

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY
RIBEIRO

ANA CAROLINA BELIENE MAIA

HISTOPATOLOGIA RENAL, HEPÁTICA, PULMONAR E
CARDÍACA EM RATOS MACHOS WISTAR NORMAIS APÓS
INDUZIDOS POR ISOFLURANO E POSTERIOR
ADMINISTRAÇÃO DE PROPOFOL OU FENILEFRINA

CAMPOS DOS GOYTACAZES

2013

ANA CAROLINA BELIENE MAIA

HISTOPATOLOGIA RENAL, HEPÁTICA, PULMONAR E CARDÍACA EM
RATOS MACHOS WISTAR NORMAIS APÓS INDUZIDOS POR
ISOFLURANO E POSTERIOR ADMINISTRAÇÃO DE PROPOFOL OU
FENILEFRINA

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal, na área de Sanidade Animal.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fernanda Antunes

Co-orientador: Prof. Dr. Leonardo Serafim da Silveira

CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ

2013

ANA CAROLINA BELIENE MAIA

HISTOPATOLOGIA RENAL, HEPÁTICA, PULMONAR E CARDÍACA EM
RATOS MACHOS WISTAR NORMAIS APÓS INDUZIDOS POR
ISOFLURANO E POSTERIOR ADMINISTRAÇÃO DE PROPOFOL OU
FENILEFRINA

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal, na área de Sanidade Animal.

Aprovada em 17 de abril de 2013

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Lukiya Silva Campos Favarato (UFV)

Prof.^a Dr.^a Ana Bárbara Freitas Rodrigues (UENF)

Prof. Dr. Leonardo Serafim da Silveira (UENF)

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Fernanda Antunes

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, o que seria de mim sem a fé que eu tenho nele.

Aos meus pais, que me deram a vida, que me ensinaram a andar e a falar, que me educaram e me ensinaram a sonhar. Papai, meu herói de criança, homem sempre admirado, pai consciente e amigo incondicional.

Ao meu irmão, Antônio, pelo apoio e momentos de descontração sempre que se fizeram necessários.

Ao Prof. Leonardo Serafim, pela oportunidade, por se mostrar solidário e presente sempre que necessário.

A Prof^a. Fernanda Antunes, pela orientação incansável e paciência. A Fê, por ter me acolhido na “Família Anestesia (Fernanda, Anderson, Gabriel, Guilherme, André, Priscilla, Daniela e Alexandra)”, mostrado que tem como unir trabalho, companheirismo e diversão.

Priscilla Olivieri Benck de Jesus, uma grande amizade que fiz. Pessoa doce, paciente e amiga.

Alexandra de Faria do Amaral, o dicionário. Pessoa amiga, extrovertida, um exemplo de pessoa a se confiar e a se espelhar.

Guilherme Alexandre Soares Monteiro, profissional respeitado. Pessoa amiga, admirável e que alegra o ambiente.

Gabriel Barbosa Botelho de Souza, companheiro de mestrado. Pessoa amiga, divertida, jeito de menino moleque que nos diverte.

Anderson Nunes Teixeira, pessoa centrada, paciente e sempre disposta a ajudar.

A Prof^a. Lukiya Silva Campos Favarato e Prof^a. Ana Bárbara Freitas Rodrigues, pela disponibilidade em somar.

A minha família Campista, Tio Rui e Tia Rose, por abrir as portas de sua casa e me acolher como membro da família.

A minha amiga, Manoela Barreto, pela amizade incondicional.

Aos docentes e funcionários da pós-graduação desta Universidade.

A todos os funcionários do Hospital Veterinário, em especial a Marília e Evaldo.

Agradeço, finalmente, à Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro.

RESUMO

Com o avanço na expectativa de vida dos animais domésticos e humanos, devido à melhoria na qualidade de vida, estes estão propensos a serem submetidos a procedimentos cirúrgicos ao longo de suas vidas. Contudo para se julgar a melhor opção anestésica a ser seguida, é necessário, considerar o estado do paciente, a espécie do animal, a duração da intervenção, sua localização e extensão, a escolha do agente anestésico e o custo operacional. O Isoflurano é o anestésico volátil mais difundido na medicina veterinária usado para manutenção da anestesia por apresentar a indução e recuperação rápidas, além de possuir ampla margem de segurança. Já quando se faz a opção por agentes indutores intravenosos, pensa-se logo no propofol, devido seu rápido poder de indução, de recuperação, seu metabolismo extra-hepático, sua eliminação extrarrenal e ausência de efeito cumulativo. E em unidades de tratamento intensivo (UTI) para a manutenção dos batimentos cardíacos, a fenilefrina é a substância vasoativa de escolha. Este trabalho teve como objetivo avaliar possíveis danos causados pela isquemia/hipóxia em órgãos ricamente perfundidos. Para mimetizar tais efeitos utilizamos duas substâncias distintas: o propofol na tentativa de induzir a hipóxia e a fenilefrina para evidenciar a isquemia, em ratos Wistar anestesiados pelo isoflurano em máscara e ventilação assistida, durante 1 hora. Foram utilizados 20 ratos Wistar machos normais, pesando entre 200 a 250 gramas, provenientes do biotério da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os animais foram avaliados em 4 grupos experimentais diferentes: no primeiro, os animais correspondiam ao grupo controle e sofreram apenas procedimento de eutanásia; no segundo grupo, os animais foram anestesiados somente com isoflurano por uma hora; no terceiro grupo, anestesiou-se os animais com isoflurano até a finalização do procedimento de canulação de artéria carótida e veia jugular, esperou-se que o animal ficasse responsivo a estímulo para em seguida iniciar administração em bolus de propofol mantendo a pressão arterial mínima sem levar a óbito pelo período de uma hora; e, no último grupo, animais anestesiados com o isoflurano pelo período de uma hora e durante esse período eram feitas injeções em bolus de fenilefrina com intuito de elevar a pressão arterial e mantê-la alta. Todos os animais foram monitorados através

da aferição da pressão arterial e do traçado eletrocardiográfico e após o período de experimento todos os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical. Após a análise histopatológica, verificou-se ausência de alterações no coração. No pulmão houve presença de atelectasia, enfisema, espessamento de septo, processo inflamatório sugestivo de uma resposta inflamatória aguda e congestão nos grupos 2, 3 e 4. Porém, os animais usados como controle apresentaram uma atelectasia sutil sugestiva de processamento compensatório e os animais que foram submetidos a bolus de fenilefrina apresentaram um processo inflamatório mais intenso no pulmão, fígado e rim. Presença de esclerose glomerular no grupo 2, 3 e 4 caracterizando um quadro de lesão renal. Já no fígado, edema e degeneração vacuolar estiveram presentes no grupo 4, apresentando dessa forma uma lesão hepática. Quanto à pressão arterial não houve diferença significativa no grupo 2, porém foi visualizada no grupo 3 e 4. Já a frequência cardíaca apresentou diferença significativa nos grupos 2, 3 e 4. A análise estatística foi feita através do programa GraphPad Prism 5.1, constituído do teste de mediana de escores para avaliação das alterações histopatológicas e de teste t de Student pareado, seguido pelos testes de Mann-Whitney e teste F, para valores relacionados à pressão arterial e frequência cardíaca. Após a análise das lâminas, pôde-se concluir que os animais que sofreram ação de isoflurano sofreram alterações no parênquima pulmonar acentuado e lesões renais não descritas na literatura. O alto índice de degeneração vacuolar na histoarquitetura hepática no grupo do propofol pode estar correlacionada com o quadro de hipóxia provocado por ele. A presença de lesões renais, hepáticas e o aumento mais acentuado de processo inflamatório no rim e no fígado ficaram evidentes no grupo anestesiado com isoflurano e bolus de fenilefrina. As pressões arteriais apresentaram diferença após a administração dos agentes no grupo 3 e 4, já a frequência cardíaca apresentou diferença estatística em todos os grupos se comparados ao controle.

Palavra-chave: propofol, fenilefrina, pulmão, rim, fígado.

ABSTRACT

Forward with the expectation of life of humans and domestic animals due to improve the quality of life, these are likely to be surgical procedures applied along their lives. Advances in veterinary medicine led to an improvement in the quality of life for dogs and cats. These pets are likely to go through surgical procedures and to perform such an act the animal is subjected to an anesthetic procedure. But to judge the best anesthetic to be followed, it is necessary to consider the patient's condition, the species of animal, the duration of the intervention, its location and extent, the choice of anesthetic and the operating cost. The volatile anesthetic isoflurane is the most widely used in veterinary medicine to provide for maintenance of anesthesia induction and recovery faster besides having ample margin of safety. Since when does the option for intravenous agents inductors, you think right at propofol because its fast power induction, recovery, metabolism and elimination extrahepatic, outside kidney and lack of cumulative effect. And in intensive care units (ICU) for keeping the heart beating, phenylephrine is a vasoactive substance of choice. This study aimed to assess possible damage caused by ischemia / hypoxia in highly perfused organs and to mimic these effects, we used two distinct substances: propofol in an attempt to induce hypoxia and phenylephrine for evidence of ischemia in rats anesthetized with isoflurane masking and assisted ventilation for 1 hour. We used 20 normal male Wistar rats weighing 200 to 250 grams, from the animal house of the Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). The animals were evaluated in four different experimental groups: in the first, the animals corresponded to the control group and only suffered euthanasia procedure, in the second group, the animals were anesthetized with isoflurane only for an hour, in the third group, animals were anesthetized with isoflurane until the completion of the procedure for cannulation of the carotid artery and jugular vein, the animal was expected to be responsive to the stimulus then start bolus administration of propofol while maintaining minimum pressure without leading to death for a period of one hour, and in the last group, animals anesthetized with isoflurane for a period of one hour and during this period were made bolus injections of phenylephrine aiming to raise blood pressure and keep it high. All animals were monitored by measuring blood pressure

and electrocardiographic tracing and after the period of the experiment all animals were euthanized by cervical dislocation. Upon histological analysis, there was no change in heart. In the lungs there was atelectasis, emphysema, septal thickening, inflammation suggestive of an acute inflammatory response and congestion in group 2, 3 and 4. But the animals used as controls showed a subtle suggestive of atelectasis and compensatory processing animals that underwent bolus of phenylephrine showed a more intense inflammatory process in the lung, liver and kidney. Glomerular sclerosis was present in group 2, 3 and 4 featuring a picture of renal injury. Already in the liver and edema and vacuolar degeneration were present in group 4, thus presenting liver damage. As blood pressure was no significant difference in group 2, but was visualized in group 3 and 4. As for heart rate showed a significant difference in group 2, 3 and 4. Statistical analysis was performed using the GraphPad Prism 5.1, constituting the median test scores for evaluation of histopathological changes and paired Student t test, followed by Mann-Whitney test and F, for values related to blood pressure and heart rate. After the study, it was concluded that animals suffered action of isoflurane experienced sharp changes in the lung parenchyma and renal injuries not described in the literature. The high rate of vacuolar degeneration in liver histoarquitectura the propofol group may be related to hypoxia caused by him due to hypotension. The presence of kidney damage, liver and sharper increase in inflammation in the kidneys and liver were evident in the group anesthetized with isoflurane and phenylephrine bolus. The blood pressures differ after administration of agents in group 3 and 4, since the heart rate showed statistical difference in all groups compared to the control.

Keywords: propofol, phenylephrine, lung, kidney, liver.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1: Estrutura molecular do isoflurano (MOUTINHO 2010)..... | 16 |
| Figura 2: Metabolização do isoflurano (MOUTINHO, 2010)..... | 18 |
| Figura 3: Imagem evidenciando a indução anestésica através de garrafa pet, conectado ao circuito anestésico (Fonte: Arquivo pessoal)..... | 24 |
| Figura 4: Imagem evidenciando a máscara facial (Fonte: Arquivo pessoal). | 25 |
| Figura 5: Em A, Visão ventral do animal, com incisão expondo a musculatura do pescoço. Já em B, Carótida na cor vermelha, e nervo vago na cor amarela, após o afastamento da musculatura do pescoço (AGUIAR, 2009)..... | 26 |
| Figura 6: Fotos ilustrativas do preparo do animal para registro de pressão arterial e eletrocardiograma. Em A, B e C, dissecação da veia jugular, da artéria carótida e eletrodos do ECG posicionados no tórax do animal, respectivamente (Fonte: Arquivo pessoal)..... | 27 |
| Figura 7: Fotomicrografia de coração (A) e fígado (B) de ratos Wistar machos normais. Em A, observamos o tecido muscular estriado cardíaco (HE, 10X). Em B, podemos visualizar hepatócitos (células hepáticas) e a tríade portal (→) (HE, 10X)..... | 30 |
| Figura 8: Fotomicrografia de rim (C) e pulmão (D) de ratos Wistar machos normais. Em C, observamos o néfron (unidade funcional do rim) constituído pelo glomérulo (→), pelos túbulos contorcidos proximal e distal caracterizando a região cortical (HE,10X). Em D, pode podemos visualizar uma atelectasia (→) sutil sugestiva do processo compensatório (HE, 10X). | 31 |
| Figura 9: Fotomicrografia de rim (A) e fígado(B) de ratos Wistar machos normais anestesiados com o agente halogenado, isoflurano, no período de uma hora. Em A, observamos uma esclerose glomerular leve (→), no glomérulo (HE,10X). Em B, podemos visualizar um edema (→) sutil na região centro lobular do parênquima hepático (HE, 10X)..... | 32 |
| Figura 10: Fotomicrografia de pulmão de ratos Wistar machos normais anestesiados com o agente halogenado, isoflurano, no período de uma hora. Observamos no parênquima pulmonar a presença de atelectasia (→), enfisema (→), espessamento de septo (→), congestão pulmonar, congestão pulmonar (→) e processo inflamatório (→) (HE, 10X)..... | 32 |
| Figura 11: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima pulmonar de ratos Wistar machos normais adultos expostos ao agente inalatório, isoflurano, durante o período de 60 minutos..... | 33 |

| | |
|---|----|
| Figura 12: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima renal de ratos Wistar machos normais adultos expostos ao agente inalatório, isoflurano, durante o período de 60 minutos..... | 34 |
| Figura 13: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima hepático de ratos Wistar machos normais adultos expostos ao agente inalatório, isoflurano, durante o período de 60 minutos..... | 34 |
| Figura 14: Mediana de escores de reações inflamatórias (A) e congestão (B) presente no parênquima pulmonar, renal e hepático de ratos Wistar machos normais adultos expostos ao agente inalatório, isoflurano, durante o período de 60 minutos..... | 35 |
| Figura 15: Variação das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) de ratos Wistar machos normais anestesiados com isoflurano, durante 60 minutos. Os valores de Pressão Arterial antes (A) e após (B) a administração do agente halogenado Isoflurano..... | 36 |
| Figura 16: Pressão arterial imediatamente após a administração do agente anestésico halogenado, isoflurano, em ratos Wistar machos normais no período de 60 minutos. .. | 36 |
| Figura 17: Variação na frequência cardíaca antes e após a administração do agente halogenado, Isoflurano, em ratos Wistar machos normais no período de 60 minutos. .. | 37 |
| Figura 18: Fotomicrografia de fígado de ratos Wistar machos normais anestesiados com isoflurano para canulação e mantidos com bolus de propofol 30 mg.kg-1 pelo período de 60 minutos. Pode-se observar no parênquima hepático a presença de degeneração vacuolar (→) leve no fígado (HE, 10X)..... | 38 |
| Figura 19: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima pulmonar de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos..... | 39 |
| Figura 20: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima renal de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos..... | 39 |
| Figura 21: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima hepático de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos..... | 40 |
| Figura 22: Mediana de escores de reações inflamatórias (A) e congestão (B) presente no parênquima pulmonar, renal e hepático de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos..... | 40 |
| Figura 23: Variação das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do | |

circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos. Os valores de Pressão Arterial antes (A) e após (B) a administração do propofol.....41

Figura 24: Queda da pressão arterial imediatamente após a administração do agente anestésico intravenoso, propofol, em ratos Wistar machos normais mantidos com bolus de propofol no período de 60 minutos.....41

Figura 25: Variação na frequência cardíaca antes e após a administração do propofol em ratos Wistar machos normais no período de 60 minutos.....42

Figura 26: Fotomicrografia de rim (A) e fígado(B) de ratos Wistar machos normais anestesiados com o agente halogenado, isoflurano, no período de uma hora e injeção de bolus intermitentes de fenilefrina na dose 2 µg.kg-1 pela via intravenosa. Em A, observamos uma esclerose glomerular (→) leve, no glomérulo, congestão renal e a presença de infiltrado mononuclear moderado (→) (HE,10X). Em B, podemos visualizar no parênquima hepático uma degeneração vacuolar (→), presença de infiltrado de mononucleares (→) (HE, 10X).42

Figura 27: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima pulmonar de ratos Wistar machos normais expostos ao agente inalatório, isoflurano, e sobre administração de bolus de fenilefrina durante o período de 60 minutos.43

Figura 28: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima renal de ratos Wistar machos normais expostos ao agente inalatório, isoflurano, e sobre administração de bolus de fenilefrina durante o período de 60 minutos.44

Figura 29: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima hepático de ratos Wistar machos normais expostos ao agente inalatório, isoflurano, e sobre administração de bolus de fenilefrina durante o período de 60 minutos.44

Figura 30: Mediana de escores de reações inflamatórias (A) e congestão (B) presente no parênquima pulmonar, renal e hepático de ratos Wistar machos normais expostos ao agente inalatório, isoflurano, e sobre administração de bolus de fenilefrina durante o período de 60 minutos.....45

Figura 31: Variação das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) de ratos Wistar machos normais anestesiados com isoflurano, durante 60 minutos. Os valores de Pressão Arterial antes (A) e após (B) a administração da fenilefrina.....46

Figura 32: Aumento súbito da pressão arterial imediatamente após a administração da fenilefrina em ratos Wistar machos normais anestesiados com isoflurano e mantidos com bolus de fenilefrina no período de 60 minutos46

Figura 33: Variação na frequência cardíaca antes e após a administração da fenilefrina em ratos Wistar machos normais no período de 60 minutos.....47

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Escore de alterações histopatológicas nos tecidos cardíacos, hepáticos, renais e pulmonares de ratos Wistar machos normais de cada grupo..... | 29 |
|---|----|

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA | 16 |
| 2.1. ISOFLURANO..... | 16 |
| 2.2. PROPOFOL OU 2,6 DIISOPROPILFENOL | 18 |
| 2.3. FENILEFRINA..... | 20 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS | 23 |
| 3.1. ANIMAIS | 23 |
| 3.2. CANULAÇÃO DA ARTÉRIA CARÓTIDA E VEIA JUGULAR..... | 25 |
| 3.3. ADMINISTRAÇÃO DO PROPOFOL E DA FENILEFRINA..... | 27 |
| 3.4. PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO..... | 28 |
| 4. RESULTADOS | 30 |
| 4.1. ANIMAIS DO GRUPO 1 | 30 |
| 4.2. ANIMAIS DO GRUPO 2..... | 31 |
| 4.2. ANIMAIS DO GRUPO 3..... | 37 |
| 4.2. ANIMAIS DO GRUPO 4..... | 42 |
| 5. DISCUSSÃO | 48 |
| 6. CONCLUSÃO | 51 |
| 7. BIBLIOGRAFIA | 52 |

1. INTRODUÇÃO

O avanço na medicina veterinária proporcionou uma melhoria na qualidade de vida dos cães e gatos. Esses animais de estimação estão propensos a passarem por processos cirúrgicos que vão de cirurgias eletivas simples às emergenciais. Para a realização de tal ato cirúrgico o animal é submetido a um procedimento anestésico.

Anestesia é, obrigatoriamente, um processo reversível (TRANQUILLI, et al., 2007), no entanto com efeitos deletérios em determinados órgãos do animal.

Para se julgar a melhor opção anestésica a ser seguida, é necessário considerar o estado do paciente, a espécie do animal, a duração da intervenção, sua localização e extensão, a escolha do agente anestésico e o custo operacional (MASSONE, 2008).

O Isoflurano é o anestésico volátil mais difundido na medicina veterinária (MOUTINHO, 2010; TRANQUILLI, et al., 2007), usado para manutenção da anestesia por apresentar rápida recuperação, um aumento da frequência cardíaca consequentemente contribuindo para uma menor queda do débito cardíaco. Além do que a quantidade de ácido trifluoroacético e íons de fluoreto resultantes do seu metabolismo são tão baixos que seriam incapazes de ocasionar problemas hepáticos e renais (FANTONI & CORTOPASSI).

Quando se faz a opção por agentes intravenosos, pensa-se logo no propofol, devido seu rápido poder de indução, de recuperação e sua ampla margem de segurança (WIESE et. al, 2010). Seu metabolismo extra - hepático e sua eliminação extrarrenal são as principais vantagens desse anestésico. Porém apresenta efeito depressor sobre o centro respiratório no SNC, característico dos agentes hipnóticos e que está relacionado com a dose e velocidade de administração deste agente (LAVOR, 2003; CORTOPASSI et al., 2000).

A expectativa de vida dos animais de estimação aumentou. Hoje se tornou rotina na veterinária, o atendimento de pacientes geriátricos e com eles o diagnóstico de processos patológicos associados à idade. Parte dos pacientes idosos que já passaram por pelo menos um procedimento cirúrgico em sua vida são atendidos em clínicas apresentando alterações renais, hepáticas ou cardíacas não aparentes, mas que após a anestesia ou

sedação ficam evidentes. Outro ponto seriam os casos de pacientes internados que necessitaram, em algum momento, de substâncias vasoativas para manterem seus parâmetros dentro da normalidade. E desta forma, com o uso prolongado destas substâncias, tais alterações ficam mais pronunciadas.

Este trabalho teve como objetivo avaliar possíveis danos causados pela isquemia/hipóxia em órgãos ricamente perfundidos. Para mimetizar tais efeitos utilizou-se duas substâncias distintas: o propofol, na tentativa de induzir a hipóxia e a fenilefrina, para evidenciar a isquemia, em ratos Wistar anestesiados pelo isoflurano em máscara e ventilação assistida, durante 1 hora.

As substâncias selecionadas são mais frequentemente usadas na rotina hospitalar. Em anestésias intravenosas ou para indução e manutenção do coma induzido, o propofol, e em unidades de tratamento intensivo (UTI) para a manutenção dos batimentos cardíacos, a fenilefrina (OSTINI et al., 1998).

O referido projeto justifica-se pela escassez de dados na literatura que reflita sobre tais danos em relação a esse tipo de anestesia e ao uso de tal substância vasoativa, tanto no que se refere à medicina humana quanto na rotina médico - veterinária.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ISOFLURANO

Estudos recentes demonstraram que o isoflurano é um agente anestésico adequado para a anestesia de cães e gatos (LOZANO et al., 2009). Este anestésico é incolor, não inflamável e relativamente estável à exposição solar e apresentam em sua composição flúor (mais estáveis e mais seguros dos que tinham cloro em sua composição) (Figura 1) (MOUTINHO, 2010). Sua degradação é *in vivo*, o que é demonstrado pelo aumento pós-anestésico de fluoreto no sangue e na urina (TRANQUILLI, et al., 2007).

Isoflurano (C₃H₂ClF₅O)

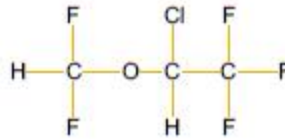


Figura 1: Estrutura molecular do isoflurano (MOUTINHO 2010).

É importante ressaltar que tal agente halogenado tem sua administração realizada por via respiratória nas fases de indução e manutenção da anestesia geral. Em baixas doses induzem hipnose, analgesia, amnésia, euforia, excitação e hiperreflexia. Já em concentrações mais altas promovem sedação profunda, relaxamento muscular e redução das respostas motoras e autonômicas ao estímulo nocivo (FERREIRA, 2004).

2.1.1. ALTERAÇÕES NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO

Todos anestésicos inalatórios voláteis causam alterações no sistema cardiovascular dependendo da dose. O mecanismo dos efeitos cardiovasculares é diverso, mas costumam incluir depressão direta do miocárdio e diminuição da atividade simpática (TRANQUILLI, et al., 2007).

Os anestésicos voláteis tendem a preservar o débito cardíaco (DC) em concentrações clínicas. A queda do DC ocorre decorrente da diminuição no volume sistólico, em consequência da depressão dependente da dose da contratibilidade do miocárdio. O isoflurano possui propriedade bem pouco arritmogênica sobre o miocárdio e produz efeito depressor cardiorrespiratório dose dependente (NATALINE & PIRES, 2000; NETO & MESSÍAS, 1999; TRANQUILLI, et al., 2007)

O aumento da frequência cardíaca (FC) acontece para que ocorra menor queda do débito cardíaco (mecanismo compensatório) (FANTONI & CORTOPASSI, 2002). E a alteração da pressão arterial também está relacionada com a dose (TRANQUILLI, et al., 2007).

2.1.2. ALTERAÇÕES NO SISTEMA HEPÁTICO E RENAL

Os anestésicos voláteis produzem, dependendo da dose, redução moderada no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular. Como consequência da diminuição da filtração glomerular, animais saudáveis anestesiados produzem volume de urina concentrada menor do que os não anestesiados. Logo, aumentos de ureia, creatinina e fosfato inorgânico sérico ocorrem, principalmente, em anestésias prolongadas. Na maioria das vezes os efeitos dos anestésicos inalatórios sobre a função renal são revertidos após a anestesia (TRANQUILLI, et al., 2007).

Os anestésicos voláteis são metabolizados no organismo em vários órgãos, principalmente no fígado, podendo ser, ainda, metabolizados em menor grau pelo pulmão, rins e sistema digestivo. Estes agentes anestésicos são metabolizados predominantemente por reações de oxidação (ex: halogenação), mediadas pelas enzimas presentes no retículo endoplasmático dos hepatócitos (citocromos) (MOUTINHO, 2010). E o metabolismo desses anestésicos voláteis pode resultar em catabólitos tóxicos, principalmente, para pacientes portadores de afecções renais e hepáticas (NATALINE & PIRES, 2000). No homem, o isoflurano é metabolizado pelos citocromos P450 2E1 e 3A em fluoreto inorgânico e ácido trifluoroacético (Figura 1) (MOUTINHO, 2010).

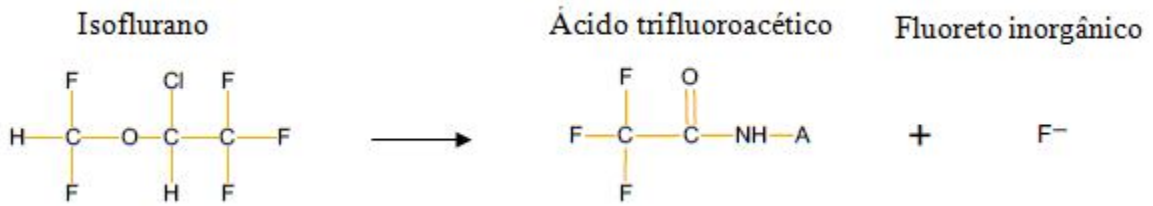


Figura 2: Metabolização do isoflurano (MOUTINHO, 2010).

O isoflurano é o anestésico volátil que melhor mantém o suprimento de oxigênio (O_2) tecidual e, portanto é o agente menos suscetível a produzir danos no fígado, mesmo quando administrado em períodos prolongados (TRANQUILLI, et al., 2007).

2.2. PROPOFOL OU 2,6 DIISOPROPILFENOL

O propofol é um agente sedativo/hipnótico, não barbitúrico, de curta-duração e rapidamente metabolizado nos animais (SAMS et al., 2008). É formulado em uma solução aquosa contendo propofol 10 mg/ml, em óleo de soja, glicerol e lecitina de ovo, formando uma emulsão lipídica (WIESE et. al., 2010). Como o propofol não contém conservantes e pelo fato de sua emulsão ser composta por lecitina de ovo e esta permite o crescimento bacteriano, após o rompimento do lacre seu uso deve ser feito em até 6 horas e conservado em temperaturas entre 4-25 °C (SAMS,et al., 2008; WIESE, et al., 2010).

É o fármaco de escolha, tanto na medicina humana como na veterinária, e devido a sua ampla margem de segurança, a qual propicia dessa forma seu uso em procedimentos cirúrgicos pequenos como em pacientes com grau de risco elevado (FANTONI & CORTOPASSI, 2002; LAVOR, 2003; CARARETO et al., 2007).

O propofol apresenta efeito antioxidante que proporciona proteção celular, principalmente em casos de lesões de isquemia e reperfusão. (SONG & JEONG, 2004). Nesse caso, a via de citoproteção é através da lipoperoxidação lipídica (OSKAN, et al., 2012).

A indução da anestesia com o propofol está muitas vezes associada com uma queda marcada da pressão arterial sistêmica, com depressão respiratória e apneia

descritos como os efeitos adversos mais consistentes e importantes em animais. Mas ainda assim é um fármaco de escolha para pacientes com doenças pré-existentes no fígado ou rins (SAMS, et al., 2008).

Quando ministrado por via intravenosa isoladamente como agente de indução, em cães, a dose varia de 6 a 8 mg.kg⁻¹ (TRANQUILLI, et al., 2007). Estudos demonstram que os efeitos do propofol relacionados ao sistema cardiovascular são de pouca magnitude quando usado em pacientes saudáveis (LAVOR, 2003), com ocasionais arritmias (WIESE, et. al., 2010). Porém, apresenta efeito depressor sobre o centro respiratório no SNC, característico dos agentes hipnóticos (OLIVEIRA et. al., 2007; LAVOR, 2003; CORTOPASSI et al., 2000) quando sua administração é feita de forma brusca e isso visualizado no animal através do processo de hipoventilação seguido por apneia. Essa apneia leva a uma diminuição da pressão parcial de oxigênio (PaO₂), seguido por dessaturação de hemoglobina e baixos valores de oxigênio (SpO₂) e sendo de extrema importância o uso do oxímetro para monitoração deste paciente. Este agente anestésico também inibe os efeitos do Sistema Nervoso Simpático (SNS) que gera uma hipotensão que resulta em vasodilatação e aumento na capacitância vascular sistêmica e como resposta compensatória o organismo promove uma taquicardia reflexa. Essa hipotensão é revertida através da administração de fluido, vasopressores, ou ambos (WIESE, et.al; 2010).

A administração intravenosa de anestésicos pode causar alterações transitórias no sistema imunológico de humanos e animais. Um estudo feito por SONG & JEONG (2004) avaliou as respostas imunes de células mononucleares (MNCs) em relação à citotoxicidade e apoptose sob condições sépticas experimentais. E determinaram que o propofol foi capaz de reduzir a atividade tóxica das células mononucleares em concentrações baixas de 50 ng/ml, ou concentrações clinicamente aceitáveis. Além disso, a apoptose de linfócitos MNCs aumentou apenas com uma concentração maior de propofol, o que demonstra que o propofol não induz MNCs ou perda de linfócitos em condições sépticas, desde que seja administrado no intervalo clinicamente aceitável. Tem sido postulado que a atividade citotóxica inicial adequada pelo sistema imune mediada por células contra a infecção é uma característica essencial de defesa do hospedeiro. O propofol é uma droga relativamente segura do ponto de vista

imunológico. Para além de atenuar ambas ou uma das respostas de citocinas pró e anti-inflamatórias como a inflamação. O propofol não deprime a proliferação de linfócitos T ou a função dos leucócitos em comparação com tiopental e etomidato. É mantida a função microbicida dos macrófagos alveolares durante a anestesia na comparação de um anestésico por inalação, tal como o isoflurano (TANIGUCHI , et. al., 2002). Além disso, os dados de um modelo de choque séptico induzido por endotoxinas sugeriram que o propofol pode ser um tratamento benéfico contra septicemia por proteger os animais da acidose metabólica e assim reduzindo a taxa de mortalidade (TANIGUCHI , et. al., 2000). No estudo realizado por SONG E JEONG (2004) foi demonstrado que o propofol, mesmo após 20 horas de incubação, não tem um efeito nocivo sobre a atividade citotóxica das MNCs em condições sépticas.

O propofol promove uma redução da microcirculação prejudicando a capacidade de extração de oxigênio e podendo levar a disfunção de órgãos, mas pouco se sabe ainda sobre esse mecanismo (KOCH, et al; 2008).

Outro fator importante é a velocidade de eliminação deste agente que excede o fluxo sanguíneo hepático, sugerindo a existência de metabolismo extra-hepático e/ou eliminação extrarrenal (MATA, 2006).

2.3. FENILEFRINA

A fenilefrina é o vasopressor mais comumente usado (43%) seguida pela norepinefrina (30%), dopamina (22%) e vasopressina (5%), segundo SOOKPLUNG et al (2011). No referido estudo, pacientes humanos que receberam a fenilefrina após traumas cranianos mantiveram pressão arterial média dentro da normalidade com perfusão cerebral adequada, que foram superiores aos observados com uso da dopamina e norepinefrina, respectivamente.

A adrenalina é um hormônio endógeno, largamente produzido pela suprarrenal e liberado em resposta ao estresse. Essa droga vasoativa é um potente estimulador alfa e beta adrenérgico, com notáveis ações sobre o miocárdio, músculos vasculares e outros músculos lisos, cujo efeito vasopressor é muito conhecido (OSTINI et al., 1998). A atuação nesses receptores resulta em maior consumo de oxigênio pelo aumento na

frequência cardíaca, além de ser o mais utilizado em paradas cardiorrespiratórias (ROSSI et al., 2007). O mecanismo da elevação da pressão arterial (PA), causado pela fenilefrina, é devido a uma ação direta no miocárdio, com aumento da contração ventricular (inotropismo positivo), um aumento da frequência cardíaca (cronotropismo positivo) e uma vasoconstrição em muitos leitos vasculares (arteríolas da pele, rins e vênulas) (OSTINI et al., 1998; FONSECA, 2001).

A fenilefrina é um agonista seletivo adrenérgico α_1 , enquanto a norepinefrina tem um efeito misto em receptores α e β adrenérgicos causando potente vasoconstrição para aumentar o retorno venoso e melhorar a pré-carga cardíaca. Já a dopamina estimula diretamente receptores dopaminérgicos e receptores β adrenérgicos em doses moderadas, e agem em receptores α adrenérgicos em doses altas. No cérebro existem poucos receptores α_1 e α_2 adrenérgicos nos vasos mediando vasoconstrição enquanto receptores β_1 e β_2 são mediadores de vasodilatação (SOOKPLUNG et al., 2011).

Pacientes que receberam fenilefrina apresentaram um aumento significativo da pressão arterial média e da pressão de perfusão cerebral durante 3 horas após o início da infusão comparado aos valores basais que receberam ou norepinefrina ou dopamina. Desta forma, a fenilefrina pode ser considerada com efeitos mais desejáveis quando nos referimos a esses parâmetros (KROPPESTEDT, et al., 2002, KROPPESTEDT, et al., 2002) .

Os vasopressores também estão associados a efeitos adversos como aumento da pressão intracraniana e bradicardia (STUBBE, et al., 2006).

Quando utilizamos vasopressores com o objetivo de aumentar a pressão de perfusão cerebral, o dano cerebral pode aumentar a pressão intracraniana e causar edema cerebral secundário (MALHOTRA, et al., 2003, BEAUMONT, et al., 2001) e/ou resulta num efeito hemodinâmico não esperado. Nos estudos realizados por FEINSTEIN, et al. (2005) e SOOKPLUNG et al. (2011) a administração de fenilefrina, norepinefrina ou dopamina foi capaz de aumentar a pressão intracraniana comparado com valores basais, mas como o esperado, pacientes que receberam fenilefrina, apresentaram frequência cardíaca significativamente mais baixa que os demais,

sugerindo que pacientes com doença cardíaca isquêmica podem ser beneficiados pelo uso da fenilefrina, sem ocorrência de arritmias (SOOKPLUNG et al., 2011).

No miocárdio, a fenilefrina exerce uma ação direta sobre receptores β_1 do músculo, células do marcapasso e tecido condutor, logo a frequência cardíaca (FC) e o ritmo quase sempre são alterados. A sístole torna-se mais curta e potente. Aumentam o débito e o trabalho cardíacos, bem como o VO_2 do miocárdio. O período refratário do músculo ventricular, por sua vez, diminui, predispondo-o ao aparecimento de arritmias. O fármaco também eleva as concentrações de glicose, isto é, aumento da neoglicogênese e inibição da secreção de insulina, e do lactato sérico (OSTINI et al., 1998; FONSECA, 2001).

A fenilefrina apresenta efeitos diferentes, quando é administrada por infusão intravenosa ou injeção subcutânea, sendo que a absorção por esta via é mais lenta devido à ação vasoconstritora local, causada pela fenilefrina (OSTINI et al., 1998; FONSECA, 2001).

A sua metabolização é hepática, sua vida média de, aproximadamente, três (3) a quatro (4) minutos (OSTINI et al., 1998; ROSSI et al., 2007). Devido à meia vida curta, a infusão contínua é recomendada, iniciando-se com 0,05 a 0,1 mg/kg/min, podendo-se aumentar esta dose progressivamente, a cada 10 minutos, até se atingir a resposta desejada, não se aconselhando doses superiores a 1,5 a 2,0 mg/kg/min (ROSSI et al., 2007).

As principais indicações da fenilefrina estão relacionadas com tratamento da anafilaxia (SIMONS, 2004) e com manobras de ressuscitação cardiopulmonar (OSTINI et al., 1998) e manutenção de débito cardíaco em infusão contínua.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. ANIMAIS

Para a realização dos experimentos o projeto foi submetido previamente à Comissão de Ética de Uso Animal da Uenf (CEUA), portando o protocolo 512356. Durante o experimento foram utilizados 20 ratos Wistar machos, pesando entre 200 e 250 gramas, provenientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os animais foram mantidos na Unidade de Experimentação Animal em ambiente com temperatura entre 20 e 22 °C e ciclo de luz controlada (ciclo de 12 horas claro/escuro), recebendo água e comida oferecidas *ad libitum*. Os animais foram divididos em quatro grupos a seguir relacionados.

- Grupo 1: 5 animais normais sem serem anestesiados (CN);
- Grupo 2: 5 animais normais anestesiados com isoflurano por 60 minutos (NA);
- Grupo 3: 5 animais normais anestesiados com isoflurano por 60 minutos + bolus de 30 mg.kg⁻¹ de propofol (NAP);
- Grupo 4: 5 animais normais anestesiados com isoflurano por 60 minutos + bolus de 2µg.kg⁻¹ de fenilefrina (NAA);

Os animais do grupo 1 eram ratos Wistar machos normais, os quais foram usados para controle, dessa forma não foram submetidos a quaisquer procedimento anestésico, nem de substância vasoativa.

No grupo 2,3 e 4 a indução anestésica foi realizada com o isoflurano em O_2 100% fornecido por meio de uma garrafa pet adaptada (Figura 5). Após realizada a indução, o animal foi mantido por meio de máscara facial “adaptada”. Tal instrumento foi confeccionado usando uma seringa plástica de 20 ml preenchida com cal sodada, isolada do animal através de compressas de gaze, diminuindo assim a reinalação de gás carbônico. Tal seringa estava acoplada a uma torneira de 3 vias ligada diretamente ao circuito (Figura 6).

Os 4 grupos tiveram como método de eutanásia, o deslocamento cervical.

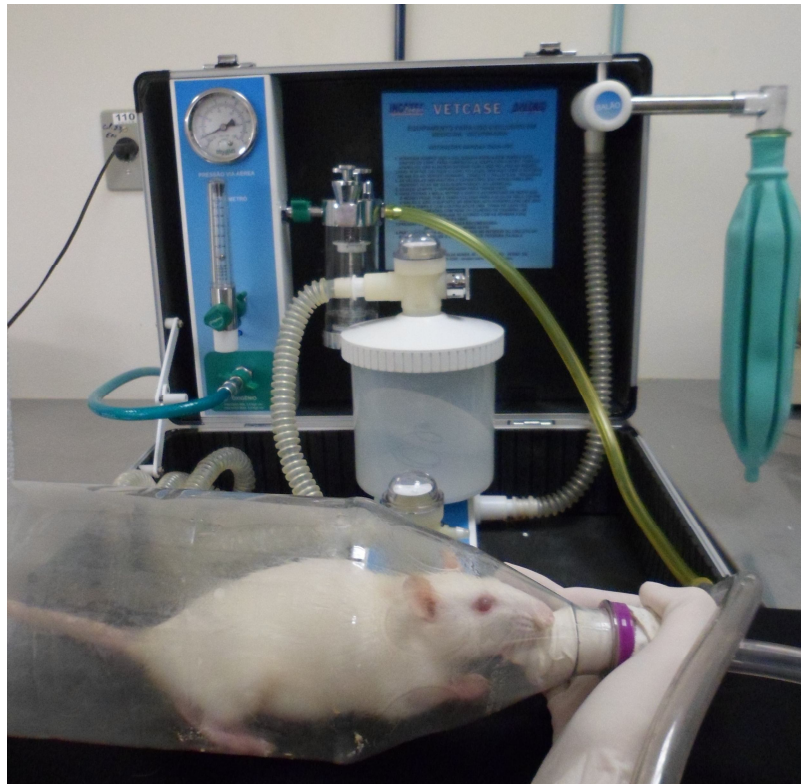


Figura 3: Imagem evidenciando a forma de indução anestésica através de garrafa pet, conectado ao circuito anestésico (Fonte: Arquivo pessoal).

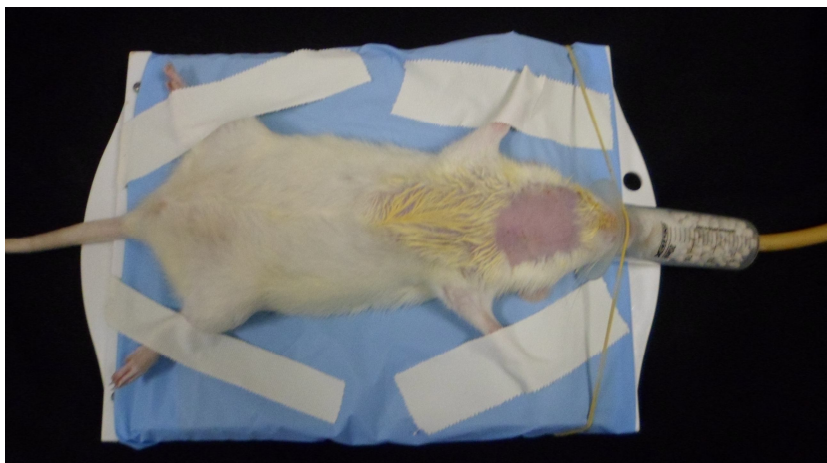


Figura 4: Imagem evidenciando a máscara facial (Fonte: Arquivo pessoal).

A ventilação se deu com o auxílio de aparelho de anestesia inalatória acoplado ao respirador próprio para roedores Harvard Rodent Ventilator model 683 ligado ao vaporizador universal. O animal recebia um volume de $150 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ na seringa de O_2 , produzindo um circuito aberto, porém controlado de anestesia, onde a frequência respiratória assistida foi mantida em 35 movimentos respiratórios por minuto. O plano anestésico foi definido como a dose necessária de isoflurano para obtenção da hipnose não responsiva a estímulo doloroso confirmado por meio de pinçamento das membranas interdigitais. A frequência respiratória também foi considerada para avaliar a profundidade anestésica.

3.2. CANULAÇÃO DA ARTÉRIA CARÓTIDA E VEIA JUGULAR

Após a indução anestésica, o animal foi colocado em decúbito dorsal, e na região cervical previamente epilada foi realizado todo procedimento de antissepsia com iodopovidona e álcool 70%. Posteriormente foi realizada uma incisão mediana na região cervical anterior (Figura 5-A) e a veia jugular externa direita foi dissecada (Figura 6-A) e canulada com cateter de silicone TYGON PE-10¹ para permitir injeção venosa do

¹ Cole-Parmer -

propofol ou fenilefrina. Por conseguinte foi feita a separação dos músculos esterno hióideo e cleidomastóideo e localização bilateral do feixe vâsculo nervoso (Figura 5-B), constituído pela artéria carótida, nervo vago e tronco simpático. Após a localização da artéria carótida foi feito seu isolamento para posterior canulação (Figura 6-A), com cânula de silicone PE-30, que foi preenchida com solução fisiológica a 0,9% heparinizada (50 UI.mL⁻¹). A cânula foi conectada a um sensor de pressão e a um transdutor para avaliação de pressão arterial (PA) e eletrocardiograma (Figura 6-C). Desta forma, os parâmetros avaliados foram continuamente registrados. O monitoramento por meio da PA e do eletrocardiograma foi realizado para avaliar a resposta hemodinâmica ao propofol e à fenilefrina com o objetivo de manter a pressão arterial baixa e alta respectivamente, com o objetivo de avaliar as lesões histopatológicas promovidas pela hipotensão/hipóxia tecidual e isquemia.

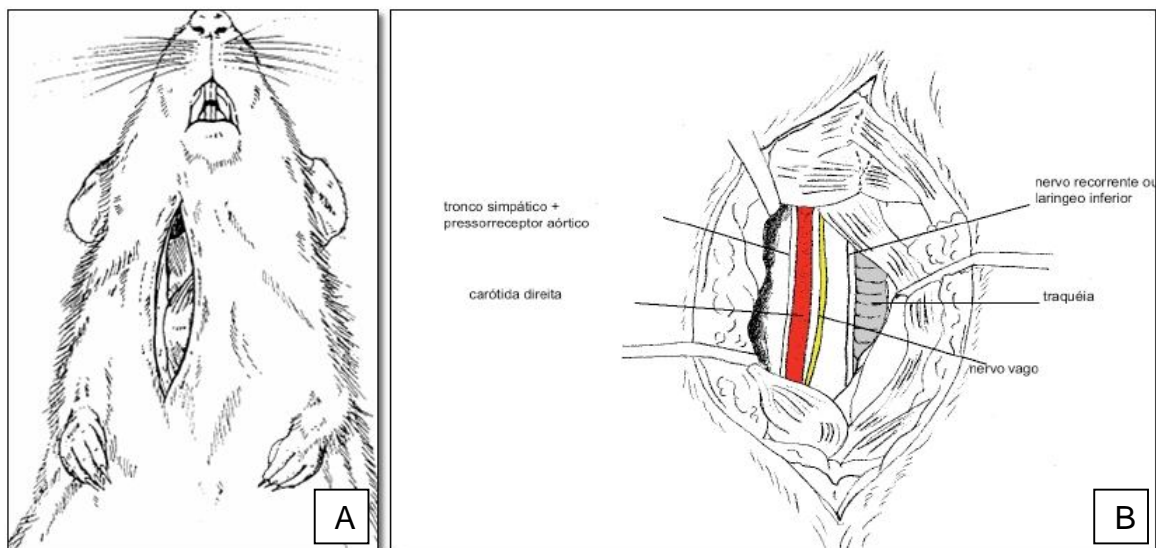


Figura 5: Em A, Visão ventral do animal, com incisão expondo a musculatura do pescoço. Já em B, Carótida na cor vermelha e nervo vago na cor amarela após o afastamento da musculatura do pescoço (AGUIAR, 2009).



Figura 6: Fotos ilustrativas do preparo do animal para registro de pressão arterial e eletrocardiograma. Em A, B e C, dissecação da veia jugular, da artéria carótida e eletrodos do ECG posicionados no tórax do animal, respectivamente (Fonte: Arquivo pessoal).

3.3. ADMINISTRAÇÃO DO PROPOFOL E DA FENILEFRINA

Os animais do grupo 3 foram anestesiados com o agente halogenado isoflurano até a conclusão do procedimento de canulação da artéria carótida e da veia jugular. Após a realização do procedimento de canulação, foi realizada traqueostomia para auxiliar na ventilação em momentos de apneia e em seguida cessou-se a administração do isoflurano. O Flush do circuito anestésico foi realizado, o animal foi mantido ventilado e através do pinçamento das membranas interdigitais pôde-se avaliar sua resposta a estímulo doloroso. A partir deste momento, dava-se início a injeção de bolus de propofol 30 mg.kg^{-1} (COCKSHOTT, et al; 1992) por via intravenosa no período de 5 minutos com intuito da pressão arterial chegar próxima a pressão crítica mínima de 60 mmHg sem levar ao óbito. Essa injeção de bolus ocorreu no período de 1 hora, sendo repetido quando a pressão arterial chegava próxima do normal e essa repetição ocorreu por duas vezes nesse período. Após os 60 minutos, os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical.

Os animais do grupo 4 foram anestesiados com o agente halogenado isoflurano pelo período de 1 hora e durante esse período foi feita injeção de bolus de fenilefrina $2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ (TSAY & LIN, 1982) por via intravenosa com intuito de elevar a pressão arterial, mantê-la alta e dessa forma, avaliar se ocorreu alguma alteração nos órgãos. Após esse período foram eutanasiados por deslocamento cervical.

Imediatamente após o óbito, os animais foram necropsiados.

3.4. PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO

Vale a pena ressaltar que o coração, fígado, rins e pulmões foram os órgãos colhidos por inteiro. Cada órgão recebia cortes apropriados para que ao serem colocados em formalina neutra tamponada a 10%, essa pudesse penetrar e dessa formar fixar o tecido. Todo o material fixado por um período mínimo de 48 horas na formalina foi encaminhado ao Laboratório de Morfologia e Patologia Animal - LMPA.

Em seguida, todas as amostras foram clivadas em fragmentos menores de até 2-3 mm de espessura e acondicionadas em histossetes plásticos para posterior processamento em processador automático (Leica® TP1020), onde foram desidratadas em cinco banhos sequenciais de álcool etílico, sendo o primeiro banho em álcool a 70%, o segundo em álcool a 90% e os seguintes em álcool absoluto, com duração de uma hora cada. Seguido da clarificação das amostras por imersão em dois banhos de xilol, de uma hora cada e embebição por imersão das amostras em dois banhos, de 30 minutos cada, em parafina histológica a 60°C. Dando sequência ao processo, o material foi incluído com auxílio do autoinclusor (Leica®EG1150H) de parafina e de moldes metálicos e posteriormente no histossete em que foi acondicionado.

Após a solidificação, os blocos foram resfriados e cortados em seções de 5 µm de espessura, em micrótomo semiautomático (Leica® RM2145) e os cortes colocados em banheira histológica, onde foram coletados por lâminas de vidro e corados com hematoxilina-eosina. As lâminas coradas foram observadas por meio da microscopia óptica.

As fotomicrografias obtidas foram documentadas e arquivadas utilizando máquina fotográfica digital Nikon® Coolpix 995, adaptada em microscópio óptico (Olympus®2 BX 41).

As lâminas foram apresentadas ao histopatologista aleatoriamente para que não houvesse influência durante a análise. Os resultados histológicos foram obtidos e posteriormente foi estipulada uma graduação em valores de acordo com o tecido de regeneração (Tabela 1) e avaliado através de mediana dos escores (estatística descritiva).

| Escore das alterações histopatológicas dos tecidos avaliados | |
|--|----------|
| 0 | Ausente |
| 1 | Sutil |
| 2 | Leve |
| 3 | Moderado |
| 4 | Grave |

Tabela 1: Escore de alterações histopatológicas nos tecidos cardíacos, hepáticos, renais e pulmonares de ratos Wistar machos normais de cada grupo.

4. RESULTADOS

Após a realização dos experimentos, análise histopatológica e estatística, os resultados obtidos foram traduzidos em gráficos a fim de facilitar a interpretação dos mesmos. A análise estatística foi realizada pelo programa GraphPad Prism 5.1, constituindo do teste de mediana de escores para avaliação das alterações histopatológicas e de teste t de Student pareado, seguido pelos testes de Mann-Whitney e teste F, para valores relacionados à pressão arterial e frequência cardíaca. Os resultados obtidos foram descritos a seguir:

4.1. ANIMAIS DO GRUPO 1

Os animais desse grupo constituem o grupo controle, logo não sofreram exposição a nenhum tipo de anestésico. Os animais foram eutanasiados por meio de deslocamento cervical. Na figura 7, pode-se visualizar coração (A) e fígado (B), na figura 8, rim (C) e pulmão (D), todos em sua arquitetura normal. No pulmão pode-se observar uma atelectasia sugestiva do processamento compensatório.

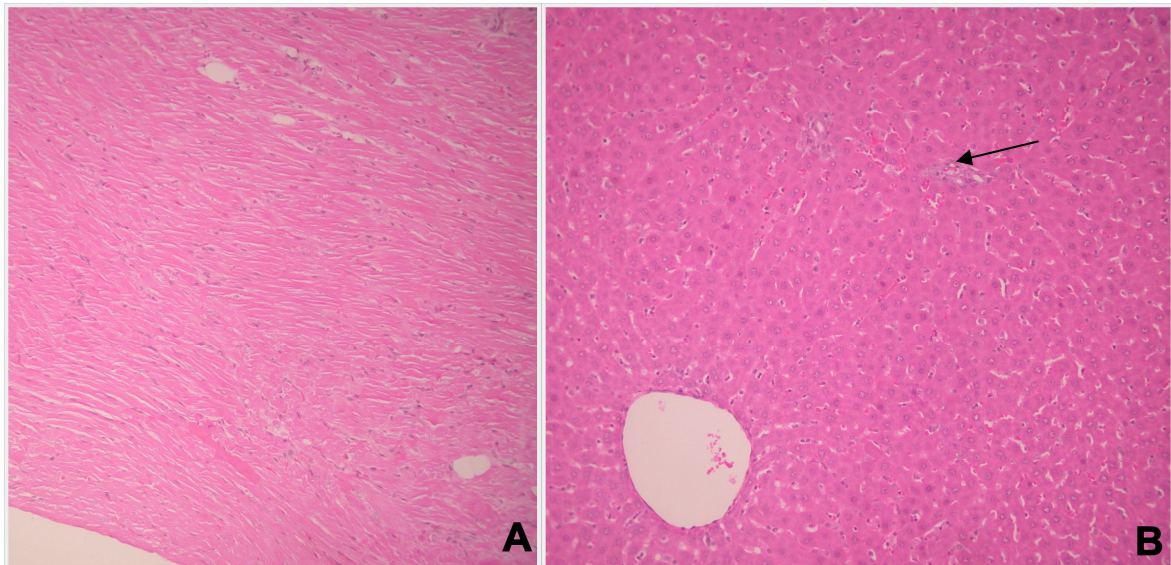


Figura 7: Fotomicrografia de coração (A) e fígado (B) de ratos Wistar machos normais. Em A, observa-se o tecido muscular estriado cardíaco (HE, Obj.10X). Em B, visualiza-se hepatócitos (células hepáticas) e a tríade portal (→) (HE, Obj.10X).

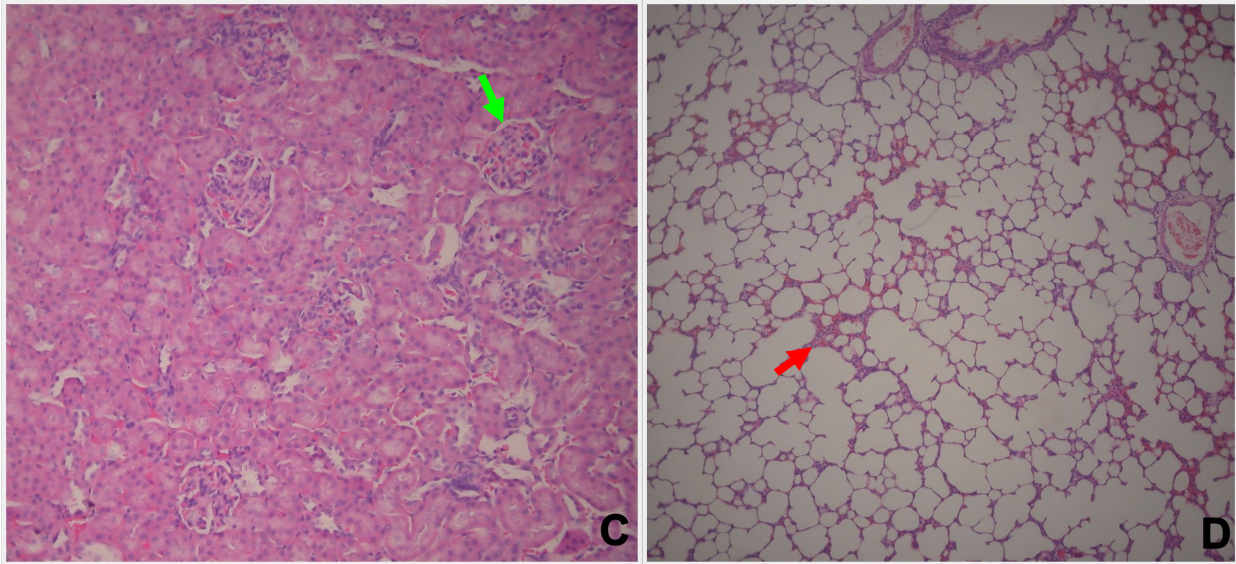


Figura 8: Fotomicrografia de rim (C) e pulmão (D) de ratos Wistar machos normais. Em C, observa-se o néfron (unidade funcional do rim) constituído pelo glomérulo (→), pelos túbulos contorcidos proximal e distal caracterizando a região cortical (HE, Obj.10X). Em D, pode visualizar uma atelectasia (→) sutil sugestiva do processo compensatório (HE, Obj.10X).

4.2. ANIMAIS DO GRUPO 2

Fazem parte deste grupo animais normais anestesiados com isoflurano por 1 hora. Na análise histopatológica das amostras deste grupo pôde-se notar uma congestão leve em todos os órgãos sendo sugestiva do processo de *pós-mortem*. No rim observou-se a presença de esclerose glomerular leve caracterizando início de alteração renal (Figura 9-A); no fígado, houve a presença de edema sutil na região centro lobular (Figura 9-B) e no coração não foi observada qualquer alteração. Já nos pulmões pôde-se notar o aumento de celularidade com presença marcante de células mononucleares em infiltrados intersticiais, denotando um processo inflamatório agudo. Neste também pôde-se observar um grau moderado de atelectasia e enfisema (Figura 10).

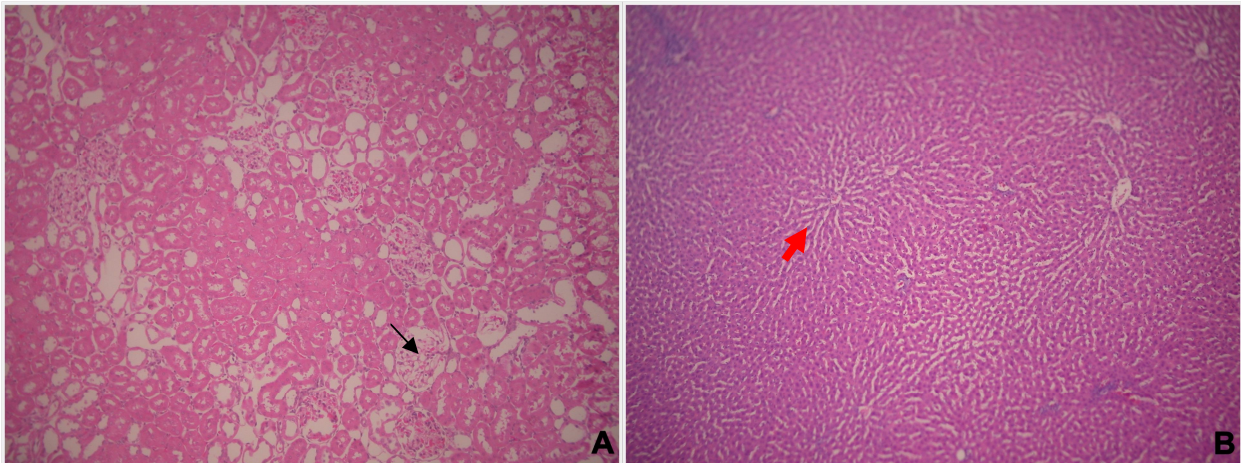


Figura 9: Fotomicrografia de rim (A) e fígado(B) de ratos Wistar machos normais anestesiados com o agente halogenado, isoflurano, no período de uma hora. Em A, observou-se uma esclerose glomerular leve (→) (HE, Obj. 10X). Em B, pôde-se visualizar um edema (→) sutil na região centro lobular do parênquima hepático (HE, Obj. 10X).

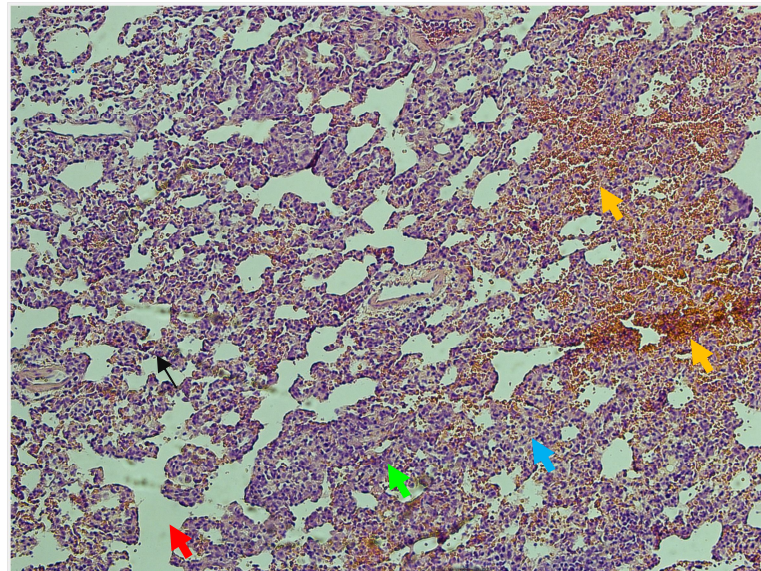


Figura 10: Fotomicrografia de pulmão de ratos Wistar machos normais anestesiados com o agente halogenado, isoflurano, no período de uma hora. Observou-se no parênquima pulmonar a presença de atelectasia (→), enfisema (→), espessamento de septo (→), congestão pulmonar (→) e processo inflamatório (→) (HE, Obj. 10X).

A análise estatística dos animais eutanasiados imediatamente após a exposição de uma hora ao halogenado proposto demonstrou, através da mediada de escore, o grau de alterações hispatológicas presente nos pulmões (Figura 11), rins (Figura 12) e fígado (Figura 13), mas não havendo significância estatística em nenhum deles. Já na comparação entre o processo inflamatório presente nos órgão, através da mediana dos escores, foi identificado diferença estatística entre pulmão e rim; pulmão e fígado (Figura 14-A). Pelo mesmo método de avaliação quanto à presença de congestão entre os órgãos, foi notado diferença estatística entre pulmão e rim e entre rim e fígado (Figura 14 - B).

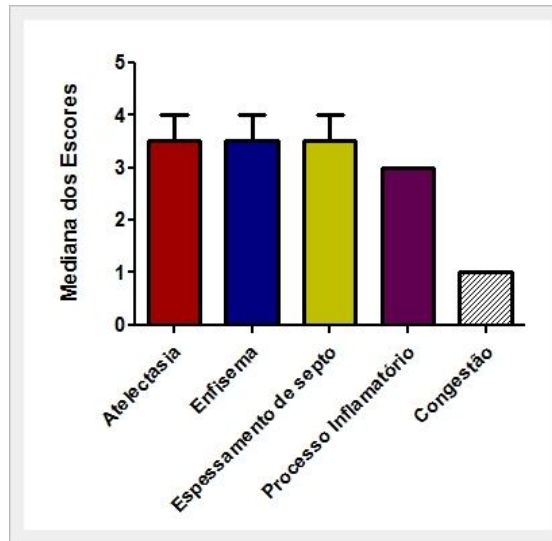


Figura 11: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima pulmonar de ratos Wistar machos normais adultos expostos ao agente inalatório, isoflurano, durante o período de 60 minutos.

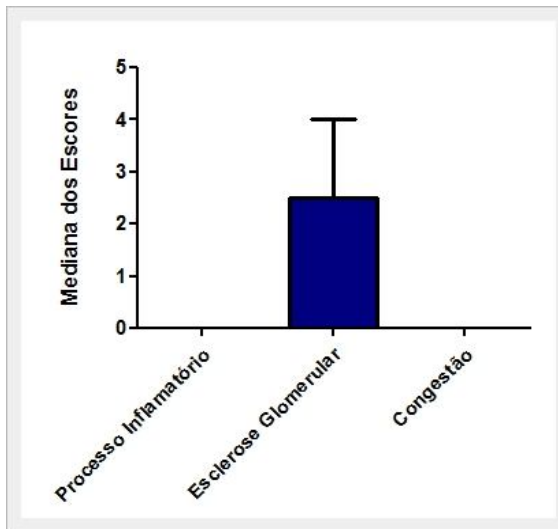


Figura 12: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima renal de ratos Wistar machos normais adultos expostos ao agente inalatório, isoflurano, durante o período de 60 minutos.

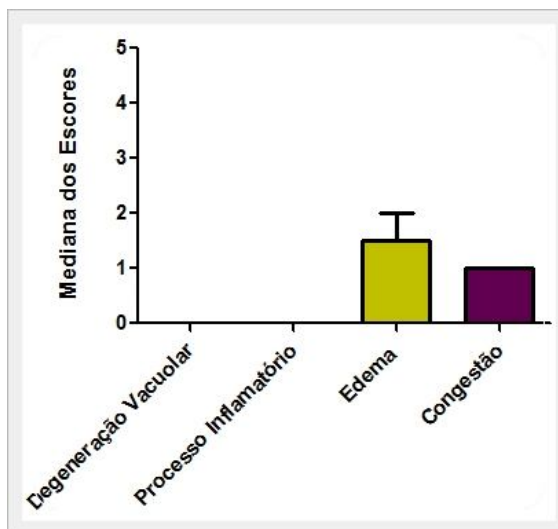


Figura 13: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima hepático de ratos Wistar machos normais adultos expostos ao agente inalatório, isoflurano, durante o período de 60 minutos.

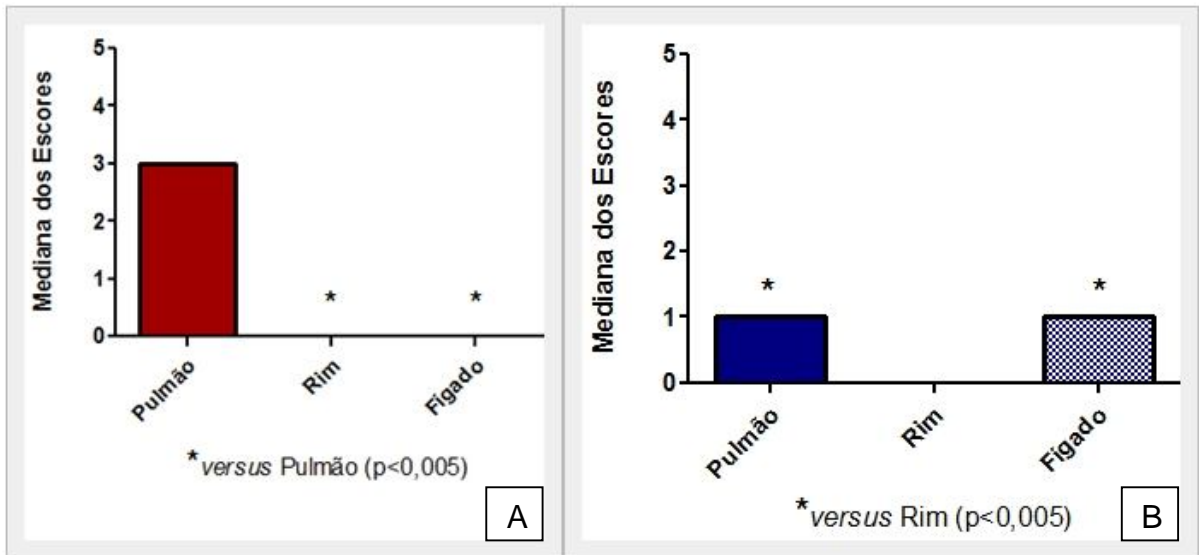


Figura 14: Mediana de escores de reações inflamatórias (A) e congestão (B) presente no parênquima pulmonar, renal e hepático de ratos Wistar machos normais adultos expostos ao agente inalatório, isoflurano, durante o período de 60 minutos.

As PAS, PAM e PAD não apresentaram alterações significativas no período antes e depois das infusões com o isoflurano (Figura 15). Dessa forma a pressão arterial foi mantida, como pode ser vista na figura 16. No entanto em relação à avaliação da frequência cardíaca, observou-se diferença significativa ($p < 0,0001$) entre os períodos antes e depois da infusão com o isoflurano (Figura 17).

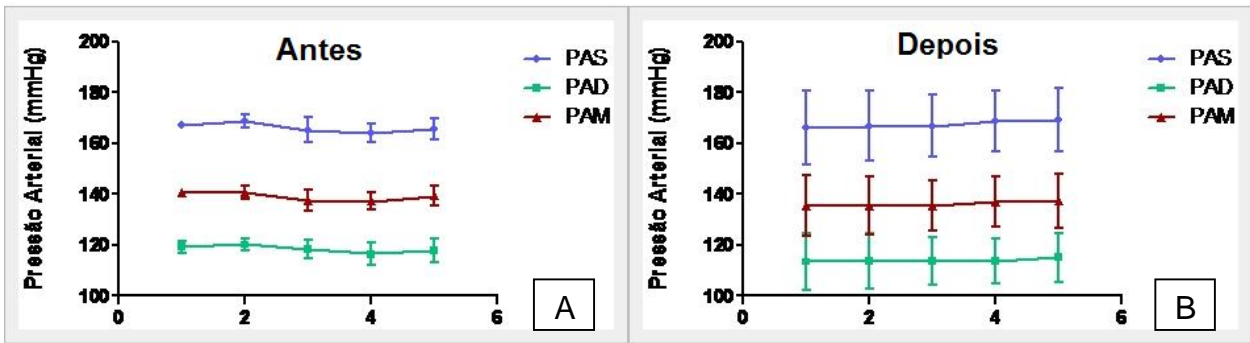


Figura 15: Variação das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) de ratos Wistar machos normais anestesiados com isoflurano, durante 60 minutos. Os valores de Pressão Arterial antes (A) e após (B) a administração do agente halogenado Isoflurano.

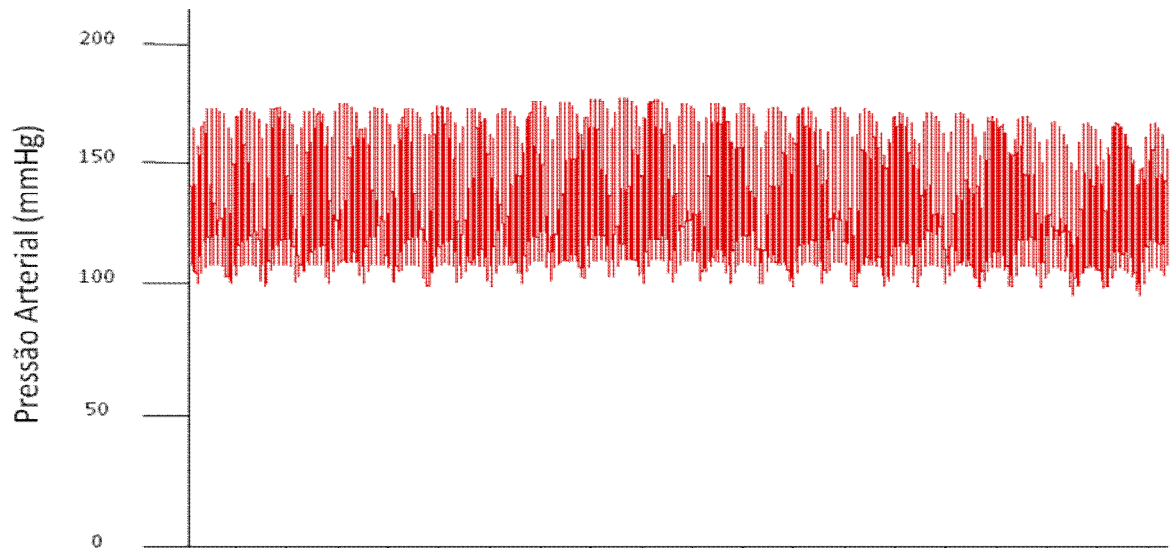


Figura 16: Pressão arterial imediatamente após a administração do agente anestésico halogenado, isoflurano, em ratos Wistar machos normais no período de 60 minutos.

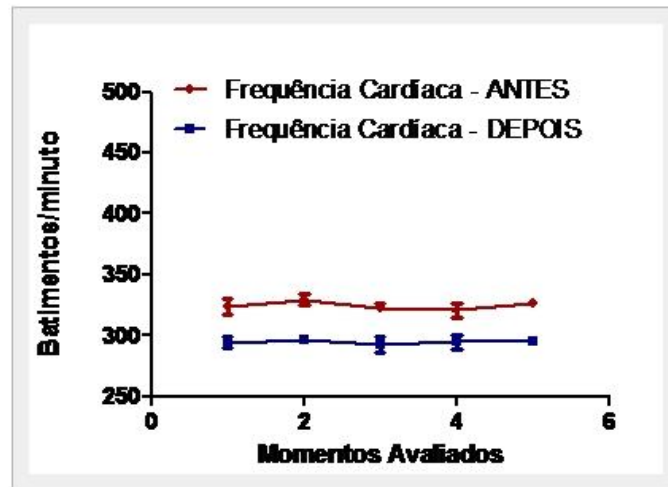


Figura 17: Variação na frequência cardíaca antes e após a administração do agente halogenado, Isoflurano, em ratos Wistar machos normais no período de 60 minutos.

4.2. ANIMAIS DO GRUPO 3

Fazem parte deste grupo animais normais induzidos com agente halogenado isoflurano para procedimento de canulação de veia jugular e artéria carótida, além da colocação dos eletrodos para o ECG e traqueostomia. Estes animais foram mantidos com bolus de propofol 30 mg.kg^{-1} , seguido por administrações intermitentes deste, com objetivo de manter a pressão arterial em torno de 60 mmHg , ambos por via intravenosa, pelo período de 1 hora.

Neste grupo observaram-se basicamente os mesmos achados histopatológicos do grupo 2 no rim e no pulmão, no entanto pode-se notar a presença de degeneração vacuolar leve no fígado (Figura 18).

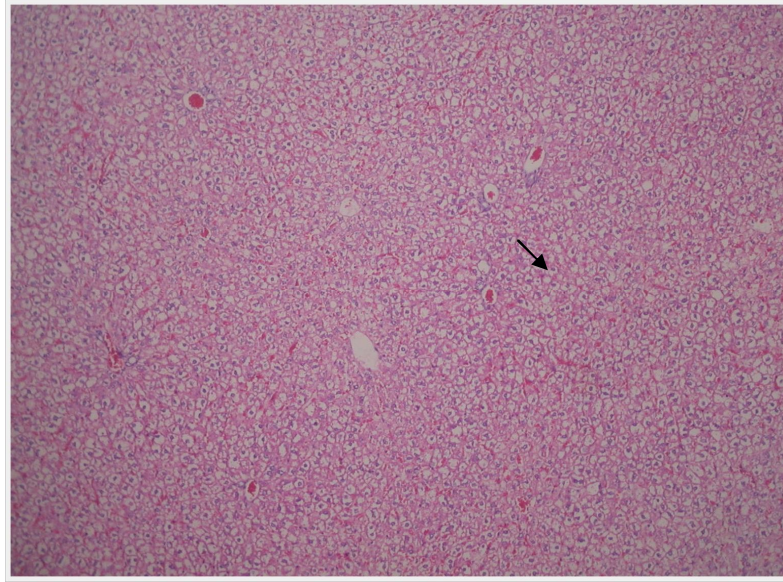


Figura 18: Fotomicrografia de fígado de ratos Wistar machos normais anestesiado com isoflurano para canulação e mantidos com bolus de propofol 30 mg.kg⁻¹ pelo período de 60 minutos. Pode-se observar no parênquima hepático a presença de degeneração vacuolar (→) (HE, Obj.10X).

A análise estatística dos animais eutanasiados imediatamente após a exposição de uma hora ao halogenado proposto demonstra através da mediada de escore o grau de alterações hispatológicas presente nos pulmões (Figura 19), rins (Figura 20) e fígado (Figura 21). Havendo significância estatística ($p < 0,05$) no fígado e no rim. Na comparação entre o processo inflamatório presente nos órgãos, através da mediana dos escores, foi identificado diferença estatística entre pulmão e rim; pulmão e fígado (Figura 22-A). Pelo mesmo método de avaliação quanto à presença de congestão entre os órgãos, não houve diferença estatística (Figura 22 -B).

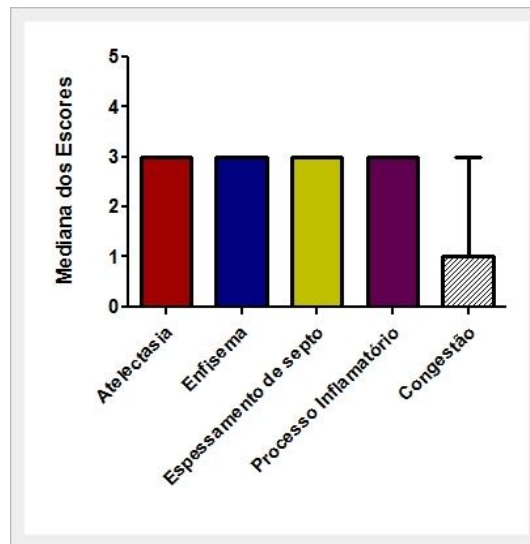


Figura 19: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima pulmonar de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos.

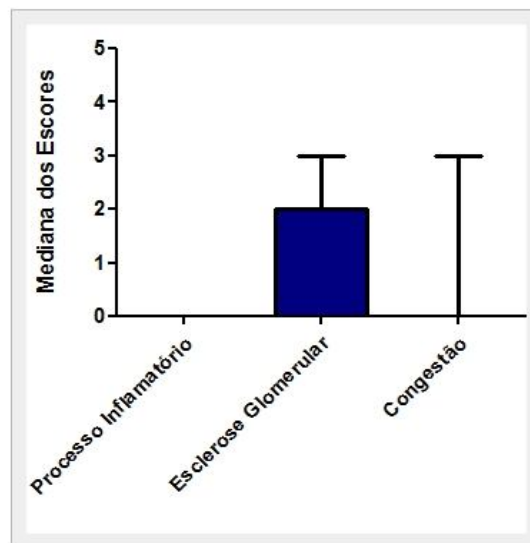


Figura 20: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima renal de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos.

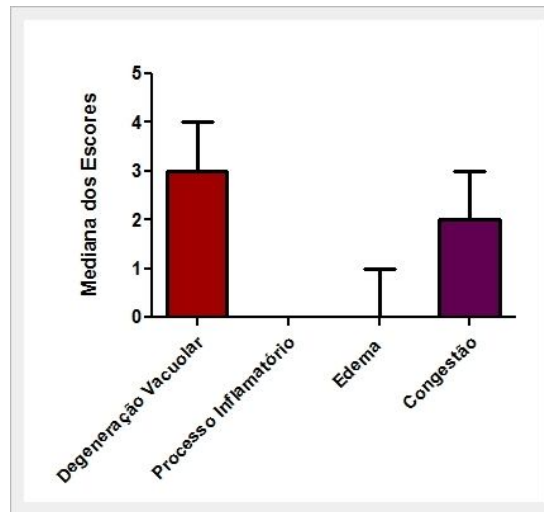


Figura 21: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima hepático de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos.

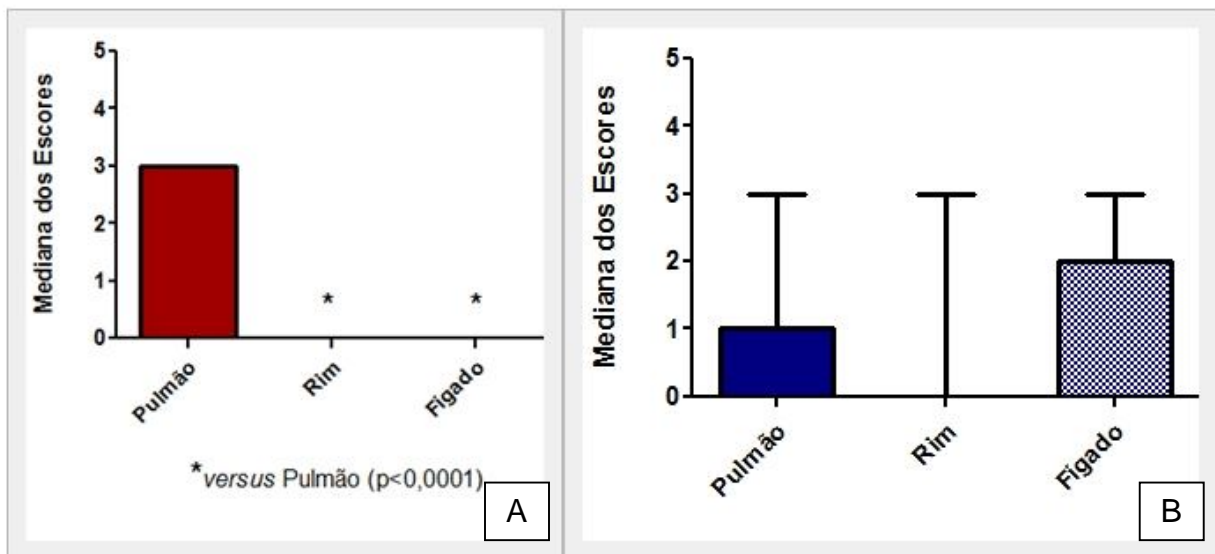


Figura 22: Mediana de escores de reações inflamatórias (A) e congestão (B) presente no parênquima pulmonar, renal e hepático de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos.

As PAS, PAM e PAD apresentaram alterações significativas ($p < 0,0001$) no período antes e depois das infusões com propofol (Figura 23). O objetivo foi manter o

animal anestesiado e com a pressão arterial baixa. Logo após a administração do bolus de propofol, pode-se observar uma hipotensão (Figura 24).

Na avaliação da frequência cardíaca, observou-se também uma diferença significativa ($p < 0,0001$) entre os períodos antes e depois a infusão com o propofol como pode ser visualizada na figura 25.

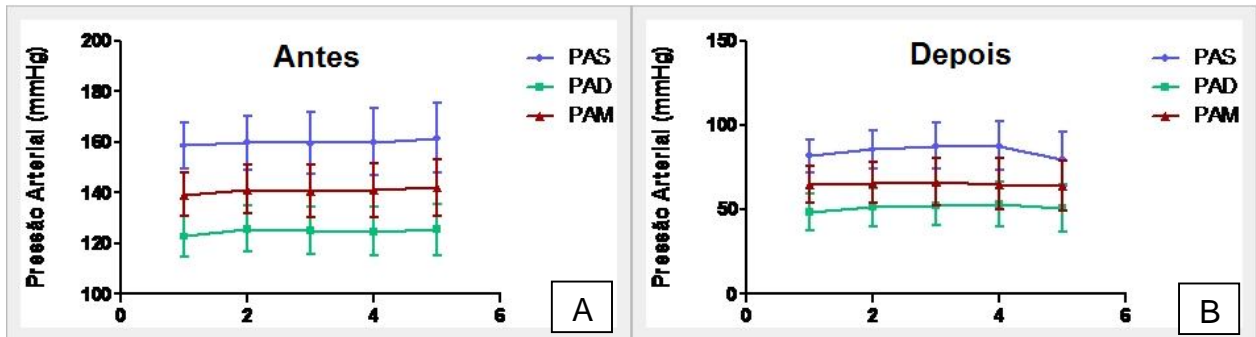


Figura 23: Variação das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) de ratos Wistar machos normais induzidos com isoflurano, seguido por flush do circuito, e mantidos por bolus de propofol durante o período de 60 minutos. Os valores de Pressão Arterial antes (A) e após (B) a administração do propofol.

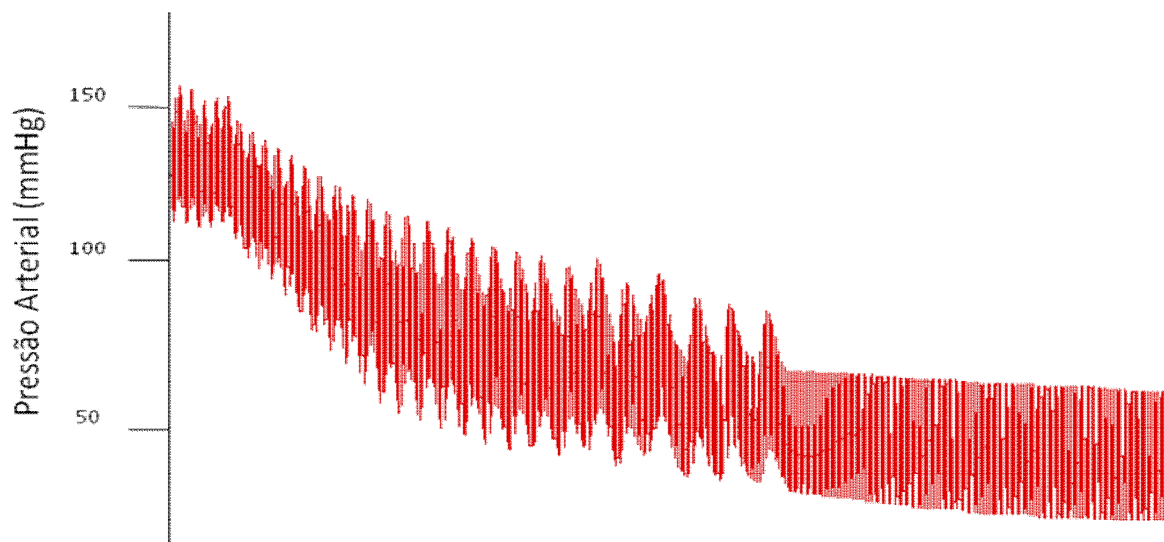


Figura 24: Queda da pressão arterial imediatamente após a administração do agente anestésico intravenoso, propofol, em ratos Wistar machos normais mantidos com bolus de propofol no período de 60 minutos.

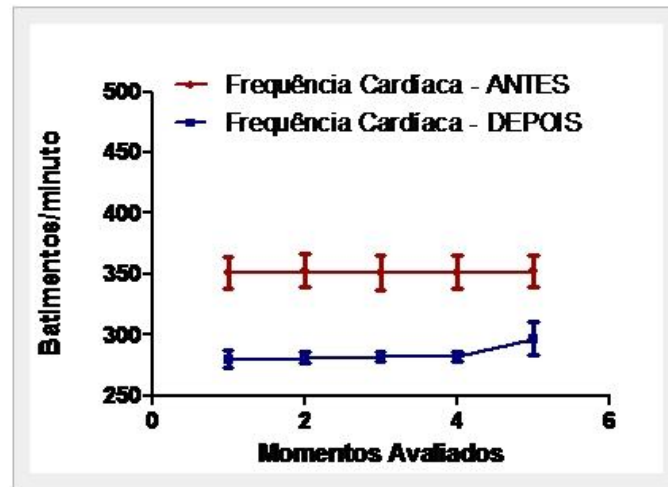


Figura 25: Variação na frequência cardíaca antes e após a administração do propofol em ratos Wistar machos normais no período de 60 minutos.

4.2. ANIMAIS DO GRUPO 4

Fazem parte deste grupo animais normais anestesiados com isoflurano por 1 hora e durante esse período injeção de bolus intermitentes de fenilefrina na dose $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ pela via intravenosa.

Neste grupo observaram-se basicamente os mesmos achados histopatológicos do grupo 2 e 3, contudo foi observado presença de infiltrado mononuclear moderado no rim e fígado, denotando um processo inflamatório agudo (Figura 26).

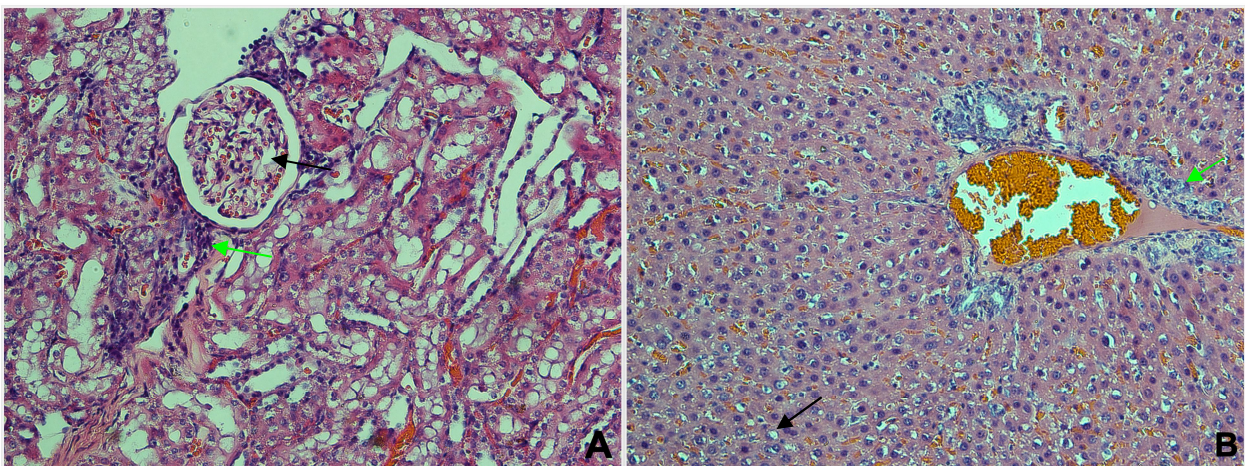


Figura 26: Fotomicrografia de rim (A) e fígado(B) de ratos Wistar machos normais anestesiado com o agente halogenado, isoflurano, no período de uma hora e injeção de bolus intermitentes de fenilefrina na

dose 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ pela via intravenosa. Em A, observou-se uma esclerose glomerular (\rightarrow) leve, congestão renal e a presença de infiltrado mononuclear moderado (\rightarrow) (HE, Obj.10X). Em B, pôde-se visualizar no parênquima hepático uma degeneração vacuolar (\rightarrow), presença de infiltrado de mononucleares (\rightarrow) (HE, Obj.10X).

A análise estatística dos animais eutanasiados imediatamente após a exposição de uma hora ao halogenado e o uso da substância vasoativa demonstra através da mediada de escore o grau de alterações histopatológicas presente nos pulmões (Figura 27), rins (Figura 28) e fígado (Figura 29), havendo significância estatística ($p < 0,05$) apenas nas alterações encontradas no fígado. Também pôde - se observar que este foi o grupo que apresentou menos enfisema na região pulmonar e isso é devido ao fato de maiores áreas de atelectasia. Pelo mesmo método de avaliação quanto à presença de congestão e processo inflamatório entre os órgãos, não foi notado diferença estatística como pode ser visualizado na figura 30 A e B, respectivamente.

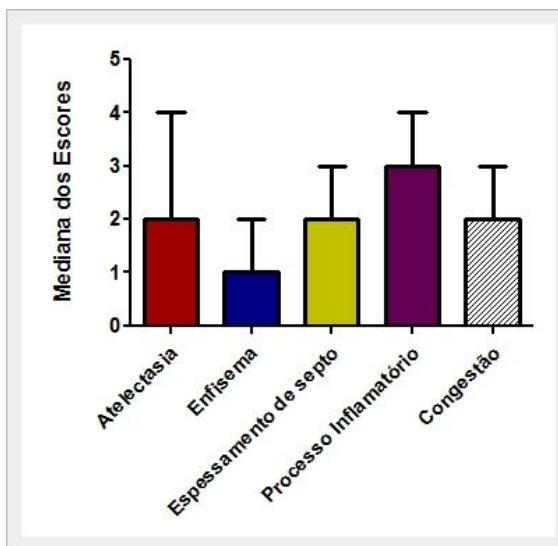


Figura 27: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima pulmonar de ratos Wistar machos normais expostos ao agente inalatório, isoflurano, e sobre administração de bolus de fenilefrina durante o período de 60 minutos.

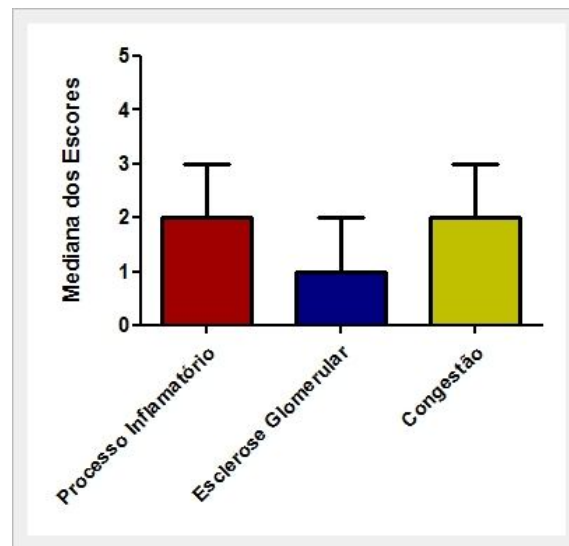


Figura 28: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima renal de ratos Wistar machos normais expostos ao agente inalatório, isoflurano e sobre administração de bolus de fenilefrina durante o período de 60 minutos.

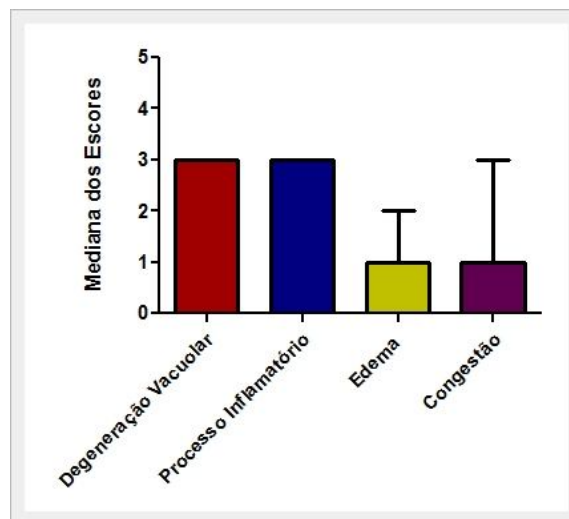


Figura 29: Mediana de escores de alterações histopatológicas no parênquima hepático de ratos Wistar machos normais expostos ao agente inalatório, isoflurano e sobre administração de bolus de fenilefrina durante o período de 60 minutos.

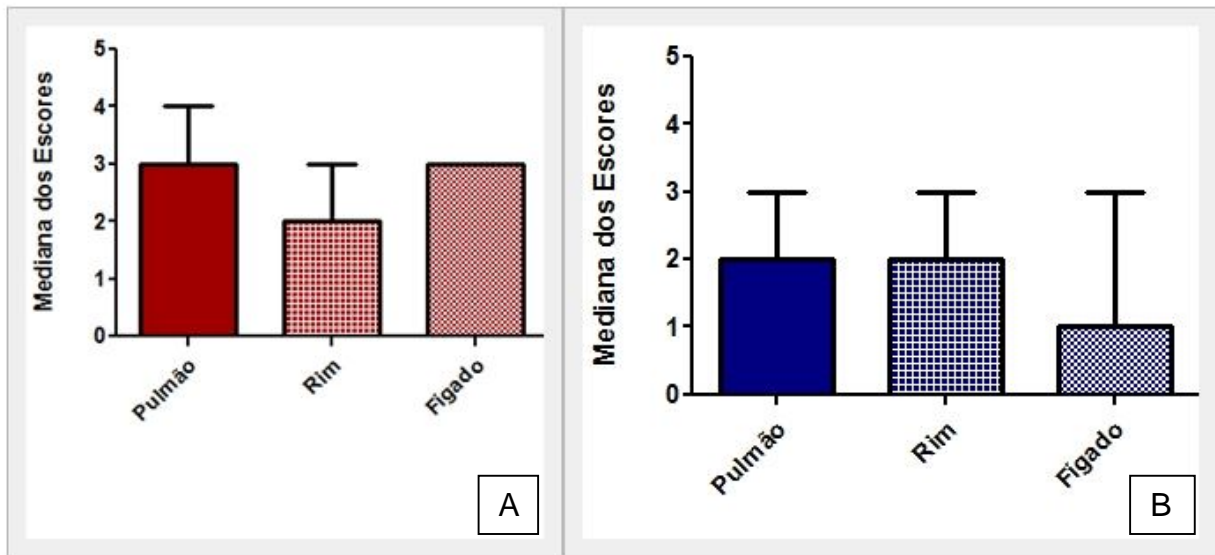


Figura 30: Mediana de escores de reações inflamatórias (A) e congestão (B) presente no parênquima pulmonar, renal e hepático de ratos Wistar machos normais expostos ao agente inalatório, isoflurano e sobre administração de bolus de fenilefrina durante o período de 60 minutos.

As PAS, PAM e PAD mostraram alterações significativas ($p < 0,001$) depois da administração da fenilefrina (Figura 31). O objetivo foi manter o animal anestesiado e com a pressão arterial alta. Logo após a administração do bolus de fenilefrina, pôde-se observar um pico hipertensivo seguido por uma queda abaixo dos valores normais (Figura 32).

Quanto à frequência cardíaca nesse grupo (Figura 33), a mesma apresentou um pico com posterior queda significativa após a administração fenilefrina, apresentando desta forma alterações significativa ($p < 0,002$).

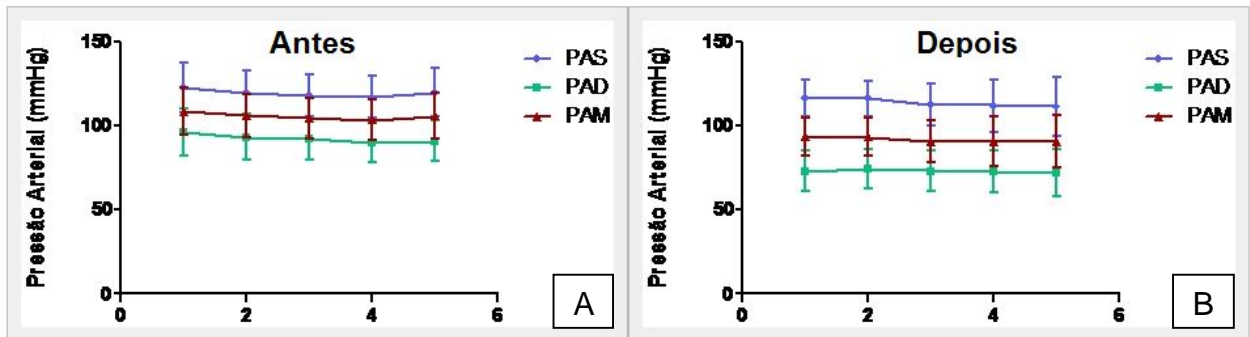


Figura 31: Variação das pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) de ratos Wistar machos normais anestesiados com isoflurano e mantidos com bolus de fenilefrina no período de 60 minutos. Os valores de Pressão Arterial antes (A) e após (B) a administração da fenilefrina.

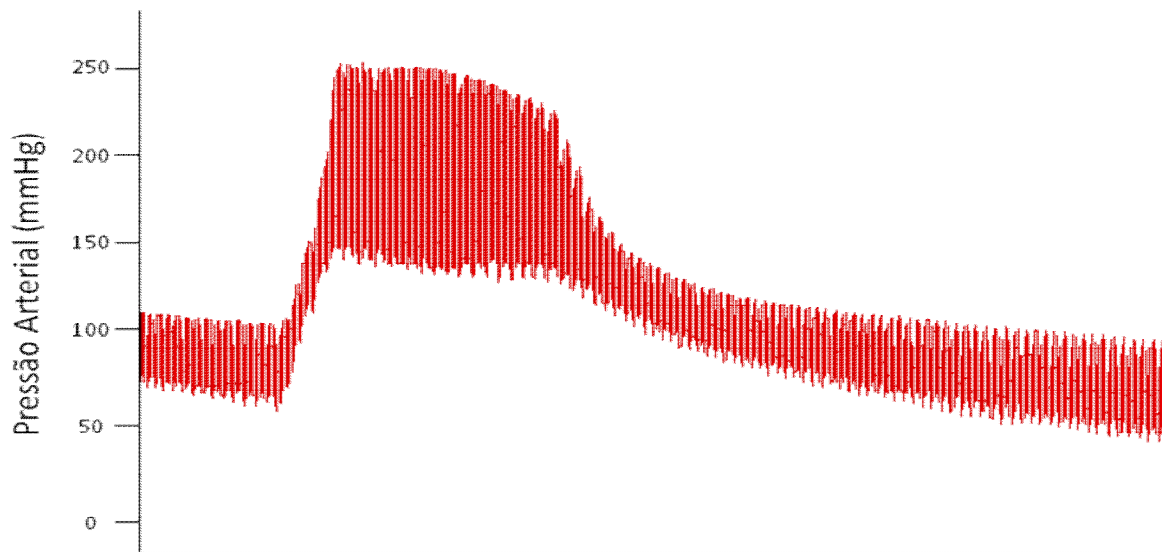


Figura 32: Aumento súbito da pressão arterial imediatamente após a administração da fenilefrina em ratos Wistar machos normais anestesiados com isoflurano e mantidos com bolus de fenilefrina no período de 60 minutos.

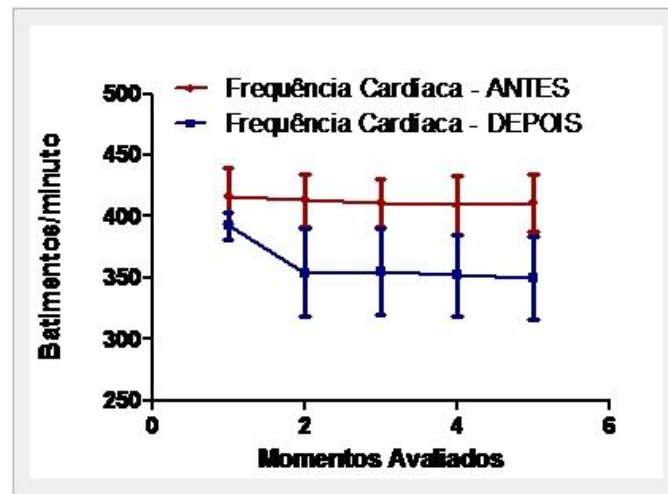


Figura 33: Variação na frequência cardíaca antes e após a administração da fenilefrina em ratos Wistar machos normais no período de 60 minutos

5. DISCUSSÃO

Durante a análise do grupo 1, animais normais sem passagem por procedimento anestésico, pôde-se observar por meio da análise histológica a arquitetura normal dos órgãos estudados, atentando apenas para uma congestão sutil característica do *pós-mortem* e atelectasia sutil nos pulmões sugestiva de processamento compensatório.

Os grupos 2, 3 e 4 não apresentaram qualquer alteração relevante no coração e isso se deve ao fato de serem animais normais. O efeito de citoproteção a esse órgão é descrito pelos fármacos utilizados no presente experimento. Isto é, o efeito citoprotetor do isoflurano foi citado por MOLIN (2005). Tal efeito associado à fenilefrina foi citado por NADERI *et al.* (2010) em casos de cardioproteção em quadros de isquemia/reperfusão. Já no caso do propofol, a citoproteção foi descrita como uma vantagem da sua utilização, mesmo em casos de hipóxia ou quando usados em animais saudáveis (LAVOR, 2003).

No grupo 2, como mencionado anteriormente por Tranquilli *et al.* (2007) o fato do isoflurano ser o anestésico volátil que melhor mantém o suprimento de oxigênio tecidual e, portanto, ser o agente menos suscetível a causar injurias hepáticas (TRANQUILLI *et al.*, 2007), no entanto pôde-se observar no tecido hepático edema sutil na região centro lobular. Este pode ser justificado por algum momento de estresse oxidativo que levou a ativação de polimorfonucleares, os quais reagiram com endotélio levando à peroxidação lipídica e à desintegração de membranas celulares culminando na perda da integridade endotelial e aumento da permeabilidade microvascular, com edema intersticial (MOLIN, 2005).

No grupo 3 foi avaliada uma degeneração vacuolar no fígado, que corresponde ao grau mais intenso do edema celular e que geralmente conduz à morte celular (MIRANDA, 2008). Devido ao fato de ser sugerida a existência de um metabolismo extra-hepático (MATA, 2006) do propofol. Pode-se associar essa alteração com o quadro de hipóxia desenvolvido por este através de momentos de apneia produzidos (WIESE *et al.*, 2010) ou pela hipotensão arterial e redução da microcirculação, prejudicando a oxigenação tecidual (KOCH *et al.*, 2008).

Nos pulmões pode se notar o aumento de celularidade, com presença marcante de células mononucleares em infiltrados intersticiais, denotando um processo inflamatório agudo, sendo mais intenso no grupo 4. Não existem relatos referentes a este tipo de alteração em parênquima pulmonar, mas pode-se especular que o grupo, no qual houve uso do propofol pode ter “sofrido” a citada citoproteção, já que foi um dos grupos com menor celularidade. No grupo da fenilefrina, com o aumento da pressão, pode-se ter promovido uma facilidade na resposta inflamatória pelo aumento do fluxo sanguíneo, mas não existem relatos sobre isso.

A atelectasia é definida como colapso pulmonar que ocorre após indução anestésica e que é clinicamente caracterizado por redução da complacência pulmonar e comprometimento da oxigenação arterial. Em pacientes anestesiados, o diafragma se desloca cefalicamente, em decúbito supino ou prono, o que promove rápido surgimento de atelectasia nas porções dependentes do pulmão. A presença destas áreas de atelectasia leva fisiologicamente ao aparecimento de áreas de enfisema (AMARAL, 2011). Atelectasia e enfisema foram alterações presentes em todos os grupos pela ação dos fármacos utilizados como justificado anteriormente.

Nos três grupos foi observada presença de esclerose glomerular (nefroesclerose), que é caracterizada pelo espessamento da cápsula de Bowman e posterior hialinização global do glomérulo (MALHEIROS & SALDANHA, 1998) atrapalhando o processo de filtração do rim. Dessa forma é possível observar proteína passando do sangue para urina (WORONIK, 1998). No caso do isoflurano, a ocorrência desse achado pode estar relacionada com o fato de promover redução moderada no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular (TRANQUILLI *et al.*, 2007) e com o metabolismo destes resultar em catabólitos tóxicos, principalmente, para pacientes portadores de afecções renais e hepáticas (NATALINE & PIRES, 2000). Já no grupo propofol, por ser mais sutil, sugere-se o fato desses animais terem sido induzidos e mantidos com isoflurano até o final do procedimento de canulação, uma vez que o propofol tem sua eliminação extrarrenal (MATA, 2006), já que não existe qualquer referência a este fármaco no rim ou alteração renal. E no grupo, no qual houve administração de fenilefrina, a presença de tal alteração renal relacionou-se com o fato de o isoflurano ser o anestésico usado no procedimento de uma hora e ao fato da

fenilefrina gerar um aumento da pressão arterial durante 60 minutos, com vasoconstrição dos vasos renais (hipertensão) (KROPPESTEDT *et al.*, 2002) que é uma das principais causas de tal processo patológico (WORONIK, 1998).

No grupo do isoflurano pôde-se avaliar que após a administração do halogenado a pressão arterial média e a frequência cardíaca reduziram. Esse fato é devido ao isoflurano aumentar o fluxo coronário durante sua administração, reduzindo-o após sua supressão e dessa forma reduzindo a pressão arterial média e a frequência cardíaca (VALLE *et al.*, 2008).

A pressão arterial sistêmica do grupo propofol teve uma acentuada redução durante a indução da anestesia devido à diminuição da resistência periférica ocasionada por ele (SIMONETTI *et al.*, X; SAMS *et al.*, 2008). Já sua frequência cardíaca tende a diminuir como pode ser visto acima na Figura 24, devido ao seu feito vagotônico e a depressão que causa no sistema nervoso central (WARPECHOWSKI, 2010).

No grupo da fenilefrina foi possível observar que após a administração da substância vasoativa observou-se um aumento da pressão e da frequência em torno de 5 min. após esse período ocorreu a diminuição de ambas coincidindo com seu período de meia vida como dito por Ross *et al.* (2007) (Figura 32). A fenilefrina apesar de ser agonista de alfa e beta, ela tem maior atuação sobre os receptores alfa, dessa forma tendo maior atuação nos vasos (alfa 2) do que sobre o coração (beta 1) (TRANQUILLI *et al.*, 2007). De acordo com Barone *et al.* (2001) essa diminuição da pressão pode estar correlacionada com o fato de altas doses de fenilefrina levar o animal de uma hipertensão a uma hipotensão por bloquear os receptores alfa e simultaneamente ocorrer a ativação de receptores beta (BARONE *et al.*, 2001) e a queda da frequência cardíaca visualizada, que é um dos efeitos adversos dos vasopressores avaliados por Stubbe *et al.* (2006).

Novos estudos devem ser feitos com o objetivo de avaliar se essas alterações na histoarquitetura são de caráter irreversível e se seriam capaz de agravar ainda mais o quadro de um paciente com alterações metabólicas, por exemplo, que venha apresentar alterações renais.

CONCLUSÃO

Após a finalização do trabalho, pode-se concluir que:

- O coração foi o único órgão que não sofreu qualquer alteração histopatológica, efeito este que possivelmente está correlacionado ao efeito citoprotetor dos agentes utilizados.
- O isoflurano provoca alterações na histoarquitetura pulmonar.
- A fenilefrina induz reações inflamatórias em todos os órgãos e um aumento da congestão no rim e no fígado.
- A queda na frequência cardíaca e a hipotensão arterial com redução da microcirculação causada pelo propofol foram comprovadas no presente estudo e infere-se que são as responsáveis pela degeneração vacuolar presente no fígado.
- Foi comprovado o efeito alfa 2 predominante da fenilefrina e o efeito beta fugaz.

7. BIBLIOGRÁFIA

AMARAL, A.F. **Estudo comparativo entre halotano e sevoflurano no parênquima pulmonar de camundongos suíços normais.** Dissertação apresentada à Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Ciência Animal, na área de concentração de Sanidade Animal. p.40, 2011.

BARONE, J. TREVOR, A., DAUGHERTY, S. R. **USMLE step 1 pathology, pharmacology and behavioral science lecture notes.** ed. Kaplan medical, p.782, 2001.

BEAUMONT, A. HAYASAKI, K. MARMAROU, A. et al. **Contrasting effects of dopamine therapy in experimental brain injury.** J Neurotrauma. v.18, n.12, p.1359–1372, 2001.

BORNSTEIN, P.; SAGE, H. **Structurally distinct collagen types.** Ann Rev Biochem, v. 49, p. 957-1003, 1980.

CARARETO, R; SOUSA, M.G.; ZACHEU, J.C.; AGUIAR, A.J.A; CAMACHO, A.A. **Variabilidade da frequência cardíaca em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e sufentanil.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.59, n.2, p.329-332, 2007.

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

COCKSHOTT, I.D; DOUGLAS, E.J; PLUMMER, G.F; SIMONS, P.J. **The pharmacokinetics of propofol in laboratory animals.** Xenobiotica, v.22, n.3, p.369-375.

DUTTA, S; MATSUMOTO, Y; GOTHGEN, N.U; EBLING, W.F. **Concentration-eeeg effect relationship of propofol in rats.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 37,n.1, p.37-43, January 1997.

ERDOGAN, M.S; BEGEC, Z; AYDOGAN, M.S; OZGUL, U; YUCEL, A; COLAK, C; DURMUS, M. **Comparison of effects of propofol and ketamine–propofol mixture (ketofol) on laryngeal mask airway insertion conditions and hemodynamics in elderly patients: a randomized, prospective, double-blind trial.** *J. Anesth, Publishing* on line 13 de setembro de 2012.

FANTONI, D.T; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, p.389, 2002.

FEINSTEIN, A.J. PATEL, M.B. SANUI, M., et al. **Resuscitation with pressors after traumatic brain injury.** *JAm Coll Surg.* v.201, n.4, p.536–545, 2005.

FERREIRA M.B. Anestésicos gerais. In: FUCHS, F.D., WANNMECHER, L; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional.** 3º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,cap 16. Pág 157-185, 2004.

FONSECA, J.C. L. **Drogas vasoativas - uso racional** - Rev SOCERJ, vol XIV, n.2, Abr / Mai / Jun 2001.

KROPPESTEDT, S.N. SAKOWITZ, O.W. THOMALE, U.W. et al. **Norepinephrine is superior to dopamine in increasing cortical perfusion following controlled cortical impact injury in rats.** *Acta Neurochir suppl.* v.81, p225–227, 2002.

KROPPESTEDT, S.N. SAKOWITZ, O.W. THOMALE, U.W. et al. **Influence of norepinephrine and dopamine on cortical perfusion, EEG activity, extracellular**

glutamate, and brain edema in rats after controlled cortical impact injury. J Neurotrauma. v.19, n.11, p.1421–1432, 2002.

LOZANO, A.J; BRODBELT, D.C; BORER, K; ARMITAGE-CHAN, E; HATIM IK ALIBHAI, C. M. A **Comparison of the duration and quality of recovery from isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia in dogs undergoing magnetic resonance imaging.** Rev Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v. 36, p. 220-229, 2009.

MALHOTRA, A.K. SCHWEITZER, J.B. FOX, J.L., et al. **Cerebral perfusion pressure directed therapy following traumatic brain injury and hypotension in swine.** J Neurotrauma. v.20, n.9, p.827–839, 2003.

MALHEIROS, D.M.A.C. SALDANHA, L. B. **Nefroesclerose hipertensiva — visão do patologista.** HiperAtivo, v.5, n.4, p. 248-52, Outubro/Dezembro de 1998.

MATA, L. **Anestesia por infusão contínua de propofol associado ao remifentanil em gatos pré-tratados com acepromazina.** Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Viçosa, como requisito parcial para obtenção do título de “*Magister Scientiae*”, do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária. p.40, 2006.

MIRANDA, P.C. **Degeneração.** Rev. científica eletrônica de medicina veterinária, n.10, jan.2008.

MOLLIN, S. Z. F. D. **Anestésicos inalatórios e seus efeitos sobre o danos de isquemia e reperfusão: comparação entre o isoflurano e o sevoflurano em modelo experimental em fígado de ratos.** Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Faculdade de Medicina como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Gastroenterologia. p.72, 2005.

MOUTINHO, I.I.M. **Estudo comparativo dos anestésicos sevoflurano vs isoflurano em coelhos (*Oryctolagus cuniculi*).** Dissertação apresentada à Universidade Técnica

De Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária. p.123, 2010.

NATALINI, C.C; PIRES, J.S. **Avaliação comparativa entre a anestesia geral com halotano e isoflurano sobre a pressão arterial em cães.** Ciência Rural, Santa Maria, v.30, n.3, p.425-430, 2000.

NETO, P.P.R; MESSÍAS, E.R.R. **Efeitos do sevoflurano e do desflurano sobre o sistema respiratório.** Revista Brasileira de Anestesiologia, v.49, n.2, p.118-125, 1999.

OLIVEIRA, F. A; OLESKOVICZ N; MORAES, A. N. **Anestesia total intravenosa em cães e gatos com propofol e suas associações.** Revista de Ciências Agroveterinárias, Lages, v.6, n.2, p. 170-178, 2007.

OZKAN F, SENAYLI Y, OZYURT H, ERKORKMAZ U, BOSTAN B. **Antioxidant effects of propofol on tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury: an experimental study.** J Surg Res., v.176, n.2, p.601-607, 2012.

OSTINI, F. M.; ANTONIAZZI, P.; FILHO, A. P.; ESTETTI, R.; CARDOSO, M. C. M.; BASILE-FILHO, A. **O uso de drogas vasoativas em terapia intensiva.** Medicina, Ribeirão Preto, 31: 400-411, jul./set. 1998.

PIRES, J. S; CAMPELLO, R. A. V.; FARIA; R. X. GUEDES, A.G.P. **Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil.** Ciência Rural, Santa Maria, v.30, n.5, p.829-834, 2000.

ROSSI, C. N., OLIVA, V. N. L. S., MATSUBARA, L. M., SERRANO, A. C. M. **Ressuscitação Cardiorespiratória em cães e gatos – revisão,** Rev.Portuguesa de Ciências Veterinárias, v.102, p.197-205, 2007.

SAMS, I; BRAUN, C; ALLMAN, D; HOFMEISTER, E. **A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.35, p.488–494, 2008.

SIMONETTI, F. STURION, T. T. DOGNANI, A. C. B. **Comparação dos anestésicos gerais intravenoso etomidato e propofol – revisão de literatura.**

SIMONS, F. E. R. **First-aid treatment of anaphylaxis to food:Focus on epinephrine.** *J Allergy Clin Immunol*, may, v.113, p.837-844, 2004.

SOOKPLUNG, P. SIRIUSSAWAKUL, A. MALAKOUTI, A. SHARMA, D. WANG, J. SOUTER, M. J. CHESNUT, R. M. VAVILALA, M.S. **Vasopressor use and effect on blood pressure after severe adult traumatic brain injury.** *Neurocrit Care*. v.15, n.1, p. 46–54, August, 2011.

SONG, H-K; JEONG, D.C. **The effect of propofol on cytotoxicity and apoptosis of lipopolysaccharide-treated mononuclear cells and lymphocytes.** *Anesth Analg*, v.98, p.1724 –1728, 2004.

STUBBE, H.D. GREINER, C. WESTPHAL, M. ET AL. **Cerebral response to norepinephrine compared with fluid resuscitation in ovine traumatic brain injury and systemic inflammation.** *Crit Care Med.*, v. 34, n.10, p.2651–2657, 2006.

TANIGUCHI, T. KANAKURA, H. YAMAMOTO, K. **Effects of posttreatment with propofol on mortality and cytokine response to endotoxin-induced shock in rats.** *Crit Care Med*, v.30, p.904–907, 2002.

TANIGUCHI, T. YAMAMOTO, K. OHMOTO, N. et. al. **Effect of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats.** *Crit Care Med*, v. 28, p.1101–6, 2000.

TRANQUILLI, W.J. THURMON, J.C. GRIM, K.A. Lumb and Jones **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. ed.4, p.1095, 2007.

TSAY, B.L; LIN, M.T. **Effects of intracerebroventricular administration of thyrotrophic-releasing hormone on cardiovascular function in the rat**. *Neuroendocrinology*. v.35, n.3, p.173–177, 1982.

TIMM, L.L. **Técnicas rotineiras de preparação e análise de lâminas histológicas**. Caderno La Salle XI, Canoas, v.2, nº 1, p.231 - 239, 2005.

VALLE, G.G. NEVES, H.J. CHRISTO, M.B.C. GOMES, O.M. **Influência do isoflurano na contratilidade miocárdia e fluxo coronariano de corações isolados de ratos**. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. v. 13, n. 3, p.1-8, July/Sep. 1998.

WARPECHOWSKI, P. Santos, A. T. L. PEREIRA, P. J.I. LIMA, G. G. **Efeitos do propofol sobre o sistema de condução cardíaca**. *Rev. Bras. Anesthesiol*. v.4, n.60, p.438-444, 2010.

WIESE, A.J; LERCHE,P; CLEALE, R.M; MUIR, W.W. **Investigation of escalating and large bolus doses of a novel, nano-droplet, aqueous 1% propofol formulation in cats**. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 37, p.250–257, 2010.

WORONIK, V. **Hipertensão e doenças renais primárias**. *HiperAtivo*, v.5, n.4, p.253-60, 1998.