



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO COMPARATIVO DOS ANESTÉSICOS SEVOFLURANO VS ISOFLURANO EM
COELHOS (*ORYCTOLAGUS CUNICULI*)

INÊS ISABEL MANO MOUTINHO

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

Drº Ferran Bargalló Saumell

ORIENTADOR

Drº Ferran Bargalló Saumell

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco
Sales Luís

2010
LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ESTUDO COMPARATIVO DOS ANESTÉSICOS SEVOFLURANO VS ISOFLURANO EM
COELHOS (*ORYCTOLAGUS CUNICULI*)

INÊS ISABEL MANO MOUTINHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

Drº Ferran Bargalló Saumell

ORIENTADOR

Drº Ferran Bargalló Saumell

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco
Sales Luís

2010
LISBOA

*À minha Avó Fernanda,
Porque por pouco tempo não vii finalizada esta etapa da minha vida
Por todo o amor, apoio e dedicação.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Paulo Sales Luís pela paciência e dedicação na orientação desta tese.

Ao Dr. Jordi Grífols, Ferran Bargalló e à restante equipa do Hospital Zoòlogic de Badalona, pela oportunidade de estágio, dedicação na transmissão de conhecimentos e amizade.

Aos meus pais, pelo apoio, por todas as oportunidades proporcionadas, e por me incentivarem a querer ser sempre melhor.

Aos meus avós, pelo incondicional apoio, carinho e presença durante a minha vida académica.

Ao meu irmão, que apesar da distância, está sempre presente na minha vida.

À Prof. Dra. Sara Nunes, pela incansável ajuda na análise estatística desta tese.

À Dra. Leonor Ramalho, pela orientação, apoio e incentivo durante a realização desta tese.

À Raquel Lopes pela amizade e por nunca deixar de acreditar em mim, mesmo quando eu não acreditava em mim mesma.

À Ana Sofia Morais, pela amizade e pelo apoio incondicional durante todos estes anos.

À Patrícia Paredes, Catarina Aguiar e Luís Lagoa, pela amizade, apoio, ajuda e por todos os momentos inesquecíveis. Obrigado por tornarem todo este percurso académico numa experiência fantástica.

À Rita Furtado, Ana Azevedo, Madalena Centeno e aos restantes amigos pela amizade e ajuda durante todo este percurso.

Ao Laboratório Esteve Veterinária da Catalunha pela disponibilização do material anestésico indispensável à realização desta tese.

Ao Dr. João Tomé pela disponibilização de parte da bibliografia consultada durante a elaboração desta tese.

RESUMO

Estudo comparativo dos anestésicos Sevoflurano vs Isoflurano em coelhos (*Oryctolagus cuniculi*)

A introdução de espécies exóticas na prática clínica veterinária exige uma actualização constante nesta área. A anestesia é, muitas vezes, necessária para a elaboração de procedimentos de rotina nestes animais. Os anestésicos mais utilizados neste âmbito são os anestésicos voláteis, devido às suas características farmacológicas. São eliminados, principalmente pelos pulmões, evitando assim a formação de metabolitos tóxicos noutros órgãos. Possuem ainda um baixo coeficiente de solubilidade sangue/gás, permitindo uma rápida indução e recuperação anestésica. O Isoflurano é o anestésico volátil mais utilizado em veterinária, contudo, a recente introdução do Sevoflurano na prática clínica tem ganho popularidade nesta área. Ao contrário dos animais de companhia, os coelhos possuem características anatómicas e fisiológicas que dificultam a anestesia. Os principais problemas da anestesia nesses animais são o stress, a hipóxia e a presença de doenças subclínicas concomitantes, sendo assim essencial, uma correcta escolha do agente, assim como, da técnica anestésica a utilizar.

O objectivo desta dissertação foi comparar os dois anestésicos em relação aos tempos de indução e recuperação anestésicos, a qualidade da indução e alguns efeitos cardio-respiratórios, assim como a temperatura, em cirurgias de rotina desta espécie. Foram anestesiados quarenta e dois animais, divididos aleatoriamente em dois grupos de vinte e um animais. Um grupo foi anestesiado com Sevoflurano e o outro com Isoflurano. A indução foi realizada com máscara anestésica. A anestesia com o Sevoflurano resultou num menor tempo de indução anestésico e numa melhor qualidade de indução comparado com o Isoflurano, contudo o tempo de recuperação anestésico foi semelhante para ambos os anestésicos. No grupo Sevoflurano verificou-se uma menor hipotensão e menor depressão dos mecanismos homeostáticos reguladores da temperatura, quando comparado com o grupo Isoflurano. Ambos os anestésicos estão associados a depressão cardiovascular e respiratória, de forma similar. Em geral, o Sevoflurano foi associado a menos efeitos adversos do que o Isoflurano, podendo assim, o seu uso, ser preferível ao Isoflurano, nesta espécie animal.

Palavras-chave: Sevoflurano; Isoflurano; anestésicos voláteis; farmacocinética; efeitos adversos; coelhos.

ABSTRACT

Comparative study of anesthetics Sevoflurane vs Isoflurane in rabbits (*Oryctolagus cuniculi*)

The anesthesia is essential in most of the routine procedures in exotic pets. Since there is a lack of information about anesthesia in rabbits, it was considered important to study their physiologic response to Sevoflurane and Isoflurane during several different surgical procedures. The volatile anesthetics are, currently, the most common used agents in exotic pet medicine, because of their pharmacologic characteristics. They are mostly eliminated in the lungs, preventing the formation of toxic metabolites in other organs, and in addition to this, they have low solubility in the blood, which allows a rapid induction and anesthetic recovery. Unlike cats and dogs, rabbits have anatomic and physiologic characteristics that difficult anesthesia, like stress, hypoxia and presence of subclinical diseases, so it's important a correct choice of the agent as well as an appropriate anesthesia technique. Isoflurane is still the most used, however Sevoflurane, which was recently introduced in exotic pet medicine, its gaining popularity among clinicians.

The purpose of this thesis was to compare times of anesthetic induction and recovery, cardiopulmonary, temperature and behavioral effects of Sevoflurane and Isoflurane anesthesia in routine surgeries of rabbits. Forty-two rabbits were randomly divided in two equal groups, both of them were induced with anesthetics masks, however in one group it was used Sevoflurane for induction and maintenance, and in the other one was used Isoflurane. The cardiopulmonary parameters and temperature were recorded every five minutes. Sevoflurane showed shorter induction time and better quality of induction than Isoflurane, however the recovery time was similar in both anesthetics. It also noticed less hypotension effects and less depression of homeostatic mechanisms that control body temperature when compared with Isoflurane. Both anesthetics were related with cardiovascular and respiratory depression in a similar manner, nevertheless, Sevoflurane was associated with less adverse effects. In conclusion, the use of Sevoflurane may be preferable to the use of Isoflurane in rabbit anesthesia.

Key words: Sevoflurane; Isoflurane; volatile anesthetics; pharmacokinetics; side effects; rabbits.

RESUMEN

Estudio comparativo de los anestésicos Sevoflurano vs Isoflurano en conejos (*Oryctolagus cuniculi*)

La introducción de especies exóticas en la práctica clínica veterinaria requiere una constante búsqueda de información en este ámbito. La anestesia es, muchas veces, necesaria para el desarrollo de los procedimientos de rutina en estos animales. El Isoflurano es el anestésico volátil más utilizado en veterinaria. El Sevoflurano se ha introducido recientemente en este ámbito, sin embargo, su popularidad se ha incrementado. Las características farmacológicas hacen estos agentes, los más utilizados de la anestesia en esta área. Estos son eliminados, principalmente, en los pulmones, lo que evita la formación de metabolitos tóxicos en otros órganos, también tienen un bajo coeficiente de partición sangre/gas, lo que permite una rápida inducción y recuperación anestésica. A diferencia de los animales domésticos, los conejos tienen características anatómicas y fisiológicas que complican la anestesia. Los principales problemas de la anestesia de conejos son el stress, la hipoxia y la presencia de enfermedades subclínicas, pero que es esencial una adecuada elección del agente anestésico, así como el uso de la técnica anestésica.

El objetivo de esta tesis fue comparar los tiempos de inducción y recuperación anestésica, la calidad de la inducción y algunos de los efectos cardio-respiratorios, así como la temperatura, en cirugías de rutina de esta especie animal. Fueron anestesiados cuarenta y dos animales, divididos aleatoriamente en dos grupos de veinte y uno animales. Un grupo fue sometido a anestesia con Sevoflurano y otro con Isoflurano. La inducción se ha realizado mediante mascarilla anestésica. La anestesia con Sevoflurano resultó en un menor tiempo de inducción anestésico y en una mejor calidad de inducción, comparado con el Isoflurano, todavía el tiempo de recuperación anestésico era el mismo para los dos anestésicos. En el grupo Sevoflurano se ha verificado una menor hipotensión y depresión de los mecanismos reguladores de la temperatura cuando comparado con el grupo Isoflurano. Los dos anestésicos están asociados a depresión cardiovascular y respiratoria, de manera similar. El Sevoflurano se asoció, en general, a menores efectos adversos que el Isoflurano, pero que el uso de Sevoflurano puede ser preferible al Isoflurano, en anestesia de conejos.

Palabras-clave: Sevoflurano; Isoflurano; anestésicos volátiles; farmacocinética; efectos adversos; conejos.

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
RESUMEN	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xii
ÍNDICE DE TABELAS	xiii
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	xiv
1. DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES REALIZADAS EM ESTÁGIO	1
2. ANESTÉSICOS VOLÁTEIS.....	4
2.1. História da anestesia em Veterinária.....	4
2.2. Introdução à anestesia geral	5
2.3. Propriedades físicas e químicas dos anestésicos voláteis.....	7
2.3.1. Coeficiente de solubilidade sangue/gás.....	9
2.3.2. Concentração alveolar mínima (CAM)	10
2.3.3. Captação, Distribuição e Eliminação	11
3. COMPARAÇÃO DOS ANESTÉSICOS SEVOFLURANO E ISOFLURANO	14
3.1. Indução e Recuperação anestésica	14
3.2. Metabolismo e Toxicidade	15
3.3. Efeitos gerais.....	20
3.3.1. Sistema Nervoso.....	20
3.3.2. Sistema Cardiovascular	22
3.3.3. Sistema Respiratório	23
3.3.4. Efeitos hemodinâmicos hepáticos	24
3.3.5. Efeitos hemodinâmicos renais.....	25
3.4. Exposição ocupacional e Contaminação ambiental	26
3.5. Factores económicos	27
4. ANESTESIA EM COELHOS (<i>ORYCTOLAGUS CUNICULI</i>).....	30
4.1. Taxonomia.....	30
4.2. Particularidades Anatômicas e Fisiológicas	30
4.3. Problemas associados a anestesia de coelhos.....	34
4.4. Equipamento Anestésico	35
4.5. Intubação endotraqueal	37
4.6. Cuidados pré-cirúrgicos	39

4.7. Cuidados intra-operatórios	42
4.8. Cuidados pós-cirúrgicos	45
5. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O SEVOFLURANO E O ISOFLURANO EM COELHOS (<i>ORYCTOLAGUS CUNICULI</i>)	47
5.1. Objectivos.....	47
5.2. Materiais e Métodos	47
5.3. Variáveis.....	49
5.4. Estatística.....	49
5.5. Limitações do estudo.....	50
5.6. Resultados.....	50
5.6.1. Indução anestésica.....	52
5.6.2. Recuperação anestésica	53
5.6.3. Efeitos Cardio-respiratórios.....	54
5.6.4. Temperatura corporal	61
5.7. Discussão.....	65
5.8. Conclusões.....	72
BIBLIOGRAFIA	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura molecular do Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano.....	7
Figura 3 - Metabólitos formados pela metabolização do Sevoflurano.....	16
Figura 2 - Metabolização do Isoflurano	16
Figura 4 – Composto A formado a partir da decomposição do Sevoflurano pela cal sodada.....	17
Figura 5 – Coelho da raça Angorá, Lop-eared holandês e Rex, respectivamente	30
Figura 6 – Esquema do tracto respiratório superior do coelho.....	31
Figura 7 – Vista lateral do crânio e mandíbula de coelho	32
Figura 8 – Sistema Ayre’s T-piece.....	35
Figura 9 – Sistema Bain modificado	35
Figura 10 – Máscaras faciais de vários tamanhos	36
Figura 11 – Forma de adaptar uma máscara facial ao formato da cabeça do animal.....	36
Figura 12 – Vários tamanhos de tubos endotraqueais disponíveis para animais exóticos	37
Figura 13 – Intubação endotraqueal de um coelho, em decúbito dorsal, utilizando um laringoscópio.	38
Figura 14 – Intubação endotraqueal de um coelho, em decúbito ventral, utilizando um laringoscópio	38
Figura 15 – Posição do veterinário para a audição dos sons respiratórios na intubação à cega.....	38
Figura 16 – Monitorização da pressão sanguínea da veia femoral de um coelho, utilizando o método indirecto.....	43
Figura 17 – Pulsoxímetro e capnógrafo utilizados na monitorização anestésica	43
Figura 18 – Dessecação da córnea de um coelho após cirurgia	44

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos animais observados por classes, durante o período de estágio.....	1
Gráfico 2 - Relação entre o rácio F_A/F_{A0} e eliminação anestésica.....	13
Gráfico 3 - Relação entre o tempo de indução (minutos) e o anestésico utilizado.....	52
Gráfico 4 - Factores, em percentagem, considerados na qualidade da indução	53
Gráfico 5 - Relação entre o tempo de recuperação (minutos) e o anestésico utilizado	54
Gráfico 6 – Variação dos valores médios da frequência cardíaca (bpm) ao longo do tempo anestésico (minutos).....	55
Gráfico 7 – Variação entre as médias da FC (bpm) e a concentração do Isoflurano (%).....	55
Gráfico 8 - Variação entre as médias da FC (bpm) e a concentração do Sevoflurano (%)	55
Gráfico 9 - Variação dos valores médios de pressão arterial (mmHg) ao longo do tempo anestésico (minutos).....	56
Gráfico 10 - Variação entre as médias da pressão arterial (mmHg) e a concentração do Isoflurano (%)	57
Gráfico 11 – Variação entre as médias da pressão arterial (mmHg) e a concentração do Sevoflurano (%).....	57
Gráfico 13 – Variação entre as médias da FR (rpm) e a concentração do Isoflurano (%)	58
Gráfico 14 - Variação entre as médias de FR (rpm) e a concentração do Sevoflurano (%).....	58
Gráfico 12 - Variação dos valores médios de frequência respiratória (rpm) ao longo do tempo anestésico (minutos).....	58
Gráfico 15 - Variação dos valores médios de $ETCO_2$ (mmHg) ao longo do tempo anestésico (minutos)	59
Gráfico 16 - Variação entre as médias de $ETCO_2$ (mmHg) e a concentração do Isoflurano (%).....	60
Gráfico 17 – Variação entre as médias de $ETCO_2$ (mmHg) e a concentração do Sevoflurano (%).....	60
Gráfico 18 - Variação dos valores médios de PaO_2 (%) ao longo do tempo anestésico (minutos).....	61
Gráfico 19 - Variação entre as médias da SaO_2 (%) e a concentração do Isoflurano (%).....	61
Gráfico 20 - Variação entre as médias da SaO_2 (%) e a concentração do Sevoflurano (%).....	61
Gráfico 21 - Variação dos valores médios de Temperatura (°C) ao longo do tempo anestésico (minutos).....	62
Gráfico 22 - Variação entre as médias da temperatura (°C) e a concentração do Isoflurano (%)	63
Gráfico 23 – Variação entre as médias da temperatura (°C) e a concentração do Sevoflurano (%).....	63
Gráfico 24 – Variação dos valores médios da concentração anestésica (%) ao longo do tempo anestésico (minutos).....	63
Gráfico 25 – Análise de dispersão da amostra em relação à concentração de Isoflurano (%) e o tempo (minutos).....	64
Gráfico 26 – Análise de dispersão da amostra em relação à concentração de Sevoflurano (%) e o tempo (minutos).....	64

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das actividades realizadas, durante o período de estágio	2
Tabela 2 - Características físicas do Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano	8
Tabela 3 - Coeficiente de solubilidade sangue/gás do Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano	10
Tabela 4 - CAM dos anestésicos Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano em várias espécies animais	11
Tabela 5 – Coeficiente de solubilidade gordura/gás e óleo/gás do Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano	13
Tabela 6 – tempo de vida atmosférico (TVA), depleção da camada de ozono (DCO) e potencial efeito de estufa (PEE) de alguns anestésicos halogenados.....	27
Tabela 7 – Resumo dos efeitos dos anestésicos Isoflurano e Sevoflurano.....	29
Tabela 8 – Principais sedativos, tranquilizantes e outros fármacos utilizados como medicação pré-cirúrgica em coelhos	40
Tabela 9 – Distribuição das médias dos tempos de anestesia, por tipo de cirurgia.....	50
Tabela 10 – Distribuição das médias dos tempos de anestesia, por tipo de anestesia e por grupo anestésico	51
Tabela 11 – Distribuição dos grupos anestésicos pelo tipo de cirurgia.....	51
Tabela 12 – Teste Mann-Whitney para os tempos de indução (minutos)	52
Tabela 13 – Teste de Mann-Whitney para os tempos de recuperação (minutos).....	53
Tabela 14 – Teste de Mann-Whitney para a frequência cardíaca (bpm).....	54
Tabela 15 – Teste de Mann-Whitney para a pressão arterial (mmHg).....	56
Tabela 16 - Teste de Mann-Whitney para a frequência respiratória (rpm)	57
Tabela 17 – Teste de Mann-Whitney para os valores de $ETCO_2$ (mmHg)	59
Tabela 18 – Teste de Mann-Whitney para os valores de SaO_2 (%).....	60
Tabela 19 – Teste de Mann-Whitney para a temperatura corporal (°C).....	62

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 - Tempos de indução anestésica (minutos).....	88
Anexo 2 – Tempos de recuperação anestésica (minutos).....	89
Anexo 3 – Qualidade da indução anestésica do grupo Sevo	90
Anexo 4 – Qualidade da indução anestésica do grupo Iso	91
Anexo 5 – Fichas anestésicas do grupo Sevo.....	92
Anexo 6 – Fichas anestésicas do grupo Iso.....	97
Anexo 7 – Idade, em meses, do grupo Sevo e Iso.....	102

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AINES: anti-inflamatórios não esteróides

ALT: alanina aminotransferase

bpm: batimentos por minuto

CAM: concentração alveolar mínima

EEG: electroencefalograma

ETCO₂: volume tidal de dióxido de carbono

F_A: concentração alveolar anestésica

F_{A0}: concentração alveolar anestésica imediatamente após a terminação da administração do anestésico

F_I: concentração do anestésico inspirado

FDVE: composto A, fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil)-vinil-éter

FC: frequência cardíaca

FR: frequência respiratória

GABA: ácido gama-aminobutírico; gamma-aminobutyric-acid

IM: intramuscular

IV: intravenoso

KOH: hidróxido de potássio

NaOH: hidróxido de sódio

PA: pressão arterial

PaO₂: pressão parcial de oxigénio

PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono

rpp: respirações por minuto

SaO₂: saturação de hemoglobina em oxigénio

SC: subcutâneo

SNC: sistema nervoso central

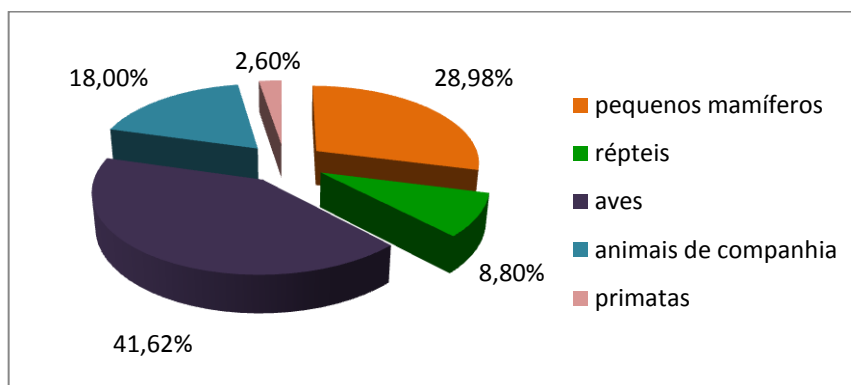
1. Descrição das actividades realizadas em estágio

A autora realizou o estágio no Hospital Zoològic Badalona, localizado em Barcelona, sob a orientação do veterinário Ferran Bargalló Saumell, o qual teve a duração de 24 semanas (de 1 de Outubro de 2009 a 30 de Março de 2010), decorrendo de segunda a sexta das 10:00 às 20:30h e nos sábados das 10:00 às 14:00h.

É um hospital de referência, especializado em animais de companhia, exóticos e selvagens. É dirigido e coordenado pelo Dr. Jordi Grífols, e o seu serviço está destinado a proprietários particulares, a criadores de animais zoológicos e a empresas dedicadas à importação, cria e comercialização de várias espécies animais. Possui veterinários especializados nas várias áreas, como medicina interna, cirurgia, e métodos complementares de diagnóstico. A sua equipa técnica está vocacionada para o ensino, recebendo regularmente, alunos estagiários de vários países da Europa. Foi-lhe referenciado por vários colegas, que realizaram o seu estágio curricular nesta instituição, o que contribuiu para a escolha da estagiária.

Durante este período foram realizadas várias actividades tanto em animais exóticos (pequenos mamíferos, répteis, aves e primatas), como em animais de companhia (canídeos e felídeos), representados no gráfico 1.

Gráfico 1 – Distribuição dos animais observados por classes, durante o período de estágio



As aves (41,2%) foram a classe de animais mais frequentemente observada, seguindo-se os pequenos mamíferos, os animais de companhia, os répteis e por fim os primatas.

O estágio decorreu nos vários serviços, com várias actividades observacionais e clínicas, nomeadamente:

Cirurgia: preparação pré-cirúrgica do paciente; assistência ao cirurgião e cuidados pós-cirúrgicos.

Consultas: observação e assistência ao médico veterinário, assim como elaboração de exames complementares de diagnóstico, nomeadamente, radiografias, análises sanguíneas e coprológicas.

Internamento: elaboração e administração de planos terapêuticos.

Exames complementares de diagnóstico (ecografias, ecocardiografias e ECG): observação e assistência ao médico veterinário.

Necrópsias: observação e elaboração.

Na Tabela 1 apresenta-se a distribuição das actividades realizadas em animais exóticos e animais de companhia, durante o período de estágio.

Tabela 1 – Distribuição das actividades realizadas, durante o período de estágio

Actividades	Animais exóticos		Animais de companhia	
	n	%	n	%
Cirurgia	116	26,13	57	43,18
Consultas	235	52,93	39	29,55
Internamento	58	13,07	23	17,42
Exames complementares de diagnóstico	23	5,18	8	6,06
Necrópsias	12	2,70	5	3,79
Total	444	100	132	100

As consultas foram a área privilegiada no estágio de animais exóticos (52,93%) enquanto nos animais de companhia as actividades desenrolaram-se maioritariamente na área de cirurgia (43,18%).

Durante este período a estagiária assistiu a cerca de 163 cirurgias, e teve a oportunidade de conhecer o anestésico Sevoflurano, introduzido na altura no serviço de cirurgia pelo Laboratório Esteve Veterinària. Em conjunto com o orientador, foi considerado pertinente a elaboração da tese sobre as diferenças e eventuais vantagens entre a utilização do Sevoflurano *versus* Isoflurano (o anestésico mais frequentemente utilizado em medicina veterinária).

Na sequência do trabalho desenvolvido foram elaborados dois posters com o título “Comparación entre el uso de Sevoflurane o Isoflurane para la inducción y recuperación anestésica en el conejo (*Oryctolagus cuniculi*)” em co-autoria com Ferran Saumell, Jordi Grifols, Joan Ferrer Hernandez, sobre o patrocínio do Laboratório Esteve Veterinària, e apresentados, respectivamente, no XVII Congresso Anual da AMVAC realizado entre 26 a 28 de Fevereiro de 2010 em Madrid, e no XI Congresso da FELASA realizado entre 14 a 17 de Junho de 2010 em Helsínquia.

Durante o período de estágio, a estagiária teve a oportunidade de contactar, regularmente, com a medicina de animais de companhia e animais exóticos. Teve a possibilidade de assistir a consultas de referência na área de medicina interna de animais exóticos, assim como na área de cirurgia e de exames complementares de diagnóstico. Sendo os animais exóticos a sua principal área de interesse, este estágio proporcionou-lhe uma oportunidade única de contacto e aprendizagem, vindo complementar a sua formação nesta área.

Relativamente ao Sevoflurano, poucos estudos foram publicados, tanto em humanos como em animais, pelo que o objectivo desta tese é dissertar sobre este tema, ainda pouco explorado em medicina veterinária. Para tal, foi escolhida a espécie *Oryctolagus cuniculi*, por ser, entre os animais exóticos, a de maiores paralelismos com os animais de companhia, o cão e gato, e pela maior frequência da sua prevalência clínica.

2. Anestésicos Voláteis

2.1. História da anestesia em Veterinária

A anestesiologia é definida como a arte e a ciência da administração de anestesia (Steffey, 2001). O éter foi o primeiro anestésico a ser administrado, por Paracelsus em 1540, que o reportou como possuindo efeito soporífero em aves. Apesar desta descoberta, só em 1842 é que se iniciou a administração do éter em anestesia de humanos (Thurmon & Short, 2007). A administração de anestésicos voláteis emergiu no início do século XIX (Steffey, 2001), com a descoberta do clorofórmio, sendo este introduzido em medicina veterinária em 1847 por Flourens (Thurmon & Short, 2007).

Anrep, em 1878, sugeriu a possibilidade de utilizar a cocaína como anestésico local, sendo mais tarde descritas as suas propriedades como bloqueador nervoso por Halsted em 1885 (Thurmon & Short, 2007). O seu uso em medicina veterinária foi popularizado por Hobbay, quando escreveu o primeiro livro de anestesia veterinária em 1915 (Jones, 1999).

O éter e o clorofórmio eram comumente administrados, em pequenos animais, no início do século XX, contudo, a anestesia geral tornou-se mais amplamente aceite com a descoberta dos barbitúricos nos anos 20 e, particularmente, com o desenvolvimento do fenobarbital em 1930 (Thurmon & Short, 2007). A introdução do uso de tiobarbitúricos endovenosos, particularmente do tiopental, em 1934, deu um novo ênfase à anestesia geral (Jones, 1999).

Em 1956, a era moderna dos anestésicos voláteis iniciou-se com a introdução do Halotano, ao qual se seguiu o Metoxiflurano em 1960. Este último anestésico foi muito popular entre os anos 1960 e 1990, contudo, devido à sua toxicidade, actualmente já não se encontra no mercado (Steffey & Mama, 2007). Nos últimos 50 anos, seguiram-se a estes o Enflurano, o Isoflurano, o Desflurano e por fim o Sevoflurano, descrito pela primeira vez em 1972, sendo contudo a sua primeira administração realizada em humanos em 1990 no Japão (Behne, Wilke & Harder, 1999).

A popularidade do Halotano, nos últimos anos, tem vindo a decrescer, devido à sua associação com efeitos hepatotóxicos, fazendo com que o Isoflurano seja o anestésico volátil mais utilizado, hoje em dia, em veterinária (Jones, 1999). O Sevoflurano e o Desflurano possuem propriedades farmacocinéticas superiores a nível da indução e recuperação anestésica, contudo o uso do Desflurano está limitado, por ser irritante para as vias aéreas (Mushambi & Smith, 2001).

A popularidade destes anestésicos é devida, em parte, às suas características farmacocinéticas que permitem um previsível e rápido ajuste da profundidade anestésica (Steffey & Mama, 2007), assim como a capacidade de tornar a anestesia segura, mesmo em pacientes de alto risco anestésico (Preckel & Bolten 2005).

2.2. Introdução à anestesia geral

Os anestésicos gerais actuam no sistema nervoso central, produzindo imobilização química, cujo processo é reversível (Muir, Hubbell, Skarda & Bednarski, 2007). Em geral, os objectivos da anestesia geral são: a abolição da consciencia e da resposta à dor; e providenciar a imobilização do animal, assim como o relaxamento muscular necessário aos procedimentos cirúrgicos (Jones, 1999).

Os anestésicos voláteis são administrados por via aérea e são eliminados principalmente pelos pulmões (Trevor & White, 2004). São rapidamente eliminados do organismo permitindo uma rápida recuperação anestésica, o que reduz a acção de metabólitos tóxicos noutros órgãos, como fígado e rins (Muir et al, 2007). Uma sobredose anestésica é rapidamente eliminada do organismo por ventilação com oxigénio (Jones, 1999). As propriedades destes anestésicos trazem várias vantagens em comparação com os anestésicos fixos. Os anestésicos fixos são administrados por via parenteral (SC, IM, IV). Ao contrário dos anestésicos voláteis, a sua eliminação do organismo, assim como a cessação da sua acção é longa. A eliminação destes agentes do organismo depende das suas características farmacocinéticas, e é usualmente, via biliar e urina, o que potencia a formação de metabólitos tóxicos nestes órgãos (Jones, 1999). A vantagem destes anestésicos é o conhecimento exacto da quantidade de agente administrado ao paciente num tempo específico (Muir et al, 2007).

O mecanismo de actuação dos anestésicos voláteis não é totalmente conhecido, mas sabe-se que actuam no SNC (Trevor & White, 2004). “A anestesia geral deprime a transmissão sináptica excitatória” (Hall, Clarke & Trim, 2001, p.6, tradução livre). Banks e Pearce (1999) investigaram os mecanismos que estão por detrás destes efeitos através da avaliação da modulação pós-sináptica dos anestésicos Enflurano, Isoflurano e Halotano, em partes do hipocampo de ratos. Os resultados demonstraram que aqueles anestésicos reduzem a amplitude da transmissão pós-sináptica, e que esta é dependente da dose. Estudos mais recentes propõem que estes anestésicos actuam a nível dos centros nervosos, interagindo em locais específicos das membranas nervosas. O trabalho de Miller (2002) aponta para a existência de sítios específicos localizados na membrana das células nervosas, os receptores de acetilcolina, glicina e receptores GABA, com os quais os anestésicos interactivam, reforçando a acção dos neurotransmissores inibitórios. Por sua vez, o trabalho de Urban, Bleckwenn e Barann (2006) descreve os alvos moleculares dos anestésicos como sendo os canais iónicos de sódio, potássio, cálcio, entre outros, contudo não excluindo o papel dos receptores GABA.

Apesar de não se conhecerem os mecanismos exactos de actuação dos anestésicos voláteis, estes estão amplamente difundidos em medicina veterinária. São agentes ideais para o uso em

clínica de animais exóticos, pois permitem a elaboração de procedimentos simples e o tempo de recuperação anestésico é curto e independente da duração da anestesia, o que não acontece com alguns anestésicos injectáveis (Longley, 2008). No entanto nenhum anestésico volátil possui as características de agente ideal, as quais são:

- Possuir um odor agradável e não irritante para as vias aéreas;
- Possuir um baixo coeficiente de solubilidade sangue/gás, que permita uma rápida indução e recuperação anestésica;
- Ser quimicamente estável quando armazenado;
- Não deve interactuar com o material anestésico;
- Não deve ser inflamável ou explosivo;
- Deve ser capaz de produzir inconsciência, analgesia e relaxamento muscular;
- Não deve ser metabolizado no organismo, produzir toxicidade ou reacções alérgicas;
- Deve possuir mínimos efeitos depressores cardiovasculares e respiratórios;
- Não deve interactuar com outros fármacos;
- Deve ser totalmente inerte e eliminado na sua totalidade, em natureza, sem formação de metabolitos;
- Deve ser de fácil administração;
- Não deve possuir efeito epilético, nem deve aumentar a pressão intracraniana (Mushambi & Smith, 2001).

Todos os agentes anestésicos voláteis possuem características e propriedades diferentes, o que lhes confere vantagens e desvantagens quando comparados entre si, pelo que a escolha do agente a utilizar deve ser adequada para cada situação em particular.

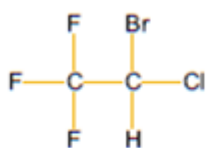
2.3. Propriedades físicas e químicas dos anestésicos voláteis

Os primeiros anestésicos voláteis tinham na sua composição cloro para halogenação (ex: clorofórmio) (Preckel & Bolten 2005), o que os tornava anestésicos extremamente instáveis. Com o passar do tempo os anestésicos foram-se tornando mais estáveis, e assim mais seguros na sua administração. Os agentes mais modernos substituíram o cloro por flúor, como é o caso do Isoflurano, enquanto o Sevoflurano, por sua vez, apenas possui flúor como único halogênio (Figura 1) (Preckel & Bolten 2005).

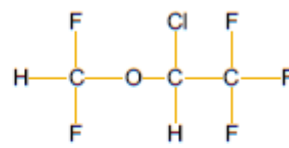
Estes anestésicos são incolores, não inflamáveis e relativamente estáveis à exposição solar, com exceção do Halotano (Steffey, 2001). O Halotano é decomposto pela luz, pelo que é armazenado em recipientes opacos com a adição de 0,01% de timol. É corrosivo para o metal dos vaporizadores e para os circuitos anestésicos, e deve ser armazenado em recipientes fechados e protegidos da luz e do calor (Mushambi & Smith, 2001).

Figura 1- Estrutura molecular do Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano (adaptado de Reichle & Cozen, 2003)

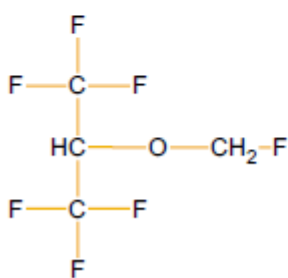
Halotano (C₂HBrClF₃)



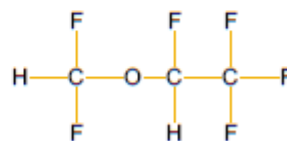
Isoflurano (C₃H₂ClF₅O)



Sevoflurano (C₄H₃F₇O)



Desflurano (C₃H₂F₆O)



As propriedades físicas e químicas determinam os meios pelos quais cada agente anestésico volátil é administrado. Estas incluem características tais como: peso molecular; ponto de ebulição e pressão de vapor (Tabela 2) (Steffey & Mama, 2007).

Tabela 2 - Características físicas do Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano (adaptado de Ludders, 1999; Harper, 2004; Behne et al, 1999)

	Halotano	Isoflurano	Sevoflurano	Desflurano
Odor	Agradável	Pungente	Agradável	Pungente
Peso molecular (g)	197,4	184,5	187,0	168,0
Ponto de Ebulição (°C)	50	48,5	58,6	23,5
Pressão de vapor (mmHg a 20°C)	240	240	170,0	669
Concentração para indução anestésica (%)	4	4	8	18

A pressão de vapor de um gás é uma importante forma de avaliar a potência de um agente anestésico volátil (Steffey & Mama 2007), e representa a capacidade que um gás tem em evaporar, ou seja, a tendência para que uma molécula no estado líquido entre na fase gasosa (Steffey, 2001). Agentes que possuem maior pressão de vapor vão originar maiores concentrações anestésicas à temperatura ambiente, ou seja, quanto maior a pressão de vapor, maior é a concentração de anestésico administrada ao paciente (Fantoni, Cortopassi & Bernardi, 2006). Na Tabela 2, verifica-se que o Isoflurano e o Halotano possuem uma maior pressão de vapor, sendo assim mais voláteis que o Sevoflurano em condições semelhantes, razão pela qual a concentração anestésica requerida na indução seja menor para o Isoflurano e Halotano (4%) comparativamente ao Sevoflurano (8%). O Desflurano possui uma pressão de vapor muito elevada à temperatura ambiente, pelo que não pode ser utilizado um vaporizador convencional (Fantoni et al, 2006).

A pressão de vapor reflecte a concentração de anestésico num volume de gás a uma determinada temperatura. Quando a temperatura aumenta, o número de moléculas que passam da fase líquida para a fase gasosa também aumenta, aumentando assim a pressão de vapor (Steffey & Mama, 2007). A pressão de vapor depende, igualmente, das propriedades do vaporizador do agente, assim, cada anestésico volátil necessita de um vaporizador adequado às suas propriedades (Preckel & Bolten 2005). Estes vaporizadores devem ser submetidos a inspecções frequentes de forma a prevenir um mau funcionamento, que poderia levar a uma sobredosagem anestésica (Muir et al, 2007).

O ponto de ebulição de um líquido é definido como a temperatura à qual a pressão de vapor de um líquido é igual à pressão atmosférica (Steffey & Mama, 2007). O ponto de ebulição do Desflurano é próximo à temperatura ambiente (tabela 2), atribuindo a este agente uma elevada

pressão de vapor. Isto torna-se num desafio quando a elaboração de um vaporizador para a sua administração (Steffey & Mama, 2007).

O peso molecular de um anestésico é utilizado para calcular a conversão de um volume de um líquido para um vapor e a sua massa. Estas propriedades associadas à densidade, gravidade, pressão de vapor, temperatura, entre outras características de um gás, permitem determinar as suas propriedades de administração (Steffey & Mama, 2007).

2.3.1. Coeficiente de solubilidade sangue/gás

A solubilidade de um gás num líquido específico é uma propriedade inerente desse mesmo gás e depende da temperatura ambiente (Steffey, 2001). A solubilidade é definida como a quantidade total de soluto (gás) dissolvido num solvente (líquido) em equilíbrio, e este equilíbrio existe quando o número de moléculas de gás que entra no líquido iguala o número de moléculas de gás que saem do líquido. (Steffey & Mama 2007).

O tempo necessário para equilibrar a concentração do anestésico inspirado e a concentração anestésica alveolar é definida pelo coeficiente de solubilidade sangue/gás, ou seja, quanto menor o coeficiente de solubilidade, menor será o tempo necessário para atingir o equilíbrio (Preckel & Bolten 2005). Esta característica dos anestésicos voláteis é o factor principal envolvido na captação, distribuição e eliminação destes no organismo (Fantoni et al, 2006), ou seja, o coeficiente de solubilidade “afecta o tempo desde que o agente anestésico chega ao cérebro até que os efeitos anestésicos sejam vistos” (Longley, 2008, p.9, tradução livre). As diferenças químicas e físicas determinam as diferenças de solubilidade e resistência de metabolismo (Johnson, Striler & Sawyer 1998).

Um agente que tenha um coeficiente de solubilidade menor alcança uma concentração alveolar mais rápida do que um agente mais solúvel, pois menos moléculas são necessárias para passarem do alvéolo para a circulação sanguínea pulmonar por unidade de tempo, e vice-versa (Harper, 2004). Assim, quanto menor é o coeficiente de solubilidade, menor será o tempo de indução e recuperação anestésica (Flecknell, 2009). Os anestésicos que têm menor solubilidade no sangue vão-se difundir mais rapidamente através da circulação sanguínea até às vias respiratórias, sendo assim mais rapidamente expirados, causando uma rápida recuperação anestésica (Longley, 2008).

Assim, o agente anestésico com menor coeficiente de solubilidade sangue/gás é usualmente preferível ao agente mais solúvel, “porque está associado a uma rápida indução anestésica; permite um maior controlo da profundidade do plano anestésico e uma rápida eliminação do anestésico e subsequentemente uma rápida recuperação anestésica” (Steffey, 2001. p.192, tradução livre).

Tabela 3 - Coeficiente de solubilidade sangue/gás do Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano (adaptado de Preckel & Bolten 2005)

Coeficiente de solubilidade sangue/gás	
Halotano	2,3
Isoflurano	1,4
Sevoflurano	0,69
Desflurano	0,42

Segundo a Tabela 3, o Desflurano é o anestésico com coeficiente de solubilidade menor, sendo aquele que permite um tempo de indução e recuperação mais rápido, ao qual se segue o Sevoflurano, o Isoflurano e por fim o Halotano com maior coeficiente de solubilidade sangue/gás. A constituição química do Sevoflurano resulta num baixo coeficiente de solubilidade sangue/gás, aproximadamente metade do Isoflurano (Johnson et al, 1998).

2.3.2. Concentração alveolar mínima (CAM)

A CAM é definida como a concentração alveolar mínima de um anestésico que previne movimento muscular em resposta a um estímulo doloroso em 50% dos indivíduos testados (Hall et al, 2001).

A CAM de um anestésico é determinada em animais saudáveis e sem a utilização concomitante de outros fármacos (Fantoni et al, 2006). Após a indução anestésica, é determinada a concentração alveolar anestésica, e esta é mantida constante durante 15 minutos, após os quais o animal é sujeito a um estímulo doloroso (choque eléctrico subcutâneo ou através de uma pinça colocada junto da base da cauda). Se o animal não responder ao estímulo, a concentração alveolar é diminuída e o estímulo é repetido após 15 minutos de reequilíbrio da concentração alveolar anestésica. A concentração anestésica encontrada entre a resposta positiva ao estímulo e a sua ausência corresponde a 1 CAM (Quasha, Eger II & Tinker, 1980).

A CAM é um parâmetro de potência anestésica e uma medida *standard* aplicada a todos os anestésicos voláteis, que torna possível a comparação dos efeitos dos vários anestésicos (Ludders, 1999).

Tabela 4 - CAM dos anestésicos Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano em várias espécies animais (adaptado de Ludders 1999 e Flecknell, 2009)

	Halotano	Isoflurano	Sevoflurano	Desflurano
Cão	0,87	1,28	2,40	7,2
Gato	0,82	1,63	3,4	10,3
Coelho	1,39	2,05	3,7	8,9

A CAM é afectada por vários factores, nomeadamente, espécie animal, idade, acidose metabólica, hipotensão, hipóxia, temperatura corporal e administração concomitante de outros fármacos (Quasha et al, 1980).

A CAM em humanos é máxima ao ano de idade, mas reduz em 20% aos 20 anos de idade, e 40% aos 80 anos de idade (Harper, 2004). Em cães, a CAM do Sevoflurano é reduzida em 17% em cães com 8 a 10 anos, e a do Isoflurano em 20% em cães com 11 anos (Yamashita, Iwasaki, Umar & Itami, 2009).

Eger II, Saidman e Brandstater (1965), demonstraram que a CAM está diminuída em cães com hipotensão causada por hemorragia e acidose metabólica, em cerca de 10 a 20%, e em casos de hipóxia severa, está reduzida entre 25 a 50%.

A CAM dos anestésicos voláteis também é influenciada pela temperatura corporal. Esta diminui, de forma linear, com a diminuição da temperatura, em aproximadamente 4 a 5% por grau centígrado (Eger II, 2001).

A CAM dos anestésicos voláteis é reduzida pela administração de óxido nítrico; 60% de óxido nítrico reduz a CAM do Isoflurano em cerca de 40%, Sevoflurano em 24% e o Desflurano em 20% (Harper, 2004). A administração de analgésicos em combinação com anestésicos voláteis diminui, igualmente, a CAM do Isoflurano em cães (Ueyama, Lerche, Eppler & Muir, 2009).

A CAM varia consoante a espécie animal e reflecte a concentração alveolar do anestésico, não a concentração inspirada ou a evidenciada pelo vaporizador (Fantoni et al, 2006).

2.3.3. Captação, Distribuição e Eliminação

Os anestésicos voláteis são administrados por via pulmonar. O gás inspirado dilui-se no ar alveolar, e este, saturado com o anestésico, entra em contacto com o sangue alveolar, dissipando-se na corrente sanguínea até ao cérebro (Fantoni et al, 2006).

A captação de um anestésico volátil está relacionada com o aumento do rácio F_A/F_I , sendo F_A a concentração alveolar anestésica e F_I a concentração inspirada do anestésico, enquanto, a eliminação está relacionada com a descida do rácio F_A/F_{A0} , no fim da expiração, sendo F_{A0} a concentração alveolar anestésica imediatamente após o término da administração anestésica (Behne et al, 1999). Ou seja, quanto mais rápida é a subida do rácio F_A/F_I , mais rapidamente a concentração anestésica alveolar se equilibra com a concentração anestésica inspirada. O aumento do rácio F_A/F_I é mais rápido para os agentes anestésicos com menor coeficiente de solubilidade sangue/gás (Mushambi & Smith, 2001).

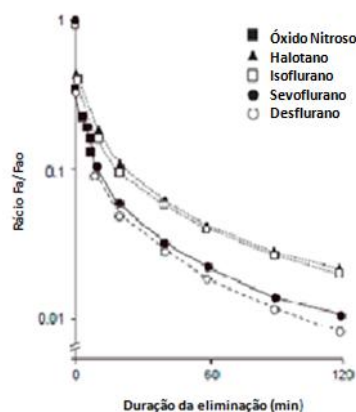
A ventilação pulmonar permite a transferência do anestésico do alvéolo para a circulação sanguínea, assim, alterações na frequência respiratória vão influenciar a captação do anestésico (Steffey, 2001). A ocorrência de depressão respiratória, evidenciada pela diminuição da frequência respiratória irá tornar a captação de anestésico inadequada, pois a transferência do anestésico do alvéolo para o sangue está reduzida (Fantoni et al, 2006). Por outro lado, uma hiperventilação aumenta a velocidade de equilíbrio entre o anestésico inspirado e o sangue alveolar, aumentando a captação e a eliminação do anestésico volátil (Preckel & Bolten, 2005). A ventilação alveolar é, igualmente, alterada pela mudança do plano anestésico (aumento da profundidade anestésica, normalmente, diminui a ventilação), ventilação mecânica (normalmente aumenta a ventilação) e espaço morto do sistema anestésico (uma diminuição do espaço morto resulta no aumento da ventilação alveolar) (Steffey & Mama, 2007). A circulação sanguínea pulmonar afecta de forma semelhante a captação anestésica. Em situações de baixo débito cardíaco, a transferência é invariavelmente menor (Fantoni et al, 2006).

A distribuição dos anestésicos voláteis nos tecidos depende do coeficiente de distribuição do anestésico, da circulação sanguínea tecidual e do gradiente entre o sangue arterial e a concentração anestésica nos tecidos (Preckel & Bolten, 2005). A recuperação anestésica requer a eliminação do anestésico do SNC, e esta depende, essencialmente, dos mesmos factores presentes na captação anestésica (Steffey & Mama, 2007).

A distribuição e eliminação dos anestésicos voláteis são melhor descritas através de um modelo de cinco compartimentos (Yasuda et al, 1991). Este modelo consiste em pulmões, um grupo de órgãos muito vascularizados (ex: fígado), músculo, tecido adiposo adjacente a órgãos muito vascularizados e tecido adiposo periférico. Usando este modelo, vários anestésicos foram analisados através de cinco diferentes equações, das quais se concluiu que o Sevoflurano possui um menor tempo de eliminação pulmonar, mas o rácio F_A/F_{A0} desceu mais rapidamente com o Desflurano do que com Sevoflurano, sendo este mais rapidamente eliminado comparativamente com o Sevoflurano.

A eliminação de um anestésico volátil, como referido anteriormente, depende, principalmente, do seu coeficiente de solubilidade, e está relacionado com o rácio F_A/F_{A0} . Quanto mais rápida é a descida do rácio F_A/F_{A0} , menor é a duração da recuperação anestésica. A sua diminuição é mais rápida para agentes anestésicos menos solúveis (Gráfico 2) (Mushambi & Smith, 2001).

Gráfico 2 - Relação entre o rácio F_A/F_{A0} e eliminação anestésica (Behne, 1999)



O Desflurano é o anestésico com menor solubilidade no sangue, sendo assim, o anestésico mais rapidamente eliminado, comparativamente com os restantes (Gráfico 2).

Em tecidos muito vascularizados, a eliminação anestésica vai ser mais rápida, do que nos tecidos pouco vascularizados, como o tecido adiposo, onde a passagem do anestésico para a corrente sanguínea é menor (Steffey, 2001).

Para além do coeficiente de solubilidade, outros factores condicionam a eliminação anestésica, como a sua acção nos diferentes tecidos (Trevor & White, 2004). Os resultados de um estudo farmacológico (Wissing, Kuhn, Rietbrock & Fuhr, 2000) demonstraram que, durante a anestesia com Isoflurano o volume sanguíneo se redistribui para órgãos com maior capacidade de armazenamento, o que aumenta o tempo de recuperação, comparativamente com o Sevoflurano e o Desflurano, onde esse efeito não é tão pronunciado.

Tabela 5 – Coeficiente de solubilidade gordura/gás e óleo/gás do Halotano, Isoflurano, Sevoflurano e Desflurano (adaptado de Ludders, 1999)

	Coeficiente de solubilidade gordura/gás	Coeficiente de solubilidade óleo/gás
Halotano	51	224
Isoflurano	45	91
Sevoflurano	48	47
Desflurano	27	18,7

3. Comparação dos anestésicos Sevoflurano e Isoflurano

3.1. Indução e Recuperação anestésica

O Isoflurano é o anestésico volátil mais difundido na medicina veterinária. As crescentes necessidades de uma rápida e completa indução e recuperação anestésica, especialmente em animais em ambulatório, levaram à introdução de novos anestésicos com propriedades farmacocinéticas superiores, como o Sevoflurano e o Desflurano (Lozano et al, 2009). A maior vantagem destes novos anestésicos é a sua baixa solubilidade no sangue, o que permite uma rápida indução e recuperação anestésica (Eger & Shafer, 2005). No entanto, estes anestésicos estão pouco difundidos na clínica veterinária. O elevado preço do Sevoflurano e o facto de o Desflurano ser irritante para as vias aéreas, podem ser a causa da restrição do seu uso actual.

Os factores que influenciam a indução anestésica influenciam igualmente a recuperação, nomeadamente, a eliminação do gás do circuito anestésico, a taxa de fluxo do oxigénio, o volume do circuito anestésico, a solubilidade do anestésico no sangue e a ventilação (Morgan Jr, Mikhail, Murray & Larson Jr, 2002).

A profundidade anestésica varia directamente com a pressão parcial do anestésico utilizado, uma descida na concentração anestésica, e consequentemente, uma superficialização do plano anestésico é mais provável ocorrer com o Sevoflurano devido à sua rápida cinética, do que com o Isoflurano (Lozano et al, 2009).

Existem vários estudos realizados em medicina humana sobre o tempo de indução e recuperação anestésica. Em pacientes pediátricos que sofreram adenoidectomia, os tempos de indução do Desflurano foram significativamente menores comparativamente com os tempos do Sevoflurano e Halotano, que não foram significativamente diferentes, apesar do coeficiente de solubilidade ser menor para o Sevoflurano comparativamente com o Halotano (Welborn, Hannallah, Norden, Ruttimann & Callan 1996). Nesse estudo também se verificou que a recuperação anestésica do Desflurano provoca excitabilidade em 50% dos pacientes, enquanto o Sevoflurano apenas provoca 10%. Por outro lado, Tarazi e Philip (1998), verificaram que em pacientes adultos o tempo de recuperação do Sevoflurano é menor comparativamente com o Desflurano. Este último anestésico está associado a mais náuseas e vômitos que o Sevoflurano, o que leva ao aumento do tempo de recuperação anestésico. Num estudo realizado por Ebert, Robinson, Uhrich, Mackenthun e Pichotta (1998c), em pacientes de várias idades, concluiu-se que o tempo de recuperação do Sevoflurano é menor que o Isoflurano. Neste estudo também se conclui que o tempo de recuperação (abertura dos olhos) e o tempo de resposta a um comando (apertar a mão) não são influenciados pela idade dos

pacientes, ao contrário do tempo de orientação (dizer o nome e data de nascimento), que aumenta com a idade do paciente.

O tempo de indução anestésica não depende unicamente das propriedades cinéticas dos anestésicos voláteis, este é influenciado por vários factores: “condição do animal antes e depois da anestesia; sedação e analgesia prévia; duração da anestesia; profundidade do plano anestésico no início do processo de recuperação e da temperatura corporal do animal” (Lozano et al 2009, tradução livre).

Em cães adultos a indução com máscara anestésica é mais rápida, e de melhor qualidade com o Sevoflurano, comparativamente com o Isoflurano (Johnson et al, 1998; Hofmeister, Brainard, Sams, Allman & Cruse 2008). Relativamente ao tempo de recuperação anestésica, não existe um consenso. Estudos indicam que não existem diferenças significativas entre os dois anestésicos (Lozano et al, 2009), enquanto outros demonstram que o tempo de recuperação é menor com o anestésico Sevoflurano do que com Isoflurano (Lopez, Hofmeister, Pavez & Brainard 2009). Contudo, ambos os estudos não demonstram existir diferenças a nível da qualidade de recuperação para nenhum anestésico.

Nos estudos realizados em cavalos, não foram encontradas diferenças significativas nos tempos de recuperação ou mesmo na qualidade da recuperação em animais anestesiados com Sevoflurano e Isoflurano (Leece, Corletto & Brearley 2008), mas em águias (Joyner et al, 2008) e ovelhas (Hikasa, Hokushin, Takase & Ogasawara 2002) o tempo de recuperação anestésica é significativamente mais rápido com Sevoflurano do que com o Isoflurano.

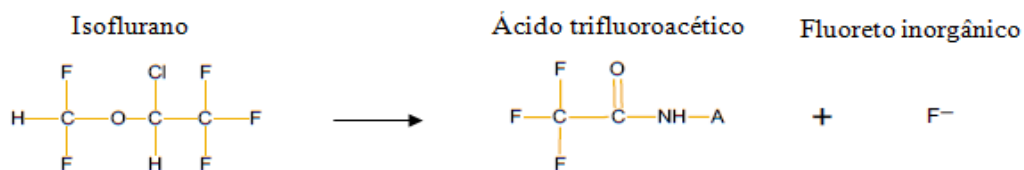
O Sevoflurano foi recentemente introduzido em anestesia em gatos, pelo que não existem muitos estudos realizados nesta espécie. Contudo, foram publicados dois estudos comparativos entre o Sevoflurano e o Isoflurano, que têm resultados contraditórios relativamente aos tempos de indução. Em ambos os estudos, a indução foi realizada numa câmara de indução. Ko et al (2001) não encontraram diferenças entre os dois anestésicos, o que não se passou no estudo de Imai, Steffey, Ilkiw e Pypendop (2003), em que o tempo entre o início da indução e a perda de reflexo podal e o tempo de intubação foram significativamente menores com o grupo do Sevoflurano. Em ambos os estudos, não foram encontradas diferenças significativas nos tempos de recuperação entre os dois anestésicos.

3.2. Metabolismo e Toxicidade

Os anestésicos voláteis são metabolizados no organismo em vários órgãos. São metabolizados principalmente no fígado, podendo ser, ainda, metabolizados em menor grau pelo pulmão, rins e sistema digestivo (Steffey & Mama, 2007). Estes agentes anestésicos são metabolizados

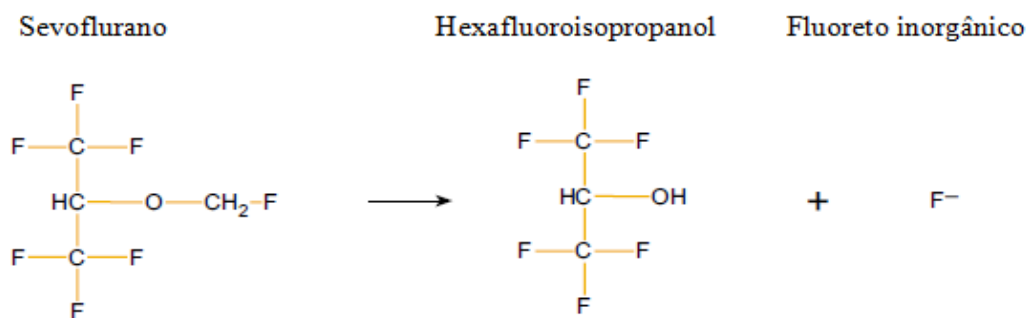
predominantemente por reações de oxidação (ex: halogenação), mediadas pelas enzimas presentes no retículo endoplasmático dos hepatócitos (citocromos) (Preckel & Bolten 2005). No Homem, o Isoflurano é metabolizado pelos citocromos P450 2E1 e 3A em fluoreto inorgânico e ácido trifluoroacético (Figura 2) (Kharasch & Thummel 1993). O Desflurano sofre o mesmo processo de metabolismo, contudo, devido à substituição do flúor por cloro na posição alfa, este é mais resistente à degradação e é metabolizado pelas enzimas hepáticas em menor proporção que o Isoflurano (Koblin, 1992).

Figura 2 - Metabolização do Isoflurano (adaptado de Reichle & Cozen, 2003)



No Homem, o Sevoflurano é também metabolizado pelo citocromo P450 2E1 e 3A (Kharasch & Thummel, 1993), contudo a sua estrutura química difere da dos restantes agentes halogenados. Os metabólitos resultantes são o fluoreto inorgânico e o hexafluoroisopropanol (Figura 3), que no sangue se conjuga com o ácido glucurónico, sendo rapidamente excretado por via renal (Kharasch, 1995b).

Figura 3 - Metabólitos formados pela metabolização do Sevoflurano (adaptado de Reichle & Cozen, 2003)



A taxa de metabolismo do Sevoflurano, em humanos, é de 3,3%, resultando num aumento da concentração plasmática de fluoreto inorgânico, comparativamente maior do que a do Isoflurano, cuja taxa de metabolismo é de apenas 0,6% (Shiraishi & Ikeda, 1990). A concentração plasmática do fluoreto é dependente da dose em humanos (Kharasch, 1995a) e em coelhos (Hossain, Fujii, Yuge, Kawahara & Morio, 1991). Nos primeiros, atinge um pico

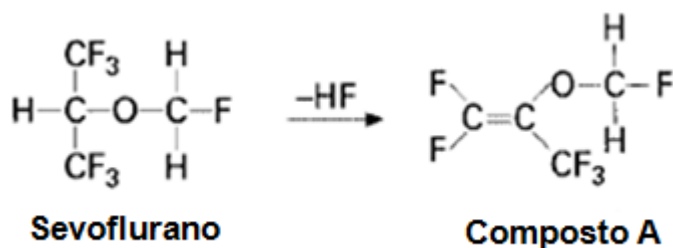
uma hora após início da anestesia, atingindo valores entre os 20 a 40 $\mu\text{mol/L}$, os quais diminuem rapidamente quando se termina a administração do anestésico (Kharasch, 1996).

Em anestésias longas com Sevoflurano, em humanos, as concentrações plasmáticas de fluoreto inorgânico podem atingir os 90 $\mu\text{mol/L}$ (Kharasch, 1995b). Concentrações superiores a 50 $\mu\text{mol/L}$, observadas após a administração do anestésico Metoxiflurano, têm sido reportadas como nefrotóxicas em coelhos (Kusume, 1999). Contudo, vários estudos não demonstram evidências de que o Sevoflurano provoque lesões renais em humanos (Kobayashi, Ochiai, Takeda, Sekiguchi & Fukushima, 1992; Ebert, Messana, Uhrich & Staacke, 1998a; Obata et al, 2000; Kharasch et al, 2001), o que poderá ser devido à rápida eliminação deste gás pela urina, o que não acontece com o Metoxiflurano, que possui uma elevada solubilidade no tecido adiposo, mantendo concentrações elevadas deste gás várias horas após terminada a anestesia (Kusume, 1999). Exposições repetidas ao Sevoflurano em humanos não demonstraram, igualmente, afectar a função renal nem o metabolismo hepático do Sevoflurano (Nishiyama & Hanaoka, 1998).

A concentração de fluoreto em anestésias realizadas com Isoflurano é significativamente menor comparada com a do Sevoflurano (5,4 $\mu\text{mol/L}$ e 23,1 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente), e não existem evidências de toxicidade renal nem hepática, assim como correlação com a dose (Newman, Quinn, Hall & Grounds, 1994).

Os circuitos anestésicos são providos de uma substância denominada por cal sodada, que é capaz de absorver o dióxido de carbono proveniente da expiração (Fantoni et al, 2006). O Sevoflurano é decomposto pela cal sodada, originando compostos tóxicos, sendo os mais importantes os compostos A (Figura 4) e B (Funk, Gruber, Wild & Hobbahn, 1999). O composto A é catalizado pelas bases NaOH e KOH presentes na cal sodada (Morio et al, 1992), e pensa-se que a adição de metanol, proveniente da degradação da cal sodada (Funk et al, 1999) produza uma molécula de maior peso molecular, o composto B (Cunningham, Huang, Webster, Mayoral & Grabenkort, 1996).

Figura 4 – Composto A formado a partir da decomposição do Sevoflurano pela cal sodada (adaptado de Cunningham et al, 1996)



As concentrações de composto A no circuito anestésico são dependentes da temperatura, sendo maiores a temperaturas mais elevadas (Morio et al, 1992), e são inversamente proporcionais à humidade, atingindo concentrações mais elevadas a gradientes de humidade mais baixos (Bito & Ikeda, 1994). A degradação do Sevoflurano em composto A é também agravada pela concentração das bases NaOH e KOH da cal sodada (Funk et al, 1999).

O composto A, fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil)-vinil-eter (FDVE), tem sido reportado como nefrotóxico em ratos (Kharasch, Schroeder, Sheffels & Liggitt, 2005), causando necrose das células tubulares proximais, diurese, proteinúria, glucosúria e aumento da excreção da alfa-glutationa-transferase (Kharasch, Hoffman, Thorning, Hankins & Kilty, 1998). A sua acção é dependente da dose, ocorrendo danos renais com 200 ppm em anestésias com duração de 1 hora (Kandel, Laster, Eger II, Kerschmann & Martin, 1995), enquanto em anestésias com 3 horas de duração os efeitos renais ocorrem com 50 ppm (Gonsowski, Laster, Eger II, Ferrell & Kerschmann, 1994). O composto A afecta primordialmente o rim, sendo os outros órgãos afectados com concentrações mais elevadas. Os seus efeitos são detectados no fígado a partir de níveis de concentração de 350 ppm, e no cérebro a partir de 400 ppm (Gonsowski et al, 1994).

O FDVE sofre conjugação com a glutaniona e subsequente conversão em conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico, a bioactivação por parte da enzima renal beta-liase do conjugado FDVE-cisteína é o mecanismo responsável pela nefrotoxicidade em ratos (Kharasch et al, 2005), traduzida pela necrose corticomedular. Contudo, o conjugado de cisteína não é a única via de nefrotoxicidade em ratos. O ácido mercaptúrico é conjugado com o FDVE através do citocromo P450 3A através de uma reacção de sulfoxidação (Sheffels, Schroeder, Altuntas, Liggitt & Kharasch, 2004), produzindo os mesmos efeitos histológicos que os conjugados de cisteína, contribuindo também para a nefrotoxicidade do composto A em ratos (Njoku et al, 1999).

O uso de inibidores do metabolismo e conjugação destes compostos pode diminuir os efeitos nefrotóxicos do Sevoflurano. Um estudo realizado por Kharasch, Thorning, Garton, Hankins e Kilty em 1997, utilizando probenecid como inibidor da conjugação destes compostos, acivicin como inibidor da gama-glutamyl transferase (enzima que transforma a glutaniona em conjugados de cisteína) e o ácido amino oxiacético como inibidor da beta-liase, demonstrou que apesar da acivicin potenciar os efeitos tóxicos do Sevoflurano, o probenecid e o ácido amino oxiacético diminuem as evidências histológicas e bioquímicas de toxicidade renal pelo composto A.

Em humanos, o composto A não está associado a nefrotoxicidade apesar do metabolismo e conjugação ser o mesmo. Um estudo realizado em células tubulares proximais em humanos

por Altuntas, Zager e Kharasch em 2003, demonstrou que estas são resistentes à citotoxicidade do composto A e seus conjugados, o que pode explicar este facto. O prolongamento da anestésia no tempo também parece não afectar a função renal por parte do composto A em humanos. A 1,25 CAM, as anestésias com duração de 4 (Ebert et al, 1998a) e 8 horas (Ebert, Frink & Karasch, 1998b) atingiram concentrações de composto A semelhantes, não apresentando mudanças nos marcadores de função renal.

A anestésia de baixo fluxo com Sevoflurano produz baixas concentrações de composto A (Bito & Ikeda, 2000), no entanto não existem diferenças significativas entre anestésia com baixo fluxo com Sevoflurano e Isoflurano (Obata et al, 2000; Kharasch et al, 2001), sendo ambas igualmente seguras (Kharasch et al, 1997b).

No entanto, existem estudos que demonstram que apesar do Sevoflurano não produzir danos renais marcados, os pacientes apresentam proteinúria (Higuchi et al, 1998), 24 horas após a anestésia, sugerindo lesões renais transitórias.

Em pacientes pediátricos (Frink Jr et al, 1996), a concentração de composto A encontrada é de 15 ppm, relativamente menor comparada com pacientes adultos (Ebert et al, 1998a) sobre as mesmas circunstâncias, sendo nestes 39 ppm. Em pacientes pediátricos não estão descritas modificações nos marcadores de função renal, como a ureia e a creatinina (Frink Jr et al, 1996).

O composto B, 1-(metoxi)-2-(fluorometoxi)-1,1,3,3,3-pentafluoropropano, também é formado a partir da degradação da cal sodada, no entanto as suas concentrações encontradas no circuito anestésico são menores, não tendo sido observados efeitos tóxicos em ratos expostos durante 3 horas a 2400 ppm deste composto (Morio et al, 1992).

A cal sodada em contacto com o Isoflurano, Enflurano e principalmente o Desflurano, produz monóxido de carbono (Fang et al, 1995), que, no caso do Desflurano, pode atingir concentrações letais de carboxi-hemoglobina em porcos (Frink Jr, Nogami, Morgan & Salmon, 1997).

Os estudos relacionados com os anestésicos Sevoflurano e Halotano são inconsistentes. Alguns evidenciam a formação de monóxido de carbono em contacto com a cal sodada, (Wissing, Kuhn, Warnken & Dudziak, 2001; Holak et al, 2003), sendo o Desflurano o anestésico com maior concentração produzida, seguindo-se o Enflurano, o Isoflurano e por último o Halotano e o Sevoflurano com concentrações semelhantes (Fang et al, 1995). Contudo, outros estudos não demonstram formação alguma deste composto (Baxter, Garton & Kharasch, 1998).

Os factores que influenciam a produção de monóxido de carbono são vários. Fang et al (1995) num estudo realizado sobre vários anestésicos descreveu cinco factores: o tipo de anestésico

utilizado, do qual depende a magnitude da concentração produzida; o gradiente de humidade da cal sodada, que é inversamente proporcional à produção de monóxido de carbono (igual para a formação do composto A); o tipo de absorvente de dióxido de carbono; a temperatura, sendo a produção de monóxido de carbono mais elevada para temperaturas mais altas; e por fim, a concentração anestésica, havendo maior produção deste composto a concentrações anestésicas mais elevadas.

A absorção dos anestésicos voláteis pela cal sodada, para além de produzir monóxido de carbono, também interfere com o tempo de indução, aumentando-o (Strum & Eger II, 1994).

3.3. Efeitos gerais

3.3.1. Sistema Nervoso

Os anestésicos voláteis produzem um aumento na perfusão sanguínea cerebral, que é dependente da dose (Matta, Heath, Tipping & Summors, 1999). Este efeito depende do balanço entre a acção vasodilatadora directa do agente anestésico e a vasoconstrição indirecta proveniente da descida do metabolismo cerebral durante a anestesia (Summors, Gupta & Matta 1999). O rácio entre a perfusão sanguínea cerebral e o metabolismo cerebral aumenta com a potência dos anestésicos voláteis (Steffey & Mama, 2007). O Halotano é o anestésico volátil que possui efeito vasodilatador cerebral mais potente (Yamazaki, Momose & Ito, 1994), seguindo-se o Isoflurano e o Sevoflurano com menor efeito vasodilatador cerebral (Matta et al, 1999).

O cérebro possui um mecanismo de auto-regulação, que lhe permite manter a perfusão sanguínea constante quando há mudanças na pressão de perfusão cerebral (Matta et al, 1999). Em cães, anestesiados com Sevoflurano, a pressão de perfusão cerebral diminui com a diminuição da pressão arterial sistémica, sem alteração na pressão intracraniana, enquanto em animais anestesiados com Halotano a pressão intracraniana aumenta com as crescentes concentrações anestésicas (Takahashi, Murata & Ikeda, 1993). Em pacientes humanos que sofreram procedimentos neurocirúrgicos, a 1,5 CAM os mecanismos de auto-regulação cerebrais são melhor preservados com Sevoflurano do que com Isoflurano (Summors et al, 1999). A velocidade de perfusão sanguínea do Sevoflurano é 18% inferior à do Isoflurano e a resistência vascular mais elevada em 23% (Holmstrom & Akeson, 2005), o que ajuda a preservar o equilíbrio ácido-base cerebral (Preckel & Bolten, 2005).

No entanto, em animais, os estudos são contraditórios. Lenz, Rebel, Van Ackern, Kuschinsky e Waschke (1998) demonstram que o Sevoflurano produz menor vasodilatação cerebral que o Isoflurano em ratos, mas em coelhos, estas diferenças não são significativas, apesar de haver um aumento da perfusão sanguínea cerebral no sinus sagital de dois coelhos anestesiados com

Sevoflurano, o que pode indicar que em alguns animais, o Sevoflurano pode aumentar a circulação sanguínea cerebral subcortical (Scheller, Tateishi, Drummond e Zornow, 1988). Nesse mesmo estudo, a 1 CAM não se verificaram diferenças entre os dois anestésicos a nível da taxa metabólica cerebral de oxigénio, da pressão intracraniana, nem evidências de convulsões no electroencefalograma.

Em gatos com valores de tensão arterial normais, o metabolismo cerebral não é afectado pelo Sevoflurano nem Halotano até 4 CAM (Fujibayashi, Sugiura, Yanagimoto, Harada & Goto, 1992), no entanto, em humanos, estes anestésicos têm menor capacidade de manter a taxa de metabolismo cerebral e o fluxo sanguíneo cerebral, comparado com o Isoflurano (Kuroda, Murakami, Tsuruta, Murakawa & Sakabe, 1996).

Os efeitos adversos vasodilatadores dos anestésicos voláteis podem ser atenuados pela hiperventilação (Van Hemelrijck, Verhaegen & Van Aken, 1993). A ventilação mecânica resulta na diminuição da PaCO₂, e assim, na redução da pressão intracranial (Steffey & Mama, 2007).

A redução da pressão de dióxido de carbono é usada para diminuir a perfusão sanguínea cerebral, e assim, diminuir a pressão intracraniana, em neurocirurgia (Nishiyama, Matsukawa, Yokoyama & Hanaoka, 1999). O Isoflurano e o Desflurano usados em baixas concentrações preservam a perfusão sanguínea cerebral das mudanças de tensão de dióxido de carbono (Ornstein, Young, Fleischer & Ostapovich, 1993). O mesmo não acontece com o Sevoflurano, este produz uma elevada perfusão sanguínea cerebral em presença de hipocápnia comparada com o Isoflurano (Nishiyama et al, 1999).

Os anestésicos voláteis causam, ainda, alterações no electroencefalograma (EEG), podendo mesmo produzir actividade convulsiva (Komatsu, Nogaya & Ogli, 1994). Em geral, com o aumento da profundidade anestésica, a actividade eléctrica cerebral aumenta, produzindo alterações no EEG (Steffey & Mama, 2007).

Em humanos, a percentagem de convulsões após craniotomia com Sevoflurano e Isoflurano é a mesma (Hashimoto et al, 1995), enquanto em ovelhas, o Sevoflurano produz maiores alterações no EEG, estando assim associado a uma maior propensão a produzir ataques epilépticos do que o Isoflurano, sendo o Desflurano o anestésico, entre estes, que produz menor actividade convulsiva (Voss, Ludbrook, Grant, Sleigh & Barnard, 2006).

3.3.2. Sistema Cardiovascular

Todos os anestésicos voláteis modificam a performance cardiovascular em função da dose (Steffey & Mama, 2007). Os anestésicos induzem a descida da pressão arterial, aumento da resistência sistêmica vascular assim como depressão da actividade do miocárdio e diminuição do débito cardíaco quando utilizadas concentrações anestésicas elevadas (Clarke, 1999). São vários os factores que influenciam os efeitos cardiovasculares destes agentes anestésicos, tais como: dose de anestésico administrada; duração da anestesia; fluidoterapia IV realizada durante a anestesia; magnitude da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2); ventilação mecânica e estímulos cirúrgicos (Steffey & Mama, 2007).

O Sevoflurano e o Isoflurano parecem ter efeitos cardiovasculares semelhantes (Ebert, Harkin & Muzi, 1995), no entanto a descida da pressão sanguínea e da frequência cardíaca (FC) associada ao Sevoflurano parece ser menor, em pacientes pediátricos, que a associada ao Halotano (Saudan, Beghetti, Spahr-Schopfer, Mamie & Habre, 2007).

Em pacientes humanos adultos, o Isoflurano está associado a taquicárdia (Ebert et al, 1995), e em pacientes pediátricos à diminuição da FC a 1 CAM (Dalal, Corner, Chin, Wood & Razavi, 2008). Por sua vez, o Sevoflurano parece não alterar a frequência cardíaca, nem em pacientes adultos (Malan et al, 1995), nem em pacientes pediátricos (Dalal et al, 2008). Relativamente à pressão arterial (PA), ambos os anestésicos têm efeito depressor dependente da dose (Ebert et al, 1995; Malan et al 1995; Dalal et al, 2008). Em pacientes geriátricos, o Isoflurano parece possuir mais efeitos hemodinâmicos adversos do que o Sevoflurano. O risco de incidência destes efeitos adversos aumenta com o aumento da idade dos pacientes (Torri & Casati, 2000). Em pacientes com hipertensão e doença cardíaca isquémica, o Sevoflurano parece possuir estabilidade hemodinâmica e efeitos renais semelhante ao Isoflurano (Rooke, Ebert, Muzi & Kharasch, 1996).

O Sevoflurano parece induzir depressão cardiovascular em função da dose em gatos, com descida da pressão arterial, PaO_2 , débito cardíaco e entrega de oxigénio aos tecidos, e conseqüente subida da pressão venosa, PaCO_2 e concentração de hemoglobina arterial e venosa (Pypendop, Ilkiw & Bolich, 2003).

Em cães, os efeitos cardiovasculares dos dois anestésicos são similares, a FC diminui ligeiramente, o débito cardíaco mantém-se e a PA e a resistência vascular diminuem gradualmente, dependendo da dose anestésica (Mutoh, Nishimura, Matsunaga & Sasaki, 1997). Contudo a função diastólica parece estar mais comprometida com o Sevoflurano do que com o Isoflurano (Iseki, Doi, Kimura, Kitahata & Kohyama, 1996), o que parece não acontecer com o rato, cuja função diastólica é similar para os dois anestésicos (Skeehan, Schuler & Riley, 1995).

Um estudo comparativo entre o Sevoflurano e o Isoflurano em águias (Joyner et al, 2008) demonstrou que os efeitos cardiovasculares destes dois anestésicos são similares nesta espécie, contudo, apesar da ocorrência de taquicárdia no início da anestesia estar presente nos dois grupos, os seus valores foram mais elevados no grupo do Isoflurano. Os animais anestesiados com Isoflurano apresentavam valores de pressão sanguínea significativamente mais elevados do que os do grupo do Sevoflurano. Nos dois grupos houve ocorrência de arritmias, no entanto no grupo do Isoflurano estas ocorreram com mais frequência.

Um estudo sobre o Sevoflurano realizado em galinhas (Naganobu et al, 2000) não demonstrou alterações na FC a 1 e 2 CAM, nem ocorrência de arritmias em nenhum animal deste estudo. Outro estudo, realizado em aves (*caracara plancus*), sobre o Sevoflurano, demonstrou que a pressão arterial diminui progressivamente ao longo da anestesia, atingindo valores 37,5% mais baixos, comparativamente aos valores prévios à indução (Escobar et al, 2009).

Em cães, com hipotensão controlada, o Sevoflurano diminui com maior intensidade a contractilidade do miocárdio e o fluxo sanguíneo coronário, do que o Isoflurano, enquanto este reduz com maior intensidade a resistência vascular sistémica, comparativamente ao Sevoflurano, possuindo assim, o Isoflurano efeitos vasodilatadores coronários e sistémicos mais pronunciados que o Sevoflurano (Tomiyasu, Hara, Hasuo, Ureshino & Sumikawa, 1999).

Em cirurgias torácicas, em que a ventilação é feita apenas num pulmão (*one lung ventilation*), os anestésicos Sevoflurano e Isoflurano, possuem efeitos semelhantes na oxigenação arterial, FC e PA (Wang, Russel, Page, Jackson & Pennefather, 1998). Durante *bypass* cardiopulmonar, o Sevoflurano e o Isoflurano possuem efeitos vasodilatadores semelhantes (Rodig, Keyl, Wiesner, Philipp & Hobbhahn, 1996).

Nenhum dos dois anestésicos sensibiliza o miocárdio para a acção simpaticomimética das catecolaminas, diminuindo o risco de aparecimento de arritmias (Navarro et al, 1994).

3.3.3. Sistema Respiratório

Os efeitos pulmonares do Sevoflurano incluem broncodilatação (Dikmen, Eminoglu, Salihoglu & Demiroglu, 2003), diminuição da resistência do sistema respiratório (Rooke, Choi & Bishop, 1997; Dikmen et al, 2003), inibição da vasoconstrição pulmonar à hipoxia (Kleinsasser et al, 2001) e irritação mínima das vias respiratórias (Doi & Ikeda, 1993; Tanaka, Tsuchida, Nakabayashi, Seki & Namiki, 1996).

O Sevoflurano a 1 CAM possui efeito broncodilatador semelhante ao Isoflurano e ao Desflurano, contudo o aumento da concentração anestésica para 2 CAM causa um aumento de resistência respiratória com o Desflurano, mas o Sevoflurano e o Isoflurano mantêm o seu

efeito broncodilatador (Dikmen et al, 2003). Em humanos com doença pulmonar moderada, o Sevoflurano diminui a resistência respiratória após intubação endotraqueal em maior grau do que o Isoflurano (Rooke et al, 1997).

Todos os anestésicos voláteis e alguns anestésicos intra-venosos, actualmente utilizados em clínica, causam depressão respiratória em resposta à hipercápnia e em maior extensão, à hipóxia, dependendo da dose (Farber, Pagel & Wartltier, 2000). Em ratos parece que a resposta à hipóxia é maior para o Isoflurano do que para o Sevoflurano, tendo, este último menor potência depressora (Karanovic et al, 2010), enquanto a resposta à hipercápnia é igual para ambos os anestésicos, tendo sido abolida a 0,5 CAM até ao final da recuperação. Contudo a ventilação espontânea é menos afectada com o Sevoflurano, comparativamente ao Isoflurano (Groeben, Meier, Tankersley, Mitzner & Brown, 2004).

Em cavalos anestesiados com baixas concentrações anestésicas, os efeitos depressores do Sevoflurano são semelhantes aos do Isoflurano, contudo com CAM superior, a PaCO₂ aumenta em animais anestesiados com Sevoflurano, o que sugere um maior efeito depressor respiratório comparativamente ao Isoflurano (Steffey, Mama, Galey, Puschner & Woliner, 2005).

A vasoconstrição pulmonar à hipóxia é inibida pelo Sevoflurano e pelo Isoflurano, de forma dependente da dose, em animais bem perfundidos (Ishibe et al, 1993), contudo em animais com défice respiratório pré-existente, apenas o Sevoflurano possui esta característica (Kleinsasser et al, 2001). Em humanos com doenças coronárias subjacentes, que foram submetidos a cirurgia cardíaca, o Sevoflurano reduziu significativamente a PaO₂, como resposta ao efeito de vasoconstrição pulmonar à hipóxia, comparativamente ao Isoflurano (Loeckinger, Keller, Lindner & Kleinsasser, 2002).

O Sevoflurano está associado a menor irritação das vias aéreas em humanos (Doi & Ikeda, 1993) em maior grau que o Isoflurano, e em animais (Flecknell, 1999).

3.3.4. Efeitos hemodinâmicos hepáticos

Os anestésicos voláteis têm a capacidade de influenciar a circulação sanguínea e a oxigenação hepática. Estes reduzem a circulação sanguínea da veia porta, concomitantemente com o débito cardíaco e a saturação de oxigénio, dependendo da dose (Harper, 2004). A diminuição da circulação hepática e o aporte de oxigénio às células hepáticas produzido pelos anestésicos voláteis pode causar danos hepatocelulares (Steffy & Mama, 2007). Quando há diminuição do débito cardíaco, a perfusão sanguínea hepática é reduzida em proporção à circulação sistémica (Jakob et al, 2001).

O fígado possui um importante papel, funcionando como um reservatório de sangue que contribui para a homeostase cardiovascular (Fujita & Takaori, 1991a). Assim, este é parcialmente protegido da hipoperfusão por um mecanismo de compensação, “*the hepatic arterial buffer response*” (Jakob et al, 2001). Este mecanismo consiste na alteração do fluxo arterial hepático, de forma a atenuar os efeitos das alterações do fluxo portal sobre o fluxo sanguíneo hepático total, portanto, tende a regular o fluxo hepático total a um nível constante (Lautt, 1985).

Em humanos, o Isoflurano está associado a descidas significativas do fluxo sanguíneo hepático a 1 CAM, enquanto o Sevoflurano mantém a circulação hepática com concentrações anestésicas equipotentes (Kobayashi, 1996). Em cães, o Sevoflurano induz moderadas mudanças na perfusão hepática, particularmente com concentrações anestésicas baixas, similares às produzidas pelo Isoflurano (Frink Jr, Morgan, Coetzee, Cozen & Brown Jr, 1992). Por sua vez, em cães com laqueação da artéria hepática, o fluxo sanguíneo portal e a oxigenação hepática são significativamente menores com o Sevoflurano, apresentando este um menor aporte de oxigênio do que com o Isoflurano, contudo preservando as funções hepáticas (Fujita, Kimura, Hamada & Takaori, 1991b).

Um estudo realizado em ratos, com pressão arterial constante de 70mmHg, demonstrou que ambos os anestésicos mantêm a circulação sanguínea hepática (Cozen et al, 1992). Comparativamente ao Halotano, estes anestésicos apresentam-se mais seguros. Com concentrações anestésicas elevadas, o Halotano reduz significativamente a perfusão sanguínea hepática, assim como, o aporte de oxigênio ao fígado, inibindo o mecanismo hepático compensatório (Frink et al, 1992). O Isoflurano parece, ainda, induzir a hemeoxigenase, que contribui para a manutenção da circulação hepática e sua integridade, reduzindo assim a resistência portal, efeito benéfico durante a anestesia (Schmidt et al, 2004).

O Sevoflurano e o Isoflurano têm sido, igualmente, reportados como possuindo efeitos protectores contra a isquemia hepática (*hepatic ischemia-reperfusion injury*). Estes anestésicos protegem o fígado durante a interrupção da circulação sanguínea hepática durante cirurgia (Ishida et al, 2002).

3.3.5. Efeitos hemodinâmicos renais

A descida da pressão arterial induzida pelos anestésicos voláteis leva à redução da perfusão renal, filtração glomerular e produção de urina (Harper, 2004), que são devidas, principalmente, a causas extra-renais, podendo estas ser facilmente atenuadas com fluidoterapia pré-cirúrgica (Burchardi & Kaczmarczyk, 1994). Os agentes anestésicos

reduzem o fluxo sanguíneo renal assim como a taxa de filtração glomerular, o que resulta em vasoconstrição renal e hipotensão arterial (Waterman-Pearson, 1999).

O rim possui um mecanismo intrínseco de auto-regulação, o qual depende das mudanças no tónus da arteríola aferente em resposta à perfusão renal (Sladen & Landry, 2000). Num animal consciente, este mecanismo ocorre em valores de pressão 80-180mmHg (Waterman-Pearson, 1999). No animal anestesiado, o mecanismo de auto-regulação renal mantém-se intacto com pressões sanguíneas acima de 90mmHg, diminuindo com pressões entre 90-70mmHg. Com pressões sanguíneas abaixo de 70mmHg, este mecanismo não está presente (Sundeman, Biber, Raner & Winso, 1997).

Os anestésicos voláteis diminuem a pressão sanguínea em função da dose, contudo, o Isoflurano mantém o fluxo sanguíneo renal (Cupples, Novak, Novak, Salevsky., 1996), assim como o Desflurano (Sundeman et al, 1997). Por sua vez, anestesia com Halotano diminui o mecanismo de auto-regulação renal, apresentando-se os animais com valores de pressão sanguínea renal significativamente diminutos (Cupples et al, 1996). Na literatura pesquisada a autora não encontrou referências ao Sevoflurano sobre este tema.

Os anestésicos voláteis conferem, ainda, protecção contra a isquémia renal (*renal ischemia-reperfusion injury*), através da atenuação da congestão renal (Lee, Ota-Setlik, Fu, Nasr & Emala, 2004).

3.4. Exposição ocupacional e Contaminação ambiental

A exposição prolongada da equipa cirúrgica a anestésicos voláteis tem sido associada a vários efeitos adversos (Byhahn, Wilke & Westphal, 2001), principalmente quando utilizados sistemas anestésicos abertos ou semi-fechados, nos quais há libertação dos resíduos anestésicos para o meio ambiente (Barberio, Bolt, Austin, & Craig, 2006). Os níveis de anestésicos voláteis presentes no bloco operatório e nas salas de recuperação anestésica chegam, muitas vezes, a atingir valores muito elevados (Irwin, Trinh, Yao, 2009).

O Óxido Nitroso e o Halotano foram os primeiros anestésicos a serem associados a efeitos adversos (Unceta-Barrenechea, Vicinay, Garrán, Serna de Andrés & Seoane, 1989). O óxido nítrico produz mutações genéticas (Wrońska-Nofer et al, 2009), enquanto o halotano está associado a hepatotoxicidade na equipa cirúrgica (Sutherland & Smith, 1992).

O Sevoflurano e Isoflurano não têm sido associados a efeitos adversos específicos. Um estudo realizado sobre a concentração anestésica num hospital durante 13 anos concluiu que os resíduos destes anestésicos atingem valores de concentração mais elevados no bloco operatório de oftalmologia e otorrinolaringologia. Os sintomas apresentados pela equipa cirúrgica não são específicos e consistem em sinais neurológicos, como cefaleias e diminuição

da capacidade de concentração (Ritzu, Boccalon, Sanchez, Arcangeli & Capelli, 2007). Poucos estudos foram realizados com estes anestésicos, pelo que ainda não se sabe se são potencialmente tóxicos para a equipa cirúrgica. Contudo, foram, recentemente, postulados valores de exposição que se admitem ser seguros; 7ppm para o Sevoflurano e 4ppm para o Isoflurano (Kupczewska-Dobecka & Soćko, 2006). Apesar disso, deve-se reduzir ao máximo a exposição a estes agentes, de forma a diminuir a contaminação da equipa e dos locais cirúrgicos. O factor mais importante é o uso de um bom sistema de ventilação e limpeza de resíduos (*scavenging-system*). O uso de um sistema de ventilação no bloco operatório reduz em 75% a concentração de anestésicos voláteis (Byhahn et al, 2001). A indução com máscara anestésica é igualmente uma importante fonte de contaminação ambiental. A máscara deve ser adequada ao paciente, de forma a evitar fugas anestésicas (Westphal, Lischke, Aybeck & Kessler P, 1997).

O uso de agentes anestésicos voláteis leva, inevitavelmente, à contaminação ambiental (Tabela 6), assim como à exposição das equipas cirúrgicas aos seus efeitos adversos (Byhahn et al, 2001).

Tabela 6 – tempo de vida atmosférico (TVA), depleção da camada de ozono (DCO) e potencial efeito de estufa (PEE) de alguns anestésicos halogenados (adaptado de Byhahn et al, 2001)

Composto	TVA (anos)	DCO	PEE
Halotano	0,7 – 2,0	0,36	0,004
Isoflurano	2,0 – 5,0	0,01	0,03
Sevoflurano	0,6 – 1,4	0	0,005

O Isoflurano é o agente que possui mais tempo de vida atmosférico e maior efeito de estufa. O Sevoflurano parece não constituir uma ameaça à camada de ozono, visto não possuir na sua composição, moléculas de cloro ou bromo (Byhahan et al, 2001).

3.5. Factores económicos

Hoje em dia existe uma crescente necessidade de controlo de custos a todos os níveis e a veterinária não é uma excepção. A contenção e consciencialização dos custos são necessidades indispensáveis. O veterinário deve ter em consideração a relação qualidade-preço na realização dos procedimentos clínicos, de forma a fornecer um serviço efectivo a baixo custo. Apesar de os anestésicos corresponderem a uma pequena percentagem dos custos cirúrgicos totais, os quais estão associados a cerca de 1% (Bach, Bohrer, Schmidt, Motsch &

Martin, 1997), deve-se ter em consideração o preço quando se escolhe o método anestésico a utilizar. Os custos dos anestésicos voláteis dependem de vários factores: a taxa de fluxo anestésico; a calibração da máquina anestésica e a duração da anestesia (Bach et al, 1997). Anestésias com baixo fluxo anestésico têm claras vantagens económicas, comparativamente, a anestésias realizadas com taxas elevadas de fluxo anestésico (Pedersen, Nielsen, Ibsen & Guldager, 1993). A captação anestésica influencia, igualmente, o consumo anestésico. O consumo acumulado de Isoflurano é de 4,5 e 7,3ml após 30 e 60min, respectivamente, de anestesia (Lockwood, Chakrabarti & Whitwham, 1993), por sua vez, o consumo acumulado de Sevoflurano é ligeiramente superior, 4,8 e 7,4ml após 30 e 60min, respectivamente, de anestesia (Vagts & Lockwood, 1998).

O custo de anestesia com Propofol (anestésico IV) é consideravelmente superior comparativamente ao uso de anestésicos voláteis (Boldt, Jaun, Kumle, Heck & Mund, 1998), o que, em parte, se deve aos desperdícios (Bach et al, 1997). Boldt et al (1998), num estudo realizado em humanos que sofreram tiroidectomias subtotais e cirurgias laparoscópicas, não considerou haver diferenças significativas de preço entre os vários anestésicos voláteis. Por sua vez, Lockwood e White (2001), num estudo computadorizado, demonstraram que o Sevoflurano apresenta o dobro dos custos do Isoflurano em sistemas anestésicos abertos, mas apenas 50% dos custos do Isoflurano em sistemas anestésicos fechados. Os estudos realizados em animais apresentam resultados concordantes com este último estudo (Breck & Gaynor, 2003; Hodgson, 2007).

As vantagens farmacocinéticas dos anestésicos, como por exemplo, os tempos de indução e recuperação, assim como os custos indirectos, devem ser considerados na escolha do agente anestésico. Bach et al (1997) considera que um período de recuperação longo e perturbado, pode trazer custos mais elevados (ex: internamento e medicação), pelo que a utilização de anestésicos mais caros, por vezes, compensa os restantes custos inerentes à anestesia.

Tabela 7 – Resumo dos efeitos dos anestésicos Isoflurano e Sevoflurano

Efeitos dos anestésicos		Isoflurano	Sevoflurano
Tempo de indução		Maior	Menor
Tempo de recuperação		Efeito semelhante	Efeito semelhante
Metabolismo hepático		Ácido trifluoroacético + fluoreto inorgânico	Hexafluoroisopropanol + fluoreto inorgânico
Degradação pela cal sodada		Monóxido de carbono	Composto A e B + monóxido de carbono
Toxicidade		Não documentada	Composto A é nefrotóxico em ratos
SNC	Vasodilatação cerebral	Aumenta a vasodilatação cerebral	Aumenta a vasodilatação cerebral com menor amplitude em ratos e igual amplitude em coelhos que o Isoflurano
	Convulsões	Menor	Maior
Sistema cardiovascular	Pressão arterial	Diminui a pressão arterial com menor magnitude que o Sevoflurano	Diminui a pressão arterial com maior magnitude que o Isoflurano
	Frequência cardíaca	Produz taquicardia	Não altera FC
	Débito cardíaco	Efeito semelhante	Efeito semelhante
Sistema Respiratório	Broncodilatação	Efeito semelhante	Efeito semelhante
	Resistência respiratória	Diminui a resistência respiratória	Diminui a resistência respiratória com maior magnitude que o Isoflurano
	Inibição da vasoconstrição à hipóxia	Efeito mais pronunciado que o Sevoflurano em animais mal perfundidos	Efeito semelhante ao Isoflurano em animais bem perfundidos
	Irritação das vias aéreas	Maior	Menor
Efeitos hemodinâmicos hepáticos	Circulação hepática	Efeito semelhante	Efeito semelhante
	Oxigenação hepática	Diminui a oxigenação hepática com maior magnitude que o Sevoflurano em cães com laqueação da artéria hepática	Diminui a oxigenação hepática com menor magnitude que o Isoflurano em cães com laqueação da artéria hepática
	<i>Hepatic ischemia-reperfusion</i>	Efeito semelhante	Efeito semelhante
Efeitos hemodinâmicos renais	Fluxo sanguíneo	Mantem o fluxo sanguíneo renal	Não documentado
	Taxa de filtração renal	Efeito semelhante	Efeito semelhante
	<i>Renal ischemia-reperfusion</i>	Efeito semelhante	Efeito semelhante
Exposição ocupacional		Não documentada	Não documentada
Contaminação ambiental		Maior	Menor
Factores económicos		Mais barato	Mais caro

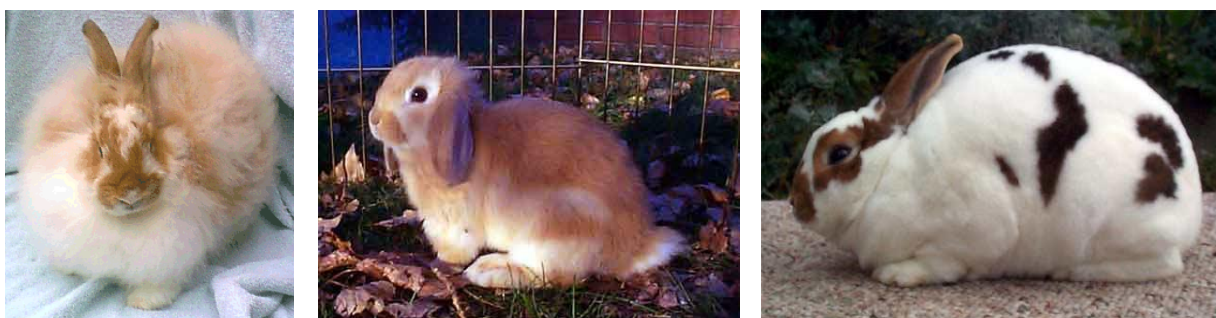
4. Anestesia em coelhos (*Oryctolagus cuniculi*)

4.1. Taxonomia

Os coelhos pertencem à Ordem Lagomorfa, que contem duas famílias: a *Ochotonidae* e a *Leporidae*, à qual pertencem os coelhos. A espécie designa-se por *Oryctolagus cuniculi*. Estes diferem dos roedores por possuírem duas linhas de incisivos e as arcadas maxilares serem mais afastadas que as arcadas mandibulares (O'Malley, 2005).

Existem várias raças domésticas, sendo as mais comuns a Angorá, Lop-eared e Rex. A raça Angorá é conhecida pelo seu característico pêlo denso que recobre todo o corpo, podendo atingir 15cm de comprimento. São originários da Turquia e pesam em média 3Kg, podendo o Angorá gigante chegar a pesar mais de 4Kg. A raça Lop-eared ou coelho anão orelhudo, é famoso pelo comprimento das suas orelhas, que descem pela cabeça, atrás dos olhos e podem chegar a tocar o chão. São originários dos Países Baixos e o seu corpo é curto e robusto e o seu pêlo é curto e macio. O coelho da raça Rex é um animal de estatura grande, corpo robusto, que pode pesar até 7Kg. É originário de França (Johnson-Delaney, 1996).

Figura 5 – Coelhos da raça Angorá, Lop-eared holandês e Rex, respectivamente (adaptado de www.jphpk.gov.my)



Estes animais atingem a maturidade sexual entre os 4-9 meses (fêmeas) e os 6-10 meses de idade (machos), e o seu período de gestação é de apenas 29 a 35 dias. Estas características associadas ao seu tamanho e facilidade de manipulação, tornam estes coelhos ideais para experimentação animal, sendo as raças mais utilizadas para este efeito: Dutch, New Zealand White e Lop Holandês.

4.2. Particularidades Anatômicas e Fisiológicas

4.2.1. Sistema Cardiovascular

Os valores normais de frequência cardíaca variam entre 130 e 320 batimentos por minuto, e em raças mais pequenas, esta pode atingir valores mais elevados (Harcourt-Brown, 2002). Ao

contrário do cão, o vaso responsável pelo retorno sanguíneo da cabeça é a veia jugular externa, pelo que danos neste vaso propiciam a proptose do olho (Johnson-Delaney, 1996). A presença de doenças cardíacas é rara mas incluem doenças congénitas, tais como defeito do septo ventricular e cardiomiopatias (Harcourt-Brown, 2002).

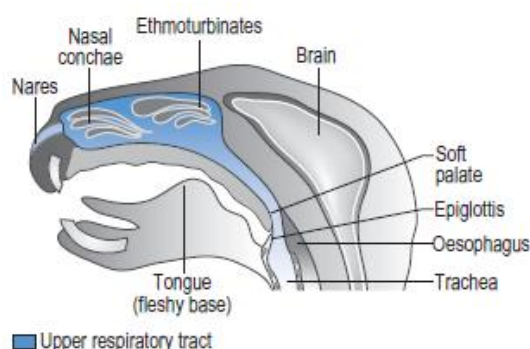
A circulação coronária do miocárdio dos coelhos é limitada, predispondo a isquémia em presença de vasoconstricção (Harcourt-Brown, 2002). Episódios repetidos de hipóxia podem levar à necrose das células do miocárdio (Marini, Li, Harpster & Dangler, 1999).

Animais obesos são pobres candidatos a cirurgia, apresentando, maioritariamente, hipertensão e hipertrofia cardíaca (Carroll et al,1996). Estes podem, também, estar predispostos a apresentar hiperinsulinémia, hiperglicémia e triglicéridos elevados, com possível lipidose hepática (Harcourt-Brown, 2002).

4.2.2. Sistema Respiratório

A anatomia do sistema respiratório do coelho torna difícil a visualização da laringe, e a sua intubação (Harcourt-Brown, 2002). A língua é muito comprida, possuindo na sua base uma proeminência, *lingual torus*, (Figura 6) (Longley, 2008). Esta é coberta, em toda a sua extensão, por papilas, que lhe dão uma aparência áspera (Johnson-Delaney, 1996). A intubação requer material específico, um laringoscópio ou um otoscópio, de forma a se conseguir visualizar a laringe (Flecknell, 2009). A glote é pequena e predisposta a laringoespasmos (Longley, 2008). Em posição fisiológica, a nasofaringe está intimamente relacionada com a laringe, o que obriga o animal a respirar pelo nariz (Longley, 2008).

Figura 6 – Esquema do tracto respiratório superior do coelho (Longley, 2008)



A frequência respiratória é 30-60 respirações por minuto e a capacidade dos pulmões é reduzida, 4-6 ml/Kg (Gillet, 1994), ocupando um volume diminuto em comparação com os órgãos abdominais (Harcourt-Brown, 2002). A pleura é fina e não possui septo, pelo que, ao

contrário das outras espécies animais, os pulmões não se encontram divididos em lobos (Johnson-Delaney, 1996). A cavidade torácica é de dimensão reduzida, comparativamente à cavidade abdominal, e o timo, que persiste no animal adulto, localiza-se ventralmente ao coração estendendo-se até à entrada da cavidade torácica (Johnson-Delaney, 1996).

Os movimentos respiratórios são primariamente devidos ao movimento do diafragma e não dos músculos intercostais (D'Angelo, Monaco, D'Angelo & Pecchiari, 2010).

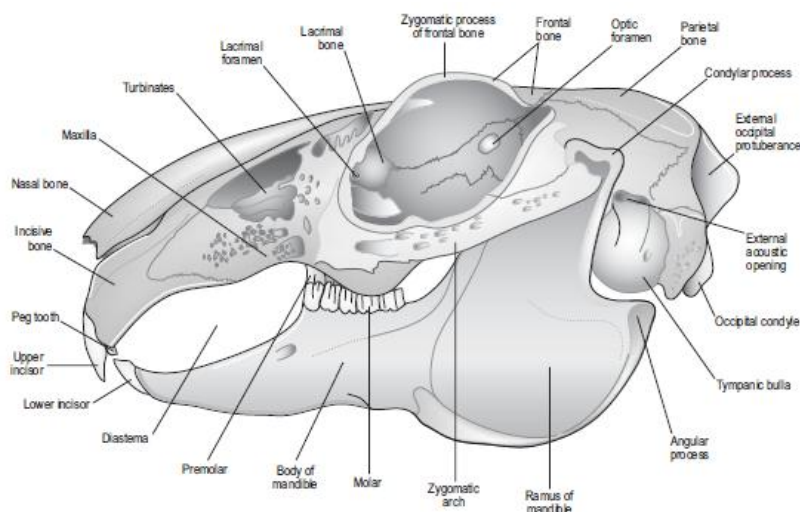
Devido à anatomia do sistema respiratório, estes animais apresentam, por vezes, *Pasteurella multocida* com conseqüente doença respiratória subclínica (Flecknell, 2009), o que pode resultar no comprometimento da função respiratória durante a anestesia (Longley, 2008).

Os coelhos têm a capacidade de sustentar a respiração quando sujeitos a odores pungentes, o que está associada a bradicárdia e hipercápnia (Harcourt-Brown, 2002). Estes animais, durante a indução, sustentam a respiração, em média, durante 2 minutos (Flecknell, 1996), o que pode dificultar a indução anestésica.

4.2.3. Sistema Digestivo

O funcionamento do sistema digestivo dos coelhos está dependente da contínua ingestão de comida (Flecknell, 2009). A falta de ingesta leva a hipomotilidade intestinal, que resulta na diminuição de absorção de alimentos e água, levando a desidratação e ileus paralítico, com conseqüente desenvolvimento de enterotoxemia (Longley, 2008). A abertura da boca é reduzida e os seus dentes possuem crescimento contínuo, estando adaptados a uma dieta altamente rica em fibra. A sua fórmula dentária é $2/1, 0/0, 3/2, 3/3 = 28$, e tal como todos os lagomorfos, estes possuem três pares de incisivos; dois superiores (sendo o segundo par rudimentar) e um inferior. Não possuem dentes caninos, e o espaço entre os dentes incisivos e os pré-molares designa-se por diastema (Figura 7) (Johnson-Delaney, 1996).

Figura 7 – Vista lateral do crânio e mandíbula de coelho (Johnson-Delaney, 1996)



Estes animais são particularmente sensíveis ao desenvolvimento de problemas intestinais pós-cirúrgicos (Flecknell, Richardson & Popovic, 2007). O jejum pré-cirúrgico não é necessário, pois o cárdia destes animais é muito desenvolvido, não permitindo que estes vomitem (Johnson-Delaney, 1996), e visto a mobilidade intestinal depender da ingesta, o jejum poderia agravar a hipomotilidade intestinal pós-cirúrgica (Flecknell, 2009). A ocorrência de cecotrofia torna, igualmente, o jejum pré-cirúrgico ineficaz em reduzir o volume de massa abdominal (Harcourt-Brown, 2002). A dor e o stress pós-cirúrgico diminuem o apetite, pelo que se deve recorrer a uma boa analgesia, de forma a evitar problemas intestinais (Flecknell, 2009). Uma longa recuperação anestésica pode, igualmente, resultar em disfunção intestinal pós-cirúrgica (Harcourt-Brown, 2002).

4.2.4. Stress

Os coelhos são presas animais, sendo assim, muito sensíveis ao stress, o que dificulta a indução anestésica (Cantwell, 2001). Os factores que contribuem para este facto são vários, e estão, em muitos casos, associados a doenças pré-existentes (Longley, 2008). O stress induz a libertação de catecolaminas e corticosteróides, o que leva ao aumento da temperatura corporal, frequência cardíaca e respiratória (Donnelly, 2004). Os corticosteróides vão suprimir o sistema imunitário, predispondo o animal a processos infecciosos secundários (Harcourt-Brown, 2002). A estimulação do sistema nervoso simpático inibe a actividade gastrointestinal, reduzindo a mobilidade intestinal e a digestão, podendo levar à alteração do metabolismo dos carbo-hidratos e consequente doença hepática (Longley, 2008). Assim, deve-se evitar o stress pré e pós-cirúrgico, de forma a reduzir complicações anestésicas e cirúrgicas, que podem ser fatais (Cantwell, 2001).

4.2.5. Temperatura

Os coelhos são muito sensíveis ao calor (Longley, 2008). A sua temperatura corporal normal situa-se entre os 38,5-39,5°C (Harcourt-Brown, 2002). A transpiração não é efectiva na perda de calor, pois as glândulas sudoríferas apenas estão presentes nos lábios, e esta não ocorre em animais desidratados (Donnelly, 2004). As orelhas representam 12% da superfície corporal e possuem um mecanismo de contra-corrente arterio-venoso, o que as torna essenciais à dispersão do calor. Ao contrário de roedores, os coelhos adultos não possuem gordura castanha, estes retêm o calor do corpo por desvio do sangue quente para as orelhas (Johnson-Delaney, 1996).

Durante a anestesia, os mecanismos homeostáticos que controlam a temperatura corporal estão deprimidos, e os pequenos mamíferos, tal como as aves, perdem calor muito facilmente,

devido ao elevado rácio entre a superfície e o peso corporal destes animais (Flecknell, 2009), podendo resultar em grave hipotermia (Longley, 2008). A descida da temperatura corporal pode ser exacerbada pela administração de elevados fluxos de anestésico frio, depilação da área cirúrgica, produtos utilizados para a desinfeção da área cirúrgica e pela exposição das vísceras durante a cirurgia (Flecknell, 2009). Assim, deve-se fornecer uma fonte de calor durante e após a cirurgia, de forma a manter a temperatura corporal, prevenindo casos de hipotermia (Longley, 2008). A hipotermia também está associada ao aumento do tempo de recuperação anestésica (Pottie, Dart, Perkins & Hodgson, 2007).

4.3. Problemas associados a anestesia de coelhos

A anestesia é um estado não natural do organismo, e esta acarreta sempre riscos. O grau de risco depende de vários factores: idade do paciente; presença de doença concomitante; e competência do anestesista (Jones, 1999). A mortalidade associada à anestesia é, apesar de tudo, rara. Estudos recentes demonstram que, nesta espécie animal, os valores de mortalidade rondam entre os 0,75% em animais saudáveis e 7,37% em animais previamente doentes (Brodbelt, 2009).

Os três principais problemas associados a anestesia em coelhos são: stress; hipóxia e presença de doenças concomitantes (Harcourt-Brown, 2002). Como referido anteriormente, os coelhos são animais muito sensíveis ao stress, a manipulação pré-cirúrgica e a indução com anestésicos voláteis pode induzir a stress, que combinado com os efeitos dos anestésicos pode levar a paragem cardíaca e respiratória (Flecknell, 2009). O stress induzido pela imobilização aumenta, igualmente, a pressão intra-ocular nesta espécie animal (Miyasaki, Matsuo & Kurabayashi, 2000). Os ruídos ambientais e o cheiro de predadores, por vezes, presentes enquanto o animal espera pela cirurgia podem agravar o nível de stress e agravar os problemas associados à anestesia (Harcourt-Brown, 2002).

A hipóxia, nesta espécie, desenvolve-se com facilidade devido às suas características anatómicas (Flecknell, 1996). A depressão respiratória causada pelos anestésicos, assim como, a capacidade destes animais para sustentar a respiração, podem conduzir a graus severos de hipóxia (Harcourt-Brown, 2002). Alguns agentes sedativos (ex: acepromazina) induzem hipotensão, aumentando assim o risco de ocorrência de hipóxia. A administração de oxigénio a 100% pré-cirúrgico reduz este risco (Cantwell, 2001). Um bom posicionamento do animal, de forma a evitar a compressão da cavidade torácica pelos órgãos abdominais, pode igualmente reduzir o risco de hipóxia (Harcourt-Brown, 2002).

Muitos dos animais que são anestesiados para cirurgia não se encontram em estado hígido. Estes animais, muitas vezes, apresentam-se desnutridos e desidratados, com doenças

intestinais subsequentes ao seu estado (Harcourt-Brown, 2002). Os animais que são sujeitos a cirurgia dentária, geralmente, encontram-se magros, com má condição corporal (Harcourt-Brown, 2002). Devido à anatomia do sistema respiratório estes, por vezes, apresentam doenças respiratórias concomitantes, aumentando assim o risco anestésico (Flecknell, 2009).

4.4. Equipamento Anestésico

A anestesia de coelhos requer equipamento anestésico especializado mas simples (Harcourt-Brown, 2002). Para animais com peso inferior a 10Kg deve-se utilizar um circuito anestésico Ayre's T-piece (Figura 8) ou um circuito Bain modificado (Figura 9) (Longley, 2008). Estes sistemas são semi-fechados, não possuem cal sodada e têm a vantagem de diminuir a resistência à respiração e o espaço morto (Hartsfield, 2007), estando assim o seu uso indicado para estes animais (Longley, 2008). Estes sistemas não permitem a re-inalação dos gases expirados, que são lançados para o ambiente (Clutton, 1999). A presença de um balão respiratório com abertura na extremidade do tubo-reservatório evita lesões pulmonares por pressão excessiva e torna-se útil quando é necessário proceder a ventilação assistida por pressão positiva (Flecknell, 2006). Este sistema permite, ainda, que as taxas de fluxo de gás sejam reduzidas para metade do volume por minuto (Longley, 2008).

O circuito anestésico Bain é uma versão coaxial do circuito Ayre's T-piece, cuja parte inspiratória encontra-se no interior do tubo-reservatório, o que diminui o espaço morto, e atenua o risco de hipotermia, pois os gases inspirados são aquecidos pelos gases expirados (Clutton, 1999).

Figura 8 – Sistema Ayre's T-piece (Longley, 2008)

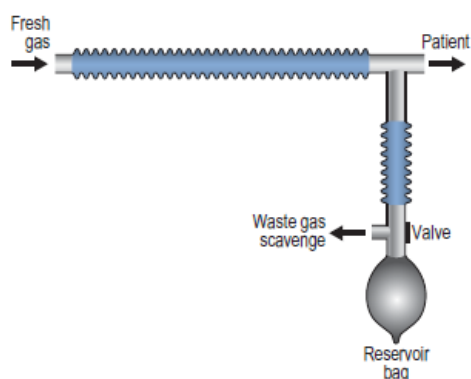
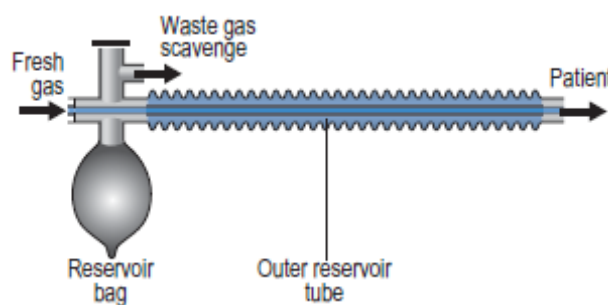


Figura 9 – Sistema Bain modificado (Longley, 2008)



A mistura dos anestésicos voláteis com o oxigénio é transportada da máquina anestésica para o animal através de um circuito anestésico, que é conectado ao animal através de uma máscara anestésica, tubo endotraqueal ou sonda nasal (Flecknell, 2006). Alternativamente,

pode-se utilizar uma câmara de indução anestésica, o que não está aconselhado nesta espécie animal (Flecknell, 2009). Estes animais devem estar contidos durante a indução, pois apresentam reacções agressivas ao odor aversivo dos anestésicos, que se demonstram por movimentos bruscos dos membros posteriores, podendo estes fracturar a sua coluna vertebral (Cantwell, 2001).

As máscaras faciais, utilizadas em veterinária, possuem uma forma cónica de maneira a acomodar a maxila dos carnívoros (Longley, 2008). Estas devem caber, confortavelmente, em torno do focinho, e não devem obstruir a boca ou o nariz (Flecknell, 2009). Quando se trabalha com animais pequenos e, especialmente com coelhos, cuja capacidade pulmonar é reduzida (Harcourt-Brown, 2002), devem-se utilizar máscaras faciais de pequeno volume, de forma a reduzir o espaço morto (Figura 10) (Longley, 2008). Estão disponíveis, no mercado, vários tamanhos, que devem ser adaptados ao animal em causa. Estas devem estar adaptadas ao focinho do animal de forma a evitar a fuga do anestésico, e assim, a contaminação da equipa cirúrgica, para tal, pode-se recorrer a vários materiais de forma a diminuir a abertura da máscara anestésica (Figura 11) (Longley, 2008).

Figura 10 – Máscaras faciais de vários tamanhos (Longley, 2008)



Figura 11 – Forma de adaptar uma máscara facial ao formato da cabeça do animal (Longley, 2008)



Estas máscaras faciais devem, ainda, ser de material transparente, pois permitem a monitorização da coloração das mucosas e da respiração do animal anestesiado (Harcourt-Brown, 2002).

A entubação endotraqueal de um animal anestesiado permite a manutenção de uma via aérea de forma a proceder a respiração assistida, caso seja necessária. A sonda endotraqueal evita, ainda, a entrada na traqueia e pulmões de saliva ou vómito (Flecknell, 2009).

Os coelhos possuem uma abertura estreita da laringe (Longley, 2008), pelo que os tubos endotraqueais devem ser de tamanho reduzido (Harcourt-Brown, 2002). Para um animal até

3Kg o tubo deve possuir um diâmetro entre 2 a 3mm, enquanto para um animal de maior dimensão, entre 3 e 7kg, a sonda endotraqueal deve possuir um diâmetro entre 3 e 6mm (Flecknell, 2009). O tubo endotraqueal não deve possuir *cuff* (Figura 12) (Longley, 2008).

Figura 12 – Vários tamanhos de tubos endotraqueais disponíveis para animais exóticos (Longley, 2008)



Uma alternativa à intubação endotraqueal é a intubação nasal. Pode-se utilizar um tubo nasogástrico de pequenas dimensões, que se coloca na cavidade nasal, o qual é conectado ao circuito anestésico. Esta técnica requer fluxos elevados de anestésico de forma a criar uma pressão positiva, forçando assim o anestésico a entrar na nasofaringe (Harcourt-Brown, 2002).

4.5. Intubação endotraqueal

A intubação endotraqueal é difícil nesta espécie animal, devido às suas características anatómicas, já referidas. Assim, existem duas técnicas: intubação com visualização da laringe e intubação à cega (*blind intubation*) (Harcourt-Brown, 2002).

Para proceder à primeira técnica, o animal é colocado em decúbito dorsal (Figura 13) (Flecknell, 2009) ou ventral (Figura 14), com o pescoço em hiperextensão (Harcourt-Brown, 2002). De forma a visualizar a laringe, deve-se estender a língua para um dos lados da boca, tendo o cuidado de evitar danificá-la com os dentes incisivos (Flecknell, 2009). De seguida, com o auxílio de um laringoscópio ou de um otoscópio, empurra-se o palato mole de forma a visualizar a característica entrada triangular da laringe (Harcourt-Brown, 2002). O tubo endotraqueal pode, assim, passar através do otoscópio pela laringe até chegar à traqueia (Flecknell, 2009). O uso de um cateter urinário de gato pode ser utilizado para guiar o tubo endotraqueal, de forma a facilitar a intubação (Harcourt-Brown, 2002).

A laringe destes animais tem tendência a sofrer espasmos, pelo que se deve aplicar um anestésico local (ex: lidocaína), 1 a 2 minutos antes de se proceder à intubação (Longley, 2008).

Figura 13 – Intubação endotraqueal de um coelho, em decúbito dorsal, utilizando um laringoscópio (Flecknell, 2009)



Figura 14 – Intubação endotraqueal de um coelho, em decúbito ventral, utilizando um laringoscópio (Longley, 2008)



É possível a intubação de coelhos sem a visualização da laringe. Após a indução anestésica, o animal é colocado em decúbito esternal, com o pescoço em hiperextensão de maneira a que a boca esteja em linha recta com a laringe (Harcourt-Brown, 2002). De seguida, o anestésico local é colocado dentro da boca, o mais profundo possível, mantendo o pescoço estendido, para que o anestésico chegue à laringe. O tubo endotraqueal é introduzido na boca, por cima da língua e impulsionado até à abertura laringe (Flecknell, 2009). Para ter uma ideia exacta do posicionamento do tubo, deve-se ouvir os sons respiratórios, colocando o ouvido junto ao tubo endotraqueal (Figura 15).

Figura 15 – Posição do veterinário para a audição dos sons respiratórios na intubação à cega (Harcourt-Brown, 2002)



Antes de se proceder à passagem do tubo pela laringe, os sons respiratórios devem ser audíveis. O tubo deve ser impelido lentamente através da laringe, durante cada inspiração, tornando os sons cada vez mais audíveis (Harcourt-Brown, 2002).

Existem várias maneiras de verificar se o tubo está bem posicionado. Se for utilizado um tubo de polietileno transparente, pode-se visualizar a condensação formada no mesmo (Flecknell, 2009). A passagem de ar pelo tubo pode ser verificada colocando uma amostra de pêlos à frente do tubo endotraqueal e observando se estes se movem com as respirações do animal (Longley, 2008). Quando o tubo é colocado no esófago, normalmente existe resistência à sua passagem, enquanto a passagem do tubo pela laringe induz tosse (Harcourt-Brown, 2002), embora, por vezes este reflexo não ocorra (Longley, 2008).

Apesar desta técnica parecer um desafio, é possível efectuá-la, e tem a vantagem de não ser necessário a utilização de material adicional (Flecknell, 2009). Em animais de pequenas dimensões (<1Kg), esta técnica nem sempre é aplicável, pois os sons respiratórios são, muitas vezes, inaudíveis e não há formação de condensação no topo do tubo (Flecknell, 2009), sendo, neste caso, preferível o recurso à técnica de intubação endotraqueal com visualização da laringe.

4.6. Cuidados pré-cirúrgicos

A maioria dos animais que se apresentam para cirurgia manifestam má condição corporal, encontram-se desidratados e com subsequente doença respiratória subclínica. Estes factores associados à susceptibilidade destes animais à hipotermia podem contribuir para a morbidade e mortalidade associada à anestesia e cirurgia (Flecknell, 1991). Assim, deve-se proceder a uma rigorosa anamnese e exame clínico, com subseqüentes análises clínicas, assim como, à estabilização dos pacientes antes das cirurgias.

Como mencionado anteriormente, os coelhos são animais muito sensíveis ao stress, pelo que é importante o uso de tranquilizantes ou sedativos pré-cirúrgicos (Flecknell, 2009). Muitos animais possuem uma elevada taxa sérica de atropinase (Meredith, 2009), assim a administração de tranquilizantes diminui o stress causado pela manipulação pré-cirúrgica e a indução anestésica (Longley, 2008), diminuindo o risco anestésico. O stress liberta catecolaminas, o que conjugado com o Halotano, que sensibiliza o miocárdio para as mesmas, pode-se tornar numa conjugação letal (Meredith, 2009).

A utilização de sedativos diminui, igualmente, o stress gerado durante a pré-oxigenação, que seria difícil de executar com o animal totalmente consciente (Longley, 2008). Alguns fármacos aumentam ainda a potência de alguns anestésicos, diminuindo assim a concentração alveolar mínima (Flecknell et al, 2007). O uso de medicação pré-cirúrgica com analgésicos é aconselhado em cirurgias muito dolorosas (Longley, 2008). Os animais retornam mais rapidamente à sua actividade normal, começando a alimentar-se mais rapidamente, reduzindo

assim o risco de hipotermia e problemas intestinais, no período pós-cirúrgico (Flecknell, 1998).

Os fármacos mais utilizados como pré-medicação nesta espécie são os derivados fenotiazínicos, os anticolinérgicos e os opiáceos (Tabela 8).

Tabela 8 – Principais sedativos, tranquilizantes e outros fármacos utilizados como medicação pré-cirúrgica em coelhos (adaptado de Flecknell, 2009 e Harcourt-Brown, 2002)

	Dose	Indicação	Comentários
Acepromazina	1mg/Kg IM	Pré-medicação	Sedação moderada
Acepromazina + Butorfanol	1mg/Kg + 1mg/Kg IM	Sedação	Sedação moderada a elevada, analgesia moderada
Atropina	0,05mg/Kg IM	Pré-medicação	40% dos coelhos produzem atropinesterase, curta acção
Glicopirulato	0,1mg/kg SC, IM	Pré-medicação	Não atravessa a barreira hematoencefálica e causa midríase
Buprenorfina	0,01 – 0,05mg/Kg IV, SC	Analgesia	Reverte os efeitos do fentanil/fluanisona

Devido ao elevado número de analgésicos e sedativos, apenas se descrevem aqueles que foram utilizados na pré-medicação dos animais englobados nesta dissertação, nomeadamente a acepromazina e a buprenorfina.

A acepromazina é um derivado fenotiazínico, que possui acção sedativa, anti-espasmódica e anti-emética ligeira (Plumb, 2005). Os derivados fenotiazínicos são tranquilizantes, e actuam selectivamente em algumas regiões do sistema nervoso central, induzindo alterações no funcionamento da neurotransmissão dopaminérgica. O bloqueio dos receptores dopaminérgicos, pré e pos-sinápticos, é responsável pela catalepsia, típica destes agentes (Spinosa & Górnaiak, 2006).

Tal como todos os derivados fenotiazínicos, a acepromazina diminui a actividade motora espontânea dos animais, à medida que a dose aumenta produz sedação, contudo, a curva dose-resposta rapidamente atinge um *plateau*, a partir do qual o aumento da dose vai originar sintomas extrapiramidais que se demonstram com excitabilidade e tremores não desejados (Gross, 2001). Estes fármacos actuam, aparentemente, por depressão do sistema reticular subcortical, responsável pela preparação do córtex para a percepção dos estímulos que recebe

directamente pelas vias sensoriais. Os animais apresentam-se menos agressivos e mais tranquilos em ambiente desconhecido (Spinosa & Górnaiak, 2006). Os seus efeitos sedativos são devidos ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos centrais (Brock, 1994).

Em coelhos, a acepromazina pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outros fármacos (Cantwell, 2001). É um sedativo, com acção depressora do sistema nervoso central, e potencia os efeitos de outros agentes anestésicos, predispondo a uma recuperação mais suave (Harcourt-Brown, 2002). Em coelhos, este agente pode ser combinado com butorfanol, antes da indução anestésica com agentes voláteis, pois produz uma boa sedação e uma moderada analgesia (Flecknell, 2009). Os seus efeitos adversos incluem vasodilatação periférica, com conseqüente hipotensão, e hipotermia, não devendo ser administrada a animais hipovolémicos ou extremamente debilitados (Cantwell, 2001). A hipotermia parece ser devida, à depleção de catecolaminas no hipotálamo, induzida pelos agentes fenotiazínicos (Gross, 2001). Os derivados fenotiazínicos, para além de actuarem em receptores dopaminérgicos no SNC, também bloqueiam os receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos centrais, apresentando assim, acção anti-histamínica (Spinosa & Górnaiak, 2006). O efeito desejado é atingido apenas 30 minutos após a sua administração (Dzikiti, Stegmann, Hellebrekers, Auer & Dzikiti, 2009).

A buprenorfina é um agonista opiáceo com uma elevada afinidade para os receptores opióides μ , mas a sua actividade é apenas parcial (Branson & Gross, 2001). Tal como os agentes opiáceos, este reduz a percepção da dor através da interacção com receptores específicos do cérebro e da medula, que são também os receptores das endorfinas e polipéptidos endógenos (Górnaiak, 2006). As suas acções incluem analgesia, sedação, e quando administradas doses elevadas produzem euforia (Muir et al, 2007).

A sua acção de longa duração é devida à sua lenta dissociação dos receptores, o que torna difícil a reversão dos seus efeitos, mesmo com naloxona (antagonista dos agentes opiáceos) (Longley, 2008). Este fármaco produz analgesia dependente da dose e a sua acção é trinta vezes mais potente que a da morfina (Plumb, 2005). É frequentemente utilizado em analgesia de animais de laboratório devido à sua acção de longa duração e mínimos efeitos adversos (Branson & Gross, 2001). Em coelhos, o seu efeito sedativo persiste durante 7 horas após a sua administração (Harcourt-Brown, 2002).

À semelhança de outros agentes narcóticos, a buprenorfina tem efeito hipotensor e depressor cardio-respiratório dependente da dose (Longley, 2008).

4.7. Cuidados intra-operatórios

A maioria dos animais que se apresentam para cirurgia manifestam má condição corporal, encontram-se desidratados e com doença respiratória subclínica. Estes factores associados à susceptibilidade destes animais à hipotermia podem provocar um aumento da incidência de morbidade e mortalidade cirúrgica (Flecknell, 1991). É, assim, necessária uma rigorosa monitorização anestésica, para evitar estas complicações.

4.7.1. Sistema cardiovascular

A frequência cardíaca pode ser avaliada directamente por auscultação torácica, ou simplesmente, colocando um dedo em cada lado da cavidade torácica, ao nível da escápula, entre o terceiro e o sexto espaço intercostal (Reusch, 2005). A artéria auricular central é facilmente palpável nesta espécie, o que a torna útil para a monitorização do pulso e da sua qualidade (Flecknell, 2009). Alternativamente, a frequência cardíaca e o pulso podem ser monitorizados através de um pulsoxímetro (Longley, 2008). O pulsoxímetro dá-nos três principais informações: o grau de saturação da hemoglobina, que permite a detecção de hipóxia; a frequência cardíaca, e as suas alterações durante os procedimentos cirúrgicos; e a intensidade do pulso, que pode ter a apresentação de uma barra ou de uma curva (Flecknell, 2009).

A visualização da cor das membranas é um bom indicativo da circulação periférica. Qualquer alteração da coloração das mucosas deve alertar o veterinário para potenciais problemas, como hipóxia, obstrução das vias aéreas ou apnea (Longley, 2008). Alguns agonistas dos receptores alfa 2 alteram a cor normal das membranas mucosas, como é o caso da medetomidina, em que as mucosas, nesta espécie animal, apresentam coloração azul ou roxa (Flecknell, 2009). Uma redução da FC está associada a uma diminuição do débito cardíaco, hipotensão e má perfusão sanguínea periférica (Haskins, 2007).

A medição da pressão sanguínea pode ser obtida através de dois métodos: directo (invasivo) e indirecto (não invasivo). O método invasivo mais frequentemente utilizado, nestes animais, é a colocação de um cateter intra-arterial conectado a um manómetro apropriado, na artéria auricular central (Ypsilantis et al, 2005). O método indirecto consiste em colocar um *cuff* ao redor do membro, dorso-medialmente à artéria braquial, ou femoral, e medir a pressão sanguínea com a ajuda de um sistema *doppler* colocado por debaixo do *cuff* (Figura 16) (Longley, 2008). O primeiro método é o mais exacto para a medição de valores de pressão arterial, contudo o método indirecto é o mais simples e é, habitualmente, suficiente para a monitorização regular de animais anestesiados (Ypsilantis et al, 2005).

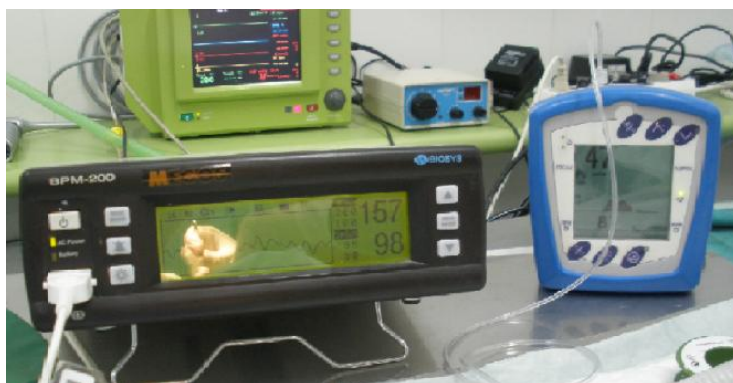
Figura 16 – Monitorização da pressão sanguínea da veia femoral de um coelho, utilizando o método indirecto (original da autora)



4.7.2. Sistema respiratório

A frequência respiratória pode ser monitorizada com recurso a monitores electrónicos ou por observação dos movimentos respiratórios. Uma redução de 40% da frequência respiratória pré-anestésica, durante a manutenção anestésica, indica insuficiência respiratória (Flecknell, 1991). Por outro lado uma elevação da FR durante a anestesia indica superficialização do plano anestésico (Harcourt-Brown, 2002). Quando existe um aumento da FR como resposta a um estímulo cirúrgico, o plano anestésico é inadequado (Flecknell, 1991). A FR e o volume tidal de dióxido de carbono (ETCO₂) podem ser monitorizados através do uso de um capnógrafo (Figura 17). O ETCO₂ corresponde à concentração de dióxido de carbono no final da expiração e é uma medida do estado de ventilação do paciente. Este parâmetro varia, geralmente, entre 35 e 45mmHg (Haskins, 2007). Estes valores podem ser ligeiramente superiores em animais de pequenas dimensões (Flecknell, 2009). Um valor de ETCO₂ de 60mmHg está associado a acidose respiratória, o que geralmente, indica hipoventilação, enquanto valores inferiores a 20mmHg, estão associados a alcalose respiratória e à diminuição da circulação sanguínea cerebral (Haskins, 2007).

Figura 17 – Pulsoxímetro e capnógrafo utilizados na monitorização anestésica (original da autora)



4.7.3. Sistema nervoso central

A avaliação do plano anestésico é fundamental durante anestesia, o qual pode ser monitorizado através de vários reflexos. O melhor reflexo para ser avaliado, nesta espécie, é o podal (Longley, 2008). O veterinário deve estender o membro e colocar os seus dedos na prega de pele entre os dígitos e apertar, se o membro flectir ou o animal vocalizar, significa que o plano anestésico não é o adequado para iniciar a cirurgia (Flecknell, 2009). Este reflexo é mais exacto quando realizado no membro anterior (Harcout-Brown, 2002). A presença de reflexo auricular e tensão da mandíbula são, igualmente, indicadores de um insuficiente plano anestésico (Longley, 2008). O reflexo palpebral é difícil de avaliar, e em coelhos, muitas vezes, só se perde quando este atinge planos anestésicos profundos. O mesmo acontece com o reflexo corneal, em que a sua ausência denota um plano anestésico perigoso (Flecknell, 2009). Em coelhos não pré-medicados e induzidos com Halotano e Isoflurano, verificou-se que a 0,8 e 1,0 CAM estes apresentavam reflexo corneal, contudo com o aumento da CAM este reflexo foi desaparecendo, estando ausente em todos os animais a 2 CAM (Imai, Steffey, Ilkiw & Farver, 1999).

A monitorização da frequência cardíaca e respiratória é, talvez, o método mais fiável de avaliar a profundidade do plano anestésico. Valores de FR inferiores a 4 respirações por minuto indicam profundidade anestésica marcada (Flecknell, 1991).

Durante a anestesia, os reflexos protectores dos olhos estão, normalmente, ausentes, o que torna a córnea susceptível à dessecação (Figura 18). Deve-se, assim, aplicar gotas de soro fisiológico nos olhos, de forma a evitar danos na córnea (Flecknell, 2009).

Figura 18 – Dessecação da córnea de um coelho após cirurgia (original da autora)



4.7.4. Temperatura

A temperatura corporal é o parâmetro mais fácil e acessível de monitorizar durante a cirurgia. Podem utilizar-se termómetros de vidro ou digitais. O termómetro de vidro requer repetidos ajustamentos e recolocação, e ambos os termómetros utilizados em clínica, registam apenas

temperaturas acima de 35°C. O seu uso em animais pequenos apresenta uma grande desvantagem, visto estes, quando anestesiados, poderem apresentar temperaturas inferiores a 35°C, o que dificulta a apreciação do estado de hipotermia (Flecknell, 2009). O recto é o local mais frequentemente utilizado para medir a temperatura, contudo não é o mais indicado, este está posicionado entre as fezes, respondendo assim, o termómetro, mais lentamente às mudanças de temperatura (Haskins, 2005). Assim, o termómetro deve ser colocado, preferencialmente, no esófago (Flecknell, 2009).

A hipotermia é uma causa de morte frequente em pequenos mamíferos, especialmente em anestésias prolongadas (Flecknell, 1991), e está associada à depressão da actividade muscular, metabolismo e dos mecanismos homeostáticos hipotalâmicos, produzida pelos agentes anestésicos (Haskins, 2005). A maioria destes animais requer uma fonte de calor durante e após a cirurgia, de forma a minimizar a ocorrência de hipotermia (Flecknell, 1991).

A hipotermia tem sido associada a várias alterações anestésicas. Esta parece alterar a circulação cerebral em gatos (Inoue et al, 2007) e o Sevoflurano, na presença de hipotermia parece ter acção anti-inflamatória em ratos com endotoxémia (Hofstetter et al, 2007).

A ocorrência de hipertermia nos coelhos é rara (Flecknell, 1991), contudo, esta pode ocorrer quando fornecida uma fonte de calor inadequada durante e após a anestesia (Inglis & Strunk, 2009).

4.8. Cuidados pós-cirúrgicos

Estes animais, à semelhança das outras espécies, devem ser mantidos num ambiente quente e calmo, e devem ser monitorizados continuamente (Meredith, 2009). Deve-se fornecer uma fonte de calor, de forma a evitar a ocorrência de hipotermia, contudo, esta deve ser retirada após o animal se encontrar normotérmico, pois o aquecimento exagerado leva, facilmente a episódios de hipertermia (Longley, 2008). Os sinais de hipertermia são arquejo (caso o animal esteja suficientemente consciente), convulsões e morte (Harcourt-Brown, 2002).

O animal deve ser igualmente monitorizado até que volte a alimentar-se sozinho, caso isto não aconteça, deve-se forçar a alimentação, de forma a evitar problemas intestinais, principalmente após cirurgia abdominal (Flecknell, 2009). Os coelhos têm tendência a desenvolver ileus paralítico pós-cirúrgico, pelo que se devem administrar fármacos promotores da motilidade (ex: metoclopramida), caso esse problema esteja presente (Harcourt-Brown, 2002).

A administração pós-cirúrgica de fluidos favorece a recuperação, pois hidrata o animal, acelera o metabolismo dos agentes anestésicos injectáveis e, se estiver ligeiramente quente, favorece o aquecimento do animal, evitando a hipotermia (Longley, 2008). Se o animal

estiver consciente, os fluidos podem ser administrados por via oral, caso esteja demasiado desidratado e debilitado, pode-se administrar dextrose a 4% via subcutânea ou intraperitoneal (Flecknell, 2009).

O controlo da dor é muito importante nestes animais, contudo a sua avaliação é extremamente difícil, principalmente estando o animal num ambiente desconhecido (Harcourt-Brown, 2002). No entanto, em presença de dor, os animais comportam-se de maneira distinta, normalmente apresentam-se apáticos, localizam-se no fundo da jaula, escondidos atrás de objectos, apresentam a musculatura tensa quando manipulados, e podem ainda ranger os dentes, ou mesmo vocalizar (Flecknell, 1998). O veterinário deve saber reconhecer e avaliar objectivamente o grau de dor, e assim providenciar a analgesia necessária (Mayer, 2006).

Visto a dor afectar o consumo de alimentos e água, o que leva à perda de peso e, conseqüente prolongamento da recuperação anestésica (Longley, 2008), esta deve ser devidamente controlada. A duração da acção dos fármacos é, geralmente, o factor de escolha da analgesia pós-cirúrgica (Harcourt-Brown, 2002), e normalmente os anti-inflamatórios não esteróides são o fármaco de eleição (Flecknell, 1998). A administração de analgésicos deve ser realizada antes de o animal estar totalmente recuperado da anestesia, e deve ser continuada, no mínimo, durante as 24 horas seguintes à cirurgia (Mayer, 2006).

Apesar de não se saber a duração exacta da acção dos AINES em coelhos, estima-se que a maioria das preparações injectáveis tenha duração entre 12 a 24 horas (Flecknell et al, 2007), ao contrário dos agentes opiáceos, cuja duração é de apenas algumas horas (Flecknell, 1998). Flecknell (1998) recomenda, em cirurgias invasivas e em traumas severos, a administração de agentes opiáceos durante 8 a 12 horas, preferencialmente em combinação com agentes anti-inflamatórios não esteróides administrados durante a cirurgia e continuamente 24 a 48 horas após cirurgia. Em procedimentos cirúrgicos menos invasivos, o mesmo autor, recomenda a administração de AINES (ex: carprofeno) durante 24 horas. A administração de analgésicos deve ser ajustada ao grau de dor apresentado pelo animal (Cantwell, 2001).

Deve-se, igualmente, fornecer uma cobertura antibiótica adequada à cirurgia, assim como às eventuais complicações pós-cirúrgicas (Harcourt-Brown, 2002).

5. Estudo comparativo entre o Sevoflurano e o Isoflurano em coelhos (*Oryctolagus cuniculi*)

5.1. Objectivos

O objectivo geral da realização deste estudo clínico foi comparar os efeitos dos anestésicos Sevoflurano e Isoflurano em cirurgias de coelhos.

Os objectivos específicos foram:

- Comparar os tempos médios de indução e recuperação anestésica;
- Comparar a qualidade da indução anestésica;
- Comparar os dois anestésicos a nível de alguns parâmetros cardio-respiratórios;
- Comparar os dois anestésicos a nível da temperatura corporal.

5.2. Materiais e Métodos

5.2.1. Amostra – a amostra deste estudo diz respeito a 42 coelhos, de raças e idades diferentes, que foram sujeitos a intervenções cirúrgicas no Hospital Zoològic Badalona entre Novembro de 2009 a Março de 2010. Esta amostra foi aleatoriamente dividida em dois grupos iguais: o Grupo Sevo, constituído por 21 animais anestesiados com Sevoflurano; e o Grupo Iso, constituído, igualmente, por 21 animais anestesiados com Isoflurano.

5.2.2. Fármacos – na pré-medicação foram utilizados o Maleato de Acepromazina (Calmo Neosan[®]), formulação injectável, com a concentração 2mg/ml e Buprenorfina (Buprex[®]), formulação injectável, com a concentração 0,3mg/ml. Na indução e manutenção anestésica foram utilizados os anestésicos Sevoflurano (Sevoflo[®]), formulação vapor de inalação/líquido com a concentração de 100%, e Isoflurano (Isoflo[®]), formulação vapor de inalação/líquido com a concentração de 100%.

5.2.3. Protocolo Anestésico - Os animais foram pré-medicados com combinação de Maleato de Acepromazina (Calmo Neosan[®]) e Buprenorfina (Buprex[®]) na quantidade de 1 mg/kg e 0,1 mg/kg, respectivamente, via intramuscular 30 minutos antes do início da indução com os anestésicos voláteis. A indução foi realizada com máscara anestésica, com prévia oxigenação durante 2 minutos, com 2 litros/minuto de oxigénio e concentrações de Sevoflurano e Isoflurano de 7% e 4%, respectivamente. Após a indução anestésica, os animais foram intubados com sonda traqueal e as cirurgias foram realizadas mediante um sistema anestésico Ayre's T-piece. Durante a manutenção anestésica foi utilizada uma esteira eléctrica, como fonte de calor, em todas as cirurgias efectuadas.

5.2.4. Desenho do Estudo - Foram realizadas diversas cirurgias habituais na prática clínica de rotina de animais exóticos. As cirurgias foram distintas para cada animal e estes

demonstravam estados hígidos diferentes. O controlo da anestesia foi o considerado adequado para cada animal, pelo que a amostra em estudo não é padronizada, nem homogénea. Estabeleceu-se como tempo limite de análise 35 minutos de cirurgia, para permitir a significância da amostra.

Foram, ainda, considerados 3 instantes anestésicos, T1 que correspondeu ao instante após o início da monitorização; T2, que correspondeu ao tempo médio de manutenção anestésica; e o instante T3, que correspondeu aos últimos instantes anestésicos, antes de terminar a administração do anestésico. As concentrações anestésicas médias nos 3 instantes foram 3%, 2,5% e 2% para o Isoflurano e 4%, 3,5% e 3% para o Sevoflurano, respectivamente.

5.2.5. Cirurgias – No grupo Sevo foram realizadas 9 orquiectomias, 6 cirurgias dentárias, 2 ovariectomias, 2 cirurgias de sistema urinário, 1 remoção de abcesso facial e 1 cirurgia ocular. No grupo Iso foram realizadas 11 orquiectomias, 5 cirurgias dentárias, 3 ovariectomias, 2 remoção de abcesso facial e 1 cirurgia ocular.

5.2.6. Monitorização - A monitorização de todos os casos foi realizada, sob supervisão, pela autora. Foi monitorizado o tempo de indução anestésico (Anexo 1), assim como a qualidade da indução anestésica (Anexo 3 e 4). O tempo de indução foi considerado como o tempo que medeia entre o início da administração do anestésico e a intubação endotraqueal. A qualidade da indução foi padronizada em 3 aspectos representativos de tentativa de fuga da máscara ao odor anestésico por parte dos animais: apneias, vocalização e movimentos bruscos dos membros posteriores.

Após a indução da anestesia, foram monitorizados e anotados os seguintes parâmetros fisiológicos em intervalos de 5 minutos (Anexo 5 e 6): percentagem de anestésico utilizado (% Sevo e % Iso), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), saturação de hemoglobina em oxigénio (SaO₂), volume tidal de dióxido de carbono (ETCO₂), pressão sanguínea arterial e temperatura corporal. Para a medição da FC e SaO₂ foi utilizado um pulsoxímetro. Para a medição da FR e ETCO₂ foi utilizado um capnógrafo. A pressão sanguínea arterial foi medida na artéria femoral utilizando um sistema *doppler* e para a temperatura foi utilizado um termómetro digital esofágico.

Foram ainda anotados os tempos de recuperação anestésica (Anexo 2). O tempo de recuperação foi considerado como o tempo a partir do qual se termina a administração do anestésico até à recuperação dos reflexos corneal e laríngeo, altura em que foi retirada a sonda traqueal.

5.3. Variáveis

Para a realização deste estudo foram identificadas as seguintes variáveis:

Variáveis independentes: Grupo Sevo

Grupo Iso

Variáveis dependentes: Tempo de indução anestésico

Tempo de recuperação anestésico

Frequência cardíaca

Pressão sanguínea arterial

Frequência respiratória

Saturação de hemoglobina em oxigênio (SaO₂)

Volume Tidal de dióxido de carbono (ETCO₂)

Temperatura corporal

5.4. Estatística

Para a realização deste estudo analítico, utilizaram-se técnicas de investigação do tipo quantitativo.

Para a análise estatística foi elaborada uma base de dados, com recurso ao programa SPSS 17,0, onde se registaram todos os valores das variáveis. O tratamento estatístico dos dados foi efectuado no mesmo programa.

Para a descrição da população e das cirurgias realizadas recorreram-se a medidas descritivas: medidas de tendência central (médias e medianas) e medidas de dispersão (desvio padrão), quando aplicável.

A caracterização das variáveis dependentes (tempo de indução e recuperação) foi feita com recurso a medidas descritivas: medidas de tendência central (médias e medianas) e medidas de dispersão (desvio padrão). Como expressão gráfica para a comparação entre as medianas, utilizou-se a caixa de bigodes.

Na caracterização das restantes variáveis dependentes (FC, FR, SaO₂, ETCO₂, pressão arterial e temperatura corporal), utilizaram-se medidas de tendência central (médias) e medidas de dispersão (desvio padrão).

Na comparação entre as médias das variáveis independentes segundo os grupo Sevo e Iso, optou-se pela aplicação de um teste não paramétrico (teste Mann-Whitney), por não se verificarem alguns dos pressupostos dos testes paramétricos.

Foram, ainda, elaborados gráficos de dispersão da amostra, para cada grupo anestésico.

Para a interpretação dos resultados considerou-se, sempre, um nível de significância de $p=0,05$.

5.5. Limitações do estudo

Durante o processo de investigação, foram identificadas algumas limitações, que se descrevem:

O estudo realizado neste trabalho, sendo um estudo clínico, não contempla padronização nem homogeneidade absoluta da amostra;

O estudo foi realizado durante o período de estágio curricular, apresentando assim, os animais utilizados para tal, características distintas, a nível genético e de estado hígido;

A adequação da profundidade anestésica foi a considerada adequada para cada caso individual, não sendo os animais sujeitos a planos anestésicos semelhantes;

A análise estatística foi realizada com base em valores médios, e a relação com a percentagem de anestésico administrada foi obtida pela integração de todos os valores;

Em relação à descrição da população, não foi possível a obtenção de dados relativamente às raças e pesos individuais.

Estas limitações, provavelmente, serão a possível causa da divergência de alguns resultados apresentados neste estudo, comparativamente aos estudos científicos publicados.

5.6. Resultados

Este estudo foi realizado em 42 coelhos, com idade média de 22,7 meses (aproximadamente 2 anos), sendo a idade mínima de 6 meses e máxima de 132 meses (11 anos) e o desvio padrão de 25,7 meses (Anexo7).

Na tabela 9 descrevem-se os tempos médios de duração das anestésias por tipo de cirurgias realizado, sendo o máximo 65min, o mínimo 15 min e o desvio padrão de 13min.

Tabela 9 – Distribuição das médias dos tempos de anestesia, por tipo de cirurgia

	Tempo médio das anestésias (minutos)
Orquiectomias	34
Ovariohisterectomia	52
Cirurgia dentária	26
Remoção abcesso facial	63
Cirurgia ocular	30
Cirurgia de sistema urinário	48

Da análise da tabela salienta-se, que a cirurgia com maior tempo médio de duração é a remoção de abscessos faciais, com duração média de 63 minutos, e a cirurgia com menor tempo médio de duração são as cirurgias dentárias, com uma duração média de 26 minutos. Na Tabela 10 descrevem-se os tempos médios de duração das cirurgias por grupo anestésico.

Tabela 10 – Distribuição das médias dos tempos de anestesia, por tipo de anestesia e por grupo anestésico

	Tempo médio das anestésias (minutos)	
	Isoflurano	Sevoflurano
Orquiectomia	33	35
Ovariohisterectomia	55	48
Cirurgia dentária	30	22
Remoção abscesso facial	65	60
Cirurgia ocular	25	35
Cirurgia do sistema urinário	0	50
Média	37	35
Desvio Padrão	14,17	12,89

Da análise da tabela salienta-se, que os dois grupos anestésicos possuem valores médios de duração anestésica semelhantes, sendo a média de duração anestésica de 37min para o grupo Iso e de 35min para o grupo Sevo, com desvio padrão de 14,17min e 12,89min, respectivamente.

A Tabela 11 apresenta a distribuição dos animais pelos grupos anestésicos e pelo tipo de cirurgia a que foram submetidos. As cirurgias electivas (orquiectomias e ovariohisterectomias) foram as mais frequentemente realizadas, o que corresponde a 57,1%, às quais se seguem as cirurgias dentárias (26,2%), a remoção de abscessos (7,1%) e as cirurgias oculares e urinárias (4,8%).

Tabela 11 – Distribuição dos grupos anestésicos pelo tipo de cirurgia

	Grupo Sevo	Grupo Iso
Orquiectomia	9	11
Ovariohisterectomia	2	3
Cirurgia dentária	6	5
Remoção abscesso facial	1	1
Cirurgia ocular	1	1
Cirurgia de sistema urinário	2	0
Total	21	21

Na análise da tabela, verifica-se que os tipos de cirurgias realizadas nos dois grupos são sensivelmente iguais, excepto no caso das cirurgias de sistema urinário onde apenas foram realizadas nos animais do grupo Sevo.

5.6.1. Indução anestésica

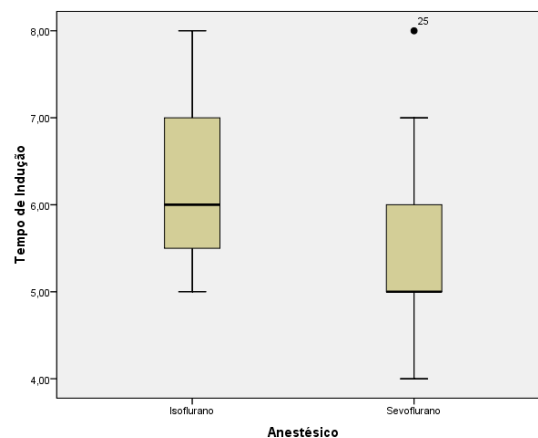
A Tabela 12 apresenta os tempos médios de indução, distribuídos pelos grupos anestésicos. Da análise da tabela, verifica-se que o grupo Sevo tem um tempo médio de indução de 5,45min e o grupo Iso de 6,12min. Esta diferença é estatisticamente significativa ($p=0,03$).

Tabela 12 – Teste Mann-Whitney para os tempos de indução (minutos)

	Tempo de Indução	
	Iso	Sevo
Média	6,12	5,45
Máximo	6,15	4,96
Mínimo	5,73	5,94
Desvio padrão	0,86	1,07
<i>p value</i>	0,03	

No que diz respeito às medianas dos tempos de indução, segundo os grupos anestésicos apresentados na caixa de bigodes (Gráfico 3), verifica-se que existe uma considerável diferença entre os dois anestésicos, sendo o valor da mediana mais elevado no grupo Isoflurano. Neste gráfico pode-se também avaliar a heterogeneidade do anestésico. O grupo Iso como apresenta uma caixa de bigodes mais ampla, pode concluir-se que o seu tempo de indução é mais heterogéneo que o grupo Sevo.

Gráfico 3 - Relação entre o tempo de indução (minutos) e o anestésico utilizado

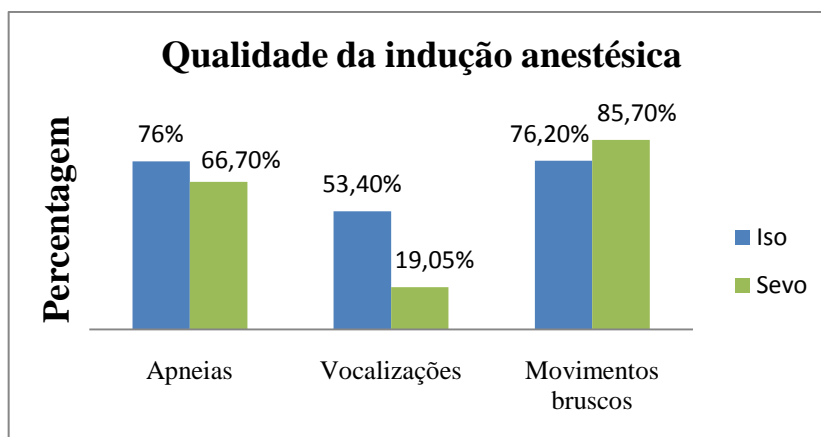


5.6.1.1. Qualidade da indução anestésica

Analisou-se, ainda, a qualidade da indução anestésica em ambos os grupos, segundo a presença de três parâmetros: apneias, vocalizações e movimentos bruscos dos membros posteriores (Gráfico 4).

O factor vocalizações foi aquele em que se verificou maior diferença entre os dois grupos (34,35%). O grupo Iso, apresentou maior percentagem de apneias e vocalizações que o grupo Sevo, mas menor percentagem de movimentos bruscos, contudo essa diferença foi menor que 10%.

Gráfico 4 - Factores, em percentagem, considerados na qualidade da indução



5.6.2. Recuperação anestésica

A Tabela 13 apresenta os tempos médios de recuperação, distribuídos pelos grupos anestésicos. Da análise da tabela, verifica-se que ambos os grupos apresentam tempo médio de recuperação de 2,29min.

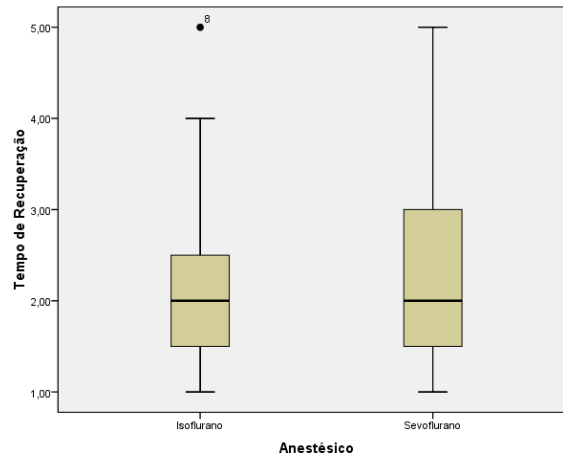
Tabela 13 – Teste de Mann-Whitney para os tempos de recuperação (minutos)

	Tempo de Recuperação	
	Iso	Sevo
Média	2,29	2,29
Máximo	2,73	2,78
Mínimo	1,83	1,79
Desvio padrão	0,98	1,09
<i>p value</i>	0,92	

No que diz respeito às medianas dos tempos de recuperação, segundo os grupos anestésicos, apresentados na caixa de bigodes (Gráfico 5), verifica-se que não existe diferença entre os

dois anestésicos. Respectivamente à heterogeneidade, o grupo Sevo apresenta uma caixa de bigodes mais ampla. Pode-se, assim, concluir que o tempo de recuperação do Sevo é mais heterogêneo que o grupo Iso.

Gráfico 5 - Relação entre o tempo de recuperação (minutos) e o anestésico utilizado



5.6.3. Efeitos Cardio-respiratórios

Foram monitorizados vários parâmetros cardio-respiratórios, os quais se incluem: frequência cardíaca; pressão arterial; frequência respiratória; ETCO₂ e SaO₂.

5.6.3.1. Frequência cardíaca

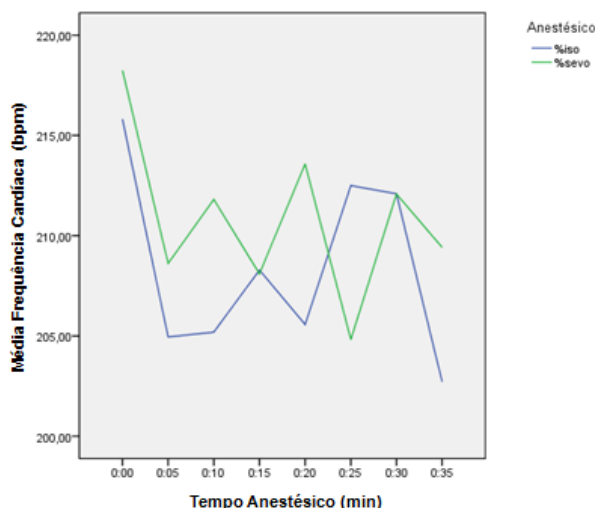
Os valores médios de frequência cardíaca (FC) são semelhantes para ambos os anestésicos (Tabela 14). Verifica-se que no grupo Sevo os valores são ligeiramente mais elevados que no grupo Iso, contudo esta diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,40$).

Tabela 14 – Teste de Mann-Whitney para a frequência cardíaca (bpm)

	Frequência cardíaca	
	Iso	Sevo
Média	215,81	218,23
Máximo	262	261
Mínimo	170	175
Desvio padrão	27,85	25,53
<i>p value</i>	0,40	

Os valores médios de frequência cardíaca sofreram variações ao longo de todo o tempo anestésico (Gráfico 6), sendo mais elevados após a indução, os quais diminuem ao longo do tempo. No entanto, a variação dos valores médios de FC situa-se entre os 200 e 220 batimentos por minuto.

Gráfico 6 – Variação dos valores médios da frequência cardíaca (bpm) ao longo do tempo anestésico (minutos)



Em relação à variação da média da FC com a concentração anestésica administrada (Gráfico 7 e Gráfico 8), observou-se que esta apresenta valores mais elevados para concentrações mais baixas no grupo Iso e valores mais elevados para concentrações mais altas no grupo Sevo. O valor mais elevado da média da FC no Isoflurano foi 218 bpm, e foi obtido com concentração anestésica de 1,5%, enquanto no Sevoflurano esse valor foi de 220 bpm, obtido com concentrações anestésicas de 5%. O valor mais baixo da média da FC no Isoflurano foi de 189 bpm com concentração anestésica de 3,5%, enquanto o Sevoflurano foi 190 bpm, com concentração anestésica 4,5%.

Gráfico 7 – Variação entre as médias da FC (bpm) e a concentração do Isoflurano (%)

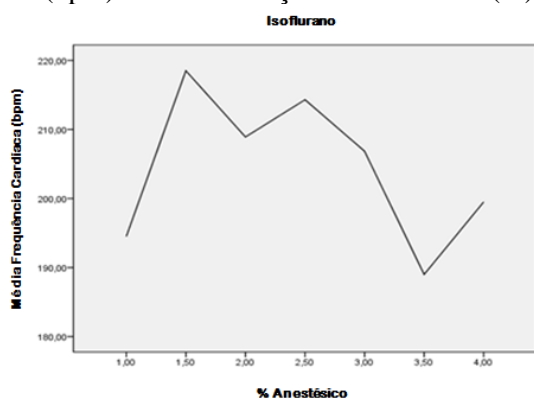
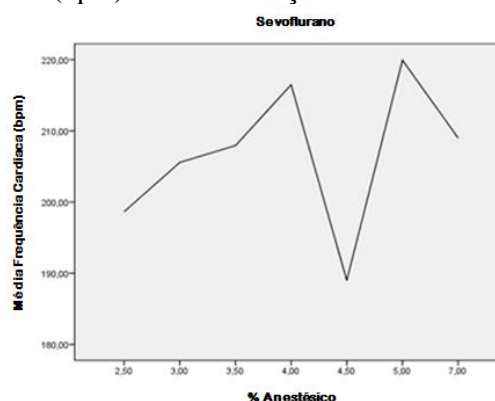


Gráfico 8 - Variação entre as médias da FC (bpm) e a concentração do Sevoflurano (%)



5.6.3.2. Pressão arterial

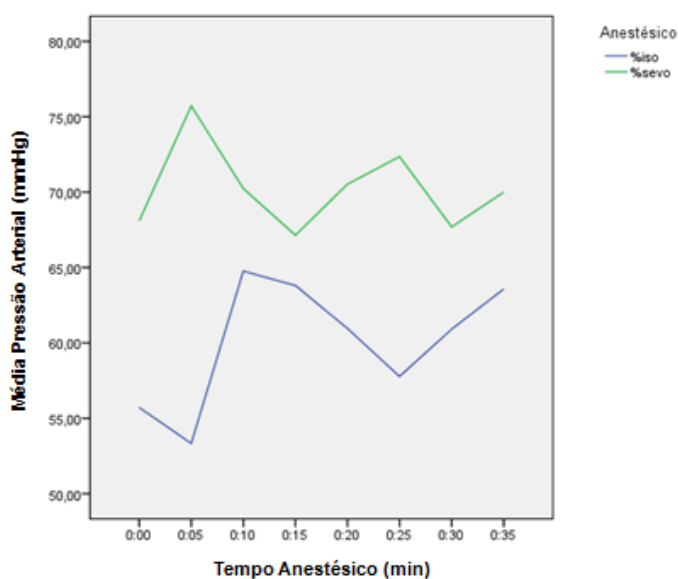
Relativamente à pressão arterial o Sevoflurano obteve valores médios mais elevados que os do Isoflurano, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabela 15 – Teste de Mann-Whitney para a pressão arterial (mmHg)

	Pressão arterial	
	Iso	Sevo
Média	55,71	68,10
Máximo	90	160
Mínimo	30	20
Desvio padrão	15,68	34,44
<i>p</i> value	0,00	

Em relação ao tempo anestésico (Gráfico 9), os valores médios de pressão arterial do Sevoflurano mantiveram-se, sempre, mais elevados que os valores do Isoflurano. O Isoflurano aos 5 minutos após a indução anestésica, atinge o valor médio mais baixo de pressão sanguínea, 53 mmHg, enquanto, no mesmo tempo anestésico, o Sevoflurano atinge o seu valor médio mais elevado, 76 mmHg.

Gráfico 9 - Variação dos valores médios de pressão arterial (mmHg) ao longo do tempo anestésico (minutos)



A variação dos valores médios de pressão arterial em relação com a concentração anestésica, assume um comportamento semelhante para os dois anestésicos, no entanto existem algumas diferenças, que se apresentam no Gráfico 10 e Gráfico 11.

Gráfico 10 - Variação entre as médias da pressão arterial (mmHg) e a concentração do Isoflurano (%)

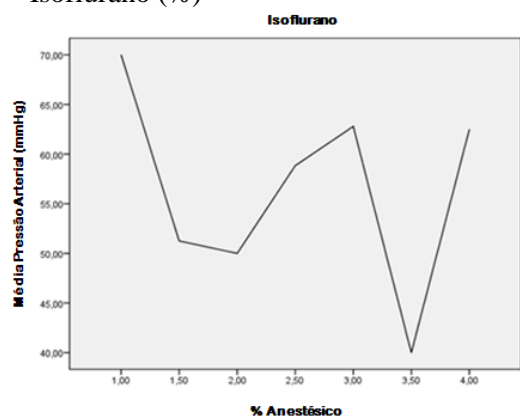
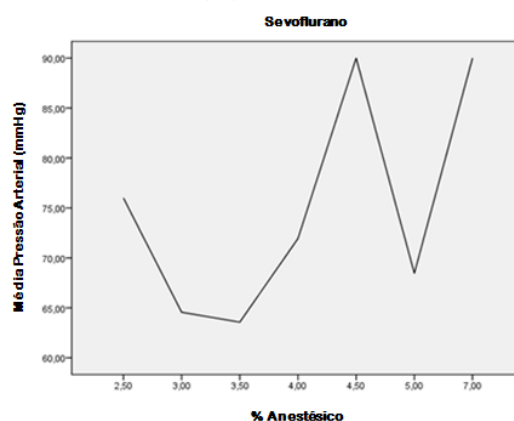


Gráfico 11 – Variação entre as médias da pressão arterial (mmHg) e a concentração do Sevoflurano (%)



O valor máximo da média da pressão arterial no grupo Iso ocorre com concentração anestésica de 1%, enquanto para o grupo Sevo ocorre nas concentrações anestésicas de 7 e 4,5%. O valor mínimo da média da pressão sanguínea no grupo Iso ocorre com concentração anestésica de 3,5%, enquanto para o grupo Sevo ocorre nas concentrações anestésicas de 5%.

5.6.3.3. Frequência respiratória

Os valores médios de frequência respiratória (FR) são ligeiramente mais elevados no grupo Sevo do que no grupo Iso. No entanto estas diferenças não têm significado estatístico ($p=0,21$).

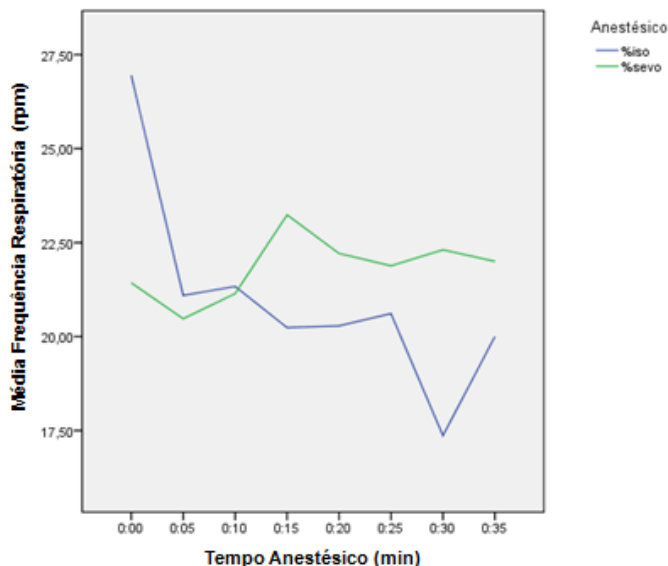
Tabela 16 - Teste de Mann-Whitney para a frequência respiratória (rpm)

	Frequência respiratória	
	Iso	Sevo
Média	26,95	21,43
Máximo	47	41
Mínimo	11	7
Desvio padrão	11,37	9,85
P value	0,21	

Quando se analisaram os valores médios da frequência respiratória, ao longo do tempo anestésico, verificou-se que estes, para o grupo Iso, diminuíram ao longo do tempo, enquanto o grupo Sevo manteve os valores constantes ao longo do tempo anestésico (Gráfico 12). No

primeiro instante, entre a primeira monitorização (00min) e a segunda (05min), os valores de FR diminuíram, sendo esta descida de maior amplitude para o grupo Iso. O grupo Sevo manteve os valores de FR mais baixos durante os primeiros 10min após a indução anestésica, a partir do qual se mantiveram os valores acima dos do grupo Iso.

Gráfico 12 - Variação dos valores médios de frequência respiratória (rpm) ao longo do tempo anestésico (minutos)



Os valores médios da FR aumentaram, nos dois grupos, com a concentração anestésica (Gráfico 13 e Gráfico 14). Quando se analisaram as médias da FR relativamente às concentrações do Isoflurano, verificou-se que o valor máximo é atingido com concentrações anestésicas de 4% e o valor mínimo com concentrações de 1,5%. Relativamente ao Sevoflurano, existe uma tendência média para os valores aumentarem, contudo esta não é constante, existindo uma oscilação em torno dos valores médios.

Gráfico 13 – Variação entre as médias da FR (rpm) e a concentração do Isoflurano (%)

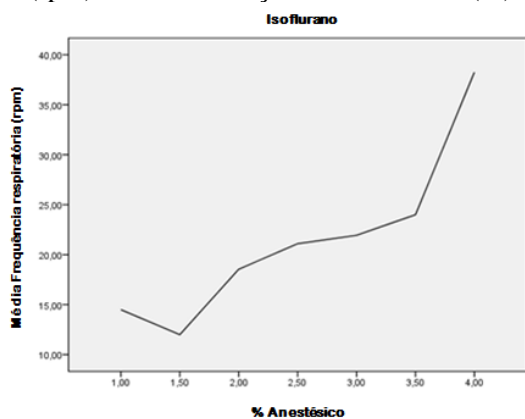
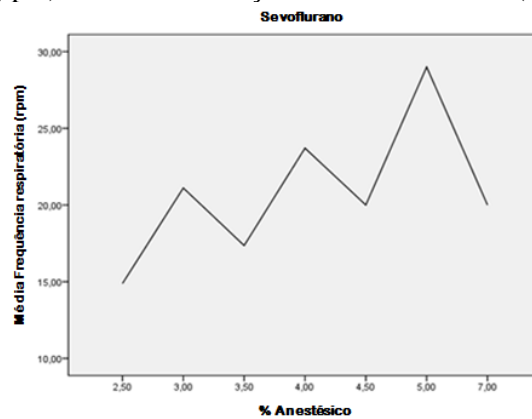


Gráfico 14 - Variação entre as médias de FR (rpm) e a concentração do Sevoflurano (%)



5.6.3.4. Volume Tidal de dióxido de carbono

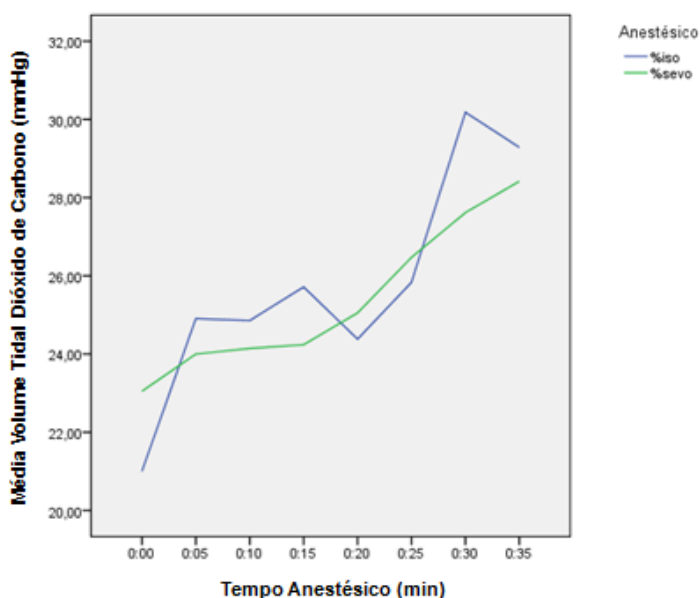
Os valores médios de volume tidal de dióxido de carbono (ETCO₂) são ligeiramente mais elevados no grupo Iso do que no grupo Sevo (Tabela 17). No entanto estas diferenças não têm significado estatístico ($p=0,72$).

Tabela 17 – Teste de Mann-Whitney para os valores de ETCO₂ (mmHg)

	ETCO ₂	
	Iso	Sevo
Média	21,00	23,05
Máximo	34	37
Mínimo	7	6
Desvio padrão	9,41	8,53
<i>p value</i>	0,72	

Em relação à variação dos valores médios de ETCO₂ ao longo do tempo anestésico (Gráfico 15), verificou-se que a pressão parcial de dióxido de carbono aumentou ao longo do tempo para ambos os anestésicos.

Gráfico 15 - Variação dos valores médios de ETCO₂ (mmHg) ao longo do tempo anestésico (minutos)



Quando se analisou a relação entre os valores médios de ETCO₂ e a concentração de anestésico administrado (Gráfico 16 e Gráfico 17), verifica-se que, para ambos os grupos anestésicos, os valores de ETCO₂ são mais elevados com concentrações anestésicas baixas, diminuindo à medida que se aumenta a concentração anestésica. O grupo Sevo apresenta

valores mínimos de $ETCO_2$ para as concentrações anestésicas de 3,5%. Por outro lado, os valores mínimos de $ETCO_2$ do grupo Iso ocorrem em concentrações anestésicas de 4%.

Gráfico 16 - Variação entre as médias de $ETCO_2$ (mmHg) e a concentração do Isoflurano (%)

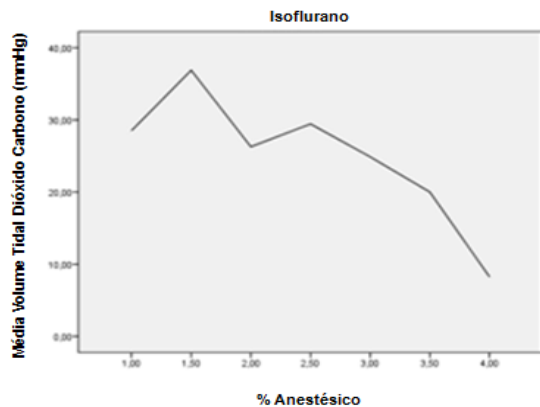
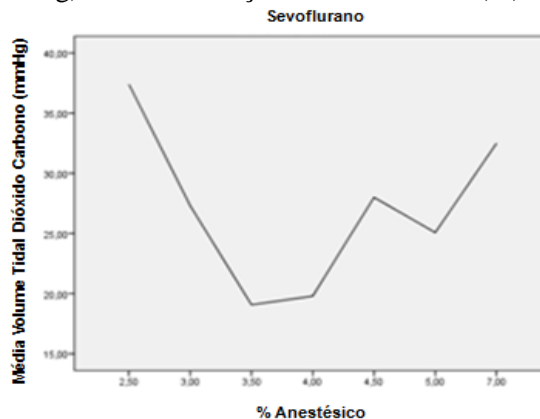


Gráfico 17 – Variação entre as médias de $ETCO_2$ (mmHg) e a concentração do Sevoflurano (%)



5.6.3.5. Saturação de oxigénio

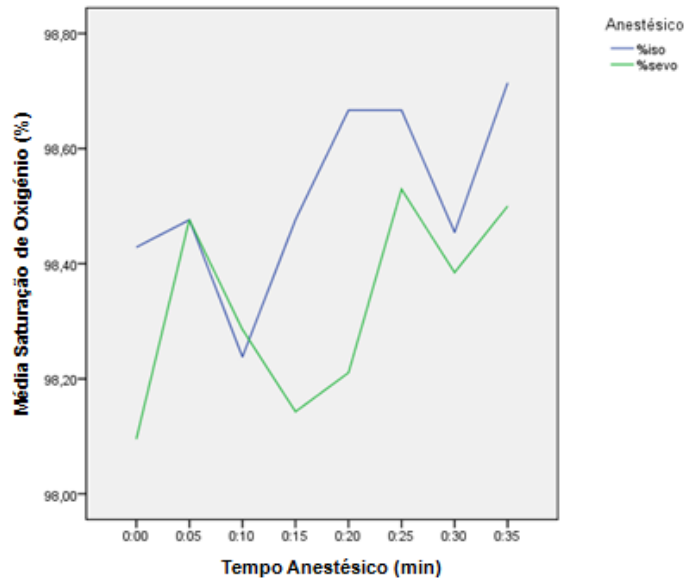
Os valores médios de saturação de oxigénio (SaO_2) são ligeiramente mais elevados no grupo Iso do que no grupo Sevo (Tabela 18). No entanto estas diferenças não têm significado estatístico ($p=0,08$).

Tabela 18 – Teste de Mann-Whitney para os valores de SaO_2 (%)

	SaO₂	
	Iso	Sevo
Média	98,43	98,10
Máximo	99	99
Mínimo	97	95
Desvio padrão	0,75	1,14
<i>p value</i>	0,08	

Quando se analisou a variação dos valores médios de SaO_2 ao longo do tempo anestésico, verificou-se que, para ambos os anestésicos, a variação foi tendencialmente crescente (Gráfico 18). Os valores de SaO_2 , em ambos os grupos anestésicos, mantiveram-se acima dos 98 %.

Gráfico 18 - Variação dos valores médios de SaO₂ (%) ao longo do tempo anestésico (minutos)



Em relação à variação das médias dos valores de SaO₂ com a concentração anestésica (Gráfico 19), verificou-se que os valores de SaO₂ descem com o aumento da concentração anestésica no grupo Iso. No caso do grupo Sevo (Gráfico 20), os valores médios de SaO₂ sobem ligeiramente até aos 3,5% de anestésico, a partir do qual descem abruptamente atingindo o valor mínimo de 98 % a concentração de 4,5%, voltando a subir novamente até um máximo 98,5 % aos 7% de anestésico.

Gráfico 19 - Variação entre as médias da SaO₂ (%) e a concentração do Isoflurano (%)

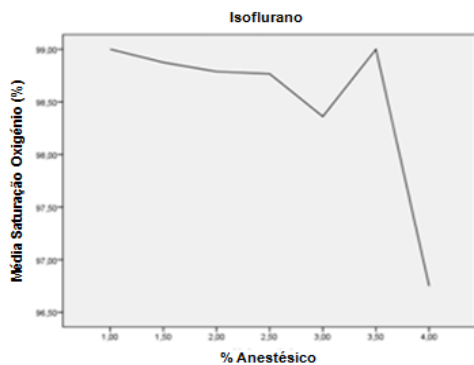
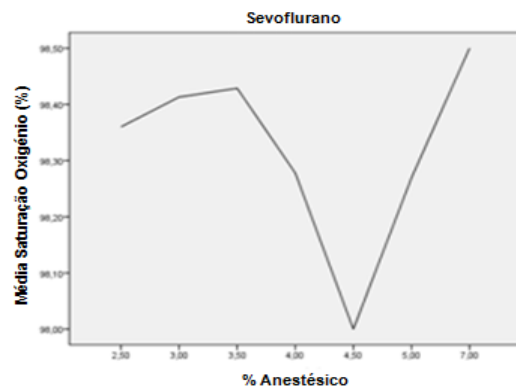


Gráfico 20 - Variação entre as médias da SaO₂ (%) e a concentração do Sevoflurano (%)



5.6.4. Temperatura corporal

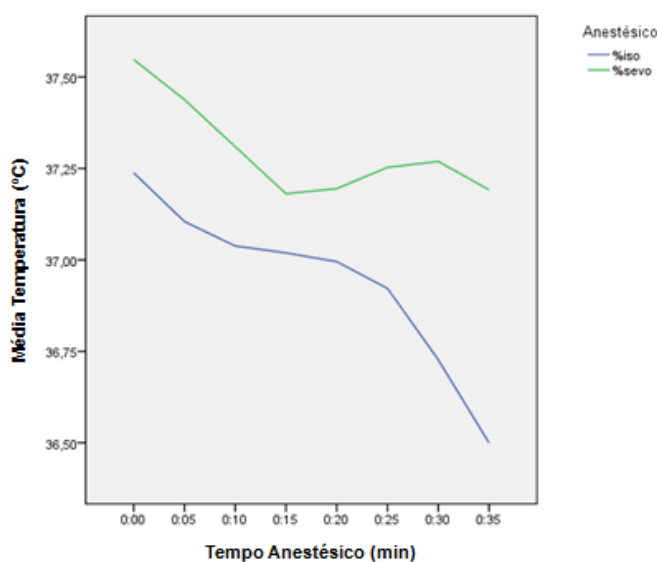
Foi ainda monitorizada a temperatura corporal, recorrendo a um termómetro digital esofágico. Os valores médios de temperatura observados foram mais elevados no grupo Sevo do que no grupo Iso (Tabela 19). A diferença observada é estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Tabela 19 – Teste de Mann-Whitney para a temperatura corporal (°C)

	Temperatura	
	Iso	Sevo
Média	37,24	37,55
Máximo	38,30	38,60
Mínimo	36,30	35,60
Desvio padrão	0,59	0,75
<i>p value</i>	0,00	

Relativamente à análise da variação dos valores médios de temperatura com o tempo anestésico (Gráfico 21), o grupo Iso obteve valores consideravelmente mais baixos que o do grupo Sevo. No instante 00min observou-se que a diferença das médias de temperatura corporal dos dois grupos era 0,30 °C. Nos primeiros 15min após a indução anestésica, ambos os anestésicos baixaram a temperatura corporal. Após esse tempo, o grupo Iso continuou a descer a temperatura, enquanto o grupo Sevo manteve os valores médios de temperatura relativamente constantes, obtendo-se no final um diferencial de 0,75 °C.

Gráfico 21 - Variação dos valores médios de Temperatura (°C) ao longo do tempo anestésico (minutos)



A relação entre os valores médios de temperatura corporal e a concentração de anestésico administrado é apresentada no Gráfico 22 e no Gráfico 23.

Gráfico 22 - Variação entre as médias da temperatura (°C) e a concentração do Isoflurano (%)

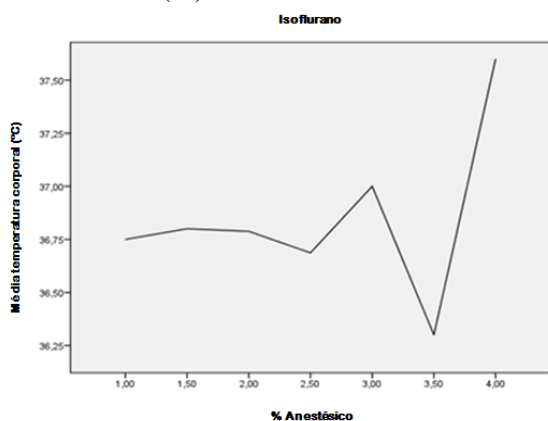
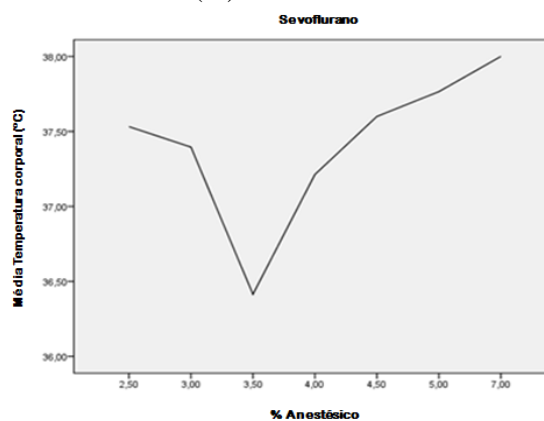


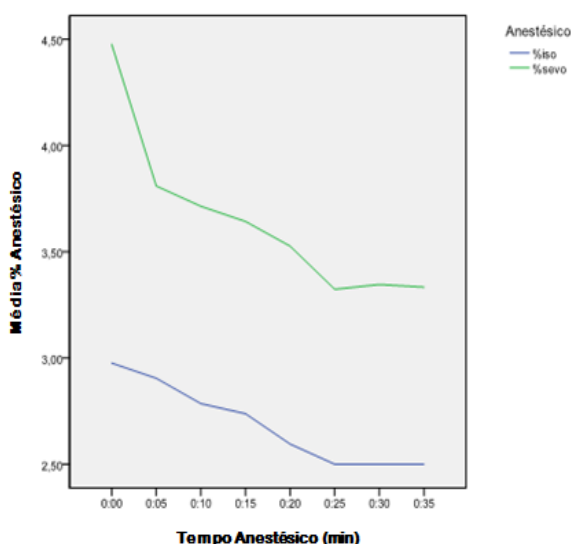
Gráfico 23 – Variação entre as médias da temperatura (°C) e a concentração do Sevoflurano (%)



Na análise dos gráficos, verificou-se que os valores médios da temperatura descem com a concentração anestésica. Para ambos os grupos, o valor máximo da média da temperatura foi obtido com concentrações de 4 e 7%, respectivamente para o grupo Iso e para o grupo Sevo. A partir dessas concentrações, a média da temperatura baixou consideravelmente, e começou a subir a partir de concentrações anestésicas de 3,5%, a partir das quais, no grupo Iso, estabilizou mas sempre com valores médios inferiores aos iniciais.

Analizou-se, também, a relação entre os valores médios de percentagem de anestésico administrada e a duração da anestesia (Gráfico 24).

Gráfico 24 – Variação dos valores médios da concentração anestésica (%) ao longo do tempo anestésico (minutos)



A percentagem de anestésico administrada diminuiu ao longo do tempo para ambos os anestésicos. A partir dos 25min de anestesia e até aos 35min, observou-se em ambos os grupos anestésicos que a percentagem de anestésico administrado se manteve constante.

No sentido de estudar uma eventual correlação entre a percentagem anestésica e o tempo anestésico em ambos os grupos elaboraram-se gráficos de dispersão (Gráfico 25 e Gráfico 26).

Gráfico 25 – Análise de dispersão da amostra em relação à concentração de Isoflurano (%) e o tempo (minutos)

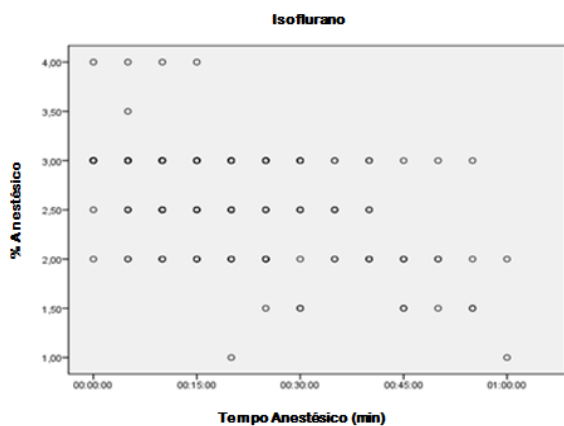
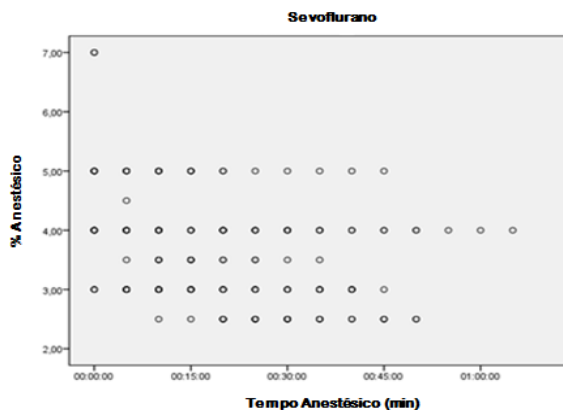


Gráfico 26 – Análise de dispersão da amostra em relação à concentração de Sevoflurano (%) e o tempo (minutos)



Apesar de não existir correlação entre as duas variáveis, na análise dos gráficos, verificou-se, que, para o grupo Iso, houve mais casos para as concentrações anestésicas de 3, 2,5 e 2%, possuindo as restantes concentrações anestésicas um pequeno número de casos amostrais. Por sua vez, no grupo Sevo, observaram-se mais casos para as concentrações 5, 4 e 3%. Para ambos os anestésicos, a partir dos 45min, houve poucas observações, nomeadamente sete para o grupo Iso e cinco para o grupo Sevo.

5.7. Discussão

Este estudo foi realizado em 42 coelhos, submetidos a cirurgia, e classificados em dois grupos, segundo o tipo de anestésico utilizado (Sevoflurano e Isoflurano). Os dois grupos distribuíram-se de forma semelhante pelos vários tipos de cirurgia realizados.

Quando se compararam os dois grupos relativamente ao tempo médio de indução anestésica, verificou-se que o tempo de indução foi significativamente menor para o Sevoflurano do que para o Isoflurano ($p=0,03$). Estudos realizados em outras espécies animais obtiveram resultados semelhantes, nomeadamente em águias (Joyner et al, 2008) e cães (Hofmeister et al, 2008).

Todos os animais apresentaram comportamentos agressivos durante a indução, o que demonstra aversão ao odor dos anestésicos durante a indução com máscara anestésica. Este tipo de reacções é comparável com vários estudos publicados (Flecknell, Cruz, Liles & Whelan, 1996; Flecknell, Roughan & Hedenqvist, 1999; Hedenqvist, Roughan, Antunes, Orr & Flecknell, 2001). Os coelhos são animais muito sensíveis ao stress (Flecknell et al, 1996), adoptando reacções, frequentemente, agressivas quando se sentem ameaçados.

A presença de apneias, vocalizações e movimentos bruscos dos membros posteriores como resposta de fuga ao odor anestésico estiveram igualmente presentes nos dois grupos anestésicos testados. O factor vocalizações foi aquele em que se verificou maior diferença. Este tipo de reacção parece indicar que o anestésico Sevoflurano foi melhor tolerado na indução anestésica, provavelmente por provocar menor irritabilidade para as vias aéreas, comparativamente com o Isoflurano. De facto, está descrito (Flecknell, 1999), que nesta espécie animal, o Sevoflurano está associado a menor irritação das vias aéreas que o Isoflurano.

No que diz respeito aos tempos médios de recuperação anestésica, verificou-se que não existe diferença com significado estatístico entre os dois grupos. Seria de esperar que o tempo de recuperação fosse menor para o anestésico Sevoflurano, pois este possui menor coeficiente de solubilidade no sangue que o Isoflurano (Steffey & Mama, 2007). Na literatura consultada não existe qualquer referência à avaliação deste parâmetro na anestesia em coelhos, contudo Leece et al (2008) obtiveram resultados semelhantes, aos obtidos neste estudo, em cavalos. No entanto em outras espécies animais, nomeadamente cabras (Hikasa, Hokushin, Takase & Ogasawara, 2002), répteis (Hernandez-Divers, Schumacher, Stahl & Hernandez-Divers, 2005), águias (Joyner et al, 2008) e cães (Lopez et al, 2009), o tempo de recuperação do Sevoflurano parece ser menor que o do Isoflurano.

Foram ainda analisados os efeitos dos anestésicos em relação a alguns parâmetros cardio-respiratórios (FC, FR, ETCO₂, SaO₂ e pressão arterial).

No que diz respeito aos valores médios da frequência cardíaca, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois anestésicos, contudo, observou-se que os valores médios de FC, neste estudo, foram mais elevados no grupo Sevo. Estes resultados estão em contradição com estudos publicados em aves (Joyner et al, 2008), cabras (Hisaka et al, 2002), cães (Lopez et al, 2009) e humanos (Malan et al, 1995), que verificaram que os valores de FC são mais elevados para o Isoflurano do que para o Sevoflurano, embora também sem significado estatístico. No que diz respeito às médias de FC observadas para o Isoflurano, os resultados obtidos (209 bpm) estão de acordo com estudos prévios, realizados na mesma espécie animal (Imai et al, 1999).

Neste estudo, verificou-se que a FC dos animais anestesiados com o Isoflurano diminuiu com o aumento da concentração anestésica administrada, ao contrário do que aconteceu com o grupo do Sevoflurano, que apresentou uma subida da FC com o aumento da concentração anestésica. No grupo Sevo verificou-se que, para uma concentração de 4,5% houve uma descida da FC, contudo esta voltou a subir com concentrações anestésicas de 4%. Esta descida acentuada poderá ter sido devida à amostra para estas concentrações ser pequena. Os resultados que se obtiveram para o grupo Sevo estão de acordo com o efeito depressor cardíaco dos anestésicos voláteis, descrito na literatura, os quais têm tendência a diminuir após a indução anestésica e ao longo do tempo.

Em relação ao grupo Iso, os resultados que foram observados são contraditórios. A FC obteve o seu valor máximo com concentrações anestésicas de 1,5%, as quais foram obtidas a partir dos 25min de anestesia, enquanto o seu valor mais baixo foi obtido com concentração anestésica de 3,5%, aos 5min. Estes resultados poderão ter sido devidos às limitações metodológicas deste estudo clínico. Naquelas concentrações anestésicas o tamanho da amostra foi muito pequeno, pelo que, provavelmente, não expressa um valor real. Contudo, quando se analisou a variação da FC ao longo do tempo, verificou-se que os seus valores médios foram mais elevados após a indução, os quais diminuíram progressivamente ao longo do tempo anestésico. Estes resultados confirmam o conhecido efeito depressor cardíaco dos anestésicos voláteis descrito na bibliografia.

No que diz respeito à análise dos valores médios de pressão arterial, verificou-se efeito hipotensor em ambos os grupos anestésicos. No grupo Iso obtiveram-se valores médios mais baixos que o grupo Sevo, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), o que indica que o Isoflurano possui um efeito hipotensor significativamente mais pronunciado que o Sevoflurano. Este resultado é concordante com um estudo realizado em cães, que demonstrou que o Isoflurano possui efeitos vasodilatadores coronários e sistémicos mais

pronunciados que o Sevoflurano (Tomiyasu et al, 1999), induzindo, assim, um maior grau de hipotensão.

Os valores normais de pressão sanguínea nesta espécie animal variam entre 90 e 130 mmHg (Jonhson-Delaney, 1996). Neste estudo os animais apresentavam-se hipotensos, sendo os valores médios de pressão sanguínea de 56 e 68 mmHg para o grupo Iso e Sevo, respectivamente. Estes resultados estão de acordo com o referido na literatura (Imai et al, 1999).

Quando se analisa a variação das médias de pressão arterial, segundo a concentração anestésica, verificou-se que após a indução anestésica, para ambos os grupos, existiu uma descida abrupta dos valores, consistente com o referido na literatura (Flecknell, 1999), que atribui a descida súbita dos valores de pressão sanguínea após a indução anestésica ao stress causado aos animais durante a indução anestésica. Seguiu-se uma subida, atingindo a pressão arterial valores próximos dos valores da indução, posteriormente, e para concentrações sucessivamente mais baixas, verificou-se nova descida, que atingiu o mínimo aos 3,5% de concentração anestésica de Sevoflurano e aos 2% de concentração anestésica do Isoflurano. A partir desta altura, verificou-se em ambos os grupos uma subida da pressão arterial, que no grupo Sevo se situa abaixo dos valores iniciais e no grupo Iso acima dos mesmos. O valor máximo da média da pressão sanguínea do grupo Iso ocorre com concentração anestésica de 1%, enquanto para o grupo Sevo, ocorre nas concentrações anestésicas de 7 e 4,5%. Estes resultados estão em aparente contradição com a literatura, que refere que em coelhos, a hipotensão é dependente da dose do anestésico (Takemura et al, 2005, Imai et al, 1999), bem como, em cavalos (Steffey et al, 2005), águias (Joyner et al, 2008), cães (Lopez et al, 2009) e gatos (Hisaka et al, 1997).

O facto de os resultados não corresponderem ao esperado, nomeadamente, a subida da pressão arterial após a indução, pode dever-se ao pequeno tamanho da amostra. O Isoflurano apresentou uma pequena amostra para concentrações anestésicas de 3,5, 1,5 e 1%, por sua vez, o Sevoflurano apresentou uma pequena amostra para concentrações anestésicas de 7 e 4,5%. Após a indução com 4 e 7% para o Isoflurano e Sevoflurano, respectivamente, poucos foram os animais que se mantiveram com concentrações de 3,5% no caso do Isoflurano e de 4,5% no caso do Sevoflurano. Estes resultados podem ser devidos, igualmente, à tentativa de equilíbrio anestésico. Durante a indução há uma sobreadministração anestésica necessária para a obtenção de inconsciência e imobilização do animal. Após a indução, a concentração anestésica é diminuída de forma a superficializar ligeiramente o plano anestésico, para encontrar estabilidade anestésica. Assim, com concentrações anestésicas de manutenção, os

valores médios de pressão arterial são mais elevados do que aqueles obtidos após a indução, confirmando o efeito hipotensor dos anestésicos.

Os valores de pressão arterial em coelhos anestesiados são habitualmente mais baixos que os observados em outras espécies animais. No presente estudo, a pressão arterial do Isoflurano baixou de 70 mmHg com concentração anestésica de 1% para 50 mmHg com concentração anestésica de 2%. Com o Sevoflurano observou-se um comportamento semelhante, tendo a pressão sanguínea baixado de 75 mmHg com concentrações anestésicas de 2,5% para 63 mmHg com concentrações anestésicas de 3,5%. Estes valores podem ser devidos, em parte, à pré-medicação realizada com acepromazina e buprenorfina, agentes hipotensores.

Num estudo em coelhos (Imai et al, 1999), os valores de pressão sanguínea com o Isoflurano baixaram de 78 mmHg a 0,8 CAM para 37 mmHg a 2 CAM. Os resultados do estudo realizado por Imai et al (1999), e os resultados obtidos neste estudo podem sugerir uma certa predisposição que esta espécie tem para produzir hipotensão durante anestesia geral. Um outro estudo realizado em coelhos normotensos e hipertensos demonstrou que o Isoflurano possui o mesmo efeito hipotensor nos dois grupos (Bell, Wilson, Quandt & Kampine, 1995). Esta observação revela que, a nível clínico, um baixo valor de pressão sanguínea não indica necessariamente um plano anestésico profundo em anestesia por inalação em coelhos (Imai et al, 1999).

Relativamente à análise dos valores médios de frequência respiratória, verificou-se que ambos os anestésicos diminuíram a FR, sendo que aqueles valores foram ligeiramente superiores para o grupo Iso (26 rpm), do que para o grupo Sevo (21 rpm). Contudo esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,21$). A FR atingiu o seu valor máximo com concentrações anestésicas mais elevadas. A primeira monitorização realizada, ao minuto zero, obteve valores médios de FR mais elevados, a partir deste instante a FR diminuiu. Os valores fisiológicos normais variam entre 30 e 60 rpm (Johnson-Delaney, 1996), o que está de acordo com o efeito depressor respiratório destes agentes anestésicos, referido na literatura em coelhos (Flecknell et al, 1999), assim como noutras espécies animais, nomeadamente em cavalos (Steffey et al, 2005), cães (Lopez et al, 2009) e aves (Joyner et al, 2008).

Os valores médios de FR obtidos, relativamente à % de anestésico, com o Sevoflurano não foram constantes como o que se verificou para o Isoflurano. A distribuição dos valores médios aumentou tendencialmente, contudo de forma irregular, os quais oscilaram em torno dos valores médios. Este resultado foi devido, provavelmente, às propriedades químicas do Sevoflurano. O seu baixo coeficiente de solubilidade no sangue permite a mudança rápida do plano anestésico, sendo assim, mais difícil a estabilização anestésica do paciente. Estas

mudanças de FR ocorreram a cada 0,5% de concentração anestésica, que estão de acordo com as propriedades químicas deste anestésico.

Verificou-se, ainda, que os valores médios de ETCO_2 ao longo do tempo anestésico são mais elevados no grupo Sevo, o que demonstra que este grupo, apesar de possuir valores médios de FR mais baixos, tem menor poder depressor respiratório comparativamente com o Isoflurano, contudo esta diferença não é estatisticamente significativa ($p=0,72$). Os valores médios de ETCO_2 neste estudo aumentaram ao longo do tempo anestésico, e diminuíram com o aumento da % anestésica administrada, para o Sevoflurano e Isoflurano, indicando depressão respiratória. Embora no presente estudo não se possa concluir que os efeitos destes anestésicos são dependentes da dose, estes resultados estão de acordo com os resultados de Flecknell et al (1999) realizados nesta espécie, assim como em outras espécies animais, nomeadamente em aves (Joyner et al, 2008) e cabras (Hikasa et al, 2002), onde a depressão respiratória é dependente da dose.

Os valores médios de ETCO_2 observados nestes animais foram, respectivamente, 21 e 23mmHg para o grupo Iso e Sevo, os quais se mantiveram abaixo dos valores anestésicos considerados normais (35-45mmHg) (Haskins, 2007). Face aos resultados obtidos, pode admitir-se que em alguns coelhos se observaram valores de ETCO_2 inferiores a 20mmHg, sugestivos de alcalose respiratória e diminuição da circulação sanguínea cerebral (Haskins, 2007).

Estes resultados são contraditórios com estudos prévios realizados em cabras (Hisaka et al, 2002), no qual se observou que o Sevoflurano causa depressão respiratória dependente da dose, conduzindo a hipercápnia e consequente acidose durante 3h de anestesia, contudo o grau de acidose não difere significativamente do Isoflurano, com concentrações anestésicas semelhantes. Estudos realizados em gatos obtiveram resultados semelhantes, ambos os anestésicos deprimem a função respiratória, o que resulta em hipercápnia e consequente acidose respiratória (Hisaka, Kawanabe, Takase & Ogasawara, 1996; Hisaka, Ohe, Takase & Ogasawara, 1997).

Apesar da depressão respiratória observada nos animais deste estudo, os coelhos permaneceram num estado adequado de oxigenação, que é sugerido pelo aumento da concentração de SaO_2 ao longo do tempo. A presença de alcalose respiratória em alguns animais deste estudo poderá ter sido devida à calibração do capnógrafo ou às particularidades anatómicas individuais dos animais.

Os valores médios de saturação de oxigénio do Sevoflurano foram inferiores aos obtidos para o Isoflurano, contudo mantiveram-se sempre acima dos valores de referência (80-100%) (Haskins, 2007), não sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,08$). Estes

resultados são consistentes com estudos em outras espécies animais, nomeadamente em cabras (Hisaka et al, 1996; Hisaka et al, 1997), répteis (Hernandez-Divers et al, 2005) e aves (Joyner et al, 2008).

Em relação à análise da temperatura corporal dos coelhos anestesiados, há a salientar que foi utilizada uma esteira eléctrica, como fonte de calor em todas as cirurgias efectuadas. Apesar desta fonte de calor, os valores médios da temperatura corporal dos animais diminuíram ao longo do tempo anestésico, e abaixo dos limites normais (38,5 e 39,5°C) (Harcourt-Brown, 2002), para ambos os anestésicos. Estes resultados estão de acordo com estudos prévios realizados em aves (Joyner et al, 2008) e ratos (Flecknell, 1991). Nestes últimos, a temperatura corporal pode baixar 10°C em apenas 15 a 20 minutos de anestesia.

Os valores médios de temperatura, observados neste estudo, foram mais elevados para o Sevoflurano (37,5°C) do que para o Isoflurano (37,2°C), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Estes valores indicam hipotermia.

Para o Sevoflurano e Isoflurano, a temperatura média mais baixa foi registada com 3,5% de concentração anestésica. No caso do Sevoflurano, este resultado foi o esperado, pois a manutenção anestésica foi efectuada, maioritariamente, com esta concentração, havendo assim, maior número de dados para este valor, comparativamente com os restantes valores de concentrações anestésicas. Por sua vez, os valores mínimos de temperatura no grupo Iso esperava-se que fossem registados com concentrações anestésicas menores, os quais correspondem aos últimos instantes anestésicos. Este resultado poderá ser devido ao facto do grupo Iso possuir uma amostra pequena para a concentração anestésica de 3,5% e por apresentar maior número de anestésias com tempo de duração anestésico mais elevado.

A hipotermia está associada ao aumento do tempo de recuperação anestésico em cães (Pottie et al, 2007), associação que não foi observada neste estudo, apresentando, ambos os grupos anestésicos, valores semelhantes. A taxa de perda de temperatura está relacionada com a variação do peso individual, que nestes animais, é elevada, devido ao elevado rácio entre a superfície e o peso corporal. No entanto, neste estudo, não foi possível determinar esta relação, devido a limitações metodológicas.

Neste estudo não foi possível determinar se os efeitos, nos vários parâmetros analisados, destes dois agentes são dependentes da dose. É necessária a determinação da CAM dos anestésicos, e esta é dada pela concentração alveolar anestésica, e não pela percentagem de anestésico demonstrada no vaporizador (Fantoni et al, 2006). Para tal, é necessário manter a % de anestésico administrado, constante durante 15 minutos, a partir dos quais se determina se o animal possui reacção a estímulos dolorosos (Quasha et al, 1980).

O facto de os parâmetros variarem consoante a percentagem de anestésico administrada, não significa que os efeitos sejam dependentes da dose. Verificou-se que a administração de maiores percentagens de anestésico foram efectuadas no início da anestesia (necessárias para a indução anestésica), para quais os valores médios dos vários parâmetros foram mais elevados. À medida que se foram reduzindo, ao longo do tempo, as concentrações anestésicas administradas (manutenção anestésica), os valores médios das variáveis foram, igualmente, diminuindo.

Devido às limitações deste estudo, principalmente devido ao facto dos animais estarem sujeitos a várias concentrações anestésicas diferentes e encontrarem-se em diferentes planos anestésicos, não foi possível correlacionar os efeitos destes anestésicos com a % anestésica administrada.

5.8. Conclusões

Os anestésicos voláteis são comumente utilizados na indução e manutenção de anestesia geral de coelhos. A sua acção depende das suas características farmacocinéticas, que os distinguem entre si. O Isoflurano é o anestésico mais comumente utilizado em veterinária, pelo que os seus efeitos em animais de companhia são amplamente conhecidos. Por outro lado, o anestésico Sevoflurano foi introduzido recentemente no mercado, pelo que algumas das suas acções ainda não estão descritas.

O objectivo do presente estudo, foi comparar os efeitos dos dois anestésicos em coelhos, segundo a sua acção em alguns parâmetros fisiológicos.

Dos vários parâmetros analisados, apenas o tempo de indução anestésico ($p=0,03$), a pressão sanguínea ($p<0,001$) e a temperatura ($p<0,001$) obtiveram diferenças estatisticamente significativas entre ambos os anestésicos. Em relação às medidas de dispersão calculadas para os referidos parâmetros, verificou-se que o grupo Sevo obteve valores de desvio padrão superiores aos valores do grupo Iso, o que significa que os animais anestesiados com Sevoflurano possuem valores mais dispersos, apresentando assim este anestésico, um comportamento mais heterogéneo, do que o observado com o Isoflurano.

O Sevoflurano resultou numa indução anestésica mais rápida do que o Isoflurano, no entanto o tempo de recuperação foi igual para os dois anestésicos. Em ambos os grupos, os animais apresentaram comportamentos agressivos durante a indução anestésica, indicando aversão ao agentes anestésico, no entanto o Sevoflurano pareceu ser melhor tolerado pelos animais, resultando numa indução anestésica mais suave e de melhor qualidade do que o Isoflurano. Apesar de o Isoflurano provocar maior efeito hipotensor, relativamente ao Sevoflurano, ambos os anestésicos deprimem a frequência cardíaca, possuindo assim efeitos depressores cardíacos semelhantes. O Sevoflurano provoca depressão respiratória, semelhante ao Isoflurano, com diminuição acentuada dos valores médios de $ETCO_2$, os quais de mantiverem, abaixo dos valores fisiológicos normais. Contudo, os valores de SaO_2 mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos normais, apresentando-se os animais bem perfundidos. O Isoflurano foi associado a valores mais baixos de pressão sanguínea, o que resultou numa descida da temperatura em maior grau que o Sevoflurano.

Estes resultados sugerem que o Sevoflurano tem menos efeitos adversos do que o Isoflurano. Há necessidade de realização de mais estudos, comparativos, nesta espécie, com maior rigor metodológico, no sentido de aconselhar o uso preferencial do Sevoflurano em relação ao Isoflurano.

Bibliografia

- Altuntas, T.G., Zager, R.A., Kharasch, E.D. (2003). Cytotoxicity of S-conjugates of the sevoflurane degradation product fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl) vinyl ether (Compound A) in a human proximal tubular cell line. *Toxicology and applied pharmacology*, 193(1), 55-65.
- Bach, A., Bohrer, H., Schmidt, H., Motsch, J., Martin, E. (1997). Economic aspects of modern inhalation anesthetics with sevoflurane as an example [abstract]. *Der anaesthetist*, 46(1), 21-28.
- Banks, M.I., Pearce, R.A. (1999). Dual actions of volatile anesthetics on GABA(A) IPSCs: Dissociation of blocking and prolonging effects. *Anesthesiology*, 90(1), 120-134.
- Barberio, J.C., Bolt, J.D., Austin, P.N., Craig, W.J. (2006). Pollution of ambient air by volatile anesthetics: a comparison of 4 anesthetic management techniques. *AANA journal*, 74(2), 121-125.
- Baxter, P.J., Garton, K., Kharasch, E.D. (1998). Mechanistic aspects of carbon monoxide formation from volatile anesthetics. *Anesthesiology*, 89(4), 929-941.
- Behne, M., Wilke, H-J., Harder, S. (1999). Clinical Pharmacokinetics of Sevoflurane. *Clinical pharmacokinet*, 36, 13-26.
- Bell, L.B., Wilson, D.J., Quandt, L.M., Kampine, J.P. (1995). Renal sympathetic and heart rate baroreflex function in conscious and isoflurane anaesthetized normotensive and chronically hypertensive rabbits [abstract]. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 22(10), 701-710.
- Bito, H., Ikeda, K. (1994). Closed-circuit anesthesia with sevoflurane in humans. Effects on renal and hepatic function and concentrations of breakdown products with soda lime in the circuit. *Anesthesiology*, 80, 71-76.
- Bito, H., Ikeda, K. (2000). Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesthesia and analgesia*, 82, 173-176.
- Boldt, J., Jaun, N., Kumle, B., Heck, M., Mund, K. (1998). Economic considerations of the use of new anesthetics: a comparison of propofol, sevoflurane, desflurane and isoflurane. *Anesthesia and analgesia*, 86, 504-509.
- Branson, K.R., Gross, M.E. (2001). Opioid agonists and antagonists. In H. Adams (Ed). *Veterinary pharmacology and therapeutics* (8th ed). (pp.184-212). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Breck, S.W., Gaynor, J.S. (2003). Comparison of isoflurane and sevoflurane for anesthesia in beaver. *Journal of wildlife diseases*, 39(2), 387-392.
- Brock, N. (1994). Acepromazine revisited. *The canadian veterinary journal*, 35(7), 458-459.
- Brodbelt, D. (2009). Perioperative mortality in small animal anaesthesia. *The veterinary journal*, 182, 152-161.

- Burchardi, H., Kaczmarczyk, G. (1994). The effect of anaesthesia on renal function [abstract]. *European journal of anaesthesiology*, 11(3), 163-168.
- Byhahn, C., Wilke, H-J., Westphal, K. (2001). Occupational exposure to volatile anaesthetics: Epidemiology and approaches to reducing the problem. *CNS Drugs*, 15(3), 197-215.
- Cantwell, S.L. (2001). Ferret, Rabbit, and Rodent anesthesia. *Veterinary clinics of north america: exotic animal practice*, 4(1), 169-191.
- Carroll, J.F., Dwyer, T.M., Grady, A.W., Reinhart, G.A., Montani, J.P., Cockrell, K., Meydrech, E.F., Mizelle, H.L. (1996). Hypertension, cardiac hypertrophy, and neurohumoral activity in a new animal model of obesity [abstract]. *American journal of physiology*, 271, H373-H378.
- Clarke, K.W. (1999). Desflurane and Sevoflurane: New Volatile Anesthetic Agent. *Veterinary clinics of north america: small animal practice*, 29(3), 793-808.
- Clutton, R.E. (1999). Anaesthetic Equipment. In C. Seymour and R. Gleed (Eds). *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*. United Kingdom: BSAVA.
- Conzen, P.F., Vollmar, B., Habazettl, H., Frink, E.J., Peter, K., Messmer, K. (1992). Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesthesia and analgesia*, 74(1), 79-88.
- Cunningham, C.C., Huang, S., Webster, J., Mayoral, J., Grabenkort, R.W. (1996). Sevoflurane degradation to compound A in anaesthesia breathing systems. *British journal of anaesthesia*, 77, 537-543.
- Cupples, W.A., Novak, P., Novak, V., Salevsky, F.C. (1996). Spontaneous blood pressure fluctuations and renal blood flow dynamics. *The american journal of physiology*, 270, 82-89.
- Dalal, P.G., Corner, A., Chin, C., Wood, C., Ravazi, R. (2008). Comparison of the cardiovascular effects of isoflurane and sevoflurane as measured by magnetic resonance imaging in children with congenital heart disease. *Journal of clinical anaesthesia*, 20, 40-44.
- D'Angelo, E., Monaco, A., D'Angelo, E., Pecchiari, M. (2010). Motor control of the diaphragm in anesthetized rabbits. *Respiratory physiology & neurobiology*, 170(2), 141-149.
- Dikmen, Y., Eminoglu, E., Salihoglu, Z., Demiroglu, S. (2003). Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia*, 58, 745-748.
- Doi, M., Ikeda, K. (1993). Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, and enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Canadian journal of anaesthesia*, 40, 122-126.
- Donnelly, T.M. (2004). Rabbits: basic anatomy, physiology, and husbandry. In: K.E. Quesenberry and J.W. Carpenter (Eds). *Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery*. (2nd ed). (pp.136-146). Missouri: Elsevier.

- Dzikiti, T.B., Stegmann, G.F., Hellebrekers, L.J., Auer, R.E., Dzikiti, L.N. (2009). Sedative and cardiopulmonary effects of acepromazine, midazolam, butorphanol, acepromazine-butorphanol and midazolam-butorphanol on propofol anaesthesia in goats. *Journal of the south african veterinary association*, 80(1), 10-16.
- Ebert, T.J., Harkin, C.P., Muzi, M. (1995). Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesthesia and analgesia*, 81(6), S11-S22.
- Ebert, T.J., Messana, L.D., Uhrich, T.D., Staacke, T.S. (1998a). Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesia and analgesia*, 86, 662-667.
- Ebert, T.J., Frink, E.J. Jr., Kharasch, E.D. (1998b). Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1,25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, 88(3), 601-610.
- Ebert, T.J., Robinson, B.J., Uhrich, T.D., Mackenthun, A., Pichotta, P.J. (1998c). Recovery from sevoflurane anesthesia: A comparison to isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 89(6), 1524-1531.
- Eger, E.I. II, Saidman, L.J., Brandstater, B. (1965). Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, 26(6), 756-763.
- Eger, E.I. II, Koblin, D.D., Bowland, T.J., Ionescu, P., Laster, M.J., Fang, Z., Gong, D., Sonner, J., Weiskopf, R.B. (1997). Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesia and analgesia*, 84(1), 160-168.
- Eger, E.I. II. (2001). Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesthesia and analgesia*, 93(4), 947-953.
- Eger, E.I. II, Shafter, S.L. (2005). The complexity of recovery from anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*, 17, 411-412.
- Escobar, A., Thiesen, R., Vitaliano, S.N., Belmonte, E.A., Werther, K., Nunes, N., Valadão, C.A.A. (2009). Some cardiopulmonary effects of sevoflurane in crested caracara (*Caracara plancus*). *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 36, 436-441.
- Fang, Z.X., Eger, E.I. II., Laster, M.J., Chortkoff, B.S., Landel, L., Ionescu, P. (1995). Carbon monoxide production from degradation of deflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and baralyme[®]. *Anesthesia and analgesia*, 80, 1187-1193.
- Fantoni, D.T., Cortopassi, S.R.G., Bernardi, M.M. (2006). Anestésicos inalatórios. In H. S. Spinosa, S.L. Górnica & M.M. Bernardi (Eds), *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*, (4th ed). (pp.119-131). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Farber, N.E., Pagel, P.S., Wartier, D.C. (2000). Pulmonary pharmacology. In Miller, R.D. (Ed), *Miller's anesthesia*, vol 1. (pp.125-146). New York: Churchill Livingstone.
- Flecknell, P.A. (1991). Anaesthesia and post-operative care of small mammals. *In Practice*, 13(5), 180-189.

- Flecknell, P.A., Cruz, I.J., Liles, J.H., Whelan, G. (1996). Induction of anaesthesia with halothane and isoflurane in the rabbit: a comparison of the use of a face-mask or an anaesthetic chamber. *Laboratory animals*, 30, 67-74.
- Flecknell, P.A. (1998). Analgesia in small mammals. *Seminars in avian and exotic pet medicine*, 7(1), 41-47.
- Flecknell, P.A., Roughan, J.V., Hedenqvist, P. (1999). Induction of anaesthesia with sevoflurane and isoflurane in the rabbit. *Laboratory animals*, 33, 41-46.
- Flecknell, P.A., Richardson, C.A., Popovic, A. (2007). Laboratory animals. In W. Tranquilli, J. Thurmon & K. Grimm (Eds), *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*, (4th ed). (pp.765-784). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Flecknell, P.A. (Ed.). (2009). *Laboratory animal anaesthesia*. (3rd ed.) United States of America: Academic Press.
- Frink, E.J., Morgan, S.E., Coetzee, A., Cozen, P.F., Brown Jr, B.R. (1992). The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology*, 76, 85-90.
- Frink, E.J. Jr., Green, W.B. Jr., Brown, E.A., Malcomson, M., Hammond, L.C., Valencia, F.G., Brown, B.R. Jr. (1996). Compound A concentrations during sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology*, 84(3), 566-571.
- Frink, E.J., Nogami, W.M., Morgan, S.E., Salmon, R.C. (1997). High carboxyhemoglobin concentrations occur in swine during desflurane anesthesia in the presence of partially dried carbon dioxide absorbers. *Anesthesiology*, 87, 308-316.
- Fujibayashi T, Sugiura Y, Yanagimoto M, Harada J, Goto Y (1992). The effects of sevoflurane/halothane anesthesia during normo- and hyperventilation on the energy metabolism of the cat brain. *Masui: the japanese journal of anesthesiology*, 41(1), 72-77.
- Fujita, Y., Takaori, M. (1991a). Hepatic circulation and anesthesia [abstract]. *Masui: the japanese journal of anesthesiology*, 40(2), 166-178.
- Fujita, Y., Kimura, K., Hamada, H., Takaori, M. (1991b). Comparative effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on the liver with hepatic artery ligation in the beagle, *Anesthesiology*, 75(2), 313-318.
- Funk, W., Gruber, M., Wild, K., Hobbahn, J. (1999). Dry soda lime markedly degrades sevoflurane during simulated inhalation induction. *British journal of anaesthesia*, 82(2), 193-198.
- Gillett, C.S. (1994). Selected drug doses and clinical reference data. In: P.J. Manning, D.H. Ringler and C.E. Newcomer (Eds). *The biology of the laboratory rabbit*. (2nd ed). (pp.468-472). London: Academic Press.
- Gonsowski, C.T., Laster, M.J., Eger E.I. II, Ferrell, L.D., Kerschmann, R.L. (1994). Toxicity of compound A in rats. Effect of a 3-hour administration. *Anesthesiology*, 80(3), 556-565.

- Górniak, S.L. (2006). Hipnoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In H.S. Spinosa, S.L. Górniak and M.M. Bernardi (Eds). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*, (4th ed). (pp.165-175). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Groeben H., Meier S., Tankersley C.G., Mitzner W., Brown R.H.. (2004). Influence of volatile anaesthetics on hypercapnoeic ventilatory responses in mice with blunted respiratory drive. *British journal of anaesthesia*, 92(5), 697-703.
- Gross, M.E. (2001). Tranquilizers, α_2 -adrenergic agonists, and related agentes. In H. Adams (Ed). *Veterinary pharmacology and therapeutics* (8th ed). (pp.184-212). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Hall, L.W., Clarke, K.W., Trim, C.M., (Eds.). (2001). *Veterinary anaesthesia*. (10th ed.). Edinburgh: Saunders.
- Harcourt-Brown, F., (Ed). (2002). *Textbook of rabbit medicine*. Great Britain: Elsevier.
- Harper, N. (2004) Inhalational anaesthetics. *Anaesthesia and intensive care medicine*, 5(8), 278-282.
- Hartsfield, S.M. (2007). Anesthetic machines and breathing systems. In W.J. Tranquilli, J.C. Thurmon and K.A. Grimm (Eds). *Veterinary anesthesia and analgesia* (4th ed). (pp.453-494). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Hashimoto K., Tanaka Y., Asahi N., Ohishi S., Sakio H., Okuda C. (1995). Convulsive seizure after craniotomy - comparison of isoflurane anesthesia and sevoflurane anesthesia. *Masui: the japanese journal of anesthesiology*, 44(8), 1139-1142.
- Haskins, S.C. (2007). Monitoring Anesthetized Patients. In W. Tranquilli, J. Thurmon & K. Grimm (Eds), *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*, (4th ed). (pp.533-558). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Hedenqvist, P., Roughan, J.V., Antunes, L., Orr, H., Flecknell, P.A. (2001). Induction of anaesthesia with desflurane and isoflurane in the rabbit. *Laboratory animals*, 35,172-179.
- Hellebrekers, L.J., de Boer, E.J., van Zuylen, M.A., Vosmeer, H. (1997). A comparison between medetomidine-ketamine and medetomidine-propofol anaesthesia in rabbits. *Lab animal*, 31, 58-69.
- Hernandez-Divers, S.M., Schumacher, J., Stahl, S., Hernandez-Divers, S.J. (2005). Comparison of isoflurane and sevoflurane anesthesia after premedication with butorphanol in the green iguana (*Iguana Iguana*). *Journal of zoo and wildlife medicine*, 36(2),169-175.
- Higuchi, H., Sumita, S., Wada, H., Ura, T., Ikemoto, T., Nakai, T., Kanno, M., Satoh, T. (1998). Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology*, 89(2), 307-322.
- Hisaka, Y., Kawanabe, H., Takase, T., Ogasawara, S. (1996). Comparisons of sevoflurane, isoflurane and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats. *Veterinary surgery*, 25, 234-243.

- Hisaka, Y., Ohe, N., Takase, T., Ogasawara, S. (1997). Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane and desflurane. *Research veterinary science*, 63, 205-210.
- Hikasa, Y., Hokushin, S., Takase, K., Ogasawara, S. (2002). Cardiopulmonary, hematological, serum biochemical and behavioral effects of sevoflurane compared with isoflurane or halothane in spontaneously ventilating goats. *Small ruminant research*, 43, 167-178.
- Hodgson, D.S. (2007). Comparison of isoflurane and sevoflurane for short-term anesthesia in piglets. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 34, 117-124.
- Hofmeister, E.H., Brainard, B.M., Sams, L.M., Allman, D.A., Cruse, A.M. (2008). Evaluation of induction characteristics and hypnotic potency of isoflurane and sevoflurane in healthy dogs. *American journal of veterinary research*, 69(4), 451-456.
- Hofstetter, C., Boost, K.A., Flondor, M., Basagan-Mogol, E., Betz, C., Homann, M., Muhl, H., Pfeilschifter, J., Zwissler, B. (2007). Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats [abstract]. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 51(7), 893-899.
- Holak, E.J., Mei, D.A., Dunning, M.B. III., Gundamraj, R., Noseir, R., Zhang L., Woehlck, H.J. (2003). Carbon monoxide production from sevoflurane breakdown: Modeling of expires under clinical conditions. *Anesthesia and analgesia*, 96, 757-764.
- Holmstrom, A., Akeson, J. (2005). Sevoflurane induces less cerebral vasodilatation than isoflurane at the same A-line® autoregressive index level. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 49, 16-22.
- Hossain, D., Fujii, K., Yuge, O., Kawahara, M., Morio, M. (1991). Dose-related sevoflurane metabolism to inorganic fluoride in rabbits. *Hiroshima journal of medical sciences*, 40(1), 1-7.
- Imai, A., Steffey, E.P., Ilkiw, J.E., Farver, T.B. (1999). Comparison of clinical signs and hemodynamic variables used to monitor rabbits during halothane- and isoflurane-induced anesthesia. *American journal of veterinary research*, 60(10), 1189-1195.
- Imai, A., Steffey, E.P., Ilkiw, J.E., Pypendop, B.H. (2003). Quantitative characteristics of anesthetic induction with and recovery from isoflurane and sevoflurane in cats [abstract]. *Association of veterinary anaesthetists*, 30, 106.
- Inglis, S., Strunk, A. (2009). Rabbit anesthesia. *Lab animal*, 38(3), 84-85.
- Inoue, S., Kawaguchi, M., Kurehara, K., Sakamoto, T., Kishi, K., Einaga, T., Kitaguchi, K., Furuya, H. (2007). Mild hypothermia can enhance pial arteriolar vasodilation induced by isoflurane and sevoflurane in cats [abstract]. *Critical care medicine*, 30(8), 1863-1869.
- Irwin, M.G., Trinh, T., Yao, C.L. (2009). Occupational exposure to anaesthetic gases: A role for TIVA. *Expert opinion on drug safety*, 8(4), 473-483.

- Iseki, A., Doi, T., Kimura, H., Kitahata, H., Kohyama, A. (1996). Isoflurane and sevoflurane impair left ventricular relaxation in dogs with fixed heart rate. *Masui: the japanese journal of anesthesiology*, 45(4), 415-420.
- Ishibe, Y., Gui, X., Uno, H., Shiokawa, Y., Umeda, T., Suekane, K. (1993). Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the perfused rabbit lung. *Anesthesiology*, 79, 1348-1353.
- Ishida, H., Kadota, Y., Sameshima, T., Nyshiyama, A., Oda, T., Kanmura, Y. (2002). Comparison between sevoflurane and isoflurane anesthesia in pig hepatic ischemia-reperfusion injury. *Journal of anesthesia*, 16, 44-50.
- Jakob, S.M., Tenhunen, J.J., Laitinen, S., Heino, A., Alhava, E., Takala, J. (2001). Effects of systemic arterial hypoperfusion on splanchnic hemodynamics and hepatic arterial buffer response in pigs. *American Journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 280(5), 819-827.
- Johnson, R.A., Striler, E., Sawyer, D. C. (1998). Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs. *American journal of veterinary research*, 59(4), 478-481.
- Johnson-Delaney, C.A. (Ed.). (1996). *Exotic companion medicine handbook*. United States of America: Wingers Publishing.
- Jones, R.S. (1999). The practice of veterinary anaesthesia and analgesia. In C. Seymour and R. Gleed (Eds). *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*. United Kingdom: BSAVA.
- Joyner, P.H., Jones, M.P., Ward, M., Gompf, R.E., Zagaya, N., Sleeman, J.M. (2008). Induction and recovery characteristics and cardiopulmonary effects of sevoflurane and isoflurane in bald eagles. *American journal of veterinary research*, 69(1), 13-22.
- Kandel, L., Laster, M.J., Eger, E.I II, Kerschmann, R.L., Martin, J. (1995). Nephrotoxicity in rats undergoing a one-hour exposure to compound A. *Anaesthesia and analgesia*, 81(3), 559-563.
- Karanovic, N., Pecotic, R., Valic, M., Jeronic, A., Carev, M., Karanovic, S., Ujevic, A., Dogas, Z. (2010). The acute hypoxic ventilator response under halothane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia in rats. *Anaesthesia*, 65, 227-234.
- Kharasch, E.D., Thummel, K.E. (1993). Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology*, 79(4), 795-807.
- Kharasch, E.D., Hankins, D.C., Thummel, K.E. (1995a). Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology*, 82(3), 689-699.
- Kharasch, E.D. (1995b). Biotransformation of Sevoflurane. *Anesthesia and analgesia*, 81, 574-577.

- Kharasch, E.D. (1996). Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta anaesthesiologica belgica*, 47(1), 7-14.
- Kharasch, E.D., Thorning, D., Garton, K., Hankins D.C., Kilty, C.G. (1997a). Role of renal cysteine conjugate beta-lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*, 86(1), 160-171.
- Kharasch, E.D., Frink, E.J. Jr., Zager, R., Bowdle, T.A., Artru A., Nogami, W.M. (1997b). Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology*, 86(6), 1238-1253.
- Kharasch, E.D., Hoffman, G.M., Thorning, D., Hankins, D.C., Kilty, C.G. (1998). Role of the renal cysteine conjugate beta-lyase pathway in inhaled compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*, 88(6), 1624-1633.
- Kharasch, E.D., Frink, E.J. Jr., Artru, A., Michalowski, P., Rooke, G. A., Nogami, W. (2001). Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function, *Anesthesia and analgesia*, 93, 1511-1520.
- Kharasch, E.D., Schroeder, J.L., Sheffels, P., Liggitt, H.D. (2005). Influence of sevoflurane on the metabolism and renal effects of compound A in rats. *Anesthesiology*, 103(6), 1183-1188.
- Kleinsasser, A., Lidner, K.H., Hoermann, C., Schaefer, A., Keller C., Loeckinger, A. (2001). Isoflurane and sevoflurane anesthesia in pigs with a preexistent gas exchange defect. *Anesthesiology*, 95(6), 1422-1426.
- Ko, J.C.H., Mandsager, R.E., Payton, M.E., Maszle, E.E., Moore, H.D., Salomm, E.M. (2001). Comparison of isoflurane and sevoflurane chamber induction and recovery in cats. *Veterinary anesthesia and analgesia*, 28, 97-110.
- Kobayashi, Y. Ochiai, R., Takeda, J., Sekiguchi, H., Fukushima, K. (1992). Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesthesia and analgesia*, 74(5), 753-757.
- Kobayashi, M. (1996). The effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic blood flow in man. *Masui: the japanese journal of anesthesiology*, 45(3), 281-286.
- Koblin, D.D. (1992). Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity. *Anesthesia and analgesia*, 75(4), s10-s16.
- Komatsu, H., Nogaya, J., Ogi, K. (1994). Volatile anaesthetics as central nervous system excitants. *Annals of the academy of medicine, singapore*, 23(6), 130-138.
- Kupczewska-Dobecka, M., Soćko, R. (2006). Assessment of health risk of sevoflurane and isoflurane exposure among surgical staff: a problem for employers [abstract]. *Medycyna pracy*, 57(6), 557-566.
- Kuroda, Y., Murakami, M., Tsuruta, J., Murakawa T, Sakabe T. (1996). Preservation of the ration of cerebral blood flow/metabolic rate for oxygen during prolonged anesthesia with isoflurane, sevoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology*, 84(3), 555-561.

- Kusume, Y. (1999). Inorganic fluoride concentrations and their sequential changes in the five layers of the kidney in rabbits after sevoflurane or methoxyflurane anesthesia. *Masui: the japanese journal of anesthesiology*, 48(11), 1202-1210.
- Lautt, W.W. (1985). Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response [abstract]. *The american journal of physiology*, 249, 549-556.
- Lee, H.T., Ota-Setlik, A., Fu, Y., Nasr, S.H., Emala, C.W. (2004). Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo [abstract]. *Anesthesiology*, 100(6), 1313-1324.
- Leece, E.A., Corletto, F., Brearley, J.C. (2008). A comparison of recovery times and characteristics with sevoflurane and isoflurane anaesthesia in horses undergoing magnetic resonance imaging. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 35, 383-391.
- Lenz, C., Rebel, A., Van Ackern, K., Kunschinky, W., Waschke, F. (1998). Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization, and flow-metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology*, 89(6), 1480-1488.
- Lockwood, G.G., Chakrabarti, M.K., Whitwham, J.G. (1993). The uptake of isoflurane during anaesthesia [abstract]. *Anaesthesia*, 48(9), 748-752.
- Lockwood, G.G., White, D.C. (2001). Measuring the costs of inhaled anaesthetics. *British journal of anaesthesia*, 87(4), 559-563.
- Loeckinger, A., Keller, C., Lindner, K.H., Kleinsasser, A. (2002). Pulmonary gas exchange in coronary artery surgery patients during sevoflurane and isoflurane anesthesia. *Anesthesia and analgesia*, 94, 1107-1112.
- Longley, L. (Ed.). (2008). *Anesthesia of exotic pets*. United Kingdom: Elsevier.
- Lopez, L.A., Hofmeister, E.H., Pavez, J.C., Brainard, B.M. (2009). Comparison of recovery from anesthesia with isoflurane, sevoflurane, or desflurane in healthy dogs. *American journal of veterinary research*, 70(11), 1339-1344.
- Lozano, A.J., Brodbelt, D.C., Borer, K.E., Armitage-Chan, E., Clarke, K.W., Alibhai, H.I.K. (2009). A comparison of the duration and quality of recovery from isoflurane, sevoflurane and desflurane anesthesia in dogs undergoing magnetic resonance imaging. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 36, 220-229.
- Ludders, J.W. (1999). Inhalant Anaesthetics. In C. Seymour & R. Gleed (Eds), *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*, (pp.99-107). Cheltenham, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- Malan, T.P. Jr., DiNardo, J.A., Isner, R.J., Frink, E.J. Jr., Goldberg, M., Fenster, P.E., Brown, E.A., Depa, R., Hammond, L.C., Mata, H. (1995). Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*, 83(5), 918-928.

- Marini, R.P., Li, X., Harpster, N.K., Dangler, C. (1999). Cardiovascular pathology possibly associated with ketamine/xylazine anesthesia in dutch belted rabbits. *Laboratory animal science*, 49(2), 153-160.
- Matta, B.F., Heath, K.J., Tipping, K., Summors, A.C. (1999). Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology*, 91(3), 677-680.
- Mayer, J. (2006). Analgesia and anesthesia in rabbits and rodents. *In proceedings of the north american veterinary conference, Orlando, Florida, 7-11 January*. Disponível em <http://www.ivis.org>.
- Meredith, A.L. (2009). Anaesthesia of rabbits. *In proceedings of the european veterinary conference, Voorjaarsdagen, Amsterdam, Netherlands*. Disponível em <http://www.ivis.org>.
- Miller, K.W. (2002). The nature of sites of general anaesthetic action. *British journal of anaesthesiology*, 89 (1), 17-31.
- Minuck, M. (1964). Massive hepatic necrosis associated with halothane anaesthesia. *Lancet*, 30, 1(1224).
- Miyasaki, Y., Matsuo, T., Kurabayashi, Y. (2000). Immobilization stress induces elevation of intraocular pressure in rabbits. *Ophthalmic research*, 32(6), 270-277.
- Morgan, G.E. Jr., Mikhail, M.S., Murray, M.J., Larson, C.P. Jr. (2002). *Clinical anesthesiology* (3rd ed). United States of America: Lange.
- Morio, M., Fujji, K., Satoh, N., Imai, M., Kawakami, U, Mizuno, T., Kawai, Y., Ogasawara, Y., Tamura, T., Negishi, A. et al (1992). Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the byproducts. *Anesthesiology*, 77(6), 1155-1164.
- Moppett, I. (2008) Inhalational anaesthetics. *Anaesthesia and intensive care medicine*, 9(12), 567-572.
- Muir, W. W., Hubbell, J. A. E., Skarda, R. T., Bednarski, R. M. (2000). *Handbook of veterinary anesthesia* (4th ed.). Missouri, USA: Mosby.
- Mushambi, M.C., Smith, G. (2001). Inhalational anaesthetics agents. In: A.R. Aitkenhead, D.J. Rowbotham & G. Smith (Eds), *Textbook of anaesthesia*, (4th ed). (pp.152-168). London, United Kingdom: Churchill Livingstone.
- Mutoh, T., Nishimura, R., Kim, H., Matsunaga, S., Sasaki, N. (1997). Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *American journal of veterinary research*, 58(8), 885-890.
- Naganobu, K., Fujisawa, Y., Ohde, H., Matsuda, Y., Sonoda, T., Ogawa, H. (2000). Determination of the minimum anesthetic concentration and cardiovascular dose response for sevoflurane in chickens during controlled ventilation. *Veterinary surgery*, 29, 102-105.

- Navarro, R., Weiskopf, R.B., Moore, M.A., Lockhart, S., Eger, E.I. II., Koblin, D., Lu, G., Wilson, C. (1994). Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiology*, 80(3), 545-549.
- Newman, P.J., Quinn, A.C., Hall, G.M., Grounds, R.M. (1994). Circulating fluoride changes and hepatorenal function following sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia*, 49(11), 936-939.
- Nishiyama, T., Hanaoka, K. (1998). Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesthesia and analgesia*, 87(2), 468-473.
- Nishiyama, T., Matsukawa, T., Yokoyama, T., Hanaoka, K. (1999) Cerebrovascular carbon dioxide reactivity during general anesthesia: A comparison between sevoflurane and isoflurane. *Anesthesia and analgesia*, 89, 1437-1441.
- Njoku, D.B., Pohl, L.R., Sokoloski, E.A., Marchick, M.R., Borkowf, C.B., Martin, J.L. (1999). Immunochemical evidence against the involvement of cysteine conjugate beta-lyase in compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*, 90(2), 458-469.
- Obata, R., Bito, H., Ohmura, M., Moriwaki, G., Ikeuchi, Y., Katoh, T., Sato, S. (2000). The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesthesia and analgesia*, 91, 1262-8.
- Oguchi, T., Kashimoto, S., Yamaguchi, T., Nakamura, T., Kumazawa, T. (1995). Comparative effects of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane on function and metabolism in the ischaemic rat heart. *British journal of anaesthesia*, 74(5), 569-575.
- O'Malley, B. (Ed). (2005). *Clinical anatomy and physiology of exotic species: Structure and function of mammals, birds, reptiles and amphibians*. United Kingdom: Elsevier.
- Ornstein E., Young W.L., Fleischer L.H., Ostapkovich N. (1993). Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology*, 79, 498-502.
- Patel, S.S., Goa, K.L. (1996). Sevoflurane: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs*, 51(4), 658-700.
- Pedersen, F.M., Nielsen, J., Ibsen, M., Guldager, H. (1993). Low-flow isoflurane-nitrous oxide anaesthesia offers substantial economic advantages over high- and medium-flow isoflurane-nitrous oxide anaesthesia [abstract]. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 37(5), 509-512.
- Plumb, D.C., (Ed). (2005). *Plumb's veterinary drug handbook* (5th ed). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Pottie, R.G., Dart, C.M., Perkins, N.R., Hodgson, D.R. (2007). Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog [abstract]. *Australian veterinary journal*, 85(4), 158-162.

- Preckel, B., Bolten, J. (2005). Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best practice & research clinical anaesthesiology*, 19(3), 331–348.
- Pypendop, B.H., Ilkiw, J.E., Bolich, J.A. (2003). Hemodynamic effects of sevoflurane in spontaneously breathing cats. *Association of veterinary anaesthetists*, 30, 105-106.
- Pypendop, B.H., Ilkiw, J.E. (2004). Hemodynamic effects of sevoflurane in cats. *American journal of veterinary research*, 65(1), 20-25.
- Quasha, A.L., Eger, E.I. II., Tinker, J. H. (1980). Determination and applications of MAC. *Anesthesiology*, 53, 315-334.
- Reichle, F.M., Conzen, P.F. (2003). Halogenated inhalational anaesthetics. *Best practice & research clinical anaesthesiology*, 17(1), 29-46.
- Reusch, B. (2005). Investigation and management of cardiovascular disease in rabbits. *In Practice*, 27, 418-425.
- Ritzu, S., Boccalon, P., Sanchez, M.A., Arcangeli, G., Capelli, V. (2007). Anesthetic gases exposure: findings from a 13 year environmental and biological monitoring in a hospital company [abstract]. *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia*, 29(3), 411-413.
- Rodig, G., Keyl, C., Wiesner, G., Philipp, A., Hobbhahn, J. (1996). Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass as a study model. *British journal of anaesthesia*, 76(1), 9-12.
- Rooke, G.A., Ebert, T., Muzi, M., Kharasch, E.D. (1996). The hemodynamic and renal effects of sevoflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease and chronic hypertension. Sevoflurane Ischemia Study Group [abstract]. *Anesthesia and analgesia*, 82(6), 1159-1165.
- Rooke, G.A., Choi, Jong-Ho., Bishop, M.J. (1997). The effect of Isoflurane, Halothane, Sevoflurane, and Tiopental/Nitrous Oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*, 86(6), 1294-1299.
- Saudan, S., Beghetti, M., Spahr-Schopfer, I., Mamie, C., Habre, W. (2007). Cardiac rhythm and left ventricular function of infants at 1 MAC sevoflurane and halothane. *Pediatric anesthesia*, 17(6), 540-546.
- Scheller, M.S., Tateishi, A., Drummond, J.C., Zornow, M.H. (1988). The Effects of Sevoflurane on Cerebral Blood Flow, Cerebral Metabolic Rate of Oxygen, Intracranial Pressure, and the Electroencephalogram are Similar to Those of Isoflurane in the Rabbit. *Anesthesiology*, 68, 548-551.
- Schmidt, R., Hoetzel, A., Baechle, T., Loop, T., Humar, M., Bauer, M., Pahl, H.L., Geiger, K.K., Pannen, B.H.J. (2004). Isoflurane pretreatment lowers portal venous resistance by increasing hepatic heme oxygenase activity in the rat liver in vivo [abstract]. *Journal of hepatology*, 41(5), 706-713.
- Sheffels, P., Schroeder, J.L., Altuntas, T.G., Liggitt, H.D., Kharasch, E.D. (2004). Role of cytochrome P4503A in cysteine S-conjugates sulfoxidation and the nephrotoxicity of

the sevoflurane degradation product fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether (compound A) in rats. *Chemical research in toxicology*, 17(9), 1177-1189.

- Shiraishi, Y., Ikeda, K. (1990). Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: A comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *Journal of clinical anesthesia*, 2(6), 381-386.
- Skeehan, T.M., Schuler, H.G., Riley, J.L. (1995). Comparison of the alteration of cardiac function by sevoflurane, isoflurane, and halothane in the isolated working rat heart. *Journal of cardiothoracic vascular anesthesia*, 9, 706-712.
- Sladen, R.N., Landry, D. (2000). Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy [abstract]. *Anesthesiology clinics of north america*, 18(4), 791-807.
- Spinosa, H. S., Górnjak, S.L. (2006). Tranquilizantes, relaxants musculares de ação central e antidepressivos. In H.S. Spinosa, S.L. Górnjak and M.M. Bernardi (Eds). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*, (4th ed). (pp.165-175). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Summors, A.C., Gupta, A.K., Matta, B.F. (1999). Dynamic cerebral autoregulation during sevoflurane anesthesia: A comparison with isoflurane. *Anesthesia and analgesia*, 88, 341-345.
- Sundeman, H., Biber, B., Raner, C., Winso, O. (1997). Autoregulation and vasodilator responses by isoflurane and desflurane in the feline renal vascular bed. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 41(9), 1180-1186.
- Steffey, E.P. (2001). Inhalation Anesthetics. In H. Adams (Ed). *Veterinary pharmacology and therapeutics* (8th ed). (pp.184-212). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Steffey, E.P., Mama, K.R., Galey, F.D., Puschner, B., Woliner, M.J. (2005). Effects of sevoflurane dose and mode of ventilation on cardiopulmonary function and blood biochemical variables in horses. *American journal of veterinary research*, 66(4), 606-614.
- Steffey, E.P., Mama, K.R. (2007). Inhalation Anesthetics. In W. Tranquilli, J. Thurmon & K. Grimm (Eds), *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*, (4th ed). (pp.355-383). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Strum, D.P., Eger, E.I. II. (1994). The degradation, absorption, and solubility of volatile anesthetics in soda lime depend on water content. *Anesthesia and analgesia*, 78(2), 340-348.
- Sutherland, D.E., Smith, W.A. (1992). Chemical hepatitis associated with occupational exposure to halothane in a research laboratory [abstract]. *Veterinary and human toxicology*, 34(5), 423-424.
- Takahashi, H., Murata, K., Ikeda, K. (1993). Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. *British journal of anaesthesia*, 71(4), 551-555.

- Takahata, O., Ichihara K., Ogawa, H. (1995). Effects of sevoflurane on ischaemic myocardium in dogs. *Acta of anaesthesiology of scandinavia*, 39, 449-456.
- Takeda, S., Sato. N., Tomaru. T. (2002). Haemodynamic and splanchnic organ blood flow responses during sevoflurane-induced hypotension in dogs. *European journal anaesthesiology*, 19(6), 442-445.
- Takemura, M., Shiokawa, Y., Okamoto, S., Uno, H., Futagawa, K., Koga, Y. (2005). Volatile anesthetics constrict pulmonary artery in rabbit lung perfusion model. *Journal of anesthesia*, 19(4), 343-346.
- Tanaka, S., Tsuchida, H., Nakabayashi, K., Seki, S., Namiki, A. (1996). The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during inhaled induction of anesthesia via mask in humans. *Anesthesia and analgesia*, 82, 821-826.
- Tarazi, E.M., Philip, B.K. (1998). A Comparison of Recovery after Sevoflurane or Desflurane in Ambulatory Anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*, 10, 272-277.
- Thurmon, J.C., Short, C.E. (2007). History and overview of veterinary anesthesia. In W. Tranquilli, J. Thurmon & K. Grimm (Eds), *Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia*, (4th ed). (pp.355-383). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Trevor, A.J., White, P.F. (2004). General Anesthetics. In B.G. Katzung (Ed), *Basic & clinical pharmacology* (9th). (pp.401-417). Boston, United States of America: Lange Medical Publications.
- Tomiyasu, S., Hara, T., Hasuo, H., Ureshino, H., Sumikawa, K. (1999). Comparative analysis of systemic and coronary hemodynamics during sevoflurane- and isoflurane-induced hypotension in dogs [abstract]. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 35(5), 741-747.
- Torri, G., Casati, A. (2000). Cardiovascular homeostasis during inhalational general anesthesia: a clinical comparison between sevoflurane and isoflurane. On behalf of the Italian research group on sevoflurane [abstract]. *Journal of clinical anesthesia*, 12(2), 117-122.
- Ueyama, Y., Lerche, P., Eppler, C.M., Muir, W.W. (2009). Effects of intravenous administration of perzinfotel, fentanyl, and a combination of both drugs on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs [abstract]. *American journal of veterinary research*, 70(12), 1459-1464.
- Unceta-Barrenechea, O.B., Vicinay, P.S., Garrán, S.B., Serna de Andrés, A., Seoane, L.A. (1989). Occupational exposure of the anesthesiologist to nitrous oxide and halothane. Control measures. *Revista española de anestesiología y reanimación*, 36(5), 267-275.
- Urban, B. W., Bleckwenn, M., Barann, M. (2006). Interactions of anesthetics with their targets: Non-specific, specific or both? *Pharmacology & therapeutics*, 111, 729-770.
- Vagts, D.A., Lockwood, G.G. (1998). The uptake of sevoflurane during anaesthesia [abstract]. *Anaesthesia*, 53(9), 862-866.

- Van Hemelrijck, J., Verhaegen, M., Van Aken, H. (1993). Cerebral effects of inhalational anaesthetics [abstract]. *Baillière's clinical anaesthesiology*, 7(4), 1035-1055.
- Voss, L.J., Ludbrook, G., Grant, C., Sleight, J.W., Barnard, J.P.M. (2006). Cerebral cortical effects of desflurane in sheep: comparison with isoflurane, sevoflurane and enflurane. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 50, 313-319.
- Wang, J.Y.Y., Russel, G.N., Page, R.D., Jackson, M., Pennefather, S.H. (1998). Comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one lung ventilation. *British journal of anaesthesia*, 81, 850-853.
- Waterman-Pearson, A.E. (1999). Urogenital disease. In C. Seymour and R. Gleed (Eds). *Manual of small animal anaesthesia and analgesia*. United Kingdom: BSAVA.
- Westphal, K., Lischke, V., Aybeck, T., Kessler, P. (1997). Exposure of the pediatric surgeon to inhalation-anesthetic during pediatric bronchoscopy procedures [abstract]. *Pneumologie*, 51(12), 1123-1126.
- Wissing, H., Kuhn, I., Rietbrock, S., Fuhr, U. (2000). Pharmacokinetics of Inhaled anaesthetics en a Clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *British journal of anaesthesia*, 84(4), 443-449.
- Wissing, H., Kuhn, I., Warnken, U., Dudziak, R. (2001). Carbon monoxide production from desflurane, enflurane, halothane, isoflurane, and sevoflurane with dry soda lime. *Anesthesiology*, 95(5), 1205-1212.
- Welborn, L.G., Hannallah, R. S., Norden, J.N., Ruttimann, U.E., Callan, C.M. (1996). Comparison of emergence and recovery characteristics of Sevoflurane, Desflurane, and Halotane in Pediatric Ambulatory Patients. *Anesthesia and analgesia*, 83, 917-920.
- Wrońska-Nofer, T., Palus, J., Krajewski, W., Jajte, J., Kucharska, M., Stetkiewicz, J., Wasowicz, W., Rydzyński, K. (2009). DNA damage induced by nitrous oxide: study in medical personnel of operating rooms [abstract]. *Mutation research*, 18, 39-43.
- Yamashita, K., Iwasaki, Y., Umar, M.A., Itami, T. (2009). Effect of age on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *Journal of veterinary medicine science*, 71(11), 1509-1512.
- Yamazaki, M., Momose Y., Ito, Y. (1994). Effects of sevoflurane or halothane on contractile responses of isolated canine basilar artery. *Masui: the japanese journal of anesthesiology*, 43, 672-679.
- Yasuda, N., Lockhart, S.H.,II, Weiskopf, R.B., Liu, J., Laster, M., Taheri, S., Peterson, N.A. (1991). Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesthesia and analgesia*, 72(3), 316-324.
- Ypsilantis, P., Didilis, V.N., Politou, M., Bougioukas, I., Bougioukas G., Simopoulos, C. (2005). A comparative study of invasive and oscillometric methods of arterial blood pressure measurement in the anesthetized rabbit. *Research in veterinary science*, 78, 269-275.

Anexo 1 - Tempos de indução anestésica (minutos)

	Grupo Sevo	Grupo Iso
1	5	6,5
2	5,5	7
3	5,5	6
4	8	6
5	7	6
6	4,5	5,5
7	4,5	6
8	4	8
9	5	6
10	4	7,5
11	4	7
12	5	5
13	6	6
14	5	7
15	6	7
16	6	5,5
17	7	5
18	5	5
19	6,5	5,5
20	6	5
21	5	6

Anexo 2 – Tempos de recuperação anestésica (minutos)

	Grupo Sevo	Grupo Iso
1	2	1,5
2	3	2,5
3	2	1,5
4	5	2
5	3	2
6	2	3
7	1,5	1,5
8	1	5
9	4	2
10	1,5	4
11	1,5	2
12	3,5	2
13	1	2
14	1	1
15	3	4
16	2	2
17	3	1,5
18	1	2
19	2,5	1,5
20	1,5	2,5
21	3	2,5

Anexo 3 – Qualidade da indução anestésica do grupo Sevo

	Vocalização	Apneias	Movimentos bruscos
1	N	S	S
2	N	N	S
3	N	S	S
4	N	S	S
5	N	S	S
6	N	N	S
7	N	S	S
8	N	S	N
9	S	S	S
10	N	N	S
11	N	S	S
12	N	N	S
13	N	S	S
14	S	S	S
15	S	S	S
16	N	S	S
17	N	N	N
18	N	S	S
19	N	S	S
20	S	N	N
21	N	N	S

Anexo 4 – Qualidade da indução anestésica do grupo Iso

	Vocalização	Apneias	Movimentos bruscos
1	N	S	N
2	N	S	S
3	N	N	N
4	N	S	S
5	N	N	S
6	S	S	S
7	S	N	S
8	S	S	S
9	S	S	S
10	S	S	S
11	S	S	S
12	S	S	S
13	S	S	S
14	N	N	S
15	S	N	N
16	S	S	S
17	N	S	N
18	N	S	N
19	N	S	S
20	S	N	S
21	N	S	S

Anexo 5 – Fichas anestésicas do grupo Sevo

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	5	10	198	98	27	37,9	50
00:05	3,5	14	202	98	38	37,8	50
00:10	3	12	197	98	40	37,5	70
00:15	3	30	210	99	32	37,5	70
00:20	3	17	205	98	31	37,7	90
00:25	2,5	21	207	98	34	37,6	80

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	21	218	99	6	37,5	160
00:05	4	26	237	99	10	37,5	160
00:10	3,5	32	232	99	9	37,3	100
00:15	3,5	29	220	99	10	37,3	100

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	5	29	193	96	8	37,8	80
00:05	4	32	201	97	9	36,8	80
00:10	4	31	232	97	7	36,6	70
00:15	4	29	174	97	10	36,6	70
00:20	4	28	196	96	12	35,9	80

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	41	215	95	22	37,7	100
00:05	3	31	205	97	21	37,8	110
00:10	3	32	240	97	22	37,5	150
00:15	3	31	142	97	22	37,5	100
00:20	3	32	230	99	20	37,2	80
00:25	3	34	204	99	20	36,8	80

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	5	18	250	98	22	38,6	70
00:05	4	20	250	98	18	38,4	90
00:10	4	20	247	99	16	38,1	90
00:15	4	24	250	99	11	37,9	80
00:20	4	22	230	99	15	38	100
00:25	4	20	200	98	18	37,8	110

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	5	37	175	99	27	37,2	90
00:05	5	30	202	99	19	37,2	100
00:10	5	25	207	98	19	37,2	50
00:15	5	24	219	95	23	37	80
00:20	4	21	235	96	20	36,9	50

00:25	4	18	242	97	23	36,8	50
00:30	4	16	232	97	23	36,6	50
00:35	3,5	18	229	97	24	36,6	50

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	8	203	98	20	36,2	40
00:05	3	10	173	98	21	36	60
00:10	3,5	9	195	98	20	36	20
00:15	3,5	9	198	99	21	35,5	20

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	5	27	232	98	27	37,6	70
00:05	4,5	20	189	98	28	37,6	90
00:10	4	12	185	98	32	37,5	60
00:15	3	15	205	98	37	37,5	60
00:20	2,5	14	201	97	37	37,5	70
00:25	2,5	16	192	98	38	37,5	70
00:30	2,5	20	211	98	36	37,4	70
00:35	3	24	203	98	33	37,4	70
00:40	3	10	233	99	41	37,4	70

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	5	29	261	96	26	38,1	120
00:05	5	28	178	99	23	38	120
00:10	5	26	205	96	23	38	120
00:15	4	29	210	98	23	38	60
00:20	4	32	170	98	21	37,8	80
00:25	4	29	212	99	22	37,5	110
00:30	4	26	207	96	24	37,6	110
00:35	4	29	207	96	24	37,6	110
00:40	4	28	222	96	24	37,7	110
00:45	4	31	205	95	25	37,6	100

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	7	193	99	31	38,5	60
00:05	3	7	170	98	38	38,5	70
00:10	3	5	174	98	41	38,5	80
00:15	3	9	186	98	50	38,6	90
00:20	2,5	7	189	97	46	38,7	100
00:25	2,5	10	193	99	44	38,8	100
00:30	2,5	11	205	99	42	38,8	110
00:35	2,5	11	217	99	42	39	100
00:40	2,5	8	200	99	42	38,9	110
00:45	2,5	9	182	99	41	39,2	100
00:50	2,5	10	177	99	45	39,2	100

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO ₂	ETCO ₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	30	243	98	11	35,6	60
00:05	4	24	232	99	10	35,6	70
00:10	4	20	198	99	14	35,6	65
00:15	3,5	19	222	99	16	35,6	80
00:20	3,5	16	215	99	16	35,5	100
00:25	3,5	18	210	99	17	35,5	90

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO ₂	ETCO ₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	7	12	196	98	35	37,5	80
00:05	5	20	252	99	31	37,1	50
00:10	5	17	192	99	32	37,3	50
00:15	5	21	206	99	31	36,4	70
00:20	5	20	236	99	26	36,6	50

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO ₂	ETCO ₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	13	205	99	17	37,7	20
00:05	4	11	221	99	13	37,4	40
00:10	3,5	10	191	97	14	36,9	60
00:15	3,5	14	207	97	14	36,6	60
00:20	4	17	222	99	16	36,4	70
00:25	4	19	238	99	15	36,5	50
00:30	4	16	231	99	15	36,4	50
00:35	4	16	227	99	18	36,4	60
00:40	4	18	213	99	17	36,4	50
00:45	4	18	206	98	17	36,4	60
00:50	4	20	218	99	18	36,5	40

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO ₂	ETCO ₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	7	196	98	25	37,2	60
00:05	3	13	240	99	23	37,2	70
00:10	3	17	221	99	22	37	60
00:15	3	23	220	98	22	36,7	60
00:20	3,5	20	202	99	21	36,5	50
00:25	3,5	17	186	99	23	36,4	60
00:30	3,5	18	202	99	24	36,3	50
00:35	3	16	213	99	25	36,2	50

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO ₂	ETCO ₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	5	25	256	99	20	36,8	40
00:05	4	22	196	99	24	36,7	60
00:10	4	22	196	99	26	36,3	60
00:15	4	23	211	99	22	36,4	50
00:20	4	21	196	99	24	36,4	40
00:25	3	20	156	99	22	36,5	50
00:30	3	23	178	99	22	36	60

00:35	3	26	206	99	22	36,1	50
00:40	3	25	197	99	22	36,5	40
00:45	3	24	192	99	22	36,4	40

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	12	210	98	37	37,7	50
00:05	3	7	202	97	49	37,5	60
00:10	2,5	9	217	98	39	37,3	50
00:15	2,5	29	204	98	36	36,8	60
00:20	2,5	25	198	98	33	36,7	50
00:25	2,5	19	197	98	30	36,5	40
00:30	2,5	21	210	98	27	36,3	50
00:35	2,5	18	181	99	23	36,2	70
00:40	2,5	18	208	99	26	36	60
00:45	2,5	13	204	99	28	36	60

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	20	213	99	11	38,3	20
00:05	3	20	216	99	11	38,3	30
00:10	3	28	214	99	9	38	50
00:15	3	22	210	99	10	38,3	60
00:20	3	31	231	98	12	38,3	60
00:25	3	31	214	98	10	38,3	60
00:30	3	28	212	98	13	38,3	50

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	25	259	98	29	37,8	30
00:05	3	26	211	99	34	37,7	50
00:10	3	33	218	99	31	37,7	50
00:15	3	27	228	99	31	37,7	20
00:20	3	23	225	99	34	37,5	40
00:25	3	26	221	99	34	37,5	40
00:30	3	22	224	99	36	37,5	40
00:35	3	25	216	99	36	37,5	40
00:40	3	24	207	99	37	37,4	50
00:45	2,5	16	204	98	39	37,5	60
00:50	2,5	20	211	98	38	37,4	50

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	24	247	99	23	36,8	90
00:05	4	27	245	99	23	36,8	80
00:10	4	31	243	99	25	37,7	80
00:15	5	29	228	97	23	37,3	80
00:20	4	25	241	99	28	37,5	120
00:25	4	23	203	99	30	37,7	100
00:30	4	33	240	99	24	37,7	90

00:35	4	33	190	99	24	37,8	90
00:40	3	19	232	99	24	37,8	100

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	27	198	99	30	37,5	40
00:05	3	12	184	99	34	37,4	70
00:10	3	15	201	99	37	37,2	80
00:15	3	10	176	98	36	37,2	90
00:20	2,5	7	180	98	36	37,4	80
00:25	2,5	11	180	98	43	37,3	80
00:30	2,5	16	197	99	46	37,2	80
00:35	2,5	13	201	99	44	37,1	100

Tempo	% Sevo	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	7	28	222	99	30	38,5	100
00:05	5	30	175	99	27	38,9	80
00:10	5	38	243	99	29	38,3	60
00:15	5	42	244	99	29	38,4	50
00:20	5	44	256	99	28	38,2	30
00:25	5	40	227	99	27	38,3	60
00:30	5	40	208	99	27	38,4	70
00:35	5	35	223	99	26	38,4	50
00:40	5	40	232	99	30	38,4	50
00:45	5	30	220	99	22	38,5	40
00:50	4	31	241	99	25	38,3	60
00:55	4	40	181	99	24	38,3	50
01:00	4	36	189	98	16	37,8	40
01:05	4	32	182	99	19	37,9	60

Anexo 6 – Fichas anestésicas do grupo Iso

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	19	170	97	29	36,8	50
00:05	3	12	191	99	33	36,8	40
00:10	2,5	23	205	98	30	36,7	60
00:15	3	15	203	99	34	36,6	60
00:20	3	11	206	99	31	36,7	50
00:25	2,5	15	219	99	34	36,6	50

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	11	227	99	17	36,4	50
00:05	3	9	197	99	18	36,4	40
00:10	3	9	173	98	19	36,3	80
00:15	2,5	31	193	99	10	36,3	50
00:20	2,5	33	200	98	21	36,3	40

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	15	202	98	17	37,5	40
00:05	3	13	181	98	15	37,5	50
00:10	2	9	186	99	18	37,6	40
00:15	2	6	191	99	26	37,5	40
00:20	2	6	181	99	27	37,4	60
00:25	2	7	186	98	26	37,3	60

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	27	202	99	10	37,2	60
00:05	3	22	218	98	16	36,8	60
00:10	3	25	202	98	15	36,7	120
00:15	2	26	197	99	13	36,7	60
00:20	2	15	201	99	16	36,6	50
00:25	2	24	202	97	19	36,5	40
00:30	1,5	16	208	99	15	36,5	70

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	42	244	99	9	38	70
00:05	4	42	192	95	8	37,8	60
00:10	4	42	202	95	6	37,8	70
00:15	4	35	172	98	8	37,7	80
00:20	3	37	175	99	7	37,5	80
00:25	3	38	214	97	12	37,4	100
00:30	3	37	184	98	9	37,4	110
00:35	3	37	156	97	12	37,3	120
00:40	3	40	199	98	6	37,3	120
00:45	3	38	201	97	14	37,4	120
00:50	3	43	190	98	13	37,4	120

00:55	3	34	210	98	14	37,4	120
--------------	---	----	-----	----	----	------	-----

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	34	181	99	12	37,1	90
00:05	3	31	215	98	11	37,1	50
00:10	3	29	252	99	12	37,2	120
00:15	3	36	248	99	11	37,4	60
00:20	3	30	225	99	12	37,5	50
00:25	3	31	241	99	12	37,5	60

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	4	34	232	99	11	37,1	40
00:05	3	34	208	99	10	36,9	70
00:10	3	33	198	99	11	36,5	40
00:15	3	12	214	98	16	36,5	40
00:20	3	15	220	99	28	36,4	30
00:25	2,5	7	215	99	33	36,4	50
00:30	2,5	8	231	99	43	36,4	60
00:35	2	16	199	99	48	36,3	50
00:40	2	11	201	98	48	36,3	40
00:45	1,5	9	244	98	52	36,3	40
00:50	1,5	8	202	99	50	36,2	40
00:55	1,5	6	220	99	53	36,1	50

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	27	203	99	22	36,5	40
00:05	3	13	199	99	32	36,4	40
00:10	3	19	198	95	36	36,1	60
00:15	3	16	196	95	39	36,1	60
00:20	3	16	180	98	15	36	60
00:25	3	12	239	99	41	36,1	40
00:30	3	16	228	99	38	36,2	30
00:35	3	13	172	99	42	36,2	30
00:40	3	10	199	99	50	36,1	20
00:45	2	6	206	99	54	36,1	30

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	28	255	99	21	37,1	60
00:05	3	26	228	99	23	36,8	20
00:10	3	36	227	99	28	36,9	40
00:15	3	37	216	98	22	37,1	40
00:20	2,5	37	208	99	8	37,1	30
00:25	2	33	222	99	9	37,1	30
00:30	2	28	242	99	8	37,1	40
00:35	2	24	238	99	9	37	50
00:40	2	29	240	99	10	36,9	40

00:45	2	30	223	99	8	36,7	50
00:50	2	12	207	99	24	36,6	50
00:55	1,5	7	188	99	18	36,6	50
01:00	1	17	199	99	26	36,4	40

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	15	243	98	34	36,6	60
00:05	3	10	205	98	42	36,4	70
00:10	3	8	197	99	42	36,2	60
00:15	3	4	195	99	52	36,1	40
00:20	3	13	188	99	60	36,5	40
00:25	3	17	210	99	38	36,6	50
00:30	3	3	163	98	51	36,5	60

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	47	232	97	12	37,5	70
00:05	3	21	222	99	29	37,2	70
00:10	3	13	208	98	28	37,4	60
00:15	3	11	197	99	31	37,4	60
00:20	3	8	178	98	32	37,2	60
00:25	3	6	202	99	44	37,1	60
00:30	2,5	9	218	99	49	37,2	70
00:35	2,5	17	210	99	38	37,2	75
00:40	2,5	7	228	99	46	37,1	70
00:45	1,5	6	211	99	47	37,1	50

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	44	178	98	31	38	60
00:05	3	16	240	98	40	37,6	70
00:10	2	17	240	98	40	37,7	100
00:15	2	9	235	99	29	37,8	100
00:20	2	22	243	99	28	37,8	70
00:25	1,5	28	237	99	29	37,8	50
00:30	1,5	16	238	99	31	37,8	60

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	34	262	99	33	36,5	80
00:05	3	23	210	99	37	36,1	60
00:10	2,5	28	242	99	37	35,7	50
00:15	2,5	27	232	99	37	35,5	50
00:20	2,5	24	229	99	35	35,2	100
00:25	2,5	23	232	99	37	35,1	50
00:30	2,5	24	215	98	32	35,1	40
00:35	2,5	20	231	99	35	35,3	40
00:40	2,5	16	188	99	38	34,9	20
00:45	2	18	208	98	41	34,6	20

00:50	2	23	218	99	41	34,6	20
00:55	2	19	202	99	38	34,5	20
01:00	2	20	211	99	41	34,9	20
01:05	1,5	20	238	99	47	34,8	20

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	2	12	187	99	34	37,5	70
00:05	2	11	179	99	32	37,5	40
00:10	2	22	173	99	26	37,3	30
00:15	2	17	220	99	28	37,1	60
00:20	1	12	190	99	31	37,1	100

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	18	236	98	26	37,4	50
00:05	2,5	5	211	98	37	37,3	60
00:10	2,5	26	204	99	35	37,1	70
00:15	2,5	13	204	99	39	37,2	60
00:20	2	13	231	99	29	37,2	60
00:25	2	20	192	99	28	37,1	60

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	23	204	98	17	36,3	40
00:05	3,5	24	189	99	20	36,3	40
00:10	3	17	194	99	21	36,3	40
00:15	3	14	188	99	21	36,3	100
00:20	3	10	222	98	20	36,3	100
00:25	3	9	187	99	20	36,2	90
00:30	3	12	206	96	21	36,2	70
00:35	2,5	13	213	99	21	36,2	80
00:40	2	15	228	99	22	36,3	80

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	43	185	98	30	37,7	30
00:05	3	26	198	99	30	37,6	30
00:10	3	22	197	98	30	37,6	30
00:15	3	17	197	97	35	37,7	50
00:20	3	22	202	98	29	37,8	50
00:25	3	19	203	99	33	37,7	60
00:30	3	22	200	99	35	37,6	60

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	30	252	99	7	37	60
00:05	2,5	31	212	99	9	37	100
00:10	3	20	216	99	10	37	110
00:15	3	22	214	99	12	36,8	80
00:20	3	22	196	99	12	36,9	80

00:25	3	20	207	99	13	36,9	70
--------------	---	----	-----	----	----	------	----

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	20	226	99	27	38,3	40
00:05	3	26	214	98	33	38,3	50
00:10	3	11	190	98	32	38,3	50
00:15	2,5	19	197	98	29	38,3	70
00:20	2,5	22	200	98	28	38,2	70
00:25	2	32	212	98	23	38,1	80

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	3	11	191	97	34	38,2	70
00:05	2,5	18	207	99	38	38,2	50
00:10	2,5	7	208	99	35	38,2	80
00:15	3	23	233	98	34	38,1	90
00:20	3	27	214	98	27	38,1	60

Tempo	% Iso	FR	FC	SaO₂	ETCO₂	Temperatura	Pressão arterial
00:00	2,5	32	220	99	8	37,3	40
00:05	2	30	188	99	10	37,2	50
00:10	2,5	32	197	98	11	37,2	50
00:15	2,5	35	232	99	14	37,2	90
00:20	2,5	31	228	99	16	37,1	40
00:25	2	30	205	99	14	37,1	40

Anexo 7 – Idade, em meses, do grupo Sevo e Iso

Grupo Sevo	Idade (meses)
1	132
2	6
3	12
4	6
5	18
6	12
7	6
8	6
9	36
10	48
11	48
12	6
13	6
14	72
15	36
16	60
17	8
18	36
19	18
20	24
21	8

Grupo Iso	Idade (meses)
1	36
2	72
3	6
4	6
5	6
6	6
7	6
8	6
9	6
10	6
11	24
12	12
13	36
14	12
15	6
16	6
17	24
18	12
19	6
20	48
21	6