

RENATO BATISTA TAMANHO

**EFEITOS CARDIORESPIRATÓRIOS E METABÓLICOS DO
PROPOFOL NAS FORMULAÇÕES EM EMULSÃO LIPÍDICA E
NANOEMULSÃO EM FELINOS**

LAGES – SC

2010

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

RENATO BATISTA TAMANHO

**EFEITOS CARDIORESPIRATÓRIOS E METABÓLICOS DO
PROPOFOL NAS FORMULAÇÕES EM EMULSÃO LIPÍDICA E
NANOEMULSÃO EM FELINOS**

Dissertação apresentada ao programa de pós graduação em ciência animal da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

LAGES – SC

2010

RENATO BATISTA TAMANHO

**EFEITOS CARDIORESPIRATÓRIOS E METABÓLICOS DO
PROPOFOL NAS FORMULAÇÕES EM EMULSÃO LIPÍDICA E
NANOEMULSÃO EM FELINOS**

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

Banca Examinadora:

Orientador:

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

Membro:

Prof. Dr. Antonio José de Araujo Aguiar
Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária –
UNESP/Botucatu

Membro:

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

Lages, SC, 17/11/2010

Gostaria de aproveitar esse espaço para homenagear algumas pessoas muito importantes nessa minha caminhada, meus pais Nereu e Cira e meus irmãos Rafael e Ricardo, pois sem o apoio incondicional de vocês, não conseguiria vencer mais essa etapa em minha vida. Por isso que digo com orgulho: “Obrigado e Amo vocês”

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus! Responsável por tornar possível todas minhas conquistas, pois foi nele, que nos momentos de aflição busquei forças para continuar sempre em frente.

Aos meus pais, Nereu e Cira, pela enorme força que tiveram, para que seu filho pudesse superar mais essa etapa da vida, sendo sempre meu alicerce e refúgio. Pelo apoio incondicional em todas as decisões de minha vida. Saibam que vocês foram e sempre serão meus maiores exemplos de vida.

Aos meus irmãos, Ricardo e Rafael, pelo apoio prestado, amizade, companheirismo e por saber que mesmo estando longe nunca estaremos distantes.

A minha namorada Aline, pelo apoio, paciência e companheirismo em todos os momentos dessa minha jornada. Tenho a certeza de que em momento algum estive sozinho. Obrigado por me fazer perceber e admirar que diante de um olhar tão meigo e frágil existe uma mulher forte e determinada. Te amo minha linda e obrigado por tudo!

Ao meu avô (Izidoro) e meus tios (Salvador e Cleusa), por tornarem mais fácil a minha vida “lageana” além de me confortarem nos momentos em que a saudade falava mais alto através da companhia e dos memoráveis almoços de finais de semana.

A toda minha família e em especial a minha tia avó Judite, que mesmo de longe me deu apoio e força através de suas orações, e contribuiu em muito para que eu concluísse mais essa etapa com sucesso.

Ao Professor Dr. Nilson Oleskovicz, meu orientador e acima de tudo, amigo. Toda e qualquer tentativa de descrever meus sinceros agradecimentos a você seriam em vão, em virtude disso preferi colocar aqui um pensamento que reflete, em muito, seus ensinamentos e conduta: **“No olhar curioso do aprendiz, o potencial**

da semente. Na habilidade do mestre que ensina, a esperança do semeador.” (*Edival Perrini*). Obrigado por enxergar em mim esse aprendiz em potencial que através de seus ensinamentos buscará sucesso em novos ares.

Apesar da seriedade nos agradecimentos, não poderia deixar de registrar suas célebres frases, afinal: “Está tudo errado”; “Nada, nada acontece por acaso”; “Te vira negão (TVN)”; “Sempre tem a banca”; “O mundo dá voltas”; “Vocês tem que aprender a dizer não”; “No final tudo dá certo”; Desde o primeiro dia de mestrado estou testando vocês”; e, por último, vou apenas citar aquela que desde o início do mestrado você insiste em atribuir a minha autoria: “Vou fazer mestrado, maior moleza, ganhar bolsa...” e por aí vai!

Mais uma vez meu muito obrigado pelos conhecimentos repassados e por me ensinar a viver com bom humor e constante senso crítico e sempre em “pensar na janta, mesmo quando ainda se está almoçando”, estimulando em mim, uma visão mais abrangente para que pudesse vislumbrar novos horizontes.

A professora Dra Suzane Lilian Beier, por servir como exemplo de profissional e também por sempre estar à disposição para o esclarecimento de eventuais dúvidas. Que pensando bem, não foram tão eventuais assim.

Ao professor Dr. Aury Nunes de Moraes, que com seu jeito peculiar, em inúmeros momentos (desde a época da graduação) me incentivou a sempre buscar o conhecimento e não apenas esperar que as coisas viessem até meu encontro. Muito obrigado pela confiança que em mim foi depositada nas inúmeras ocasiões!

Ao pessoal do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário Lauro Ribas Zimmerman, pela disponibilidade e seção do laboratório para processamento e realização dos exames, sem os quais, meu estudo estaria comprometido. Em especial, aos professores Msc. Cláudio Matoso (tucano) e Dra Mere Erika Saito que me auxiliaram em muito na compreensão dos “infortúnios” da patologia clínica.

Aos meus amigos de infância, que em muitas vezes apareceram em Lages para tornar ainda melhor as festas da faculdade, amenizando assim a distância e a saudade de casa. Em especial ao Daniel, que sempre que pode esteve presente durante todos esses anos. Saiba que sempre poderás contar com teu amigo e irmão e que além de tudo, te admira muito!

Aos mestrandos: Martielo e Rafael (cito em conjunto por mera coincidência), que mesmo não contribuindo com meu experimento, na minha “reta final” foram companheiros de rotina e de inúmeros e longos momentos de risadas; A “ex-futura”

ou “futura-ex” mestranda Luiza, que no pouco tempo de convivência de mestrado, também virou uma companheira e amiga do dia a dia; ao Felipe (miúdo), pelo companheirismo ao longo da IC, bem como em seu início do mestrado; ao Ademir (Borgas), o cara que após a nossa “promoção” passou a dividir, não apenas a sala, mas também longas conversas sobre nosso futuro, um tanto quanto incerto. Uma pessoa com um coração enorme e sempre disposta a ajudar (e também a tocar seu violão, é óbvio). Fica aqui o meu muito obrigado meu amigo; E por último e não menos importante, meu nobre amigo André (sivuca), que como ele mesmo disse: a pessoa com a qual tive os papos mais sem sentido de toda minha vida (reflexo do experimento e de inúmeras noites mal dormidas, é óbvio). Seria impossível eu descrever os momentos marcantes e memoráveis de trabalho e festas durante nosso período de mestrado, portanto só me resta deixar registrado meu agradecimento a você meu amigo.

A todos os bolsistas e monitores que passaram e ainda estão presentes em nosso grupo de pesquisa, pois sem auxílio de vocês (Marcos, Pâmela, Gabriela, Verdin...), com certeza não seria possível a realização desse estudo. Obrigado por toda ajuda, mesmo quando ela era requisitada nos momentos daquelas provas cruciais para a aprovação no final do semestre. E não poderia deixar de agradecer pelos churrascos patrocinados pelas novas bolsas, que apesar de poucos foram de qualidade!

Aos residentes do HCV, que em inúmeras vezes me socorreram em lapsos de memória, nos quais, acabei me esquecendo em deixar os animais em jejum na véspera do experimento (Valeu Hugo e Borges). Meu obrigado também se estende aos demais pelo auxílio nos plantões e na rotina do dia a dia, além de tornar mais prazeroso, e por que não, divertido, nosso ambiente de trabalho.

A todos os funcionários e corpo docente do HCV, que de uma maneira ou de outra contribuíram para a realização do meu estudo. Sem falar nas longas “pausas” para o cafezinho, que tornavam o dia a dia de trabalho mais agradável. Falo com muito orgulho e saudades que após esses sete anos de convivência, deixo aqui uma família, da qual eu sempre lembrarei.

Ao Centro de Controle de Zoonoses do Município de Lages-SC, na pessoa da coordenadora Geanice, que prontamente me auxiliou na “conturbada” seleção dos animais.

Aos animais do meu estudo, que não foram apenas unidades experimentais e que em muitas vezes serviram como exemplo de amor sincero, moral e incondicional. O que nos motiva a buscar sempre a saúde e bem estar em prol de sua qualidade de vida.

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 Ourofino Saúde Animal pelo auxílio financeiro, sem o qual não seria possível a realização deste estudo.

"Saiba que são suas decisões, e não suas condições, que determinam seu destino".

Anthony Robbins

RESUMO

Sabe-se que diferentes formulações de propofol apresentam padrão farmacocinético e farmacodinâmico diferenciados. Desta forma, objetivou-se avaliar os efeitos cardiovascular, respiratório, hemogasométrico e metabólico, bem como os possíveis efeitos colaterais da nova formulação de propofol em nanoemulsão, em comparação ao propofol em emulsão lipídica comercialmente disponível. Para tal, foram utilizadas 12 gatas, híginas com peso médio de $2,6 \pm 0,4$ kg, as quais foram alocadas em dois grupos: Grupo Nanoemulsão (GNA, $n=6$), os quais receberam como agente indutor propofol em nanoemulsão e Grupo Emulsão (GEM, $n=6$) que receberam propofol em emulsão lipídica, ambos em dose suficiente para intubação. Imediatamente após, os animais foram intubados e suplementados com oxigênio 100%, por meio de sistema sem reinalação de gases. Em ato contínuo, iniciou-se a infusão de propofol com a respectiva formulação na taxa de $0,3$ mg/kg/min., durante 90 minutos. Os parâmetros foram avaliados em: T-10, T0, T15, T30, T45, T60, T75, T90, correspondentes a: basal, 0, 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos após início da infusão, respectivamente. Para análise estatística foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) com repetições múltiplas entre os tempos do mesmo grupo e para comparação entre grupos, o teste t de Student ($P \leq 0,05$). A dose necessária para indução foi de $9,5 \pm 1,3$ mg/kg e 10 ± 1 mg/kg para GNA e GEM, respectivamente. No GEM, houve redução, em todos os momentos, quando comparados ao basal, da frequência cardíaca, frequência respiratória (f), pH e das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM). A f do GNA reduziu apenas em T90 e o pH em T0, T15 e T90. A PaCO_2 , PaO_2 , e SaO_2 aumentaram em ambos os grupos, em todos os momentos quando comparados ao basal. O HCO_3 aumentou em todos os momentos do GEM e em T15, T30, T60 e T90 no GNA. A PVC foi menor apenas em T60 e T90 em relação ao basal, no GNA. Entre grupos, constatou-se redução, em todos os momentos, para os valores de PAS, PAM, PAD e pH no GEM em relação ao GNA, a f do GEM foi menor de T30 até T75 em relação ao GNA. A PaCO_2 do GEM foi maior de T15 até T90. Não foi observada diferença significativa entre os valores do índice biespectral (BIS). Os tempos de extubação, decúbito esternal, deambulação e de recuperação total foram de $40,6 \pm 30,7$; $91 \pm 37,5$; $134,5 \pm 54,5$; e $169,1 \pm 55,4$ minutos no GNA e de $68,8 \pm 37,3$; $133,3 \pm 85,3$; $171,3 \pm 77,1$; e $233,1 \pm 60,6$ minutos no GEM, respectivamente. Não foi constatada a presença de efeitos colaterais diretamente relacionados ao uso do propofol em ambas as formulações. Não foram observadas alterações de importância clínica referentes aos parâmetros hematológicos e função renal. Observou-se aumento, acima do limite fisiológico, da enzima Alanina Aminotransferase (ALT) observados de 12 às 72h no GEM e de 48

às 72h no GNA. Conclui-se que o propofol em nanoemulsão apresenta características clínicas e bioquímicas semelhantes à formulação em emulsão lipídica comercialmente disponível. A formulação em nanoemulsão proporciona maior estabilidade cardiovascular e respiratória para indução e infusão contínua em gatas híidas.

Palavras-chave: Propofol. nanoemulsão. emulsão lipídica. gatas.

ABSTRACT

It is clear that different formulations of propofol have differentiated pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. Thus, this study aimed to evaluate the cardiovascular, respiratory, haemogasometric and metabolic effects, as well as observe possible side effects of the new formulation of propofol in nanoemulsion compared to the propofol in lipid emulsion commercially available. For this purpose, 12 healthy female cats, average weight of 2.6 ± 0.4 kg, were assigned into two groups: Nanoemulsion (NAG, $n = 6$) and Emulsion (EMG, $n = 6$), in which the animals received propofol in nanoemulsion or in lipid emulsion, respectively, as induction agent, both at a sufficient dose for intubation. Immediately after induction, the animals were intubated and supplemented with 100% oxygen through a non-rebreathing circuit. Subsequently, the propofol infusion was started with the respective formulation, at a constant rate of $0.3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, and maintained for 90 minutes. The parameters were evaluated at the following moments: T-10, T0, T15, T30, T45, T60, T75, T90, corresponding to the baseline evaluation and 0, 15, 30, 45, 60, 75 and 90 minutes after starting the infusion, respectively. Data were compared using repeated measures ANOVA (data over time) followed by the *Student Newman Kews* test when justified or *t*-tests as appropriate (significance taken as $p \leq 0.05$). The dose required for induction was $9.5 \pm 1.3 \text{ mg kg}^{-1}$ and $10 \pm 1 \text{ mg kg}^{-1}$ for EMG and NAG, respectively. In the EMG, a reduction was observed in the heart rate, respiratory rate (*f*), pH, and systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean (MAP) arterial pressure in all the moments when compared to the basal evaluation. The *f* decreased only in T90, and the pH in the T0, T15 and T90, when using the nanoemulsion. The PaCO₂, PaO₂ and SaO₂ remained higher during all the infusion period in both groups in comparison to the baseline. HCO₃ increased in all the moments in the EMG and in the T15, T30, T60 and T90 in the NAG. The CVP was lower than the baseline only in T60 and T90 in the NAG. Between groups, lower values occurred in all the moments evaluated for SAP, MAP, DAP and pH in the EMG in comparison to the NAG. The *f* was lower from T30 to T75 in the GEM, while the PaCO₂ was higher between T15 and T90 in this group. No significant alterations occurred to the BIS values. The time necessary for extubation, sternal recumbency, ambulation and total recovery were 40.6 ± 30.7 , 91 ± 37.5 , 134.5 ± 54.5 , and 169.1 ± 55.4 minutes in the NAG and 68.8 ± 37.3 , 133.3 ± 85.3 , 171.3 ± 77.1 , and 233.1 ± 60.6 minutes in EMG. The presence of undesired effects directly related to the use of propofol was not observed for any of the formulations. There were no clinically important changes regarding the hematological parameters and the renal function, however, values higher than the physiological ones were noted for the enzyme alanine aminotransferase (ALT) from

12 to 72 hours in the EMG and from 48 to 72 hours in the NAG. We conclude that the propofol in nanoemulsion presents clinical and biochemical characteristics similar to the lipid emulsion commercially available. However, the nanoemulsion formulation provides greater cardiovascular and respiratory stability for both induction and continuous rate infusion in healthy cats.

Keywords: Propofol. Nanoemulsion. lipid emulsion. cats.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------|--|----|
| Figura 01 - | Representação esquemática dos momentos de avaliação de uma nova formulação de propofol em nanoemulsão em gatas. | 37 |
| Figura 02 - | Posicionamento dos eletrodos do sensor pediátrico XP para obtenção do índice biespectral (BIS) em gatas. | 40 |
| Figura 03 - | Variações da FC (batimentos/min.) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 44 |
| Figura 04 - | Variações da PAS (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 45 |
| Figura 05 - | Variações da PAM (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 47 |
| Figura 06 - | Variações da PAD (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 48 |
| Figura 07 - | Variações da PVC (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 49 |

| | | |
|-------------|---|----|
| Figura 08 - | Variações da f (movimentos/min) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 50 |
| Figura 09 - | Variações da PaO_2 (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 51 |
| Figura 10 - | Variações da PaCO_2 (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 52 |
| Figura 11 - | Variações da ETCO_2 (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 54 |
| Figura 12 - | Variações do pH arterial durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 55 |
| Figura 13 - | Variações do Déficit Base (mEq/L), durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 56 |
| Figura 14 - | Variações do HCO_3^- (mmol/L) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 57 |
| Figura 15 - | Variações da SaO_2 (%) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 58 |
| Figura 16 - | Variações do colesterol (mg/dL) após a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 61 |
| Figura 17 - | Variações da creatinina (mg/dL) após a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. | 65 |

Figura 18 - Valores médios e desvio padrão dos tempos de extubação e decúbito esternal (em minutos), após administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. 69

Figura 19 - Valores médios e desvio padrão dos tempos de deambulação e recuperação total (em minutos), após administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. 69

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabela 01 - | Valores médios e desvios padrão da FC (batimentos/min) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 44 |
| Tabela 02 - | Valores médios e desvios padrão da PAS (mmHg) em gatas submetidas a anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 45 |
| Tabela 03 - | Valores médios e desvios padrão da PAM (mmHg) em gatas submetidas a anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 47 |
| Tabela 04 - | Valores médios e desvios padrão da PAD (mmHg) em gatas submetidas a anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 48 |
| Tabela 05 - | Valores médios e desvios padrão da PVC (mmHg) em gatas submetidas a anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 49 |
| Tabela 06 - | Valores médios e desvios padrão da f (movimentos/min) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 50 |
| Tabela 07 - | Valores médios e desvios padrão da PaO ₂ (mmHg) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 51 |

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabela 08 - | Valores médios e desvios padrão da PaCO ₂ (mmHg) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 52 |
| Tabela 09 - | Valores médios e desvios padrão da ETCO ₂ (mmHg) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 54 |
| Tabela 10 - | Valores médios e desvios padrão do pH arterial em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 55 |
| Tabela 11 - | Valores médios e desvios padrão do Déficit Base (mEq/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 56 |
| Tabela 12 - | Valores médios e desvios padrão do HCO ₃ ⁻ (mmol/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 57 |
| Tabela 13 - | Valores médios e desvios padrão da SaO ₂ (%) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 58 |
| Tabela 14 - | Valores médios e desvios padrão da TR (°C) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 60 |
| Tabela 15 - | Valores médios e desvios padrão do Índice Biespectral (BIS), Eletromiografia (EMG) e Índice de Qualidade de Sinal (SQI), em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 60 |
| Tabela 16 - | Valores médios e desvios padrão da albumina (g/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 60 |
| Tabela 17 - | Valores médios e desvios padrão do colesterol (mg/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 61 |

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabela 18 - | Valores médios e desvios padrão da glicose (mg/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol (período pré e pós anestésico) em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 63 |
| Tabela 19 - | Valores médios e desvios padrão da FA (U/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 63 |
| Tabela 20 - | Valores médios e desvios padrão da GGT (U/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 63 |
| Tabela 21 - | Valores médios e desvios padrão da ALT (U/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 64 |
| Tabela 22 - | Valores médios e desvios padrão da uréia (mg/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 64 |
| Tabela 23 - | Valores médios e desvios padrão da creatinina (mg/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6). | 65 |
| Tabela 24 - | Valores médios e desvio padrão da contagem de eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$), Hb (g/dL), VG (%), Proteínas (g/dL), leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), neutrófilos ($/\mu\text{L}$), linfócitos ($/\mu\text{L}$), eosinófilos ($/\mu\text{L}$), basófilos ($/\mu\text{L}$), monócitos ($/\mu\text{L}$) e bastonetes ($/\mu\text{L}$), em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão GNA (n=6) e emulsão lipídica (GEM n=6). | 67 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------------------------------|---|
| ALT | Alanina Amino Transferase |
| BE | Excesso de Base |
| BIS | Índice Biespectral |
| CAM | Concentração Alveolar Mínima |
| CK | Creatina Quinase |
| DB | Déficit de Base |
| EMG | Eletromiografia |
| ETCO ₂ | Pressão Parcial de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração |
| EAB | Equilíbrio Ácido Básico |
| FA | Fosfatase Alcalina |
| GEM | Grupo Emulsão |
| GGT | Gama Glutamil Transferase |
| GNA | Grupo Nanoemulsão |
| HCO ₃ ⁻ | Bicarbonato |
| PaCO ₂ | Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no Sangue Arterial |
| PAD | Pressão Arterial Diastólica |
| PAM | Pressão Arterial Média |
| PaO ₂ | Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial |

| | |
|------------------|--|
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| pH | Potencial de Hidrogênio |
| PPT | Proteína Plasmática Total |
| PVC | Pressão Venosa Central |
| SaO ₂ | Saturação de Oxihemoglobina no Sangue Arterial |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SQI | Índice de Qualidade de Sinal |
| TCI | Infusão Alvo Controlada |
| VG | Volume Globular |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| INTRODUÇÃO..... | 25 |
| 1 REVISÃO DE LITERATURA..... | 27 |
| 2 MATERIAL E MÉTODOS..... | 34 |
| 2.1 ANIMAIS | 34 |
| 2.2 INSTRUMENTAÇÃO..... | 35 |
| 2.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL..... | 36 |
| 2.4 MENSURAÇÃO DOS PARÂMETROS..... | 37 |
| 2.4.1 Frequência Cardíaca (FC)..... | 37 |
| 2.4.2 Pressões Arterial Sistólica (PAS), Média (PAM) e Diastólica (PAD)..... | 37 |
| 2.4.3 Pressão Venosa Central (PVC)..... | 38 |
| 2.4.4 Frequência Respiratória (<i>f</i>)..... | 38 |
| 2.4.5 Pressão Parcial de CO ₂ ao Final da Expiração (ETCO ₂)..... | 38 |
| 2.4.6 Temperatura Retal (TR)..... | 38 |
| 2.4.7 Temperatura da Sala (TS)..... | 38 |
| 2.4.8 Índice Biespectral (BIS)..... | 38 |
| 2.4.9 Hemogasometria Arterial..... | 40 |
| 2.4.10 Parâmetros Hematológicos..... | 40 |
| 2.4.11 Bioquímica Sérica..... | 41 |
| 2.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA DO PERÍODO PRÉ E PÓS ANESTÉSICO..... | 41 |
| 2.5.1 Qualidade de Indução..... | 41 |
| 2.5.2 Tempo para Extubação (TE)..... | 41 |
| 2.5.3 Tempo para Decúbito Esternal (TDE)..... | 41 |
| 2.5.4 Tempo para Deambulação (TDEA)..... | 42 |
| 2.5.5 Tempo para Recuperação Total (TRT)..... | 42 |
| 2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 42 |
| 3 RESULTADOS..... | 43 |
| 3.1 DOSE DE INDUÇÃO..... | 43 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2 QUALIDADE DE INDUÇÃO..... | 43 |
| 3.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC) | 43 |
| 3.4 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) | 43 |
| 3.5 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) | 46 |
| 3.6 PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD) | 46 |
| 3.7 PRESSÃO VENOSA CENTRAL (PVC) | 46 |
| 3.8 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (<i>f</i>) | 46 |
| 3.9 PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO NO SANGUE ARTERIAL (PaO ₂)..... | 46 |
| 3.10 PRESSÃO PARCIAL DE CO ₂ NO SANGUE ARTERIAL (PaCO ₂)..... | 46 |
| 3.11 PRESSÃO PARCIAL DE CO ₂ AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (ETCO ₂)..... | 46 |
| 3.12 POTENCIAL DE HIDROGÊNIO (pH) | 53 |
| 3.13 DÉFICIT BASE (DB)..... | 53 |
| 3.14 BICARBONATO ARTERIAL (HCO ₃ ⁻)..... | 53 |
| 3.15 SATURAÇÃO DE OXIHEMOGLOBINA NO SANGUE ARTERIAL (SaO ₂)..... | 53 |
| 3.16 TEMPERATURA RETAL (TR) | 53 |
| 3.17 ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS) | 59 |
| 3.18 ALBUMINA | 59 |
| 3.19 COLESTEROL | 59 |
| 3.20 GLICOSE SÉRICA..... | 59 |
| 3.21 FOSFATASE ALCALINA (FA) | 62 |
| 3.22 GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE (GGT) | 62 |
| 3.23 ALANINA AMINOTRANSFERASE (ALT) | 62 |
| 3.24 URÉIA | 62 |
| 3.25 CREATININA | 62 |
| 3.26 VALORES HEMATOLÓGICOS | 62 |
| 3.27 TEMPO PARA EXTUBAÇÃO (TE)..... | 66 |
| 3.28 TEMPO PARA DECÚBITO ESTERNAL (TE)..... | 68 |
| 3.29 TEMPO PARA DEAMBULAÇÃO (TDEA)..... | 68 |
| 3.30 TEMPO PARA RECUPERAÇÃO TOTAL (TRT)..... | 68 |
| 3.31 EFEITOS ADVERSOS..... | 68 |
| 4 DISCUSSÃO..... | 70 |
| CONCLUSÕES | 90 |

| | |
|--------------------------|------------|
| REFERÊNCIAS | 91 |
| APÊNDICES | 108 |

INTRODUÇÃO

A anestesiologia veterinária tem evoluído significativamente nas últimas décadas, proporcionando maior segurança e bem estar ao paciente. Esse avanço pode ser evidenciado pelo incremento da pesquisa e desenvolvimento de novas formulações de anestésicos já existentes. Da mesma forma a capacitação dos profissionais envolvidos também aumentou, entretanto ainda existe uma deficiência de estudos sobre as particularidades fisiológicas e metabólicas dos fármacos em cada espécie. Neste sentido, destacam-se os felinos, que apresentam resposta diferenciada na biotransformação de diversos fármacos. Antunes (1999), afirma que embora existam particularidades, estudos realizados em cães são erroneamente extrapolados para felinos.

Diante deste quadro, até mesmo fármacos já consagrados e amplamente utilizados em medicina veterinária são alvos de estudos para o aprimoramento de sua formulação. Nesse sentido, o propofol destaca-se pelo grande número de estudos existentes acerca de sua formulação atual e de novas formulações em microemulsão e/ou nanoemulsão (TALSMA e LIE-A-HUEN 2000; EGAN et al., 2002; CHEN et al., 2005; MOREY et al., 2006a, b; TIMOTHY 2006; CLEALE et al., 2009).

O propofol, comercialmente disponível, apresenta-se em emulsão óleo e água, utilizando óleo de soja, lecitina de ovo e glicerol como excipiente (SHORT e BUFALARI, 1999; SANO et al., 2003). Esses ingredientes e a ausência de um agente antimicrobiano predispõem a formulação à contaminação bacteriana (BAKER e NAGUIB, 2005; BARBOSA, 2007; STRACHAN et al., 2008). Em virtude de sua formulação, deve ser mantido em temperatura controlada (2 - 25 °C), após seu uso, o remanescente deve ser descartado após 6 horas (MASSONE e CORTOPASSI, 2010). Honarmand e Safavi (2008) e KAYA (2008), relataram a ocorrência de dor a

aplicação, causada pela formulação comercial atual, porém essa manifestação é mais facilmente observada no homem. Somando-se a isso, Chen et al., (2005), afirmam que a formulação atual (emulsão óleo em água) é instável, o que pode produzir um potencial risco ao paciente, pois o aumento da dimensão das partículas pode causar embolia pulmonar.

Em virtude das características indesejáveis e possivelmente deletérias apresentadas, novas formulações de propofol vêm sendo avaliadas. As nanoemulsões, bem como microemulsões são alternativas às emulsões comercialmente disponíveis. Nas nanoemulsões óleo em água, o propofol é combinado com surfactantes biocompatíveis para formar uma emulsão termodinamicamente estável, transparente, e sem a necessidade de excipientes como o óleo de soja (PACHECO et al., 2008). Algumas das vantagens potenciais da utilização desta formulação diferenciada incluem menor dor à injeção, uma maior vida de prateleira devido à estabilidade termodinâmica, e uma reduzida propensão ao crescimento bacteriano devido à ausência do óleo de soja como nutriente (MOREY et al., 2006b). Além de todas estas vantagens, algumas formulações diferenciadas de propofol buscam ainda reduzir a distribuição lipídica deste fármaco (FECHNER et al., 2004), proporcionando ainda uma maior potência em doses das emulsões em óleo/água frente as já existentes comercialmente (PACHECO et al., 2008).

1 REVISÃO DE LITERATURA

A anestesia intravenosa total (AIT) é uma técnica que tem sido preconizada na prática anestésica em pequenos animais (TRANQUILLI et al., 2007). O emprego da AIT somente se popularizou nas últimas décadas, devido à ausência de fármacos com perfis farmacocinéticos adequados, pois os agentes até então disponíveis, apresentavam efeito cumulativo, causando recuperação anestésica prolongada (CARARETO, 2004).

Acredita-se que essa modalidade anestésica produza efeitos cardiovasculares menos pronunciados, quando comparados a anestesia inalatória (SELMÍ et al., 2005). Nesse sentido, a AIT além de possuir como vantagem uma grande estabilidade hemodinâmica e redução do estresse cirúrgico, em muitos casos produz menor hepatotoxicidade, e principalmente a ausência de poluição do ambiente cirúrgico (PIRES et al., 2000; HATSCHBACH et al., 2008). Por outro lado, a AIT apresenta algumas limitações como dificuldade de mensuração das concentrações plasmáticas, não podendo ser facilmente mensurada em tempo real, como durante a anestesia inalatória (PIRES et al., 2000).

Para se obter uma anestesia estável, a escolha da técnica de administração dos fármacos intravenosos é fundamental. A modalidade utilizando bolus intermitentes é a menos indicada, uma vez que produz concentrações plasmáticas instáveis e maior incidência de efeitos colaterais (CAMU et al., 2001; OTERO, 2005). Diante disso, o método mais indicado e simples de manter o efeito desejado de um fármaco com a AIT é através da infusão contínua com velocidade variada, a fim de atingir uma concentração adequada do agente anestésico no organismo (COETZEE, 2005).

Um anestésico para ser usado por infusão contínua deve apresentar curto tempo de ação e ausência de efeito cumulativo, como descrito para o propofol (ANDRESS et al., 1995; PASCOE et al., 2006), devido ao seu grande volume de distribuição e rápida eliminação (GLEN, 1980; MUIR e GADAWSKI, 2002). Diante disso, o propofol é o agente de escolha para infusão contínua intravenosa, sendo inclusive indicado para anestesia de gatos (BREARLEY et al., 1988; ANTUNES, 1999; SOUZA, 2000; AGUIAR, 2010). Por outro lado, Pascoe et al., 2006; Bester, 2009; Cleale et al., 2009 relatam que o uso do propofol sob infusão contínua em gatos, implica em tempo de recuperação prolongado, desta forma o tempo de infusão deve ser reduzido.

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um derivado alquil-fenólico, de baixa solubilidade em água e sua apresentação atual, comercializada a 1%, consiste em uma emulsão fina, contendo óleo de soja, fosfolipídios de ovo purificado e glicerol, conferindo à solução um aspecto leitoso com pH entre 7 e 8,5 (SHAFER e STANKI, 1991; SHORT e BUFALARI, 1999; SANO et al., 2003). A presença de produtos orgânicos na formulação em emulsão lipídica e a ausência de antimicrobianos torna esta solução mais sujeita à contaminação (BAKER e NAGUIB, 2005; BARBOSA, 2007; STRACHAN et al., 2008). Essa formulação, deve ser mantida em temperatura controlada (entre 2 e 25 °C) e, após seu uso, o remanescente deve ser descartado, uma vez que é um material sujeito a contaminações quando manipulado inadequadamente (MASSONE e CORTOPASSI 2010).

O propofol produz indução, manutenção e recuperação tranquilas, mesmo com a aplicação de doses subsequentes, além de bom relaxamento muscular (MASSONE e CORTOPASSI, 2010). Segundo Cockshot et al. (1992) possui elevada ligação às proteínas plasmáticas (96-98%), sendo que Concas et al. (1991), atribuem a curta latência do propofol a imediata elevação de sua concentração no SNC, induzindo depressão deste pelo aumento do efeito inibitório sobre receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e decréscimo do metabolismo cerebral. A rápida redistribuição do fármaco para outros tecidos e órgãos proporciona um curto período farmacológico e uma recuperação curta, normalmente sem episódios de excitação (MORGAN; LEGGE, 1989; PADDLEFORD, 2001).

Sua metabolização é predominantemente hepática, por meio de conjugação, embora a sua eliminação plasmática exceda o fluxo sanguíneo hepático sugerindo que outros órgãos, como pulmões e rins façam parte do processo metabólico

(PADDLEFORD, 2001). Os pulmões são órgãos farmacologicamente ativos e afetam a concentração sanguínea de fármacos administrados por via intravenosa e, segundo Le Guellec (1995), pode reter e até atrasar a metabolização e distribuição de muitos fármacos. Como o pulmão recebe todo o débito cardíaco, mesmo quando uma pequena taxa de extração pulmonar está envolvida, seu valor ainda sim é significativo. Matot et al. (1993), afirmam que após a retenção pulmonar, o fármaco pode retornar para o sangue em uma taxa ainda não determinada ou ainda, uma pequena parcela é metabolizada por células pulmonares. Essa extensa primeira passagem de eliminação do propofol nos pulmões foi relatado em ovinos, felinos e roedores (MATOT, 1993 e 1994; DUTTA e EBLING, 1998; KUIPERS et al., 1999). No entanto o papel dos pulmões no metabolismo do propofol em seres humanos ainda é controverso (DAWIDOWICZ et al., 2000; HE et al., 2000).

Ludbrook e Upton (1997) relataram que alterações do débito cardíaco apresentam um profundo efeito na concentração de propofol no sangue arterial e cérebro. De maneira semelhante Upton et al. (1999), afirmam que o débito cardíaco é um fator determinante da concentração inicial de propofol após a administração em um curto período de infusão.

Segundo Pascoe et al. (2006), o metabolismo dos gatos é diferenciado por apresentarem uma lenta biotransformação de combinações fenólicas, uma vez que estas sofrem biotransformação por glucuronização e esses animais parecem ser relativamente deficientes em glucuroniltransferase hepática. Segundo Boothe (1990), uma via alternativa para a metabolização do propofol é a sulfatação, via que apesar de bem desenvolvida na espécie, não é muito eficiente, pois apresenta saturação rápida. Devido a tais fatores, o propofol apresenta meia-vida de eliminação reduzida no gato, quando comparado a outras espécies, como ratos, coelhos e suínos (ADAM, et al. 1980).

A biotransformação do propofol ocorre, em torno de 60% por glucuronidação hepática (FAVETTA et al., 2002), através do citocromo P4502B6 em humanos (COURT e GREENBLATT, 2000; ODA et al., 2001) e P4502B11 em cães (HAY KRAUS et al., 2000), porém, a especificidade do respectivo citocromo ainda não foi definida em gatos (HE et al., 2000). A enzima glucuronil transferase normalmente responsável pela glucuronidação de compostos fenólicos simples, como o propofol, é a UDP-glucuroniltransferase. O gene responsável pela produção desta enzima em gatos tem sido classificado como um pseudogene, fazendo com que esse sistema

enzimático torne-se relativamente ineficiente para a metabolização do fármaco, aumentando assim o tempo de recuperação nessa espécie (COURT e GREENBLATT 2000). Nesse sentido, Adam et al. (1980), afirmam que a recuperação da anestesia após a utilização do propofol é dependente da redistribuição e metabolismo do fármaco. Corroborando com esses estudos, Andress et al. (1995), relataram que gatos submetidos a anestesia com propofol em dias consecutivos apresentam um aumento no período de recuperação.

De acordo com Sano et al. (2003), o propofol promove efeito depressor sobre o centro respiratório do SNC, característico dos agentes hipnóticos. Selmi et al. (2005), também relataram ocorrência de depressão respiratória com redução da frequência respiratória (f) além de redução nos valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média em gatas submetidas à infusão de propofol nas doses de 0,1 e 0,3 mg/kg/min, pré-medicadas com cetamina e midazolam. A depressão respiratória, observada através de diminuição do volume corrente e f , durante procedimentos anestésicos com propofol também foi citada por Murison (2001) e Cleale et al. (2009).

Segundo Muir e Gadawski (2002), a infusão contínua de propofol em gatos, resulta em decréscimo significativo da FC e pressão arterial (PA), possivelmente pela inibição dose-dependente de mecanismos vasopressores medulares, com conseqüente ação vasodilatadora. Além disso, Bufalari et al. (1997), relataram que o propofol diminui a contratilidade do miocárdio e também a pré-carga, levando a uma redução de volume sistólico. Em contrapartida, estudos demonstram que os efeitos do propofol relacionados ao sistema cardiovascular são de pequena magnitude quando utilizado em gatos saudáveis (ANDRESS et al., 1995; SHORT e BUFALARI, 1999; PEREIRA et al., 2004).

Em virtude dos fatores observados, que incluem potencial risco de contaminação, falta de praticidade pela necessidade de controle da temperatura de estocagem, necessidade de descarte do restante do produto e elevado desconforto causado nos pacientes pela dor durante a injeção, novas formulações de propofol vêm sendo pesquisadas. Nanoemulsões são alternativas às emulsões lipídicas comercialmente disponíveis, pois algumas formulações diferenciadas de propofol buscam reduzir a distribuição lipídica do fármaco (FECHNER et al., 2004), uma vez que o uso prolongado das emulsões convencionais podem ocasionar um quadro de sobrecarga lipídica (PACHECO et al., 2008). Nesse sentido, Morey et al. (2006b)

afirmam que as emulsões óleo em água são instáveis, o que pode gerar potencial risco ao paciente, devido ao aumento da dimensão das partículas de gordura, podendo levar a um quadro de embolia pulmonar. Por outro lado, as micro ou nanoemulsões apresentam-se em uma solução mais homogênea e termodinamicamente estável e pronta para uso, podendo ser armazenada por longo período sem apresentar alteração em seu aspecto físico-químico, além de não produzir subprodutos tóxicos e não servir como meio propício para contaminação bacteriana (PACHECO et al. 2008).

Outro importante efeito adverso do propofol em emulsão lipídica (de agora em diante denominado como propofol), 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 efeito (KOO et al., 2006; FUJII e ITAKURA, 2008; HONARMAND e SAFAVI, 2008; KAYA, 2008). Nas formulações óleo em água, o propofol é combinado com surfactantes biocompatíveis para formar uma emulsão termodinamicamente estável, transparente, e sem a necessidade de excipientes como o óleo de soja. Algumas das vantagens potenciais da utilização desta formulação diferenciada incluem menor dor à injeção, uma maior vida de prateleira devido à estabilidade termodinâmica, e uma reduzida propensão ao crescimento bacteriano devido à ausência do óleo de soja como nutriente (MOREY et al., 2006a).

Sistemas microemulsionados (SME) foram originalmente descritos por Hoar e Schulman em 1943, no entanto, o termo microemulsão só foi utilizado por Schulman, no final da década de 50 (SCHULMAN et al., 1959). Este termo foi revisado muitas vezes ao longo dos anos e a definição mais aceita atualmente, descreve as microemulsões como dispersões coloidais de água e óleo, estabilizadas por um tensoativo e por um co-tensoativo quando necessário, opticamente transparentes ou semi-transparentes, termodinamicamente estáveis, que apresentam partículas de tamanho menor que $1,0\mu\text{m}$ e, portanto, passíveis de serem esterilizadas por filtração. Apesar da denominação “micro”, o sistema envolve gotículas com tamanhos suficientemente pequenos para ser opticamente transparente. Por essa razão, outras denominações, como “submicron emulsão” e “nanoemulsão” também têm sido utilizadas para designar esse sistema (BENITA, 1998).

Segundo Cunha-Júnior et al. (2003), as microemulsões 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 de componentes de custo proibitivo.

O estudo de novos sistemas de liberação de fármacos, particularmente as microemulsões, tem sido muito relevante na área farmacêutica, pois proporcionam alternativas terapêuticas farmacologicamente mais eficientes e com efeitos colaterais reduzidos, a partir de fármacos já existentes, muitas vezes pouco utilizados devido a sua potencial toxicidade (CERA, 2001; ZANETTI-RAMOS e CRECZYNSKI-PASA, 2008). Além disso, esses sistemas melhoram a solubilização de fármacos lipofílicos em água e os protegem contra hidrólise enzimática, além de aumentar o potencial de absorção devido à presença de tensoativo (FORMARIZ et al., 2005).

O grande número de pesquisas em busca de novas formulações de propofol comprova a qualidade desse fármaco como agente anestésico. É evidente que sua formulação afeta a farmacocinética e farmacodinâmica do produto final, o que pode ser comprovado com as diferenças encontradas nos resultados das pesquisas com as diferentes formulações, em diferentes espécies, ao longo dos anos. Desde sua síntese em 1977, esse fármaco apresentou inúmeras formulações que vão desde a composição inicial em cremophor, passando pelas composições utilizando EDTA, Intralipid, bissulfito e mais recentemente, as diversas formulações em nanoemulsão (VIERNSTEINS et al., 1993; BIELEN, et al., 1996; DOENICKE et al., 1997; SHAO et al., 2000; WANTEN et al., 2000; EGAN et al., 2001; FECHNER et al., 2001; HAN et al., 2001; RAN et al., 2001; CALVO et al., 2004; MOREY et al., 2006b; BESTER, 2009; CLEALE et al., 2009; CORRÊA, 2010).

O propofol em nanoemulsão utilizado no presente estudo é uma composição farmacêutica anestésica, injetável, contendo propofol como agente ativo (Propovet® (10mg/mL), lote piloto: 001/09, fab: maio/2009, Ourofino Saúde Animal Ltda., Cravinhos, SP, Brasil), na forma de nanoemulsão óleo/água pronta para uso e altamente estável, cujas partículas hidrofóbicas dispersas apresentam tamanho reduzido (1-50nm), com aspecto transparente e possui viscosidade comparável a de uma solução aquosa, utilizando um único surfactante selecionado do grupo constituído por estearatos de polietilenoglicol. Pacheco et al. (2008), em estudos para registro do fármaco em humanos, utilizaram modelo experimental com ratos e relataram que o propofol apresenta pH de 5-8,5 e é altamente estável quanto às

dimensões de partículas, apresentando melhores propriedades físico-químicas, e previne potenciais riscos de efeitos indesejáveis encontrados nas formulações de propofol conhecidas.

Diante do exposto, o presente estudo baseou-se na perspectiva da utilização de uma nova formulação de propofol em nanoemulsão como componente básico da indução anestésica e manutenção nos casos de anestesia intravenosa total, como possível substituição à anestesia inalatória e à formulação de propofol atualmente existente para uso em gatas. Até o presente momento, não foi realizado nenhum estudo completo com esta nova formulação de propofol em nanoemulsão e, portanto, ainda existem inúmeras lacunas e serem preenchidas em decorrência da utilização da nova formulação de propofol em nanoemulsão em gatas.

Desta forma, objetivou-se avaliar e comparar os efeitos cardiorrespiratórios, hemogasométricos, metabólicos e o índice biespectral, bem como os parâmetros clínicos e possíveis efeitos colaterais decorrentes da utilização do propofol em emulsão lipídica e nanoemulsão em gatas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e de Bem Estar Animal - CETEA da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, sob protocolo número 1.39/09.

2.1 ANIMAIS

Foram utilizadas 12 gatas, sem raça definida (SRD), com idade entre 1 e 4 anos e peso médio de $2,6 \pm 0,4$ kg. Os animais eram provenientes do Centro de Controle de Zoonoses do município de Lages-SC e, após realização da etapa experimental foram castrados e encaminhados a adoção. Os animais foram classificados de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) como pacientes ASA I, confirmado através da realização de exame clínico e exames complementares (hemograma completo, função renal, além de indicativos de lesão e função hepática). Todos os animais incluídos no estudo apresentavam os parâmetros clínicos e laboratoriais dentro dos valores considerados normais para espécie.

Os mesmos passaram por um período de adaptação de 30 dias para ambientalização e padronização dos cuidados, permanecendo em gaiolas individuais, recebendo ração comercial de boa qualidade, duas vezes ao dia e água “*ad libitum*”. No dia de início de alojamento, os animais foram vacinados e desverminados.

2.2 INSTRUMENTAÇÃO

Os animais foram submetidos a um período de jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas previamente ao procedimento experimental. Foi realizada tricotomia da região das veias cefálicas, da veia jugular, face medial do membro pélvico direito (na região da artéria femoral), e da área da cabeça localizada entre a região frontal e a zigomática para colocação dos eletrodos do Índice Biespectral (BIS¹).

Após a tricotomia, realizou-se punção venosa para colheita de sangue para verificação dos valores basais (0h) de hemograma completo e exames de função e/ou lesão hepática (glicose, colesterol, albumina, Gama Glutamil Transferase (GGT), Fosfatase Alcalina (FA) e Alanina Aminotransferase (ALT); e função renal (dosagem de uréia e creatinina); a coleta foi repetida em 6, 12, 24, 48 e 72 horas após o término do procedimento experimental.

Neste momento, os animais foram posicionados em decúbito lateral direito, sobre colchão térmico ativo, e induzidas a anestesia geral inalatória com sevofluorano² 7V%, através da utilização de vaporizador calibrado³ e confirmado por meio de analisador de gases⁴, administrado por meio de máscara conectada a um sistema sem reinalação de gases, com fluxo de oxigênio 100% de 4L/min. Realizou-se anestesia local infiltrativa com 0,5mL de lidocaína⁵ (2%) e 0,5mL de bupivacaína⁶ (0,5%), ambas sem vasoconstritor, na face interna do membro pélvico direito, assim como na região da veia jugular esquerda. Decorridos cinco minutos realizou-se dissecação e fixação de um cateter Intracath 18G⁷, na artéria femoral, para mensuração da PAS, PAM e PAD, conectado a um transdutor⁸ de pressão do monitor multiparamétrico⁹, posicionado na altura do átrio do animal. Este mesmo acesso foi utilizado para obtenção de amostras de sangue para hemogasometria¹⁰. De maneira similar realizou-se dissecação da veia jugular esquerda para inserção de

¹ Aspect A-2000 Biespectral Index (BIS) Monitoring System, Natick, MA, USA.

² Sevoforine®, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

³ Vaporizador Calibrado – Sevofluorano - Oxigel®, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Sistema de monitoração DX2010, Dixtal Brasil Indústria e Comércio Ltda., Manaus, AM, BR.

⁵ Xylestesin® 2%, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

⁶ Neocaína® 0,5%, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

⁷ Cateter Intravenoso Intracath (18G) – Tecnobio – São Paulo – SP – Brasil.

⁸ OHMEDA – DTX Plus Pressure Transducer System (Model DT 12) Singapura.

⁹ Monitor Multiparamétrico Instramed, InMax Vet, Porto Alegre – RS, Brasil.

¹⁰ Analisador de Gases Rapidlabor 348 – Bayer – São Paulo – SP – Brasil.

um cateter Intracath 18G, para mensuração da pressão venosa central (PVC) com auxílio de um transdutor de pressão conectado ao monitor multiparamétrico. Realizou-se ainda a colocação de um cateter Abocath 22G¹¹ na veia cefálica direita para a administração de fluidoterapia com solução fisiológica 0,9% na taxa de 5 mL/kg/h; bem como na veia cefálica esquerda para fixação de adaptador PRN¹² devidamente heparinizado para posterior infusão dos fármacos utilizados neste estudo. No momento de canulação da veia cefálica, realizou-se administração de ampicilina sódica¹³, na dose de 20 mg/kg, via intravenosa, como antibiótico profilaxia. Passado o período de instrumentação dos animais, cessou-se a anestesia inalatória e aguardou-se um período mínimo de 30 minutos para a recuperação total dos pacientes.

2.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Neste momento os animais foram alocados, aleatoriamente, em dois grupos: grupo nanoemulsão (GNA, n=6), os quais receberam propofol em nanoemulsão; e grupo emulsão (GEM, n=6), os quais receberam propofol comercialmente disponível, ambos em dose suficiente para perda dos reflexos, laringotraqueais, tônus mandibular, permitindo assim a intubação com sonda tipo Murphy com diâmetro e comprimento, compatíveis ao tamanho do animal. A sonda foi conectada a um sistema sem reinalação de gases, com fluxo de oxigênio 100% de 4L/min. Ato contínuo, deu-se início a manutenção anestésica com a mesma formulação de propofol utilizada na indução, através de bomba de infusão de seringa¹⁴, na taxa de 0,3mg/kg/min., durante 90 minutos.

A mensuração dos parâmetros foi realizada em T-10 (basal), aferida 30 minutos após o término da anestesia inalatória (T0); imediatamente após indução anestésica e início da manutenção; e em T15, T30, T45; T60; T75; e T90, correspondentes a 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos após o início da infusão, respectivamente (Figura 01). As variáveis de hemogasometria arterial foram coletadas apenas em: T-10 e T0, T15, T30, T60 e T90. Tais amostras (0,5mL) foram

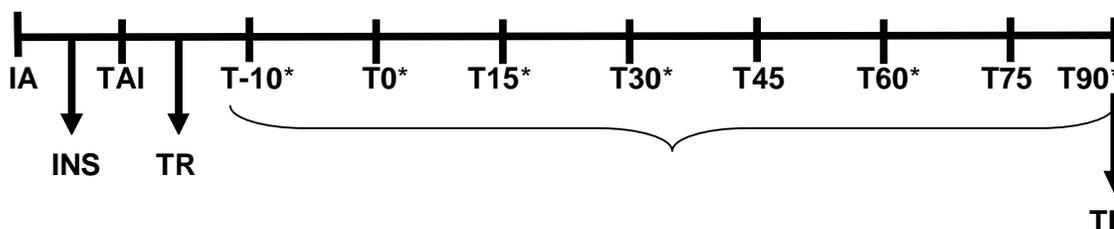
¹¹ BD Angiocath – Becton, dickinson, ind. Cirúrgica LTDA –MG, Brasil.

¹² Adaptador PRN – BD Interlink – becton Dickinson ind. Cirúrgica LTDA – MG, Brasil.

¹³ Ampicilina Sódica - Bristol Myers Squibb S.A. – São Paulo – SP – Brasil.

¹⁴ Bomba de infusão de seringa LIGNEA SEP-10S Plus, Biosensor, São Paulo, SP, Brasil.

coletadas com auxílio de seringa de 1mL, devidamente heparinizada, sendo que imediatamente após, as amostras foram vedadas e acondicionadas em gelo à temperatura de 0 a 4°C até a realização dos exames, respeitando-se o limite máximo de 2 horas para realização das análises.



T-10: basal; **T0:** início da infusão; **T15, T30, T45, T60, T75, T90,** correspondentes a 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos após o início da infusão de propofol na respectiva formulação.

Legenda: **IA:** indução da anestesia inalatória; **INS:** instrumentação do animal; **TAI:** término da anestesia inalatória; **TR:** Tempo de recuperação da anestesia inalatória (30 min.); **TI:** término da infusão contínua; *: momentos de realização de hemogasometria arterial.

Figura 01 – Representação esquemática dos momentos de avaliação de uma nova formulação de propofol em nanoemulsão em gatas.

2.4 MENSURAÇÃO DOS PARÂMETROS

2.4.1 Frequência Cardíaca (FC)

A mensuração da frequência cardíaca (batimentos/minuto) foi realizada através do traçado do eletrocardiograma, obtido através de leitura direta no monitor multiparamétrico InMax Vet, com ajuste de leitura na Derivação DII.

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

A mensuração direta das pressões foi realizada através de um cateter, Intracath 18G, seccionado em tamanho compatível ao do animal e introduzido na artéria femoral direita e, conectado a um transdutor de pressão ligado ao monitor multiparamétrico InMax Vet. Previamente a cada avaliação, era realizado um *flush* com solução heparinizada (5UI/mL) para lavagem do canal de pressão, em seguida

zerava-se o transdutor no monitor multiparamétrico. A leitura procedeu através da visualização direta no monitor multiparamétrico, com escala em mm/Hg.

2.4.3 Pressão Venosa Central (PVC)

Para determinação da PVC, o cateter Abocath 18 G, seccionado em tamanho compatível ao animal foi inserido na veia jugular direita e conectado a um sensor de pressão e ao monitor multiparamétrico InMax Vet. Previamente a cada avaliação, era realizado um *flush* com solução heparinizada (5UI/mL) para lavagem do canal de pressão, em seguida zerava-se o transdutor no monitor multiparamétrico. A leitura procedeu através da visualização direta no monitor multiparamétrico, com escala em mm/Hg.

2.4.4 Frequência Respiratória (f)

A mensuração da f (movimentos/minuto) foi realizada através de leitura direta no monitor multiparamétrico Dixtal-DX2010, através de um sensor conectado entre a sonda endotraqueal e o circuito anestésico.

2.4.5 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (ETCO₂)

Os valores de ETCO₂ (mm/Hg), foram obtidos através de leitura direta no monitor multiparamétrico Dixtal-DX2010, através de um sensor conectado entre a sonda endotraqueal e o circuito anestésico. A escala utilizada foi em mm/Hg.

2.4.6 Temperatura Retal (TR)

A temperatura retal (°C) foi obtida através de sensor de temperatura posicionado no ânus do animal e conectado ao monitor multiparamétrico.

2.4.7 Temperatura da Sala (TS)

A temperatura da sala (graus Celsius - °C) foi padronizada em 24°C e obtida à partir de um sensor posicionado livremente a uma altura de 1,5 metros do chão e conectado ao monitor multiparamétrico Dixtal-DX2010.

2.4.8 Índice Biespectral (BIS)

Após realização da tricotomia no animal, procedeu-se a limpeza da região com álcool etílico e éter para retirada de qualquer resquício de oleosidade da pele do paciente.

O posicionamento do sensor pediátrico¹⁵ do monitor de BIS foi adaptado da metodologia utilizada por Guerrero e Nunes (2003) em cães, que consiste no posicionamento do eletrodo primário rostralmente ao trago da orelha esquerda, em um ponto localizado entre o trago da orelha e o osso temporal; o eletrodo secundário foi fixado centralmente na região frontal, numa linha imaginária que divide o osso frontal; o eletrodo terciário foi posicionado rostralmente ao trago da orelha direita, em um ponto localizado entre o trago da orelha direita e o osso temporal, na distância média compreendida entre os eletrodos anteriores.

Após o posicionamento dos eletrodos, o sensor foi conectado ao cabo de interface com o paciente para verificação da validade dos sensores, seu posicionamento, bem como qualidade da adesão ao paciente.

A aferição dos valores é fornecida através da leitura direta de valores numéricos no monitor, valores estes referentes ao índice biespectral (BIS); eletromiografia (EMG), para verificação de registros de atividade muscular; e ainda do índice da qualidade de sinal (SQI). Cabe salientar que os valores de BIS só eram registrados quando os valores de EMG encontravam-se abaixo de 50 e os do SQI acima de 50.

¹⁵ Sensor pediátrico BIS XP, Aspect Medical, Natick, MA, USA



Figura 02 - Posicionamento dos eletrodos do sensor Pediátrico XP para obtenção do índice biespectral (BIS) em gatas.

2.4.9 Hemogasometria Arterial

Para a mensuração dos parâmetros de hemogasometria arterial, foi realizada coleta de sangue pelo cateter inserido na artéria femoral.

Nos momentos pré-estabelecidos, foi retirado uma fração de descarte de aproximadamente, 3 ml, e em seguida, com uma seringa de 1mL, previamente heparinizada com heparina sódica¹⁶, retirava-se 0,5 mL de sangue de forma anaeróbica e então se reinfundia os 3 mL de sangue previamente retirado. Após a coleta, as amostras sanguíneas eram estocadas de acordo com a técnica descrita por Dibartola (2007) e, posteriormente, analisadas em aparelho analisador de gases Rapid Labor 348. Avaliou-se pressão parcial de oxigênio (PaO₂) em mmHg, pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) em mmHg, potencial de hidrogênio (pH), bicarbonato de sódio (HCO₃⁻) em mEq/L, déficit de base (DB) em mmol/L, e saturação de oxigênio na hemoglobina (SaO₂). Todas as amostras foram ajustadas para os valores de temperatura retal condizente com o momento avaliado.

¹⁶ Heparin (Heparina Sódica 5000 UI/mL) - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda Itapira, SP – Brasil.

2.4.10 Parâmetros Hematológicos

Foram coletados amostras de 0,5 a 1mL sangue da veia jugular, para análise dos parâmetros hematológicos. As amostras foram colhidas no dia do tratamento (0) e 6, 12, 24, 48 e 72 horas após o fim da infusão contínua de propofol. O conteúdo foi acondicionado em tubos com EDTA e encaminhado para análise no laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário Lauro Ribas Zimmerman, no Centro de Ciências Agroveterinárias – CAV/UDESC.

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 de neutrófilos segmentados ($/\mu\text{L}$), linfócitos ($/\mu\text{L}$), monócitos ($/\mu\text{L}$), eosinófilos ($/\mu\text{L}$), basófilos ($/\mu\text{L}$) e bastonetes ($/\mu\text{L}$).

2.4.11 Bioquímica Sérica

Para análise dos parâmetros bioquímicos, realizou-se a coleta de 2mL de sangue da veia jugular, nos mesmos momentos e seringa, em que as amostras para hemograma foram colhidas.

O sangue colhido foi armazenado em um tubo sem EDTA, o qual foi centrifugado a 3.000 rotações por minuto por um período de 10 minutos e o sobrenadante foi então colhido com o auxílio de pipeta, congelado e armazenado para posterior análise laboratorial pelo método de Bioquímica automatizada no aparelho Beckman CX4.

Os parâmetros bioquímicos analisados foram: fosfatase alcalina (FA – U/L), gama glutamil transferase (GGT – U/L), alanina aminotransferase (ALT – U/L), albumina (g/dL), colesterol (mg/dL), glicose (mg/dL), uréia (mg/dL) e creatinina (mg/dL).

2.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA DO PERÍODO PRÉ E PÓS ANESTÉSICO

2.5.1 Qualidade de indução

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

2.5.2 Tempo para Extubação (TE)

Foi considerado o tempo (em minutos) transcorrido desde o final da infusão do fármaco, até a manifestação de reflexo de deglutição por parte dos animais.

2.5.3 Tempo para Decúbito esternal (TDE)

Foi considerado o tempo (em minutos) compreendido desde o final da infusão de propofol, até o momento no qual o animal se manteve em decúbito esternal, sem retornar ao decúbito lateral.

2.5.4 Tempo para deambulação (TDEA)

Como tempo de deambulação (em minutos), definiu-se o momento compreendido imediatamente após o final da infusão, até o animal conseguir se levantar, ainda com dificuldade de se manter em estação e com presença de incordenação motora ao caminhar.

2.5.5 Tempo para Recuperação Total (TRT)

Foi considerado como tempo de recuperação total o momento a partir do final da infusão de propofol até o animal conseguir caminhar sem sinais de ataxia, com capacidade de responder a estímulos externos e se manter com facilidade em estação.

2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa computacional, Sigma Stat for Windows 3.5, 2005. Os dados entre tempos dentro de cada grupo foram submetidos à Análise de Variância de uma via com Repetições Múltiplas (ANOVA-RM), seguidas da comparação pelo Teste de Student Newman Keuls. Para determinação das diferenças estatísticas entre grupos, foram submetidos ao Teste *t*-Student. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p \leq 0,05$.

3 RESULTADOS

3.1 DOSE DE INDUÇÃO

Não foi observada diferença significativa entre os grupos. A dose utilizada para indução anestésica para o GNA foi de $9,5 \pm 1,3$ mg/kg, enquanto que no GEM foi de $10 \pm 1,0$ mg/kg.

3.2 QUALIDADE DE INDUÇÃO

Tanto no GEM quanto no GNA, os animais apresentaram indução anestésica rápida e suave, sem apresentar qualquer sinal de excitação.

3.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

No Grupo emulsão (GEM) houve redução nos valores médios de FC em todos os momentos quando comparados ao basal (T-10). Não foram observadas diferenças entre grupos para esta variável (Tabela 01, Figura 03).

3.4 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

Houve redução nos valores médios da PAS desde o início da infusão (T0) até o término da infusão (T90) no GEM. Os valores de PAS no GNA apresentaram-se significativamente maiores em relação ao GEM desde T0 até T90 (Tabela 02, Figura 04).

Tabela 01 Valores médios e desvios padrão da FC (batimentos/min) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
|------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| GNA | 208,3 ±25,4 | 181,0 ±33,6 | 185,6 ±23,9 | 179,5 ±24,8 | 189,3 ±29,9 | 181,8 ±19,3 | 183,0 ±14,3 | 177,8 ±14,8 |
| GEM | 221,6 ±22,7 | 167,5A ±25,9 | 164,0A ±23,8 | 157,6A ±21,2 | 161,6A ±24,5 | 168,3A ±26,3 | 169,6A ±18,7 | 179,0A ±8,6 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).

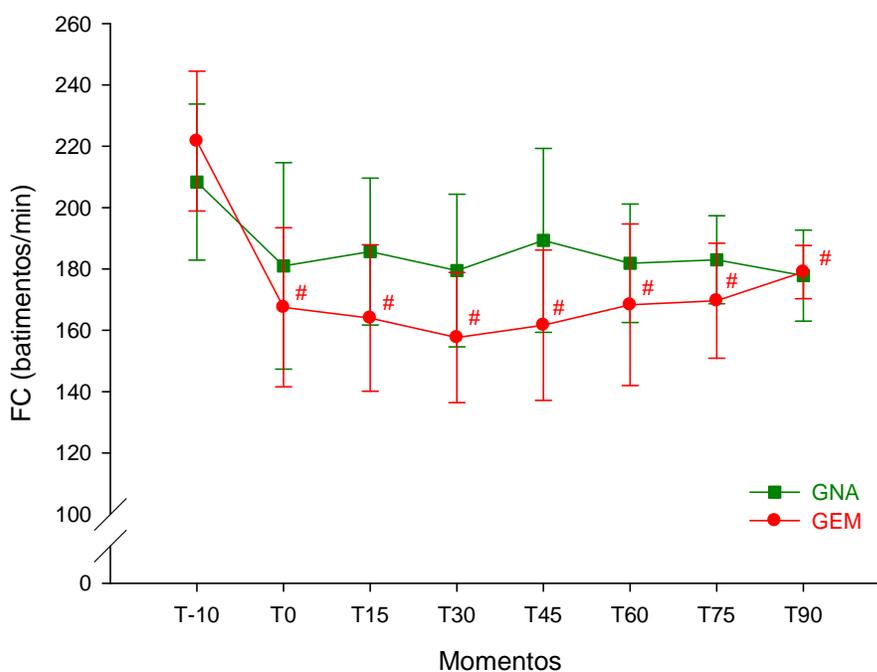


Figura 03 Variações da FC (batimentos/min) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$).

Tabela 02 Valores médios e desvios padrão da PAS (mmHg) em gatas submetidas a anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
|------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| GNA | 146,6 ±6,8 | 152,6a ±16,5 | 138,2a ±29,8 | 158,1a ±28,9 | 159,3a ±21,1 | 162,6a ±19,7 | 155,8a ±15,0 | 152,1a ±19,6 |
| GEM | 132,0 ±20,0 | 103,6Ab ±28,3 | 97,5Ab ±32,8 | 96,0Ab ±28,6 | 95,3Ab ±26,7 | 99,1Ab ±26,2 | 109,4Ab ±30,4 | 108,8Ab ±29,0 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$). Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

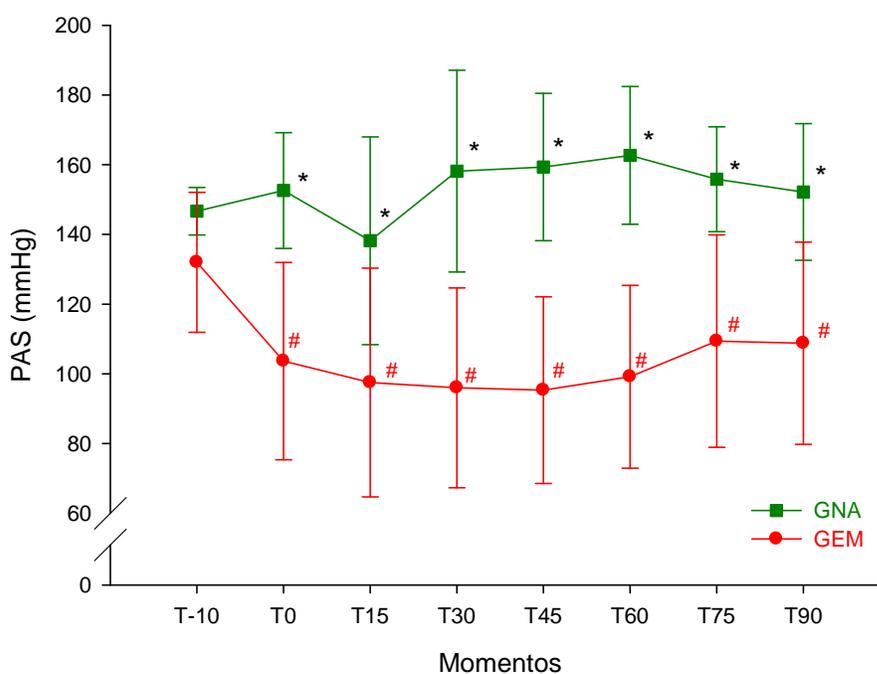


Figura 04 Variações da PAS (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$). * Difere entre grupos, Teste t.

3.5 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM)

Houve redução nos valores médios da PAM desde T0 até T90 no GEM. Os valores de PAM no GNA apresentaram-se significativamente maiores em relação ao GEM de T0 até T90 (Tabela 03, Figura 05).

3.6 PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)

Houve redução nos valores médios da PAD desde T0 até T90 no GEM. Os valores de PAD no GNA apresentaram-se significativamente maiores em relação ao GEM desde T0 até T90 (Tabela 04, Figura 06).

3.7 PRESSÃO VENOSA CENTRAL (PVC)

No GEM, os valores médios da PVC foram significativamente menores apenas em T60 e T90 quando comparados ao basal. Não houve diferença significativa entre os grupos para os valores médios de PVC (Tabela 05, Figura 07).

3.8 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (f)

No GEM os valores da f foram significativamente menores de T0 até o término da infusão (T90), em relação aos valores basais. Entre grupos, observou-se que a f foi menor desde T30 até T75 no GEM em relação ao GNA (Tabela 06, Figura 08).

3.9 PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO NO SANGUE ARTERIAL (PaO₂)

A PaO₂ foi significativamente maior desde T0 até T90 quando comparado ao T-10, em ambos os grupos, não havendo diferença significativa entre grupos, dentro de cada momento (Tabela 07, Figura 09)

3.10 PRESSÃO PARCIAL DE CO₂ NO SANGUE ARTERIAL (PaCO₂)

Os valores da PaCO₂ foram significativamente maiores desde T0 até T90 em ambos os grupos em relação aos valores basais. Entre grupos, em cada momento, foram observados maiores valores de PaCO₂ no GEM, desde T15 até T90, em relação ao GNA (Tabela 08, Figura 10).

Tabela 03 Valores médios e desvios padrão da PAM (mmHg) em gatas submetidas a anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
|------------|----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| GNA | 142,8 ±6,7 | 145,2a ±14,8 | 133,0a ±28,3 | 148,5a ±24,0 | 150,8a ±18,7 | 151,0a ±14,0 | 146,5a ±13,7 | 140,6a ±18,0 |
| GEM | 126,6 ±19,9 | 101,3Ab ±29,1 | 92,3Ab ±33,5 | 89,5Ab ±29,5 | 89,8Ab ±27,5 | 93,5Ab ±24,3 | 102,8Ab ±28,5 | 101,6Ab ±27,8 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).
Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

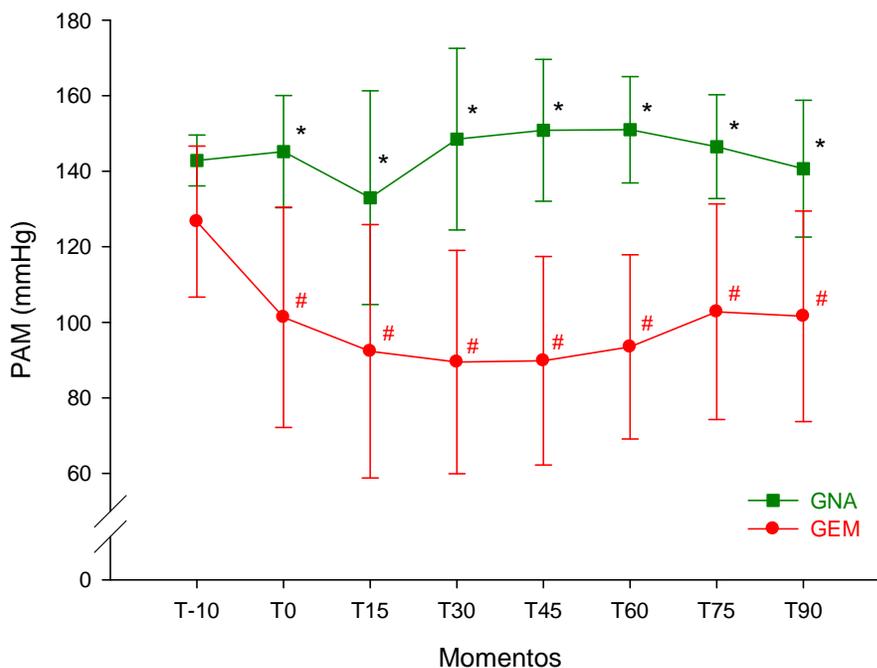


Figura 05 Variações da PAM (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$). * Difere entre grupos, Teste t.

Tabela 04 Valores médios e desvios padrão da PAD (mmHg) em gatas submetidas a anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
|------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| GNA | 138,5 ±7,2 | 136,4a ±11,9 | 129,0a ±27,5 | 139,8a ±22,6 | 143,0a ±20,4 | 140,3a ±13,6 | 137,3a ±17 | 128,1a ±19,6 |
| GEM | 122,6 ±20,6 | 97,5Ab ±29,9 | 87,5Ab ±33,2 | 83,8Ab ±29,3 | 82,6Ab ±27,5 | 87,1Ab ±23,2 | 94,4Ab ±26,4 | 94,6Ab ±25,7 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$). Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

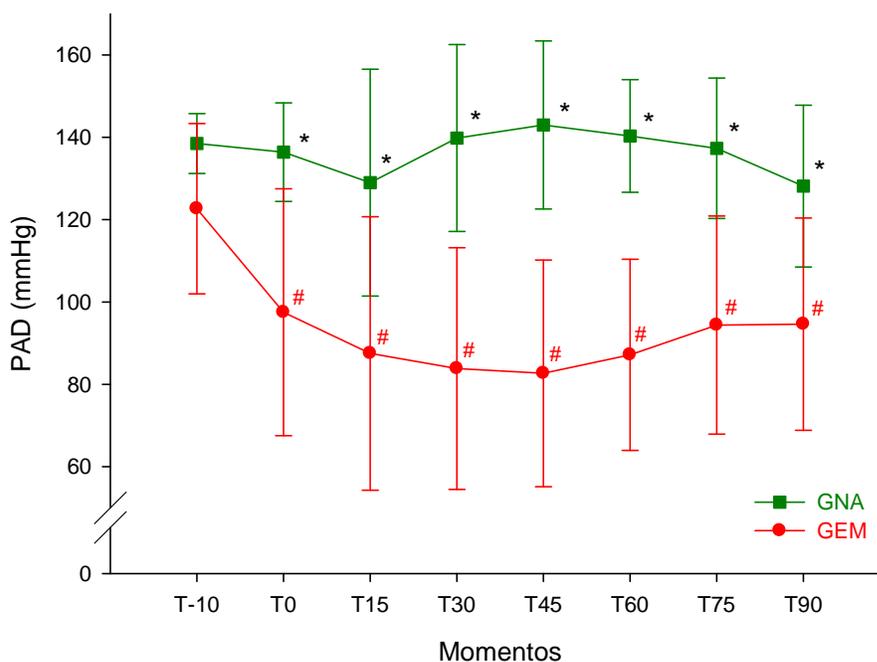


Figura 06 Variações da PAD (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$). * Difere entre grupos, Teste t.

Tabela 05 Valores médios e desvios padrão da PVC (mmHg) em gatas submetidas a anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| GNA | 0,1 ±2,4 | -1,0 ±1,0 | -1,3 ±1,2 | -1,5 ±1,6 | -1,6 ±1,6 | -1,8 ±1,1 | -1,5 ±1,5 | -1,5 ±1,0 |
| GEM | 0,4 | 0,2 | -0,6 | -0,8 | -1,8 | -2,0A | -1,8 | -2,2A |
| | ±0,8 | ±1,7 | ±1,9 | ±2,0 | ±1,9 | ±1,7 | ±2,0 | ±1,6 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).

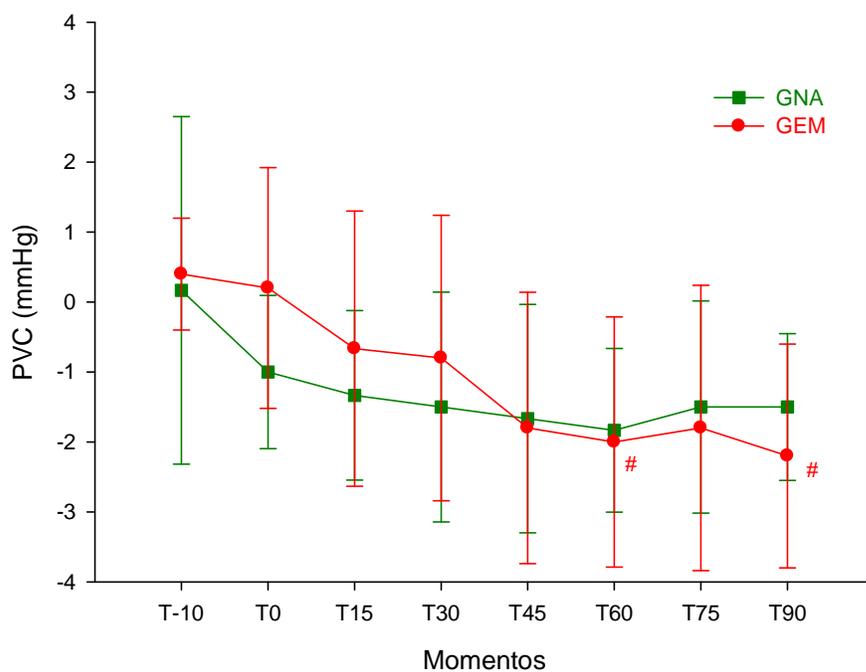


Figura 07 Variações da PVC (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$).

Tabela 06 Valores médios e desvios padrão da f (movimentos/min) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
|------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| GNA | 39,2 ±19,5 | 33,6 ±8,0 | 31,6 ±9,2 | 30,1a ±8,5 | 29,3a ±6,6 | 28,3a ±5,1 | 27,8a ±5,0 | 25,3A ±5,3 |
| GEM | 37,4 ±6,0 | 24,3A ±9,3 | 21,8A ±9,4 | 18,3Ab ±7,3 | 16,0Ab ±7,1 | 16,1Ab ±7,4 | 16,6Ab ±6,7 | 18,0A ±7,2 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$). Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

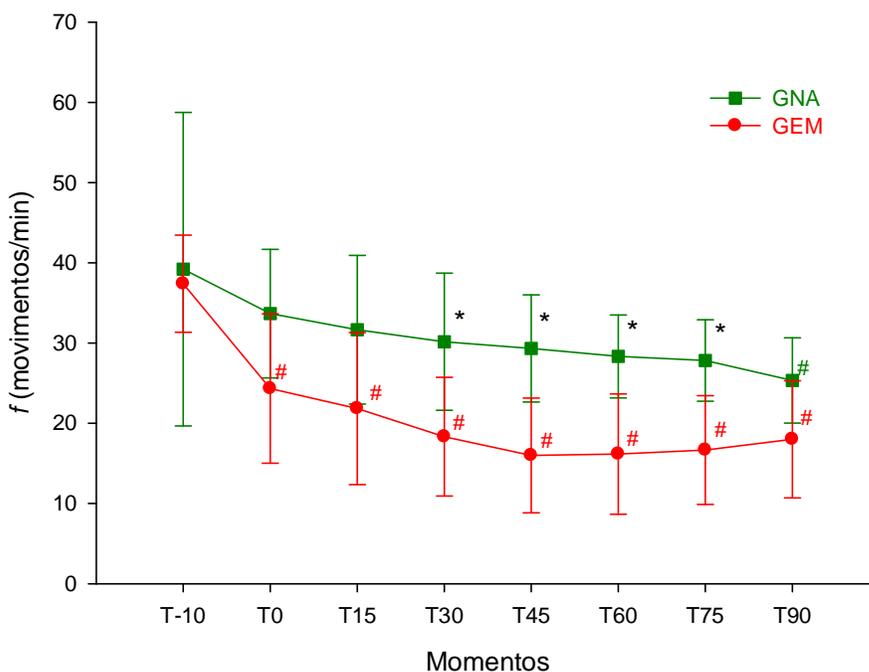


Figura 08 Variações da f (movimentos/min) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$). * Difere entre grupos, Teste t.

Tabela 07 Valores médios e desvios padrão da PaO₂ (mmHg) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T60 | T90 |
|------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| GNA | 106,9 ±4,8 | 313,1A ±56,9 | 304,5A ±65,3 | 321,1A ±56,4 | 325,3A ±66,6 | 350,2A ±45,4 |
| GEM | 98,7 ±6,2 | 351,6A ±26,3 | 331,4A ±26,4 | 341,7A ±47,5 | 345,9A ±26,3 | 353,5A ±33,0 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, de Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).

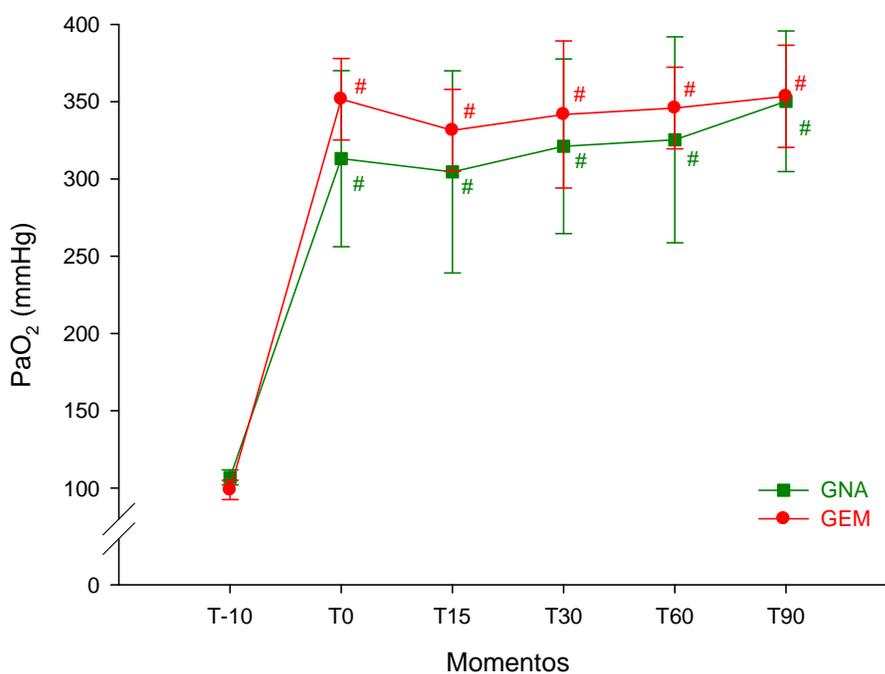


Figura 09 Variações da PaO₂ (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$).

Tabela 08 Valores médios e desvios padrão da PaCO₂ (mmHg) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T60 | T90 |
|------------|--------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| GNA | 26,3 ±2,5 | 38,0A ±5,9 | 35,9Aa ±5,8 | 33,7Aa ±5,4 | 33,9Aa ±5,5 | 35,0Aa ±5,2 |
| GEM | 27,3 ±2,1 | 41,8A ±6,9 | 45,6Ab ±8,7 | 48,1Ab ±10,9 | 50,9Ab ±11,4 | 46,5Ab ±8,7 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$). Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

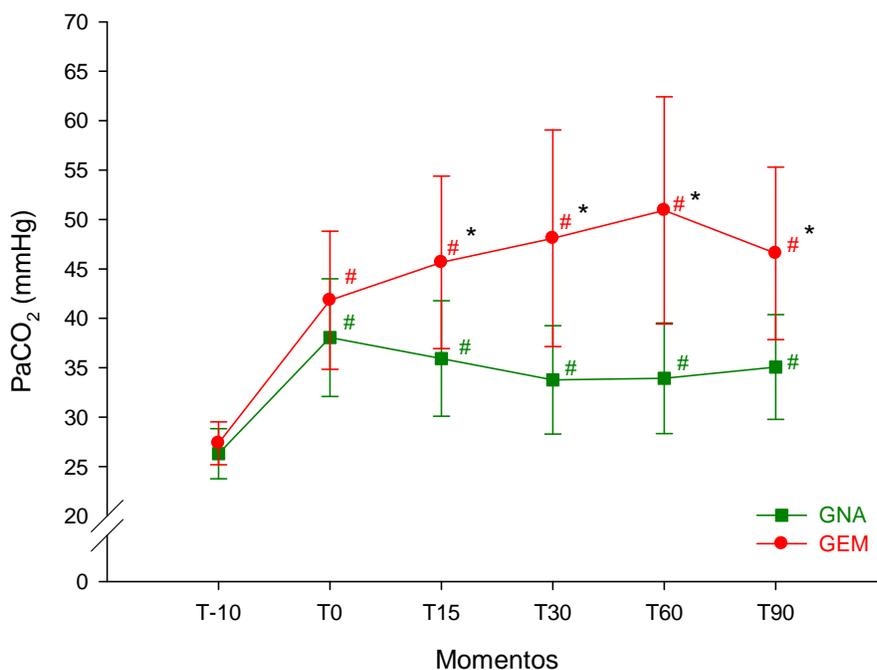


Figura 10 Variações da PaCO₂ (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$). * Difere entre grupos, Teste t.

3.11 PRESSÃO PARCIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO (ETCO₂)

Para os valores de ETCO₂, não foram observadas diferenças significativas entre os tempos de cada grupo, bem como entre grupos dentro de um mesmo tempo (Tabela 09, Figura 11).

3.12 POTENCIAL DE HIDROGÊNIO (pH)

Os valores do pH foram menores em todos os momentos do GEM quando comparados ao basal. No GNA a redução mostrou-se presente após o início da infusão (T0) e em 15 (T15) e 90 (T90) minutos após o início da infusão. Entre grupos, os valores de pH do GEM foram menores quando comparados ao GNA desde T15 até T90 (Tabela 10, Figura 12).

3.13 DÉFICIT BASE (DB)

Os animais do GNA apresentaram menor DB desde T15 até T90, quando comparados a T-10. Na análise entre grupos, o GEM apresentou maior DB em T30 e T90 em relação ao GNA (Tabela 11, Figura13).

3.14 BICARBONATO ARTERIAL (HCO₃⁻)

Os valores médios do bicarbonato arterial foram maiores no GEM desde o início da infusão até o término desta, quando comparados ao basal. No GNA, os valores de HCO₃⁻ foram maiores de T15 até T90. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para esta variável (Tabela 12, Figura14).

3.15 SATURAÇÃO DA OXIHEMOGLOBINA NO SANGUE ARTERIAL (SaO₂)

Houve um aumento significativo nos valores da SaO₂ em todos os momentos do GEM e à partir de T15 no GNA, quando comparados ao basal (T-10). Não foi observada diferença significativa em nenhum dos momentos na análise entre grupos (Tabela 13, Figura 15).

Tabela 09 Valores médios e desvios padrão da ETCO_2 (mmHg) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
|------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| GNA | 29,5 ±3,0 | 24,6 ±3,9 | 24,0 ±5,6 | 24,5 ±5,0 | 25,5 ±4,2 | 24,8 ±5,4 | 26,3 ±5,0 |
| GEM | 26,6 ±5,6 | 33,5 ±10,4 | 29,8 ±8,2 | 30,8 ±8,8 | 33,8 ±8,7 | 33,1 ±9,3 | 34,1 ±9,4 |

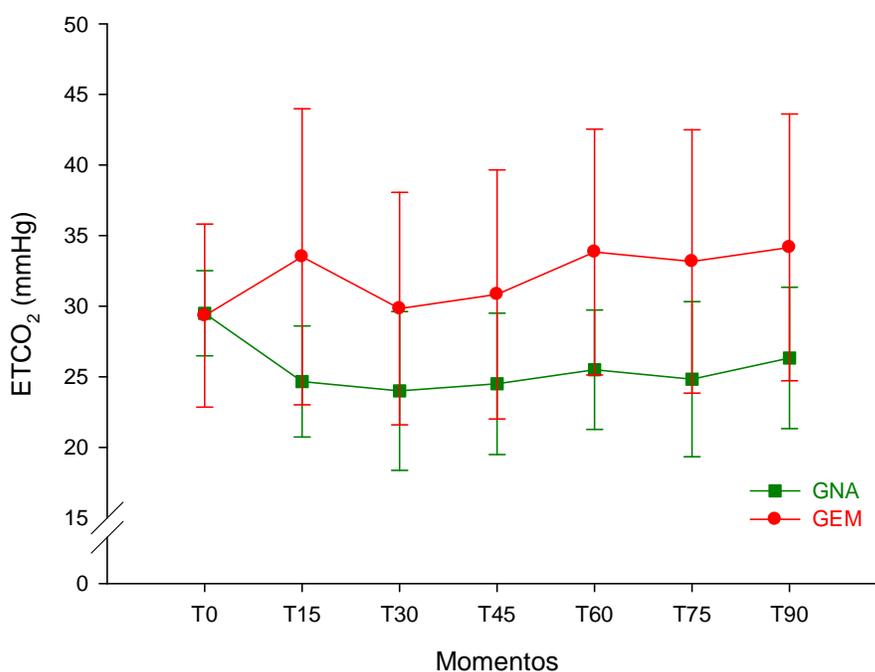


Figura 11 Variações da ETCO_2 (mmHg) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão.

Tabela 10 Valores médios e desvios padrão do pH arterial em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T60 | T90 |
|------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| GNA | 7,38 ±0,06 | 7,28A ±0,05 | 7,33Aa ±0,04 | 7,35a ±0,03 | 7,34a ±0,02 | 7,33Aa ±0,01 |
| GEM | 7,36 ±0,03 | 7,25A ±0,06 | 7,24Ab ±0,06 | 7,22Ab ±0,06 | 7,23Ab ±0,07 | 7,23Ab ±0,05 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$). Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

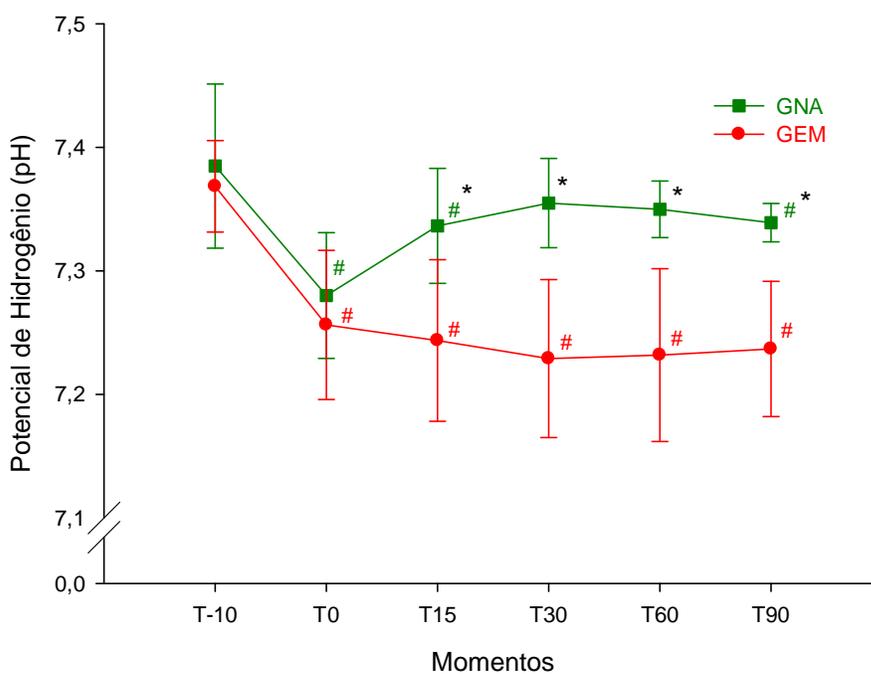


Figura 12 Variações do pH arterial durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$). * Difere entre grupos, Teste t.

Tabela 11 Valores médios e desvios padrão do Déficit Base (mEq/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T60 | T90 |
|------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
| GNA | -8,96 ±1,69 | -8,63 ±1,73 | -6,33A ±1,35 | -6,20Aa ±1,17 | -6,36A ±1,34 | -6,46Aa ±1,41 |
| GEM | -8,16 ±1,40 | -8,84 ±1,52 | -8,20 ±1,56 | -8,36b ±1,68 | -7,34 ±1,26 | -8,35b ±1,76 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$). Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

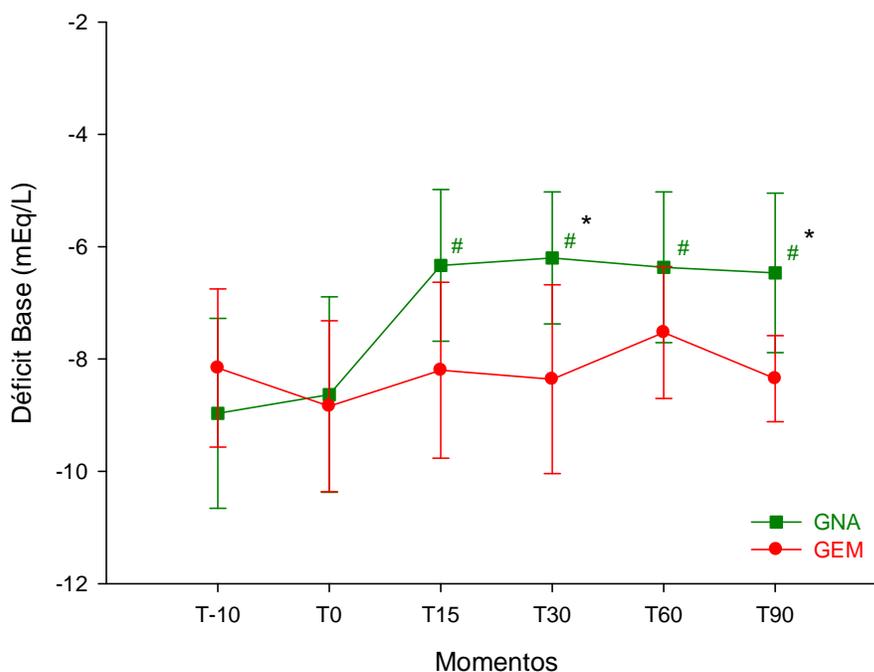


Figura 13 Variações do Déficit Base (mEq/L), durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$). * Difere entre grupos, Teste t.

Tabela 12 Valores médios e desvios padrão do HCO_3^- (mmol/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T60 | T90 |
|------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| GNA | 13,8 ±2,2 | 17,3 ±1,8 | 18,6A ±1,7 | 18,1A ±1,7 | 18,2A ±2,2 | 18,4A ±2,1 |
| GEM | 15,4 | 17,8A ±1,4 | 18,9A ±1,8 | 19,2A ±2,5 | 20,4A ±2,1 | 19,0A ±1,5 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).

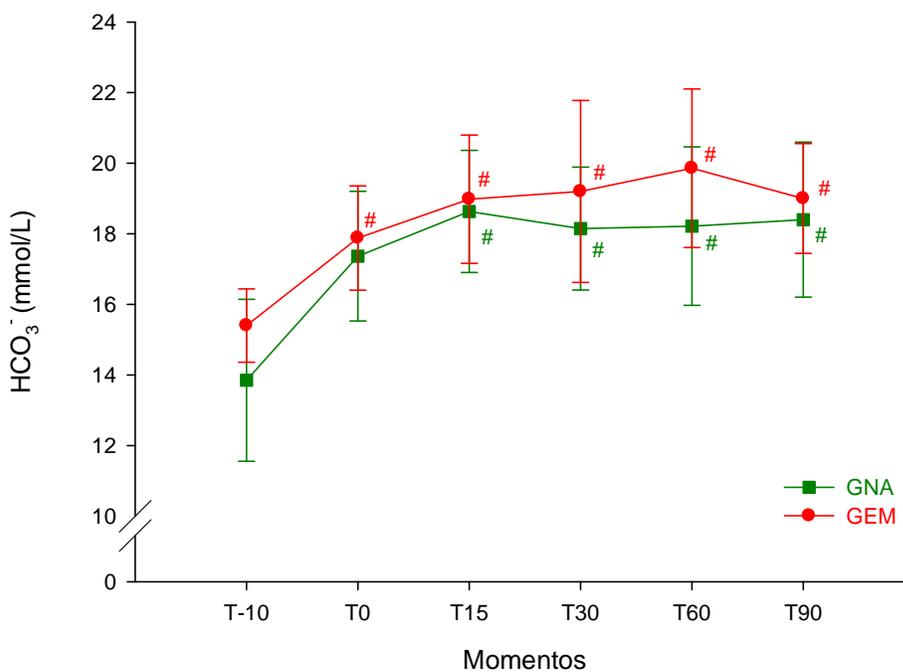


Figura 14 Variações do HCO_3^- (mmol/L) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$).

Tabela 13 Valores médios e desvios padrão da SaO₂ (%) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T60 | T90 |
|------------|--------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| GNA | 96,9 ±2,2 | 98,4 ±2,7 | 99,8A ±0,2 | 99,8A ±0,1 | 99,8A ±0,1 | 99,8A ±0,04 |
| GEM | 97,1 ±0,4 | 99,6A ±0,4 | 99,8A ±0,04 | 99,8A ±0,08 | 99,8A ±0,04 | 99,8A ±0,03 |

Letra A na linha indica valor diferente de T-10, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).

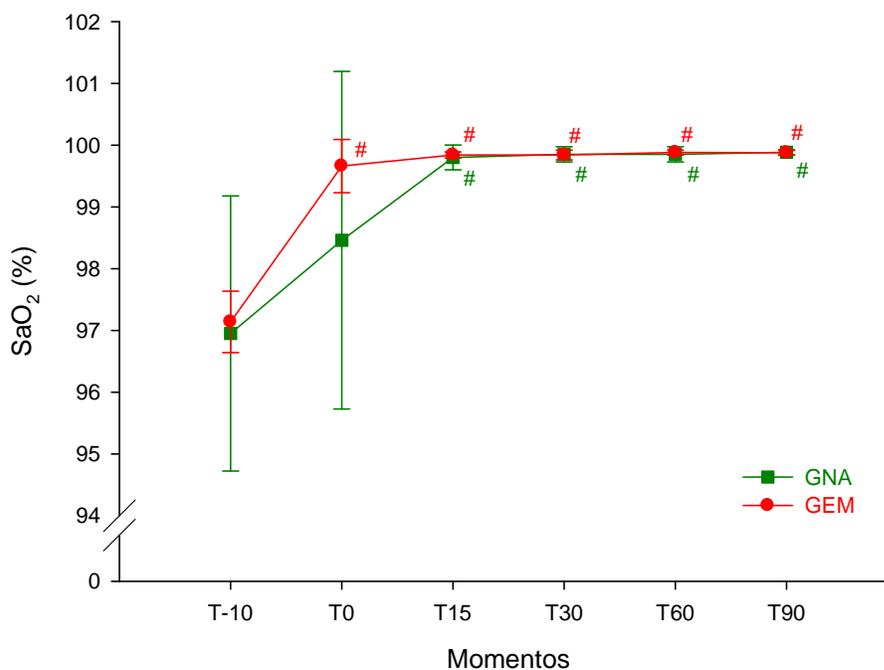


Figura 15 Variações da SaO₂ (%) durante a administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de T-10, Teste de SNK ($p \leq 0,05$).

3.16 TEMPERATURA RETAL (TR)

Tanto no GNA quanto no GEM, os valores de TR não apresentaram diferença significativa entre os tempos dentro de um mesmo grupo, assim como para a análise entre grupos (Tabela 14).

3.17 ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS)

Não foram observadas diferenças significativas em nenhum momento. No GNA, desde o momento da indução até o término da infusão, os animais permaneceram com valores médios entre 70 e 79 em 14,2% dos tempos e com valores médios entre 80 e 89 em 85,8% dos tempos. No GEM, durante este mesmo período, os animais apresentaram valores médios entre 70 e 79 em 85,8% dos tempos e em 14,2% dos tempos com valores médios entre 80 e 89 (Tabela 15).

3.18 ALBUMINA

Os valores de albumina foram menores em todos os momentos no GEM, assim como no GNA, quando comparados ao basal (0h). Não foram observadas diferenças significativas entre grupos (Tabela 16).

3.19 COLESTEROL

Observou-se redução nos valores de colesterol em 6 e 12 horas e aumento significativo em 48 e 72 horas para o GNA, em relação ao basal. No GEM ocorreu uma redução apenas em 6h e um aumento significativo em 48 e 72h, quando comparados ao basal. Entre grupos, houve redução nos valores de colesterol no GEM quando comparados ao GNA em 48 e 72 horas após o término da infusão (Tabela 17, Figura 16).

Tabela 14 Valores médios e desvios padrão da TR (°C) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| GNA | 38,1 ±1,6 | 38,2 ±1,5 | 38,1 ±1,4 | 37,9 ±1,6 | 37,8 ±1,6 | 37,9 ±1,3 | 37,7 ±1,1 | 37,5 ±0,7 |
| GEM | 37,5 ±1,3 | 37,7 ±1,1 | 37,7 ±1,0 | 37,2 ±1,5 | 37,6 ±0,5 | 37,5 ±0,3 | 37,2 ±0,6 | 37,7 ±0,6 |

Tabela 15 Valores médios e desvios padrão do Índice Biespectral (BIS), Eletromiografia (EMG) e Índice de Qualidade de Sinal (SQI), em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
|------------|------------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|
| GNA | BIS | 83 ±10 | 77 ±6 | 80 ±9 | 82 ±10 | 82 ±7 | 81 ±8 | 82 ±11 |
| | EMG | 40±5 | 36±3 | 36±5 | 39±5 | 39±5 | 38±6 | 40±5 |
| | SQI | 79±13 | 93±5 | 87±18 | 84±10 | 82±12 | 87±15 | 78±18 |
| GEM | BIS | 80±7 | 79±10 | 78 ±11 | 78±14 | 75±20 | 74±13 | 76±17 |
| | EMG | 37±3 | 38±4 | 37±4 | 40±2 | 37±3 | 35±4 | 35±3 |
| | SQI | 75±8 | 87±5 | 81±14 | 79±12 | 77±8 | 77±7 | 68±12 |

Tabela 16 Valores médios e desvios padrão da albumina (g/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| GNA | 3,3 ±0,2 | 2,8A ±0,3 | 2,7A ±0,2 | 2,7A ±0,2 | 2,9A ±0,08 | 2,9A ±0,07 |
| GEM | 3,2 ±0,3 | 2,8A ±0,2 | 2,8A ±0,3 | 2,8A ±0,2 | 2,6A ±0,3 | 2,6A ±0,3 |

Letra A na linha indica valor diferente de 0h, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).

Tabela 17 Valores médios e desvios padrão do colesterol (mg/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
|------------|---------------|----------------|---------------|---------------|------------------|------------------|
| GNA | 98,5 ±22,0 | 61,9A ±4,0 | 68,4A ±4,1 | 89,5 ±10,9 | 142,0Aa ±14,0 | 149,9Aa ±19,2 |
| GEM | 93,5 ±19,7 | 72,2A ±10,7 | 76,5 ±14,4 | 89,1 ±18,4 | 108,8Ab ±20,5 | 120,0Ab ±19,7 |

Letra A na linha indica valor diferente de 0h, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$). Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

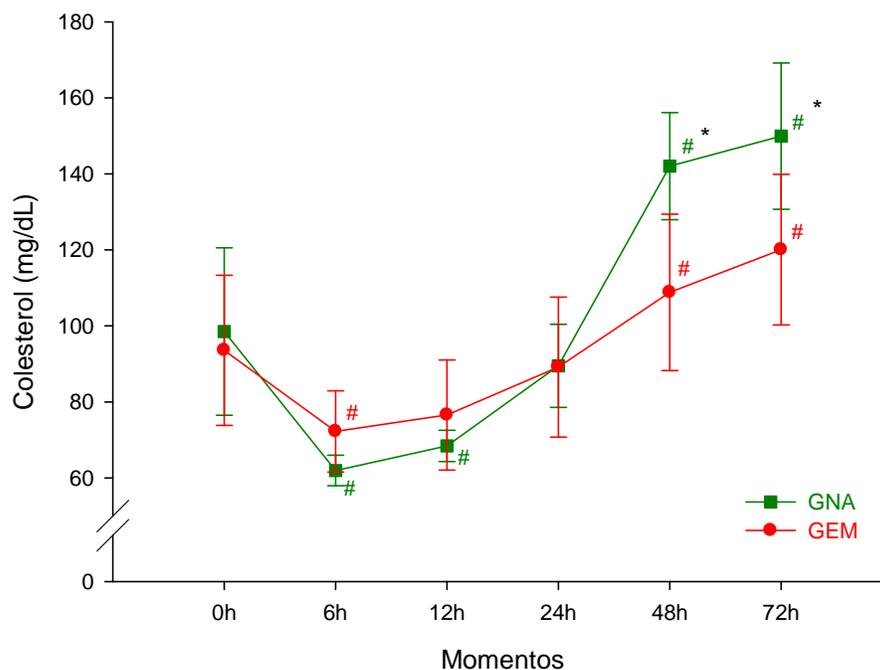


Figura 16 Variações do colesterol (mg/dL) devido à administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de 0h Teste de SNK ($p \leq 0,05$). * Difere entre grupos, Teste t.

3.20 GLICOSE SÉRICA

Tanto no GNA quanto no GEM ocorreu aumento significativo em todos os momentos quando comparados a 0h. Entre grupos, não foi constatada alteração significativa (Tabela 18).

3.21 FOSFATASE ALCALINA (FA)

Não foram observadas diferenças significativas entre os tempos de cada grupo, quando comparados a 0h. Assim como entre os grupos dentro de um mesmo tempo (Tabela 19).

3.22 GAMA GLUTAMIL TRANSFERASE (GGT)

Para os valores de GGT, não foram observadas diferenças significativas entre os tempos de cada grupo, bem como entre grupos dentro de um mesmo tempo (Tabela 20).

3.23 ALANINA AMINOTRANSFERASE (ALT)

No GNA ocorreu um aumento da ALT desde 6h, até 72h após o término da infusão. Não foi observada diferença significativa, na análise entre grupos, dentro de um mesmo tempo (Tabela 21).

3.24 URÉIA

No GNA ocorreu redução significativa nos valores de uréia de 6h até 48h após o fim da infusão. Entre os grupos não observou-se alteração significativa (Tabela 22).

3.25 CREATININA

Ocorreu redução significativa nos valores de creatinina do GNA em todos os momentos, quando comparados ao basal. Entre os grupos ocorreu um aumento do GEM em relação ao GNA, apenas em 6h (Tabela 23, Figura 17).

Tabela 18 Valores médios e desvios padrão da glicose (mg/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol (período pré e pós anestésico) em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
|------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| GNA | 102,9 ±21,8 | 168,3A ±12,9 | 157,5A ±21,3 | 162,4A ±23,7 | 145,6A ±29,9 | 121,8A ±25,7 |
| GEM | 101,6 ±38,8 | 182,6A ±34,4 | 179,6A ±36,5 | 168,9A ±45,7 | 164,6A ±42,1 | 153,2A ±38,5 |

Letra A na linha indica valor diferente de 0h, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).

Tabela 19 Valores médios e desvios padrão de FA (U/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| GNA | 50,4 ±14,3 | 39,1 ±13,0 | 40,4 ±10,7 | 36,9 ±9,9 | 29,8 ±7,5 | 28,0 ±6,5 |
| GEM | 47,5 ±26,8 | 30,8 ±9,8 | 30,7 ±12,1 | 29,3 ±11,7 | 35,7 ±16,4 | 33,7 ±13,7 |

Tabela 20 Valores médios e desvios padrão da GGT (U/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| GNA | 2,1 ±1,7 | 2,3 ±2,6 | 2,4 ±1,8 | 2,6 ±1,1 | 1,9 ±0,4 | 3,3 ±1,3 |
| GEM | 2,4 ±0,9 | 3,5 ±1,7 | 2,6 ±1,9 | 2,6 ±1,8 | 1,8 ±0,6 | 2,8 ±2,0 |

Tabela 21 Valores médios e desvios padrão da ALT (U/L) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
|------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| GNA | 51,0 ±25,4 | 83,4A ±29,6 | 93,7A ±30,5 | 98,3A ±27,1 | 157,0A ±47,3 | 150,9A ±37,7 |
| GEM | 68,4 ±29,5 | 78,7 ±20,4 | 104,9 ±39,2 | 110,9 ±32,6 | 109,4 ±23,9 | 112,4 ±53,7 |

Letra A na linha indica valor diferente de 0h, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).

Tabela 22 Valores médios e desvios padrão da uréia (mg/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
|------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| GNA | 55,6 ±8,8 | 45,7A ±3,0 | 46,8A ±7,8 | 45,0A ±6,2 | 42,4A ±2,2 | 49,7 ±5,3 |
| GEM | 61,0 ±7,1 | 53,1 ±8,5 | 65,3 ±21,3 | 62,7 ±20,6 | 67,4 ±41,5 | 72,4 ±29,9 |

Letra A na linha indica valor diferente de 0h, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$).

Tabela 23 Valores médios e desvios padrão da creatinina (mg/dL) em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) e emulsão lipídica (GEM, n=6).

| Grupos | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
|------------|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| GNA | 1,2 ±0,1 | 1,0Aa ±0,1 | 0,8A ±0,2 | 0,8A ±0,1 | 1,0A ±0,1 | 0,9A ±0,2 |
| GEM | 1,4 ±0,3 | 1,2b ±0,2 | 1,3 ±0,5 | 1,3 ±0,6 | 1,3 ±0,9 | 1,2 ±0,4 |

Letra A na linha indica valor diferente de 0h, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$). Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

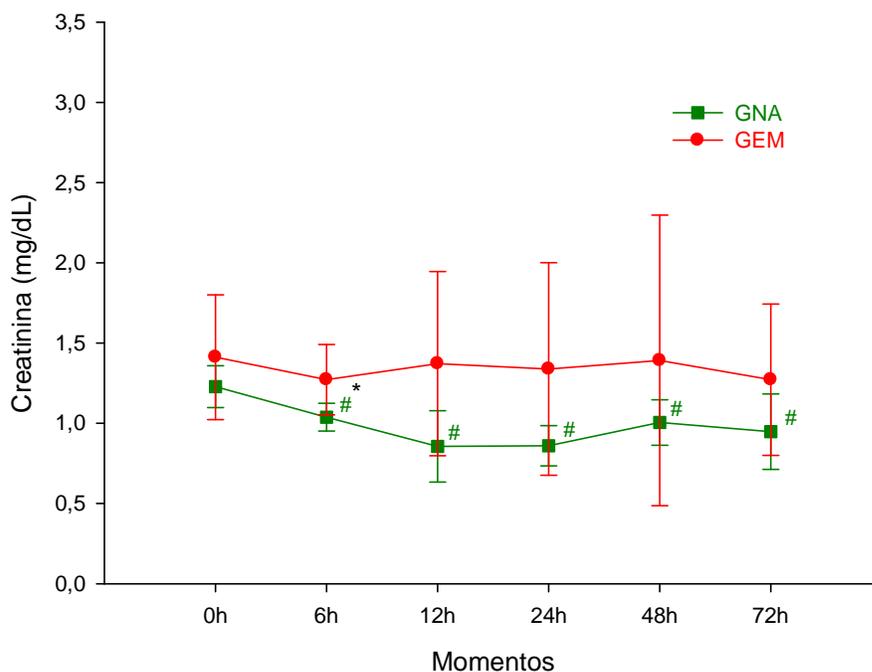


Figura 17 Variações da creatinina (mg/dL) devido à administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas. Estão representadas as médias e os desvios padrão. # Difere de 0h, Teste de SNK ($p \leq 0,05$). * Difere entre grupos, Teste t.

3.26 VALORES HEMATOLÓGICOS

Não foi observada diferença significativa entre tempos, dentro de um mesmo grupo, bem como entre grupos para as variáveis: eritrócitos, proteínas, leucócitos totais, neutrófilos totais e monócitos (Tabela 24). Na contagem de bastonetes, nenhum dos animais apresentou contagem diferente de zero durante o ensaio, não ocorrendo, portanto diferença significativa entre as variáveis analisadas.

Assim como as variáveis mencionadas, a contagem de basófilos não apresentou diferença significativa, entretanto apenas em 0, 6 e 72 horas houve valores diferentes de 0. No GNA, foram encontrados resultados diferentes de 0, apenas em 2 animais no basal (0h) e em 3 animais no momento 72h. No GEM, os resultados diferentes de 0 foram encontrados em 2 animais do basal (0h), 4 animais em 6h e em 1 animal no momento 72h.

No GNA observou-se redução significativa dos valores médios da Hemoglobina (Hb) em todos os momentos, quando comparados ao basal. Na análise entre grupos, não houve diferença significativa.

O Volume Globular (VG) apresentou-se significativamente menor em relação ao basal em todos os momentos do GNA e apenas 72h após o início da infusão no GEM (Tabela 24). Na análise entre grupos, dentro de um mesmo tempo, não houve diferença significativa.

Não foi observada diferença significativa para os valores médios de linfócitos no GEM, enquanto que no GNA ocorreu aumento significativo em relação ao basal apenas em 72 horas após o término da infusão. Na análise entre grupos, o GEM apresentou valores médios de linfócitos estatisticamente maiores em 6 e 12 horas após o término da infusão de propofol, quando comparados ao GNA.

No GNA houve redução significativa dos valores de eosinófilos em 6, 12, 24 e 48 horas após o término da infusão contínua de propofol, quando comparados ao basal. Na análise entre tempos no GEM, bem como entre grupos, não foi observado diferença significativa.

Tabela 24 Valores médios e desvio padrão da contagem de eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$), Hb (g/dL), VG (%), Proteínas (g/dL), leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), neutrófilos ($/\mu\text{L}$), linfócitos ($/\mu\text{L}$), eosinófilos ($/\mu\text{L}$), basófilos ($/\mu\text{L}$), monócitos ($/\mu\text{L}$) e bastonetes ($/\mu\text{L}$), em gatas submetidas à anestesia com infusão contínua de propofol em nanoemulsão GNA (n=6) e emulsão lipídica (GEM n=6).

| | Grupos | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
|--|--------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$) | GNA | 7,57 $\pm 1,47$ | 6,81 $\pm 0,79$ | 6,25 $\pm 0,51$ | 6,7 $\pm 1,49$ | 7,03 $\pm 0,64$ | 6,51 $\pm 0,75$ |
| | GEM | 7,43 $\pm 1,44$ | 6,71 $\pm 0,32$ | 6,45 $\pm 0,69$ | 6,27 $\pm 0,28$ | 6,5 $\pm 0,49$ | 5,87 $\pm 1,33$ |
| Hb (g/dL) | GNA | 13,2 $\pm 2,95$ | 11,07A $\pm 1,63$ | 10,22A $\pm 1,44$ | 10,46A $\pm 2,04$ | 10,45A $\pm 1,27$ | 9,72A $\pm 1,34$ |
| | GEM | 12,2 $\pm 2,26$ | 11,52 $\pm 0,34$ | 11,3 $\pm 0,74$ | 11,3 $\pm 0,74$ | 10,92 $\pm 1,0$ | 9,8 $\pm 2,1$ |
| VG (%) | GNA | 38,33 $\pm 5,35$ | 32,25A $\pm 3,86$ | 30,75A $\pm 3,48$ | 31,0A $\pm 5,54$ | 31,5A $\pm 3,92$ | 38,5A $\pm 3,6$ |
| | GEM | 34,66 $\pm 5,64$ | 32,75 $\pm 1,59$ | 32,25 $\pm 3,86$ | 32,2 $\pm 3,37$ | 30,4 $\pm 3,13$ | 27,16A $\pm 6,55$ |
| Proteínas (g/dL) | GNA | 7,43 $\pm 0,65$ | 6,15 $\pm 0,26$ | 6,4 $\pm 0,12$ | 6,46 $\pm 0,32$ | 7,02 $\pm 0,33$ | 6,8 $\pm 0,86$ |
| | GEM | 6,36 $\pm 0,66$ | 6,3 $\pm 0,36$ | 6,4 $\pm 0,47$ | 6,4 $\pm 0,53$ | 6,79 $\pm 0,58$ | 6,56 $\pm 1,01$ |
| Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | GNA | 19,43 $\pm 12,91$ | 21,45 $\pm 5,44$ | 17,91 $\pm 2,91$ | 20,86 $\pm 8,41$ | 19,97 $\pm 5,6$ | 18,05 $\pm 2,26$ |
| | GEM | 19,4 $\pm 4,41$ | 18,17 $\pm 4,41$ | 19,52 $\pm 4,18$ | 20,45 $\pm 4,38$ | 20,92 $\pm 5,79$ | 21,85 $\pm 5,47$ |
| Neutrófilos ($/\mu\text{L}$) | GNA | 15290 ± 11583 | 21555 ± 7301 | 17682 ± 7151 | 18653 ± 8012 | 17728 ± 4831 | 12425 ± 2824 |
| | GEM | 14719 ± 3850 | 13398 ± 2724 | 16095 ± 3623 | 17725 ± 3809 | 15748 ± 5588 | 15436 ± 7062 |
| Linfócitos ($/\mu\text{L}$) | GNA | 2514 ± 1500 | 1367a ± 604 | 1000a ± 396 | 1660 ± 1059 | 1701 ± 715 | 3955A ± 1828 |
| | GEM | 3417 ± 1863 | 2174b ± 334 | 2527b ± 861 | 1711 ± 763 | 4170 ± 3798 | 4787 ± 3360 |
| Eosinófilos ($/\mu\text{L}$) | GNA | 1133 ± 640 | 207A ± 163 | 54A ± 76 | 215A ± 284 | 90A ± 139 | 1185 ± 423 |
| | GEM | 807 ± 566 | 181 ± 102 | 295 ± 457 | 381 ± 327 | 514 ± 432 | 910 ± 783 |
| Basófilos ($/\mu\text{L}$) | GNA | 46 ± 73 | 0 ± 0 | 0 ± 0 | 0 ± 0 | 0 ± 0 | 66 ± 81 |
| | GEM | 61 ± 94 | 27,4 $\pm 42,5$ | 0 ± 0 | 0 ± 0 | 0 ± 0 | 20 ± 49 |
| Monócitos ($/\mu\text{L}$) | GNA | 447 ± 392 | 396 ± 301 | 569 ± 470 | 311 ± 331 | 230 ± 227 | 193 ± 142 |
| | GEM | 395 ± 479 | 238 ± 61 | 352 ± 236 | 621 ± 300 | 486 ± 259 | 405 ± 316 |

Letra A na linha indica valor diferente de 0h, Teste de Student Newman Keuls ($p \leq 0,05$). Letra minúscula diferente entre as linhas de uma mesma coluna indica valor diferente entre grupos, Teste t ($p \leq 0,05$).

3.27 TEMPO PARA EXTUBAÇÃO (TE)

Não foi observada diferença significativa entre grupos. O TE no GEM foi de $68,8 \pm 37,3$ minutos, enquanto que no GNA foi de $40,6 \pm 30,7$ minutos (Figura 18).

3.28 TEMPO PARA DECÚBITO ESTERNAL (TDE)

Na análise entre grupos, não foi observada diferença significativa. No GEM o tempo para que o animal se posicionasse em decúbito esternal foi de $133,3 \pm 85,3$ minutos e no GNA $91,0 \pm 37,5$ minutos (Figura 18).

3.29 TEMPO PARA DEAMBULAÇÃO (TDEA)

Não foi observada diferença significativa na análise entre grupos. O tempo médio de deambulação dos animais foi de $171,3 \pm 77,1$ minutos no GEM e de $134,5 \pm 54,5$ minutos para o GNA (Figura 19).

3.30 TEMPO PARA RECUPERAÇÃO TOTAL (TRT)

Não foi observada diferença significativa na análise entre grupos. O tempo de recuperação total médio dos animais foi de $233,1 \pm 60,6$ minutos para o GEM, enquanto que para o GNA foi de $169,1 \pm 55,4$ minutos (Figura 19).

3.31 EFEITOS ADVERSOS

No GEM 1 animal (16,6%) apresentou secreção respiratória abundante após intubação endotraqueal, sendo necessário aspiração do conteúdo. Episódio semelhante ocorreu em 3 animais (50%) do GNA, entretanto não foi necessário a realização de nenhum tipo de intervenção.

No GEM 1 animal (16,6%), apresentou diarreia ao final da infusão (T90), sendo este acontecimento não observado em nenhum animal do GNA. Ainda no GEM, um animal apresentou recuperação agitada, reagindo de maneira exacerbada aos estímulos externos, porém não caracterizando quadro de excitação.

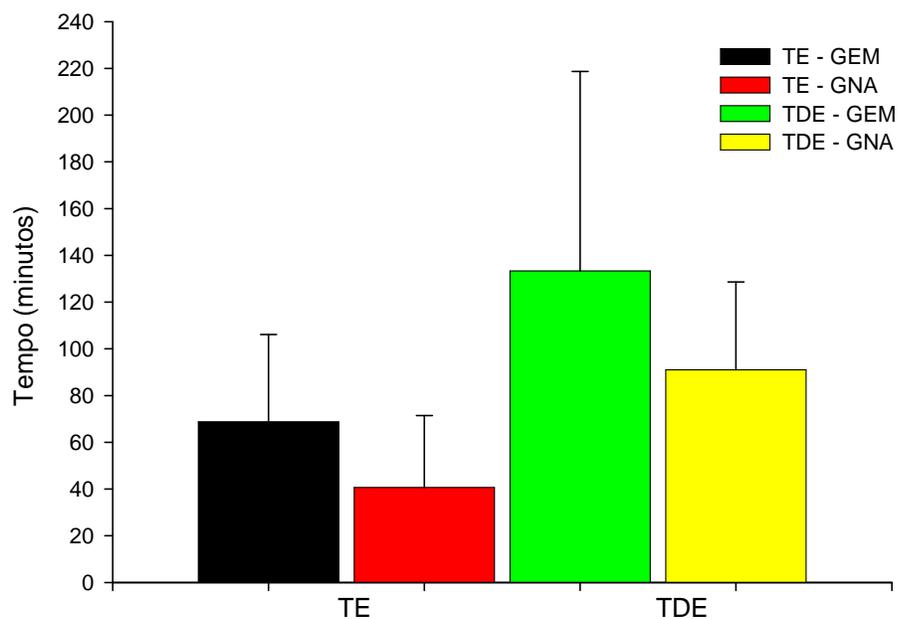


Figura 18 Variação dos valores médios e desvio padrão dos tempos para extubação (TE) e decúbito esternal (TDE), em minutos, após administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas.

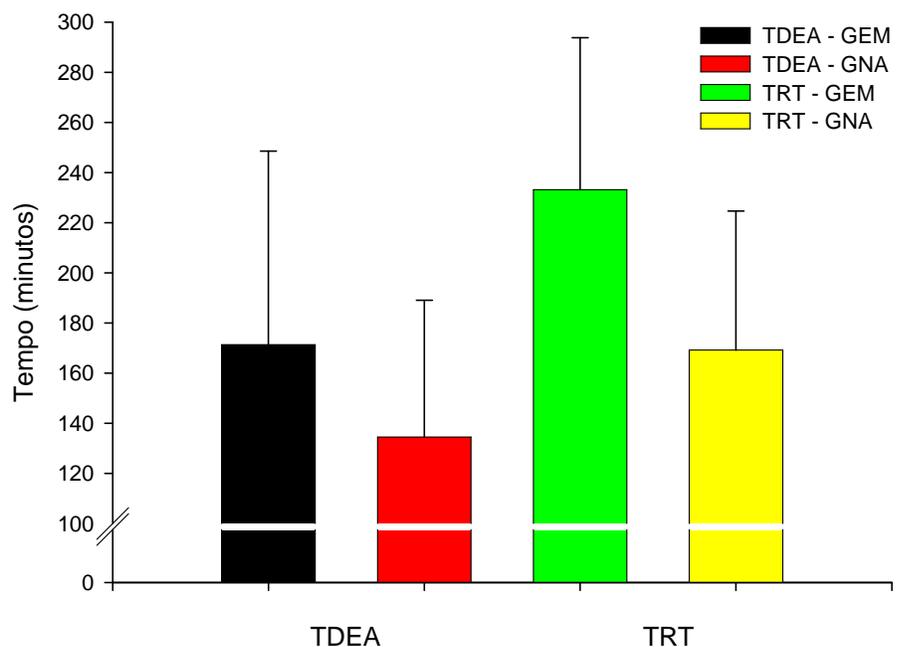


Figura 19 Variação dos valores médios e desvio padrão dos tempos para deambulação (TDEA) e recuperação total (TRT), em minutos, após administração de propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou emulsão lipídica (GEM, n=6), em gatas.

4 DISCUSSÃO

Os animais utilizados passaram por um período de adaptação e manuseio de 30 dias, entretanto o tempo compreendido entre a recuperação da anestesia inalatória e aferição dos parâmetros basais (T-10), exigiu grande destreza da equipe, concordando com relatos de Hall (1994), o qual constatou que a espécie felina necessita de manejo, contenção física e química diferenciada das demais espécies. Apesar de pequenas variações encontradas em alguns parâmetros basais, os valores podem ser considerados fidedignos, por estarem dentro dos níveis considerados fisiológicos para a espécie.

A dose requerida para indução anestésica em ambos os grupos foi semelhante, $9,5 \pm 1,3$ mg/kg e $10 \pm 1,0$ mg/kg para GEM e o GNA, respectivamente. Essas doses proporcionaram uma indução suave, sem manifestação de excitação, com perda de tônus mandibular e abolição de reflexo de tosse e deglutição, permitindo a intubação em 100% dos animais. Mesmo com a padronização da velocidade de injeção do fármaco em 30 segundos, não foi possível determinar o período de latência do fármaco com exatidão, em virtude da rápida velocidade de indução dos animais, entretanto, Duke (1995), relata que o período de latência do propofol varia de 20 a 40 segundos, após a administração intravenosa.

As doses de indução utilizadas nesse estudo foram semelhantes em ambos os grupos, da mesma forma como descrito por Cleale et al. (2009), que ao compararem uma nanoemulsão com a emulsão comercial, estabeleceu as doses de indução de $6,96 \pm 0,90$ mg/kg e $7,07 \pm 1,55$ mg/kg, respectivamente. No mesmo sentido, as doses de indução, foram condizentes com aquelas usadas por Sano et al. (2003) que utilizaram $10,1 \pm 2,8$ mg/kg de propofol para indução anestésica em gatos não pré medicados. Diversos estudos indicam que a dose de propofol necessária para indução anestésica em gatos não pré medicados é de

aproximadamente 8 mg/kg (MORGAN e LEGGE, 1989; WEAVER e RAPTOPOULOS, 1990; THURMON et al., 2007). A variação encontrada nas doses propostas, nos diferentes estudos, pode estar associada aos critérios de avaliação dos pesquisadores, bem como na metodologia do procedimento e fatores individuais dos animais.

De acordo com Baker e Naguib (2005), as emulsões comerciais de propofol consistem de gotículas de gordura emulsificada com diâmetro na faixa de 150-300 nm, e são nessas gotículas que a maior parte do propofol é dissolvida, com apenas uma pequena porção dissolvida na fase aquosa. De maneira semelhante, Cleale et al. (2009), relatam que a disponibilidade e taxa de difusão do propofol também são dependentes da área de superfície da molécula da solução. Como a área de superfície é inversamente proporcional ao tamanho das moléculas, é lógico supor que o propofol em nanoemulsão carrega uma maior quantidade de moléculas do fármaco, aumentando assim a disponibilidade do princípio ativo no sangue e, por consequência um efeito mais imediato do fármaco. Essa hipótese sobre a influência do tamanho da partícula da emulsão e a composição dos excipientes com a farmacodinâmica do propofol, foi previamente estudada por Dutta e Ebling (1998), em ratos, os quais demonstraram que a natureza das formulações pode influenciar profundamente as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos administrados via intravenosa.

Apesar dessa afirmação, os dados encontrados em nosso estudo não foram condizentes com a teoria, apresentando características semelhantes de dose e velocidade de indução em ambos os grupos. Essas características vão de acordo com o estudo de Cleale et al. (2009), que apresentaram resultados semelhantes frente à comparação das formulações de propofol em nanoemulsão e a emulsão comercialmente disponível, em gatas.

A taxa de infusão contínua de propofol difere entre os autores e/ou de acordo com o objetivo desejado, bem como da administração concomitante ou não de outros fármacos. A dose de manutenção de propofol utilizada foi obtida à partir de estudos pilotos, nos quais 100% dos animais apresentaram plano anestésico satisfatório, sem a realização de estímulo cirúrgico. Da mesma forma, Carneiro et al. (2008), também constataram que gatas anestesiadas com a mesma formulação de propofol em nanoemulsão proposta no presente estudo, na taxa de 0,3 mg/kg/min., sem a utilização de MPA, apresentaram plano anestésico satisfatório. De maneira

semelhante, Pascoe et al. (2006) utilizaram infusão de propofol em gatas na dose de $0,25 \pm 0,1$ e $0,19 \pm 0,12$ mg/kg/min., obtendo um plano leve de anestesia e eliminação lenta dos fármacos. Estas doses também vão de acordo com estudos de Dorigon et al. (2009), os quais utilizaram 0,3 mg/kg/min., e também obtiveram um bom plano anestésico em gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia com a utilização de dexmedetomidina por via epidural, pré-medicadas com cetamina S⁺ e midazolam. Por outro lado, Antunes, (1999) e Andress et al. (1995), utilizaram dose de manutenção de 0,4 e 0,5mg/kg/min, respectivamente e consideraram-nas suficientes para manter a imobilidade do animal.

Watkins (1987), Morgan e Legge (1989), Weaver e Raptopoulos (1990), Hall e Clarke (1991), Smith et al. (1993), Glowaski e Wetmore (1999), observaram alterações mínimas na frequência cardíaca de cães e gatos hípidos durante a indução da anestesia com propofol e relacionaram tais mudanças com a presença ou ausência de medicação pré-anestésica e da frequência cardíaca do animal imediatamente antes da indução da anestesia. Por outro lado, Souza (2000) e Haskins (2006), afirma que o propofol é notadamente um depressor da contratilidade cardíaca, fato que vai de encontro com nosso estudo, que apresentou uma redução na FC do GEM de aproximadamente 24%, imediatamente após indução anestésica, perdurando até o final das avaliações (T90). Nesse sentido, Mata (2006) também observou uma redução significativa da FC de gatas pré-medicadas com acepromazina e submetidas à indução anestésica e infusão contínua com propofol na dose de 6mg/kg e 0,6mg/kg/min, respectivamente. A depressão foi mais intensa imediatamente após a indução anestésica, perdurando por todo período de infusão que foi de 60 minutos. Tais evidências confirmam a ação inotrópica e cronotrópica negativa através do efeito vagotônico central, bem como o enchimento cardíaco reduzido causado pelo propofol (DUKE, 1995; ANTUNES, 1999; SOUZA, 2000; REVES et al., 2005; LARSEN et al., 2007), sem o desenvolvimento de arritmias cardíacas (QUANDT et al., 1998). Diante de tais achados, nos resta predizer que os excipientes utilizados na formulação em emulsão lipídica contribuiram para maior redução observada no GEM. Corroborando com tal afirmativa, Cleale et al. (2009), afirmam que as composições do excipiente das formulações farmacêuticas frequentemente influenciam na biodisponibilidade do ingrediente ativo.

Magela e Cheibub (1990) relataram que a depressão cardíaca causada pelo uso do propofol em infusão contínua é dependente da dose, sendo observada

redução das pressões arteriais e do débito cardíaco em cães. A manutenção da FC em níveis mais baixos em pacientes submetidos à anestesia com propofol ocorre em virtude de o fármaco provocar uma redução da sensibilidade barorreflexa, evitando que ocorra um aumento da FC, mesmo na presença de um quadro de hipotensão arterial, esse mecanismo é decorrente da inibição da atividade simpática no SNC, induzida pelo propofol (KAJIMO et al., 1992; REVES, 2005; BRANSON, 2007).

Em contrapartida, algumas pesquisas apontam a ocorrência da elevação da FC, imediatamente após a indução (FRAGATA, 2004) e, decorrido 20 minutos de anestesia com propofol (AGUIAR et al., 2001), coincidindo com a redução da pressão arterial, porém essa ocorrência não foi evidenciada em nosso estudo.

Estudos demonstram que os efeitos do propofol relacionados ao sistema cardiovascular de pequenos animais, são de pequena magnitude quando administrados em pacientes saudáveis (PEREIRA et al., 2004). Vários autores apontam redução da pressão arterial como um dos principais efeitos deletérios decorrentes da administração de propofol em pequenos animais (MUIR e GADAWSKI, 2002; CARNEIRO, et al., 2008; CLEALE et al., 2009; CORRÊA, 2010). Os mecanismos envolvidos na vasodilatação e depressão cardiovascular ainda são um tanto quanto controversos, contudo Doursout et al. (2002), atribuíram esse efeito a estimulação de óxido nítrico que pode estar mais relacionada ao veículo da emulsão lipídica, utilizada na formulação de propofol administrada em seu estudo (Intralipid®), do que ao princípio ativo do fármaco em si, podendo inferir que a utilização de formulações diferenciadas podem apresentar efeitos diferenciados.

Neste sentido, os animais do GEM apresentaram valores de PAM significativamente menores, em todos os momentos, em relação ao GNA, apresentando redução de cerca de 30% em relação ao basal nos momentos T30 e T45, enquanto que o GNA apresentou valores médios mais próximos aos fisiológicos, demonstrando assim uma maior estabilidade cardiovascular deste grupo.

Contrariando esses resultados, Cleale et al. (2009), compararam outra formulação de propofol em nanoemulsão com a emulsão comercial e obtiveram resultados semelhantes para a PAM em ambos os grupos. Porém, em seu estudo, ocorreu redução dos valores médios de pressão arterial dos animais submetidos ao tratamento com as duas formulações, chegando a níveis de decréscimo de até 34%.

Cabe salientar que a PAS e PAD se comportaram de maneira semelhante aos valores médios de PAM em ambos os grupos, sendo que os valores do GNA foram significativamente maiores que os do GEM, em todos os momentos, a partir de T0.

Apesar dos melhores resultados obtidos no GNA, os valores de PAM encontrados no GEM e em ambos os grupos do estudo de Cleale et al. (2009), não são condizentes com um quadro de hipotensão, que segundo Haskins (2007), fica abaixo de 80mmHg para PAM, fato que também foi evidenciado em estudos com propofol em cães realizado por Rodrigues (2006) e Corrêa (2010).

Em estudo realizado com cães, Whitewan et al. (2000), relataram que a redução da pressão arterial média durante a infusão contínua de propofol, mostrou-se correlacionada com o progressivo aumento da concentração plasmática do agente, mesmo quando trabalha-se com taxas fixas de infusão. Essa constatação também pode ser observada em estudo realizado por Pagel e Waltier (1993), também com cães. Da mesma forma, Cleale et al., (2009) comprovaram tais achados em gatos, através de seu estudo farmacocinético comparando duas diferentes formulações de propofol.

A ação hipotensora está diretamente relacionada à redução da resistência vascular sistêmica e por consequência a redução da pré carga e débito cardíaco pelo efeito venodilatador direto (Goodchild e Serrano, 1989; Lepage et al., 1991), além da inibição de mecanismos vasopressores medulares (Muir e Gadawski, 2002) de resposta simpática (EBERT et al., 1992; KAJIMO et al., 1992). O propofol pode ainda apresentar efeito vagotônico direto, pois normalmente são observados aumentos pouco significativos na FC, simultâneo a qualquer grau de redução da pressão arterial após administração de propofol (Grounds et al., 1985).

Normalmente, tem-se como foco o princípio ativo de uma determinada formulação e acaba-se por ignorar seus excipientes. No caso do propofol é evidente que sua formulação afeta a farmacocinética e farmacodinâmica do produto final. O que pode ser comprovado com as diferenças encontradas nos resultados das pesquisas com as diferentes formulações, com o mesmo princípio ativo (em diferentes espécies), estudadas ao longo dos anos (DOENICKE et al., 1997; WANTEN et al., 2000; HAN et al., 2001; RAN et al., 2001; EGAN et al., 2002; CALVO et al., 2004; CLEALE et al., 2009; CORRÊA, 2010). Por outro lado, Yang et al. (1997), não constatou hipotensão ao injetar um solvente da formulação Intralipid

de propofol, por diferentes vias de administração em gatos, concluindo assim que esse veículo não demonstrou atividade hipotensora. Nesse sentido, Dutta e Ebling (1998), em estudo realizado com ratos, demonstraram que a composição do excipiente de diferentes formulações de propofol pode alterar profundamente as características clínicas induzidas pelo fármaco, por alteração na farmacocinética e/ou nas propriedades farmacodinâmicas do fármaco.

Podemos afirmar ainda que além dos veículos envolvidos, as inúmeras espécies também podem apresentar um padrão diferenciado frente à utilização de uma mesma formulação. Em ensaio semelhante realizado por nosso grupo de pesquisa, utilizando a mesma formulação em nanoemulsão (PROPOVET[®]) em cães, Corrêa (2010), obteve resultados equivalentes em ambos os grupos, concluindo que o PROPOVET[®] apresentou características clínicas, hemodinâmicas, respiratórias, hemogasométricas e bioquímicas semelhantes ao propofol comercialmente disponível. No entanto, essa semelhança não foi evidenciada em nosso estudo, no que diz respeito aos parâmetros cardiovascular e respiratório, levantando a hipótese de que além do veículo, o metabolismo diferenciado dos felinos possa estar relacionado a tais diferenças. As particularidades da espécie felina, acerca da metabolização do propofol, ocorrem pela deficiência dos gatos em metabolizar compostos fenólicos de baixo peso molecular, o qual é realizado através de um processo lento de glucuronidação, resultando em prolongada meia-vida do fármaco (COURT e GREENBLADT, 1997). Diante disso, pode-se constatar que os felinos são muito sensíveis aos efeitos adversos de inúmeros fármacos que necessitam ser glucuronizadas antes da eliminação.

A PVC de ambos os grupos se comportou de forma semelhante, mantendo-se dentro dos limites fisiológicos para espécie que são de -2 a +4 mmHg (RAISER, 1998). De certa forma, o referido episódio não era esperado, principalmente no GEM, visto nesse grupo, a redução dos valores de PAM e FC foi mais intenso. Somando ainda, o fato de que o propofol promove redução significativa da resistência vascular sistêmica, através da inibição de mecanismos vasopressores medulares e redução da atividade dos baroreceptores periféricos. (STOKES e HUTTON, 1991; MUIR e GADAWSKI, 2002).

A redução da *f* foi mais evidente imediatamente após indução e ao longo dos 90 minutos de infusão do fármaco no GEM, apresentando valores abaixo do limite fisiológico para espécie que é de 20 a 40mpm (FUTEMA, 2010). Mesmo que esses

valores sejam parâmetros de animais acordados, ainda assim a depressão no GEM foi mais intensa, apresentando redução de até 56% em T30 frente à redução máxima de 35% em T90 do GNA, ambos comparados ao basal. De maneira semelhante, Cleale et al. (2009), demonstraram redução de aproximadamente 50% da f em gatas anestesiadas com propofol, porém essa queda foi evidenciada tanto com a emulsão comercial, quanto com a microemulsão.

Diversos estudos demonstram que a depressão respiratória dose-dependente é uma característica comum da utilização do propofol em pequenos animais, pela atuação direta sobre o centro respiratório do SNC (LANGLEY e HEEL, 1988; MORGAN e LEDGE, 1989; ANTUNES, 1999; AGUIAR et al., 2001; ILKIW e PASCOE, 2003 FANTONI et al., 2006). Essa depressão é bastante pronunciada quando o fármaco é utilizado como agente único, principalmente em doses elevadas ou com aumento da velocidade de administração (SHORT e BUFALARI, 1999).

A manifestação da depressão respiratória pode ser evidenciada pela redução da frequência respiratória, volume corrente e, por consequência o volume minuto (Short e Bufalari, 1999; Murison, 2001; Andrade et al. 2002); e também pela presença de hipercapnia bem como da redução da resposta frente a elevação na tensão de dióxido de carbono (NOCITE et al., 1990; AGUIAR et al., 2001; ILKIW e PASCOE, 2003).

Não foi evidenciada a presença de apnéia mesmo com a velocidade de indução padronizada em 30 segundos. Da mesma forma como demonstrado por Antunes (1999); Mata (2006); e Souza (2006) em gatas. Por outro lado Muir e Gadawski (2002) e Sano et al., (2003) evidenciaram a presença de apnéia transitória e diminuição do volume minuto como efeito dependente da dose e velocidade de administração do fármaco.

Diante de uma avaliação conjunta da SaO_2 e PaO_2 , podemos predizer que a entrega de oxigênio aos tecidos foi realizada de maneira eficiente, uma vez que os animais de ambos os grupos apresentaram valores dentro da normalidade para gatos suplementados com oxigênio a 100%, ou seja, com uma FiO_2 próxima a 1. Não obstante, permite-nos afirmar ainda que a infusão de propofol não exerceu influência sobre esses parâmetros avaliados. Mesmo com administração de concentração conhecida de oxigênio aos animais, não se pode afirmar com precisão a FiO_2 , visto que essa variável não foi mensurada. A saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (SaO_2), embora efetivamente não represente a quantidade de

oxigênio disponível para os diversos tecidos (NICHOLSON, 1996), permite determinar a oxigenação arterial (JONES, 1996) e pode ser empregada como indicativo de distúrbios que possam representar situação de risco para os animais, principalmente durante procedimentos anestésicos. De maneira semelhante, a PaO_2 nos fornece apenas um indicativo da presença ou não de hipoxemia arterial. Nesse sentido, a SaO_2 e a PaO_2 analisadas contiguamente nos traz maior precisão na predileção da capacidade de oxigenação dos pulmões.

Os valores médios de PaCO_2 foram significativamente maiores que o basal, até o final da infusão, em ambos os grupos, contudo, podemos inferir que um dos fatores que contribuíram para que essa diferença fosse instaurada, foram os valores basais abaixo do fisiológico para espécie. Segundo Muir III (2009), valores reduzidos de PaCO_2 podem ser atribuídos ao estresse e ansiedade dos animais, ocasionando hiperventilação devido à manipulação e contenção durante a aferição dos parâmetros. De maneira semelhante, Kreck et al (2001), relatam que um episódio de estresse prévio à análise basal, com conseqüente hiperventilação é consistente com os baixos valores de PaCO_2 , uma vez que o dióxido de carbono é excretado mais rapidamente do que é produzido pelos tecidos.

Ao analisarmos os grupos de maneira isolada, podemos observar que o GEM apresentou maiores valores da PaCO_2 , de T15 até T90, quando comparados ao GNA. Esse aumento pode ser justificado pelos menores valores de f ao longo dos momentos no GEM, levando a redução da fração expirada de CO_2 e acúmulo no organismo. Corroborando com os resultados obtidos, Sano et al., (2003) e Fantoni et al. (2006), relataram que a anestesia com propofol em gatos pode provocar depressão da resposta frente ao aumento da PaCO_2 e dos centros respiratórios, levando a um aumento nos valores desta variável de maneira dose dependente. Acredita-se que a diferença apresentada entre os grupos possa ser atribuída a formulação exclusiva do propofol em nanoemulsão, frente ao metabolismo diferenciado dos gatos, uma vez que esse episódio não ocorreu em estudo de Corrêa (2010), utilizando a mesma formulação em cães, bem como em outros trabalhos, utilizando diferentes formulações de propofol em cães (MOREY et al., 2006b) e gatos (CLEALE et al., 2009).

Diferentemente do que ocorreu com a PaCO_2 , os valores médios de ETCO_2 não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Segundo Hall et al. (2001), tal achado não é de grande valia pois, em seu trabalho, afirmam que a medida da

fração expirada de CO_2 ao final da expiração, não serve como parâmetro isolado para avaliação do desequilíbrio ácido básico, visto que a ETCO_2 e a PaCO_2 não se comportam de maneira linear, possuindo baixa correlação, funcionando apenas como um indicativo de hipo ou hiperventilação. Portanto, a gasometria arterial é indicada, para se realizar um diagnóstico mais confiável, nos casos em que os níveis de ETCO_2 encontram-se alterados e em que se suspeite de alguma alteração do equilíbrio ácido básico.

O potencial de hidrogênio (pH), reduziu significativamente em ambos os grupos, imediatamente após indução anestésica com propofol, entretanto, essa redução foi persistente até o final da infusão (T90), apenas no GEM, em que ficou caracterizado um quadro de acidemia. Diferenciando um pouco da nossa análise, Corrêa (2010), utilizando a mesma formulação de propofol em cães, observou redução do pH em ambos os grupos, após indução anestésica com propofol. Da mesma forma que Cleale et al. (2009), comparando outra formulação de propofol em nanoemulsão em gatos.

A análise isolada do pH não é indicada para verificar se uma alteração do equilíbrio ácido básico está presente ou não, uma vez que este parâmetro pode não estar alterado em caso de resposta compensatória pulmonar, renal, ou ainda em casos de distúrbios mistos. Baseado nisso, recomenda-se uma análise conjunta da PaCO_2 , pH e HCO_3^- , para que se possa avaliar corretamente qual distúrbio do equilíbrio ácido básico está instaurado.

Diante desse cenário, fica evidente que uma das causas da redução do pH no GEM foi a depressão respiratória com redução da f e aumento dos níveis de CO_2 no sangue arterial, uma vez que à partir de T0, a elevação dos níveis de CO_2 se comportaram de maneira oposta ao pH sanguíneo, ou seja, à medida que os níveis de CO_2 aumentaram o pH reduziu, caracterizando assim um quadro de acidose respiratória. Esse cenário quase sempre se deve à insuficiência respiratória e, por consequência, à hipoventilação resultante e caracteriza-se pelo aumento da PaCO_2 , redução do pH e um acréscimo compensatório na concentração sanguínea de HCO_3^- . Corroborando com tais achados, Thrall (2007), também afirma que quando os níveis de dióxido de carbono acumulam-se no organismo, o pH sanguíneo cai e o sangue torna-se ácido.

O HCO_3^- não foi incluído na análise conjunta, visto que seus valores permaneceram em níveis considerados fisiológicos para a espécie (14,4-21,6;

DIBARTOLA, 2007), devido a uma compensação estabelecida pelo mecanismo de déficit de base que se mostrou eficiente em normalizar os níveis de bicarbonato no sangue arterial. Os valores médios de HCO_3^- foram semelhantes em ambos os grupos, apresentando-se de maneira uniforme. No entanto, o aumento apresentado, tanto no GNA quanto no GEM, em relação ao basal pode ser atribuído ao aumento da PaCO_2 , devido ao uso do propofol (SANO et al. 2003). Segundo Johnson e Morais (2007), à medida que os tecidos produzem dióxido de carbono, ocorre equilíbrio imediato entre os compartimentos intracelulares e extracelulares. Desta forma, o CO_2 se difunde rapidamente dos tecidos para os eritrócitos, onde a anidrase carbônica hidrata o CO_2 originando ácido carbônico. O ácido carbônico se dissocia espontaneamente, resultando em íons H^+ , o qual é neutralizado pela hemoglobina e HCO_3^- , que vai para o plasma na troca por íons cloro. Apesar dessa dinâmica apresentada, não podemos afirmar a ocorrência desse episódio, uma vez que essas variáveis não foram mensuradas.

Apesar dos mecanismos responsáveis pela redução do pH estarem esclarecidos, resta-nos ainda predizer o real motivo da maior depressão apresentada no GEM. Desta forma, estudos futuros acerca da farmacocinética do propofol em nanoemulsão, bem como a realização de um estudo isolado dos excipientes das diferentes formulações, devem ser realizados para elucidar essa lacuna existente.

Os valores de déficit base de ambos os grupos ficaram abaixo do intervalo de normalidade ao longo de todo o estudo, que em gatos é de -2 a +2 (FUTEMA, 2010). Apesar de não ter ocorrido diferença significativa, é evidente que os níveis de DB do GEM foram maiores que no GNA ao longo dos tempos. Esse aumento acentuado indica consumo das reservas de HCO_3^- e hemoglobina no sistema tampão, buscando normalizar o quadro de acidose respiratória existente nesse grupo, caracterizada pelo aumento da PaCO_2 e presença de pH entre 6,8 e 7,2 (LUNA, 2010).

É fato que a anestesia com propofol provoca hipotermia através da depressão do centro termorregulador do SNC (FANTONI et al., 2006), e permanece baixa durante todo o período hábil anestésico do fármaco (ROBERTSON et al., 1992; MUIR III e GADAWSKI, 1998;). A redução da temperatura também pode ser atribuída ao relaxamento muscular em decorrência do uso do propofol, bem como na incapacidade de produção de calor por tremores e redução do metabolismo

(YASBEK, 2010); e ainda pela modalidade ventilatória instituída, como por exemplo, a perda da função de aquecimento do ar inspirado nas narinas devido à intubação (TONELLI e TOLDO, 1994). Apesar dessas afirmações, a temperatura retal dos animais envolvidos não apresentou diferença significativa, atingindo temperaturas mínimas de 37,5 e 37,2 para o GNA e GEM, respectivamente, caracterizando um quadro de hipotermia leve, sem trazer efeitos deletérios para os pacientes. Segundo Yazbek (2010), temperaturas acima de 36°C causam mínimos efeitos nocivos, com aumento da termogênese por mecanismos compensatórios. Provavelmente essa estabilidade térmica ocorreu em virtude do uso de colchão térmico durante o procedimento e da temperatura controlada dentro da sala de experimentação que, de acordo com Yasbek (2010), deve ser mantida acima de 22°C para minimizar as perdas de calor do paciente.

Baseado nos valores médios do Índice Biespectral (BIS) encontrados, não foi constatada diferença significativa entre os grupos. Isso pode ser justificado pela mesma dose de indução e infusão do fármaco, visto que ambas as formulações apresentaram potência semelhante, diante de uma análise clínica dos pacientes. Por outro lado, os animais do GNA permaneceram por mais tempo com os valores de BIS entre 80-89, enquanto que o GEM ficou a maior parte do tempo em um intervalo compreendido entre 70-79. Em ambos os grupos avaliados, os valores obtidos foram compatíveis com um quadro de sedação leve a profunda, em contrapartida, as características clínicas dos animais eram condizentes com um plano anestésico mais profundo.

Segundo Haskins (2007), os valores acima de 90 indicam que o paciente está desperto; entre 80 e 90, que o paciente está tranquilo; entre 60 e 80 corresponde à sedação ou anestesia leve; abaixo de 60, que o paciente está perdendo sensibilidade; abaixo de 50 que o paciente não responde mais a estímulos externos; abaixo de 20, com mínimas ondas cerebrais, progredindo até a morte. Partindo de outro enfoque, mais simples, Morimoto et al. (2005) e Sandlin (2001) consideram valores de BIS entre 40 e 60, como sendo ótimos para a maioria dos casos de anestesia geral.

O monitor BIS requer o uso de eletrodos específicos com o intuito de garantir uma baixa impedância na captação do sinal de EEG (DUARTE et al., 2006). Devido a isso, optamos pela utilização de eletrodos pediátricos. O posicionamento dos eletrodos foi adaptado de um modelo utilizado por Guerrero e Nunes (2003), em

cães e, difere daquele utilizado por Lamont et al. (2005) em gatos, utilizando eletrodos subepidérmicos tipo agulha.

Os valores de BIS relativamente altos obtidos podem ser atribuídos a uma atividade eletromiográfica (EMG) aumentada, com valores médios mantidos próximos a 40, ao longo das observações. Essa afirmação vai de encontro aos estudos realizados por Beier (2007) e Corrêa (2010), que observaram uma forte correlação entre o 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. No presente estudo, foi observada que a utilização do monitor de índice biespectral não foi de vital importância, uma vez que os valores obtidos estavam acima do ideal. Os animais já se mostravam em plano anestésico adequado, ou seja, uma redução deste valor colocaria em risco a vida dos animais, devido aos efeitos depressores causados pelo maior grau de profundidade anestésica.

Desta forma, os valores absolutos de BIS obtidos, não são coerentes com os valores de BIS relatados para outras espécies em condições semelhantes. Dados que concordam com Lamont et al. (2004; 2005), que em estudo com aferição dos valores do BIS em gatas anestesiadas com isoflurano ou sevoflurano obtiveram conclusões semelhantes. Cabe salientar que, em virtude disso, ainda existe uma grande lacuna a ser preenchida com estudos futuros para o aperfeiçoamento e validação do BIS em gatas, uma vez que os estudos com a utilização deste nessa espécie ainda são escassos.

No que diz respeito aos tempos de extubação, decúbito esternal, deambulação e recuperação total não foram evidenciadas diferenças entre os grupos avaliados. Entretanto, a referida semelhança também pode ser atribuída ao elevado desvio padrão encontrado em ambos os grupos das variáveis descritas. Da mesma forma, Corrêa (2010), não encontrou diferença significativa nos parâmetros mencionados, empregando metodologia semelhante e as mesmas formulações utilizadas no presente estudo, porém, apresentando tempo de recuperação total menor, por se tratar de cães. Vale ressaltar que apesar de não ter ocorrido diferença estatística entre os parâmetros relacionados à recuperação dos animais no presente estudo, é de fundamental importância destacar que, clinicamente, os animais do GNA apresentaram menores valores de tempo de extubação, decúbito esternal, deambulação e recuperação total, frente aos animais do GEM.

O tempo de recuperação total foi maior do que aquele encontrado por Pascoe et al. (2006), após infusão contínua de propofol em gatos, durante 150 minutos, entretanto o referido autor utilizou taxa de infusão variável, obtendo taxa de infusão média de $0,19 \pm 0,12$ mg/kg/min. Nesse sentido, Glass et al. (2005), sugerem a utilização de taxas de infusão variada como ferramentas para minimizar o tempo de recuperação dos pacientes.

O elevado tempo de recuperação após longos períodos e/ou altas taxas de infusão podem ser reflexo de um efeito dose dependente, claramente evidenciado devido ao acúmulo do fármaco nos tecidos periféricos menos vascularizados, prolongando o período de recuperação (ESTIVALET et al., 2002). Outro parâmetro que influencia diretamente no tempo de recuperação é o maior volume de distribuição e a menor taxa de eliminação do propofol, que são as principais diferenças farmacocinéticas observadas entre a espécie felina e as demais (BESTER, 2009).

Essa particularidade ocorre devido a uma disfunção da enzima glucuronil transterase que é normalmente responsável pela glucuronidação de compostos fenólicos simples (GLEN, 1980). Nos felinos, o gene responsável pela produção desta enzima é classificado como um pseudogene, portanto a proteína que ele produz não é suscetível de ser funcional (COURT e GREENBLATT, 2000). Devido a deficiência das enzimas relacionadas à glucuronização, uma via alternativa para a metabolização desse fármaco é a sulfatação, bem desenvolvida nessa espécie, contudo não é muito eficiente, por se tratar de uma via de saturação rápida (BOOTHE, 1990).

Em estudo recente acerca da farmacocinética do propofol em gatos, Bester (2009), afirma que a meia vida de eliminação α e β do propofol em gatos é de $25,69 \pm 23,73$ e $43,15 \pm 21,69$ minutos, respectivamente. Esses valores elevados têm sido atribuídos a uma relativa falta de conjugação de glucuronídeos no metabolismo hepático dos felinos (COURT E GREENBLADT, 1997). Sem essa via metabólica, compostos fenólicos podem causar danos oxidativos às células vermelhas do sangue (ADAM et al., 1980). Devido às particularidades relatadas que diversos autores recomendam que a taxa e o tempo de infusão de propofol para anestesia em gatos, sejam minimizados (YANG et al., 1997; PASCOE et al., 2006; CLEALE et al., 2009).

A incidência e intensidade dos efeitos adversos atribuíveis a utilização do propofol no presente experimento foi acometeu 33,3% dos animais, atingindo resultados semelhantes a outros estudos, nos quais o propofol foi utilizado como agente anestésico em gatos (MORGAN e LEGGE, 1989; WEAVER e RAPTOPOULOS, 1990; ROBERTSON et al., 1991; VAINIO, 1991; CLEALE et al., 2009).

Foi constatada a presença de secreção respiratória abundante, após intubação endotraqueal, em um animal do GEM e em três animais do GNA, porém, ao término da anestesia, um animal do GEM permaneceu com secreção respiratória elevada até o momento da sua extubação, fato não observado nos animais do GNA. Mesmo na presença do episódio relatado, cabe destacar que nenhum dos animais apresentou maiores complicações trans e pós-anestésicas atribuídas ao ocorrido. Nesse sentido, Cortopassi (2002), relata a necessidade de aspiração de sondas de pequeno calibre, devido a abundante secreção respiratória de animais anestesiados com propofol. Um animal do GEM apresentou diarreia ao final da infusão (término da anestesia), sendo este acontecimento não observado em nenhum animal do GNA. Esse episódio pode ser atribuído a troca na dieta alimentar dos animais ou a algum outro evento isolado, visto que a diarreia manifestou-se em um episódio único.

Diversos autores relatam a ocorrência de efeitos adversos, tais como apnéia, opistótono, tremor muscular e episódios de excitação durante procedimento anestésico com a utilização do propofol (BREARLEY et al., 1988; MORGAN e LEGGE, 1989; ANDRESS et al., 1995; SANO et al., 2003), somados a presença de dor no momento da aplicação do fármaco (HONARMAND e SAFAVI, 2008; KAYA, 2008). No entanto, em nenhum dos animais de nosso estudo foram evidenciadas a ocorrência de tais efeitos adversos no momento, bem como imediatamente após a indução anestésica. Nesse sentido, Antunes (1999) e Souza A. et al. (2002), também afirmam que não observaram a reação de dor durante a administração de propofol em gatos e que tal episódio parece ser menos freqüente do que em outras espécies.

Um animal do GEM apresentou recuperação agitada, com resposta exacerbada aos estímulos, entretanto menos intensa, que os fenômenos excitatórios que podem ser atribuídos ao propofol (ANDRADE et al. 2002). Essa agitação pode ser reflexo da ausência de medicação pré anestésica (MPA) no protocolo, ou devido a indução anestésica com o animal estressado, visto que a recuperação anestésica

é um reflexo da indução e que os felinos quando estão fora de seu habitat se estressam mais facilmente (SOUZA H. 2002).

Diante da variação da incidência dos efeitos colaterais, é impossível afirmar que alguma das formulações possa ter contribuído com maior significância para a manifestação desses sintomas nos gatos, sendo necessário, um estudo isolado com os veículos das diferentes formulações para que possamos concluir tal suposição.

Para aferição da atividade hepática após administração do propofol, foram realizados exames de dosagem de Alanina aminotransferase (ALT), Gama glutamil-transferase (GGT), Fosfatase Alcalina (FA), albumina, colesterol e glicose sérica. Os testes de função e dosagem de enzimas hepáticas não medem função hepática direta, mas indicam alteração na integridade da membrana celular, necrose dos hepatócitos, epitélio biliar, bem como presença de colestase ou alteração na dinâmica de produção da bile e na síntese enzimática (CENTER, 2007a).

As variáveis descritas foram mensuradas, baseado nas informações de Ridgway (2004), que afirmou que a lesão hepática aguda pode ser causada por efeito tóxico direto de um fármaco ou de seus metabólitos sobre o hepatócito, produzindo um efeito dose dependente previsível ou por reações idiossincráticas aos fármacos.

Os valores de albumina, FA e GGT mantiveram-se dentro dos valores preconizados por Kaneko et al. (2008), para gatos e permaneceram dentro da normalidade para a espécie até 72 horas após o término da infusão de propofol. Apesar de a GGT estar presente em maior concentração no pâncreas e nos rins, pode ser evidenciado um aumento imediato da atividade sérica dessa enzima, em casos de lesão hepática aguda, possivelmente devido à liberação de fragmentos de membrana que contêm GGT (KANEKO et al., 2008; LASSEN, 2006).

A atividade sérica da GGT em cães e gatos é muitas vezes interpretada em conjunto com a atividade sérica da FA, entretanto a eficiência da segunda enzima é muitas vezes questionada devido a sua baixa especificidade e meia vida relativamente curta. Em um estudo com 69 gatos com suspeita de doença hepática, dos quais 54 tinham evidência histológica de doença hepática, a sensibilidade global de FA e GGT sérica foi de 48% e 83%, respectivamente (Center et al., 1996). Da mesma forma, Kaneko et al. (2008), sugerem que existe vantagem na dosagem sérica de GGT frente a avaliação dos níveis de FA em cães, uma vez que a especificidade da GGT é maior, por ser obtida exclusivamente do fígado e a FA de

ossos e fígado. Somado a isso, a meia vida da FA em gatos, é relativamente curta, ficando em torno de 5 horas (Hoffmann et al. 1977), necessitando de um delineamento otimizado para colheita das amostras o que, em muitas vezes, impossibilita sua dosagem da maneira correta ou torna seu valor limitado. Ainda em gatos, aumento nos níveis séricos de FA e GGT, são mais frequentemente observados em quadros de colestase e em condições que resultem em hiperplasia biliar (HOFFMANN et al., 1987; LASSEN, 2006).

A redução significativa nos valores de albumina ocorrida em ambos os grupos, em relação ao basal, não reflete um quadro de insuficiência hepática, uma vez que mantiveram-se dentro da normalidade para a espécie e que, geralmente quadros de hipoalbuminemia não são observados até que ocorra perda de 60 a 80% da função hepática (LASSEN, 2006). Da mesma forma, Center (2007b), relata que os níveis de albumina podem reduzir em até 50% dentro de 24h após períodos de jejum e em virtude do grande espaço de distribuição e dos vários mecanismos que influenciam sua síntese, distribuição e catabolismo. Diante desse cenário, a concentração sérica dessa proteína não reflete apropriadamente as alterações no conteúdo corporal total de albumina ou em sua síntese hepática.

A enzima hepática, ALT apresentou-se acima do intervalo fisiológico para espécie à partir de 12h do término da infusão de propofol em ambos os grupos. Nossos achados são um forte indicativo de que houve manifestação de lesão hepática à partir de 12h, tanto no GEM quanto no GNA.

Estas informações vão de encontro aos relatos de Kaneko et al. (2008), os quais afirmam que a atividade sérica de ALT aumenta aproximadamente 12h após a lesão hepática e atinge o valor máximo cerca de um a dois dias depois de uma lesão aguda. Nesse sentido, Bush (1991), afirma que a ALT é uma das enzimas de escolha para avaliar o comprometimento hepático em cães e gatos, sendo o melhor teste para detectar dano hepático em pequenos animais. O aumento da ALT está relacionado com o número de células envolvidas, ou seja, com a extensão, e não com a gravidade da lesão. Na realidade, mesmo uma lesão que não cause morte celular, pode ser suficiente para que ocorra a liberação de ALT na corrente sanguínea (CORNELIUS, 1996). Em resumo, a observação da atividade sérica de ALT indica lesão hepatocelular sem, no entanto, poder determinar a causa específica, e muito menos podendo predizer se a lesão será irreversível ou não.

Cabe salientar que a elevação nos níveis de ALT em ambos os grupos, é forte indicativo da presença de lesão hepática em decorrência da utilização do propofol nas respectivas formulações e no regime proposto pelo presente estudo. Entretanto, para que possamos especificar tais alterações, é necessária a realização de novos trabalhos com diferentes tempos e taxas de infusão, buscando minimizar tais efeitos em gatos. Uma vez que Corrêa (2010), não obteve indícios de lesão hepática, ao realizar estudo semelhante em cães.

Os valores séricos de albumina, colesterol e glicose foram mensurados para avaliar a função hepática dos animais, pois além de servir como indicativo de lesão hepática pode fornecer informações adicionais sobre a presença ou ausência de insuficiência e/ou doença hepática existente. Como citado anteriormente, os valores de albumina ficaram dentro da normalidade para espécie, ao longo das avaliações, por outro lado, os valores médios de glicose e colesterol se comportaram de maneira peculiar. Segundo Silverstein e Hopper (2009), os valores de colesterol mantiveram-se dentro dos limites aceitáveis para a espécie, entretanto, baseado nos valores de Kaneko et al. (2008), ficaram abaixo do limite, em ambos os grupos, até 24h e acima do intervalo para a espécie, após 48h no GNA. Essa ausência de homogeneidade dos valores pode ser atribuída à dieta alimentar e ao regime de fornecimento do mesmo (MEYER et al., 1995).

O valor relativamente baixo de glicose obtido no momento basal pode ser um dos responsáveis pela existência da diferença significativa apresentada em ambos os grupos, quando comparados ao basal. Essa diferença evidenciada, entre os tempos, pode ter ocorrido pela realização de jejum alimentar prévio, de 12 horas, culminando assim com níveis reduzidos de glicose sérica, fato que vai de encontro aos resultados obtidos por Guimarães et al. (2007). Por outro lado, os valores obtidos ao longo de todas as avaliações e, principalmente à partir de 6h em ambos os grupos, pode ser justificado, baseado em diversos estudos (Redfner et al., 1986; Walt e Carter, 1986 Taylor, 1989; Cheibub, 1991; Luna, 2010), os quais apontaram que a anestesia, acompanhada ou não de cirurgia, e o manuseio do paciente produzem uma típica resposta ao estresse com alterações hormonais e metabólicas nos animais e homens, incluindo elevação dos valores glicêmicos.

Da mesma forma, fica instaurada a necessidade de aperfeiçoamento e padronização das coletas de amostras sanguíneas, para dosagem de glicose,

colesterol e albumina, uma vez que a presença ou ausência de jejum alimentar interfere diretamente nos valores obtidos.

A concentração sanguínea de uréia e creatinina vêm sendo usadas como indicativos para avaliação da função renal em felinos, por outro lado, tais indicadores apresentam baixa sensibilidade, pois segundo Gieg e Chew (2007), é necessária uma perda da função renal de, no mínimo 75% para que alterações sanguíneas de uréia e creatinina sejam observadas. Ainda assim, atualmente esses são os testes mais utilizados na rotina clínica para avaliação da função renal.

Os valores de creatinina mantiveram-se dentro do intervalo predito por Kaneko et al. (2008) e, em virtude disso, as alterações ocorridas ao longo das avaliações desse parâmetro, podem ser atribuídas a alterações fisiológicas individuais dos animais. Os valores médios de uréia tiveram significativa variabilidade ao longo dos momentos, apresentando-se inclusive, acima dos limites considerados fisiológicos para espécie (43-64mg/dL – KANEKO et al., 2008) em 12, 48 e 72 horas após término da infusão de propofol, no GEM. Fisiologicamente, a concentração sanguínea de uréia pode aumentar em gatos normais em função de alimentação rica em proteínas, sem alteração dos valores de creatinina (MEYER et al., 1995), conforme observado em nosso estudo.

É fato notório que a dosagem de creatinina no soro sanguíneo possui maior especificidade para identificação de alteração da função renal, frente à dosagem de uréia. Diante desse quadro é passível de se afirmar que ambas as formulações de propofol não apresentaram interferência significativa na função renal dos animais avaliados. Estes achados vão de encontro aos estudos de Glowaski e Wetmore (1999); Lassen (2006), os quais indicam o propofol como agente de escolha para a anestesia em gatos com azotemia.

Ao realizarmos uma análise ampla dos parâmetros relacionados à função hepática e renal, aqui mensurados, fica evidenciada a necessidade de novos estudos, com diferentes taxas de infusão, bem como dose de manutenção para avaliar as possíveis alterações decorrentes do uso do propofol no metabolismo hepático e renal. Nesse sentido, também é necessário que seja realizado um maior controle alimentar dos animais envolvidos, para determinar até que ponto as alterações ocorridas foram decorrentes do uso do fármaco ou de falta de padronização do regime alimentar.

Na análise hematológica, apenas os valores de leucócitos e neutrófilos apresentaram-se acima da normalidade para gatos, na maioria dos momentos avaliados, de acordo com valores de Jain (1993). Segundo Meyer et al., (1995), a elevação do número de leucócitos totais ocorre, em maior parte, devido a elevação do número de neutrófilos maduros (neutrofilia fisiológica) e, em menor grau de linfócitos maduros (linfocitose fisiológica), os quais, são indicativos clássicos de um quadro de leucocitose fisiológica.

Ansiedade e esforço físico, que podem ocorrer no momento da contenção de gatos, são responsáveis pela liberação de epinefrina resultando em eventos cardiovasculares que aumentam o fluxo sanguíneo da microcirculação, levando a migração de leucócitos do compartimento marginal para o compartimento circulante (MEYER et al., 1995; WEISER, 2006). Nesse cenário, não ocorre desvio à esquerda, uma vez que o quadro também é conhecido por pseudo-neutrofilia, visto que o compartimento de neutrófilos circulantes totais mantém-se inalterado (KERR, 2003). De acordo com Raskin (1998), esse episódio é mais comum e mais evidente em gatos, quando comparados a cães.

Diante dos fatos apresentados, podemos excluir a ocorrência de um quadro de contaminação bacteriana (leucocitose reativa) seja por contaminação do fármaco ou por quebra da assepsia durante coleta das amostras. Somado a isso, Lopes e Cunha (2002) afirmam que o quadro de leucocitose reativa é caracterizado, principalmente por neutrofilia com desvio a esquerda, hiperfibrinogenemia, ausência de linfopenia ou eosinopenia. Apesar de tais evidências, não podemos descartar por completo a presença de um leucograma de estresse, que segundo Campbell (2006), é caracterizado por leucocitose, linfopenia e eosinopenia, visto que estes eventos podem se sobrepor em algumas situações.

Em vista do cenário relativamente dinâmico que se formou relacionado às pesquisas de diversas formulações de propofol e dos diferentes resultados encontrados, podemos levantar a hipótese de que às diferenças encontradas nos parâmetros cardiovasculares do presente estudo, possam estar relacionadas à diferença dos veículos das duas formulações estudadas, visto que a formulação do PROPOVET[®] utiliza um único surfactante exclusivo, selecionado do grupo constituído por estearatos de polietilenoglicol (diferente das demais nanoemulsões) em fase de registro ou já registradas até o presente momento (PACHECO et al. 2008). Diante disso, fica evidenciada a necessidade da realização de estudos

farmacocinéticos e novos estudos utilizando apenas os veículos das formulações testadas, em diferentes espécies, para que possamos afirmar qual(is) excipientes estão envolvidos nas alterações cardiovasculares apresentadas no presente estudo.

CONCLUSÕES

Com base na metodologia proposta e nos resultados obtidos, pode-se concluir que:

- 1 – O propofol em emulsão lipídica promove queda da pressão arterial, depressão respiratória, além de acidose respiratória e metabólica em gatas;
- 2 – O propofol em nanoemulsão produz maior estabilidade cardiovascular e respiratória em gatos;
- 3 – O propofol em nanoemulsão e em emulsão lipídica produzem lesão hepática em gatas;
- 4 – Tanto o propofol em nanoemulsão quanto o propofol em emulsão lipídica podem ser utilizadas para indução e manutenção da anestesia em gatas híidas.

REFERÊNCIAS

- ADAM, H. K.; GLEN, J. B.; HOYLE, P. A. Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI 35 868, a new i.v. anaesthetic agent. **British Journal Anaesthesia**, v. 52, p. 743–746, 1980.
- AGUIAR, A. J. A. Anestesia Intravenosa Total. In: FANTONI, D.T., CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 2ed. São Paulo: Editora Rocca, cap. 18, p. 275-297, 2010.
- AGUIAR, A. J. A. et al., Continuous infusion of propofol in dogs premedicated with methotrimeprazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Inglaterra, v. 28, n. 4, p. 220-224, 2001.
- ANDRADE, S. F. et al. Terapêutica do sistema nervoso. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 2º ed, São Paulo: Roca, cap.17, p. 364 - 436, 2002.
- ANDRESS, J.L.; DAY, T.K.; DAY, D.G. The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. **Veterinary Surgery**, v.24, n. 3, p. 277-282, 1995.
- ANTUNES, F. **Anestesia por infusão contínua e por doses fracionadas de propofol em gatos pré-tratados com acepromazina**. 1999. 84f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) - Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.
- BAKER, M. T.; NAGUIB, M. Propofol: the challenges of formulation. **Anesthesiology**, n. 103, p. 860–876, 2005.
- BARBOSA, F. T. Síndrome da Infusão do Propofol. **Revista Brasileira Anestesiologia** v. 57, n. 5, Setembro-Outubro, 2007.

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.

BENITA, S. Submicron emulsion in drug targeting and delivery, *Drug Targeting and Delivery*. **Harwood Academic**: Amsterdam, 1998. 333p.

BESTER, L. **Pharmacokinetics of Propofol in Cats. 2009. 72P. Tese** (Doctor in Department of Companion Animal Clinical Studies) Faculty of Veterinary Science University of Pretoria – Pretoria, South Africa

BIELLEN, S. J.; LYSKO, G. S.; GOAGH, W. B. The effect of a cyclodextrin vehicle on the cardiovascular profile of propofol in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v.82, p.920-924, 1996.

BOOTHE, D.M. Drug therapy in cats: A therapeutic category approach. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 196, n. 10, p. 1659-1669, 1990.

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.

BREARLEY, J.C.; KELLAGHER, R.E.B.; HALL, W. Propofol anaesthesia in cats. **The Journal of Small Animal Practice**, v. 29, p. 315-322, 1988.

BUFALARI, A. et al. The use of propofol for induction of anaesthesia in dogs premedicated with acepromazine, butorphanol and acepromazine-butorphanol. **New Zealand Veterinary Journal**, v.45, p.129-134, 1997.

BUSH, B. M. **Interpretation of laboratory results for small animal clinicians**. Oxford: Blackwell Scientific, 1991, 515p.

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

CAMPBELL, T. W. Hematologia de Aves. In: THRALL, M. A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 1ed. São Paulo:Roca, 2006, Cap. 17, p.215-247.

CARNEIRO, R. et al. Efeitos cardiorrespiratórios da anestesia total intravenosa com duas formulações diferentes de propofol em felinos. **XVIII Seminário de Iniciação Científica da UDESC**, Lages – SC. Anais do XVIII Seminário de Iniciação Científica da UDESC, p. 118. 2008.

CARARETO, R. **Avaliação da associação de propofol e de citrato de sufentanil na manutenção anestésica por infusão contínua em cães prémedicados com acepromazina**. 2004, 146p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

CAMU, F.; LAUWERS, M.; VANLERBERGHE, C. Anestesia venosa total. In: WHITE, P. F. **Tratado de anestesia**, 1ª.ed., Porto Alegre: Artmed, 2001; 370-386.

CENTER, S. A. Diagnostic procedures for evaluation of hepatic diseases. In: W. G. Guilford, et al. **Strombeck's Small Animal Gastroenterology**. Philadelphia: Saunders, 1996. p.553.

CENTER, S. A. Interpretation of liver enzymes. **Veterinary Clinical North American Small Animal Practice**, v37, p.297–333, 2007a.

CENTER, S. A. Distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos na doença hepática. In: DIBARTOLA, S. P. **Anormalidade De Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio Ácido-Básico na Clínica de Pequenos Animais**. 3 ed. – São Paulo: Roca, Cap. 19, p. 421-460, 2007b.

CERA, R.F.L. Estudo da Incorporação do Diclofenaco Sódico com Microemulsão Lipídicas: Formulação e Liberação “in vitro”. 2001. 145f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2001.

CHEIBUB, Z. B. Respostas endócrinas à anestesia. **Revista Brasileira de Anestesia**, v. 41, n. 5, p. 357–367, 1991.

CHEN, H., et al., A novel, lipid-free nanodispersion formulation of propofol and its characterization. **Pharmaceutical Research**, 22, 356–361.2005.

CLEALE, M. R. 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 Veterinary Pharmacology Therapy**, n.32, p.436–445, 2009.

COCKSHOTT, I. D. et al. The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals, **Xenobiotica**, v.22, p.369-375, 1992.

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

CONCAS, A. et al. Neurochemical action of administration of propofol on the chloride ion channel coupled with GABA receptors. **Brain Research**, v. 542, n. 4, p. 225-232, 1991.

CORNELIUS, L. M. Anormalidade do perfil Bioquímico Padrão. In: LORENZ, M. D.; CORNELIUS, L. M. (Ed.) **Diagnóstico clínico em pequenos animais**. 2.ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. cap. 61, p. 435- 478.

CORRÊA, A. L. **Avaliação Hemodinâmica e Metabólica de uma Nanoemulsão de Propofol em Cães**. 2010. 150p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages – SC.

CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia pediátrica. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. Cap. 21, p.215 – 221, 2002.

COURT, M. H.; GREENBLATT, D. J. Molecular genetic basis for deficient acetaminophen glucuronidation by cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms. **Pharmacogenetics**, n.10, p.355–369, 2000.

COURT, M. H.; GREENBLADT, D. J. Molecular Basis for Deficient Acetaminophen Glucuronidation in Cats., **Biochemical Pharmacology**, v.53, p.1041-1047, 1997.

CUNHA-JÚNIOR, A. et al. Microemulsões como veículo de drogas para administração ocular tópica. **Arquivo Brasileiro Oftalmologia**, v.63, p.285-391, 2003.

DAWIDOWICZ, A. L. et al. The role of human lungs in the biotransformation of propofol, **Anesthesiology**, v.93, p.992-997, 2000.

DIBARTOLA, S. P. Introdução aos distúrbios ácido-básicos. In: DIBARTOLA, S. P. **Anormalidade De Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio Ácido-Básico na Clínica de Pequenos Animais**. 3 ed. – São Paulo: Roca, Cap. 9, p. 217-238, 2007.

DOENICKE, A. W. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. **Anesthesia and Analgesia**, n. 85, p.1399-1403, 1997.

DORIGON, O. et al. Dexmedetomidina epidural em gatas submetidas à ovariectomia sob anestesia total intravenosa com propofol e pré-medicação com cetamina S(+) e midazolam. **Ciência Rural**, v.39, n.3, 2009.

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.

DUARTE, L. T. D. Índice Bispectral – BIS. In: CAVALCANTI, I. L.; CANTINHO, F. A. F.; ASSAD, A. **Medicina Perioperatória**, Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, cap.32, p.209-231. 2006 <Disponível em: <http://www.saj.med.br/uploaded/File/artigos/indice%20Bispectral%20-%20Bis.pdf>>. Acessado em: mai de 2010.

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

DUTTA, S.; EBLING, W. F. Formulation-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in rats. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 50, 37–42, 1998.

EBERT, T. J. et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. **Anesthesiology**, v.76, p.725-33, 1992.

EGAN, T. D., et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a modified cyclodextrin formulation (Captisol_®) versus propofol in a lipid formulation (Diprivan_®): an electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model. **Anesthesia and Analgesia**, 97, 72–79, 2002.

EGAN, T. D. et al. The pharmacodynamics of propofol in a modified cyclodextrin formulation versus propofol in an intralipid formulation: an electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model. **Anesthesiology**, n.95, p.490, 2001.

ESTIVALET, F. F.; BAGATINI, A.; GOMES, C. R. Remifentanil associado ao propofol ou sevofluorano para a colecistectomia videolaparoscópica. Estudo comparativo. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.52, p.385-393, 2002.

FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos parenterais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4^o ed, Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, cap. 11, p. 132 – 143, 2006.

FAVETTA, P. et al. Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. **Braslian Journal Anaesthesia** v.88, p.653–658, 2002.

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

FECHNER, J. et al. Pharmacokinetic modeling of GPI 15715: a watersoluble prodmg of propofol. **Anesthesiology**, v.95, p.489, 2001.

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

FRAGATA, F. S. **Avaliação eletrocardiográfica e da pressão arterial na indução anestésica com propofol e na manutenção com isofluorano ou infusão contínua de propofol em cães**. São Paulo, 2004. 128p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.

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: FANTONI, D. T. e CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ed. São Paulo:Roca, cap. 5, p. 73-82, 2010.

GIEG, J. A.; CHEW, D. J. Fluidoterapia na Insuficiência Renal Intrínseca. In: DIBARTOLA, S. P. **Anormalidades de Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio Ácido-Básico na Clínica de Pequenos Animais**. 3ed. São Paulo: Roca, 2007, cap.22, p.501-522.

GLASS, P. S. A.; SHAFER, S. L. REVES, J. Intravenous drug delivery systems. In: MILLER, R. D. **Anesthesia**. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.439-80.

GLEN, J.B. Animal studies of the anaesthetic activity of IC 35868 a new i.v. anaesthetic agent. **British Journal of Anaesthesia**, v. 52, n. 8, p. 743-746, 1980.

GLOWASKI, M.M.; WETMORE, L.A. Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.14, p.1-19, 1999.

GOODCHILD, C.S.; SERRANO, J. M. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. **British Journal Anaesthesia**. V.63, p.87-92, 1989.

GROUND, R. M. et al. The haemodynamics effects of intravenous induction. Comparison of the effects of thiopentone and propofol. **Anaesthesia**. v,40, p. 735-40, 1985.

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

GUIMARÃES, S. M. et al. Correlação de diferentes períodos de jejum com níveis séricos de cortisol, glicemia plasmática, estado clínico e equilíbrio ácido-base em cães submetidos à anestesia geral inalatória. **Brazilian Journal Veterinary**. São Paulo, v. 44, suplemento, p. 96-102, 2007.

HALL, L. W. et al. Principles of sedation, analgesia and premedication. In: _____. **Veterinary anaesthesia**. 10th ed. London: W. B. Saunders, 2001. p. 75-112.

HALL, L. W. Handling and restraint. In: HALL, L. W.; TAYLOR, P. M. **Anaesthesia of the cat**. Cap.5.London: Baillière Tindall, 1994, p.95-104.

HALL, L. H.; CLARKE, K.W. Medicação pré-anestésica. In: HALL, L.H.; CLARKE, K.W. **Veterinary Anaesthesia**. 9ed. London: Baillière Tindall, 1991, p. 50.

HAN, J.; DAVIS, S. S.; WASHINGTON, C. Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol. **International Journal Pharmacology**, n.215, p.207-220, 2001.

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

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.

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

HAY KRAUSS. B.L. et al. Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences. **Xenobiotica**, v.30, p.575–588, 2000.

HE, Y. L. P. et al. Pulmonary Disposition of Propofol in Surgical Patients. **Anesthesiology**, v.93, p.986-991, 2000.

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

HOFFMANN, W. E. et al. Alterations in selected serum biochemical constituents in equids after induced hepatic disease . **American Journal Veterinary Research**, v48 p.1343 – 1347, 1987.

HOFFMANN, W. E.; DORNER, J. Serum half-life of intravenously injected intestinal and hepatic alkaline phosphatase isoenzymes in the cat . **American Journal Veterinary Research**, v38, p.1637 – 1639, 1977.

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

ILKIW, J. E.; PASCOE, P. J. Cardiovascular effects of propofol alone and in combination with ketamine for total intravenous anesthesia in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 7, p. 913-917, 2003.

JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia:Lea & Febiger, 1993. 417p.

JOHNSON, R. A.; de MORAIS, H. A. Distúrbios Ácido-básicos Respiratórios. In: DIBARTOLA, S. P. **Anormalidade De Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio Ácido-Básico na Clínica de Pequenos Animais**. 3 ed. – São Paulo: Roca, Cap. 11, p. 270-282, 2007.

JONES, J. L. Noninvasive monitoring techniques in anesthetized animals. **Veterinary Medical**, v.4, p.326-35, 1996.

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.

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

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.

KERR, M.G. **Exames Laboratoriais em Medicina Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2003. p. 61-80.

KOO, S. W. et al. Small-dose ketamine reduces the pain of propofol injection. **Anesthesia and Analgesia**, [S. l.], 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.

KUIPERS, J. A. B. et al. Recirculatory and Compartmental Pharmacokinetic Modeling of Alfentanil in Pigs: The Influence of Cardiac Output., **Anesthesiology**, v.90, n.13, p.1146-1157, 1999.

LAMONT, L. A. et al. Relationship of Feline Biespectral Index to Multiples of Isoflurane Minimum Alveolar Concentration. **American Association for Laboratory Animal Science**, V. 55, n. 3, p. 269 - 274, 2005.

LAMONT, L. A. et al. Relationship of biespectral index to minimum alveolar concentration multiples of sevoflurane in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.1, p.93-98, 2004.

LANGLEY, M.S., HEEL, R.C. Propofol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anesthetic properties and use as an intravenous anesthetic. **Drugs**, v.35, n.4, p. 334-372, 1988.

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.

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

LE GUELLEC, C. et al. Glucuronidation of propofol in microsomal fractions from various tissues and species including humans: effect of different drugs, **Anesthesia and Analgesia**, v.81, p.855-861, 1995.

LEPAGE, J.Y.M., PINAUD, M.L., HELIAS, J.H. Left ventricular performance during propofol or methohexital anesthesia: isotopic and invasive cardiac monitoring. **Anesthesia and Analgesia**, v.73, p.3-9, 1991.

LOPES, S.T.A.; CUNHA, C.M.S. **Patologia Clínica Veterinária**. 2002. 125f. Tipo de trabalho – Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria.

LUDBROOK, G.L.; UPTON, R. N. A Physiological Model of Induction of Anaesthesia with Propofol in Sheep. 2. Model analysis and implications for dose requirements, **British Journal of Anaesthesia**, v.79, p.505-513, 1997.

LUNA, S. P. L. Equilíbrio ácido-básico. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos**. 2ed. Cap. 10. São Paulo: Roca, 2010. p.147–156.

MAGELLA, H. A.; CHEIBUB, Z. B. Propofol: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 4, p. 289-94, 1990.

MASSONE, F.; CORTOPASSI, S. R. G. Anestesia Intravenosa In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ed. São Paulo: Roca, 2010. Cap.14, p.228-235.

MATA, L. B. S. C. **Anestesia por infusão contínua de propofol associado ao remifentanil em gatos pré-tratados com acepromazina**. 2006. 55f. Tese (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

MATOT, I. et al. Fentanyl and propofol uptake by the lung: effect of time between injections, **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**.v.38, n.7, p.711-7155, 1994.

MATOT, I. et al. Pulmonary uptake of propofol in cats. **Anesthesiology**, v.78, p.1157-1165, 1993.

MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de Laboratório Veterinária - Interpretação e Diagnóstico**. São Paulo: Roca, 1995, 320p.

MOREY, T. E., et al. Preparation and anesthetic properties of propofol microemulsions in rats. **Anesthesiology**, 104, 1184–1190, 2006a.

MOREY, T. E., et al., Anesthetic properties of a propofol microemulsion in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, 103, 882–887, 2006b.

MORGAN, D.W.T.; LEGGE, K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. **Veterinary Record**, v.124, p.31-33, 1989.

MORIMOTO, Y. et al. The detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index monitoring during general anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v.100, n.1, p.158-161, 2005.

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.

MUIR, W. W. III, GADAWSKI, J. E. Respiratory depression and apnea induced by propofol in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 59, n. 2, p. 157-161, 1998.

MURISON, P. J. Effects of propofol at two injection rates or thiopentone on postintubation apnoea in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, n. 2, p. 71-74, 2001.

NICHOLSON, A. Monitoring techniques and equipment for small animal anaesthesia. **Australian Veterinary Journal**, v.74, n.2, p.114-23, 1996.

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.

ODA, Y. et al. Involvement of human liver cytochrome P4502B6 in the metabolism of propofol. **Braslian Journal Clinical Pharmacology**. v. 51, p.281–285, 2001.

OTERO, P. O. Manejo da Dor e a Medicina Veterinária. In: ____ **Dor, avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, cap1, p. 2-5, 2005.

PACHECO, C. O.; MOREIRA, D. R.; RIZZI, M. D. R. **Microemulsão óleo/água de propofol estável pronta para uso**. República Federativa do Brasil – Instituto Nacional de Propriedade Industrial. Junho de 2008. <Disponível em: <http://www.patentesonline.com.br/microemulsao-oleo-agua-de-propofol-estavel-e-pronta-para-uso-176825.html>>. Acessado em: mai de 2010.

PADDLEFORD, R. R. Drogas anestésicas. In: _____. **Manual de anestesia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2001, p. 37–88.

PAGEL, P.S.; WALTIER,D.C. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable in pulmonary stroke work relationship in chronically instrumented dogs. **Anesthesiology**, v.78, p.100-108, 1993.

PASCOE, P. J.; ILKIW, J. E.; FRISCHMEYER, K. J. The effect of the duration of propofol administration on recovery from anesthesia in cats. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, v.33, n.1, p.2–7. 2006.

PEREIRA, G.G. et al. Effects os propofol on the electrocardiogram and systolic blood pressure of health cats pre-medicated with acepromazine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, n. 3, p. 235-238, 2004.

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

QUANDT, J. E., et al. Cardiorespiratory and anesthetic effects of propofol and thiopental in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 59, n.9, p. 1137 – 1143, 1998.

RAISER, A. G. Choque. In:____. **Patologia Cirúrgica Veterinária**. Santa Maria: UFSM, cap. 3, p. 31 – 76, 1998.

RAN, J. et al. Propofol in an emulsion of long- and medium-chain triglycerides: the effect on pain. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, n. 93, p.382-384, 2001.

RASKIN, R.E. Hemácias, Leucócitos e Plaquetas. In: BICHARD, S.J.; SHERDING. **Clínica de Pequenos Animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, 1998. p. 165-184.

REDFNER, N.; ADDISON, G. M.; MEAKIN, G. Blood glucose in anaesthetized children. Comparison of blood glucose concentrations in children fasted for morning and afternoon surgery. **Anaesthesia**, v. 41, n.3, p. 272-275, 1986.

REVES, J. G.; GLASS, P. S. A.; LUBARSKY, D. A. Intravenous nonopioid anesthetics In: Miller RD. **Anesthesia**. Philadelphia: Churchill Livingstone. 6ed, cap.10, 2005. p.317-78.

RIDGWAY, R. D. Doença Hepática Induzida por Fármacos. In: LAPPIN, MICHAEL, R. **Segredos em Medicina Interna de Felinos**. Porto Alegre: Artmed, 2004, p.197-202.

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

ROBERTSON, S.A., JOHNSTON, S., BEEMSTERBOER, J. A comparison of propofol infusion anesthesia in greyhound and non-greyhound dogs. **Veterinary Surgery**, v.20, n.2, p.159, 1991.

RODRIGUES, F. N. **Avaliação comparativa do emprego do propofol e do isofluorano na manutenção da anestesia em cães: avaliação paramétrica, grau de relaxamento muscular, análise biespectral e qualidade de recuperação e consumo dos agentes.** 98p. 2006. Dissertação (Mestrado Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

SANDLIN, D. A closer look at biespectral index monitoring. **Journal of Peri Anesthesia Nursing**, v. 16, n. 6, p. 420-422, 2001.

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

SCHULMAN, J.H.; STOECKENIUS, W.; PRINCE, L.M. Mechanism of formation and structure of micro emulsions by electron microscopy. **The Journal of Physical Chemistry**, v.63, n.10, p.1677-1680, 1959.

SELMI, A. L. et al. Infusão contínua de propofol em gatos pré-medicados com cetamina-midazolam. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, n.3, p.295-299, 2005.

SHAFFER, L. S.; STANSKI, D. R. New intravenous anesthetics. In: Refresher courses in anesthesiology. **Philadelphia: ASA**; 1991. cap. 19, p.153-63.

SHAO, X. et al. Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia? **Anesthesia and Analgesia**, v.91, p.871-875, 2000.

SHORT, C.E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **The Veterinary Clinics of North American – Small Animal Practice**, v. 29, n. 3, p. 747-778, 1999.

SILVERSTEIN, D. C.; HOPPER, K. **Small Animal Critical Care Medicine.** Saint Louis: Saunders - Elsevier, 954p. 2009

SMITH, J.A. et al. Adverse effects of administration of propofol with various preanesthetics regimens in dogs. **Journal of the American Medical Association**, v.202, p.1111-1115, 1993.

SOUZA, S. S. **Efeitos da dexmedetomidina, por via epidural ou infusão contínua intravenosa, em gatas anestesiadas com propofol e isofluorano e submetidas a ovariossalpingohisterectomia**. 2006. 141p. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica Veterinária) – Universidade de São Paulo, São Paulo.

SOUZA, A. P. et al. Butorfanol na Anestesia com Propofol em Gatas Pré-tratadas com Levomepromazina. **Ciência Rural**. v. 32, n. 4, p. 589-594, 2002.

SOUZA, H. J. M. Terapêutica felina – Cuidado com o uso de drogas em gatos. In: ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 2º ed, São Paulo: Roca, cap.22, p. 557 - 568, 2002.

SOUZA, A.P. **Influência do butorfanol na anestesia com propofol em gatas prémedicadas com levomepromazina**. 2000. 78f. Tese (Mestrado em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

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. **The Journal of Small Animal Practice**, 49, 186–190, 2008.

TALSMA, H.; LIE-A-HUEN, L. Propofol 6% Sazn: preparation and stability of a new formulation of propofol. **Environ Health Perspectives Practice**, v.6, n.3, 2000.

TAYLOR, P. M. Equine stress response to anaesthesia. **British Journal naesthesia**, v. 63, n. 6, p. 702-709, 1989.

THRALL, M.A. In: **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**.1.ed.São Paulo. Roca. cap.21, 2007, p.289-328.

TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Philadelphia: Blacwell, 4 ed., 2007, 1096p.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In:_____. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia**. 3. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2007.

TIMOTHY, E. M. Anesthetic Properties of a Propofol Microemulsion in Dogs, **International Anesthesia Research Societ**, v. 103, n. 4, p. 882-887, 2006.

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

UPTON, R. N. et al. Cardiac Output is a Determinant of the Initial Concentrations of Propofol After Short-Infusion Administration. **Anesthesia and Analgesia**, v.89, p.545-552, 1999.

VAINIO, O. Propofol infusion anaesthesia in dogs pre-medicated with medetornidine. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v.18, p.35-37, 1991.

VIERNSTEIN, H. et al. Preparation and central action of propofol/hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexes in rabbits. **Arzneimittelforschung**, v,43, p.818-821, 1993.

WALT, J. H. V.; CARTER, J. A. The effect of different pre-operative feeding regimens on plasma glucose and gastric volume and pH in infancy. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 14, n. 4, p. 352-359, 1986.

WANTEN, G. J. et al. Medium-chain, triglyceride-containing lipid emulsions increase human neutrophil beta2 integrin expression, adhesion, and degranulation. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, n.24, p.228-233, 2000.

WATKINS, S. B.; HALL, L. W.; CLARKE, K. W. Propofol as an intravenous anesthetic agent in dogs. **The Veterinary Record**, v. 120, p. 326-329, 1987.

WEAVER, B. M. Q.; RAPTOPOULOS, D. Induction of anesthesia in dogs and cats with propofol. **The Veterinary Record**, n.126, p.617– 620, 1990.

WEISER, G. Produção, Migração e Cinética dos Neutrófilos. In: THRALL, M. A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 1 ed. São Paulo:Roca, cap.23, 2006, p.123-126.

WHITEWAN, J. G.; GALLETLY, D. C.; CHAKRABARTI, M. K. The effects of on heart rate, arterial pressure and A and C somatosympathetic reflexes in anesthetized dogs. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 17, p. 57-63, 2000.

YANG et al. Propofol Inhibits Medullary Pressor Mechanisms in Cats. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v.44, n.7, p.775-781, 1997.

YAZBEK, K. V. B. Hipotermia. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia de Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2ed. Cap. 40, p. 605-610, 2010.

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.

APÊNDICES

A seguir estão representados os valores individuais de todos os animais submetidos à indução e manutenção anestésica com propofol em nanoemulsão (GNA, n=6) ou em emulsão lipídica (GEM, n=6).

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 1 | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 212 | 236 | 228 | 180 | 226 | 184 | 204 | 200 |
| f | 39 | 42 | 44 | 44 | 38 | 32 | 34 | 32 |
| ETCO₂ | 29 | 28 | 20 | 29 | 28 | 26 | 25 | 29 |
| BIS | 97 | 73 | 70 | 83 | 81 | 77 | 94 | 97 |
| EMG | 51 | 39 | 35 | 44 | 41 | 41 | 46 | 51 |
| SQI | 90 | 100 | 98 | 97 | 100 | 97 | 100 | 90 |
| PAS | 148 | 162 | 104 | 166 | 162 | 173 | 157 | 154 |
| PAM | 141 | 152 | 101 | 160 | 151 | 157 | 144 | 139 |
| PAD | 138 | 147 | 99 | 155 | 138 | 144 | 129 | 121 |
| PVC | 5 | -1 | -1 | 0 | -1 | -1 | 1 | -1 |
| TC (°C) | 40,8 | 40,8 | 40,7 | 40,3 | 39,9 | 39,7 | 39,2 | 38,6 |
| pH | 7,51 | 7,35 | 7,39 | 7,39 | - | 7,39 | - | 7,35 |
| PaCO₂ | 26,3 | 28,0 | 27,3 | 28,2 | - | 25,2 | - | 29,1 |
| PaO₂ | 100,3 | 370,3 | 311,5 | 357,9 | - | 287,6 | - | 366,4 |
| HCO₃⁻ | 10,6 | 15,4 | 16,5 | 17,0 | - | 14,9 | - | 16,1 |
| EB | -8,6 | -8,4 | -6,6 | -6,1 | - | -8 | - | -7,8 |
| SaO₂ | 98,3 | 99,9 | 99,9 | 99,9 | - | 99,9 | - | 99,9 |

Peso: 2,7kg

Volume necessário para indução: 2,5mL

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 1 | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 3,6 | 3,1 | 2,7 | 3,2 | 3,0 | 2,8 |
| Colesterol | 89,1 | 65,5 | 68,4 | 75,1 | 128,8 | 130,7 |
| Glicose | 88,6 | 163,8 | 149,0 | 154,6 | 117,6 | 115,2 |
| FA | 50,3 | 63,2 | 57,6 | 52,2 | 31,0 | 28,7 |
| GGT | 2,1 | 7,2 | 2,4 | 2,6 | 2,1 | 4,4 |
| ALT | 43,8 | 110,3 | 78,9 | 119,4 | 203,0 | 181,2 |
| Uréia | 65,8 | 44,6 | 46,8 | 38,9 | 39,1 | 45,6 |
| Creatinina | 1,4 | 0,9 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| Eritrócitos | 8,5 | 6,8 | 7,2 | 6,6 | 7,2 | 7,2 |
| VG | 47,0 | 37,0 | 37,0 | 37,0 | 35,0 | 32,0 |
| Hemoglobina | 18,8 | 12,3 | 12,9 | 12,6 | 11,7 | 11,5 |
| Proteínas | 7,0 | 6,0 | 6,4 | 6,7 | 6,7 | 6,9 |
| Leucócitos | 16,3 | 17,8 | 14,6 | 18,5 | 15,8 | 17,9 |
| Neutrófilos | 10921 | 15664 | 13432 | 14985 | 14378 | 12709 |
| Linfócitos | 3586 | 1602 | 1168 | 3145 | 1422 | 3401 |
| Eosinófilos | 1141 | 356 | 0 | 370 | 0 | 1432 |
| Basófilos | 163 | 0 | 0 | 0 | 0 | 179 |
| Monócitos | 489 | 178 | 0 | 0 | 0 | 179 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 3 | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 216 | 132 | 160 | 146 | 174 | 192 | 190 | 190 |
| f | 26 | 33 | 19 | 21 | 24 | 30 | 30 | 26 |
| ETCO₂ | 30 | 24 | 24 | 20 | 23 | 20 | 20 | 30 |
| BIS | 79 | 83 | 83 | 84 | 84 | 83 | 87 | 79 |
| EMG | 34 | 33 | 30 | 32 | 32 | 30 | 37 | 34 |
| SQI | 74 | 87 | 91 | 83 | 87 | 89 | 92 | 74 |
| PAS | 156 | 127 | 100 | 105 | 129 | 145 | 148 | 130 |
| PAM | 152 | 123 | 96 | 102 | 125 | 140 | 146 | 126 |
| PAD | 146 | 119 | 92 | 97 | 120 | 134 | 142 | 118 |
| PVC | 0 | -1 | -2 | -2 | -2 | -3 | -2 | -2 |
| TC (°C) | 37,0 | 37,9 | 38,0 | 37,3 | 36,8 | 37,5 | 37,7 | 37,7 |
| pH | 7,31 | 7,20 | 7,32 | 7,31 | - | 7,33 | 7,33 | 7,33 |
| PaCO₂ | 25,8 | 44,9 | 36,2 | 39 | - | 36,7 | - | 38,2 |
| PaO₂ | 107,4 | 299,2 | 329,2 | 350,9 | - | 378,6 | - | 384,6 |
| HCO₃⁻ | 16,0 | 17,3 | 20,1 | 19,3 | - | 19,2 | - | 19,3 |
| EB | -11,4 | -10,4 | -6,9 | -6,0 | - | -6,0 | - | -5,4 |
| SaO₂ | 97,9 | 99,9 | 99,9 | 99,9 | - | 99,9 | - | 99,9 |

Peso: 2,66kg

Volume necessário para indução: 2,5mL

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 3 | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 3,1 | 2,8 | 2,7 | 2,6 | 2,9 | 2,9 |
| Colesterol | 135,2 | 61,9 | 76,2 | 93,4 | 142,0 | 149,9 |
| Glicose | 87,6 | 168,3 | 106,4 | 205,0 | 145,6 | 121,8 |
| FA | 69,2 | 39,1 | 43,3 | 36,5 | 29,8 | 28,0 |
| GGT | 4,9 | 2,3 | 0,5 | 1,1 | 1,8 | 3,3 |
| ALT | 26,2 | 69,8 | 70,9 | 76,2 | 102,0 | 112,0 |
| Uréia | 47,6 | 45,7 | 59,7 | 57,0 | 42,4 | 49,7 |
| Creatinina | 1,1 | 1,0 | 1,2 | 1,0 | 1,0 | 0,9 |
| Eritrócitos | 6,1 | 6,8 | 5,8 | 5,4 | 7,0 | 6,5 |
| VG | 33,0 | 32,2 | 31,0 | 27,0 | 31,5 | 28,5 |
| Hemoglobina | 10,7 | 11,0 | 10,1 | 9,5 | 10,4 | 9,7 |
| Proteínas | 6,6 | 6,1 | 6,2 | 6,9 | 7,0 | 6,8 |
| Leucócitos | 16,6 | 23,4 | 16,5 | 23,3 | 19,9 | 18,0 |
| Neutrófilos | 13944 | 21556 | 30360 | 21902 | 17728 | 12426 |
| Linfócitos | 498 | 1367 | 1650 | 466 | 1701 | 3956 |
| Eosinófilos | 996 | 311 | 0 | 0 | 90 | 1393 |
| Basófilos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Monócitos | 1162 | 396 | 990 | 932 | 230 | 193 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 4 | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 176 | 184 | 180 | 176 | 166 | 160 | 174 | 168 |
| f | 32 | 30 | 26 | 22 | 25 | 24 | 22 | 21 |
| ETCO₂ | 44 | 28 | 28 | 28 | 27 | 25 | 28 | 44 |
| BIS | 93 | 77 | 92 | 85 | 81 | 86 | 82 | 93 |
| EMG | 41 | 36 | 45 | 45 | 45 | 45 | 45 | 41 |
| SQI | 60 | 93 | 51 | 77 | 64 | 93 | 57 | 60 |
| PAS | 147 | 169 | 164 | 174 | 177 | 168 | 161 | 166 |
| PAM | 144 | 163 | 160 | 169 | 175 | 163 | 157 | 161 |
| PAD | 140 | 147 | 156 | 162 | 172 | 159 | 153 | 154 |
| PVC | -1 | -1 | -3 | -3 | -2 | -3 | -3 | -3 |
| TC (°C) | 37,4 | 37,4 | 37,7 | 37,7 | 37,5 | 37,9 | 37,4 | 37,4 |
| pH | 7,35 | 7,26 | 7,26 | 7,33 | - | 7,33 | - | 7,34 |
| PaCO₂ | 23,6 | 38,4 | 42,2 | 32,3 | - | 33,1 | - | 31,1 |
| PaO₂ | 109,3 | 313,1 | 304,5 | 344,9 | - | 376,3 | - | 394,0 |
| HCO₃⁻ | 13,0 | 17,1 | 18,6 | 16,6 | - | 17,3 | - | 16,6 |
| EB | -10,2 | -9,1 | -8,0 | -8,1 | - | -7,4 | - | -7,7 |
| SaO₂ | 97,8 | 98,4 | 99,8 | 99,9 | - | 99,9 | - | 99,9 |

Peso: 3,5kg

Volume necessário para indução: 3,2mL

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 4 | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|--|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h | |
| Albumina | 3,1 | 2,7 | 2,7 | 2,5 | 2,9 | 2,8 | |
| Colesterol | 79,6 | 60,7 | 66,8 | 80,8 | 150,9 | 177,1 | |
| Glicose | 103,3 | 165,7 | 126,6 | 160,3 | 145,6 | 122,5 | |
| FA | 33,4 | 26,0 | 24,5 | 20,7 | 20,4 | 18,8 | |
| GGT | 3,4 | 0,7 | 1,9 | 3,2 | 2,2 | 5,6 | |
| ALT | 50,6 | 80,1 | 113,7 | 141,2 | 199,7 | 199,0 | |
| Uréia | 48,9 | 40,7 | 40,6 | 41,5 | 42,4 | 42,0 | |
| Creatinina | 1,2 | 0,9 | 0,8 | 0,8 | 1,0 | 1,0 | |
| Eritrócitos | 6,4 | 6,1 | 6,2 | 6,7 | 7,6 | 7,4 | |
| VG | 35,0 | 27,0 | 27,0 | 31,0 | 34,0 | 33,0 | |
| Hemoglobina | 11,7 | 9,1 | 8,8 | 10,4 | 11,5 | 10,9 | |
| Proteínas | 6,5 | 6,2 | 6,4 | 6,4 | 7,4 | 7,6 | |
| Leucócitos | 11,4 | 13,3 | 17,9 | 20,8 | 18,0 | 22,1 | |
| Neutrófilos | 9006 | 11571 | 8918 | 18653 | 15660 | 17459 | |
| Linfócitos | 1254 | 931 | 588 | 1660 | 1080 | 1768 | |
| Eosinófilos | 912 | 266 | 196 | 215 | 360 | 1185 | |
| Basófilos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Monócitos | 228 | 532 | 98 | 311 | 0 | 442 | |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 5 | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 226 | 188 | 180 | 210 | 219 | 210 | 190 | 180 |
| f | 14 | 20 | 28 | 28 | 22 | 20 | 22 | 19 |
| ETCO₂ | 35 | 20 | 18 | 19 | 22 | 22 | 24 | 35 |
| BIS | 78 | 82 | 83 | 97 | 94 | 94 | 94 | 78 |
| EMG | 36 | 34 | 34 | 45 | 46 | 44 | 46 | 36 |
| SQI | 72 | 87 | 95 | 82 | 89 | 91 | 66 | 72 |
| PAS | 137 | 139 | 156 | 148 | 138 | 132 | 130 | 128 |
| PAM | 133 | 133 | 153 | 145 | 135 | 128 | 125 | 124 |
| PAD | 126 | 125 | 150 | 141 | 130 | 120 | 119 | 115 |
| PVC | -2 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 |
| TC (°C) | 37,6 | 37,6 | 36,7 | 36,6 | 37,5 | 37,4 | 37,2 | 37,0 |
| pH | 7,37 | 7,26 | 7,35 | 7,39 | - | 7,35 | - | 7,35 |
| PaCO₂ | 24,2 | 37,1 | 31,6 | 26,9 | - | 31,4 | - | 31,3 |
| PaO₂ | 114,3 | 368,3 | 361,0 | 334,6 | - | 348,1 | - | 365,9 |
| HCO₃⁻ | 13,8 | 16,3 | 17,2 | 16,2 | - | 17,3 | - | 16,9 |
| EB | -9,3 | -10,0 | -7,1 | -6,9 | - | -6,9 | - | -7,4 |
| SaO₂ | 98,2 | 99,9 | 99,9 | 99,9 | - | 99,9 | - | 99,9 |

Peso: 2,7kg

Volume necessário para indução: 3,3mL

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 5 | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|--|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h | |
| Albumina | 3,1 | 2,3 | 2,4 | 2,6 | 2,8 | 2,8 | |
| Colesterol | 110,5 | 62,7 | 64,0 | 91,5 | 131,9 | 144,9 | |
| Glicose | 95,6 | 147,9 | 184,2 | 160,5 | 150,8 | 123,7 | |
| FA | 65,4 | 40,7 | 40,8 | 37,2 | 42,1 | 39,1 | |
| GGT | 0,9 | 0,5 | 4,6 | 3,2 | 1,3 | 2,5 | |
| ALT | 35,3 | 37,0 | 61,5 | 72,3 | 111,8 | 110,6 | |
| Uréia | 67,7 | 49,0 | 47,6 | 45,0 | 41,7 | 57,2 | |
| Creatinina | 1,2 | 1,1 | 0,9 | 0,8 | 1,2 | 1,3 | |
| Eritrócitos | 6,2 | 6,0 | 5,7 | 5,1 | 5,8 | 5,7 | |
| VG | 34,0 | 29,0 | 28,0 | 24,0 | 24,0 | 25,0 | |
| Hemoglobina | 11,3 | 9,5 | 9,1 | 7,6 | 8,1 | 8,0 | |
| Proteínas | 7,2 | 6,6 | 6,6 | 6,5 | 7,4 | 7,5 | |
| Leucócitos | 11,8 | 29,2 | 19,8 | 9,8 | 15,4 | 15,2 | |
| Neutrófilos | 8260 | 27740 | 18018 | 9112 | 13860 | 10184 | |
| Linfócitos | 1888 | 584 | 594 | 490 | 1232 | 3344 | |
| Eosinófilos | 1180 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1368 | |
| Basófilos | 118 | 0 | 0 | 0 | 0 | 152 | |
| Monócitos | 354 | 876 | 1188 | 98 | 308 | 152 | |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 9 | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 240 | 178 | 170 | 160 | 152 | 160 | 164 | 163 |
| f | 60 | 40 | 40 | 34 | 36 | 33 | 32 | 31 |
| ETCO₂ | 26 | 20 | 21 | 21 | 21 | 21 | 26 | 26 |
| BIS | 69 | 67 | 66 | 65 | 71 | 68 | 66 | 69 |
| EMG | 38 | 36 | 37 | 34 | 34 | 33 | 34 | 38 |
| SQI | 85 | 94 | 98 | 96 | 83 | 96 | 94 | 85 |
| PAS | 151 | 166 | 167 | 169 | 170 | 175 | 170 | 177 |
| PAM | 148 | 155 | 155 | 157 | 167 | 163 | 165 | 165 |
| PAD | 145 | 144 | 148 | 144 | 164 | 150 | 160 | 152 |
| PVC | -1 | -3 | -2 | -3 | -4 | -3 | -3 | -2 |
| TC (°C) | 36,5 | 36,5 | 36,8 | 36,1 | 35,6 | 35,9 | 36,1 | 36,4 |
| pH | 7,36 | 7,30 | 7,31 | 7,32 | - | 7,32 | - | 7,32 |
| PaCO₂ | 30,7 | 43,2 | 42,1 | 39,7 | - | 41,9 | - | 42,5 |
| PaO₂ | 106,9 | 214,7 | 177,9 | 207,7 | - | 207,1 | - | 276,7 |
| HCO₃⁻ | 16,9 | 20,8 | 21,1 | 20,2 | - | 21,5 | - | 21,6 |
| EB | -7,1 | -5,5 | -4,8 | -5,3 | - | -4,3 | - | -4,3 |
| SaO₂ | 92,5 | 99,6 | 99,4 | 99,6 | - | 99,6 | - | 99,8 |

Peso: 2,3kg

Volume necessário para indução: 2mL

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 9 | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 3,1 | 2,8 | 2,7 | 2,8 | 2,9 | 2,9 |
| Colesterol | 100,2 | 66,0 | 66,9 | 106,7 | 165,6 | 167,4 |
| Glicose | 96,7 | 179,0 | 149,0 | 131,9 | 198,4 | 164,2 |
| FA | 45,5 | 36,3 | 36,0 | 38,1 | 32,1 | 25,1 |
| GGT | 0,7 | 0,1 | 0,6 | 1,5 | 2,7 | 1,9 |
| ALT | 51,0 | 83,4 | 93,7 | 98,3 | 130,2 | 132,0 |
| Uréia | 51,5 | 46,0 | 49,3 | 42,9 | 42,9 | 52,6 |
| Creatinina | 1,1 | 1,0 | 0,5 | 0,7 | 0,9 | 0,7 |
| Eritrócitos | 9,2 | 8,2 | 6,2 | 9,3 | 7,4 | 6,5 |
| VG | 40,0 | 36,0 | 30,7 | 38,0 | 33,0 | 28,5 |
| Hemoglobina | 13,4 | 13,4 | 10,2 | 13,0 | 10,5 | 9,7 |
| Proteínas | 5,6 | 5,8 | 6,4 | 6,0 | 6,6 | 6,8 |
| Leucócitos | 45,4 | 21,4 | 19,3 | 35,3 | 30,7 | 18,0 |
| Neutrófilos | 38590 | 31248 | 17682 | 32476 | 27016 | 12426 |
| Linfócitos | 4086 | 2352 | 1000 | 1765 | 3070 | 3956 |
| Eosinófilos | 2270 | 0 | 65 | 706 | 0 | 1393 |
| Basófilos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 66 |
| Monócitos | 454 | 0 | 569 | 353 | 614 | 193 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 10 | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 180 | 168 | 196 | 205 | 199 | 185 | 176 | 166 |
| f | 64 | 37 | 33 | 32 | 31 | 31 | 27 | 23 |
| ETCO₂ | 28 | 28 | 33 | 30 | 32 | 35 | 35 | 28 |
| BIS | 82 | 84 | 86 | 81 | 86 | 83 | 73 | 82 |
| EMG | 41 | 41 | 39 | 36 | 37 | 35 | 34 | 41 |
| SQI | 95 | 98 | 93 | 72 | 72 | 57 | 64 | 95 |
| PAS | 141 | 152 | 138 | 187 | 180 | 183 | 169 | 158 |
| PAM | 139 | 145 | 133 | 158 | 152 | 155 | 142 | 129 |
| PAD | 136 | 136 | 129 | 140 | 134 | 135 | 121 | 109 |
| PVC | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | -1 | 0 |
| TC (°C) | 39,3 | 39,3 | 38,7 | 39,7 | 39,5 | 39,2 | 38,7 | 38,2 |
| pH | 7,38 | 7,29 | 7,36 | 7,35 | - | 7,32 | - | 7,32 |
| PaCO₂ | 27,2 | 36,7 | 36,2 | 36,5 | - | 35,3 | - | 38,2 |
| PaO₂ | 107,4 | 299,2 | 329,2 | 350,9 | - | 378,6 | - | 384,6 |
| HCO₃⁻ | 16,0 | 17,3 | 20,1 | 19,3 | - | 19,2 | - | 19,3 |
| EB | -7,2 | -8,4 | -4,6 | -4,8 | - | -5,6 | - | -6,2 |
| SaO₂ | 97,9 | 99,9 | 99,9 | 99,9 | - | 99,9 | - | 99,9 |

Peso: 2,9kg

Volume necessário para indução: 2,5mL

| GRUPO NANOEMULSÃO – ANIMAL 10 | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 3,6 | 3,2 | 3,2 | 2,7 | 3,0 | 3,0 |
| Colesterol | 76,5 | 54,9 | 68,3 | 89,5 | 133,0 | 129,6 |
| Glicose | 146,0 | 185,1 | 179,0 | 162,4 | 115,8 | 83,6 |
| FA | 38,7 | 29,6 | 40,4 | 36,9 | 23,5 | 28,5 |
| GGT | 0,8 | 3,2 | 4,6 | 4,0 | 1,8 | 2,5 |
| ALT | 99,2 | 119,8 | 143,5 | 82,7 | 195,6 | 171,1 |
| Uréia | 52,1 | 48,6 | 36,8 | 45,0 | 46,0 | 51,2 |
| Creatinina | 1,1 | 1,1 | 0,7 | 0,8 | 0,8 | 0,7 |
| Eritrócitos | 8,9 | 6,8 | 6,2 | 7,0 | 7,0 | 5,5 |
| VG | 41,0 | 32,2 | 30,7 | 29,0 | 31,5 | 24,0 |
| Hemoglobina | 13,3 | 11,0 | 10,2 | 9,6 | 10,4 | 8,5 |
| Proteínas | 5,7 | 6,1 | 6,4 | 6,2 | 7,0 | 5,2 |
| Leucócitos | 15,1 | 23,4 | 19,3 | 17,4 | 19,9 | 17,0 |
| Neutrófilos | 11023 | 21556 | 17682 | 14790 | 17728 | 9350 |
| Linfócitos | 3775 | 1367 | 1000 | 2436 | 1701 | 7310 |
| Eosinófilos | 302 | 311 | 65 | 0 | 90 | 340 |
| Basófilos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Monócitos | 0 | 396 | 569 | 174 | 230 | 0 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 2 | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 240 | 216 | 196 | 172 | 190 | 194 | 175 | 186 |
| f | 38 | 34 | 28 | 30 | 25 | 26 | 26 | 30 |
| ETCO₂ | 26 | 48 | 27 | 30 | 37 | 35 | 38 | 26 |
| BIS | 80 | 80 | 83 | 84 | 84 | 82 | 82 | 80 |
| EMG | 37 | 38 | 38 | 39 | 37 | 34 | 35 | 37 |
| SQI | 75 | 86 | 100 | 97 | 94 | 91 | 80 | 75 |
| PAS | 165 | 151 | 116 | 110 | 108 | 100 | 100 | 104 |
| PAM | 158 | 150 | 112 | 107 | 106 | 98 | 98 | 100 |
| PAD | 154 | 148 | 110 | 104 | 102 | 95 | 95 | 99 |
| PVC | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| TC (°C) | 37,3 | 37,3 | 37,1 | 34,4 | 36,9 | 37,0 | 37,2 | 37,4 |
| pH | 7,32 | 7,22 | 7,17 | 7,25 | - | 7,24 | - | 7,25 |
| PaCO₂ | 26,8 | 41,6 | 52,7 | 44,9 | - | 51,1 | - | 46,0 |
| PaO₂ | 99,1 | 322,1 | 312,0 | 338,1 | - | 315,0 | - | 316,3 |
| HCO₃⁻ | 13,7 | 16,7 | 18,8 | 19,4 | - | 21,6 | - | 19,8 |
| EB | -10,5 | -10,5 | -10,0 | -7,6 | - | -6,1 | - | -7,3 |
| SaO₂ | 96,8 | 98,8 | 99,8 | 99,9 | - | 99,9 | - | 99,9 |

Peso: 2,7kg

Volume necessário para indução: 2,7mL

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 2 | | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 3,3 | 2,5 | 2,2 | 2,5 | 2,2 | 2,6 |
| Colesterol | 123,4 | 79,9 | 86,4 | 104,1 | 117,5 | 126,8 |
| Glicose | 107,0 | 233,1 | 202,6 | 244,4 | 206,2 | 126,4 |
| FA | 43,3 | 49,7 | 51,2 | 35,8 | 45,5 | 51,2 |
| GGT | 0,8 | 5,3 | 2,0 | 1,8 | 2,4 | 2,3 |
| ALT | 84,9 | 80,3 | 82,9 | 98,3 | 135,8 | 121,2 |
| Uréia | 64,1 | 59,1 | 102,2 | 97,3 | 148,4 | 130,9 |
| Creatinina | 1,4 | 1,3 | 2,2 | 2,5 | 3,1 | 2,1 |
| Eritrócitos | 6,2 | 6,5 | 6,6 | 6,7 | 6,7 | 6,8 |
| VG | 35,0 | 35,0 | 36,0 | 38,0 | 36,0 | 37,0 |
| Hemoglobina | 11,3 | 11,5 | 11,8 | 12,4 | 11,8 | 12,1 |
| Proteínas | 6,2 | 6,6 | 6,5 | 6,6 | 6,4 | 6,7 |
| Leucócitos | 10,0 | 11,5 | 11,8 | 12,4 | 11,8 | 12,1 |
| Neutrófilos | 8000 | 9200 | 9912 | 10664 | 7552 | 7381 |
| Linfócitos | 1200 | 1725 | 1180 | 992 | 3422 | 3025 |
| Eosinófilos | 400 | 230 | 0 | 124 | 236 | 726 |
| Basófilos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 121 |
| Monócitos | 400 | 345 | 708 | 620 | 590 | 847 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 6 | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 240 | 176 | 184 | 190 | 188 | 193 | 188 | 185 |
| f | 31 | 32 | 30 | 25 | 25 | 25 | 24 | 23 |
| ETCO₂ | 28 | 27 | 22 | 23 | 24 | 25 | 25 | 28 |
| BIS | 92 | 93 | 90 | 92 | 93 | 89 | 87 | 92 |
| EMG | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| SQI | 88 | 85 | 83 | 86 | 68 | 74 | 61 | 88 |
| PAS | 147 | 118 | 155 | 147 | 144 | 140 | 146 | 146 |
| PAM | 144 | 117 | 150 | 141 | 138 | 132 | 139 | 139 |
| PAD | 141 | 114 | 143 | 134 | 128 | 125 | 130 | 130 |
| PVC | 0 | -1 | 1 | 5 | 5 | 4 | 4 | 5 |
| TC (°C) | 36,3 | 37,5 | 37,7 | 37,6 | 37,5 | 37,7 | 37,7 | 37,7 |
| pH | 7,34 | 7,34 | 7,34 | 7,32 | - | 7,34 | - | 7,32 |
| PaCO₂ | 28,2 | 30,1 | 29,5 | 28,6 | - | 30,4 | - | 31,5 |
| PaO₂ | 95,3 | 373,4 | 360,9 | 354,7 | - | 376,6 | - | 397,4 |
| HCO₃⁻ | 15,0 | 15,7 | 15,7 | 14,4 | - | 16,1 | - | 16,0 |
| EB | -9,0 | -8,8 | -8,5 | -10,0 | - | -8,2 | - | -8,8 |
| SaO₂ | 96,6 | 99,9 | 99,9 | 99,9 | - | 99,9 | - | 99,9 |

Peso: 3,7kg

Volume necessário para indução: 3mL

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 6 | | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 3,3 | 2,5 | 2,2 | 2,5 | 2,2 | 2,6 |
| Colesterol | 84,9 | 60,9 | 61,3 | 77,5 | 80,7 | 104,9 |
| Glicose | 174,9 | 182,7 | 181,4 | 194,7 | 172,8 | 159,7 |
| FA | 44,5 | 31,2 | 25,3 | 26,3 | 23,0 | 24,0 |
| GGT | 1,8 | 2,2 | 0,1 | 0,6 | 1,2 | 0,1 |
| ALT | 42,4 | 51,1 | 64,0 | 93,0 | 117,2 | 154,0 |
| Uréia | 73,9 | 44,6 | 52,2 | 75,3 | 54,2 | 68,9 |
| Creatinina | 1,4 | 0,9 | 0,7 | 0,8 | 0,8 | 1,0 |
| Eritrócitos | 6,1 | 6,3 | 5,4 | 6,2 | 5,9 | 7,4 |
| VG | 29,0 | 30,0 | 25,0 | 30,0 | 30,0 | 30,0 |
| Hemoglobina | 10,2 | 10,9 | 9,3 | 10,6 | 10,4 | 11,1 |
| Proteínas | 6,4 | 6,6 | 6,4 | 7,2 | 7,6 | 7,8 |
| Leucócitos | 18,9 | 21,2 | 19,8 | 25,5 | 25,9 | 25,1 |
| Neutrófilos | 13797 | 17808 | 16236 | 22185 | 22792 | 21335 |
| Linfócitos | 4158 | 2756 | 3564 | 2550 | 1295 | 2761 |
| Eosinófilos | 756 | 0 | 0 | 255 | 1036 | 502 |
| Basófilos | 189 | 84 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Monócitos | 0 | 212 | 0 | 510 | 777 | 502 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 7 | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 210 | 154 | 144 | 147 | 152 | 156 | 164 | 164 |
| f | 32 | 14 | 12 | 16 | 11 | 11 | 10 | 12 |
| ETCO₂ | 32 | 32 | 33 | 30 | 43 | 44 | 45 | 32 |
| BIS | 70 | 70 | 66 | 55 | 37 | 49 | 43 | 70 |
| EMG | 37 | 36 | 34 | 45 | 31 | 31 | 31 | 37 |
| SQI | 74 | 91 | 74 | 62 | 76 | 75 | 85 | 74 |
| PAS | 115 | 73 | 68 | 66 | 72 | 69 | 66 | 63 |
| PAM | 109 | 69 | 60 | 60 | 65 | 63 | 60 | 57 |
| PAD | 101 | 65 | 57 | 58 | 58 | 56 | 53 | 51 |
| PVC | 0 | 3 | 2 | 2 | -1 | -3 | -2 | -2 |
| TC (°C) | 36,6 | 36,6 | 36,4 | 36,8 | 37,2 | 37,7 | 38,1 | 38,6 |
| pH | 7,36 | 7,21 | 7,19 | 7,13 | - | 7,12 | - | 7,15 |
| PaCO₂ | 29,9 | 46,9 | 50,4 | 60,6 | - | 65,9 | - | 58,3 |
| PaO₂ | 110,8 | 366,5 | 319,3 | 331,5 | - | 330,9 | - | 317,5 |
| HCO₃⁻ | 16,7 | 18,3 | 19,1 | 19,7 | - | 21,0 | - | 20,0 |
| EB | -7,3 | -9,5 | -9,2 | -10,3 | - | -9,4 | - | -9,5 |
| SaO₂ | 98,0 | 99,9 | 99,8 | 99,8 | - | 99,8 | - | 99,8 |

Peso: 2,5kg

Volume necessário para indução: 2,6mL

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 7 | | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 2,9 | 2,7 | 2,6 | 2,7 | 2,5 | 2,4 |
| Colesterol | 98,1 | 88,9 | 84,2 | 118,5 | 141,3 | 147,9 |
| Glicose | 97,4 | 130,0 | 113,8 | 164,9 | 93,6 | 196,7 |
| FA | 26,8 | 24,8 | 22,7 | 22,9 | 59,0 | 35,3 |
| GGT | 3,3 | 3,5 | 1,6 | 5,0 | 1,8 | 1,3 |
| ALT | 118,2 | 110,2 | 110,4 | 109,0 | 99,7 | 66,5 |
| Uréia | 57,2 | 57,4 | 68,1 | 51,4 | 27,0 | 47,9 |
| Creatinina | 1,1 | 1,2 | 1,2 | 1,4 | 0,8 | 0,9 |
| Eritrócitos | 7,6 | 7,3 | 6,4 | 6,2 | 6,5 | 3,6 |
| VG | 32,0 | 33,0 | 32,2 | 32,2 | 30,4 | 17,0 |
| Hemoglobina | 10,5 | 10,6 | 11,5 | 11,3 | 10,9 | 5,9 |
| Proteínas | 6,8 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,7 | 5,5 |
| Leucócitos | 25,5 | 15,7 | 19,5 | 20,4 | 20,9 | 21,8 |
| Neutrófilos | 17850 | 13188 | 15586 | 17726 | 15749 | 22200 |
| Linfócitos | 4845 | 2041 | 2527 | 1711 | 4171 | 10656 |
| Eosinófilos | 1530 | 314 | 295 | 382 | 515 | 940 |
| Basófilos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Monócitos | 1275 | 157 | 352 | 621 | 486 | 0 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 8 | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 184 | 150 | 132 | 130 | 126 | 124 | 135 | 183 |
| f | 37 | 32 | 14 | 12 | 9 | 9 | 12 | 13 |
| ETCO₂ | 18 | 25 | 26 | 26 | 26 | 23 | 22 | 18 |
| BIS | 85 | 85 | 82 | 86 | 84 | 81 | 87 | 85 |
| EMG | 42 | 45 | 41 | 39 | 39 | 37 | 36 | 42 |
| SQI | 83 | 90 | 62 | 80 | 79 | 67 | 53 | 83 |
| PAS | 114 | 80 | 77 | 83 | 87 | 77 | 109 | 108 |
| PAM | 109 | 79 | 75 | 75 | 84 | 75 | 102 | 101 |
| PAD | 106 | 76 | 73 | 70 | 80 | 74 | 94 | 94 |
| PVC | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | -1 | 0 | -1 |
| TC (°C) | 38,6 | 38,6 | 38,6 | 38,3 | 37,8 | 37,6 | 36,3 | 37,1 |
| pH | 7,43 | 7,31 | 7,29 | 7,24 | - | 7,22 | - | 7,23 |
| PaCO₂ | 23,5 | 39,9 | 43,5 | 52,3 | - | 53,6 | - | 46,5 |
| PaO₂ | 94,4 | 378,7 | 365,1 | 416,4 | - | 378,4 | - | 353,5 |
| HCO₃⁻ | 15,4 | 19,7 | 20,9 | 22,1 | - | 21,6 | - | 19,0 |
| EB | -6,6 | -6,0 | -5,4 | -5,7 | - | -6,6 | - | -8,3 |
| SaO₂ | 97,4 | 99,9 | 99,9 | 99,9 | - | 99,9 | - | 99,8 |

Peso: 2,7kg

Volume necessário para indução: 3,1mL

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 8 | | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 3,8 | 3,1 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 2,9 |
| Colesterol | 98,1 | 62,2 | 57,3 | 75,9 | 110,4 | 136,4 |
| Glicose | 65,3 | 166,1 | 164,7 | 112,9 | 183,1 | 146,0 |
| FA | 32,7 | 23,5 | 20,5 | 14,1 | 14,3 | 17,6 |
| GGT | 2,7 | 0,7 | 3,9 | 4,7 | 1,0 | 5,7 |
| ALT | 53,7 | 88,5 | 104,1 | 162,0 | 111,6 | 189,9 |
| Uréia | 55,9 | 41,4 | 52,9 | 39,1 | 56,8 | 53,3 |
| Creatinina | 1,9 | 1,2 | 1,1 | 1,0 | 1,4 | 1,3 |
| Eritrócitos | 8,9 | 6,7 | 6,0 | 5,9 | 6,2 | 6,42 |
| VG | 44,0 | 33,0 | 33,0 | 30,0 | 27,0 | 28,0 |
| Hemoglobina | 16,4 | 11,5 | 11,3 | 10,4 | 10,6 | 10,6 |
| Proteínas | 7,4 | 5,6 | 5,6 | 5,8 | 6,4 | 7,2 |
| Leucócitos | 17,8 | 24,3 | 22,9 | 22,7 | 27,5 | 28,5 |
| Neutrófilos | 15486 | 13399 | 20610 | 18160 | 15125 | 20520 |
| Linfócitos | 1780 | 2174 | 2061 | 2724 | 11550 | 6550 |
| Eosinófilos | 178 | 181 | 0 | 681 | 275 | 855 |
| Basófilos | 178 | 80 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Monócitos | 178 | 238 | 229 | 1135 | 550 | 570 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 11 | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 240 | 147 | 164 | 160 | 164 | 177 | 181 | 183 |
| f | 48 | 19 | 14 | 14 | 14 | 15 | 16 | 18 |
| ETCO₂ | 33 | 45 | 45 | 48 | 44 | 44 | 43 | 33 |
| BIS | 74 | 64 | 64 | 65 | 70 | 71 | 70 | 74 |
| EMG | 33 | 32 | 32 | 37 | 37 | 31 | 31 | 33 |
| SQI | 70 | 95 | 95 | 82 | 76 | 77 | 62 | 70 |
| PAS | 124 | 96 | 77 | 84 | 81 | 117 | 142 | 133 |
| PAM | 120 | 92 | 69 | 74 | 71 | 106 | 129 | 121 |
| PAD | 115 | 85 | 60 | 63 | 59 | 92 | 113 | 105 |
| PVC | 0 | -2 | -2 | -2 | -4 | -3 | -4 | -4 |
| TC (°C) | 39,7 | 39,7 | 39,3 | 38,9 | 38,4 | 37,9 | 37,5 | 37,2 |
| pH | 7,37 | 7,19 | 7,21 | 7,19 | - | 7,22 | - | 7,21 |
| PaCO₂ | 28,4 | 50,6 | 52,2 | 54,1 | - | 53,6 | - | 50,5 |
| PaO₂ | 94,3 | 317,3 | 300,1 | 267,9 | - | 328,7 | - | 382,8 |
| HCO₃⁻ | 16,2 | 19,0 | 20,4 | 20,4 | - | 21,8 | - | 20,2 |
| EB | -7,4 | -9,4 | -7,9 | -8,2 | - | -7,5 | - | -7,8 |
| SaO₂ | 96,8 | 99,8 | 99,8 | 99,7 | - | 99,9 | - | 99,9 |

Peso: 2,19kg

Volume necessário para indução: 2,2mL

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 11 | | | | | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 2,7 | 2,8 | 3,0 | 2,4 | 2,1 | 2,2 |
| Colesterol | 62,9 | 72,2 | 76,5 | 72,0 | 95,0 | 103,7 |
| Glicose | 76,5 | 182,6 | 207,8 | 141,3 | 195,2 | 193,3 |
| FA | 100,7 | 30,8 | 25,1 | 48,4 | 43,4 | 48,5 |
| GGT | 3,3 | 3,9 | 2,6 | 1,2 | 2,3 | 3,8 |
| ALT | 69,6 | 78,7 | 177,8 | 133,6 | 124,9 | 95,5 |
| Uréia | 60,7 | 53,1 | 42,8 | 60,3 | 59,4 | 69,6 |
| Creatinina | 0,8 | 1,2 | 0,8 | 0,6 | 0,6 | 0,8 |
| Eritrócitos | 9,4 | 6,7 | 6,4 | 6,2 | 6,3 | 5,2 |
| VG | 38,0 | 32,7 | 32,2 | 34,0 | 28,0 | 25,0 |
| Hemoglobina | 12,1 | 11,1 | 11,5 | 11,3 | 9,5 | 9,8 |
| Proteínas | 5,8 | 6,3 | 6,4 | 5,8 | 6,1 | 5,2 |
| Leucócitos | 25,9 | 18,1 | 19,5 | 20,4 | 22,3 | 21,8 |
| Neutrófilos | 18907 | 13399 | 15586 | 19176 | 20962 | 6642 |
| Linfócitos | 5957 | 2174 | 2527 | 1020 | 1338 | 1394 |
| Eosinófilos | 518 | 181 | 295 | 0 | 0 | 82 |
| Basófilos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Monócitos | 518 | 238 | 352 | 204 | 0 | 82 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 12 | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | T-10 | T0 | T15 | T30 | T45 | T60 | T75 | T90 |
| FC | 216 | 162 | 164 | 147 | 150 | 166 | 175 | 173 |
| f | 38 | 15 | 33 | 13 | 12 | 11 | 12 | 12 |
| ETCO₂ | 23 | 24 | 26 | 28 | 29 | 28 | 32 | 23 |
| BIS | 79 | 85 | 88 | 87 | 83 | 76 | 88 | 79 |
| EMG | 34 | 40 | 42 | 41 | 41 | 40 | 39 | 34 |
| SQI | 63 | 80 | 77 | 69 | 72 | 79 | 71 | 63 |
| PAS | 127 | 104 | 92 | 86 | 80 | 92 | 93 | 98 |
| PAM | 120 | 101 | 88 | 80 | 75 | 87 | 88 | 91 |
| PAD | 119 | 97 | 82 | 74 | 69 | 81 | 81 | 88 |
| PVC | 2 | 4 | -3 | -4 | -4 | -4 | -4 | -4 |
| TC (°C) | 36,9 | 36,9 | 37,5 | 37,7 | 38,2 | 37,6 | 36,6 | 38,3 |
| pH | 7,36 | 7,25 | 7,24 | 7,22 | - | 7,23 | - | 7,23 |
| PaCO₂ | 27,3 | 41,8 | 45,6 | 48,1 | - | 50,9 | - | 46,5 |
| PaO₂ | 98,7 | 351,6 | 331,4 | 341,7 | - | 345,9 | - | 353,5 |
| HCO₃⁻ | 15,4 | 17,8 | 18,9 | 19,2 | - | 20,4 | - | 19,0 |
| EB | -8,1 | -8,8 | -8,2 | -8,3 | - | -7,3 | - | -8,3 |
| SaO₂ | 97,1 | 99,6 | 99,8 | 99,8 | - | 99,8 | - | 99,8 |

Peso: 2,9kg

Volume necessário para indução: 3mL

| GRUPO EMULSÃO – ANIMAL 12 | | | | | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| | 0h | 6h | 12h | 24h | 48h | 72h |
| Albumina | 3,3 | 2,9 | 3,0 | 2,9 | 2,9 | 2,9 |
| Colesterol | 94,0 | 69,3 | 93,6 | 87,0 | 108,1 | 100,7 |
| Glicose | 88,8 | 201,1 | 207,8 | 155,7 | 136,8 | 97,5 |
| FA | 37,3 | 24,8 | 39,9 | 28,8 | 29,1 | 25,6 |
| GGT | 2,5 | 2,7 | 5,7 | 2,4 | 2,4 | 4,1 |
| ALT | 41,6 | 63,5 | 90,4 | 69,6 | 67,4 | 47,5 |
| Uréia | 54,7 | 63,3 | 73,8 | 52,9 | 58,6 | 63,8 |
| Creatinina | 1,6 | 1,6 | 1,9 | 1,4 | 1,4 | 1,3 |
| Eritrócitos | 6,3 | 6,7 | 7,5 | 6,1 | 7,3 | 5,6 |
| VG | 30,0 | 32,7 | 35,0 | 29,0 | 31,0 | 26,0 |
| Hemoglobina | 12,7 | 11,1 | 13,7 | 11,8 | 12,3 | 9,7 |
| Proteínas | 5,6 | 6,3 | 7,1 | 6,6 | 7,4 | 7,0 |
| Leucócitos | 18,3 | 18,1 | 23,6 | 21,2 | 17,1 | 21,7 |
| Neutrófilos | 14274 | 13399 | 18644 | 18444 | 12312 | 14539 |
| Linfócitos | 2562 | 2174 | 3304 | 1272 | 3249 | 4340 |
| Eosinófilos | 1464 | 181 | 1180 | 848 | 1026 | 940 |
| Basófilos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Monócitos | 0 | 141 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |