

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**EFEITOS DA INFUSÃO PROLONGADA DE FENTANIL,
ISOLADAMENTE OU ASSOCIADO À ATROPINA, SOBRE A
CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA DO ISOFLURANO EM CÃES**

CLARISSA RANGEL SIMÕES

VILA VELHA - ES
FEVEREIRO/2015

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**EFEITOS DA INFUSÃO PROLONGADA DE FENTANIL,
ISOLADAMENTE OU ASSOCIADO À ATROPINA, SOBRE A
CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA DO ISOFLURANO EM CÃES**

Dissertação apresentada à
Universidade Vila Velha, como pré-
requisito do Programa de Pós-
graduação em Ciência Animal, para a
obtenção do grau de Mestre em
Ciência Animal.

CLARISSA RANGEL SIMÕES

VILA VELHA - ES
FEVEREIRO/2015

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

S593e Simões, Clarissa Rangel.

Efeitos da infusão prolongada de fentanil, isoladamente ou associado à atropina, sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano em cães / Clarissa Rangel Simões. – 2015.

37 f.: il.

Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

Dissertação (mestrado em Ciência Animal) - Universidade Vila Velha, 2015.

Inclui bibliografias.

1. Anestesia veterinária. 2. Opióides. 3. Analgésicos. 4. Cão – Anestesia. I. Monteiro, Eduardo Raposo. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.7089796

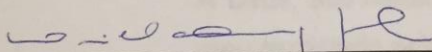
CLARISSA RANGEL SIMÕES

**EFEITOS DA INFUSÃO PROLONGADA DE FENTANIL,
ISOLADAMENTE OU ASSOCIADO À ATROPINA, SOBRE A
CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA DO ISOFLURANO EM CÃES**

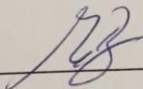
Dissertação apresentada à
Universidade Vila Velha, como pré-
requisito do Programa de Pós-
graduação em Ciência Animal, para
a obtenção do grau de Mestre em
Ciência Animal.

Aprovada em 03 de fevereiro de 2015,

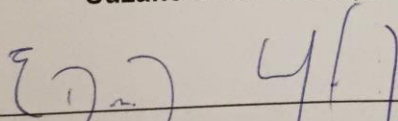
Banca Examinadora:



Daniela Campagnol (UVV-ES)



Suzane Lilian Beier (UFMG-MG)



Eduardo Raposo Monteiro (UVV-ES)
(Orientador)

À Deus, aos meus pais, ao meu irmão e ao meu namorado pelo apoio, carinho e amor.

Dedico

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela minha vida, por me dar oportunidade de estudar. Agradeço por sua presença na minha vida, sempre me abençoando em tudo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro por me aceitar como orientada e desempenhar este papel com muita dedicação.

Aos meus pais por sempre me apoiarem em todos os meus sonhos. Sem vocês eu não estaria realizando mais esta etapa na minha vida.

Ao meu namorado Vinicius por sempre estar disposto a me ajudar e pelo apoio.

Às minhas amigas Larissa Dias de Souza, Jana Euclides Drews e Caroline Siqueira Carlos.

Aos meus colegas Júlia da Penha Piccoli Rangel e Juarez Simões Nunes Junior, sem vocês eu não teria conseguido realizar este projeto.

À Fundação de amparo à pesquisa e inovação do Espírito Santo (FAPES) por ter fornecido a bolsa de estudo durante o período de mestrado, sem a qual não seria possível a realização do mestrado.

Ao centro de diagnóstico veterinário por colaborarem nas realizações dos procedimentos laboratoriais.

À instituição Universidade Vila Velha e aos coordenadores do curso de Medicina Veterinária por permitirem a utilização do hospital veterinário para a realização da fase experimental do projeto.

Ao funcionario do hospital veterinário Jukleber por cuidar tão bem dos animais utilizados no projeto.

RESUMO

SIMÕES, Clarissa Rangel, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, fevereiro de 2015.
Efeitos da Infusão prolongada de fentanil, isoladamente ou associado à atropina, sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano em cães.
Orientador: Eduardo Raposo Monteiro.

Os efeitos da infusão prolongada de fentanil, isoladamente ou associado a atropina sobre a concentração alveolar mínima do isoflurano (CAM_{ISO}) foram avaliados em 6 cadelas hípidas. A indução anestésica foi realizada com propofol (3 mg/kg) e complementação com máscara com isoflurano. A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano em oxigênio. A ventilação controlada foi instituída para manter normocapnia. Um colchão térmico foi utilizado para manter a temperatura esofágica entre 37,5 e 38,5°C. Cada animal participou de dois tratamentos experimentais com um intervalo de uma semana. No tratamento FEN, foi administrado um bolus intravenoso de fentanil (5 µg/kg) seguido de infusão contínua (0,15 µg/kg/minutos). No tratamento FEN-AT foi feita a administração de fentanil (mesmas doses) associado à atropina (bolus de 0,02 mg/kg e infusão de 0,04 mg/kg/horas). Os animais foram instrumentados para mensuração da frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) e concentração expirada de isoflurano. Amostras de sangue arterial para hemogasometria foram colhidas para mensuração do pH, pressão parcial de gás carbônico, pressão parcial de oxigênio e íon bicarbonato. A CAM e as demais variáveis foram determinadas antes (Basal) e em dois tempos alvo após o início da infusão contínua de fentanil (2 e 5 horas). O estímulo nociceptivo empregado foi o pinçamento da cauda. Os valores da CAM basal nos tratamentos FEN e FEN-AT foram de $1,38 \pm 0,16\%$ e $1,39 \pm 0,14\%$, respectivamente. O fentanil reduziu significativamente a CAM em $50 \pm 9\%$ e $49 \pm 13\%$ às 2 horas e $51 \pm 14\%$ e $51 \pm 9\%$ às 5 horas, nos tratamentos FEN e FEN-AT respectivamente. Os valores da FC no tratamento FEN foram significativamente menores às 2 e 5 horas (62 ± 13 e 54 ± 10 bpm) em relação ao basal (95 ± 16 bpm) e menores no FEN do que no FEN-AT (médias de 131 ± 8 e 143 ± 11 bpm). Em ambos os grupos, a PAS aumentou no momento 2 horas e 5 horas em relação ao basal após o fentanil (aumentos de 17 a 24% e 10 a 16% nos tratamentos FEN e FEN-AT), enquanto que a PAM e PAD não se alteraram significativamente. Nas condições deste estudo, conclui-se que a redução na CAM do isoflurano se mantém estável ao longo de uma infusão contínua de 5 horas de fentanil, sugerindo ausência de efeito cumulativo pelo opioide. A administração de atropina não influencia a CAM_{ISO} .

Palavras-chave: Infusão contínua, opiodes, anestésicos inalatórios, halogenados.

ABSTRACT

SIMÕES, Clarissa Rangel, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, february 2015. **Effects of a prolonged infusion of fentanyl, alone or in combination with atropine, on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs.** Leader: Eduardo Raposo Monteiro.

The effects of a prolonged infusion of fentanyl alone or in combination with atropine on the minimum alveolar concentration of isoflurane (MAC_{ISO}) were evaluated in 6 healthy bitches. Anesthesia was induced with propofol (3 mg/kg) and complementation by mask with isoflurane. Maintenance of anesthesia was carried out with isoflurane in oxygen. The mechanical ventilation was initiated to maintain normocapnia. An electrical heating pad was used to maintain esophageal temperature between 37.5 and 38.5°C. Each animal underwent two experimental treatments with 1-week washout intervals. In the FEN treatment, fentanyl was administered as a loading dose (5 µg/kg, IV) followed by a constant rate infusion (0.15 mg/kg/min). In the FEN-AT treatment, fentanyl (same doses) was administered in combination with atropine (loading dose 0.02 mg/kg and constant rate infusion at 0.04 mg/kg/h). The animals were instrumented for measurement of heart rate (HR), systolic (SAP), mean (MAP) and diastolic (DAP) blood pressures and expired concentration of CO₂. Arterial blood samples for blood gas analysis were collected for measurement of pH, partial pressure of carbon dioxide, partial pressure of oxygen and bicarbonate ion. The MAC_{ISO} and other variables were determined before (baseline) and at two target times after the start of the constant rate infusion of fentanyl (2 and 5 hours). The noxious stimuli consisted of clamping of the tail. The baseline MAC_{ISO} values in the FEN and FEN-AT treatments were $1.38 \pm 0.16\%$ and $1.39 \pm 0.14\%$, respectively. Fentanyl significantly reduced the MAC_{ISO} by $50 \pm 9\%$ and $49 \pm 13\%$ at 2 hours and $51 \pm 14\%$ and $51 \pm 9\%$ at 5 hours, respectively in the FEN and FEN-AT treatments. The HR values in the FEN treatment were significantly lower at 2 and 5 hours (62 ± 13 and 54 ± 10 bpm) compared to baseline (95 ± 16 bpm) and lower in the FEN than the FEN-AT (mean values ranging from 131 ± 8 and 143 ± 11 bpm) at all time points. In both groups, the SAP increased at 2 and 5 hours from baseline after fentanyl (increases from 17 to 24% and 10 to 16% in the FEN and FEN-AT treatments), whereas MAP and DAP did not change significantly. Under the conditions of this study, it is concluded that the decrease in the MAC_{ISO} remains stable over a 5 hours constant rate infusion of fentanyl, suggesting no evidence of cumulative effect of the opioid. Administration of atropine does not influence the MAC_{ISO} .

Keywords: Constant rate infusion, opioids, inhalational anesthetics, halogenated anesthetics.

SUMÁRIO

RESUMO	
ABSTRACT	
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DE LITERATURA.....	3
<i>Concentração alveolar mínima (CAM)</i>	3
<i>Opioides</i>	5
<i>Fentanil</i>	6
OBJETIVOS.....	8
HIPÓTESES.....	9
MATERIAL E MÉTODOS.....	10
<i>Animais</i>	10
<i>Procedimento experimental</i>	10
<i>Determinação da CAM</i>	11
<i>Grupos experimentais</i>	12
<i>Registro de variáveis cardiorrespiratórias</i>	12
<i>Análise estatística</i>	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSSÃO.....	19
CONCLUSÕES.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

INTRODUÇÃO

Os anestésicos inalatórios são frequentemente utilizados, pois apresentam propriedades desejáveis tais como administração e eliminação através do sistema respiratório, baixa biotransformação hepática, rápida indução e recuperação anestésica, fornecimento constante de oxigênio (O₂) e facilidade de ajuste no plano anestésico (STEFFEY & MAMA, 2007).

A CAM (concentração alveolar mínima) foi definida por Eger e Merkel em 1963, como um padrão de potência dos anestésicos inalatórios (EGER et al., 1965), ou seja, quanto menor a CAM de um anestésico inalatório, maior a sua potência e vice-versa (EGER et al., 1965; VALVERDE et al., 2003). Esta variável vem sendo utilizada para comparar os efeitos adversos dos anestésicos inalatórios nos sistemas cardiovascular e respiratório em uma mesma profundidade anestésica (STEFFEY & MAMA, 2007).

Todos os agentes halogenados (halotano, isoflurano, sevoflurano e desflurano) apresentam como desvantagem a depressão do sistema cardiovascular, que é influenciada pela concentração do agente utilizado (BERNARD et al., 1990; PAGEL et al., 1991; STEFFEY & MAMA, 2007). Além da depressão cardiovascular, procedimentos cirúrgicos utilizando somente anestésicos inalatórios podem resultar em dor pós-operatória devido ao trauma cirúrgico, que tem a capacidade de causar a sensibilização do sistema nervoso central (SNC), pois mesmo os anestésicos inalatórios tendo a capacidade de produzir inconsciência e relaxamento muscular moderado, não fornecem analgesia específica (MUIR & WOOLF, 2001). Por essa razão, fármacos com propriedade analgésica são administrados em associação aos anestésicos inalatórios no período intra-operatório.

Os opioides vem sendo amplamente utilizados para proporcionar analgesia intra-operatória em cães e gatos (LAMONT & MATHEWS, 2007). Pelo fato de apresentarem propriedade sedativa e principalmente analgésica, os opioides reduzem a CAM dos anestésicos inalatórios (QUASHA, 1980). Para os opioides agonistas totais de receptores μ (morfina, meperidina, metadona, fentanil, alfentanil, sufentanil e remifentanil), essa redução ocorre de forma dose dependente, ou seja, quanto maior a dose do opioide usado, maior será a redução na CAM (STEFFEY et al., 1977;

MURPHY & HUG Jr, 1982; MURPHY & HUG Jr, 1982; HALL et al., 1987; HALL et al., 1987; CREDIE et al., 2010, MONTEIRO et al., 2010).

O fentanil N-(1-fenetil-4-piperinil) proprionanilida é um opioide sintético que pertence ao grupo das fenilpiperidinas (meperidina, alfentanil, sufentanil e remifentanil) (PENG & SANDLER, 1999). É utilizado sob a forma de infusão contínua para promover analgesia em procedimentos cirúrgicos longos. Porém, em humanos, já foi determinado que o fentanil pode apresentar tendência cumulativa após administração de doses repetidas ou após infusão contínua prolongada, causando um tempo maior de reversão dos seus efeitos (PENG & SANDLER, 1999) em comparação ao remifentanil, alfentanil e sufentanil (EGAN et al., 1993).

Diferente do que foi relatado em humanos, em um estudo realizado em cães acordados, foi observado que as concentrações plasmáticas do fentanil se mantiveram relativamente estáveis durante a infusão, na dose de 10 µg/kg/h, por 4 horas utilizando cães acordados (SANO et al., 2006). Entretanto, durante a anestesia, a farmacocinética do fentanil pode ser alterada como resultado de uma possível redução do fluxo sanguíneo hepático e a consequente diminuição na taxa de depuração (SANO et al., 2006). Tendo em vista que a redução na CAM pelo fentanil é dependente da sua concentração plasmática, pode-se especular que, caso ocorra acúmulo de fentanil ao longo de uma infusão prolongada, a elevação na sua concentração plasmática iria intensificar o seu efeito redutor sobre a CAM ao longo do tempo. Na literatura consultada, não foram encontrados estudos sobre o efeito de uma infusão prolongada de fentanil sobre a CAM de anestésicos inalatórios em cães.

A atropina pode ser utilizada para reversão de bradicardia em cães (KLEINZ & SPENCE, 2010). Por essa razão pode ser utilizada após a administração ou em associação ao fentanil para prevenir a bradicardia causada pelo opioide (HAMMOND et al., 2010). Em um estudo anterior, foi determinado que o glicopirrolato é mais resistente do que a atropina na penetração através da barreira hematoencefálica (PROAKIS et al., 1978). Pelo fato de poder atravessar com facilidade a barreira hematoencefálica, a atropina pode interferir na CAM dos anestésicos inalatórios. Entretanto, não foram encontrados estudos determinando o efeito da atropina sobre a CAM dos anestésicos inalatórios em cães.

REVISÃO DE LITERATURA

Concentração alveolar mínima (CAM)

A CAM foi descrita como a concentração alveolar de um anestésico a 1 atmosfera de pressão, necessária para abolir movimentos em resposta a um estímulo nociceptivo em metade dos cães avaliados (MERKEL & EGER, 1963).

A CAM é utilizada para comparar a potência de anestésicos inalatórios, ou seja, quanto menor a CAM de um anestésico inalatório, maior a sua potência e vice-versa. A ordem decrescente de potência para os principais anestésicos inalatórios disponíveis é: halotano, isoflurano, sevoflurano e desflurano (STEFFEY & MAMA, 2007).

Para se determinar a CAM de maneira confiável, três requisitos devem ser respeitados: utilização de estímulo nociceptivo padronizado, resposta ao estímulo bem definida e mensuração de concentrações anestésicas expiradas em equilíbrio entre o ar alveolar, o sangue e o sistema nervoso central (QUASHA et al, 1980).

Em animais, normalmente é empregado o estímulo nociceptivo supramáximo, cujo incremento em sua intensidade não resulta em valores maiores de CAM. Como estímulo nociceptivo supramáximo em cães são utilizadas as técnicas de pinçamento da cauda e eletroestimulação (QUASHA et al., 1980; VALVERDE et al., 2003). Na técnica de pinçamento da cauda, é utilizado uma pinça hemostática fechada por aproximadamente 30 a 60 segundos ou até que o animal apresente movimentos grosseiros de cabeça, tronco e/ou membros (MERKEL & EGER, 1963; QUASHA et al., 1980). A eletroestimulação (pulsos de 10 milissegundos com voltagem de 30 a 50 V e frequência de 50 pulsos/segundo) pode ser aplicada em mucosa oral ou em membros (EGER et al., 1965). Em um estudo anterior, Valverde et al. (2003) determinaram a CAM do isoflurano e do halotano em cães, empregando o estímulo elétrico, pinçamento de cauda e incisão de pele. Os valores da CAM do isoflurano foram $1,27 \pm 0,05\%$ para pinçamento de cauda, $1,36 \pm 0,04\%$ para estímulo elétrico em mucosa oral, $1,35 \pm 0,04\%$ para estímulo elétrico em membros pélvicos e torácicos e $1,01 \pm 0,07$ para incisão da pele. Para o halotano, os valores foram $0,97 \pm 0,03\%$ para pinçamento de cauda, $1,04 \pm 0,03\%$ para o estímulo elétrico em mucosa oral e

membros e $0,75 \pm 0,06\%$ para incisão de pele. Os valores de CAM determinados pelo estímulo de incisão da pele, foram significativamente menores do que os valores obtidos com o pinçamento de cauda e estímulo elétrico. Portanto, a incisão de pele não pode ser considerada um estímulo supramáximo em cães (EGER et al., 1965).

Outras formas de resposta já foram relatadas, porém a resposta motora é tradicionalmente usada na determinação da CAM. São consideradas positivas respostas motoras consistindo de movimentação grosseira de cabeça, tronco e/ou membros à estimulação nociceptiva (EGER et al., 1965; VALVERDE et al., 2003). Não são consideradas como respostas positivas ao estímulo nociceptivo movimentos de tosse, deglutição ou mastigação (VALVERDE et al., 2003).

Para determinação da CAM, é necessário que a concentração anestésica esteja em equilíbrio entre o ar alveolar, o sangue arterial e o sistema nervoso central (SNC) no momento do estímulo nociceptivo (VALVERDE et al., 2003). Para isso é necessário um período de 15 a 20 minutos em concentração expirada estável para haver o equilíbrio dos anestésicos halogenados contemporâneos como halotano, isoflurano e sevoflurano (EGER et al., 1965; QUASHA et al., 1980; CREDIE et al., 2010; AGUADO et al., 2011).

A CAM pode ser influenciada por diversos fatores: ciclo cicardiano, acidose metabólica, hipóxia, hipotensão, idade, temperatura corporal, gestação e a utilização de analgésicos e/ou sedativos. Munson et al. (1970) relataram que durante a noite, quando a atividade metabólica nos ratos é maior, houve um aumento de 10 a 14% na CAM do ciclopropano. Eger et al. (1965) determinaram que após a administração de 60 a 80 mEq de cloreto de amônio pela via intra venosa (IV), para induzir acidose metabólica, houve redução na CAM do halotano de 0,90 para 0,73% em cães. Foi determinado que a hipóxia não afetou a CAM do halotano em cães quando a PaO_2 se manteve entre 38 a 500 mmHg, porém valores próximos de 28 mmHg causaram diminuição em 40% na CAM do halotano (CULLEN & EGER, 1970). Tanifuji e Eger (1976) determinaram que a hipotensão reduziu a CAM do halotano em 20% quando valores de pressão arterial média diminuíram de 90 a 100 mmHg para 40 a 50 mmHg. Em humanos foi determinado que a CAM do halotano foi de 1,08% em crianças com 0 a 6 meses de idade e 0,64% em idosos entre 72 e 91 anos de idade (GREGORY et al., 1969). A cada diminuição de 10 °C, a CAM do halotano diminuiu 50% (QUASHA et al., 1980). Por outro lado, há aumento linear de 8% na CAM do halotano por cada grau quando há elevação da temperatura de 37,3 para 40,7 °C, diminuição da CAM para valores maiores que 42 °C e morte em temperatura maior que 45,9 °C (QUASHA

et al., 1980). Palahniuk et al. (1974) demonstraram diminuição em 40% na CAM do isoflurano em cadelas gestantes quando comparado a cadelas não gestantes. A utilização de fármacos sedativos, analgésicos e anestésicos nos períodos pré-operatório e trans-operatório causam redução na CAM dos anestésicos halogenados (QUASHA et al., 1980).

Opioides

Os opioides são frequentemente utilizados na medicina veterinária para o tratamento da dor causada por trauma agudo, em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e em pacientes que sofrem de dor crônica que necessitam de terapia a longo prazo (LAMONT & MATHEWS, 2007). Esses fármacos exercem seus efeitos através de ligações com receptores opioides específicos. Existem 3 tipos de receptores opioides bem definidos que são: μ (mi), κ (kappa) e δ (delta) (INTURRISI, 2002). O receptor μ está localizado no cérebro e na medula espinhal e pode causar analgesia, sedação, supressão da tosse, constipação, hipotensão, excitação motora (algumas espécies), depressão respiratória e vômito. O receptor κ está localizado no cérebro, medula espinhal, rim e plexo mientérico, podendo causar analgesia (moderada originária da medula espinhal), sedação, diurese, disforia e alucinações. O receptor δ está localizado no cérebro e na medula espinhal podendo causar analgesia (moderada originária na medula espinhal) e excitação motora (HAMMOND et al., 2010).

Além de ser usada para comparar os halogenados, a CAM também pode ser empregada para comparar a potência de diferentes opioides. Quando comparados dois analgésicos opioides, é considerado o mais potente aquele que causar maior redução na CAM do anestésico inalatório, após a administração da mesma dose sob condições idênticas (QUASHA et al., 1980). É importante o conhecimento do efeito redutor na CAM causada pelos fármacos usados como adjuvantes da anestesia, pois essa informação auxilia no correto ajuste da concentração dos anestésicos inalatórios administrados em situações clínicas. O correto ajuste pode evitar plano anestésico excessivamente profundo e depressão cardiovascular (STEFFEY & MAMA, 2007).

Credie et al. (2010) determinaram que a administração de 0,5 mg/kg de metadona causou redução de 35% e a administração de 1 mg/kg causou redução de 48% na CAM do isoflurano em cães. Murphy e Hug Jr (1982) utilizaram morfina em cães na dose de 0,5; 1,5 e 5 mg/kg que causaram redução de 17, 32 e 63% na CAM do enflurano respectivamente. Também foi administrada morfina na dose de 20 mg/kg

que causou uma redução máxima de $67 \pm 3\%$ na CAM do mesmo halogenado. Em outro estudo realizado em cães, a administração IV de 1,0 mg/kg de morfina causou redução de 34% na CAM do isoflurano (KO et al., 2009). Michelsen et al. (1996) determinaram que o remifentanil, na dose de 5,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ causou uma redução máxima na CAM do enflurano de $68 \pm 2\%$, em cães. Em um outro estudo foi determinado que o alfentanil na dose de 720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de uma infusão contínua de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ causou redução máxima na CAM do enflurano de $70 \pm 2\%$, em cães (HALL et al., 1987). Hall et al. (1987) determinaram que o sufentanil na dose de 501 $\mu\text{g}/\text{kg}$ causou redução máxima de $78 \pm 2\%$ na CAM do enflurano em cães. Baseado nesses estudos anteriores, pode-se concluir que os opioides agonistas totais de receptores μ causam redução dose-dependente na CAM dos anestésicos halogenados, mas essa redução apresenta um efeito teto de aproximadamente 60 a 70%.

Fentanil

O fentanil, N-(1-fenetil-4-piperinil) proprionanilida, foi sintetizado em 1960 por Paul Janssen. É um opioide sintético que pertence ao grupo das fenilpiperidinas (meperidina, alfentanil, sufentanil e remifentanil). Atua como agonista dos receptores μ , δ e κ , apresentando potência analgésica 50 a 100 vezes superior à morfina (PENG & SANDLER, 1999).

O fentanil apresenta pico de ação de 3 a 5 minutos após administração intra venosa e curta duração de efeito (30 a 60 minutos) (PENG & SANDLER, 1999). Apresenta alta solubilidade, facilitando sua passagem através das membranas biológicas atribuindo um grande volume de distribuição, contribuindo para o início e para o término dos seus efeitos. É rapidamente distribuído aos tecidos após a administração intra venosa, apresentando redução de 80% da concentração plasmática inicial, após 5 minutos da administração e de 99% após 1 hora (PENG & SANDLER, 1999). Seu pico de concentração no tecido muscular é de 5 minutos e no tecido gorduroso é de 30 minutos, sendo esta uma liberação lenta que está relacionada à sua meia vida de eliminação mais prolongada (PENG & SANDLER, 1999).

A meia vida de eliminação tradicional é o tempo necessário para a quantidade do fármaco reduzir pela metade no organismo ou na concentração plasmática (PAGE & MADDISON, 2010). A meia vida de eliminação “contexto sensível” é o tempo para diminuir em 50% a ação efetiva do fármaco após a interrupção da infusão contínua.

Esta meia vida está relacionada ao tempo de recuperação de fármacos administrados em infusão contínua, pois quanto maior o tempo de meia vida de eliminação “contexto sensível” maior será o tempo de eliminação desses fármacos (HUGHES et al., 1992).

O fentanil tem a tendência de se acumular após administração de doses repetidas ou após infusão contínua, causando um tempo maior de reversão dos seus efeitos (PENG & SANDLER, 1999). Foi determinado que em humanos o fentanil apresenta maior efeito cumulativo quando comparado a outros opioides (remifentanil, alfentanil e sufentanil). Em um estudo anterior que simulou infusões contínuas prolongadas, foi demonstrado que após 600 minutos de infusão, a meia vida de eliminação “contexto sensível” do remifentanil foi de 3,65 minutos, a do alfentanil foi de 58,5 minutos, a do sufentanil 240 minutos e o fentanil apresentou o maior tempo de meia vida que foi de 262,5 minutos (EGAN et al., 1993).

Em cães, a administração de taxas de infusão contínua progressivamente crescentes resultou em diminuição dose-dependente na CAM do enflurano, sendo máxima de 66% após bolus de 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de infusão contínua de 3,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutos}$ (MURPHY & HUG Jr, 1982). Não foram encontrados na literatura estudos de dose x resposta a respeito do efeito do fentanil sobre a CAM do isoflurano. Em um estudo, Ueyama et al. (2009) avaliaram os efeitos de dose única do fentanil sobre a CAM do isoflurano (bolus de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido por infusão contínua de 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutos}$) e observaram redução de 35% na CAM deste halogenado.

OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos:

- Avaliar o efeito do fentanil sobre a CAM do isoflurano em cães ao longo de uma infusão intravenosa contínua prolongada deste opioide;
- Determinar se a administração de infusão intravenosa de atropina influencia a CAM do isoflurano isoladamente ou isoflurano associado ao fentanil;
- Comparar os efeitos cardiovasculares da anestesia com isoflurano-fentanil com aqueles observados durante a anestesia com isoflurano-fentanil-atropina.

HIPÓTESES

As hipóteses do presente estudo foram:

- A redução na CAM do isoflurano pelo fentanil se intensifica ao longo de uma infusão prolongada.
- A atropina influencia a CAM do isoflurano.
- Há uma maior estabilidade cardiovascular quando a bradicardia causada pelo fentanil é prevenida pela administração de atropina.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de ética, Bioética e Bem Estar Animal (CEUA) da UVV - Universidade Vila Velha (parecer 178/2011). Foram utilizadas 6 cadelas adultas castradas, sem raça definida que apresentaram peso médio de $13 \pm 4,1$ kg. Necessariamente os animais deveriam estar hígidos, ou seja, sem nenhuma alteração no exame físico e exames laboratoriais: hemograma completo e bioquímica sérica (ALT, AST, FA, uréia e creatinina).

Procedimento experimental

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas, sem restrição hídrica. Foi introduzido um cateter 20 G na veia cefálica para administração de fármacos e fluidoterapia com solução de Ringer com lactato em uma velocidade de 3 mL/kg/hora por meio de uma bomba de infusão de equipo (Nutrimat II, Laboratórios B-Braun, São Gonçalo, RJ). A indução anestésica foi realizada com a administração intravenosa de propofol (Propovan 1%, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP) na dose de 3 mg/kg e complementação com máscara com isoflurano (Isoforine, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP) em concentração vaporizada de 4%, até a observação da rotação do globo ocular, ausência de reflexos palpebral e interdigital. Foi realizada intubação orotraqueal utilizando uma sonda com cuff, a qual foi conectada a um circuito circular valvular. A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano em oxigênio (2,0 L/min) volatilizado por meio de um vaporizador calibrado (Vaporizador Calibrado Isoflurano, ICBR, São Bernardo do Campo, SP). A concentração expirada de CO₂ (ETCO₂) e a concentração expirada de isoflurano (ET_{ISO}) foram monitoradas através de um analisador de gases infravermelho (LifeWindow 6000 Vet, Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, Florida, EUA) que recolhia amostras continuamente (150 mL/minuto) por meio de um cateter uretral introduzido entre a sonda traqueal e o "Y" do circuito, sendo a extremidade do cateter uretral posicionada no terço médio da sonda traqueal. Era verificada a calibração do analisador de gases antes do início de cada experimento utilizando uma amostra de gases padrão (Agent/End-Tidal CO₂

Calibration Gas; Smiths Medical, WI, USA). Os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre um colchão térmico elétrico (Colchão térmico, Ortovet Ortopedia Veterinária Comercial Ltda, São Paulo, SP) para que a sua temperatura se mantivesse entre 37,5 e 38,5 °C. Foi instituída a ventilação controlada (KTK Fuji, São Bernardo do Campo, São Paulo) com pressão inspiratória de 10 a 15 cm H₂O e a frequência respiratória (FR) foi ajustada de forma a manter normocapnia (ETCO₂ de 30 a 35 mmHg). A temperatura corporal foi medida através de um termômetro esofágico (LifeWindow 6000 Vet, Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, Florida, EUA) introduzido por via oral e posicionado na porção torácica do esôfago dos animais. Um cateter 20G foi introduzido na artéria dorsal pedal por punção percutânea e conectado a um sistema tubular e um transdutor de pressão (TruWave, Edwards Lifesciences C.P.M.C. Ltda, São Paulo, SP) preenchidos com solução fisiológica heparinizada para mensuração das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD). O transdutor foi posicionado e zerado na altura da articulação escapulo umeral. Também foram monitorados a frequência e o ritmo cardíaco com o uso do eletrocardiograma (LifeWindow 6000 Vet) em derivação DII. Durante o período de instrumentação, a ET_{ISO} foi mantida em 1,8%.

Determinação da CAM

Ao final do período de instrumentação, a ET_{ISO} foi reduzida para 1,6%. Após 15 minutos de ET_{ISO} em concentração estável, para atingir o equilíbrio entre as concentrações de isoflurano no ar alveolar, no sangue arterial e no sistema nervoso central, foi realizado o estímulo nociceptivo de pinçamento da cauda com uma pinça hemostática foerster de 25 cm que foi fechada até a 4^a cremalheira. A pinça foi mantida fechada por 1 minuto, com movimentação contínua da cauda, ou até que fosse observado resposta positiva, caracterizada por ocorrência de movimentos voluntários grosseiros de cabeça, tronco e/ou membros (movimentos de pedalagem). O local de pinçamento na cauda foi variado, começando em região de terço médio da cauda e estímulos subsequentes foram realizados proximais ao anterior. Alterações no padrão respiratório, movimentos de deglutição e aumentos de frequência cardíaca e pressão arterial não foram consideradas respostas positivas. A resposta motora foi avaliada pelo mesmo observador em todas as ocasiões. Em caso de resposta negativa ao estímulo, diminuiu-se a ET_{ISO} em 0,2%, sendo esta mantida por 15 minutos para atingir um novo equilíbrio. Esse procedimento foi repetido até que fosse observado resposta positiva, quando a ET_{ISO} era, então, aumentada em incrementos de 0,1% até a

observação de resposta negativa. A CAM foi determinada em duplicada, de forma que as respostas positiva e negativa foram confirmadas. O valor da CAM foi calculado pela média aritmética das concentrações de isoflurano que permitiram e aboliram a resposta motora.

Grupos experimentais

Os animais foram divididos em dois tratamentos. Cada animal participou dos dois tratamentos com um intervalo de 1 semana. Os 3 primeiros animais receberam o tratamento FEN na primeira anestesia e os outros 3 animais receberam o tratamento FEN-AT. Na segunda anestesia, os tratamentos foram invertidos. Nos animais dos Grupos FEN e FEN-AT, foi administrado um bolus intravenoso de 5 µg/kg de fentanil (Fentanest, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP), em 2 minutos, seguido de infusão intravenosa contínua de 0,15 µg/kg/minuto utilizando uma bomba de infusão de seringa (LF Inject, Lifemed Industria de Equipamentos e Artigos Médicos Hospitalares, Pelotas, RS). No Grupo FEN-AT, foi feita a administração de um bolus intravenoso de atropina (Hytropin, Hypofarma – Instituto de Hypodermia e Farmacia Ltda, Ribeirão das Neves – MG) na dose de 0,02 mg/kg durante 1 minuto seguido de infusão contínua na dose de 0,04 mg/kg/hora, pela via IV, utilizando uma bomba de infusão de seringa (ST 670, Samtronic Saúde e Tecnologia, São Paulo, SP). A infusão de atropina foi iniciada 45 minutos após a indução anestésica. Em caso de bradicardia (FC < 80 bpm) no Grupo FEN-AT eram administrados bolus adicionais de atropina na dose de 0,01 mg/kg. Em caso de taquicardia (FC > 150 bpm) era feita a redução pela metade na dose de infusão contínua de atropina.

Registro de variáveis cardiorrespiratórias

A determinação da CAM basal foi iniciada 60 minutos após a indução anestésica. No tratamento FEN-AT, a infusão de atropina foi iniciada 15 minutos antes do início da determinação da CAM basal (45 minutos após a indução). Os tempos alvos de determinação da CAM para os dois tratamentos foram 2 e 5 horas após o início da infusão contínua de fentanil, com limite de até 30 minutos para mais nos dois tempos alvo.

As variáveis cardiovasculares (FC, PAS, PAD e PAM), respiratórias (ETCO₂, FR e P_{insp}) e a temperatura esofágica foram registradas sempre antes do estímulo nociceptivo. Ao final da instrumentação e após a conclusão da determinação

da CAM em cada momento (Basal, 2 horas e 5 horas), foram colhidas amostras de sangue do cateter arterial em seringas previamente heparinizadas para mensuração do pH, pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2), pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e bicarbonato (HCO_3^-). Para isso foi utilizado um analisador portátil de sangue (I-STAT 1 Analyser, Abbott Point of Care Inc. Abbott Park, IL, USA) e cartuchos modelo CG4+ (Abbott Point of Care Inc. Abbott Park, IL, USA).

Análise estatística

Todas as variáveis foram analisadas através do teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar se a distribuição era normal. As variáveis obtidas nos tratamentos FEN e FEN-AT foram comparadas ao longo do tempo pela análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas seguida pelo teste de Tukey. Para comparar os resultados obtidos das variáveis entres os tratamentos foi utilizado a ANOVA bifatorial para amostras repetidas seguida pela correção de Bonferroni. Para comparar os tempos de determinação da CAM (basal, 2 horas e 5 horas) entre os tratamentos foi utilizado o teste t pareado. As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

RESULTADOS

Não houve diferença significativa entre os tratamentos nos tempos de determinação da CAM basal, tempos alvo de 2 horas e 5 horas, na duração da anestesia, duração da infusão do fentanil e nos tempos de recuperação (extubação, esternal e quadrupedal) (Tabela 1).

Tabela 1. Valores médios \pm DP dos tempos de determinação da CAM, duração da anestesia e da infusão de fentanil e tempos de recuperação em 6 cadelas que receberam bolus de 5 μ /kg seguido de infusão contínua de 0,15 μ g/kg/min de fentanil (FEN) ou fentanil (mesmas doses) associado à atropina (bolus de 0,02 mg/kg seguido de infusão contínua na dose de 0,04 mg/kg/hora; FEN-AT).

Tempos (min)	FEN	FEN-AT
CAM Basal	152 \pm 21	160 \pm 10
CAM 2 horas	143 \pm 7	143 \pm 24
CAM 5 horas	330 \pm 20	324 \pm 15
Duração anestesia	504 \pm 16	509 \pm 22
Duração da infusão	340 \pm 22	334 \pm 18
Extubação	12 \pm 9	11 \pm 8
Esternal	19 \pm 12	16 \pm 10
Quadrupedal	26 \pm 14	26 \pm 14

O comportamento dos valores individuais da CAM do isoflurano foi consideravelmente variável durante a infusão de fentanil tanto ao longo do tempo (entre os tempos alvo 2 e 5 horas) como entre os tratamentos FEN e FEN-AT. No tratamento FEN, a CAM aumentou numericamente em dois animais no tempo alvo 5 horas (em relação a 2 horas) e diminuiu em 1 animal. Em três animais do tratamento FEN, a CAM permaneceu com um mesmo valor nos dois tempos alvo. No tratamento FEN-AT, a CAM aumentou numericamente em 3 animais no tempo alvo de 5 horas (em relação a 2 horas), diminuiu em 2 animais e não se alterou em 1 animal. A redução na CAM também foi consideravelmente variável em diferentes dias de tratamento, havendo variação de até 32% na porcentagem de redução da CAM pelo fentanil em

um mesmo animal (cão número 3) quando submetido aos tratamentos FEN e FEN-AT (Tabela 2).

Tabela 2. Variação individual da CAM após o início da administração de fentanil nos tratamentos FEN e FEN-AT em 6 cadelas que receberam bolus de 5 μ /kg seguido de infusão contínua de 0,15 μ g/kg/min de fentanil (FEN) ou fentanil (mesmas doses) associado à atropina (bolus de 0,02 mg/kg seguido de infusão contínua na dose de 0,04 mg/kg/hora; FEN-AT).

Animal	Tratamento	CAM _{ISO}	% redução na CAM _{ISO}		Diferença (2-5 horas)
			2 horas	5 horas	
1	FEN	1,55	52	52	0
	FEN+AT	1,55	39	52	+13
2	FEN	1,40	61	68	+7
	FEN+AT	1,35	48	44	-4
3	FEN	1,15	43	35	-8
	FEN+AT	1,20	63	67	+4
4	FEN	1,55	42	42	0
	FEN+AT	1,55	32	42	+10
5	FEN	1,40	61	68	+7
	FEN+AT	1,35	44	44	0
6	FEN	1,25	40	40	0
	FEN+AT	1,35	67	56	-11

Nos tempos de 2 e 5 horas, houve redução significativa da CAM em aproximadamente 48-51% nos tratamentos FEN e FEN-AT com relação aos valores basais, porém sem diferença significativa entre os valores de CAM determinados nos momentos 2 horas e 5 horas. Não houve diferença significativa entre os tratamentos nos valores de CAM em nenhum dos momentos (Figura 1), (Tabela 3).

No que se refere a variável FC, houve redução significativa de aproximadamente 35% e 43% em relação ao basal no tratamento FEN, respectivamente durante os tempos 2 horas e 5 horas. Os valores da FC do tratamento FEN-AT não se alteraram ao longo do tempo e foram significativamente maiores em todos os momentos com relação ao tratamento FEN (Tabela 3).

Na variável PAS, o tratamento FEN apresentou aumento significativo dos valores durante os tempos alvos de 2 e 5 horas em relação aos valores basais. O tratamento FEN-AT apresentou aumento significativo no tempo de 2 horas em relação aos valores basais. Não houve diferença significativa entre os tempos de 2 horas e 5 horas nos dois tratamentos e não houve diferença quando comparados os tratamentos FEN e FEN-AT. Com relação a PAD e PAM, não houve diferença significativa ao longo do tempo, além de não apresentarem diferença significativa entre os tratamentos. A temperatura apresentou variação mínima com valores médios permanecendo entre $37,8 \pm 0,1$ a $38,0 \pm 0,2$ °C. No tratamento FEN-AT, houve redução significativa entre o tempo alvo de 2 horas em relação ao momento basal. Não houve diferença significativa entre os tratamentos com relação à temperatura (Tabela 3).

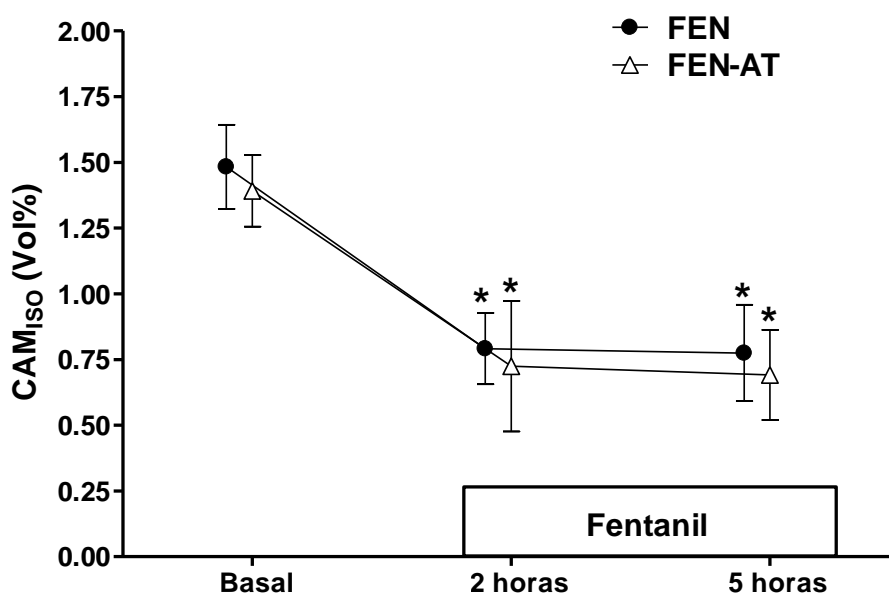


Figura 1. Representação gráfica dos valores médios (\pm DP) da concentração alveolar mínima do isoflurano (CAM_{ISO}) em 6 cadelas que receberam bolus de $5 \mu/kg$ seguido de infusão contínua de $0,15 \mu g/kg/min$ de fentanil (FEN) ou fentanil (mesmas doses) associado à atropina (bolus de $0,02 mg/kg$ seguido de infusão contínua na dose de $0,04 mg/kg/hora$; FEN-AT).

Tabela 3. Valores médios \pm DP da concentração alveolar mínima (CAM), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD e PAM), e temperatura esofágica em 6 cadelas que receberam bolus de 5 μ /kg seguido de infusão contínua de 0,15 μ g/kg/min de fentanil (FEN) ou fentanil (mesmas doses) associado à atropina (bolus de 0,02 mg/kg seguido de infusão contínua na dose de 0,04 mg/kg/hora; FEN-AT).

Variável	Grupo	Basal	2 horas	5 horas
CAM (%)	FEN	1,38 \pm 0,16	0,69 \pm 0,14*	0,68 \pm 0,18*
	FEN-AT	1,39 \pm 0,14	0,73 \pm 0,25*	0,69 \pm 0,17*
FC (bpm)	FEN	95 \pm 16 [†]	62 \pm 13 [†]	54 \pm 10 [†]
	FEN-AT	138 \pm 12	143 \pm 11	131 \pm 8
PAS (mmHg)	FEN	116 \pm 21	136 \pm 9*	143 \pm 11*
	FEN-AT	112 \pm 10	130 \pm 19*	123 \pm 22
PAD (mmHg)	FEN	59 \pm 9	58 \pm 6	56 \pm 6
	FEN-AT	67 \pm 9	71 \pm 11	67 \pm 12
PAM (mmHg)	FEN	75 \pm 13	80 \pm 4	78 \pm 6
	FEN-AT	81 \pm 8	90 \pm 13	84 \pm 14
TEMP (°C)	FEN	38,0 \pm 0,2	38,0 \pm 0,2	38,0 \pm 0,2
	FEN-AT	38,0 \pm 0,1	37,8 \pm 0,1*	37,9 \pm 0,1

*diferença significativa em relação ao basal; † diferença significativa entre os tratamentos FEN e FEN-AT ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa ao longo do tempo ou entre tratamentos nas variáveis pH, PaCO₂, PaO₂ e HCO₃⁻. Foram mantidos valores médios de pH entre 7,36 e 7,39, PaCO₂ entre 35 e 40 mmHg, PaO₂ acima de 500 mmHg e HCO₃⁻ entre 19,5 e 23,0 mmol/L (Tabela 4).

Tabela 4. Valores médios \pm DP das variáveis pH, pressão parcial de gás carbônico (PaCO₂), pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e íon bicarbonato (HCO₃⁻) obtidas da hemogasometria em 6 cadelas que receberam bolus de 5 μ /kg seguido de infusão contínua de 0,15 μ g/kg/min de fentanil (FEN) ou fentanil (mesmas doses) associado à atropina (bolus de 0,02 mg/kg seguido de infusão contínua na dose de 0,04 mg/kg/hora; FEN-AT).

Variável	Grupo	Basal	2 horas	5 horas
pH	FEN	7,39 \pm 0,08	7,38 \pm 0,05	7,37 \pm 0,06
	FEN-AT	7,37 \pm 0,01	7,36 \pm 0,04	7,37 \pm 0,04
PaCO ₂ (mmHg)	FEN	38,7 \pm 5,7	39,5 \pm 2,8	38,6 \pm 3,7
	FEN-AT	37,7 \pm 1,9	34,8 \pm 4,5	38,4 \pm 2,1
PaO ₂ (mmHg)	FEN	521 \pm 43	530 \pm 26	521 \pm 21
	FEN-AT	522 \pm 44	542 \pm 35	542 \pm 25
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	FEN	23,2 \pm 2,9	21,4 \pm 2,9	22,2 \pm 2,7
	FEN-AT	21,9 \pm 1,2	19,6 \pm 2,8	22,1 \pm 0,9

DISCUSSÃO

No presente estudo, diversas variáveis foram controladas e mantidas dentro de limites que não demonstraram influenciar a CAM dos anestésicos inalatórios (QUASHA et al., 1980). Foram utilizados somente animais hígidos, os experimentos foram iniciados sempre pela manhã, os animais foram mantidos sobre um colchão térmico para manter a temperatura dentro de limites estreitos ($38,0 \pm 0,2$ no FEN e $37,8 \pm 0,1$ a $38,0 \pm 0,1$ no FEN-AT) e foi instituída ventilação artificial com 100% de O_2 de forma a manter as variáveis hemogasométricas dentro de valores considerados normais para a espécie.

Em um estudo anterior, Ueyama et al. (2009) avaliaram os efeitos do fentanil (bolus de $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ seguido por infusão contínua de $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) sobre a CAM do isoflurano utilizando estímulo nociceptivo elétrico em mucosa oral. Nessas condições, obtiveram redução de 35% na CAM do isoflurano em que o valor da CAM basal foi de $1,42 \pm 0,08\%$. Em outro estudo realizado em cães (HELLYER et al., 2001), a administração de um regime de infusão maior de fentanil (bolus de $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ e infusão contínua de $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) causou redução de 52,8% na CAM do isoflurano determinada com uso de estímulo elétrico aplicado na mucosa oral (valor basal = $1,80 \pm 0,21\%$). Houve uma diferença considerável com relação à capacidade de redução na CAM do isoflurano pelo fentanil comparando esses estudos anteriores com o presente estudo. A redução na CAM do isoflurano observada neste estudo (aproximadamente 50%) foi similar àquela observada durante a administração do dobro da taxa de infusão de fentanil ($0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (HELLYER et al., 2001) e consideravelmente maior em comparação ao estudo que empregou o mesmo regime de infusão (50% *versus* 35%) (UEYAMA et al., 2009).

O estímulo nociceptivo empregado poderia ser uma explicação para a discrepância de resultados entre os estudos, uma vez que no presente estudo foi empregado o pinçamento de cauda, enquanto que nos estudos anteriores foi utilizado o estímulo elétrico. Valverde et al. (2003) compararam os dois tipos de estimulação e observaram que a CAM do isoflurano para o pinçamento da cauda e o estímulo elétrico em mucosa oral foram de $1,27 \pm 0,05\%$ e $1,36 \pm 0,04\%$, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os estímulos, porém a eletroestimulação promoveu

valores numericamente maiores da CAM do isoflurano com uma diferença de aproximadamente 7%, o que poderia explicar parcialmente as diferenças nos valores da CAM do isoflurano associada ao fentanil. Entretanto, o estudo de Valverde et al. (2003) foi realizado somente com o uso de halogenados e não é possível afirmar que a diferença na CAM observada entre os estímulos é a mesma após a administração de analgésicos. A administração de analgésicos opioides poderia reduzir mais o requerimento de anestésicos inalatórios frente a um estímulo de menor intensidade em comparação a um de maior intensidade. Outra possível fonte de variação nos resultados dos estudos é que pode haver uma variação de aproximadamente 10 a 20% na CAM entre animais de uma mesma espécie (QUASHA et al., 1980). Porém, o valor da CAM basal do isoflurano determinado no presente estudo é similar ao relatado em estudos anteriores em cães (VALVERDE et al., 2003; UYAMA et al., 2009; VOULGARIS et al., 2013; ACEVEDO-ARCIQUE et al., 2014).

A redução da CAM pelo fentanil é dose dependente e concentração dependente, havendo maior redução da CAM com concentrações maiores do opioide (MURPHY & HUG, 1982). Entretanto, um mesmo regime de infusão pode não resultar em uma mesma concentração plasmática em cães diferentes devido a diferenças individuais na farmacocinética do fentanil. Adicionalmente, diferenças farmacodinâmicas podem resultar em porcentagens de redução distintas na CAM quando cães diferentes apresentam uma mesma concentração plasmática. Em um estudo anterior, foi observado que a redução máxima observada na CAM do isoflurano não foi a mesma em diferentes animais e que as porcentagens de redução na CAM com concentrações similares de cetamina também variaram em cães diferentes (SOLANO et al., 2006). Estudos semelhantes relatando diferenças individuais na redução da CAM do isoflurano pelo fentanil em cães não foram encontrados na literatura consultada. Porém, no presente estudo, a redução na CAM pelo mesmo regime de infusão de fentanil foi extremamente variável. Na comparação entre os valores de CAM determinados nos dois tempos alvo (2 e 5 horas), foi observado tanto aumento, diminuição ou nenhuma alteração na porcentagem de redução da CAM ao longo do tempo em diferentes animais. Resultados semelhantes foram observados ao se comparar as porcentagens de redução na CAM em um mesmo animal quando submetido aos tratamentos FEN e FEN-AT, sendo que o regime de infusão do fentanil foi o mesmo. A existência de variação individual na redução da CAM do isoflurano por um mesmo regime de infusão de fentanil observada no presente estudo reforça a hipótese de variação entre cães diferentes e poderia explicar, pelo menos em parte,

as discrepâncias observadas entre o presente estudo e os estudos de Hellyer et al. (2001) e Ueyama et al. (2009).

Em humanos, foi relatado que a administração de bolus repetidos ou infusão contínua prolongada de fentanil resultou em acúmulo do opioide (PENG & SANDLER, 1999). Em cães anestesiados com isoflurano, foi observado que houve um aumento na concentração sérica de fentanil ao longo de infusão na dose de 0,3 µg/kg/minuto, sendo as concentrações observadas com aproximadamente 130 e 300 minutos de infusão de $6,41 \pm 1,42$ e $9,19 \pm 2,72$ ng/mL, respectivamente (HELLYER et al., 2001). Em cães acordados que receberam infusão contínua de 10 µg/kg/hora (aproximadamente 0,17 µg/kg/minuto) de fentanil, mantida por 4 horas, as concentrações plasmáticas do opioide se mantiveram relativamente constantes, embora tenha ocorrido elevação discreta nas concentrações de 2 a 4 horas (SANO et al., 2006). No presente estudo, não foi observado diferença significativa na CAM do isoflurano nos tempos alvo de 2 horas e 5 horas de infusão nos tratamentos FEN (0,69% e 0,68%) e FEN-AT (0,73% e 0,69%). Nos dois tratamentos, os animais apresentaram rápida recuperação, necessitando de apenas 26 ± 14 minutos até assumirem a posição quadrupedal. Esse tempo de recuperação foi similar ao relatado em um estudo anterior com cães anestesiados com isoflurano isoladamente por aproximadamente 9 horas (MONTEIRO et al., 2010). Os resultados do presente estudo sugerem que não houve acúmulo utilizando esse regime de infusão contínua de fentanil durante 5 horas e manutenção anestésica com isoflurano.

Em 1978, Proakis et al. utilizaram glicopirrolato e atropina na dose de 0,1 mg/kg IV e avaliaram a concentração desses fármacos no soro sanguíneo e no fluido cerebrospinal. Dez minutos após a administração dos fármacos, os níveis no fluido cerebrospinal estavam em média $10,3 \pm 3,1$ ng/mL e $0,9 \pm 0,4$ ng/mL de atropina e glicopirrolato, respectivamente. Após 4 horas, a relação entre a concentração do fármaco no fluido cerebrospinal e no soro sanguíneo foi de 0,87 *versus* 0,1 para atropina e glicopirrolato, respectivamente. Esse estudo demonstrou que o glicopirrolato é mais resistente do que atropina na penetração através da barreira hematoencefálica. Pelo fato de atravessar a barreira hematoencefálica, poderia se questionar se a atropina influencia a CAM dos anestésicos halogenados (QUASHA et al., 1980). Porém, no presente estudo, não houve diferença significativa entre os tratamentos na redução da CAM nos momentos basal, 2 horas e 5 horas, podendo-se sugerir que a atropina não influencia significativamente a CAM do isoflurano e pode ser usada no tratamento ou prevenção de bradicardia em estudos de CAM.

No presente estudo houve redução nos valores de FC no grupo FEN comparado ao basal no mesmo grupo. Essa bradicardia pode ter sido observada devido o fentanil atuar como agonista dos receptores opioides μ , promovendo bradicardia sinusal e bloqueio atrioventricular de primeiro e segundo grau (ARNDT et al., 1984; ILKIW et al., 1993; MUIR, 2007; LAMONT & MATHEW, 2007).

No tratamento FEN-AT, foi administrado um bolus IV de 0,02 mg/kg seguido de infusão contínua IV de 0,04 mg/kg/minuto de atropina. O objetivo do uso de atropina era evitar bradicardia sem causar taquicardia e manter a frequência cardíaca de 80 a 150 bpm. Foi necessário reduzir pela metade a dose da infusão contínua de atropina em 3 animais, pois a FC estava maior ou igual a 150 bpm. Diante desses resultados, pode-se sugerir que a dose de atropina usada foi maior do que o necessário para evitar bradicardia sem causar taquicardia.

O isoflurano pode diminuir a resistência vascular sistêmica (RVS) causando hipotensão arterial por ter efeito estimulante sobre receptores β_2 -adrenérgicos (BERNARD et al., 1990; PAGEL et al., 1991; STEFFEY & MAMA, 2007). Pagel et al. (1991), utilizando cães, determinaram que houve redução significativa na RVS com 1,25 CAM e 1,75 CAM quando comparado ao momento basal, porém não houve diferença significativa entre 1,25 CAM e 1,75 CAM. O DC também pode ser reduzido com a utilização de isoflurano, porém essa redução foi observada somente em plano profundo de anestesia (PAGEL et al, 1991). Adicionalmente, hipotensão (PAM < 60 mmHg) foi observada com 1,75 CAM, mas não com 1,25 CAM. Corroborando com este estudo anterior, não foi observado hipotensão no momento basal nos tratamentos FEN e FEN-AT em que a PAM foi de 75 ± 13 mmHg e 81 ± 8 mmHg respectivamente. Esse efeito hipotensor pode não ter sido observado, pois os valores das variáveis foram mensurados em 1 CAM que é considerado plano superficial de anestesia (STEFFEY & MAMA, 2007).

No tratamento FEN, houve um aumento significativo na PAS nos momentos 2 horas e 5 horas com relação ao momento basal, e no tratamento FEN-AT, houve aumento significativo no momento 2 horas quando comparado ao basal. Não houve aumento significativo no tratamento FEN-AT no momento 5 horas quando comparado ao momento basal, porém os valores de PAS no momento 5 horas foram numericamente maiores do que no momento basal (123 ± 22 versus 112 ± 10). Esse aumento na PAS pode ter ocorrido pois, após o momento basal, a ETiso foi reduzida em aproximadamente 50% nos dois tratamentos. Dessa forma, diminuiu-se o

fornecimento de isoflurano reduzindo o seu efeito sobre a RVS e, conseqüentemente, sobre a PAS (PAGEL et al., 1991).

Em casos em que há diminuição na FC, pode ocorrer aumento no volume sistólico caso a pré-carga, pós-carga e contratilidade sejam mantidos. O aumento no volume sistólico sustenta o débito cardíaco de forma que a pressão arterial pode não se alterar. O inverso pode ocorrer na taquicardia, na qual o aumento na FC pode não resultar em aumento no débito cardíaco e pressão arterial devido à redução no volume sistólico (STEPHENSON, 2008). No presente estudo, não houve diferença significativa na PAS, PAM ou PAD entre os tratamentos em nenhum dos momentos. No tratamento FEN, é possível que a bradicardia causada pelo fentanil tenha sido acompanhada de aumento no volume sistólico, fazendo com que não houvesse alteração no DC e, assim, também não houve alteração nos valores de PA. Já no tratamento FEN-AT, o uso de atropina causou um aumento na FC e, possivelmente, diminuição no volume sistólico. Dessa forma, também mantendo sem alteração o débito cardíaco e pressão arterial. Ilkiw et al. (1993) administraram atropina para manter a FC de 80 a 100 bpm em cães anestesiados com enflurano associado a infusão contínua de fentanil. Nesse estudo foi observado que, quando a bradicardia foi revertida com a administração da atropina, houve uma melhora no débito cardíaco, no transporte de oxigênio e na PAM. No presente estudo, a reversão da bradicardia com atropina (tratamento FEN-AT) não demonstrou nenhum benefício com relação a manutenção da pressão arterial dentro de valores clinicamente aceitáveis, pois não houve hipotensão no tratamento FEN. Entretanto, são necessários outros estudos para avaliar se o débito cardíaco apresentou valores adequados e também estudos em plano moderado de anestesia, que é o empregado clinicamente.

CONCLUSÕES

- A redução na CAM do isoflurano se mantém estável ao longo de uma infusão intravenosa contínua de 5 horas de fentanil, na dose de 0,15 µg/kg/min, sugerindo ausência de efeito cumulativo pelo opioides.
- A administração de infusão intravenosa contínua de atropina não influencia a CAM do isoflurano.
- A reversão da bradicardia com atropina (tratamento FEN-AT) não demonstrou nenhum benefício, em plano superficial de anestesia, com relação a manutenção da pressão arterial em cães anestesiados com isoflurano e fentanil (FEN).

REFERÊNCIAS

ACEVEDO-ARCIQUE, C. M.; IBANCOVICH, J. A.; CHAVEZ, J. R.; GUTIERREZ-BLANCO, E.; MORAN-MUNOZ, R.; VICTORIA-MORA, J. M.; TENDILLO-CORTIJO, F.; SANTOS-GONZALES, M.; SANCHEZ-APARICIO, P. Lidocaine, Dexmedetomidine and Their Combination Reduce Isoflurane Minimum Alveolar Concentration in Dogs. *PloS One* 2014; 9: e106620.

AGUADO, D.; BENITO, J.; GÓMEZ DE SEGURA, I. A. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine–ketamine in combination with either morphine or fentanyl. *The Veterinary Journal* 2011; 189: 63-6.

ARNDT, J. O.; MIKAT, M.; PARASHER, C. Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology* 1984; 61: 355-61.

BERNARD, J. M.; WOUTERS, P. F.; DOURSOUT, M. F.; FLORENCE, B.; CHELLY, J. E.; MERIN, R. G. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72: 659-62.

CREDIE, R. G.; TEIXEIRA NETO, F. J.; FERREIRA, T. H.; AGUIAR, A. J. A.; RESTITUTTI, F. C.; CORRENTE, J. E. Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2010; 37: 240-49.

CULLEN, D. J.; EGER II, E. I. The effects of hypoxia and isovolemic anemia on the halothane requirement (MAC) of dogs. I. The effect of hypoxia. *Anesthesiology* 1970; 32: 28-34.

EGAN, T. D.; LEMMENS, H. J. M.; Fiset, P.; HERMANN, D. J.; MUIR, K. T.; STANSKI, D. R.; SHAFER, S. L. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.

EGER II, E. I.; SAIDMAN, L. J.; BRANDSTATER, B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756-63.

GREGORY, G. A.; EGER II, E. I.; MUNSON, E. S. The relationship between age and halothane requirement in man. *Anesthesiology* 1969; 30: 488-91.

HALL, R. I.; MURPHY, M; R.; HUG Jr, C. C. The enflurane sparing effect of sufentanil in dogs. *Anesthesiology* 1987; 67: 518-25.

HALL, R. I.; SZLAM, F.; HUG Jr, C. C. The enflurane-sparing effect of alfentanil in dogs. *Anesthesia and Analgesia* 1987; 66: 1287-91.

HAMMOND, R.; CHRISTIE, M.; NICHOLSON, A. Analgésicos Opioides. In: Maddison, J. E.; Page, S. W.; Church, D. B. *Farmacologia Clínica de Pequenos Animais*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 305-24.

HELLYER, P. W.; MAMA, K. R.; SHAFFORD, H. L.; WAGNER, A. E.; KOLLIAS-BAKER, C. Effects of diazepam and flumazenil on minimum alveolar concentrations for dogs anesthetized with isoflurane or a combination of isoflurane and fentanyl. *American Journal Veterinary Research* 2001; 62: 555-60.

HUGHES, M. A.; GLASS, P. S. A.; JACOBS, J. R. Context-sensitive half time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-41.

ILKIW, J. E.; PASCOE, P. J.; HASKINS, S. C.; PATZ, J. D.; JAFFE, R. The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1993; 58: 248-53.

INTURRISI, C. E. Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical Journal of pain* 2002; 18: S3-13.

KLEINZ, M. J.; SPENCE, I. A Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo. In: Maddison, J. E.; Page, S. W.; Church, D. B. *Farmacologia Clínica de Pequenos Animais*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 59-82.

KO, J. C. H.; WEIL, A. B.; INOUE, T. Effects of Carprofen and Morphine on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2009; 45: 19-23.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. In: Tranquilli, W. J.; Thurmon, J. C.; Grimm, K. A. editors. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4ª ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 241-72.

MERKEL, G.; EGER II, E. I. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. Including a method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963; 24: 346-57.

MICHELSEN, L. G.; SALMENPERA, M.; HUG Jr, C. C.; SZLAM, F.; VENDERMEER, D. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. *Anesthesiology* 1996; 84: 865-72.

MONTEIRO, E. R.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; CAMPAGNOL, D.; ALVAIDES, R. K.; GAROFALO, N. A.; MATSUBARA, L. M. Effects of remifentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2010; 71: 150-6.

MUIR, W. W. Cardiovascular System. In: Tranquilli, W. J.; Thurmon, J. C.; Grimm, K. A. editors. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4ª ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 61-116.

MUIR III, W. W.; WOOLF, C. J. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001; 219: 1346-56.

MUNSON, E. S.; MARTUCCI, E. W.; SMITH, R. E. I. Circadian variations in anesthetic requirement and toxicity in rats. *Anesthesiology* 1970; 32: 507-14.

MURPHY, M. R; HUG Jr, C. C. The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. *Anesthesiology* 1982; 57: 485-88.

MURPHY, M. R; HUG Jr, C. C. The enflurane sparing effect of morphine, butorphanol and nalbuphine. *Anesthesiology* 1982; 57: 489-92.

PAGE, S. W.; MADDISON, J E. Princípios da farmacologia clínica. In: Maddison, J. E.; Page, S. W.; Church, D. B. *Farmacologia Clínica de Pequenos Animais*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 1-26.

PAGEL, P. S.; KAMPINE, J. P.; SCHMELING, W. T.; WARLTIER, D. C. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991; 74: 539-51.

PALAHNIUK, R. J.; SHNIDER, S. M.; EGER II, E.I. Pregnancy decreases of requirement of inhaled anesthetic agentes. *Anesthesiology* 1974; 41: 82-3.

PENG, P. W. H.; SANDLER, A. N. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90: 576-99.

PROAKIS, A. G.; HARRIS, G. B. Comparative penetration of glycopyrrolate and atropine across the blood-brain and placental barriers in anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1978; 48: 339-44.

QUASHA, A. L.; EGER II, E. I.; TINKER, J, H. Determination and Applications of MAC. *Anesthesiology* 1980; 53: 315-34.

SANO, T.; NISHIMURA, R.; KANAZAWA, H.; NAGATA, Y.; MOCHIZUKI, M.; SASAKI, N. Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2006; 33: 266-73.

SOLANO, A. M.; PYPENDOP, B. H.; BOSCAN, P. L.; ILKIW, J. E. Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *American Journal Veterinary Research* 2006; 67: 21-5.

STEFFEY, E. P.; MAMA, K. R. Inhalation Anesthetics. In: Tranquilli, W. J.; Thurmon, J. C.; Grimm, K. A. editors. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4^a ed. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 355-93.

STEFFEY, E. P.; MARTUCCI, R.; HOWLAND, D.; ASLING, J. H.; EISELE, J. H. Meperidine-halothane interaction in dogs. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 1977; 24: 459-67.

STEPHENSON, R. B. Revisão da Função Cardiovascular. In: Cunningham, J. G.; Klein, B. G. *Tratado de Fisiologia Veterinária*. 4^a ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier; 2008. p. 179-93.

TANIFUJI, Y.; EGER II, E. I. Effect of arterial hypotension on anaesthetic requirement in dogs. *British Journal of Anaesthesia* 1976; 48: 947-52.

UEYAMA, Y.; LERCHE, P.; EPPLER, M.; MUIR III, W. W. Effects of intravenous administration of perzinfotel, fentanyl, and a combination of both drugs on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *American Journal Veterinary Research* 2009; 70: 1459-64.

VALVERDE, A.; MOREY, T. E.; HERNÁNDEZ, J.; DAVIES, W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am J Vet Res* 2003; 64: 957-62.

VOULGARIS, D. A.; EGGER, C. M.; SEDDIGHI, M. R.; ROHRBACH, B. W.; LOVE, L. C.; DOHERTY, T. J. The effect of nitrous oxide on the minimum alveolar concentration (MAC) and MAC derivatives of isoflurane in dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2013; 77: 131-5