

# ÍNDICE BIESPECTRAL EM CÃES ANESTESIADOS COM INFUSÕES CRESCENTES E DECRESCENTES DE PROPOFOL, ASSOCIADO OU NÃO AO ÓXIDO NITROSO

*(BISPECTRAL INDEX IN DOGS ANESTHETIZED WITH INCREASING AND DECREASING PROPOFOL INFUSION ASSOCIATED OR NOT WITH NITROUS OXIDE)*

*(ÍNDICE BIESPECTRAL EN PERROS ANESTESIADOS CON INFUSIONES CRECIENTES Y DECRECIENTES DE PROPOFOL, ASOCIADO O NO AL ÓXIDO NITROSO)*

**C. T. D. NISHIMORI<sup>1</sup>, N. NUNES<sup>2\*</sup>, D. P. PAULA<sup>1</sup>, R. CARARETO<sup>1</sup>, P. C. F. LOPES<sup>1</sup>, E. D. V. CONCEIÇÃO<sup>1</sup>, P. S. P. SANTOS<sup>3</sup>, V. F. BARBOSA<sup>1</sup>**

## RESUMO

Avaliou-se o índice biespectral (BIS) em cães anestesiados com infusão contínua de propofol em doses crescentes ou decrescentes associados ou não ao óxido nitroso (N<sub>2</sub>O). Foram utilizados 32 cães adultos, distribuídos em quatro grupos de igual número denominados GPDO (grupo propofol decrescente + N<sub>2</sub>O), GPD (grupo propofol decrescente), GPCO (grupo propofol crescente + N<sub>2</sub>O) e GPC (grupo propofol crescente). A anestesia geral foi induzida com propofol (10 mg/kg) e após intubados, os cães do GPDO receberam 70% de N<sub>2</sub>O e 30% de O<sub>2</sub>. Iniciou-se a infusão contínua de propofol a 0,8 mg/kg/min. Após 50 minutos, a dose foi reduzida para 0,6 mg/kg/min e, após 50 minutos, para 0,4 mg/kg/min. O mesmo protocolo experimental foi adotado em GPD, substituindo-se apenas o fluxo diluente por 100% O<sub>2</sub>. Nos GPCO e GPC, iniciou-se a infusão de propofol a 0,4 mg/kg/min, seguindo o mesmo protocolo, porém, de maneira inversa. O fluxo diluente no GPCO foi de 70% N<sub>2</sub>O e 30% O<sub>2</sub>, enquanto os animais do GPC receberam O<sub>2</sub> a 100%. Avaliaram-se BIS, eletromiografia (EMG), qualidade de sinal (QS), a frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>), índice cardíaco (IC) e temperatura corpórea (TC). Empregou-se a análise de variância de uma via seguida pelo teste de Tukey (p<0,05) para detectar diferenças entre os grupos. Para comparação dos momentos ao longo do tempo utilizou-se a análise de variância de uma via para medições repetidas seguida pelo teste de Tukey (p<0,05). Concluiu-se que a administração de propofol em doses crescentes ou decrescentes associados ou não ao óxido nitroso reduz o índice biespectral, além promover depressão cardiovascular, ambos de maneira dependente da dose.

**PALAVRAS-CHAVE:** Índice biespectral. Propofol. Óxido nitroso. Cães.

---

1 Pós-graduando da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp, *Campus* de Jaboticabal, SP.

2 Professor Adjunto, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp, *Campus* de Jaboticabal. Via de Acesso: Prof. Paulo Donato Castellane s/n – zona rural – Jaboticabal – SP – CEP: 14884-900 – e-mail: newton@fcav.unesp.br - Tel.: (16) 3209-2626.

3 Professor Assistente Doutor do Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, Unesp, *Campus* de Araçatuba, SP.

## SUMMARY

The bispectral index (BIS) in dogs anesthetized with increasing or decreasing doses of continuous infusion of propofol associated or not with nitrous oxide ( $N_2O$ ) was evaluated. Thirty two adult healthy crossbreed dogs were randomly assigned to four groups: GPDO (group propofol decreasing +  $N_2O$ ), GPD (group propofol decreasing), GPCO (group propofol increasing +  $N_2O$ ), and GPC (group propofol increasing). General anesthesia was induced by intravenous administration of propofol (10 mg/kg), and after tracheal intubation, GPDO's dogs received 70%  $N_2O$  and 30%  $O_2$ . The infusion of propofol (0.8 mg/kg/min) was initiated. After 50 minutes the rate was reduced to 0.6mg/kg/min, and, after 50 minutes, to 0.4 mg/kg/min. The GPD was submitted to the same protocol, however, the diluent flow was substituted by 100%  $O_2$ . To GPCO and GPC infusion rate was initiated with 0.4mg/kg/min, using an inverse protocol when compared to the previous groups. The diluent flow of GPCO was 70%  $N_2O$  and 30%  $O_2$ , and GPC animals received 100%  $O_2$ . BIS, electromyography (EMG), signal quality (SQ), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), oxyhemoglobin saturation ( $SpO_2$ ), cardiac index (CI), and body temperature (BT) were evaluated. The data were submitted to One way Anova following Tukey test ( $p<0.05$ ) to detect differences between groups. For comparisons between moments, one way RM Anova followed by Tukey test ( $p<0.05$ ) was used. We concluded that propofol administration either in increasing or decreasing rates, associated or not with nitrous oxide, promoted dose-dependent bispectral index and cardiovascular depression.

KEYWORDS: Bispectral index. Propofol. Nitrous oxide. Dogs.

## RESUMEN

Fue evaluado el índice bispectral (BIS) en perros anestesiados con infusión continua de propofol en dosis crecientes o decrecientes asociado o no al óxido nitroso ( $N_2O$ ). Fueron utilizados 32 perros adultos, distribuidos en cuatro grupos con el mismo número de animales, denominados GPDO (grupo propofol decreciente +  $N_2O$ ), GPD (grupo propofol decreciente), GPCO (grupo propofol creciente +  $N_2O$ ) y GPC (grupo propofol creciente). La anestesia general fue inducida con propofol (10 mg/kg) y después de intubados, los perros del GPDO recibieron 70% de  $N_2O$  y 30% de  $O_2$ . Se inició la infusión continua de propofol con velocidad de 0,8 mg/kg/min. Después de 50 minutos, la velocidad fue reducida para 0,6 mg/kg/min y, luego de 50 minutos, para 0,4 mg/kg/min. El mismo protocolo experimental fue adoptado en GPD, sustituyendo apenas el flujo diluyente por 100%  $O_2$ . En GPCO y GPC, se inició la infusión de propofol con 0,4 mg/kg/min, siguiendo el mismo protocolo, pero de manera inversa. El flujo diluyente en GPCO fue 70%  $N_2O$  y 30%  $O_2$ , mientras los animales de GPC recibieron  $O_2$  al 100%. Fueron evaluados el BIS, electromiografía (EMG), calidad de la señal (QS), frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), saturación de oxihemoglobina ( $SpO_2$ ), índice cardíaco (IC) y temperatura corporal (TC). Fue usado el análisis de variancia de una vía seguido por el teste de Tukey ( $p<0,05$ ), para detectar diferencias entre los grupos. Para la comparación de los momentos, a lo largo del tiempo, se utilizó el análisis de variancia de una vía para mediciones repetidas, seguido por el teste de Tukey ( $p<0,05$ ). Se concluyó que la administración de propofol en dosis crecientes o decrecientes asociado o no al óxido nitroso reduce el índice bispectral, además de promover depresión cardiovascular, ambos efectos de manera dosis-dependiente.

PALABRAS-CLAVE: Índice bispectral. Propofol. Óxido nitroso. Perros.

## INTRODUÇÃO

O índice biespectral (BIS) é uma variável eletroencefalográfica que é correlacionada com o grau de hipnose em pacientes durante a anestesia geral (GAN et al., 1997, RAMPIL, 1998). É um dado empírico expresso numericamente, sem unidade, de zero a 100, sendo que 100 representa o paciente acordado, 70 sedação profunda, 60 anestesia geral, 40 hipnose profunda e zero significa eletroencefalograma (EEG) isoeletrico (JOHANSEN e SEBEL, 2000, BARD, 2001).

O monitor do BIS é capaz de prever tanto a perda como a recuperação da consciência e existem relatos de que este aparelho seja mais confiável na avaliação dos níveis de sedação e hipnose durante cirurgia, quando comparado a outros que caracterizam o EEG (FLAISHON et al., 1997, LIU et al., 1997). É também utilizado clinicamente para orientar a administração de fármacos (SONG et al., 1997) e para quantificar os efeitos farmacocinético e farmacodinâmico de anestésicos em estudos laboratoriais (BILLARD et al., 1997). Vale ressaltar que o uso clínico do BIS demonstra a ação do fármaco no sistema nervoso central (SNC) e não a sua concentração (ROSOW e MANBERG 1998).

Segundo Guerrero (2003) os valores de BIS que correspondem a um plano de anestesia cirúrgica adequado, em cães anestesiados com sevoflurano, estariam na faixa de 55 a 65. Ferro (2003) observou em cães submetidos à infusão contínua de propofol, BIS de 82 na dose de 0,4mg/kg/min e de 83 para 0,8mg/kg/min e concluiu que essas doses não foram suficientes para permitir procedimentos cirúrgicos.

Georgakis et al. (2000) verificaram que a administração de infusão contínua de propofol de acordo com o BIS resultou em maior consumo do fármaco, porém o monitoramento promoveu melhor acurácia no controle da profundidade anestésica. Por outro lado, Gan et al. (1997) relataram que além da segurança e da eficácia da monitoração com o BIS como medida farmacodinâmica das respostas de pacientes anestesiados com propofol-alfentanil-óxido nítrico ( $N_2O$ ), outros benefícios seriam a diminuição na quantidade de propofol usada, recuperação mais rápida quando comparada com a prática clínica normal e ainda, poderia resultar em redução potencial dos custos.

Alguns estudos descrevem que o BIS está relacionado ao fármaco empregado. Durante a anestesia com propofol, o BIS para perda de resposta ao comando de voz é diferente quando fentanil,  $N_2O$  ou alfentanil são adicionados aos protocolos anestésicos (ISELIN-CHAVES et al., 1998, KEARSE et al., 1998, MI et al., 1999). Em humanos, Ibrahim et al. (2001) observaram que o BIS apresentou predição da profundidade anestésica ligeiramente mais precisa com o propofol quando comparado ao sevoflurano ou midazolam. Em

contrapartida, Martín-Cancho et al. (2004) verificaram que o BIS foi superior em suínos anestesiados com propofol quando este foi comparado com o sevoflurano, reafirmando que a relação entre BIS e a profundidade da anestesia são dependentes do agente anestésico.

O  $N_2O$  reduz o BIS de maneira dependente da dose (SCHRAAG et al., 1998). A diminuição do BIS com o aumento das concentrações do  $N_2O$  pode ser reflexo tanto do aumento direto na profundidade anestésica como da melhoria da analgesia, que pode afetar secundariamente o componente hipnótico da anestesia (HANS et al., 2001). Na ausência de estímulo doloroso estudos prévios demonstraram que o BIS não é afetado pelo  $N_2O$ . Em pacientes adultos saudáveis, concentrações de 10 a 50% de  $N_2O$  não promoveram efeito sedativo maior e não afetaram os valores de BIS (RAMPIL et al., 1998). Do mesmo modo, Barr et al. (1999) observaram que a administração de  $N_2O$  a 70% em humanos resultou em perda de consciência sem qualquer alteração no BIS. Coste et al. (2000) relataram que o BIS não é alterado pela adição de  $N_2O$  durante anestesia geral com propofol e remifentanil.

O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento do índice biespectral em cães anestesiados com infusão contínua de propofol em doses crescentes ou decrescentes em associação ou não ao  $N_2O$ .

## MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados 32 cães adultos, machos ou fêmeas, sem raça definida, considerados sadios, após exames clínico e laboratoriais, dentre eles, hemograma completo e perfis bioquímicos hepático e renal. Os animais foram mantidos em canis individuais do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – FCAV/Unesp, Câmpus de Jaboticabal, SP, sendo fornecido ração comercial e água “*ad libidum*”.

Os cães foram distribuídos em quatro grupos de oito animais, denominados grupo propofol decrescente +  $N_2O$  (GPDO), grupo propofol decrescente (GPD), grupo propofol crescente +  $N_2O$  (GPCO) e grupo propofol crescente (GPC).

Em todos os animais, a indução anestésica foi realizada pela administração intravenosa de propofol (Provive 1%, Zeus Lifesciences Ltda, São Paulo, SP), na dose de 10 mg/kg.

Em seguida, os cães do GPDO foram intubados com sonda de Magill, que foi conectada ao circuito anestésico com reinalação parcial de gases (Ohmeda, mod. Excel 210SE, Madison, EUA), para o fornecimento de 70% de  $N_2O$  e 30% de  $O_2$ , em fluxo total de 30ml/kg/min. A leitura da concentração da mistura gasosa foi obtida pelo monitor multiparamétrico (Dixtal, mod. DX-2010LCD, Em

Manaus, AM). Iniciou-se a infusão contínua de propofol, por via intravenosa, na dose de 0,8 mg/kg/min. Após 50 minutos da administração desta dose, reduziu-se para 0,6 mg/kg/min e, após 50 minutos, repetiu-se o procedimento, reduzindo-se a dose de infusão para 0,4 mg/kg/min. O mesmo protocolo experimental foi adotado em GPD, substituindo-se apenas o fluxo diluente por 100% de O<sub>2</sub>. Para os animais do GPCO e GPC, iniciou-se a infusão contínua de propofol na dose de 0,4 mg/kg/min. Após 50 minutos, a infusão foi acrescida para 0,6 mg/kg/min e, decorridos 50 minutos, a dose foi novamente elevada para 0,8 mg/kg/min, sendo que o fluxo diluente no GPCO foi de 70% de N<sub>2</sub>O e 30% de O<sub>2</sub>, enquanto os animais do GPC receberam O<sub>2</sub> a 100%.

Em todos os animais procedeu-se a ventilação controlada, com amplitude e frequência suficientes para permitir leitura de capnometria constante em 35 mmHg, aferida em monitor multiparamétrico. Além disso, depois de anestesiados, os cães foram mantidos em decúbito lateral esquerdo.

Uma vez atingido o segundo plano do terceiro estágio anestésico de Guedel, a face interna da coxa esquerda foi tricotomizada e preparada para intervenção asséptica. Em seguida, realizou-se incisão na pele, extensa o suficiente para a exposição da artéria e veia femorais, que foram identificadas após dissecação romba do tecido subcutâneo. Feito isto, cada estrutura foi isolada com um fio de algodão. Interrompeu-se o fluxo sanguíneo na artéria e após perfurá-la com uma agulha hipodérmica nº 40X12, uma sonda uretral (Sonda uretral de PVC nº4, Embramed Ind. Com. Ltda., São Paulo, SP) foi introduzida e conectada, por uma torneira de três vias, ao canal de pressão arterial invasiva do monitor multiparamétrico. Da mesma forma, suspendeu-se o fluxo sanguíneo da veia femoral, que foi perfurada com um cateter intravenoso periférico 14G para facilitar a inserção do cateter de Swan-Ganz (Cateter Swan-Ganz Pediátrico, mod. 132-5F, 4 vias, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, EUA), cuja extremidade foi posicionada na artéria pulmonar pela observação das ondas de pressão, conforme técnica descrita por Swan-Ganz e citada por Sisson (1992).

As mensurações das variáveis foram realizadas decorridos 30, 40 e 50 minutos após a cateterização do paciente, ou seja, T30-4, T40-4 e T50-4 para os grupos que iniciaram com a infusão de 0,4 mg/kg/min (GPCO e GPC) e T30-8, T40-8 e T50-8 nos grupos que iniciaram com a dose de 0,8 mg/kg/min (GPDO e GPD). Imediatamente depois da última leitura, a infusão foi alterada para 0,6 mg/kg/min e novas mensurações foram realizadas aos 30, 40 e 50 minutos após essa mudança, respectivamente T30-6, T40-6 e T50-6 (para todos os grupos). Outra mudança da dose foi feita após T50-6 e as demais aferições foram aos 30, 40 e 50 minutos após a última alteração, respectivamente T30-4, T40-4 e T50-4 para os grupos que receberam infusão de 0,4 mg/kg/min (GPDO e GPD) e T30-8, T40-8

e T50-8 para os grupos que receberam infusão de 0,8 mg/kg/min (GPCO e GPC).

Avaliaram-se o índice biespectral (BIS), eletromiografia (EMG), qualidade de sinal (QS), obtidos pelo monitor do BIS (A-2000XP Bispectral Index Monitor Systems, Inc. Natick, MA, EUA), a frequência cardíaca (FC), com eletrocardiograma computadorizado (TEB, mod. ECGPC software versão 1.10, São Paulo, SP), pressão arterial média (PAM), utilizando-se monitor multiparamétrico cujo sensor foi adaptado em cateter, introduzido na artéria femoral esquerda. A saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) foi mensurada por leitura direta em monitor multiparamétrico. Já o índice cardíaco (IC) foi calculado matematicamente utilizando-se o valor do débito cardíaco que foi mensurado com dispositivo microprocessado (DIXTAL, mod. DX 2010, Módulo de Débito Cardíaco, Manaus, AM) para medida direta, empregando-se cateter de Swan-Ganz, introduzido cirurgicamente na veia femoral esquerda. A temperatura corpórea (TC) foi aferida continuamente empregando-se monitor multiparamétrico cujo sensor foi introduzido no esôfago e posicionado próximo à base cardíaca.

As variáveis foram submetidas à análise de variância de uma via seguida pelo teste de Tukey, para detectar diferenças das médias entre os grupos, foi utilizada a análise de variância (Anova) de uma via, seguida pelo teste de Tukey. Para comparação dos momentos ao longo do tempo, em cada grupo, foi empregada a análise de variância (Anova) de uma via para medições repetidas, seguida pelo teste de Tukey. Foram comparados os três momentos de uma mesma taxa de infusão (T30-4, T40-4 e T50-4; T30-6, T40-6 e T50-6; T30-8, T40-8 e T50-8), seguida da análise do mesmo tempo nas diferentes taxas de infusão (T30-4, T30-6 e T30-8; T40-4, T40-6 e T40-8; T50-4, T50-6 e T50-8). As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da FCAVJ/Unesp (protocolo nº 001586-06) e terminado o estudo, os animais foram oferecidos para adoção.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No GPDO e GPD observou-se que à medida que a dose de infusão do propofol foi reduzida, os valores de BIS aumentaram (Tabela 1). Em todos os momentos da administração da maior dose as médias foram significativamente menores que as demais nos momentos correspondentes. De maneira inversa, no GPCO e GPC, à medida que a dose do anestésico foi acrescida, o BIS diminuiu (Tabela 2). No GPCO observou-se que aos 30 e 50 minutos da administração de propofol o BIS foi menor na dose de 0,8 mg/kg/min, quando comparado às demais. Esse mesmo resultado pôde ser verificado no GPC, sendo que aos 40 minutos o BIS foi ainda menor

quando comparado à dose de 0,4 mg/kg/min. Achados semelhantes foram observados por Ferro (2003) que anestesiou cães com infusão contínua de propofol na dose de 0,4 e 0,8 mg/kg/min e verificou que à medida que se aumentou a infusão, o BIS diminuiu. Ademais, Leslie et al. (1995) relataram que o BIS pode ser correlacionado com a concentração plasmática do propofol quando administrado isoladamente.

Gan et al. (1997) relataram que um dos benefícios da monitoração do BIS seria a diminuição na quantidade de propofol usada, podendo resultar em redução potencial dos custos. Neste estudo verificou-se que os valores de BIS na dose intermediária (0,6 mg/kg/min) foi mais adequada que na dose de 0,8 mg/kg/min. Os demais parâmetros avaliados como a FC, PAM e IC apresentaram-se menores com a maior dose, demonstrando que infusões mais baixas do fármaco podem ser empregadas com maior segurança em pacientes saudáveis.

Após a comparação entre grupos, constatou-se que a adição do N<sub>2</sub>O não interferiu nos resultados desta variável, conforme descrito por Barr et al. (1999) que observaram que a administração de 70% de N<sub>2</sub>O em seres humanos resultou em perda de consciência sem qualquer alteração no BIS. Do mesmo modo, Rampil et al. (1998) utilizaram 10 a 50% de N<sub>2</sub>O em pacientes adultos saudáveis e verificaram que este gás não afetou o BIS.

A EMG demonstra a atividade eletromiográfica, que é o reflexo de ativação muscular que pode ser causada por dor, movimento ocular ou ainda, o próprio movimento do paciente. Além disso, a EMG alta pode ser causada por artefatos gerados por falha no contato entre os eletrodos e a pele, promovendo menor confiabilidade no BIS (RIESS et al., 2002). Bruhn et al. (2000) observaram aumento do BIS mesmo com acréscimo na concentração de propofol, devido à atividade eletromiográfica elevada. Neste estudo, a atividade eletromiográfica foi maior nos momentos em que os animais receberam a menor dose de propofol (0,4 mg/kg/min) associado ou não ao N<sub>2</sub>O (Tabelas 1 e 2). Provavelmente esta dose baixa promoveu estado hipnótico ou sedativo leve, sendo que alguns animais permaneceram com reflexo palpebral e interdígital. Porém, em todos os casos a EMG permaneceu abaixo de 36.

A QS é empregada para confirmar se a transmissão do sinal a ser analisado está sendo adequada ou não (RIESS et al., 2002). Neste estudo, esta variável manteve-se sempre acima de 85 (Tab. 1 e 2), permitindo maior confiabilidade nos valores de BIS, corroborando Guerrero (2003) que observou EMG abaixo de 30 e QS acima de 90 em cães anestesiados com sevoflurano. De forma semelhante, Ferro (2003) anestesiaram cães com diferentes taxas de infusão contínua de propofol e obtiveram resultados semelhantes, sendo que EMG apresentou-se abaixo de 43 e QS acima de 92. Em outro estudo, Lopes (2005) anestesiaram cães com infusão contínua de propofol a 0,7 mg/kg/min e mantiveram EMG abaixo de 40 e QS acima

de 84. Outros autores como Hemmerling et al. (2005) ao observarem diminuição do BIS também adotaram como procedimento a verificação de possíveis influências da EMG e da QS no grau de confiabilidade do BIS.

A PAM apresentou-se de maneira característica em todos os grupos, pois nos momentos em que a maior dose de propofol foi administrada, verificaram-se as menores pressões. No GPDO e GPD a PAM aumentou com a dose de 0,6 mg/kg/min quando comparada a maior dose (Tabela 1). A redução da pressão arterial com 0,8 mg/kg/min de propofol resultou provavelmente da diminuição da pré-carga, provavelmente causada pela combinação da diminuição do tônus simpático em adição a vasodilatação causada por efeito direto do fármaco (GOODCHILD e SERRAO, 1989). Do mesmo modo, Claeys et al. (1988) relataram que a hipotensão associada à indução e infusão de propofol é principalmente resultante da redução na pós-carga sem aumento compensatório na FC ou débito cardíaco. Ademais, Ebert et al. (1992) demonstraram que o efeito simpático inibitório que ocorre durante administração de propofol contribui de maneira importante com a hipotensão subsequente. Esse último estudo descreveu redução da pressão arterial e a atividade simpática atingiu seu efeito máximo três minutos após uma injeção em bolus de propofol. Sano et al. (2003) utilizaram o propofol como agente indutor em cães (6,5 ± 1,4 mg/kg) e gatos (10,1 ± 2,8 mg/kg) e observaram que em ambas espécies o anestésico apresentou efeitos hipotensor e bradicárdico discretos.

Entre grupos verificou-se que o GPDO foi maior que o GPD aos 40 minutos na infusão de 0,6 mg/kg/min. Este fato provavelmente ocorreu devido à variabilidade dos animais aos anestésicos administrados, uma vez que a taxa de infusão era a mesma, sem interferência de possíveis efeitos do N<sub>2</sub>O.

O IC também se comportou de forma semelhante a PAM, uma vez que estão diretamente correlacionados. Os grupos que receberam propofol em doses decrescentes apresentaram aumento das médias após redução da dose (de 0,8 para 0,6 mg/kg/min) com posterior redução do IC após passagem para 0,4 mg/kg/min, sendo significativo somente no GPDO (Tabela 1). Nos momentos da administração da maior dose, IC menores puderam ser verificados. A mesma explicação dada para PAM cabe aqui, ou seja, a redução do IC resulta da diminuição da pré-carga, provavelmente causada pela combinação da diminuição do tônus simpático em adição a vasodilatação causada por efeito direto do fármaco (GOODCHILD e SERRAO, 1989). Coetzee et al. (1989) realizaram um estudo em suínos e observaram redução do IC, do volume sistólico e da contratilidade do miocárdio associados à administração do propofol. Fujii et al. (2004) observaram também redução do IC em relação aos valores basais à medida que se utilizaram doses mais altas do anestésico, corroborando os dados deste estudo.

Entretanto, com a administração de doses crescentes de propofol não se observou diferença em ambos os grupos (Tabela 2). Segundo Monk et al. (1987) mesmo em um único estudo, uma ampla variação de respostas nos parâmetros cardiovasculares pode ser observada. Claeys et al. (1988) e Profeta et al. (1987) observaram decréscimo da PAM associada à diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS) com poucas alterações no IC. Por outro lado, redução significativa do IC e mínimas alterações na RVS foram verificadas por Stephan et al. (1986) e Van Aken et al. (1988).

É sabido que o N<sub>2</sub>O tem efeito depressor direto e dependente da dose sobre o miocárdio, mas que pode ser compensado de forma direta pela ativação simpática (HOHNER e REIZ, 1994). Como resultado, a ativação do sistema nervoso simpático e a liberação de catecolaminas, resultam em elevação discreta da PA e DC (MORGAN e MIKHAIL, 1996). Embora de maneira não significativa, pôde-se verificar esse efeito quando se comparou a PAM e o IC de GPDO e GPD. Em todos os momentos do grupo que recebeu o gás anestésico, verificou-se discreto aumento dos valores comparado ao outro grupo. Ademais, estudos realizados por Inada et al. (1999) demonstraram que o uso de N<sub>2</sub>O durante anestesia com propofol promoveu significativa estabilidade hemodinâmica durante procedimentos cirúrgicos.

O propofol causa redução da FC secundariamente ao efeito vagotônico e alguns autores relatam bradicardia severa, bloqueio átrio-ventricular e até parada cardíaca (IGARASHI et al., 1998). Os mecanismos pelos quais este fármaco promove diminuição deste parâmetro e da pressão arterial estão relacionados à inibição da contratilidade do miocárdio, redução da resistência vascular periférica e inibição simpática resultando em redução da resistência vascular e do débito cardíaco (EBERT et al., 1992, ROBINSON et al., 1997). Esta alteração pôde ser observada no GPDO com a infusão de 0,8 mg/kg/min, revertida com a redução da dose do propofol (Tabela 1), demonstrando a depressão cardíaca dependente da dose (McKEAGE e PERRY, 2003, NAKAIGAWA et al., 1995).

Contudo, a influência do propofol sobre a FC é controversa. Alguns autores relatam que a administração deste agente anestésico pode promover aumento, redução ou mesmo manutenção da FC (CLAEYS et al., 1988, PATRICK et al., 1985, STEPHAN et al., 1986). Sendo assim, nos demais grupos estudados (Tabelas 1 e 2), observou-se que este parâmetro manteve-se estável durante praticamente todo período experimental e todos os valores permaneceram dentro da normalidade para a espécie, de 70 a 160 batimentos/minuto (TILLEY, 1992), corroborando relatos de Robertson et al. (1992) e Pires et al. (2000) que empregaram 0,4 mg/kg/min de propofol e verificaram estabilidade da FC. Ademais, pode-se deduzir que não houve efeito cumulativo, uma vez que não houve diferença entre os grupos nos diferentes tempos de avaliação.

O N<sub>2</sub>O possui dois efeitos hemodinâmicos importantes, depressão direta do miocárdio, atribuída à redução na disponibilidade de cálcio, e atividade vasodilatadora, resultando em estimulação cardiovascular indireta mediada por ativação simpática, devido ao efeito direto na terminação nervosa (FUKUNAGA e EPSTEIN, 1973, HOHNER e REIZ, 1994). Dessa forma, a FC pode aumentar, diminuir ou permanecer constante quando o N<sub>2</sub>O é administrado (PYPENDOP et al., 2003). Sabe-se que o efeito depressor cardiovascular do N<sub>2</sub>O pode ser anulado por ativação simpática simultânea, como aquela produzida por estímulo cirúrgico ou quando o tônus simpático endógeno está elevado por alguma doença (HOHNER e REIZ, 1994).

Verificou-se que a administração de 70% de N<sub>2</sub>O não interferiu nos resultados obtidos quanto à FC, uma vez que não houve diferença entre os grupos. Isso provavelmente ocorreu pelo fato de não haver estímulo cirúrgico durante o período de avaliação, e nesses casos, o N<sub>2</sub>O causa mínimas alterações cardiovasculares, quando administrado na concentração adequada (CRIBB, 1978).

Embora a SpO<sub>2</sub> não represente a quantidade de oxigênio disponível para os tecidos (MOYLE et al., 1994), permite estimar a oxigenação arterial (JONES, 1996). Na verdade, reflete a porcentagem de oxihemoglobina saturada por oxigênio, determinando alto grau de previsibilidade da hipoxia tissular, o que permite redução no índice de acidentes anestésicos relacionados a hipoxemia (NUNES, 2002). Sendo assim, as diferenças observadas não são clinicamente relevantes, pois além das médias serem similares, a SpO<sub>2</sub> manteve-se dentro da faixa de normalidade para a espécie (Tabelas 1 e 2), ou seja, acima de 95% (HASKINS, 1997). Tal fato demonstra que os fármacos estudados não foram capazes de promover alterações importantes neste parâmetro e por isso parecem não determinar risco de hipóxia, uma vez que os animais foram submetidos à ventilação controlada. Resultados semelhantes foram obtidos por Carareto (2004) que anestesiou cães com infusão contínua de propofol e sufentanil e observou SpO<sub>2</sub> em níveis fisiológicos para esta espécie. O mesmo foi observado por Lopes (2005) que anestesiou cães com infusão contínua de propofol submetidos a diferentes frações inspiradas de oxigênio (FiO<sub>2</sub>). Aqueles que receberam FiO<sub>2</sub> acima de 0,21 apresentaram valores fisiológicos da SpO<sub>2</sub>.

Com relação à temperatura corporal a partir do início da administração dos fármacos até o final do período experimental todos os valores foram mantidos dentro da faixa considerada normal para a espécie (HASKINS, 1997), sendo que não houve diferença entre grupos, apenas algumas diferenças entre os momentos dentro de cada grupo, porém sem significado clínico (Tabelas 1 e 2). Isso foi possível pela utilização de colchão térmico que minimizou as possíveis interferências relacionadas à hipotermia que poderiam ocorrer neste estudo, tais como

a redução da pressão parcial de oxigênio, o aumento da solubilidade, o desvio para a esquerda da curva de dissociação entre o oxigênio e a hemoglobina, impedindo a liberação do oxigênio aos tecidos (HASKINS, 1997) e o aumento do tempo de recuperação da anestesia.

Do mesmo modo, Ferro et al. (2005) anestesiaram cães com diferentes taxas de infusão de propofol e também não observaram diferença na temperatura corpórea, apenas houve redução de cerca de 1,4°C, justificado pela diminuição da taxa de metabolismo basal, além da

vasodilatação arterial e venosa causada pelo fármaco (FANTONI, 2002). Nesse estudo, a redução máxima foi de 0,2°C dentro de cada grupo, demonstrando a eficácia do colchão térmico utilizado.

Concluiu-se que a administração de propofol em doses crescentes ou decrescentes associados ou não ao óxido nítrico reduz o índice bispectral, além promover depressão cardiovascular, ambos de maneira dependente da dose.

**Tabela 1** – Índice bispectral (BIS), eletromiografia (EMG), qualidade de sinal (QS), pressão arterial média (PAM), índice cardíaco (IC), frequência cardíaca (FC), saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) e temperatura corpórea (TC), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses decrescentes (0,8 a 0,4 mg/kg/min), associada (GPDO) ou não (GPD) ao N<sub>2</sub>O. Jaboticabal, São Paulo, Brasil, 2006.

Variável	Grupo	0,8 mg/kg/min			0,6 mg/kg/min			0,4 mg/kg/min			
		Tempo	30-8	40-8	50-8	30-6	40-6	50-6	30-4	40-4	50-4
BIS	GPDO		42±21 <sup>ABa</sup>	52±22 <sup>Ac</sup>	38±21 <sup>Be</sup>	66±10 <sup>b</sup>	69±12 <sup>cd</sup>	68±12 <sup>ef</sup>	74±9 <sup>b</sup>	77±12 <sup>d</sup>	77±10 <sup>f</sup>
	GPD		46±18 <sup>a</sup>	52±15 <sup>c</sup>	51±17 <sup>c</sup>	60±15 <sup>ab</sup>	63±12 <sup>cd</sup>	63±15 <sup>ef</sup>	71±11 <sup>b</sup>	72±8 <sup>d</sup>	68±14 <sup>f</sup>
EMG	GPDO		29±4 <sup>a</sup>	30±6 <sup>c</sup>	28±5 <sup>e</sup>	32±6 <sup>a</sup>	31±5 <sup>cd</sup>	32±6 <sup>f</sup>	33±4 <sup>b</sup>	35±5 <sup>d</sup>	35±5 <sup>g</sup>
	GPD		28±4 <sup>a</sup>	29±4	29±3 <sup>c</sup>	30±3 <sup>ab</sup>	31±3	30±3 <sup>d</sup>	32±5 <sup>b</sup>	35±4	34±4 <sup>d</sup>
SQI	GPDO		97±9	97±4	98±3	98±3	99±3	97±6	98±4	98±2	99±2
	GPD		92±9	89±13	90±9	88±11	87±13	89±10	93±8	92±9	91±9
FC	GPDO		113±24 <sup>a</sup>	110±29 <sup>c</sup>	112±28 <sup>e</sup>	130±38 <sup>b</sup>	133±36 <sup>d</sup>	128±36 <sup>f</sup>	126±36 <sup>ab</sup>	128±31 <sup>d</sup>	126±34 <sup>ef</sup>
	GPD		96±16	97±14	99±12	108±18	109±23	114±26	112±25 <sup>A</sup>	102±24 <sup>B</sup>	102±24 <sup>B</sup>
PAM	GPDO		100±14 <sup>a</sup>	100±18 <sup>c</sup>	91±23 <sup>e</sup>	119±12 <sup>b</sup>		121±17 <sup>f</sup>	130±18 <sup>b</sup>	129±21 <sup>d</sup>	126±24 <sup>f</sup>
	GPD		83±28 <sup>a</sup>	79±21 <sup>c</sup>	79±20 <sup>c</sup>	91±27 <sup>a</sup>	95±23 <sup>cd</sup> ★	95±24 <sup>f</sup>	112±23 <sup>b</sup>	111±25 <sup>d</sup>	112±24 <sup>e</sup>
SpO <sub>2</sub>	GPDO		97±1	97±1 <sup>a</sup>	97±1	96±1	95±1 <sup>b</sup>	95±2	96±2	96±1 <sup>ab</sup>	96±2
	GPD		97±2 <sup>A</sup>	96±2 <sup>B</sup>	96±2 <sup>AB</sup>	97±1	96±1	96±2	97±2	97±1	96±2
IC	GPDO		3,2±0,4 <sup>a</sup>	3,5±0,5 <sup>cd</sup>	3,3±0,6	3,9±0,8 <sup>b</sup>	4,2±0,7 <sup>c</sup>	3,9±0,8	3,5±0,4 <sup>ab</sup>	3,4±0,3 <sup>d</sup>	3,4±0,4
	GPD		2,8±0,4	3,0±0,5	3,2±0,6 <sup>ab</sup>	3,2±0,5	3,4±0,5	3,3±0,4 <sup>a</sup>	2,9±0,5	3,0±0,7	2,8±0,5 <sup>b</sup>
TC	GPDO		38,3±1,1 <sup>A</sup>	38,3±1,2 <sup>AB</sup>	38,2±1,1 <sup>B</sup>	38,2±1,1	38,1±1,1	38,1±1,1	38,1±1	38,1±0,9	38,1±0,8
	GPD		37,8±0,5 <sup>A</sup>	37,7±0,5 <sup>AB</sup>	37,7±0,4 <sup>B</sup>	37,7±0,5	37,7±0,5	37,7±0,6	37,8±0,7	37,8±0,7	37,8±0,7

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (Anova de uma via para medições repetidas, seguida pelo teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (Anova de uma via para medições repetidas, seguida pelo teste de Tukey p<0,05).

★ Símbolo igual indica diferença entre os respectivos grupos (Anova de uma via, seguida pelo teste de Tukey p<0,05).

**Tabela 2** – Índice biespectral (BIS), eletromiografia (EMG), qualidade de sinal (QS), pressão arterial média (PAM), índice cardíaco (IC), frequência cardíaca (FC), saturação de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) e temperatura corpórea (TC), em cães submetidos à infusão contínua de propofol em doses crescentes (0,4 a 0,8 mg/kg/min), associada (GPCO) ou não (GPC) ao N<sub>2</sub>O. Jaboticabal, São Paulo, Brasil, 2006.

Variável	Grupo	0,4 mg/kg/min			0,6 mg/kg/min			0,8 mg/kg/min			
		Tempo	30-4	40-4	50-4	30-6	40-6	50-6	30-8	40-8	50-8
BIS	GPCO		68±21 <sup>Aa</sup>	71±21 <sup>B</sup>	71±20 <sup>Bc</sup>	64±20 <sup>a</sup>	64±26	67±21 <sup>c</sup>	49±19C <sup>Db</sup>	54±21 <sup>C</sup>	42±20 <sup>Bd</sup>
	GPC		73±9 <sup>a</sup>	73±11 <sup>c</sup>	74±11 <sup>c</sup>	74±7 <sup>a</sup>	72±13 <sup>cd</sup>	69±16 <sup>e</sup>	48±29 <sup>b</sup>	53±24 <sup>d</sup>	50±17 <sup>f</sup>
EMG	GPCO		34±3 <sup>a</sup>	35±4 <sup>c</sup>	35±3 <sup>c</sup>	33±5 <sup>a</sup>	34±7 <sup>c</sup>	34±5 <sup>e</sup>	29±4 <sup>b</sup>	30±3 <sup>d</sup>	29±3 <sup>f</sup>
	GPC		36±6 <sup>a</sup>	35±5 <sup>c</sup>	36±4 <sup>c</sup>	35±5 <sup>ab</sup>	33±5 <sup>cd</sup>	34±6 <sup>ef</sup>	32±7 <sup>b</sup>	31±6 <sup>d</sup>	31±6 <sup>f</sup>
SQI	GPCO		99±2	100±0 <sup>a</sup>	99±2	95±9	97±6 <sup>a</sup>	96±6	95±7 <sup>A</sup>	85±12 <sup>Bb</sup>	98±2 <sup>A</sup>
	GPC		91±10 <sup>ab</sup>	90±11 <sup>C</sup>	92±9	86±14 <sup>a</sup>	87±12	87±10	98±4 <sup>b</sup>	94±9	94±7
FC	GPCO		97±24 <sup>A</sup>	101±24 <sup>AB</sup>	106±22 <sup>B</sup>	109±28	115±22	117±20	117±25	115±24	119±28
	GPC		124±32	119±30	114±25	126±29	129±22	128±32	116±15	114±15	115±18
PAM	GPCO		111±9 <sup>a</sup>	109±9 <sup>c</sup>	110±11 <sup>c</sup>	103±21 <sup>a</sup>	107±15 <sup>c</sup>	104±19 <sup>e</sup>	86±23 <sup>Ab</sup>	84±24 <sup>ABd</sup>	80±22 <sup>Bf</sup>
	GPC		112±24 <sup>a</sup>	111±21 <sup>c</sup>	111±19 <sup>c</sup>	105±14 <sup>ab</sup>	103±15 <sup>c</sup>	104±16 <sup>e</sup>	87±29 <sup>b</sup>	85±27 <sup>d</sup>	80±27 <sup>f</sup>
SpO <sub>2</sub>	GPCO		97±1	97±1	97±2	97±1	97±1	97±1	97±1	97±1	97±1
	GPC		96±2	97±2	96±2	97±1	97±1	96±1	97±2	97±2	96±2
IC	GPCO		3,5±0,6	3,6±0,5	3,7±0,5	3,6±0,7	3,7±0,4	3,6±0,6	3,4±1	3,4±0,8	3,3±1
	GPC		3,4±0,6	3,6±0,7	3,8±0,6	3,6±0,4	3,6±0,6	3,4±0,6	3,0±0,7	3,1±0,7	3,2±0,7
TC	GPCO		38,0±0,8	38,0±0,8	38,0±0,9	38,1±0,9	38,0±1	38,0±1	38,2±1	38,2±1	38,2±1
	GPC		38,0	38,0±0,7	38,0±0,8	38,0±0,9	38,1±1,1	38,1±1,1	38,1±1,2	38,1±1,2	38,0±1,3

Letras maiúsculas diferentes indicam diferença entre os momentos dentro de uma mesma dose de infusão (Anova de uma via para medições repetidas, seguida pelo teste de Tukey p<0,05).

Letras minúsculas diferentes indicam diferença entre o mesmo tempo nas diferentes doses de infusão (Anova de uma via para medições repetidas, seguida pelo teste de Tukey p<0,05).

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo apoio financeiro concedido (processo nº 02/10793-3).

**ARTIGO RECEBIDO: Julho/2006**  
**APROVADO: Fevereiro/2007**

### REFERÊNCIAS

BARD, J. W. The BIS monitor: A review and technology assessment. *AANA Journal*, v.69, n.6, p.477-483, 2001.

BARR, G., JAKOBSSON, J. G., ÖWALL, A., ANDERSON, R. E. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i. v. anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, v.82, p.827-830, 1999.

BILLARD, V., GAMBUS, P. L., CHAMOUN, N., STANSKI, D. R., SHAFER, S. L. A comparison of spectral edge, delta power and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clinical and Pharmacological Therapeutics*, v. 91, p.1947-1949, 1997.

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



- CARARETO, R. **Avaliação da associação de propofol e de citrate de sufentanil na manutenção anestésica por infusão intravenosa contínua em cães após medicação pré-anestésica com acepromazina.** 2004. 181f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2004.
- CLAEYS, M. A., GEPTS, E., CAMU, F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. **British Journal of Anaesthesia**, v.60, p.3-9, 1988.
- COETZEE, A., FOURIE, P., COETZEE J. et al. Effect of various propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. **Anesthesia and Analgesia**, v.69, p.473-483, 1989.
- COSTE, C., GUIGNARD, B., MENIGAUX, C., CHAUVIN, M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. **Anesthesia and Analgesia**, v.91, p.130-135, 2000.
- CRIBB, P. H. Nitrous oxide in small animal practice. **Veterinary Clinical North American**, v.8, n.2, p.325-335, 1978.
- EBERT, T. J., MUZI, M., BERENS, R., KAMPINE, J. P. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. **Anesthesiology**, v.76, p.725-733, 1992.
- FANTONI, D. T. Anestesia no cardiopata. In: FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G., eds. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2002. cap.30, p.294-320.
- FERRO, P. C. Índice bispectral e variáveis fisiológicas, em cães submetidos a diferentes doses de propofol. 2003. 65f. Monografia (Trabalho de graduação em Anestesiologia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2003.
- FERRO, P. C., NUNES, N., PAULA, D. P., NISHIMORI, C. T., CONCEIÇÃO, E. D. V., GUERRERO, P. N. H., ARRUDA, L. M. Variáveis fisiológicas em cães submetidos à infusão contínua de diferentes doses de propofol. **Ciência Rural**, v.35, n.5, p.1103-1108, 2005.
- FLAISHON, R., WINDSOR, A., SIGL, J., SEBEL, P. S. Recovery of consciousness after thiopental or propofol: Bispectral Index and isolated forearm technique. **Anesthesiology**, v.86, p.613-619, 1997.
- FUJII, Y. et al. The recovery profile of reduced diaphragmatic contractility induced by propofol in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v.99, p.99-113, 2004.
- FUKUNAGA, A. F., EPSTEIN, R. M. Sympathetic excitation during nitrous-oxide-halothane anesthesia in the cat. **Anesthesiology**, v.39, p.23-36, 1973.
- GAN, T. J., GLASS, P. S., WINDSOR, A., PAYNE, F., ROSOW, C., SEBEL, P., MANBERG, P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology**, v.87, n.4, p.808-815, 1997.
- GEORGAKIS, P., PANAGOPOULOU, O., KALOSAKAS, K., FONIADAKI, D., KATSOULI, I. Effects of BIS monitoring on recovery characteristics, propofol consumption and depth of anaesthesia during TIVA with propofol and fentanyl. **European Journal of Anaesthesiology**, v.17, suppl.19, p.23, 2000.
- GOODCHILD, C. S., SERRAO, J. M. Cardiovascular effects of propofol in the anaesthetized dog. **British Journal of Anaesthesia**, v.63, n.1, p.87-92, 1989.
- GUERRERO, P. N. H. **Influência do monitoramento do Índice Bispectral sobre o comportamento de variáveis cardiorrespiratórias e consumo de sevoflurano, em cães.** 2003. 65f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2003.
- HANS, P., BONHOMME, V., BENMANSOUR, H., DEWANDRE, P. Y., BRICHANT, J. F., LAMY, M. Effect of nitrous oxide on the bispectral index and the 95% spectral edge frequency of the electroencephalogram during surgery. **Anaesthesia**, v.56, p.999-1002, 2001.
- HASKINS, S. C. Termorregulação, hipotermia, hipertermia. In: ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. (Ed). **Medicina interna veterinária.** 4.ed. São Paulo: Manole, 1997. v.1, p.33-39.
- HEMMERLING, T. M., OLIVIER, J. F., BASILE, F. et al. Bispectral index as an indicator of cerebral hypoperfusion during off-pump coronary artery bypass grafting. **Anesthesia and Analgesia**, v.100, p.354-356, 2005.
- HOHNER, P., REIZ, S. Nitrous oxide on the cardiovascular system. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v.38, n.1, p.763-766, 1994.
- IBRAHIM, A. E., TARADAY, J. K., KHARASCH, E. D. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. **Anesthesiology**, v.95, n.5, p.1151-1159, 2001.

- IGARASHI, M., NISHIKAWA, K., NAKAYAMA, M. et al. Circulatory changes at the time of anesthetic induction and endotracheal intubation. Comparison of thiamylal induction group and propofol induction group. **Japanese Journal Anesthesiology**, v.47, p.1193-1199, 1998.
- INADA, T., SHINGU, K., NAKAO, S., NAGATA, A. Effects of nitrous oxide on haemodynamic and electroencephalographic responses induced by tetanic electrical stimulation during propofol anaesthesia. **Anaesthesia**, v.54, n.5, p.423-426, 1999.
- ISELIN-CHAVES, I. A., FLAISHON, R., SEBEL, P. S., HOWELL, S., GAN, T. J., SIGL, J., GINSBERG, B., GLASS, P. A. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the bispectral index. **Anesthesia and Analgesia**, v.87, p.949-955, 1998.
- JOHANSEN, J. W., SEBEL, P. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. **Anesthesiology**, v.93, n.5, p.1336-1344, 2000.
- JONES, J. L. Noninvasive monitoring techniques in anesthetized animals. **Veterinary Medicine**, v.4, p.325-326, 1996.
- KEARSE, L. A., ROSOW, C., ZASLAVSKY, A., CONNORS, P., DERSHWITZ, M., DENMAN, W. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. **Anesthesiology**, v.88, p.25-34, 1998.
- LESLIE, K., SESSLER, D. I., SCHROEDER, M., et al. Propofol blood concentration and Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. **Anesthesia and Analgesia**, v.81, p.1269-1274, 1995.
- LIU, J., SINGH, H., WHITE, P. F. Electroencephalogram bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol induced sedation. **Anesthesia and Analgesia**, v.84, p.185-189, 1997.
- LOPES, P. C. F. **Efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre o índice bispectral, parâmetros respiratórios, hemogasométricos, hemodinâmicos e ecocardiográficos em cães submetidos a anestesia com infusão contínua de propofol e mantidos em ventilação espontânea.** 2005. 169f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2005.
- MARTÍN-CANCHO, M. E., CARRASCO-JIMÉNEZ, M. S., LIMA, J. R., EZQUERRA, L. J., CRISÓSTOMO, V., USÓN-GARGALLO, J. Assessment of the relationship of bispectral index values, hemodynamic changes, and recovery times associated with sevoflurane or propofol anesthesia in pigs. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.4, p.409-416, 2004.
- McKEAGE, K., PERRY, C. M. Propofol: a review of its use in intensive care sedations of adults. **CNS Drugs**, v.17, n.4, p.235-272, 2003.
- MI, W. D., SAKAI, T., SINGH, H., KUDO, M., MATSUKI, A. Hypnotic endpoints vs. the bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl. **European Journal of Anaesthesiology**, v.16, p.47-52, 1999.
- MONK, C. R., COATES, D. P., PRYS-ROBERTS, C., TURTLE, M. J., SPELINA, K. Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v.59, p.954-960, 1987.
- MORGAN, G. E., MIKHAIL, M.S. Inhalation anesthesia. In: \_\_\_\_\_. **Handbook of veterinary anesthesia**. 2.ed. Columbus: Mosby, 1996. cap.9. p.109-127.
- MOYLE, J. T. B., HAHN, C. E. W., ADAMS, A. P. **Pulse oximetry: principles and practice series.** London: BMJ, 1994. 134p.
- NAKAIGAWA, Y., AKAZAWA, S., SHIMIZU, R., ISHII, R., YAMATO, R. Effects of graded infusion rates of propofol on cardiovascular haemodynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. **British Journal of Anaesthesia**, v.75, n.5, p.616-621, 1995.
- NUNES, N. Monitoração da anestesia. In: FANTONI, D.T., CORTOPASSI, S.R.G., eds. **Anestesia em cães e gatos.** São Paulo: Roca, 2002. p.64-81.
- PATRICK, M. R., BLAIR, I. J., FENECK, R. O., SEBEL, P. S. A comparison of the haemodynamic effects of propofol ('Diprivan') and thiopentone in patients with coronary artery disease. **Postgrad. Med. J.**, v.61, suppl., p.23-27, 1985.
- 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 fentanyl. **Ciência Rural**, v.30, n.5, p.829-834, 2000.
- PYPENDOP, B. H., ILKIW, J. E., IMAI, A., BOLICH, J. A. Hemodynamic effects of nitrous oxide in isoflurane-anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.64, n.3, p.273-278, 2003.

- PROFETA, J. P., GUFFIN, M. M. S., MIKULA, R. N., DOLMAN, J., KAPLAN, J. A. The hemodynamic effects of propofol and thiamylal sodium for induction in coronary artery surgery. **Anesthesiology Analg.**, v.66, suppl., p.66, 1987.
- RAMPIL, I. J. A primer for EEG signal processing in anesthesia. **Anesthesiology**, v.89, p.980-1002, 1998.
- RAMPIL, I. J., KIM, J. S., LENHARDT, R., NEGISHI, C., SESSLER, D. I. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. **Anesthesiology**, v.89, p.671-677, 1998.
- RIESS, M. L., GRAEFE, U. A., GOETERS, C., VAN, A. H., BONE, H. G. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. **European Journal of Anaesthesiology**, v.19, p.18-22, 2002.
- ROBERTSON, S. A., JOHNSTON, S., BEEMSTER-BOER, J. Cardiopulmonary, anesthetic, and postanesthetic effects of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non-Greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**, v.53, n.6, p.1027-1032, 1992.
- ROBINSON, B. J., EBERT, T. J., O'BRIEN, T. J., COLINCO, M. D., MUZI, M. Mechanism whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympatho-inhibition or direct vascular relaxation? **Anesthesiology**, v.86, p.64-72, 1997.
- ROSOW, C., MANBERG, P. J. Bispectral index monitoring. **Anesthesiology Clinical North American**, v.2, p.89-107, 1998.
- SANO, T., NISHIMURA, R., MOCHIZUKI, M., HARA, Y., TAGAWA, M., SASAKI, N. Clinical usefulness of propofol as an anesthetic induction agent in dogs and cats. **Journal Veterinary Medical Science**, v.65, n.5, p.641-643, 2003.
- SCHRAAG, S., MOHL, U., BOTHNER, U., GEORGI-EFF, M. Clinical utility of EEG parameters to predict loss of consciousness and response to skin incision during total intravenous anaesthesia. **Anaesthesia**, v.53, p.320-325, 1998.
- SISSON, D. Avaliação clínica da função cardíaca. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1992. cap. 72. p. 970-986.
- SONG, D., JOSHI, J. P., WHITE, P. F. Titration of volatile anesthetics using Bispectral Index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. **Anesthesiology**, v. 87, p.842-884, 1997.
- STEPHAN, H., SONNTAG, H., SCHENK, H. D., KETTLER, D., KHAMBATTA, H. J. Effects of propofol on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. **British Journal Anaesth.**, v.58, p.969-975, 1986.
- TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiographic: interpretation and treatment**. 3<sup>rd</sup>ed. Philadelphia: Lea & Feabinger, 1992. 470p.
- VAN AKEN, H., MEINSHAUSEN, E., PRIEN, T., BRÜSSEL, T., HEINECKE, A., LAWIN, P. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N<sub>2</sub>O in humans. **Anesthesiology**