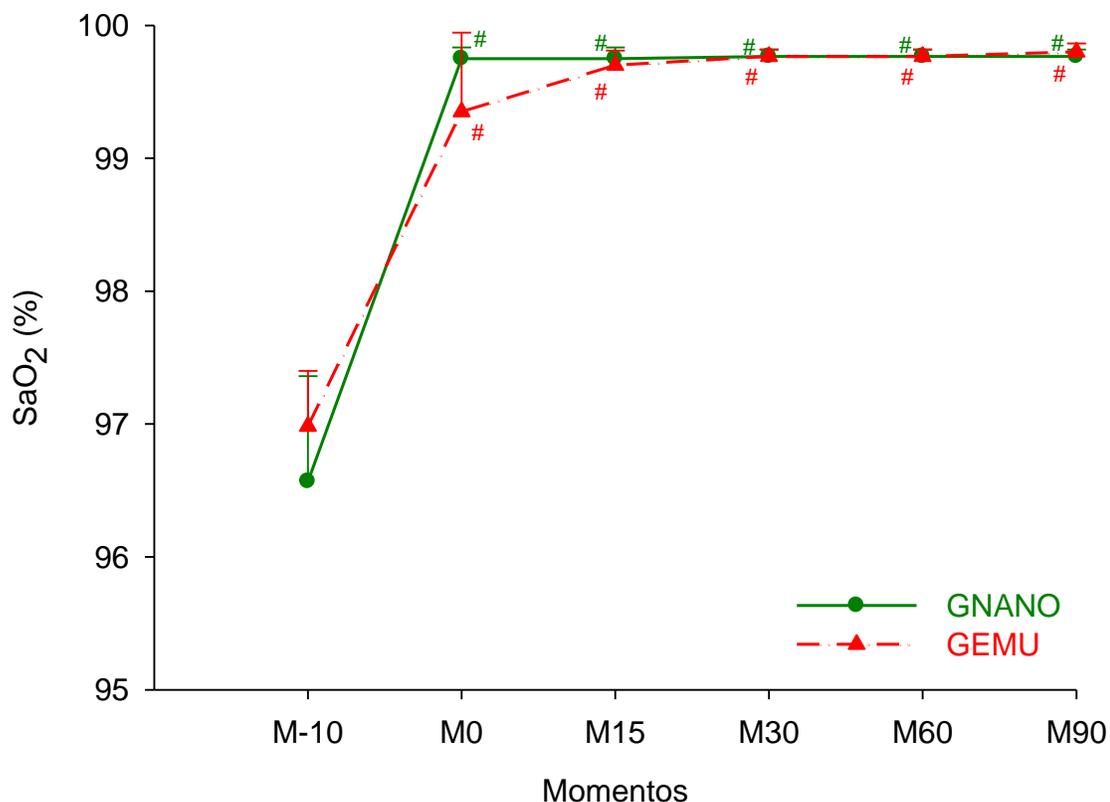


**Figura 24** – Valores médios e desvio padrão do déficit de base (mEq/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 24** – Valores médios e desvio padrão da saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (%) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-10	M0	M15	M30	M60	M90
<b>GNANO</b>	96,6 ±0,8	99,7A ±0,1	99,7A ±0,1	99,8A ±0,1	99,8A ±0,1	99,8A ±0,1
<b>GEMU</b>	97,0 ±0,4	99,3A ±0,6	99,7A ±0,1	99,8A ±0,1	99,8A ±0,1	99,8A ±0,1

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

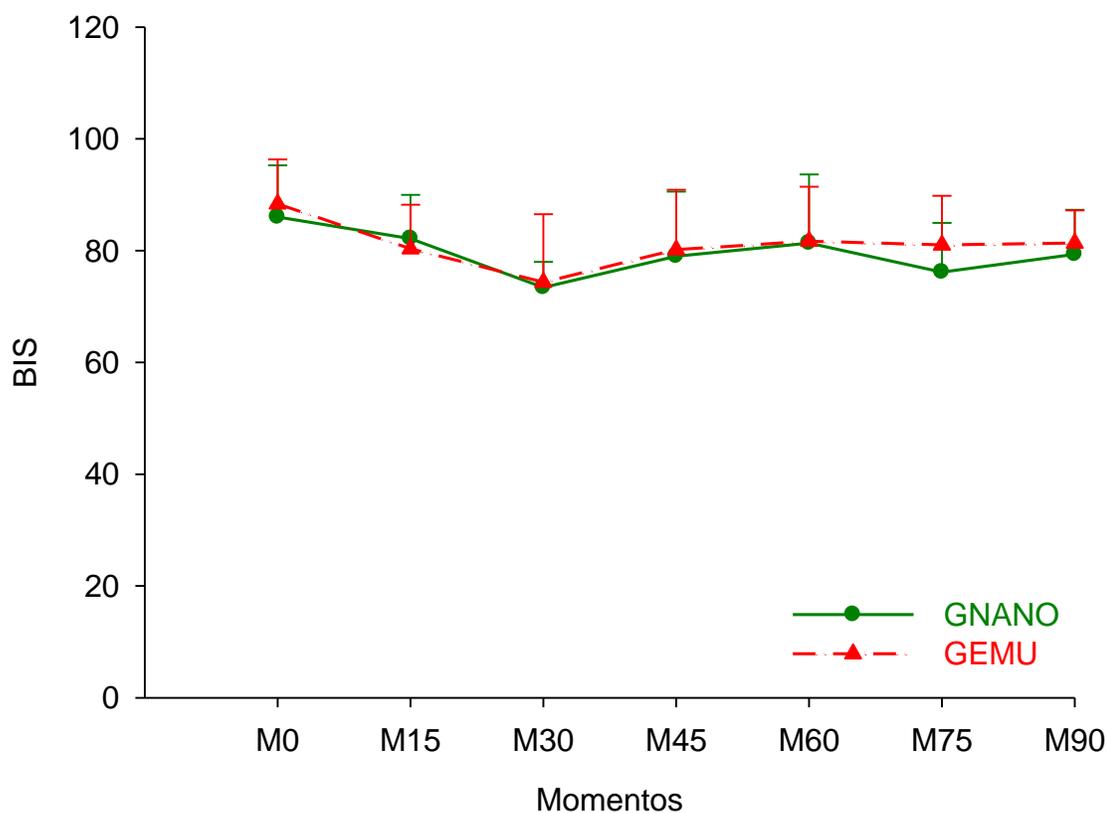


**Figura 25** – Valores médios e desvio padrão da saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (%) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. # Significativamente diferente de M-10, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 25** – Valores médios e desvio padrão do índice biespectral em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M0	M15	M30	M45	M60	M75	M90
<b>GNANO</b>	86 ±9	82 ±8	73 ±5	79 ±11	81 ±12	76 ±9	79 ±8
<b>GEMU</b>	88 ±8	80 ±8	74 ±12	80 ±11	82 ±10	81 ±9	81 ±6

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.



**Figura 26** – Valores médios e desvio padrão do índice biespectral em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

### 3.29 TEMPO DE DECÚBITO ESTERNAL, DEAMBULAÇÃO E RECUPERAÇÃO TOTAL

Não houve diferença significativa entre grupos no que se refere aos tempos de decúbito esternal, deambulação e recuperação total. O tempo necessário para que o animal assumisse o decúbito esternal e para a deambulação e recuperação total foi de  $38,8 \pm 8,4$ ,  $54,7 \pm 25,3$  e  $56,3 \pm 23$  minutos no GNANO e de  $42,5 \pm 23,8$ ,  $54,0 \pm 19$  e  $60,5 \pm 21$  minutos no GEMU, respectivamente.

### 3.30 EFEITOS ADVERSOS

Foi observado um quadro de opistótono e hiperextensão dos membros torácicos após o término da infusão em 33,3% dos animais no GEMU, com duração de cerca de dez minutos em ambos os casos.

No GNANO, 16,6% dos animais apresentaram hiperextensão de curta duração do membro torácico direito aos 64 minutos de infusão, o mesmo ocorreu aos 71 minutos com o membro esquerdo. Neste mesmo animal, observou-se um quadro de opistótono aos 78 minutos de infusão, sendo este de menor intensidade quando comparado aos animais que apresentaram este quadro no GEMU. Com o término da infusão (M90) este quadro clínico foi revertido. Outros 16,6% dos animais do GNANO também apresentaram opistótono, entretanto, este ocorreu no período de recuperação (17 minutos após o término da infusão) e teve duração de 15 minutos.

### 3.31 ALBUMINA

Não foram observadas diferenças significativas para os valores de albumina entre tempos dentro de cada grupo em relação aos parâmetros basais (M-90) e nem entre grupos, em cada momento (Tabela 26, Figura 27).

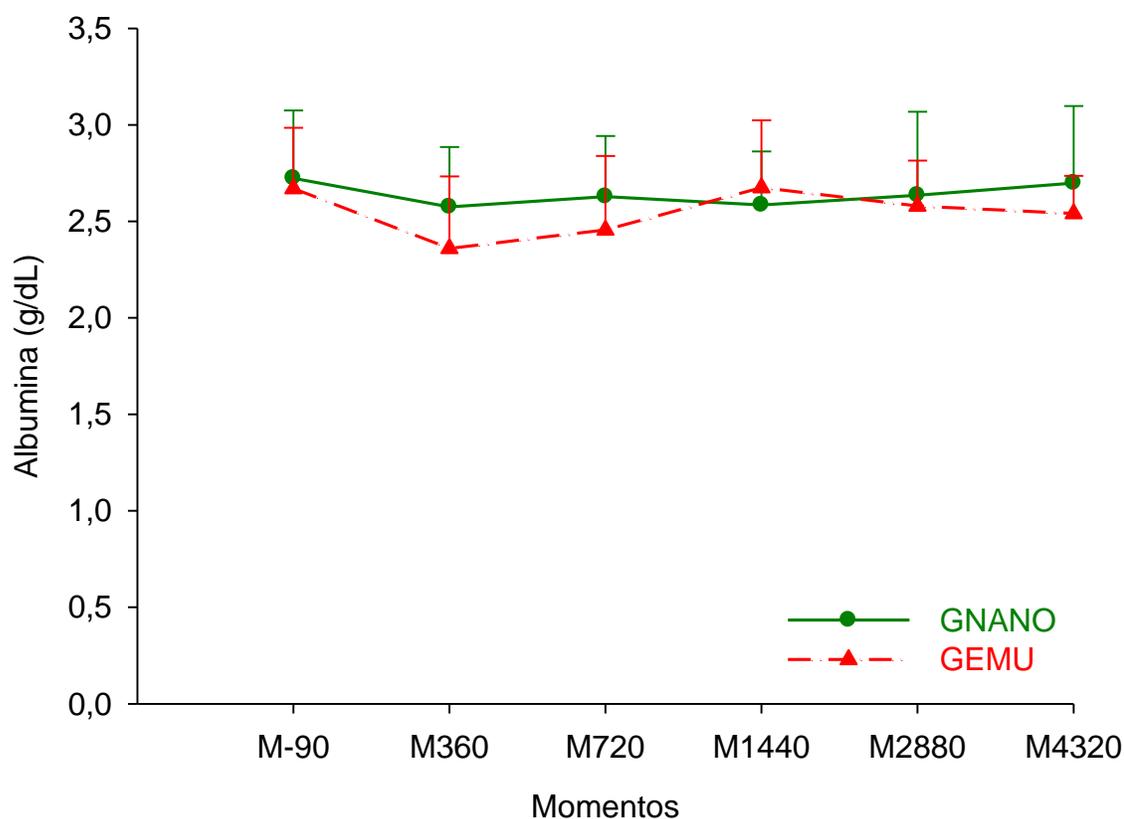
### 3.32 COLESTEROL

Em relação aos valores médios de colesterol, não foram observadas alterações significativas entre tempos em relação ao M-90, e nem entre grupos, em cada momento (Tabela 27, Figura 28).

**Tabela 26** – Valores médios e desvio padrão da albumina (g/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M360 (6h)	M720 (12h)	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	2,72 ±0,35	2,57 ±0,31	2,63 ±0,31	2,58 ±0,28	2,63 ±0,43	2,70 ±0,40
<b>GEMU</b>	2,67 ±0,31	2,36 ±0,37	2,45 ±0,38	2,67 ±0,35	2,58 ±0,24	2,54 ±0,19

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

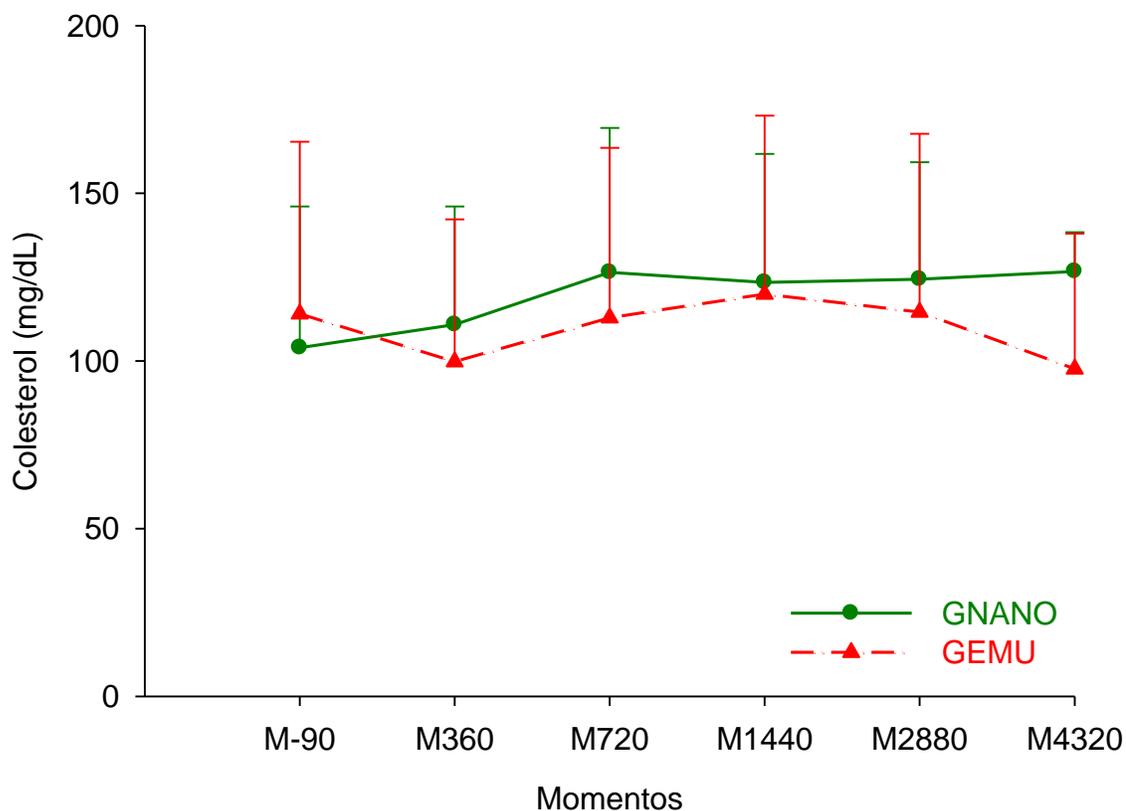


**Figura 27** – Valores médios e desvio padrão da albumina (g/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 27** – Valores médios e desvio padrão do colesterol (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M360 (6h)	M720 (12h)	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	103,97 ±42,09	110,82 ±35,25	126,43 ±43,07	123,45 ±38,32	124,40 ±34,85	126,70 ±11,67
<b>GEMU</b>	114,06 ±51,31	99,78 ±42,43	112,88 ±50,70	119,92 ±53,26	114,55 ±53,19	97,65 ±40,34

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.



**Figura 28** – Valores médios e desvio padrão do colesterol (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

### 3.33 FOSFATASE ALCALINA (FA)

Não foram observadas diferenças significativas entre os tempos de cada grupo, bem como entre grupos, em cada momento (Tabela 28, Figura 29).

### 3.34 GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE (GGT)

Entre tempos dentro de cada grupo, foi observada uma redução dos valores de GGT no M360 e M720 do GNANO, quando comparados ao basal. Entre grupos, os valores de GGT nestes mesmos momentos apresentavam-se menores no GNANO em relação ao GEMU (Tabela 29, Figura 30).

### 3.35 GLICOSE

Foram observados valores menores de glicose no M4320 do GEMU, quando comparado ao valor basal. Não foram observadas diferenças significativas entre grupos, em cada momento (Tabela 30, Figura 31).

### 3.36 ALANINA AMINOTRANSFERASE (ALT)

Em relação aos valores médios de ALT, não foram observadas diferenças significativas entre os tempos dentro de cada grupo, bem como entre os grupos, em cada um dos momentos (Tabela 31, Figura 32).

### 3.37 CREATININA

Não foram observadas diferenças significativas para os valores de creatinina entre os tempos de cada grupo, bem como entre os grupos, em cada momento (Tabela 32, Figura 33).

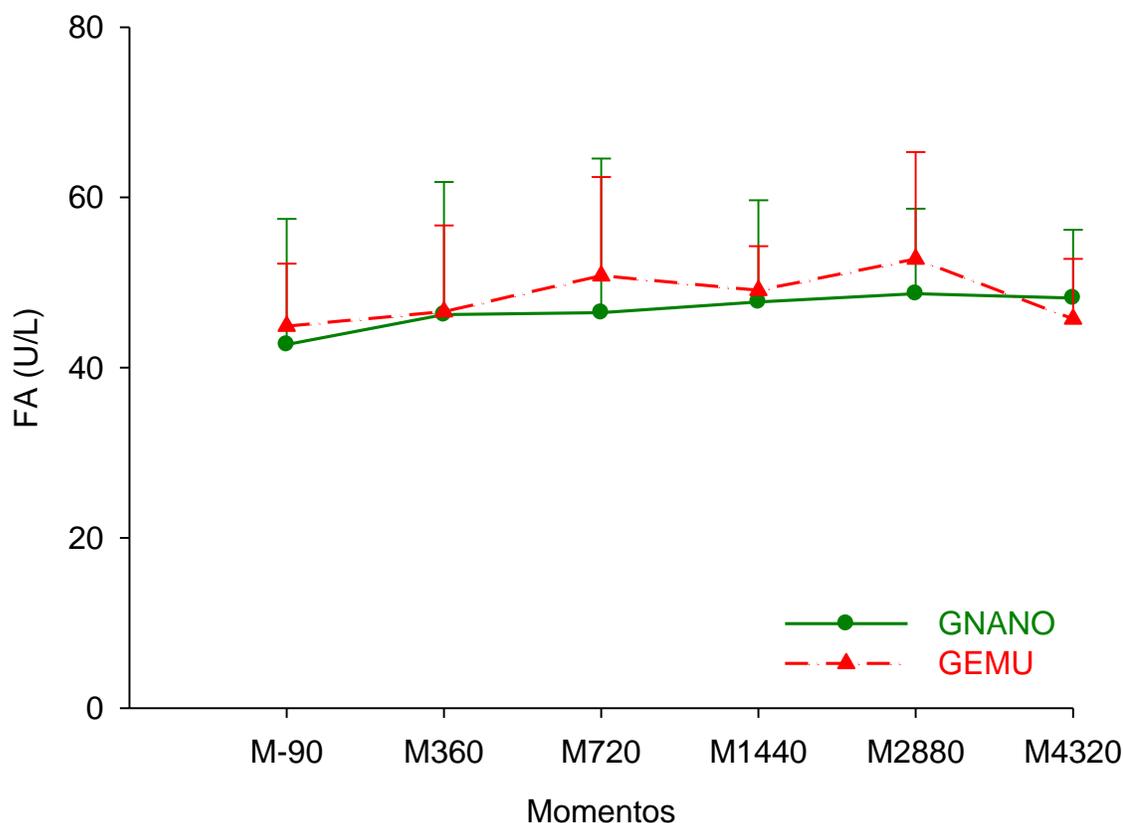
### 3.38 URÉIA

Foi observado um aumento significativo do valor médio de uréia, em relação ao M-90, no M2880 do GNANO. Entre grupos não foram observadas diferenças significativas, em cada momento (Tabela 33, Figura 34).

**Tabela 28** – Valores médios e desvio padrão da fosfatase alcalina (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M360 (6h)	M720 (12h)	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	42,70 ±14,78	46,24 ±15,57	46,45 ±18,12	47,73 ±11,93	48,70 ±9,98	48,17 ±8,03
<b>GEMU</b>	44,88 ±7,33	46,57 ±10,15	50,78 ±11,61	49,07 ±5,20	52,75 ±12,58	45,72 ±7,06

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

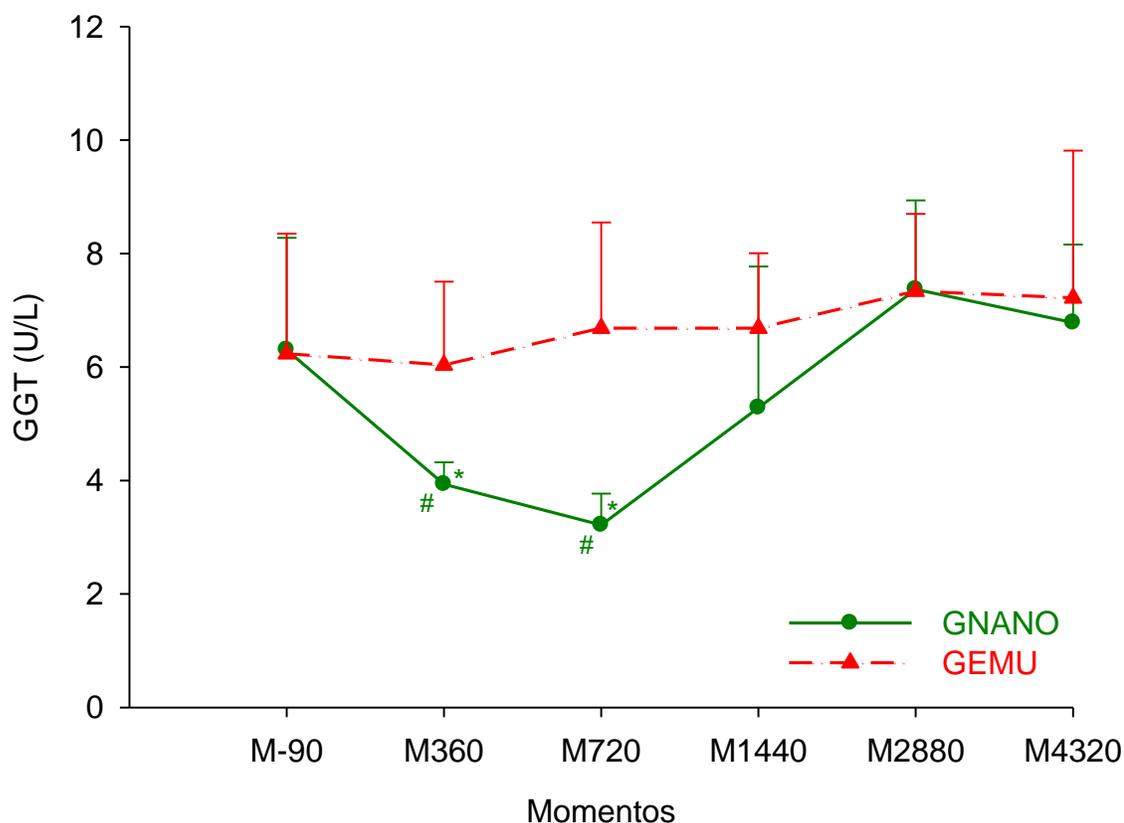


**Figura 29** – Valores médios e desvio padrão da fosfatase alcalina (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 29** – Valores médios e desvio padrão da gama glutamil transferase (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M360 (6h)	M720 (12h)	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	6,3 ±2,0	3,9Aa ±0,4	3,2Aa ±0,5	5,3 ±2,5	7,4 ±1,6	6,8 ±1,4
<b>GEMU</b>	6,2 ±2,1	6,0b ±1,5	6,7b ±1,9	6,7 ±1,3	7,3 ±1,4	7,2 ±2,6

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-90, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

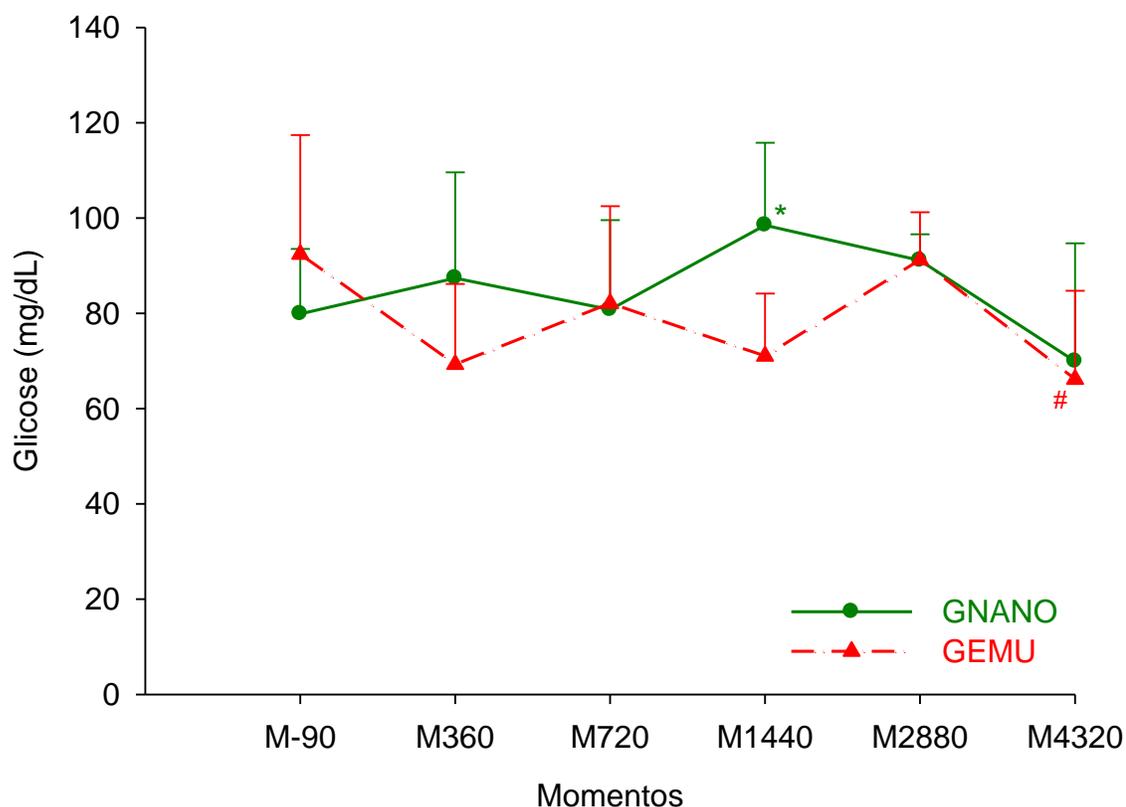


**Figura 30** – Valores médios e desvio padrão da gama glutamil transferase (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.  
# Significativamente diferente de M-90, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).  
\* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 30** – Valores médios e desvio padrão da glicose (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M360 (6h)	M720 (12h)	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	79,88 ±13,64	87,38 ±22,21	80,80 ±18,74	98,50a ±17,31	91,10 ±5,50	69,92 ±24,76
<b>GEMU</b>	92,40 ±25,03	69,28 ±16,86	82,10 ±20,39	71,03b ±13,11	91,23 ±9,97	66,17A ±18,55

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-90, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

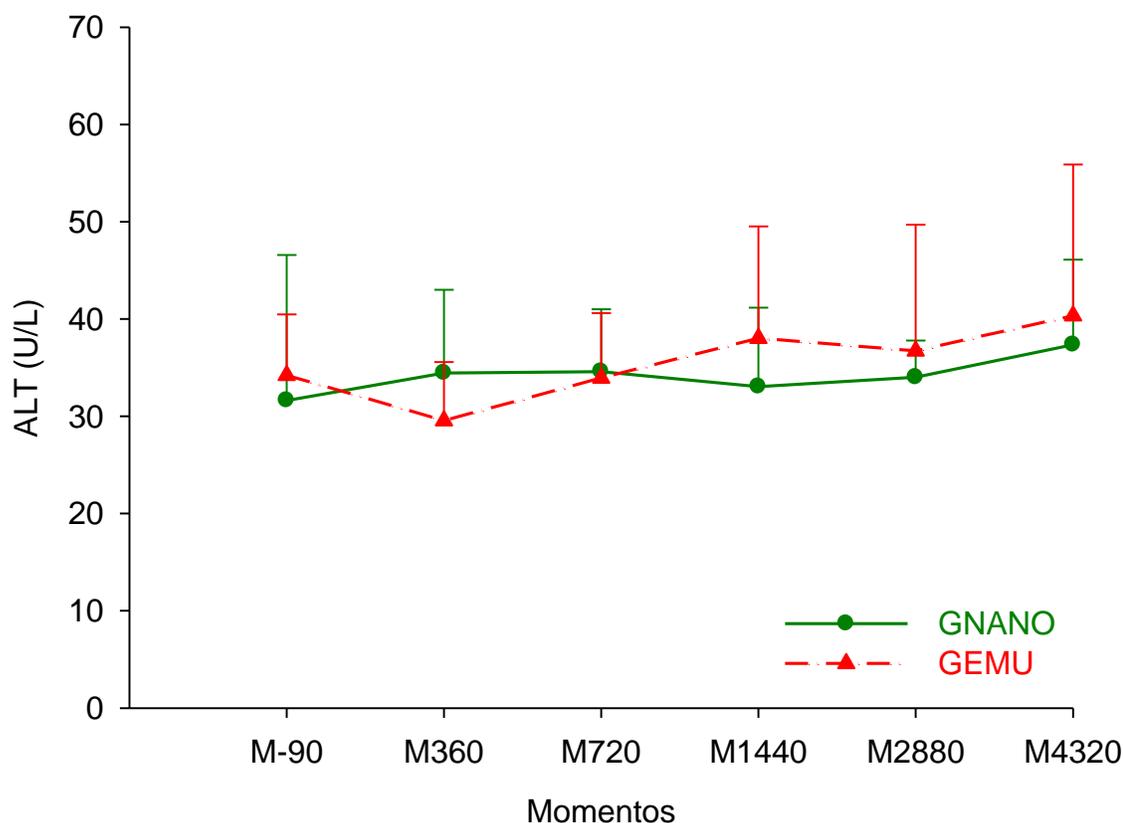


**Figura 31** – Valores médios e desvio padrão da glicose (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.  
# Significativamente diferente de M-90, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).  
\* Significativamente diferente de GEMU, Teste t pareado ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 31** – Valores médios e desvio padrão da alanina aminotransferase (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M360 (6h)	M720 (12h)	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	31,62 ±14,96	34,44 ±8,57	34,58 ±6,42	33,05 ±8,12	34,02 ±3,77	37,35 ±8,75
<b>GEMU</b>	34,22 ±6,25	29,55 ±6,03	33,93 ±6,67	38,02 ±11,51	36,72 ±12,98	40,33 ±15,56

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

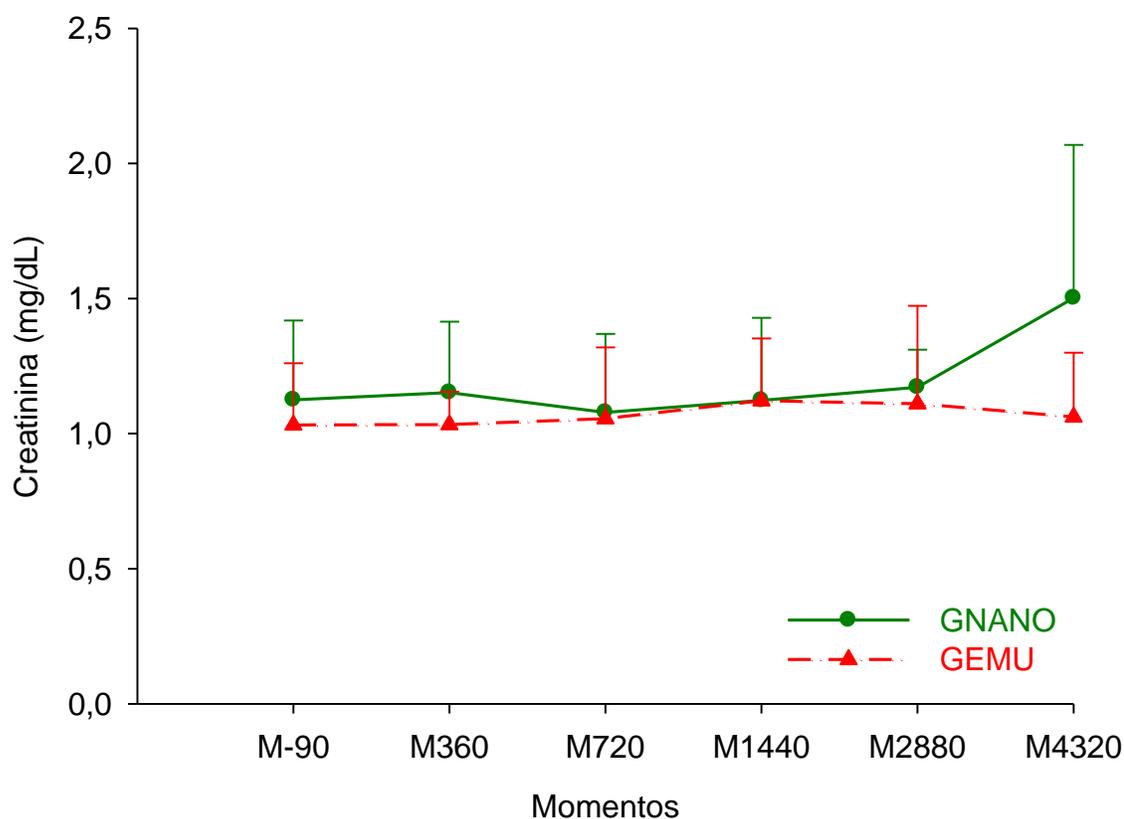


**Figura 32** – Valores médios e desvio padrão da alanina aminotransferase (U/L) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 32** – Valores médios e desvio padrão da creatinina (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M360 (6h)	M720 (12h)	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	1,12 ±0,29	1,15 ±0,26	1,08 ±0,29	1,12 ±0,30	1,17 ±0,14	1,50 ±0,57
<b>GEMU</b>	1,03 ±0,23	1,03 ±0,12	1,05 ±0,26	1,12 ±0,23	1,11 ±0,36	1,06 ±0,24

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

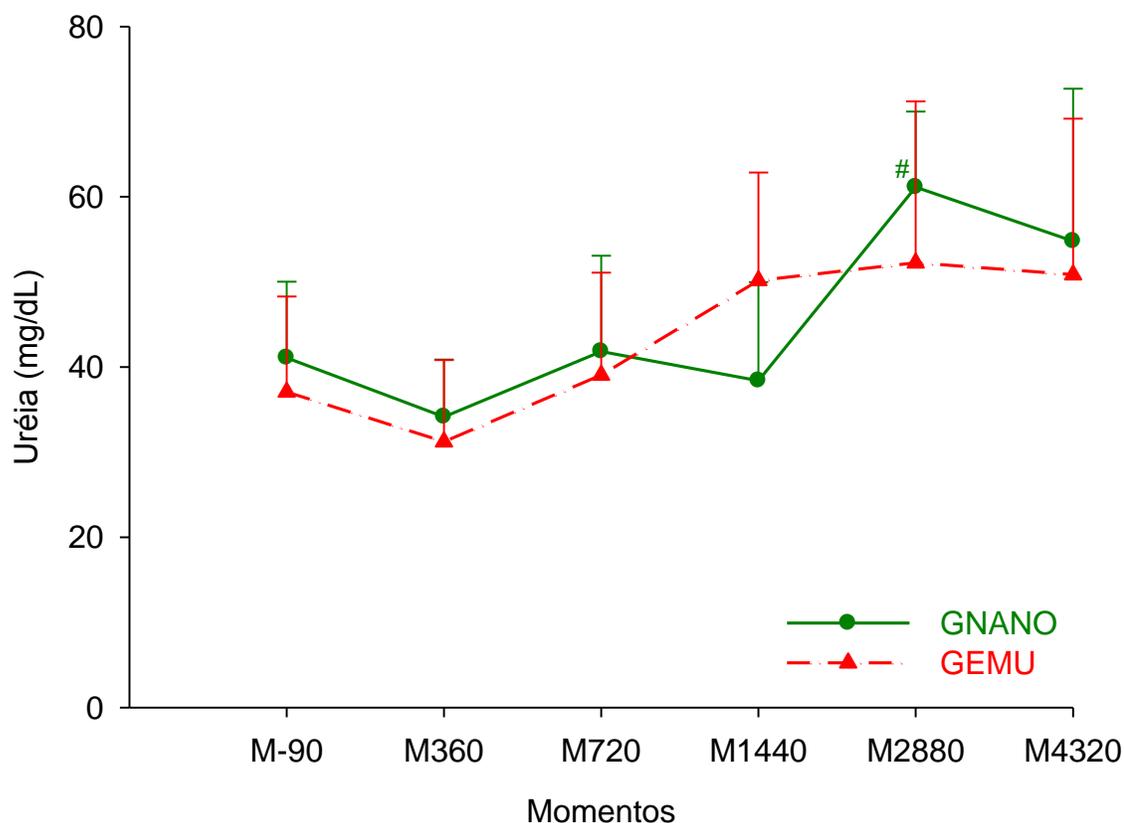


**Figura 33** – Valores médios e desvio padrão da creatinina (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 33** – Valores médios e desvio padrão da uréia (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M360 (6h)	M720 (12h)	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	41,08 ±8,94	34,16 ±6,73	41,83 ±11,24	38,40 ±11,58	61,14A ±8,88	54,78 ±17,91
<b>GEMU</b>	37,07 ±11,21	31,22 ±9,60	39,05 ±12,03	50,17 ±12,69	52,23 ±18,97	50,83 ±18,35

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-90, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).



**Figura 34** – Valores médios e desvio padrão da uréia (mg/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol. <sup>#</sup> Significativamente diferente de M-90, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

### 3.39 VOLUME GLOBULAR (VG)

Não foram observadas diferenças significativas para os valores de VG entre os tempos de cada grupo em relação ao basal (M-90), bem como entre os grupos, em cada momento (Tabela 34, Figura 35).

### 3.40 PROTEÍNA PLASMÁTICA TOTAL (PPT)

Para os valores de PPT, não foram observadas diferenças significativas em relação ao M-90, bem como entre os grupos, em cada momento (Tabela 35, Figura 36).

### 3.41 ERITRÓCITOS

Não foram observadas diferenças significativas para os valores de eritrócitos quando comparados ao M-90, bem como entre os grupos em cada momento (Tabela 36, Figura 37).

### 3.42 LEUCÓCITOS TOTAIS

Em relação aos valores médios de leucócitos totais, não foram observadas alterações significativas entre tempos em relação ao M-90, e nem entre grupos, em cada momento (Tabela 37, Figura 38).

### 3.43 NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS

Não foram observadas diferenças significativas para os valores de neutrófilos segmentados entre tempos dentro de cada grupo, em relação aos parâmetros basais (M-90), e nem entre grupos, em cada momento (Tabela 38, Figura 39).

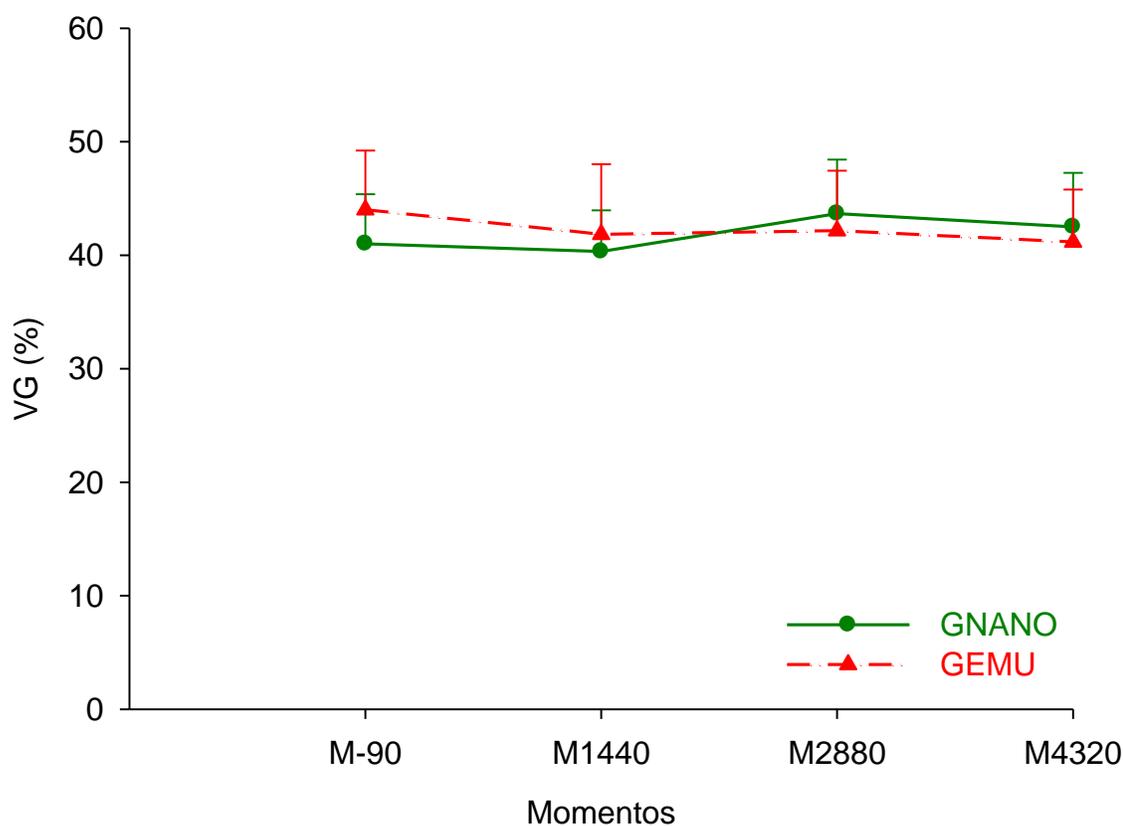
### 3.44 BASTONETES

Não foram observadas diferenças significativas para os valores médios de bastonetes entre tempos dentro de cada grupo, quando comparado ao basal (M-90), e nem entre grupos, em cada momento (Tabela 39, Figura 40).

**Tabela 34** – Valores médios e desvio padrão do volume globular (%) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	41,0 ±4,4	40,3 ±3,6	43,7 ±4,8	42,5 ±4,8
<b>GEMU</b>	44,0 ±5,2	41,8 ±6,2	42,2 ±5,3	41,2 ±4,6

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

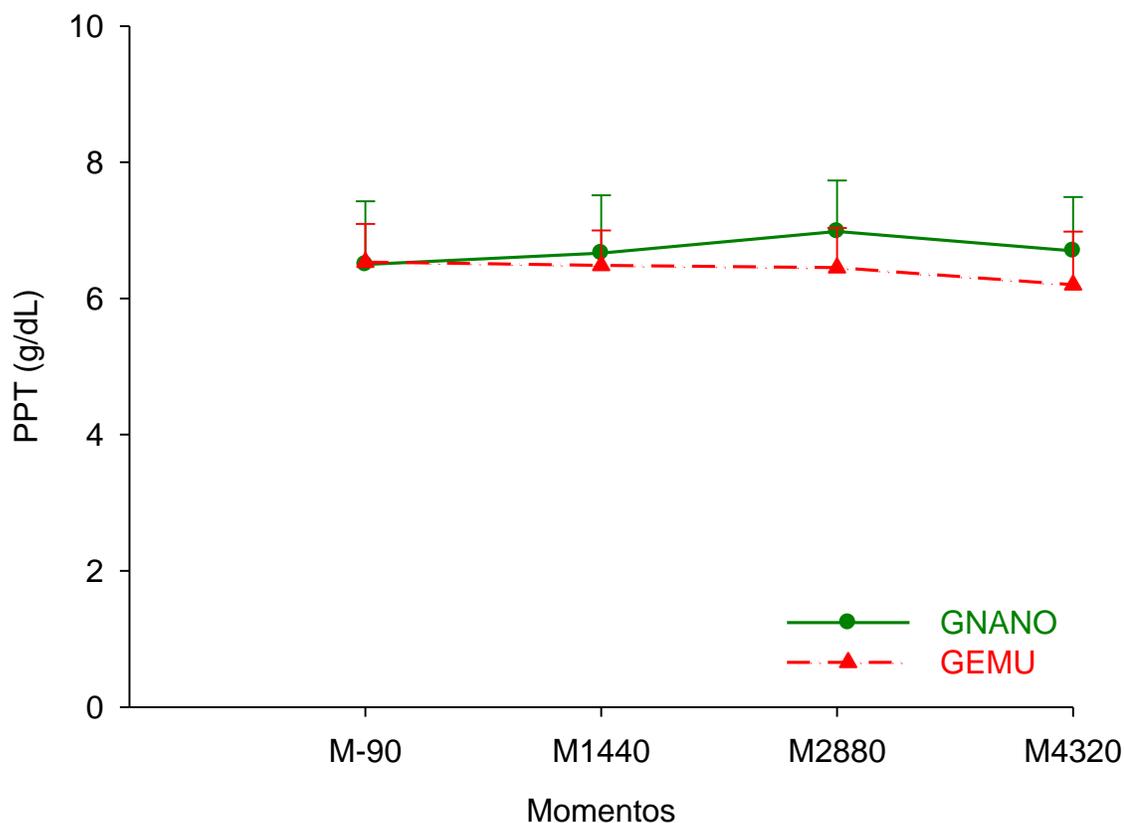


**Figura 35** – Valores médios e desvio padrão do volume globular (%) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 35** – Valores médios e desvio padrão da proteína plasmática total (g/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	6,5 ±0,9	6,7 ±0,8	7,0 ±0,7	6,7 ±0,8
<b>GEMU</b>	6,5 ±0,6	6,5 ±0,5	6,4 ±0,6	6,2 ±0,8

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

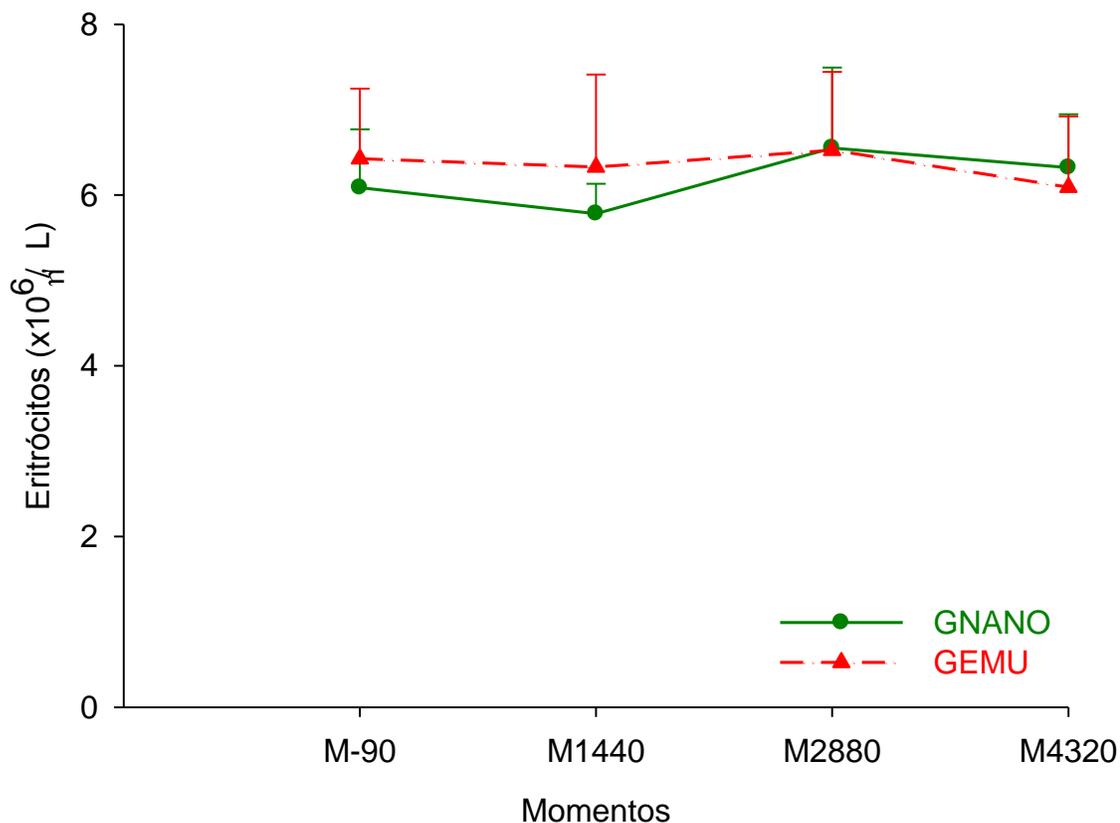


**Figura 36** – Valores médios e desvio padrão da proteína plasmática total (g/dL) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 36** – Valores médios e desvio padrão de eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
GNANO	6,09 $\pm 0,68$	5,78 $\pm 0,35$	6,55 $\pm 0,94$	6,32 $\pm 0,63$
GEMU	6,42 $\pm 0,82$	6,33 $\pm 1,08$	6,52 $\pm 0,92$	6,09 $\pm 0,83$

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

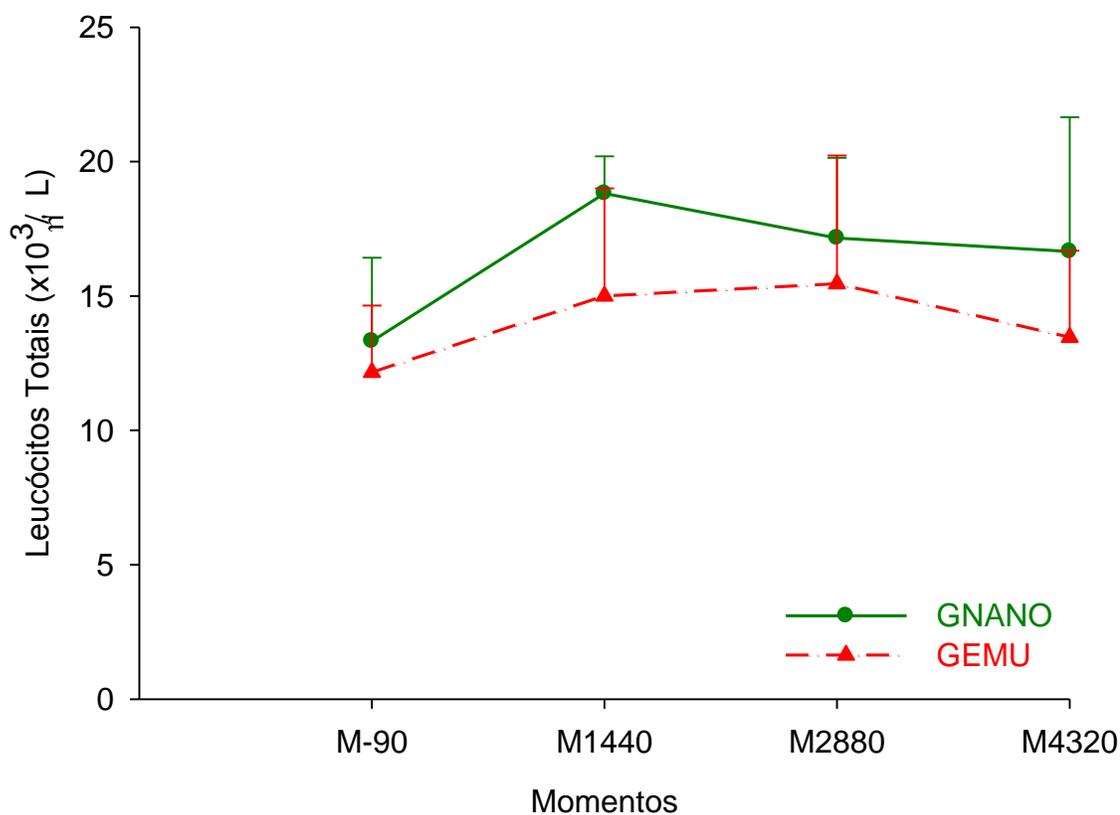


**Figura 37** – Valores médios e desvio padrão de eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 37** – Valores médios e desvio padrão de leucócitos totais ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	13,32 $\pm 3,10$	18,82 $\pm 1,38$	17,16 $\pm 2,98$	16,66 $\pm 5,00$
<b>GEMU</b>	12,16 $\pm 2,48$	15,00 $\pm 4,01$	15,46 $\pm 4,76$	13,46 $\pm 3,22$

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

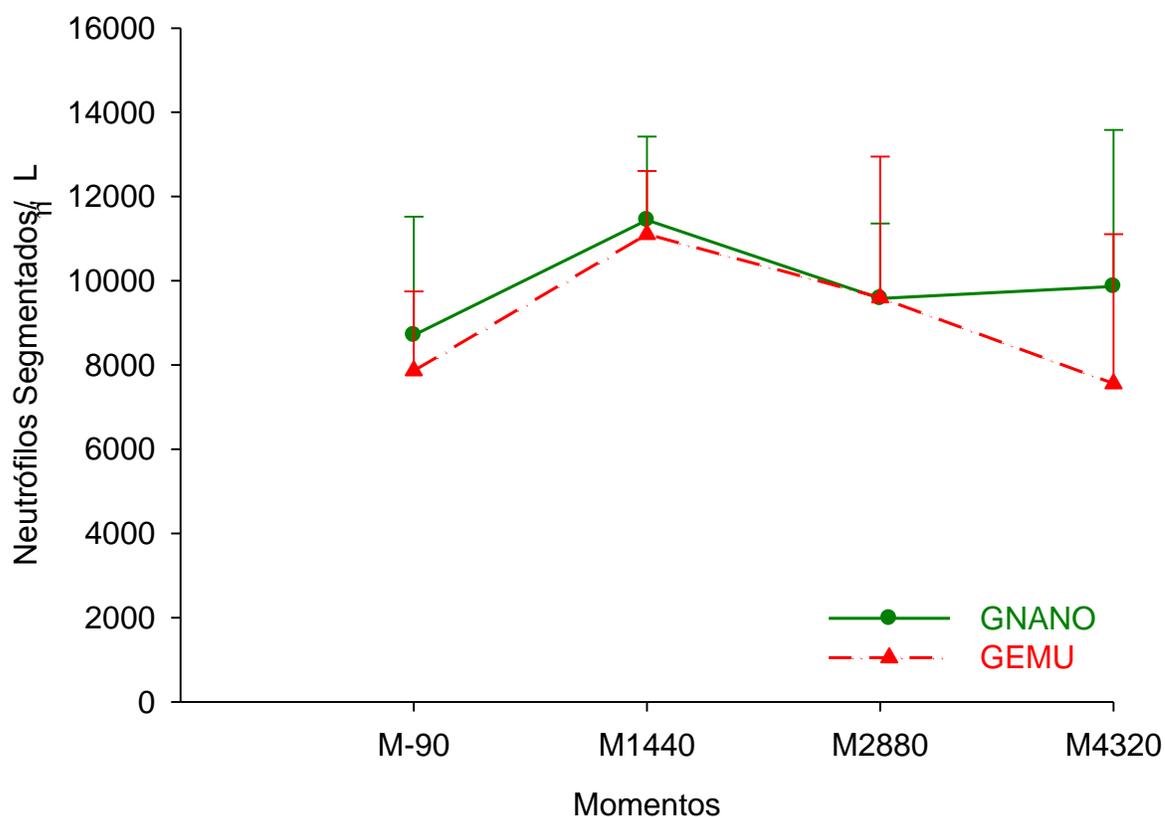


**Figura 38** – Valores médios e desvio padrão de leucócitos totais ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 38** – Valores médios e desvio padrão de neutrófilos segmentados/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	8709 $\pm 2815$	11443 $\pm 1983$	9580 $\pm 1782$	9863 $\pm 3720$
<b>GEMU</b>	7864 $\pm 1886$	11103 $\pm 1502$	9597 $\pm 3350$	7559 $\pm 3548$

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

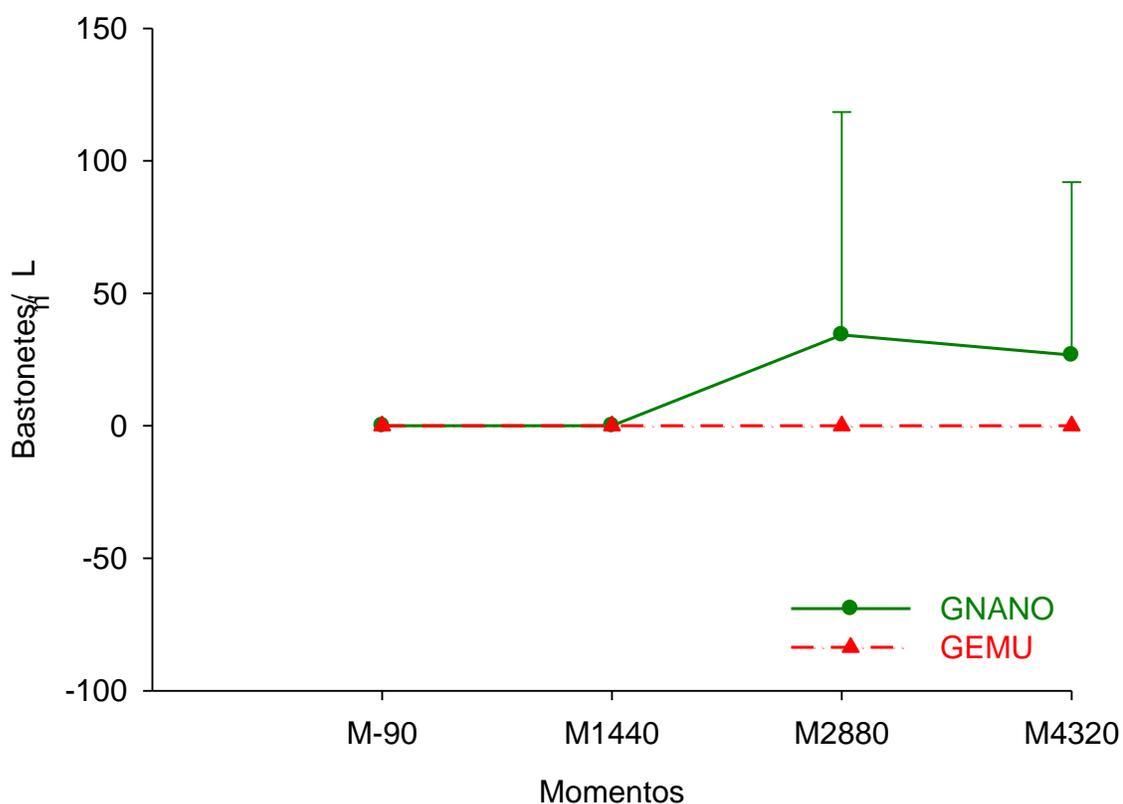


**Figura 39** – Valores médios e desvio padrão de neutrófilos segmentados/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

**Tabela 39** – Valores médios e desvio padrão de bastonetes/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	0 $\pm 0$	0 $\pm 0$	34 $\pm 84$	27 $\pm 65$
<b>GEMU</b>	0 $\pm 0$	0 $\pm 0$	0 $\pm 0$	0 $\pm 0$

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.



**Figura 40** – Valores médios e desvio padrão de bastonetes/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

### 3.45 LINFÓCITOS

Em relação aos linfócitos, não foram observadas diferenças significativas entre tempos dentro de cada grupo em relação ao M-90, e nem entre grupos, em cada momento (Tabela 40, Figura 41).

### 3.46 EOSINÓFILOS

Foi observado um maior valor médio de eosinófilos aos 2880 minutos (M2880) após o término da infusão no GNANO, quando comparado ao M-90. Entre grupos não foram observadas diferenças significativas (Tabela 41, Figura 42).

### 3.47 BASÓFILOS

Não foram observadas diferenças significativas para os valores de basófilos quando comparados ao M-90, bem como entre os grupos em cada momento (Tabela 42, Figura 43).

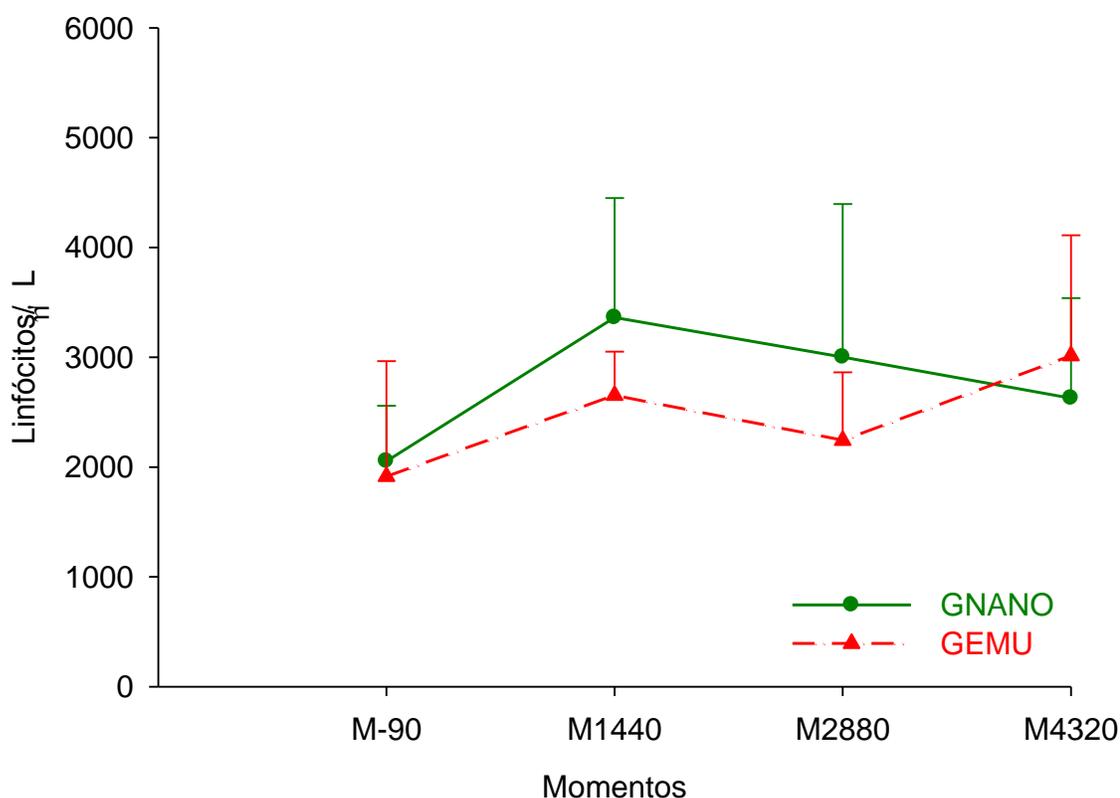
### 3.48 MONÓCITOS

Em relação aos valores médios de monócitos, não foram observadas diferenças significativas entre tempos em relação ao basal, bem como entre grupos, em cada momento (Tabela 43, Figura 44).

**Tabela 40** – Valores médios e desvio padrão de linfócitos/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	2053 $\pm 504$	3362 $\pm 1087$	3002 $\pm 1393$	2628 $\pm 911$
<b>GEMU</b>	1915 $\pm 1050$	2653 $\pm 397$	2243 $\pm 620$	3014 $\pm 1098$

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

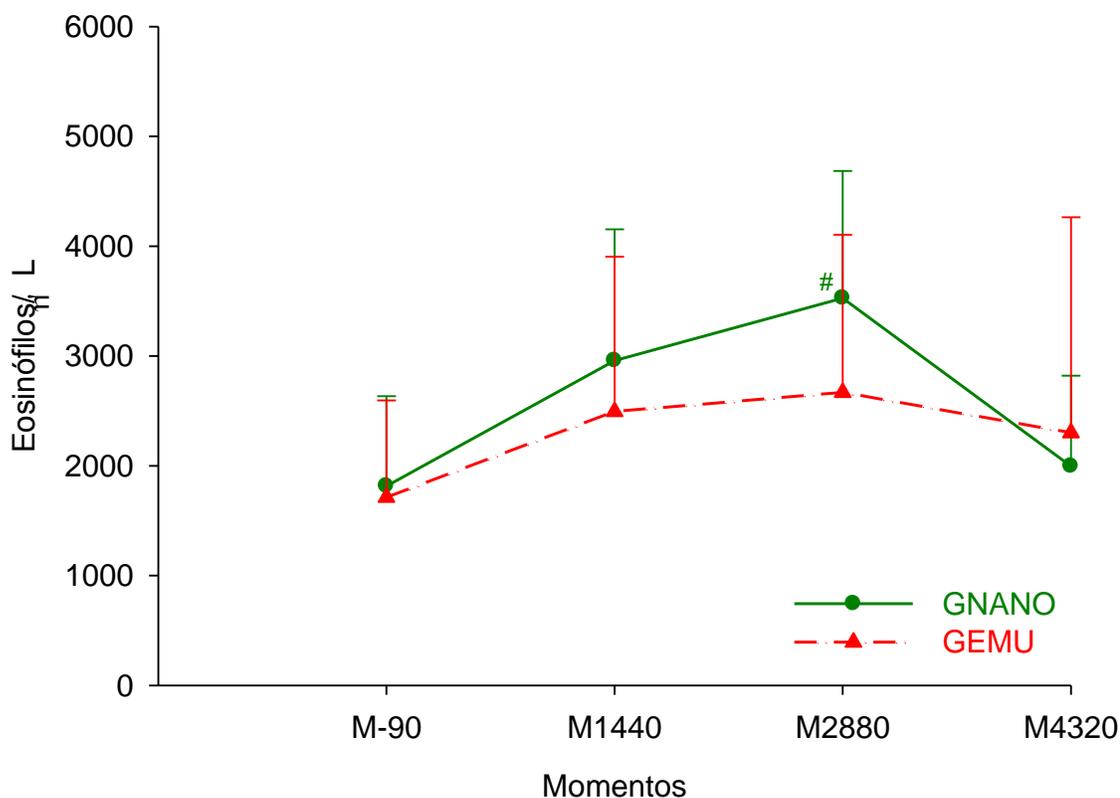


**Figura 41** – Valores médios e desvio padrão de linfócitos/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol.

**Tabela 41** – Valores médios e desvio padrão de eosinófilos/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	1814 $\pm 819$	2958 $\pm 1196$	3527A $\pm 1157$	1996 $\pm 824$
<b>GEMU</b>	1713 $\pm 883$	2493 $\pm 1412$	2668 $\pm 1436$	2300 $\pm 1963$

**GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.** Letra A na linha indica valor diferente de M-90, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

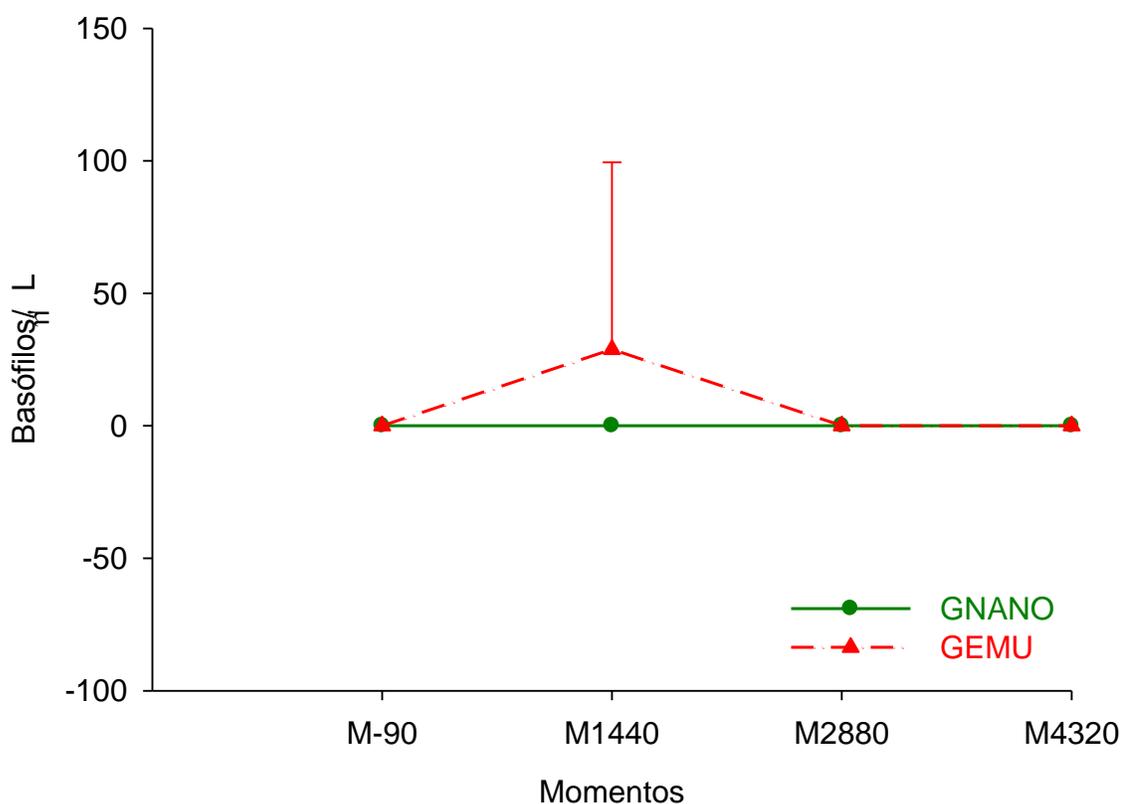


**Figura 42** – Valores médios e desvio padrão de eosinófilos/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol. <sup>#</sup> Significativamente diferente de M-90, Teste de Dunnet ( $P \leq 0,05$ ).

**Tabela 42** – Valores médios e desvio padrão de basófilos/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	0 $\pm 0$	0 $\pm 0$	0 $\pm 0$	0 $\pm 0$
<b>GEMU</b>	0 $\pm 0$	29 $\pm 71$	0 $\pm 0$	0 $\pm 0$

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.

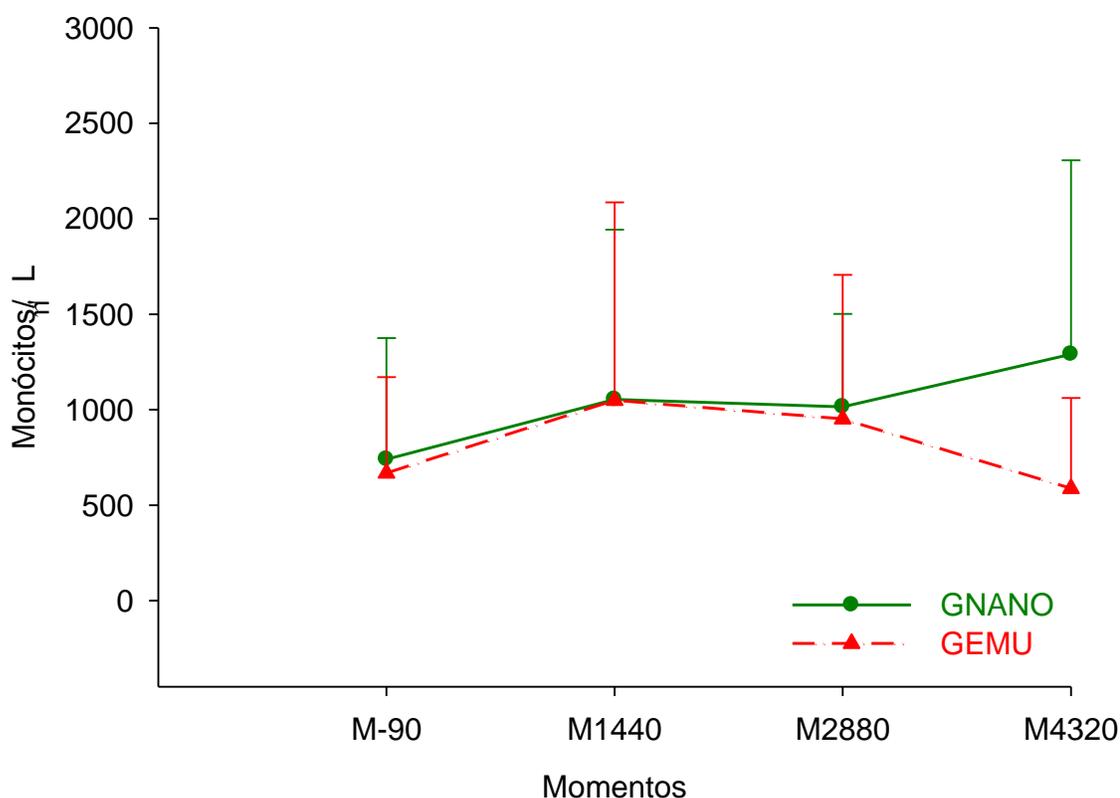


**Figura 43** – Valores médios e desvio padrão de basófilos/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU,  $n=6$ ) ou nanoemulsão (GNANO,  $n=6$ ) de propofol.

**Tabela 43** – Valores médios e desvio padrão de monócitos/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

Grupos	M-90	M1440 (24h)	M2880 (48h)	M4320 (72h)
<b>GNANO</b>	740 $\pm 635$	1054 $\pm 889$	1015 $\pm 487$	1291 $\pm 1015$
<b>GEMU</b>	668 $\pm 502$	1049 $\pm 1037$	952 $\pm 754$	587 $\pm 475$

GNANO: grupo nanoemulsão, GEMU: grupo emulsão.



**Figura 44** – Valores médios e desvio padrão de monócitos/ $\mu\text{L}$  em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma emulsão (GEMU, n=6) ou nanoemulsão (GNANO, n=6) de propofol.

## 4 DISCUSSÃO

As doses de indução necessárias foram semelhantes em ambos os grupos de nosso estudo, sendo de  $8,3\pm 1,0\text{mg/kg}$  e  $7,9\pm 0,4\text{mg/kg}$  para o GNANO e o GEMU, respectivamente. Esta dose de indução promoveu perda do tônus mandibular e permitiu que todos os animais fossem intubados sem qualquer dificuldade. Massone e Cortopassi (2009) citam que a dose de propofol para indução em cães não pré-medicados varia em torno de 6 a  $8\text{mg/kg}$ . Hofmeister et al. (2009), utilizando propofol, obteve perda do tônus mandibular com uma dose média de  $4,8\text{mg/kg}$  em cães, dose esta significativamente menor que a utilizada em nosso estudo. Já Ferro et al. (2005), utilizaram  $10\text{mg/kg}$  de propofol para indução, sendo esta dose entretanto pré-padronizada para todos os animais, não realizando uma aplicação baseada no efeito, como perda de tônus muscular e de reflexos laríngeos.

Em um estudo comparando uma emulsão comercial com uma microemulsão de propofol em cães, Morey et al. (2006) também obtiveram doses semelhantes de indução entre as formulações, sendo a dose de  $10,3\pm 1,2$  e  $9,7\pm 1,6\text{mg/kg}$  para a microemulsão e a emulsão lipídica, respectivamente. A dose de indução considerada neste estudo comparativo referia-se à dose necessária para que o cão perdesse o reflexo de retirada do membro pélvico após pinçamento dos dígitos. Esta grande discrepância entre as doses utilizadas em diferentes estudos mostra a grande variabilidade que existe na dose necessária para indução. Assim como observado pelos autores anteriormente citados, a indução em todos os animais de nosso estudo foi suave e livre de fenômenos excitatórios.

Grande variabilidade também é observada nas doses de propofol utilizadas para manutenção anestésica através de infusão contínua. De acordo com Massone e

Cortopassi (2009), a dose de manutenção varia de 0,3 a 0,8mg/kg/min, de acordo com o objetivo desejado do procedimento anestésico e das medicações utilizadas em associação. A taxa de infusão de 0,4mg/kg/min utilizada em nosso estudo foi ajustada e definida em estudos prévios, sendo esta a taxa necessária para manutenção de um plano anestésico adequado para a realização de ovariosalpingohisterectomia (OSH) em cães pré-medicados cetamina (5mg/kg), midazolam (0,5mg/kg) e tramadol (2mg/kg) ou morfina (0,5mg/kg) (OLESKOVICZ et al., 2009). Esta mesma taxa de infusão foi utilizada por Gasparini et al. (2009) em cadelas, sendo esta taxa suficiente para manutenção da anestesia para realização de OSH em cadelas pré-medicadas com atropina (0,05mg/kg) e xilazina (1mg/kg).

A frequência cardíaca (FC) se manteve estável com a utilização de ambas as formulações. Esta manutenção da FC ou até mesmo episódios de bradicardia são esperados quando da utilização do propofol, uma vez que este fármaco reduz a sensibilidade barorreflexa induzida pela inibição da atividade simpática, evitando que ocorra aumento da frequência cardíaca mesmo com um quadro instalado de hipotensão (KAJIMO et al., 1992; REVES, 2005; BRANSON, 2007). Em um estudo realizado em cães, onde se utilizou uma dose de 10mg/kg de propofol para indução anestésica e manutenção com 0,8mg/kg/min, o dobro da dose de manutenção utilizada no presente estudo, os valores de FC foram mantidos sem alteração (PAULA, 2006). Ferro et al. (2005) também não obtiveram alterações significativas da FC com infusões de 0,2, 0,4 e 0,8mg/kg/min. Alguns autores citam a ocorrência de redução deste parâmetro, afirmando que o propofol possui ação cronotrópica negativa por efeito vagotônico central ou estimulação simpatolítica (DUKE, 1995; ANTUNES, 1999).

Apesar da FC se apresentar estável no GNANO, o débito cardíaco e consequentemente seu índice (IC), apresentaram uma redução logo após o início da infusão, permanecendo assim até o término da mesma neste grupo. De acordo com Brüssel et al. (1989), alterações no DC podem ocorrer em função de diversos fatores, como alterações na pré-carga, pós-carga, frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica. Husedzinovic et al. (2003) observaram uma grande ação depressora do propofol sobre a função do miocárdio em humanos, o que levou a uma conseqüente redução do IC e do VS. Wouters et al. (1995), após indução com 7,5mg/kg de propofol

em cães, obtiveram uma pequena redução dos valores medios de DC, não sendo esta significativa.

Apesar de a redução do IC poder estar relacionada também a uma redução da contratilidade, acredita-se que sua redução esteve relacionada principalmente à redução do IS, visto que as curvas de ambos os parâmetros se comportaram de maneira muito semelhante (Figuras 07 e 09). Nishimori et al. (2005) observaram um aumento do DC em animais anestesiados com sevoflurano, aumento este acompanhado pelo aumento do VS, estando estes parâmetros correlacionados. Corroborando com estes achados, Nakaigawa et al. (1995) afirmam que a redução do IC que pode ocorrer com a anestesia com propofol, é dependente principalmente de alterações do IS. Uma vez que o IC foi calculado através do produto da FC pelo IS, e como a freqüência cardíaca não apresentou uma redução clinicamente nem estatisticamente significativa em ambos os grupos, acredita-se que situação semelhante ocorreu em nosso estudo.

Alterações no volume sistólico são decorrentes da interação de diversos fatores, como a contratilidade cardíaca, a pré-carga e a pós-carga (SANTOS, 2003). O índice do trabalho ventricular esquerdo (ITVE) é também chamado de trabalho sistólico ventricular esquerdo, e apesar de ser utilizado como um indicador da contratilidade cardíaca, sofre influência de fatores adicionais, como do IS e da pressão arterial. Com base em nossos resultados, não podemos afirmar se houve uma depressão direta do miocárdio, entretanto, podemos correlacionar a redução do ITVE com a PAM, visto que esta reduziu em ambos os grupos. O fato de somente o GNANO apresentar uma redução significativa do IS pode explicar o fato do ITVE ter reduzido de maneira mais intensa neste grupo, uma vez que o mesmo não ocorreu no GEMU. Hettrick et al. (1997) observaram redução do trabalho sistólico em cães sob infusão contínua de propofol a 0,33mg/kg/min, atribuindo esta redução no entanto, a uma redução da contratilidade do miocárdio. Já em um estudo realizado com humanos portadores de corações artificiais, concluiu-se que a depressão cardiovascular do propofol estava relacionada ao seu efeito vasodilatador, e não à depressão miocárdica (ROUBY et al., 1991).

Quanto à pós-carga do ventrículo esquerdo, podemos afirmar que esta reduziu concomitantemente aos outros parâmetros, uma vez que esta é representada pela resistência vascular sistêmica (DUQUE, 2006; ALMEIDA, 2008), a qual representa uma resistência à ejeção ventricular. Como a RVS reduziu em ambos os grupos, deduz-se que houve redução também da pós-carga, fato este já observado em estudos anteriores (WOUTERS, 1995). Lowe et al. (1996) demonstraram que o propofol reduziu a resistência arterial periférica, já esperada de acordo com as propriedades deste fármaco. Seus resultados afirmam que o propofol reduz a pós-carga do ventrículo esquerdo em cães, tanto pela redução da resistência periférica como observado no presente estudo, como pelo aumento da complacência arterial e venosa.

A pressão média da artéria pulmonar ocluída é utilizada como um indicativo de alterações na pré-carga. Uma vez que a artéria pulmonar se encontra ocluída pelo balonete situado na porção distal do cateter de Swan-Ganz, considera-se que a pressão exercida contra este pelo sangue contido nos vasos pulmonares seja um reflexo da pressão de enchimento do átrio esquerdo, e conseqüentemente, ela nos permite identificar alterações da pré-carga. Outro parâmetro que nos permite uma avaliação da pré-carga é a pressão venosa central (HASKINS, 2006), sendo ela um reflexo do retorno venoso e conseqüentemente do enchimento atrial direito. Em ambos os grupos de nosso estudo observou-se redução tanto da PAPo e da PVC, o que sugere que houve também redução da pré-carga durante a infusão, estando este fator certamente relacionado com a redução do IS. Ambos os parâmetros apresentaram uma maior redução no GEMU. Porém, a redução do IS foi maior no GNANO, o que sugere que a redução da pré-carga, apesar de estar relacionada também com a redução do volume de ejeção, pode não ter sido a principal responsável pela redução deste.

A redução da pré-carga também está relacionada com a queda da pressão arterial, devido à vasodilatação e maior complacência dos leitos vasculares, o que reduz o retorno venoso. Sabe-se que a redução de pressão arterial causada pelo propofol se deve a alguns fatores, que incluem redução do débito cardíaco, do volume sistólico e principalmente devido a um decréscimo da resistência vascular sistêmica (RVS) por inibição de mecanismos vasopressores medulares levando a uma

vasodilatação, bem como pelo fato de a atividade barorreceptora se apresentar reduzida (STOKES e HUTTON, 1991; MUIR e GADAWSKI, 2002).

Observamos em nosso estudo uma redução semelhante da pressão arterial em ambos os grupos após a indução anestésica, retornando a valores maiores e mais próximos do basal com o decorrer da infusão. Embora a hipotensão seja um dos principais efeitos adversos do propofol, esta não pode ser considerada severa em nosso estudo, uma vez se considera hipotensão severa quando os valores médios de pressão arterial média (PAM) se mantêm abaixo de 70 mmHg (BEIER, 2007), o que não ocorreu durante a maior parte do período de infusão, com exceção da PAM no M15 do GEMU, onde houve uma redução do valor médio deste parâmetro para 67 mmHg. Já de acordo com Miller (1986), médias de PAM acima de 65 mmHg são consideradas suficientes para manutenção da perfusão de todos os órgãos vitais e tecidos, o que incluiria todos os valores médios obtidos em nosso estudo.

Ferro et al. (2005) demonstraram uma redução dose-dependente da pressão arterial em cães que receberam propofol, sendo este efeito observado quando do uso deste fármaco somente para indução ou como agente indutor e de manutenção. Além disso, este é o seu efeito mais proeminente no sistema cardiovascular, sendo observado também em nosso estudo. Em um estudo realizado por Sams e colaboradores (2008), foram comparados os efeitos do propofol (8mg/kg) e do etomidato (4mg/kg) na indução da anestesia e sobre os parâmetros cardiopulmonares, onde o propofol apresentou uma redução significativa dos valores de PAS, PAM e PAD em relação aos valores basais. Porém, os valores de pressão arterial já não diferiam significativamente do basal aos 10 minutos após a indução. Nishimori et al. (2005) observaram também ação depressora da pressão arterial utilizando 10mg/kg de propofol para indução e  $0,55 \pm 0,15$  mg/kg/min para manutenção.

O mecanismo envolvido na vasodilatação causada pelo propofol é um pouco controverso, podendo este ser devido a diferentes fatores, entre eles a redução da atividade simpática citada anteriormente, um efeito direto na mobilização de cálcio intracelular na musculatura lisa (CHANG, 1993; XUAN, 1996), ou ainda por uma estimulação da liberação de óxido nítrico. Cabe ressaltar que conforme descrito por Doursout et al. (2002), a estimulação de óxido nítrico pode estar mais relacionada à

emulsão lipídica utilizada na formulação de propofol (Intralipid®) administrada em seu estudo, do que ao fármaco em si, podendo inferir que a utilização de formulações diferenciadas podem apresentar efeitos diferenciados. Em um estudo realizado em cabras, uma formulação de propofol com a presença de polissorbato 80 apresentou elevado tempo de apnéia e intensa e duradoura hipotensão quando comparada à emulsão de propofol comercial (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2000). Já em estudo realizado em cães por Morey et al. (2006), não foram observadas diferenças nos valores de pressão arterial entre uma microemulsão de propofol e uma emulsão disponível comercialmente após a indução da anestesia e por um período analisado de 20 minutos.

Para a avaliação hemodinâmica optou-se pela utilização dos índices dos parâmetros, pelo fato destes serem ajustados de acordo com a área de superfície corpórea do animal, sendo, portanto mais adequados. Apesar de um decréscimo do IRVS ter acompanhado o decréscimo da pressão arterial, observou-se que aos 60 minutos de infusão os valores do índice da resistência vascular sistêmica (IRVS) retornaram a valores próximos e inclusive maiores do que o basal. Este fato pode ter ocorrido devido ao decréscimo da concentração plasmática do propofol, inicialmente mais elevada em função da dose de ataque utilizada imediatamente antes do início da infusão. Comportamento semelhante foi observado por Duque (2006) ao utilizar taxas decrescentes de infusão contínua de propofol, atingindo valores maiores de RVS conforme essas taxas iam reduzindo, e conseqüentemente a concentração plasmática.

Pode-se observar através dos gráficos das pressões arteriais que as mesmas apresentaram uma maior redução inicialmente, tendendo a retornar a valores mais elevados ao longo da infusão, o que ocorreu devido a um aumento gradual concomitante da RVS em ambos os grupos.

Sabe-se que alterações de trabalho e volume sistólico alteram também a circulação pulmonar, a qual pode ser analisada através da mensuração da pressão média da artéria pulmonar (PAPm), do índice da resistência vascular pulmonar (IRVP), e ainda do índice do trabalho ventricular direito (ITVD), o qual nos permite analisar se houve redução da contratilidade do ventrículo direito.

Todos estes parâmetros correlacionados com a circulação pulmonar apresentaram redução significativa, com exceção do IRVP, que no grupo nanoemulsão apresentou valores próximos e levemente mais elevados que o basal até os 30 minutos de infusão, declinando levemente após e perdurando com valores menores ao basal até o término da infusão. Já no GEMU, este parâmetro reduziu em todos os momentos desde a indução, apesar de não ter ocorrido de forma significativa. Essa alteração mínima, inclusive com um leve aumento do IRVP no GNANO provavelmente se deve a uma vasoconstrição pulmonar inicial na tentativa de melhorar a relação ventilação-perfusão (V/Q) decorrente da redução do volume ejetado para os pulmões e da depressão respiratória instalada (STEPHENSON, 2009).

De acordo com Edanaga et al. (2007), o propofol eleva a resistência vascular periférica em ratos durante a ativação de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, o que poderia ocorrer por exemplo, em pacientes cuja resistência vascular estivesse agudamente aumentada devido a uma ativação simpática, como talvez em situações de estresse. Todavia, nossos resultados apresentaram valores médios somente um pouco mais elevados que o basal no GNANO e redução do IRVP no GEMU, em todos os momentos. Beier (2007) observou aumento do IRVP em cães com a utilização de propofol administrado através de infusão alvo-controlada, sugerindo uma resposta compensatória, o que não aconteceu nos animais de nosso estudo, talvez em função de concentrações plasmáticas mais elevadas devido à metodologia de infusão de taxa constante utilizada.

Outra possibilidade é que fisiologicamente, como citado acima, o organismo tende a promover vasoconstrição pulmonar para compensar uma depressão respiratória com manutenção do fluxo sanguíneo normal, o que geraria um desequilíbrio na relação V/Q. Como houve redução do IS e provavelmente também da contratilidade, essa redução concomitante tanto da perfusão como da ventilação, pode ter mantido uma relação ventilação-perfusão mais semelhante ao basal. Os valores mais elevados de IRVP no GNANO são explicados por uma manutenção de uma maior pressão média da artéria pulmonar neste grupo, visto que o trabalho sistólico do ventrículo direito esteve semelhante em ambos os grupos por todo o período de infusão.

A contratilidade e o trabalho sistólico do ventrículo direito estão intimamente ligados à manutenção de uma perfusão adequada da circulação pulmonar, e conforme já foi mencionado, apresentaram uma redução significativa e constante durante todo o período de infusão, como se pode observar ao analisar os valores referentes ao ITVD. Kellow et al. (1995) citam que o propofol promove uma redução sustentada da função miocárdica do ventrículo direito em humanos, corroborando com o encontrado em ambos os grupos de nosso estudo. Apesar de o ITVD ter se mostrado semelhante em ambos os grupos, ele diferiu em relação aos fatores causais primários. No GEMU, a redução do ITVD foi devida primariamente em função de uma maior redução da PAPm quando comparada ao GNANO, apresentando portanto menor resistência ao volume ejetado pelo ventrículo direito à vasculatura pulmonar, ao passo que no GNANO a redução foi devida a uma maior redução do IS.

Assim como a hipotensão, a depressão respiratória é um dos efeitos indesejáveis mais importantes observados quando o propofol é administrado. Diversos estudos confirmam esta afirmação (BATISTA, 2008; LOPES et al., 2008), sendo que grande parte dos autores envolvidos em estudos com propofol preferem a instituição da ventilação controlada (DUQUE, 2006; BEIER, 2007).

Assim como esperado, o mesmo foi constatado em ambos os grupos deste estudo, não atingindo, entretanto, valores condizentes com um comprometimento clínico relevante. Optou-se pela não utilização da ventilação controlada em função da necessidade de verificar se a nova formulação de propofol em nanoemulsão apresentaria efeitos depressores respiratórios semelhantes às demais formulações disponíveis atualmente, uma vez que esta formulação está em fase de validação para sua disponibilização comercial. Sabe-se que o propofol produz uma depressão tanto dos centros respiratórios como da resposta à tensão de dióxido de carbono arterial em diversas espécies, incluindo humanos (NOCITE et al., 1990), cães (FERRO et al., 2005; LOPES et al., 2007) e gatos (SANO et al., 2003), sendo esta dose e velocidade dependente, apresentando características como aumento da PaCO<sub>2</sub>, redução da frequência respiratória, do volume corrente e do volume minuto respiratório.

A frequência respiratória reduziu imediatamente após a aplicação do propofol em nosso estudo, da mesma forma como observado por Muhammad et al. (2009). Contudo,

mantivemos os animais em infusão contínua, o que manteve esta redução até o término da infusão no GNANO, e por 30 minutos de infusão no GEMU, momento a partir do qual os valores passaram a ser um pouco maiores do que os observados após a indução. Apesar dos valores médios de frequência respiratória terem se apresentado reduzidos quando comparados ao basal, esta redução não foi clinicamente significativa, apresentando valores considerados dentro do fisiológico para a espécie (FUTEMA, 2009). Ferro et al. (2005) também observaram em seu estudo uma redução da frequência respiratória em cães com três taxas de infusão (0,2; 0,4 e 0,8mg/kg/min), também sem atingir valores abaixo do fisiológico.

Analisando a alteração da  $\text{PaCO}_2$  podemos observar que a mesma se apresentou elevada em todos os momentos quando comparada ao valor médio basal. Todavia, os valores de  $\text{PaCO}_2$  se apresentavam abaixo do fisiológico no basal. É conhecido que o estresse e a ansiedade do animal podem resultar em alterações fisiológicas, sendo que os animais podem ter apresentado hiperventilação em função do estresse (MUIR III, 2009) causado pela manipulação e contenção necessárias durante o período de recuperação após a instrumentação. Um estresse prévio à análise basal com conseqüente hiperventilação é consistente com os baixos valores de  $\text{PaCO}_2$  (KRECK et al., 2001), uma vez que o dióxido de carbono é excretado mais rapidamente do que é produzido pelos tecidos.

A análise conjunta da  $\text{PaCO}_2$ , do bicarbonato e pH no basal, sugere que estava instalado um quadro de alcalose respiratória compensada no momento da análise basal, podendo os animais estarem neste quadro de estresse desde o momento da recuperação da anestesia inalatória. De acordo com Luna (2009), na alcalose respiratória compensada encontramos valores de pH dentro da faixa normal, redução da  $\text{PaCO}_2$  e quantidades reduzidas de bicarbonato, em função de uma maior eliminação deste para compensar a alcalose, corroborando com o encontrado em nosso estudo.

Contudo, após a indução os valores de pH reduziram rapidamente, corroborando com o encontrado por Lopes et al. (2007), alterando o quadro de alcalose respiratória previamente instalado e chegando a valores compatíveis com uma acidemia leve em ambos os grupos. Redução semelhante foi observada após indução com uma dose

próxima a 8mg/kg em um estudo realizado por Hofmeister et al. (2009). A acidose respiratória pode ser causada por hipoventilação (NELIGAN e DEUTSCHMAN, 2005) e pode ser responsável pela redução do pH, porém, em nosso estudo, apesar de os valores de PaCO<sub>2</sub> terem se elevado após a indução, estes não assumiram valores acima do fisiológico e compatíveis com uma acidose respiratória.

Alguns autores relatam a ocorrência de acidose metabólica devido ao excesso de ácido láctico em função do uso do propofol, porém, caso uma acidose metabólica estivesse instalada nestes animais, encontraríamos uma redução dos valores de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (LUNA, 2009; REGALIN, 2009), ao passo que obtivemos um aumento deste componente em nosso estudo.

Apesar de não termos observado a ocorrência de hipercapnia, a concentração de CO<sub>2</sub> aumentou repentinamente após o início da infusão em relação ao basal, onde tínhamos valores de dióxido de carbono abaixo do fisiológico. Esta elevação ocasiona um aumento discreto na concentração de bicarbonato e de H<sup>+</sup> em razão da dissociação do H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o que provavelmente levou à ocorrência de uma leve acidemia, com os valores de pH retornando a valores normais posteriormente. A elevação na concentração de bicarbonato pode ter ocorrido buscando compensar esta leve acidemia, porém, os tampões intracelulares (como a hemoglobina) são os principais responsáveis pelo tamponamento de aumentos súbitos na concentração de CO<sub>2</sub>, controlando cerca de 97% da concentração de H<sup>+</sup> em cães (JOHNSON e MORAIS, 2007). O tamponamento pela hemoglobina explicaria em parte também o aumento da concentração de bicarbonato, uma vez que neste processo íons bicarbonato são liberados dos eritrócitos em troca pelo cloro. Todavia, não podemos afirmar esta ocorrência em nosso estudo com os dados que temos a nossa disposição.

A PaO<sub>2</sub> em nosso estudo esteve abaixo dos valores esperados, uma vez que os valores deste parâmetro, que deveriam ser de 4 a 5 vezes a fração inspirada de oxigênio fornecida (McDONELL, 1996; ROBERTSON, 2004), atingiram no máximo valores próximos a 250mmHg. Entretanto, é importante ressaltar que não podemos afirmar a FiO<sub>2</sub> real de nosso estudo, uma vez que esta não foi mensurada. Em estudo realizado por Aguiar et al. (2001), estes observaram aumento dos valores de PaCO<sub>2</sub> e EtCO<sub>2</sub>, além de uma diminuição da PaO<sub>2</sub> com uma velocidade de infusão fixa de

0,4mg/kg/min de propofol, assim como utilizado em nosso estudo, porém com a associação de metotrimeprazina.

Já em relação à  $SaO_2$ , esta apresentou valores adequados durante todo o período de manutenção anestésica. No GEMU, apesar deste valor não ter tido uma grande relevância clínica, este parâmetro se encontrava um pouco abaixo do encontrado no GNANO logo após a indução, o que pode ter ocorrido em função da menor frequência respiratória neste momento no GEMU; entretanto, não podemos afirmar que este foi o único fator que influenciou para este achado.

Assim como ocorreu com a  $PaCO_2$ , os parâmetros de  $SaO_2$  e  $PaO_2$  estavam abaixo do esperado para um animal na sua avaliação basal, o que também pode ter sido devido ao padrão ventilatório inadequado, apesar de Bengtsson et al. (1994) afirmarem que a hiperventilação não altera significativamente a captação de oxigênio durante sua ocorrência. Apesar dos valores de  $SaO_2$  se encontrarem levemente reduzidos na avaliação basal, estes não foram de grande importância clínica, uma vez que obtivemos como valores médios mínimos 96,6 e 97% para o GNANO e GEMU, respectivamente, e considera-se hipoxemia moderada valores de saturação de oxihemoglobina arterial entre 85 e 90% (OLESKOVICZ, 2009). Alguns estudos consideram ainda valores em torno de 93% como hipoxemia leve (ZANCHET e VIEGAS, 2007), reforçando que nossos valores se encontravam dentro de um intervalo adequado.

Para explicar os valores abaixo do esperado para a  $PaO_2$  durante o trans-anestésico, seria necessária uma análise dos fatores mensurados neste estudo em conjunto com a mensuração da  $FiO_2$  como citado anteriormente, e parâmetros como volume minuto, volume corrente, análise de “shunts” pulmonares, entre outros. Isto nos permitiria identificar e confirmar alterações que não foram possíveis de detecção com os dados aqui obtidos, como reduções da amplitude respiratória e alterações da relação ventilação/perfusão (V/Q).

Apesar de os animais deste estudo serem mantidos sob colchão térmico ativo em um ambiente com temperatura controlada, este parâmetro chegou a ter uma redução em relação aos valores basais, se mantendo, entretanto, dentro de valores fisiológicos para a espécie. Agentes anestésicos intravenosos, como o propofol, podem

acarretar queda de temperatura (MUHAMMAD et al., 2009) em função de diversos fatores, como a ação depressora do metabolismo e do centro termorregulador, bem como pela própria vasodilatação periférica; e ainda em decorrência de fatores ligados ao procedimento anestésico, como por exemplo, a perda da função de aquecimento do ar inspirado nas narinas devido à intubação (TONELLI e TOLDO, 1994).

Avaliou-se também em nosso estudo o nível de consciência dos animais através do índice biespectral (BIS). Os valores referentes a este parâmetro foram semelhantes para ambas as formulações e se mantiveram dentro de um intervalo variando desde valores mais próximos a 70, até valores próximos a 80. Estes índices nos indicam que tivemos um estado variando entre uma sedação profunda e uma sedação leve. Intervalos exatos de BIS não estão bem definidos, entretanto, valores em torno de 70 são atingidos quando os animais estão em um estado de sedação profunda (GUERRERO e NUNES, 2003). Nishimori et al. (2007) obtiveram valores de BIS em torno de 70 com uma infusão contínua de propofol na taxa de 0,4mg/kg/min, e consideraram que os animais permaneceram em um estado de hipnose ou sedação leve, visto que alguns deles permaneceram com reflexo palpebral, o que também ocorreu em nosso estudo.

Johansen e Sebel (2000) relatam que uma atividade eletromiográfica (EMG) significativa pode ser observada em pacientes sedados e sob respiração espontânea, o que poderia interferir com a aquisição do sinal de eletroencefalografia (EEG), o que afetaria o cálculo do BIS. Este dado corrobora com o encontrado por Bruhn e colaboradores (2000), que observaram a ocorrência de um falso aumento dos valores de BIS em função de uma atividade eletromiográfica (EMG) elevada em dois pacientes humanos. Da mesma forma, Beier (2007) observou uma forte correlação entre a EMG e o BIS durante a infusão de propofol em cães, obtendo assim valores mais elevados de BIS em animais com esta variável mais elevada. O mesmo pode ter ocorrido em nosso estudo, pois na maior parte de nossa avaliação os valores de EMG se mantiveram em torno de 40, o que pode ter proporcionado valores mais elevados e menos confiáveis do BIS. Esta afirmação pode ser reforçada ao se observar que um dos animais de nosso estudo apresentou valores de BIS de 98 mesmo estando com o globo rotacionado e sem reflexo palpebral, entretanto, nos momentos em que esta ocorrência foi observada,

os valores de EMG se encontravam acima de 50. Estudos como o realizado por Lopes et al. (2008), apresentaram valores também elevados de EMG (acima de 40) na anestesia por infusão contínua de propofol, apresentando valores de BIS semelhantes ou em alguns momentos até mesmo superiores aos obtidos em nosso estudo com a mesma velocidade de infusão.

Em humanos, o propofol possui um perfil de recuperação favorável, com uma baixa incidência de agitação quando comparado ao sevoflurano (KAMALABDEL-HALIM et al., 2002). Em um trabalho realizado por Tsai et al. (2007), 89,7% dos cães (n=58) anestesiados com infusão contínua de propofol apresentaram uma recuperação considerada por eles como excelente, sem qualquer sinal de excitação ou vocalização, sendo a recuperação, contudo, mais prolongada do que a observada em animais anestesiados com isoflurano. Em nosso estudo, os tempos para extubação, decúbito esternal, deambulação e recuperação total não apresentaram diferença entre as formulações. O tempo de recuperação realmente foi muito semelhante em ambos os grupos, entretanto o tempo de extubação provavelmente não apresentou diferença devido ao grande desvio padrão presente no que se refere a este parâmetro. O tempo de extubação obtido no GNANO foi semelhante ao tempo observado por Beier (2007) após a administração de propofol por infusão alvo-controlada, entretanto, esta manteve a anestesia por um período de 120 minutos.

Quatro animais de nosso estudo apresentaram efeitos adversos, ou seja, 33,3% dos animais de cada grupo estudado. Destes, somente um deles ocorreu durante a manutenção, com o restante sendo observado após o término da infusão. Os efeitos adversos observados foram de caráter neurológico, se caracterizando principalmente por opistótono. Os sinais neurológicos indesejáveis observados com a utilização de propofol são transitórios e normalmente incluem movimento de pedalagem, tremores musculares, movimentos tônico-clônicos e opistótono (RIES; SCOATES; PUIL, 1994; TSAI; WANG; YEH, 2007). Ferreira et al. (2008) observaram três casos de mioclonias e opistótono em cães durante procedimentos anestésicos de rotina com o mesmo lote de propofol e dentro do prazo de validade, sugerindo que estes efeitos podem estar relacionados ao lote do produto, uma vez que após a troca do lote os mesmos não foram observados novamente. A partir dos achados de Ries e colaboradores (1994), os

mesmos sugerem que o mecanismo desta ocorrência seja primariamente espinhal, uma vez que os pacientes permanecem conscientes. De acordo com Bevan (1993), o propofol parece ter um efeito antagonista nos receptores de glicina ao nível da medula espinhal, assim como a estriquina, o que poderia explicar a ocorrência de opistótono e mioclonia.

Em relação à função e lesão hepática, foram analisados diversos parâmetros bioquímicos no período basal e pós-anestésico, entre os quais a albumina, a fosfatase alcalina (FA), a alanina aminotransferase (ALT), a gama glutamil-transferase (GGT) e a glicose apresentaram-se com valores médios dentro dos valores de referência encontrados em outras literaturas e considerados fisiológicos para a espécie canina (KANEKO, 2008), não apresentando alterações significativas até as 72 horas após o término da infusão, quando comparado aos valores basais.

A GGT é um dos indicativos utilizados para verificar a ocorrência de lesão hepática, entretanto, de acordo com Quaresma e colaboradores (2003), em ratos esta enzima está presente em diversos tecidos e pode se apresentar elevada não somente em função de doenças hepatobiliares, mas também após doenças neuromusculares, doença pancreática, pulmonar, entre outras. Já de acordo com Kaneko (2008), a análise da GGT tem uma especificidade maior para a detecção de alterações hepáticas em cães, principalmente colestases, quando comparado à FA, uma vez que a GGT plasmática é praticamente derivada somente do fígado. Porém, em nosso estudo tivemos uma redução da GGT no GNANO e uma manutenção da ALT e FA, sugerindo que não houve nenhuma lesão hepática de importância clínica. Não encontramos nenhum dado referente à redução de valores de GGT em função de alterações hepáticas, portanto sugere-se uma análise de uma amostra maior com a utilização da nanoemulsão de propofol para verificar se esta redução é comum no período pós-anestésico após a utilização deste fármaco.

Já os valores de glicose apresentaram um valor significativamente mais baixo em M4320 em relação ao basal no GEMU. Cabe ressaltar que esta alteração somente em GEMU se deve ao fato do valor médio deste parâmetro se apresentar mais elevado no basal deste grupo quando comparado ao GNANO, uma vez que o valor de glicose tanto em GNANO quando em GEMU eram muito semelhantes às 72 horas após o

experimento. Glicemia baixa pode estar relacionada à insuficiência hepática, entretanto, para ocorrer insuficiência hepática, deve ocorrer perda em torno 70 a 80% da massa hepática funcional (LASSEN, 2006), o que alteraria também de maneira significativa os valores de outras enzimas hepáticas, porém, cabe ressaltar que não tivemos nenhum valor de glicose fora dos valores considerados fisiológicos em cães. Com base em nossos valores de glicose, aparentemente esta redução está muito mais associada à ingestão de alimentos do que relacionada a fatores hepáticos, visto que nossos valores não são compatíveis com valores que possam ser considerados como hipoglicemia.

O único constituinte sanguíneo avaliado em busca de alterações hepáticas que apresentou valores fora dos de referência foi o colesterol, apesar de não ter apresentado alterações significativas em relação ao basal e nem entre grupos, em cada momento. Contudo, seus valores se encontraram abaixo dos valores de referência para a espécie de acordo com Kaneko et al. (2008), enquanto os mesmos se encontram dentro do intervalo definido por Amaral et al. (1996) e inclusive por Kaneko et al. (1997). Um dos fatores que mais influencia nos níveis séricos de colesterol é a dieta de cada animal (MEYER et al., 1995; AMARAL et al., 1996), além do manejo dos mesmos (AMARAL et al., 1996), não podendo se utilizar este parâmetro isoladamente para determinar a ocorrência de uma alteração hepática.

Nossos resultados sugerem que nenhuma das formulações de propofol causou lesões ou alteração da função hepática, sendo o propofol inclusive muitas vezes o agente de escolha em pacientes com hepatopatias (HOFMEISTER et al., 2009). Devemos ressaltar que os valores abaixo dos de referência para o colesterol devem ser posteriormente analisados, talvez com uma dieta diferenciada e mais controlada em relação aos horários de coleta de sangue.

Durante a anestesia, praticamente todos os anestésicos gerais tendem a reduzir a taxa de filtração glomerular e alterar o fluxo sanguíneo renal, incluindo o propofol (BOOKE et al., 1996); esta alteração pode ocorrer de forma direta ou decorrente de alterações cardiovascular e/ou neuroendócrinas (GREENE, 1996). Com relação à função renal, podemos observar em nosso estudo que a creatinina em nenhum dos momentos apresentou valores fora dos considerados fisiológicos para a espécie, sendo esta um indicador específico da taxa de filtração glomerular.

Já a uréia apresentou um aumento em M2880, com valores acima do considerado fisiológico em cães de acordo com Kaneko et al. (1997). Nos casos de insuficiência renal, as concentrações de uréia e creatinina tendem a se elevar concomitantemente. Nos casos de desidratação por exemplo, ou em casos de dietas ricas em proteína, temos casos de azotemia pré-renal, onde a uréia se eleva, sem entretanto, haver um aumento da creatinina (MICHELL, 1988; GONZÁLEZ et al., 2001), como observado em nosso estudo.

Nascimento et al. (1994) utilizando uma dose de infusão de 0,2mg/kg/min de propofol em cães, não observou nenhuma alteração da função renal, inclusive indicando a possibilidade da utilização do propofol para anestesia em cães cujo estudo da função renal fosse realizado. Não temos nenhum dado conclusivo que nos permita afirmar que em nosso estudo ocorreu alguma alteração da função renal decorrente da anestesia com propofol. Uma análise mais detalhada e talvez mais prolongada das funções hepática e renal em cães e com maior controle na alimentação destes é necessária para determinar até que ponto as alterações aqui observadas podem estar ligadas ao fármaco em questão, principalmente no que se refere à nova formulação em nanoemulsão.

Com relação à análise hematológica, o único parâmetro fora dos valores de referência foram os eosinófilos, sendo que este apresentou somente em M2880 para o GNANO. Os demais parâmetros analisados não apresentaram nenhuma alteração entre tempos ou entre grupos, mantendo-se sempre dentro de valores considerados fisiológicos para a espécie.

Todos os animais de nosso estudo chegaram a nossa instituição com eosinofilia e assim permaneceram até o final do período experimental. A eosinofilia é considerada uma resposta inespecífica, normalmente decorrente de parasitismo ou hipersensibilidade. A inflamação de superfícies epiteliais ricas em mastócitos, como a pele, especialmente em casos onde houver um componente de hipersensibilidade como dermatite alérgica a picada de pulgas, é um exemplo comum deste achado (WEISER, 2006).

Sendo que os animais de nosso estudo são provenientes de um Centro de Controle de Zoonoses (CCZ), onde convivem no mesmo ambiente com diversos

animais sem controle de endo e ectoparasitas, a eosinofilia pode ser decorrente de dermatites decorrentes de pulgas por exemplo. Além disso, a eosinofilia pode ter se elevado ainda mais devido à troca de alimentação que ocorreu quando estes animais vieram do CCZ para a Universidade, o que ocorreu também durante o nosso período experimental. Esta troca de alimentação pode ter levado a alguma gastroenterite, e sendo o trato gastrointestinal também uma superfície epitelial rica em mastócitos, o mesmo pode ter contribuído para o aumento desta eosinofilia (LATIMER e PRASSE, 2005; WEISER, 2006), mesmo no aumento que ocorreu no GNANO. A ocorrência de diarreia em alguns animais durante o período em que estavam alojados na universidade reforça ainda mais esta suposição. Não temos como afirmar que este aumento no GNANO tenha decorrido desta troca de alimentação, uma vez que não tomamos nota de quando estes animais apresentaram diarreia.

Corrêa et al. (2008) avaliaram amostras sanguíneas de 84 fêmeas caninas errantes, sendo que destas 41,79% das amostras apresentaram valores acima dos valores de referência para eosinófilos, porém 70% das amostras de fezes analisadas foram positivas para algum tipo de endoparasita, o que lhes permitiu associar a eosinofilia com este achado. Em nosso estudo acreditamos não ter ocorrido o mesmo, já que todos os animais foram corretamente vermifugados com um vermífugo de amplo espectro.

Grande parte dos parâmetros aqui analisados foram semelhantes para ambas as formulações, apresentando características já conhecidas do propofol, como depressão respiratória e cardiovascular. Alguns parâmetros apresentaram diferenças entre as formulações, e a partir da análise destas diferenças sugere-se que novos estudos sejam realizados, buscando utilizar alguma metodologia que permita a análise isolada da emulsão, sem a presença do fármaco, para verificar até que ponto as alterações observadas neste estudo podem ser decorrentes da formulação e não do fármaco em si. Além disso, estudos de farmacocinética serão extremamente úteis para verificar se os efeitos que diferiram entre os grupos não podem estar relacionados a uma disposição plasmática diferente de ambas as formulações.

Cabe ressaltar que este estudo é o primeiro realizado com esta formulação de propofol em nanoemulsão isoladamente, não sendo possível deduzir quais efeitos estão realmente relacionados à nova formulação em si.

## 5 CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos e com base na metodologia utilizada pode-se concluir que:

1. As doses de indução foram semelhantes em ambos os grupos, proporcionando uma indução rápida e suave, sem a ocorrência de efeitos indesejados;
2. Ambas as formulações de propofol empregadas produzem depressão cardiovascular;
3. Tanto a nanoemulsão como a emulsão produziram uma leve acidemia, decorrente de um aumento súbito da concentração de dióxido de carbono após a indução.
4. A recuperação dos animais foi semelhante em ambos os grupos, apresentando tempos de extubação, decúbito esternal, deambulação e recuperação total semelhantes.
5. Ambas as formulações apresentaram reações adversas, sendo estas de cunho neurológico e caracterizadas por opistótono.
6. Não houve alterações clínicas importantes das funções renal e hepática bem como dos parâmetros hematológicos em nenhuma das formulações avaliadas.
7. A nova formulação em nanoemulsão apresentou características clínicas, hemodinâmicas, respiratórias, hemogasométricas e bioquímicas semelhantes à emulsão lipídica comercialmente disponível, sendo ambas seguras e adequadas para a indução e manutenção anestésica em cães hípidos.

## 6 REFERÊNCIAS

AGUIAR, A. J. A. Anestesia intravenosa total. In: CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo:Roca, 2009, Cap. 18, p. 275-297.

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

ALMEIDA, R. M. de. **Administração intravenosa de emulsão lipídica de isoflurano em cães**. 2008. 102 p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade do Estado de São Paulo, Jaboticabal, 2008.

AMARAL, A. S. dos; GASPAR, L. F. J.; HENNEMANN, C. R. de A. Valores de referência de constituintes bioquímicos séricos para cães da região de Santa Maria, RS. **Revista da FZVA**, v. 2/3, n. 1, p. 86-97, 1995/1996.

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

BATISTA, C. M. et al. Evaluation of intraocular and partial CO<sub>2</sub> pressure in dogs anesthetized with propofol. **Veterinary Ophthalmology**, v. 3, p. 17-19, 2000.

BATISTA, P. A. C. dos S. Efeitos da ventilação espontânea e ventilação mandatória intermitente sincronizada em cães anestesiados com infusão contínua de propofol. 2008. 149 p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade do Estado de São Paulo, Jaboticabal, 2008.

BEIER, S. L. **Infusão alvo-controlada com propofol e remifentanil: estudo experimental em cães**. 2007. 143 p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade do Estado de São Paulo, Botucatu, 2007.

BENGTSSON, J. et al. Effects of hyperventilation on the inspiratory to end-tidal oxygen difference. **British Journal of Anaesthesia**, v. 73, n. 2, p. 140-144, 1994.

BETHS, T. et al. Evaluation and optimization of a target-controlled infusion system for administering propofol to dogs as part of a total intravenous anaesthesia technique during dental surgery. **Veterinary Record**, v. 148, p. 198-203, 2001.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. et al. Cardiopulmonary side-effects and pharmacokinetics of an emulsion of propofol (Disoprivan) in comparison to propofol solved in polysorbate 80 in goats. **Journal of Veterinary Medical Association**, v. 47, p. 341-350, 2000.

BEVAN, J. C. Propofol-related convulsions. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 40, n. 9, p. 805-809, 1993.

BOOKE, M. et al. The effects of propofol on hemodynamics and renal blood flow in healthy and septic sheep, and combined with fentanil in septic sheep. **Anesthesia and Analgesia**, v. 82, p. 738-743, 1996.

BRANSON, K. R. Injectable and alternative anesthetics techniques. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4 ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, Cap. 11, p. 273-300.

BRÁS, S. et al. A step towards effect-site target-controlled infusion with propofol in dogs: a ke0 for propofol. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 182-188, 2009.

BRUHN, J; BOUILLON, T. W.; SHAFER, S. L. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. **Anesthesiology**, v. 92, n. 5, p. 1485-1487, 2000.

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

CALVO, R. et al. Influence of formulation on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthetized patients. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 48, p. 1038-1048, 2004.

CHANG, K. S.; DAVIS, R. F. Propofol produces endothelium-dependent vasodilation and may act as a  $\text{Ca}^{2+}$  channel blocker. **Anesthesia and Analgesia**, v. 76, p. 24-32, 1993.

CLEALE, R. M. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of propofol administered to cats in a novel, aqueous, nano-droplet formulation or as an oil-in-water macroemulsion. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, p. 436-445, 2009.

COETZEE, J. F. Principles of intravenous drug infusion. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, v. 6, n. 4, p. 141-144, 2005.

COOK, D. J.; HOUSMANS, P. R. Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. **Anesthesiology**, v. 80, n. 4, p. 859-871, 1994.

CORRÊA, A. et al. Avaliação da série vermelha sanguínea, eosinófilos e endoparasitas de cães errantes da região urbana de Pelotas – RS. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPEL, 17., 2008. Pelotas. **Anais eletrônicos...** Pelotas: UFPEL, 2008. Disponível em:  
<[http://www.ufpel.edu.br/cic/2008/cd/pages/pdf/CS/CS\\_01763.pdf](http://www.ufpel.edu.br/cic/2008/cd/pages/pdf/CS/CS_01763.pdf)>. Acesso em: 08 fev. 2010.

CORTÍNEZ, L. I. et al. Performance of the cerebral state index during increasing levels of propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index. **Anesthesia and Analgesia**, v. 104, n. 3, p. 605-610, 2007.

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

CUNHA-JÚNIOR, A. da S. et al. Microemulsões como veículo de drogas para administração ocular tópica. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 66, n. 3, p. 385-391, 2003.

DERYCK, Y. L. J. M. et al. Systemic vascular effects of isoflurane versus propofol anesthesia in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, p. 958-964, 1996.

DOURSOUT, M. F. et al. Role of propofol and its solvent, Intralipid, in nitric oxide-induced peripheral vasodilatation in dogs. **British Journal of Anaesthesia**, v. 89, n. 3, p. 492-498, 2002.

DUBEY, P. K.; KUMAR, A. Pain on injection of lipid-free propofol and propofol emulsion containing medium-chain triglyceride: a comparative study. **Anesthesia and Analgesia**, v. 101, p. 1060-1062, 2005.

DUKE, T. A new intravenous anesthetic agent: propofol. **Canadian Veterinary Journal**, v. 36, p. 181-183, 1995.

DUQUE, C. T. N. **Índice biespectral, variáveis intracranianas e cardiovasculares em cães anestesiados com diferentes doses de infusão de propofol, associadas ou não ao óxido nítrico**. 2006. 106 p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade do Estado de São Paulo, Jaboticabal, 2006.

EDANAGA, M. et al. Propofol increases pulmonary vascular resistance during  $\alpha$ -adrenoceptor activation in normal and monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 104, n. 1, p. 112-118, 2007.

FECHNER, J. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 and propofol emulsion. **Anesthesiology**, v. 101, n. 3, p. 626-639, 2004.

FERREIRA, J. Z. et al. Reações adversas ao uso do propofol em cães: Relato de casos. **Veterinária e Zootecnia**, v. 15, n. 2, supl. 2, p. 44, 2008.

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

FORMARIZ, T. P. et al. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.

FUJII, Y.; UEMURA, A.; TOYOOKA, H. The recovery profile of reduced diaphragmatic contractility induced by propofol in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 99, p. 113-116, 2004.

FUJII, Y.; ITAKURA, M. Comparison of lidocaine, metoclopramide, and flurbiprofen axetil for reducing pain on injection of propofol in Japanese adult surgical patients: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 280-286, 2008.

FUTEMA, F. Avaliação pré-anestésica. In: CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo:Roca, 2009, Cap. 5, p. 73-82.

GASPARINI, S. S. et al. Anestesia intravenosa total utilizando propofol ou propofol/cetamina em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Ciência Rural**, v. 39, n. 5, p. 1438-1444, 2009.

GLEN, J. G. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868. **British Journal of Anaesthesia**, v. 52, p. 731-742, 1980.

GONZÁLEZ, F. H. D. et al. Perfil bioquímico sanguíneo de cães e gatos na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. **Arquivos da Faculdade de Veterinária UFRGS**, v. 29, n. 1, p. 1-6, 2001.

GREENE, S. A. Renal Disease. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 3 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, Cap. 23d, p. 785-790.

GUERRERO, P. N. H.; NUNES, N. Monitoramento do índice biespectral em cães. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 24, n. 1, p. 163-170, 2003.

HALL, L. W.; CHAMBERS, J. P. A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 28, n. 7, p. 623-637, 2008.

HASKINS, S. C. Comparative cardiovascular and pulmonary effects of sedatives and anesthetic agents and anesthetic drug selection for the trauma patient. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 16, n. 4, p. 300-328, 2006.

HASKINS, S. et al. Reference cardiopulmonary values in normal dogs. **Comparative Medicine**, v. 55, n. 2, p. 156-161, 2005.

HATSCHBACH, E. **Estudo comparativo entre anestesia venosa total alvo-controlada e por infusão contínua em cães pré-tratados com levomepromazina e tratados com propofol e remifentanila**. 2007. 119 p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade do Estado de São Paulo, Botucatu, 2007.

HATSCHBACH, E. et al. Comparative study between target-controlled-infusion and continuous-infusion anesthesia in dogs treated with methotrimeprazine and treated with propofol and remifentanal. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 23, n. 1, p. 65-72, 2008.

HETTRICK, D. A. et al. Alterations in canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency produced by propofol. **Anesthesiology**, v. 86, n. 5, p. 1088-1093, 1997.

HOAR, T. P.; SCHULMAN, J. H. Transparent water-in-oil dispersions: the oleopathic hydromicelle. **Nature**, v. 152, p. 102-105, 1943.

HOFMEISTER, E. H. et al. Effect of graded doses of propofol for anesthesia induction on cardiovascular parameters and intraocular pressures in normal dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 442-448, 2009. doi:10.1111/j.1467-2995.2009.00482.x

HONARMAND, A.; SAFAVI, M. Prevention of propofol-induced injection pain by sufentanil: a placebo-controlled comparison with remifentanal. **Clinical Drug Investigation**, v. 28, n. 1, p. 27-35, 2008.

HUSEDZINOVIC et al. Hemodynamic differences in sevoflurane versus propofol anesthesia. **Collegium Antropologicum**, v. 27, p. 205-212, 2003.

ILKIW, J. E.; PASCOE, P. J. Cardiovascular effects of propofol alone and in combination with ketamine for total intravenous anesthesia in healthy cats. In: AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY ANESTHESIOLOGISTS ANNUAL MEETING, 27, 2002, Orlando, Florida. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 99-119, 2003.

JAKUBASZKO, J.; SOKOLOWSKI, J. B. Respiratory depression in two different propofol protocols of procedural sedation in elderly. **Annals of Emergency Medicine**, v. 51, n. 4, p. 548, 2008.

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

JOHNSON, R. A.; MORAIS, H. A. de. Distúrbios ácido-básicos respiratórios. In: DIBARTOLA, S. P. **Anormalidades de Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio Ácido-Básico**. 3 ed. São Paulo:Roca, 2007, Cap. 11, p. 270-282.

KAJIMO, Y. et al. Arterial baroreflex attenuation during and after continuous propofol infusion. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 39, n. 9, p. 987-991, 1992.

KAMALABDEL-HALIM, J. M.; AZER, M. S.; EL-AWADY, G. A. Comparison of induction and recovery characteristics of sevoflurane, halothane and propofol in pediatric outpatients. **Journal of the Egyptian National Cancer Institute**, v. 14, n. 4, p. 319-323, 2002.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997, 932 p.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6 ed. London: Academic Press, 2008, 928 p.

KAY, B.; ROLLY, G. A new intravenous induction agent. **Acta Anaesthesiologica Belgica**, v. 28, p. 303-317, 1977.

KAYA, S. et al. Lidocaine for prevention of propofol injection-induced pain: a prospective, randomized, double-blind, controlled study of the effect of duration of venous occlusion with a tourniquet in adults. **Current Therapeutic Research**, v. 69, n. 1, p. 29-35, 2008.

KEARSE, L. A. et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology**, v. 81, n. 6, p.1365-1370, 1994.

KELLOW, N. H. et al. Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 75, p. 578-582, 1995.

KIM, K. M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol microemulsion and lipid emulsion after an intravenous bolus and variable rate infusion. **Anesthesiology**, v. 106, p. 924-934, 2007.

KOO, S. W. et al. Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection. **Anesthesia and Analgesia**, v. 103, n. 6, p. 1444-1447, 2006.

KRECK, T. C. et al. Isocapnic hyperventilation increases carbon monoxide elimination and oxygen delivery. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 193, p. 458-462, 2001.

LARSEN, J. R. et al. Propofol reduces tissue-Doppler markers of left ventricle function: a transthoracic echocardiographic study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 2, p. 183-188, 2007. doi:10.1093/bja/ael345

LASSEN, E. D. Avaliação laboratorial do fígado. In: THRALL, M. A. et al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 1 ed. São Paulo:Roca, 2006, Cap. 23, p. 335-354.

LATIMER, K. S.; PRASSE, K. W. Leucocitos. In: LATIMER, K. S.; MAHAFFEY, E. A.; PRASSE, K. W. **Patologia Clínica Veterinária**. 4 ed. Barcelona:Multimédica, 2005, Cap. 2, p. 55-98.

LILJEROTH, E.; AKESON, J. Less local pain on intravenous infusion of a new propofol emulsion. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 49, p. 248-251, 2005.

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

LOPES, P. C. F. et al. Bispectral index in dogs at three intravenous infusion rates of propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 228-231, 2008. doi:10.1111/j.1467-2995.2007.00377.x

LOPES, P. C. F. et al. Índice biespectral em cães submetidos à infusão contínua de propofol e mantidos em ventilação controlada ou ventilação espontânea. **XXXV Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária**, Gramado, 2008. Anais do XXXV Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, online. Disponível em: <<http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R0328-1.pdf>>. Acessado em: Jul. 2009.

LOWE, D. et al. Propofol alters left ventricular afterload as evaluated by aortic input impedance in dogs. **Anesthesiology**, v. 84, n. 2, p. 368-376, 1996.

LUNA, S. P. L. Equilíbrio ácido-básico. In: CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo:Roca, 2009, Cap. 10, p. 147-156.

MASSONE, F. Apêndices. In: \_\_\_\_\_ **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas, texto e atlas**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 29, p. 545-560.

MASSONE, F.; CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia intravenosa. In: CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo:Roca, 2009, Cap. 14, p. 228-236.

McDONELL, W. Respiratory System. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 3 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, Cap. 6, p. 115-147.

MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de Laboratório Veterinária**. 1 ed. São Paulo: Roca, 1995, 308 p.

MICHELL, A. R. Renal function, renal damage and renal failure. In: \_\_\_\_\_. **Renal Diseases in Dogs and Cats: Comparative and Clinical Aspects**. 1 ed. Chichester: Richard Clay Ltd, 1988, Cap. 1, 171 p.

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

MOREY, T. E. et al., Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. **Anesthesia & Analgesia**, v. 103, p. 882-887, 2006.

MUHAMMAD, N. et al. Comparative anaesthetic efficacy of propofol, thiopental sodium and combination of propofol with ketamine hydrochloride in dogs. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 29, n. 1, p. 11-15, 2009.

MUIR III, W. W. Dor e estresse. In: GAYNOR, J. S.; MUIR III, W. W. **Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária**. 2 ed. São Paulo: MedVet, 2009. Cap. 3. P. 42-56.

MUIR III, W. W.; GADAWSKI, J. E. Cardiovascular effects of a high dose of romifidine in propofol-anesthetized cats **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 9, p. 1241-1246, 2002.

MUSK, G. C. et al. Target-controlled infusion of propofol in dogs: evaluation of four targets for induction of anaesthesia. **Veterinary Record**, v. 157, p. 766-770, 2005.

NAKAIGAWA, Y. et al. Effect of graded infusion rates of propofol on cardiovascular haemodynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. **British Journal of Anaesthesia**, v. 75, n. 5, p. 616-621, 1995.

NASCIMENTO, C. et al. Efeitos da infusão contínua de propofol sobre a função renal do cão. Estudo comparativo com o pentobarbital sódico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 44, n. 3, p. 163-170, 1994.

NELIGAN, P. J.; DEUTSCHMAN, C. S. Perioperative acid-base balance. In: MILLER, R. D. **Miller's anesthesia**. 6 ed. Oxford: Churchill Livingstone, 2005. Cap. 41.

NISHIMORI, C. T. D. et al. Índice bispectral em cães anestesiados com infusões crescentes e decrescentes de propofol, associado ou não ao óxido nítrico. **ARS Veterinária**, v. 23, n. 1, p. 8-18, 2007.

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

NOCITE, J. R. et al. Características clínicas da indução anestésica e da intubação traqueal com propofol. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 40, n. 6, p. 385-390, 1990.

NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2009, Cap. 6, p. 83-101.

OLESKOVICZ, N. **Efeitos hemodinâmico e metabólico da anestesia dissociativa na reposição volêmica com colóide e solução hipertônica**: avaliação tardia por biotelemetria. 2005. 112 p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade do Estado de São Paulo, Jaboticabal, 2005.

OLESKOVICZ, N. Complicações da anestesia. In: CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo:Roca, 2009, Cap. 37, p. 555-577.

OLESKOVICZ, N. et al. Efeitos clínicos da administração de duas formulação de medicação pré-anestésica em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob infusão contínua de propofol em microemulsão. In: **XIX Seminário de Iniciação Científica da UDESC**, 2009, Lages. Anais do XIX Seminário de Iniciação Científica da UDESC, 2009, p. 116.

PAULA, D. P. de. **Infusão contínua de propofol ou de etomidato em cães normocapneicos**: efeitos intracranianos e hemodinâmicos. 2006. 94 p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade do Estado de São Paulo, Jaboticabal, 2006.

PIMENTEL, L. F. et al. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 503-514, 2007.

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

QUARESMA, A. B. et al. Estudo bioquímico do sangue de ratos após ligadura do ducto hepático direito. **Revista On-Line da Associação Catarinense de Medicina**, v. 32, n. 2, p. 21-32, 2003.

REGALIN, D. **Efeitos cardiovascular e metabólico da reposição volêmica com solução salina hipertônica 7,5% associado ou não ao hidroxietilamido 130/0,4 em gatas com hipovolemia induzida**. 2009. 98 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages, 2009.

REVES, J. G. Intravenous nonopioid anesthetics. In: MILLER, R. D. **Miller's anesthesia**. 6 ed. Cap. 10. 2005.

RIES, C. R.; SCOATES, P. R.; PUIL, E. Opisthotonos following propofol: a nonepileptic perspective and treatment strategy. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 41, n 5, p. 414-419, 1994.

ROBERTSON, S. A. Oxigenação e ventilação. In: GREENE, S. A. **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. Porto Alegre: Artmed, 2004, Cap. 2, p. 31-36.

ROUBY, J. J. et al. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. **Anesthesiology**, v. 75, p. 32-42, 1991.

ROYSE, C. F. et al. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. **Anesthesiology**, v. 108, n. 1, p. 87-93, 2008.

SAMS, L. et al. A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters on dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, p. 488-494, 2008. doi:10.1111/j.1467-2995.2008.00417.x

SANO, T. et al. Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 65, n. 5, p. 641-643, 2003.

SANTOS, P. S. P. dos. **Efeitos hemodinâmicos, eletrocardiográficos e hemogasométricos do butorfanol em cães anestesiados pelo desflurano**. 2003. 141 p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade do Estado de São Paulo, Jaboticabal, 2003.

SLEIGH, J. W. et al. The bispectral index: a measure of depth or sleep? **Anesthesia and Analgesia**, v. 88, p. 659-661, 1999.

STEPHENSON, R. B. Circulaciones pulmonar y sistémica. In: CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Fisiología Veterinaria**. 4 ed. Barcelona: Elsevier, 2009, Cap. 22, p. 242-254.

STOKES, D. N.; HUTTON, P. Rate-dependent induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. **Anesthesia and Analgesia**, v. 72, p. 578–583, 1991.

STRACHAN, F. A.; MANSEL, J. C.; CLUTTON, R. E. A comparison of microbial growth in alfaxalone, propofol and thiopental. **Journal of Small Animal Practice**, v. 49, p. 186-190, 2008.

TAKEMOTO, Y. Dose effects of propofol on hemodynamic and cytokine responses to endotoxemia in rats. **Journal of Anesthesia**, v. 19, p. 40-44, 2005.

TONELLI, D.; TOLDO, A. Regulação da temperatura e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 44, n. 3, p. 195-204, 1994.

TSAI, Y. C.; WANG, L. Y.; YEH, L. S. Clinical comparison of recovery from total intravenous anesthesia with propofol and inhalation anesthesia with isoflurane in dogs. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v. 69, n. 11, p. 1179-1182, 2007.

VIANNA, P. T. G. Monitor de profundidade da hipnose. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 51, p. 418-425, 2001.

WEISER, G. Interpretação da resposta leucocitária nas doenças. In: THRALL, M. A. et al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2006, Cap. 12, p. 127-140.

WHITE, P. F. Propofol. In: \_\_\_\_\_. **Tratado de Anestesia Venosa**. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2001, Cap. 7, p. 121-160.

WHITWAM, J. G. et al. The effects of propofol on heart rate, arterial pressure and A $\delta$  and C somatosympathetic reflexes in anaesthetized dogs. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 17, p. 57-63, 2000.

WOUTERS, P. F. et al. Hemodynamic changes during induction of anesthesia with eltanolone and propofol in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 81, p. 125-131, 1995.

XUAN, Y. T.; GLASS, P. S. Propofol regulation of calcium entry pathway in cultured A10 and rat aortic smooth muscle cells. **British Journal of Pharmacology**, v. 117, n. 1, p. 5-12, 1996.

ZANCHET, R. C.; VIEGAS, C. A. de A. Dessaturação noturna: preditores e influência no padrão de sono de pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica com hipoxemia leve em vigília. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 3, p. 207-212, 2007.

ZANETTI-RAMOS, B. G.; CRECZYNSKI-PASA, T. B. O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 89, n. 2, p. 95-101, 2008.

## 7 ANEXOS

A seguir estão representados os valores individuais de nosso estudo em cadelas submetidas à indução e manutenção anestésica com uma nanoemulsão (GNANO, n=6) ou emulsão (GEMU, n=6) de propofol.

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 1</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	146	109	102	100	101	110	102	105
<b>f</b>	22	34	26	23	20	17	12	7
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	45	45	47	43	44	41	44
<b>BIS</b>	97	95	82	68	82	66	68	77
<b>EMG</b>	-	45	41	37	41	38	41	38
<b>SQI</b>	-	90	100	87	85	87	85	94
<b>PAS</b>	122	86	65	67	80	84	87	82
<b>PAM</b>	104	75	58	57	69	74	78	71
<b>PAD</b>	96	62	48	48	58	59	67	62
<b>PVC</b>	5	3	3	2	3	-4	-2	3
<b>PAP</b>	12	12	6	6	6	6	6	8
<b>PAPO</b>	4	6	0	0	2	0	0	1
<b>DC</b>	2,3	2,0	1,8	1,5	1,9	1,4	1,6	1,7
<b>IC</b>	4,0	3,4	3,1	2,6	3,3	2,4	2,8	2,9
<b>TC (°C)</b>	38,9	38,9	38,7	38,0	37,9	37,6	37,5	37,6
<b>pH</b>	7,378	7,253	7,272	7,277	-	7,288	-	7,294
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	26,9	42,5	43,3	44,3	-	42,9	-	42,3
<b>PaO<sub>2</sub></b>	87,9	262,1	292,5	277,2	-	271,8	-	260,2
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	15,5	18,3	19,6	20,2	-	20,1	-	20,1
<b>DB</b>	-7,9	-8,5	-7,1	-6,5	-	-6,3	-	-6,2
<b>SaO<sub>2</sub></b>	96,2	99,8	99,8	99,8	-	99,8	-	99,8
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 1</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	2,36	2,36	2,36	2,37	2,11	2,15
<b>Colesterol</b>	67,8	87,2	90,5	86,3	88,6	107,9
<b>FA</b>	32,8	29,0	35,3	39,1	40,0	39,5
<b>GGT</b>	8,4	4,0	3,2	8,6	8,8	6,5
<b>Glicose</b>	71,3	72,4	114,7	94,8	88,5	65,1
<b>ALT</b>	34,6	39,1	44,4	43,2	38,1	40,7
<b>Creatinina</b>	0,74	0,88	1,01	0,78	1,01	1,1
<b>Uréia</b>	25,9	25,4	42,2	28	65,9	44,5
<b>VG</b>	36	-	-	37	36	36
<b>PPT</b>	6,8	-	-	7,8	7,4	7
<b>Eritrócitos</b>	4,89	-	-	5,28	5,14	5,25
<b>Leucócitos</b>	14,5	-	-	19,2	14,4	23,65
<b>Neutrófilos</b>	11020	-	-	12672	9936	16555
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	1305	-	-	2688	2016	946
<b>Eosinófilos</b>	870	-	-	1152	1872	2838
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	1305	-	-	2688	576	3311

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 2</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	120	163	164	154	141	135	132	132
<b>f</b>	22	4	12	9	13	12	16	15
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	54	53	44	49	44	44	42
<b>BIS</b>	-	89	72	68	68	71	73	70
<b>EMG</b>	-	35	32	32	29	29	30	28
<b>SQI</b>	-	80	88	75	95	96	97	87
<b>PAS</b>	106	94	68	70	75	97	106	103
<b>PAM</b>	98	88	63	64	69	86	91	92
<b>PAD</b>	92	82	60	60	60	75	82	81
<b>PVC</b>	3	-2	-3	0	-2	0	3	2
<b>PAP</b>	13	11	9	9	10	11	11	14
<b>PAPO</b>	6	1	0	1	2	3	4	5
<b>DC</b>	1,8	2,0	1,8	1,9	1,8	1,9	2,0	1,8
<b>IC</b>	2,7	3,0	2,7	2,9	2,7	2,9	3,0	2,7
<b>TC (°C)</b>	39,8	39,7	39,6	39,3	39,1	38,8	38,6	38,4
<b>pH</b>	7,442	7,267	7,288	7,338	-	7,372	-	7,404
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	26,6	55,3	51,0	48,2	-	42,5	-	41,0
<b>PaO<sub>2</sub></b>	79,5	195,5	237,8	227,1	-	247,1	-	248,0
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	17,8	24,6	23,9	25,3	-	24,1	-	25,1
<b>DB</b>	-4,6	-3,2	-3,3	-1,1	-	-1,2	-	0,3
<b>SaO<sub>2</sub></b>	96,0	99,5	99,7	99,7	-	99,8	-	99,8
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 2</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	3,2	2,63	2,48	2,49	2,63	2,37
<b>Colesterol</b>	104,6	98,7	101	112,7	124,4	133,1
<b>FA</b>	61,7	63,3	64	59,9	48,7	49,5
<b>GGT</b>	6,7	3,4	2,6	7,9	7,4	5,1
<b>Glicose</b>	62,7	57,6	75,9	104,1	91,1	90,1
<b>ALT</b>	57,8	46	39,3	39,7	34	35
<b>Creatinina</b>	1,12	1,2	0,76	1,15	1,17	0,9
<b>Uréia</b>	47	29,5	26,7	25,7	61,1	28,8
<b>VG</b>	36	-	-	40	49	47
<b>PPT</b>	4,8	-	-	5,6	6	5,8
<b>Eritrócitos</b>	5,72	-	-	6,05	8,03	6,5
<b>Leucócitos</b>	10	-	-	18,4	20,3	20,9
<b>Neutrófilos</b>	5900	-	-	9752	9541	0
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	2000	-	-	4416	5684	0
<b>Eosinófilos</b>	2000	-	-	4048	4466	0
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	100	-	-	184	609	0

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 3</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	115	120	125	124	123	123	124	125
<b>f</b>	16	12	8	8	8	8	12	12
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	44	43	25	46	45	44	43
<b>BIS</b>	97	98	94	73	97	96	90	91
<b>EMG</b>	44	49	47	-	0	0	0	0
<b>SQI</b>	60	72	100	-	63	97	91	98
<b>PAS</b>	110	77	90	92	88	96	101	99
<b>PAM</b>	104	72	82	84	80	87	91	91
<b>PAD</b>	96	63	75	76	72	80	85	82
<b>PVC</b>	3	5	0	1	1	3	3	2
<b>PAP</b>	11	11	9	11	10	10	10	10
<b>PAPO</b>	4	5	3	3	4	3	3	4
<b>DC</b>	1,3	1,2	1,2	1,4	1,4	1,2	1,1	1,2
<b>IC</b>	2,3	2,1	2,1	2,5	2,5	2,1	1,9	2,1
<b>TC (°C)</b>	-	38,0	37,9	37,7	37,5	37,6	37,6	37,7
<b>pH</b>	7,364	7,243	7,339	7,324	-	7,338	-	7,344
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	31,9	50,9	37,9	40,4	-	38,8	-	41,0
<b>PaO<sub>2</sub></b>	84,8	225,3	268,1	245,6	-	238,8	-	245,5
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	17,8	21,5	20,0	20,5	-	20,4	-	21,9
<b>DB</b>	-6,4	-6,3	-5,2	-5,1	-	-4,9	-	-3,6
<b>SaO<sub>2</sub></b>	95,7	99,6	99,8	99,8	-	99,8	-	99,8
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 3</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	3,1	-	2,94	2,51	3,04	2,92
<b>Colesterol</b>	176,6	-	170,9	145,7	155,7	133,7
<b>FA</b>	61,8	-	55,5	53,6	63,2	59,7
<b>GGT</b>	7,7	-	4,2	2,6	4,4	8,4
<b>Glicose</b>	78,3	-	73,1	88,2	84	43
<b>ALT</b>	25,8	-	29,5	22,1	29,6	46
<b>Creatinina</b>	1,16	-	1,24	0,84	1,05	1,74
<b>Uréia</b>	46,7	-	49,9	32,7	44,3	53,9
<b>VG</b>	47	-	-	44	48	47
<b>PPT</b>	6,4	-	-	5,9	6,4	5,9
<b>Eritrócitos</b>	6,65	-	-	5,97	6,62	7,16
<b>Leucócitos</b>	10,2	-	-	16,6	15	14,5
<b>Neutrófilos</b>	6324	-	-	9296	7500	9135
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	1938	-	-	3154	3300	3335
<b>Eosinófilos</b>	1530	-	-	3818	3450	1305
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	408	-	-	332	750	725

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 4</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	119	118	126	116	123	121	110	124
<b>f</b>	18	12	10	10	9	10	10	12
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	44	43	41	43	43	44	42
<b>BIS</b>	97	78	78	79	83	82	82	87
<b>EMG</b>	50	41	36	38	39	39	39	39
<b>SQI</b>	-	51	91	97	99	91	88	91
<b>PAS</b>	114	107	72	70	72	82	85	104
<b>PAM</b>	102	93	62	64	62	72	76	93
<b>PAD</b>	96	81	54	58	54	65	66	84
<b>PVC</b>	-2	2	2	2	2	2	2	-2
<b>PAP</b>	14	15	12	13	12	12	16	13
<b>PAPO</b>	3	5	4	5	4	4	9	6
<b>DC</b>	2,0	1,6	1,4	1,6	1,2	1,5	1,5	1,4
<b>IC</b>	3,2	2,5	2,2	2,5	1,9	2,4	2,4	2,2
<b>TC (°C)</b>	38,9	38,6	38,7	38,4	38,1	37,9	37,5	37,7
<b>pH</b>	7,478	7,316	7,362	7,342	-	7,352	-	7,379
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	22,7	40,1	39,2	41,5	-	39,2	-	39,5
<b>PaO<sub>2</sub></b>	93,6	254,1	192,8	214,3	-	213,9	-	205,3
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	16,4	20,0	21,7	22,0	-	21,2	-	22,8
<b>DB</b>	-4,8	-5,7	-3,3	-3,6	-	-3,9	-	-2,1
<b>SaO<sub>2</sub></b>	97,7	99,8	99,6	99,7	-	99,7	-	99,7
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 4</b>							
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>	
<b>Albumina</b>	2,71	2,33	2,37	2,36	2,14	2,56	
<b>Colesterol</b>	69,5	71,7	77,3	73,5	79,6	119,5	
<b>FA</b>	33,8	35,7	18,4	31,5	49,7	48,1	
<b>GGT</b>	3,9	3,9	3,2	4,2	7,3	6	
<b>Glicose</b>	101,5	112,8	85,6	97	100,8	38,5	
<b>ALT</b>	34,6	37,7	35,9	36,1	38,7	47,3	
<b>Creatinina</b>	0,91	0,93	0,79	1,06	1,14	2,48	
<b>Uréia</b>	49,9	44,1	37,7	40,4	61,13	54,78	
<b>VG</b>	42	-	-	40	42	40	
<b>PPT</b>	6,6	-	-	6,8	7,8	7,4	
<b>Eritrócitos</b>	6,38	-	-	5,82	6,11	6,2	
<b>Leucócitos</b>	11,9	-	-	19,9	18,45	9,5	
<b>Neutrófilos</b>	6902	-	-	12338	10332	5130	
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0	
<b>Linfócitos</b>	1904	-	-	4776	2398,5	2565	
<b>Eosinófilos</b>	1428	-	-	1791	3874,5	950	
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0	
<b>Monócitos</b>	1666	-	-	995	1845	855	

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 5</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	160	138	122	123	133	134	150	159
<b>f</b>	60	10	10	19	12	14	14	16
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	48	43	42	44	44	40	41
<b>BIS</b>	98	77	88	75	65	95	67	76
<b>EMG</b>	-	40	44	40	47	47	47	47
<b>SQI</b>	-	87	98	100	81	82	79	85
<b>PAS</b>	127	106	96	97	113	120	128	136
<b>PAM</b>	113	93	82	83	100	106	113	117
<b>PAD</b>	110	81	72	72	89	91	99	103
<b>PVC</b>	2	0	0	2	1	1	1	1
<b>PAP</b>	18	15	14	14	16	16	15	15
<b>PAPO</b>	4	2	3	4	5	5	5	5
<b>DC</b>	2,1	1,6	1,4	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7
<b>IC</b>	3,7	2,9	2,5	2,5	2,6	2,8	2,8	3,0
<b>TC (°C)</b>	38,9	39,1	39,2	39,0	39,2	39,3	39,1	39,0
<b>pH</b>	7,372	7,296	7,328	7,344	-	7,358	-	7,374
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	28,3	39,4	38,9	38,9	-	37,4	-	31,4
<b>PaO<sub>2</sub></b>	86,2	252,3	251,7	275,1	-	242,1	-	248,8
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	16,0	18,8	20,0	20,7	-	20,6	-	17,9
<b>DB</b>	-7,6	-7,2	-5,5	-4,5	-	-4,3	-	-6,0
<b>SaO<sub>2</sub></b>	95,9	99,8	99,8	99,8	-	99,8	-	99,8
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 5</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	2,45	3,16	3,1	3,1	3,12	3,14
<b>Colesterol</b>	125,9	172,5	179	160,9	131,9	125,7
<b>FA</b>	31,9	66,7	64,2	60,3	55	53,3
<b>GGT</b>	3,8	3,8	2,8	3,1	7,8	6,2
<b>Glicose</b>	88,9	113,2	58,8	78	91,1	91,8
<b>ALT</b>	14,3	22,3	30,2	26	30,5	27,4
<b>Creatinina</b>	1,6	1,62	1,53	1,31	1,38	1,24
<b>Uréia</b>	36,1	39,3	58,7	53,4	69,9	65,2
<b>VG</b>	44	-	-	45	45	46
<b>PPT</b>	6,8	-	-	6,5	6,6	6,4
<b>Eritrócitos</b>	6,69	-	-	6,14	6,64	6,56
<b>Leucócitos</b>	17,6	-	-	20,5	20,6	16
<b>Neutrófilos</b>	12848	-	-	14350	12360	8640
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	206	160
<b>Linfócitos</b>	2816	-	-	1845	2060	3520
<b>Eosinófilos</b>	1760	-	-	3280	4944	3040
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	176	-	-	1025	1030	640

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 6</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	88	92	98	100	101	102	109	129
<b>f</b>	32	12	10	7	8	10	9	16
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	49	47	42	44	43	44	43
<b>BIS</b>	98	79	79	77	79	78	77	75
<b>EMG</b>	-	39	39	39	39	39	39	39
<b>SQI</b>	-	70	80	71	71	91	82	82
<b>PAS</b>	106	104	98	89	84	86	97	110
<b>PAM</b>	90	91	83	75	70	74	84	96
<b>PAD</b>	85	78	68	60	59	64	70	83
<b>PVC</b>	0	0	0	1	1	1	1	0
<b>PAP</b>	11	11	10	9	8	8	9	9
<b>PAPO</b>	4	4	4	2	2	3	3	3
<b>DC</b>	2,2	1,4	1,3	1,3	1,1	1,5	1,3	1,7
<b>IC</b>	3,8	2,4	2,2	2,2	1,9	2,6	2,2	2,9
<b>TC (°C)</b>	38,6	38,5	38,5	38,6	38,6	38,4	38,5	38,7
<b>pH</b>	7,416	7,342	7,362	7,347	-	7,344	-	7,372
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	25,7	38,0	37,5	38,7	-	39,8	-	36,2
<b>PaO<sub>2</sub></b>	87,1	270,4	243,0	242,6	-	255,7	-	243,3
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	16,2	20,1	20,8	20,8	-	21,2	-	20,6
<b>DB</b>	-6,4	-5,0	-4,0	-4,4	-	-4,1	-	-4,0
<b>SaO<sub>2</sub></b>	96,6	99,8	99,8	99,8	-	99,8	-	99,8
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 6</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	2,52	2,4	2,52	2,68	2,77	3,05
<b>Colesterol</b>	79,4	124	139,9	161,6	166,2	140,3
<b>FA</b>	34,2	36,5	41,3	42	35,6	38,9
<b>GGT</b>	7,3	3,9	3,3	5,3	8,5	8,5
<b>Glicose</b>	76,6	80,9	76,7	128,9	91,1	91
<b>ALT</b>	22,6	27,1	28,2	31,2	33,2	27,7
<b>Creatinina</b>	1,22	1,13	1,14	1,6	1,28	1,55
<b>Uréia</b>	40,9	32,5	35,8	50,2	61,1	81,5
<b>VG</b>	41	-	-	36	42	39
<b>PPT</b>	7,6	-	-	7,4	7,7	7,7
<b>Eritrócitos</b>	6,19	-	-	5,43	6,77	6,26
<b>Leucócitos</b>	15,7	-	-	18,3	14,2	15,4
<b>Neutrófilos</b>	9263	-	-	10248	7810	9856
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	2355	-	-	3294	2556	2772
<b>Eosinófilos</b>	3297	-	-	3660	2556	1848
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	785	-	-	1098	1278	924

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 1</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	112	116	102	98	94	89	96	96
<b>f</b>	21	28	20	12	20	20	22	19
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	47	38	23	31	36	36	35
<b>BIS</b>	98	90	87	85	69	74	74	78
<b>EMG</b>	-	37	37	37	37	37	39	39
<b>SQI</b>	-	83	87	100	93	93	89	93
<b>PAS</b>	101	88	81	93	100	107	110	111
<b>PAM</b>	90	77	70	80	87	92	100	97
<b>PAD</b>	84	69	61	71	76	84	89	86
<b>PVC</b>	5	-3	-1	-2	-1	-2	-2	-1
<b>PAP</b>	10	8	5	6	8	7	8	8
<b>PAPO</b>	5	2	2	3	4	3	3	3
<b>DC</b>	2,5	3,1	2,8	1,9	2,1	1,6	2,2	2,0
<b>IC</b>	4,2	5,2	4,7	3,2	3,5	2,7	3,7	3,3
<b>TC (°C)</b>	39,3	39,2	39,2	39,1	39,0	38,8	38,6	38,4
<b>pH</b>	7,415	7,323	7,351	7,345	-	7,362	-	7,351
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	24,2	33,7	28,2	33,5	-	29,7	-	30,9
<b>PaO<sub>2</sub></b>	95,1	225,9	218,0	211,0	-	224,5	-	230,7
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	15,2	17,1	15,2	17,8	-	16,5	-	16,7
<b>DB</b>	-7,2	-7,9	-5,7	-6,8	-	-7,5	-	-7,5
<b>SaO<sub>2</sub></b>	97,3	99,7	99,7	99,7	-	99,7	-	99,7
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 1</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	3,05	2,92	2,86	3,06	2,93	2,83
<b>Colesterol</b>	143,7	150,9	154,5	157,1	154,5	108,5
<b>FA</b>	47,2	47,7	49,3	50,4	54,9	47,7
<b>GGT</b>	6,8	7,6	10,1	6,3	9,1	7,9
<b>Glicose</b>	49,2	79,4	67,4	74,2	99,8	66,2
<b>ALT</b>	43,7	39,2	46,2	48,2	48,1	66,5
<b>Creatinina</b>	0,92	1,02	1,12	0,83	1,61	1,37
<b>Uréia</b>	30,4	27,1	27,4	33,6	70,9	77,3
<b>VG</b>	42	-	-	41	43	44
<b>PPT</b>	6	-	-	5,7	6,1	5,5
<b>Eritrócitos</b>	6,24	-	-	6	7,1	6,66
<b>Leucócitos</b>	16,3	-	-	17	17	17,4
<b>Neutrófilos</b>	11247	-	-	11560	10030	12528
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	1630	-	-	2210	2550	1740
<b>Eosinófilos</b>	2119	-	-	2720	3400	2262
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	1304	-	-	510	1020	870

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 2</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	152	125	119	124	149	153	142	129
<b>f</b>	20	12	12	12	28	40	22	21
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	41	43	42	38	35	36	36
<b>BIS</b>	-	93	81	53	79	85	88	88
<b>EMG</b>	-	40	31	30	34	35	36	38
<b>SQI</b>	-	88	87	83	95	92	82	98
<b>PAS</b>	109	86	91	110	109	107	113	116
<b>PAM</b>	97	77	78	95	98	99	99	100
<b>PAD</b>	82	65	68	80	83	78	87	86
<b>PVC</b>	5	-3	-3	0	1	-3	0	-3
<b>PAP</b>	15	8	8	9	10	10	10	10
<b>PAPO</b>	7	-2	-2	-1	-1	-1	0	1
<b>DC</b>	2,2	1,7	2,0	2,0	2,4	2,5	2,3	2,2
<b>IC</b>	3,4	2,6	3,1	3,1	3,7	3,8	3,5	3,4
<b>TC (°C)</b>	39,3	39,0	39,1	39,1	39,3	39,3	39,2	39,0
<b>pH</b>	7,418	7,329	7,304	7,337	-	7,391	-	7,382
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	24,1	41,8	41,4	39,4	-	32,5	-	34,5
<b>PaO<sub>2</sub></b>	87,8	275,1	260,9	245,4	-	228,9	-	251,7
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	15,2	21,5	20,1	20,6	-	19,3	-	20,0
<b>DB</b>	-7,1	-4,3	-5,9	-4,7	-	-4,6	-	-4,2
<b>SaO<sub>2</sub></b>	96,7	99,8	99,8	99,8	-	99,8	-	99,8
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 2</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	2,36	2,07	2	2,58	2,58	2,62
<b>Colesterol</b>	120,6	110,5	122,3	119,92	163	148,7
<b>FA</b>	35	58,2	64,8	49,1	72	54,8
<b>GGT</b>	3,5	6	5,6	6,7	6,5	8,3
<b>Glicose</b>	92,4	50,6	66,9	71	91,2	53,6
<b>ALT</b>	31	31,4	29,2	38	48,4	36,9
<b>Creatinina</b>	0,7	0,83	0,85	1,12	0,68	0,7
<b>Uréia</b>	20,9	18,7	20,8	50,2	35,3	27,4
<b>VG</b>	51	-	-	49	49	48
<b>PPT</b>	6,2	-	-	6,4	6,1	6
<b>Eritrócitos</b>	7,25	-	-	7,96	7,57	7,18
<b>Leucócitos</b>	13,4	-	-	19,5	18	12,6
<b>Neutrófilos</b>	6298	-	-	12285	11160	5670
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	3886	-	-	2340	3240	4662
<b>Eosinófilos</b>	2680	-	-	4290	2880	2268
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	536	-	-	585	720	0

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 3</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	116	125	120	96	102	97	99	100
<b>f</b>	30	2	8	10	9	12	11	8
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	59	33	48	45	45	45	48
<b>BIS</b>	97	91	88	87	87	94	89	85
<b>EMG</b>	-	48	40	43	42	42	44	42
<b>SQI</b>	-	68	100	100	94	79	72	88
<b>PAS</b>	101	104	69	72	75	80	79	82
<b>PAM</b>	95	96	63	66	67	72	72	74
<b>PAD</b>	98	92	56	58	60	64	64	66
<b>PVC</b>	1	6	5	4	-1	-1	-1	-2
<b>PAP</b>	7	10	7	6	7	7	7	7
<b>PAPO</b>	1	2	1	1	1	1	2	1
<b>DC</b>	1,6	1,9	1,8	1,5	1,4	1,2	1,3	1,3
<b>IC</b>	2,8	3,3	3,1	2,6	2,4	2,1	2,2	2,2
<b>TC (°C)</b>	38,7	38,6	38,6	38,4	38,4	38,1	38,2	38,2
<b>pH</b>	7,456	7,344	7,258	7,296	-	7,325	-	7,321
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	24,4	39,9	51,1	44,3	-	41,4	-	41,6
<b>PaO<sub>2</sub></b>	92,2	91,6	248,4	270,5	-	271,9	-	255,7
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	16,8	21,2	22,3	21,1	-	21,1	-	21,0
<b>DB</b>	-5,0	-4,1	-5,3	-5,3	-	-4,6	-	-4,8
<b>SaO<sub>2</sub></b>	96,7	96,4	99,7	99,8	-	99,8	-	99,8
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	0,21	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 3</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	2,51	2,63	2,37	2,43	2,43	2,56
<b>Colesterol</b>	64,3	54,4	61	63,8	50,2	49,9
<b>FA</b>	55,3	51,5	57,1	55,4	55,7	49
<b>GGT</b>	5,3	7,8	7,2	7,8	8,5	9,1
<b>Glicose</b>	101,9	97	97,9	90	99,1	93,6
<b>ALT</b>	31,1	32,8	28,3	30,7	28,2	34
<b>Creatinina</b>	1	1,06	0,72	1,23	0,73	0,88
<b>Uréia</b>	47	44,5	41,9	57,8	35,1	40,1
<b>VG</b>	37	-	-	32	34	36
<b>PPT</b>	7,2	-	-	6,8	7,3	7,3
<b>Eritrócitos</b>	5,03	-	-	4,93	5,32	5,42
<b>Leucócitos</b>	11,2	-	-	14,3	19,7	15,1
<b>Neutrófilos</b>	7056	-	-	8866	12214	9664
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	1904	-	-	2431	2364	2416
<b>Eosinófilos</b>	1120	-	-	1001	2955	1661
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	1120	-	-	2002	2167	1359

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 4</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	130	132	120	116	104	100	92	-
<b>f</b>	43	16	18	17	19	18	21	16
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	48	45	45	43	45	40	39
<b>BIS</b>	98	82	74	76	76	76	73	86
<b>EMG</b>	-	42	36	36	38	38	40	40
<b>SQI</b>	-	92	95	78	97	100	79	84
<b>PAS</b>	127	88	77	78	87	95	109	117
<b>PAM</b>	106	81	68	71	77	82	94	101
<b>PAD</b>	95	72	62	66	67	72	81	90
<b>PVC</b>	-1	-4	-2	-4	-4	-4	-4	-4
<b>PAP</b>	15	12	7	6	9	8	9	8
<b>PAPO</b>	3	4	2	0	1	2	2	1
<b>DC</b>	1,7	1,5	1,3	1,2	1,4	1,4	1,4	1,2
<b>IC</b>	3,0	2,6	2,1	1,9	2,3	2,3	2,3	1,9
<b>TC (°C)</b>	39,0	38,8	38,6	38,4	38,2	38,0	38,0	37,8
<b>pH</b>	7,420	7,323	7,324	7,325	-	7,361	-	7,349
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	32,3	38,4	38,0	37,8	-	39,5	-	36,9
<b>PaO<sub>2</sub></b>	91,8	239,4	237,6	242,1	-	237,3	-	266,5
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	20,5	19,5	19,3	19,3	-	21,8	-	19,9
<b>DB</b>	-3,0	-6,0	-6,1	-6,1	-	-3,3	-	-5,0
<b>SaO<sub>2</sub></b>	96,7	99,7	99,7	99,8	-	99,8	-	99,8
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 4</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	3,05	2,32	2,86	3,16	2,79	2,48
<b>Colesterol</b>	190,4	144,5	184,8	204	155,1	118
<b>FA</b>	48,6	38,4	42,7	50,3	54,7	45,3
<b>GGT</b>	9,9	3,9	5	7,9	7,3	9,8
<b>Glicose</b>	126,7	59,3	115,1	71	92,9	45
<b>ALT</b>	39	25,8	35,3	54,4	47,3	49,9
<b>Creatinina</b>	1,19	1,49	1,47	1,39	1,2	1,19
<b>Uréia</b>	51,9	40,5	46,8	70,1	80,3	64,3
<b>VG</b>	47	-	-	45	42	39
<b>PPT</b>	6,6	-	-	6,6	6	5,4
<b>Eritrócitos</b>	7,1	-	-	6,65	5,86	5,15
<b>Leucócitos</b>	10,8	-	-	16,5	16,4	14,4
<b>Neutrófilos</b>	7884	-	-	11550	12792	9504
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	1944	-	-	3135	1804	3600
<b>Eosinófilos</b>	864	-	-	1815	1640	1008
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	108	-	-	165	164	288

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 5</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	112	131	129	122	128	120	117	133
<b>f</b>	18	3	6	8	9	12	15	23
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	53	50	44	44	43	42	42
<b>BIS</b>	98	98	68	71	98	91	90	78
<b>EMG</b>	43	53	36	32	56	39	39	31
<b>SQI</b>	-	52	89	100	100	89	99	88
<b>PAS</b>	121	138	75	77	77	88	100	116
<b>PAM</b>	114	85	69	69	73	81	91	107
<b>PAD</b>	106	69	62	64	61	73	81	100
<b>PVC</b>	-1	-1	0	0	-1	0	3	0
<b>PAP</b>	16	13	11	10	12	12	12	13
<b>PAPO</b>	3	2	2	2	3	3	3	4
<b>DC</b>	2,2	1,9	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	2,2
<b>IC</b>	3,9	3,3	3,0	3,2	3,2	3,3	3,3	3,9
<b>TC (°C)</b>	38,8	38,5	38,5	38,7	38,8	38,9	39,0	39,2
<b>pH</b>	7,388	7,250	7,248	7,288	-	7,327	-	7,353
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	29,1	47,1	52,2	47,7	-	38,6	-	35,9
<b>PaO<sub>2</sub></b>	92,2	131,7	207,0	230,3	-	234,2	-	235,0
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	17,1	20,2	22,3	22,3	-	19,8	-	19,5
<b>DB</b>	-6,3	-7,1	-5,5	-4,6	-	-5,7	-	-5,3
<b>SaO<sub>2</sub></b>	96,8	98,2	99,5	99,7	-	99,7	-	99,8
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	1,0	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 5</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	2,67	2,33	2,6	2,33	2,41	2,52
<b>Colesterol</b>	114,1	82,3	95,3	102,5	116,4	113
<b>FA</b>	44,9	52,8	57,9	49,7	45	44
<b>GGT</b>	6,2	5,4	5,5	7,1	7,3	3
<b>Glicose</b>	92,4	59,2	65,1	48,9	92,1	82,4
<b>ALT</b>	34,2	24,4	34,6	23,3	18	22,6
<b>Creatinina</b>	1,03	1,11	1,07	0,91	1,14	1,11
<b>Uréia</b>	37,1	26,4	48	47,3	47,2	40,2
<b>VG</b>	47	-	-	46	46	43
<b>PPT</b>	6	-	-	6,2	6,1	6
<b>Eritrócitos</b>	6,82	-	-	6,93	7,31	6,62
<b>Leucócitos</b>	12,16	-	-	15	15,46	13,46
<b>Neutrófilos</b>	8512	-	-	8400	7420,8	4711
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	851	-	-	2700	2009,8	2153,6
<b>Eosinófilos</b>	2675	-	-	3450	4638	6057
<b>Basófilos</b>	0	-	-	150	0	0
<b>Monócitos</b>	122	-	-	300	1391,4	538,4

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 6</b>								
	<b>M0</b>	<b>M1</b>	<b>M2</b>	<b>M3</b>	<b>M4</b>	<b>M5</b>	<b>M6</b>	<b>M7</b>
<b>FC</b>	96	125	95	90	87	90	86	81
<b>f</b>	18	3	35	11	18	17	21	21
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	-	49,1	35	48	33	43	40,3	44
<b>BIS</b>	98	76	84	74	72	70	72	73
<b>EMG</b>	-	20	37	35	34	34	33	37
<b>SQI</b>	-	-	92	83	85	93	78	81
<b>PAS</b>	97	82	65	72	81	88	87	92
<b>PAM</b>	78	78	56	62	67	72	73	76
<b>PAD</b>	60	72	47	49	55	62	60	66
<b>PVC</b>	5	1	0	-1	-1	-1	0	-1
<b>PAP</b>	10	8	4	6	5	5	4	5
<b>PAPO</b>	1	4	2	4	3	3	2	3
<b>DC</b>	1,5	1,9	1,7	1,5	1,7	1,5	1,6	1,6
<b>IC</b>	2,6	1,7	2,9	2,6	2,9	2,6	2,8	2,8
<b>TC (°C)</b>	38,8	38,8	38,9	38,9	38,8	38,7	38,6	38,5
<b>pH</b>	7,410	7,381	7,329	7,321	-	7,334	-	7,364
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	28,1	33,7	37,8	39,8	-	39,8	-	39,6
<b>PaO<sub>2</sub></b>	85,6	42,0	240,0	262,9	-	271,4	-	286,9
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	17,4	19,5	19,4	20,1	-	20,7	-	22,1
<b>DB</b>	-5,6	-4,6	-5,9	-5,5	-	-4,8	-	-3,0
<b>SaO<sub>2</sub></b>	96,4	75,7	99,8	99,8	-	99,8	-	99,9
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,21	0,21	1,0	1,0	-	1,0	-	1,0

<b>GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 6</b>						
	<b>M-90</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Albumina</b>	2,38	1,89	2,04	2,49	2,33	2,23
<b>Colesterol</b>	51,3	56,1	59,4	72,2	48,1	47,8
<b>FA</b>	38,3	30,8	32,9	39,5	34,2	33,5
<b>GGT</b>	5,7	5,5	6,7	4,3	5,3	5,2
<b>Glicose</b>	91,8	70,2	80,2	71,1	72,3	56,2
<b>ALT</b>	26,3	23,7	30	33,5	30,3	32,1
<b>Creatinina</b>	1,16	0,99	1,08	1,17	1,11	1,11
<b>Uréia</b>	35,1	30,1	49,4	42	44,6	55,7
<b>VG</b>	40	-	-	38	39	37
<b>PPT</b>	7,2	-	-	7,2	7,1	7
<b>Eritrócitos</b>	6,11	-	-	5,5	5,98	5,52
<b>Leucócitos</b>	9,1	-	-	7,7	6,2	7,8
<b>Neutrófilos</b>	6188	-	-	5082	3968	3276
<b>Bastonetes</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Linfócitos</b>	1274	-	-	1771	1488	3510
<b>Eosinófilos</b>	819	-	-	385	496	546
<b>Basófilos</b>	0	-	-	0	0	0
<b>Monócitos</b>	819	-	-	462	248	468

