

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
BRENO ALMEIDA WANDERLEY**

**PERFIS PARAMÉTRICO, HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO DE CADELAS
ANESTESIADAS COM SEVOFLURANO ASSOCIADO OU NÃO À ANESTESIA
PERIDURAL**

**UBERABA – MG
2017**

BRENO ALMEIDA WANDERLEY

PERFIS PARAMÉTRICO, HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO DE CADELAS ANESTESIADAS COM SEVOFLURANO ASSOCIADO OU NÃO À ANESTESIA PERIDURAL

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos, área de concentração: Sanidade e Produção Animal nos Trópicos do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade de Uberaba.

Orientador: Prof. Dr. Moacir Santos de Lacerda

UBERABA – MG

2017

Catálogo elaborado pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

W284p Wanderley, Breno Almeida.
Perfis paramétrico, hematológico e bioquímico de cadelas anestesiadas com sevoflurano associado ou não à anestesia peridural / Breno Almeida Wanderley. – Uberaba, 2017.
58 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade de Uberaba. Programa de Mestrado em Medicina Veterinária, concentração: Sanidade e Produção Animal nos Trópicos do Programa de Pós-Graduação, 2017.
Orientador: Prof. Dr. Moacir Santos de Lacerda.

1. Anestesia veterinária. 2. Anestesia por inalação. 3. Anestesia epidural. 4. Cão. 5. Ovários – Histerectomia. I. Lacerda, Moacir Santos de. II. Universidade de Uberaba. Programa de Mestrado em Medicina Veterinária, concentração: Sanidade e Produção Animal nos Trópicos do Programa de Pós-Graduação. III. Título.

CDD 636.089796

BRENO ALMEIDA WANDERLEY

**PERFIS PARAMÉTRICO, HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO DE CADELAS
ANESTESIADAS COM SEVOFLURANO ASSOCIADO OU NÃO À ANESTESIA
PERIDURAL**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em Sanidade e Produção
Animal nos Trópicos do Programa de Pós-Graduação
em Medicina Veterinária da Universidade de Uberaba.

Área de concentração: Sanidade e Produção Animal
nos Trópicos

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Moacir Santos de Lacerda - Orientador
Universidade de Uberaba

Prof. Dr. Renato Linhares Sampaio
Universidade de Uberaba

Prof. Dr. Guilherme Nascimento Cunha
Centro Universitário de Patos de Minas

PERFIS PARAMÉTRICO, HEMATOLÓGICO E BIOQUÍMICO DE CADELAS ANESTESIADAS COM SEVOFLURANO ASSOCIADO OU NÃO À ANESTESIA PERIDURAL

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar duas técnicas anestésicas quanto à sua influência nos valores hematológicos e bioquímicos de cadelas, submetidas a ovário-histerectomia. Foram utilizadas 20 cadelas adultas e com o peso variado, provenientes do Projeto de Extensão junto à Sociedade Protetora de Animais de Uberaba admitidas para procedimento cirúrgico eletivo no Hospital Veterinário de Uberaba. Todos os animais foram submetidos à medicação pré-anestésica com acepromazina ($0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ via intramuscular) e indução anestésica com propofol ($5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ via endovenosa). Todos foram intubados com sonda de Magill e submetidos à anestesia inalatória com sevoflurano. Os animais foram distribuídos, de maneira aleatória, em dois grupos de 10 animais designados: Grupo I (GI): receberam solução salina (0,9%) e em volume equivalente a $0,26\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, pela via peridural, no espaço lombo-sacral. Grupo II (GII): receberam $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de fentanila com $0,1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de morfina associado a $2,8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de lidocaína e $0,625\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de bupivacaína à 0,5%, diluídos em solução salina (0,9%) para completar um volume equivalente a $0,26\text{ mL}/\text{kg}$, pela via peridural, no espaço lombo-sacral. Os resultados evidenciaram no GII uma maior queda na pressão arterial com uma acentuada diminuição na contagem de hemácias. O hematócrito do GII diminuiu em cerca de 40%. As plaquetas sofreram alterações semelhantes entre os grupos, diminuindo seu número e retornando a uma contagem sem diferença significativa após 24 horas. A redução da proteína sérica total foi mínima em ambos os grupos e não significativa estatisticamente. O leucograma não sofreu alterações significativas quando comparados os dois grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos para as variáveis ALT, AST e GGT. Concluiu-se que a associação de sevoflurano e peridural reduzem o hematócrito e a contagem de células vermelhas quando comparado ao sevoflurano, sendo as alterações transitórias e sem diferenças significativas entre os tratamentos em relação ao leucograma e ao perfil bioquímico sanguíneo.

Palavras-Chave: Anestesia inalatória. Peridural. Cão. Ovário-histerectomia.

PARAMETRIC, HEMATOLOGIC AND BIOCHEMICAL PROFILES IN FEMALE DOGS SUBMITTED TO OVARIOHYSTERECTOMY WHEN ANESTHETIZED WITH SEVOFLURANE ALONE OR ASSOCIATED TO EPIDURAL ANESTHESIA

ABSTRACT

The following paper had the objective of evaluating two anesthesia techniques regarding their influence on hematological and biochemical values in female dogs undergoing ovariohysterectomy. 20 adult female dogs, varying in weight, were enrolled in an Animal Protecting Society extension project and underwent the surgery electively at the Uberaba Veterinary Hospital. All animals were pre-anesthetized with acepromazine (0.1mg.kg^{-1} IM) and induced with propofol (5mg.kg^{-1} IV). They were then intubated with a Magill endotracheal tube and maintained with sevoflurane. The animals were then distributed randomly in 2 groups of 10 animals each designated: Group I (GI) were given saline (0.9%) in a total volume equivalent to 0.26ml.kg^{-1} , epidurally in the lumbosacral space. Group II (GII) were given $2\mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanyl, 0.1mg.kg^{-1} morphine, 2.8mg.kg^{-1} lidocaine and 0.625mg.kg^{-1} bupivacaine 0.5%, diluted in saline (0.9%) to reach a total volume of 0.26ml.kg^{-1} , also epidurally. The results showed a steep reduction in the red blood count and globular volume in GII (about 40% reduction). The platelets had their count vary similarly between the groups, with a slight reduction and posterior normalization. Total serum protein had no significant change. White blood cell count wasn't statistically different between both groups. There was no significant difference between groups regarding ALT, AST or GGT. The results allow us to conclude that the association of sevoflurane and epidural reduces red blood cell count and the globular volume when compared to sevoflurane alone, although the changes were transitory, there having been no significant difference between both treatments regarding white blood cell count and blood biochemistry.

Keywords: Inhalatory anesthesia. Peridural. Dog. Ovariohysterectomy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) da frequência cardíaca (FC) (batimentos/minuto), frequência respiratória (FR) (movimentos/minuto), temperatura corporal (T) ($^{\circ}\text{C}$), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) (mmHg), saturação de oxigênio (SpO_2) (%) e concentração expirada de dióxido de carbono no final da expiração (EtCO_2) (mmHg) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG.....	33
Tabela 2 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) na contagem de hemácias (milhões/ μL) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017.....	36
Tabela 3 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) na concentração de hemoglobina (g.dL^{-1}) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017.....	38
Tabela 4 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) do hematócrito (%) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017.....	39
Tabela 5 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) na contagem de plaquetas (mm^3) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017.....	41
Tabela 6 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) na contagem de leucócitos totais ($\times 10^3 \mu\text{L}$) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017.....	42
Tabela 7 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da concentração de proteína plasmática (g.dL^{-1}) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017.....	44
Tabela 8 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da concentração de AST (U.L^{-1}) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017.....	45
Tabela 9 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da concentração de ALT sérico (U.L^{-1}) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017.....	46
Tabela 10 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da concentração de GGT (U.L^{-1}) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017.....	47

LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

Gráfico 1 - Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) da frequência cardíaca (FC) (batimentos/minuto), frequência respiratória (FR) (movimentos/minuto), temperatura corporal (T) ($^{\circ}\text{C}$), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) (mmHg), saturação de oxigênio (SpO_2) (%) e concentração expirada de dióxido de carbono no final da expiração (EtCO_2) (mmHg) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG	34
Gráfico 2 – Variação média na contagem de hemácias (milhões/ μL) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017	36
Gráfico 3 – Variação média na concentração de hemoglobina (g.dL^{-1}) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017	38
Gráfico 4 – Variação média do hematócrito (%) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017	39
Gráfico 5 – Variação média na contagem de plaquetas (por mm^3) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017	41
Gráfico 6 – Variação média de leucócitos totais (μL) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017	42
Gráfico 7 – Variação média da concentração de proteína plasmática (d/dL) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017	44
Gráfico 8 – Variação média da concentração de AST (U.I.L^{-1}), em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017	45
Gráfico 9 – Variação média da concentração de ALT (U.I.L^{-1}) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017	46
Gráfico 10 – Variação média da concentração de GGT (U.I.L^{-1}) em cadelas submetidas à ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG – 2017	47

Figura 1 – Distribuição esquemática dos parâmetros e momentos próprios às colheitas das variáveis de interesse, ao longo do tempo29

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
3 OBJETIVO	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A busca pelo anestésico perfeito é o marco do desenvolvimento da anestesiologia na pesquisa de protocolos capazes de proporcionar uma anestesia adequada e segura para o paciente a ser submetido a uma intervenção cirúrgica. Na prática, a conciliação de fármacos e técnicas sempre foi almejada. Porém, para que isso seja possível, é fundamental que se tenha o conhecimento das características particulares de cada fármaco, assim como de suas associações (MASSONE, 2008a).

Para que se obtenha uma anestesia geral correta é necessário que os fármacos tenham características como: narcose, na qual há perda de consciência, analgesia com supressão completa de respostas reflexas autonômicas frente a estímulos nociceptivos e relaxamento muscular. É muito improvável que apenas um fármaco seja capaz de preencher adequadamente todas essas características e induzir a anestesia com perda total de consciência e suficiente relaxamento muscular, sem que haja importante depressão cardiovascular e respiratória. Portanto, deve-se focar no estudo de associações de fármacos e desenvolver protocolos anestésicos cada vez mais eficazes (FANTONI, CORTOPASSI, BERNARDI, 2011; MATTOS-JUNIOR et al., 2011).

A anestesia inalatória é obtida por meio da absorção de um princípio ativo pela via respiratória, passando para a corrente circulatória e atingindo o sistema nervoso central, produzindo anestesia geral (FANTONI, CORTOPASSI, 2010).

A anestesia geral inalatória representa, atualmente, uma das intervenções anestésicas mais seguras, considerando-se aparelhos vaporizadores de boa qualidade e adequações dos agentes voláteis para cada intervenção, o que permite ao profissional que milita nessa área uma escolha segura da técnica anestésica (MASSONE, 2008a).

Na cirurgia moderna parte de seu atual avanço deve-se aos anestésicos halogenados: o hidrocarboneto halotano e os éteres enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano (VALE, 1994).

O sevoflurano, dentre os anestésicos inalatórios, é um fármaco relativamente recente, inserido na rotina anestesiológica no início da década de 90, e o seu uso vem crescendo na prática clínico-cirúrgica de pequenos animais. Embora ainda pouco estudado em medicina veterinária, apresenta características favoráveis (MASSONE, 2008a; RESENDE et al., 2000).

Os anestésicos inalatórios, diferentemente dos anestésicos injetáveis, não são calculados com base no peso corporal, e sim administrados até a obtenção do grau de

profundidade anestésica desejado. A unidade de medida da dose é a concentração alveolar mínima (CAM), definida como a concentração no nível alveolar em que 50% dos pacientes não apresentam respostas a um estímulo doloroso (EGER II, 1984). A concentração alveolar mínima tem variações entre as espécies, e, dentro de uma mesma espécie, pode variar de acordo com a idade, a temperatura, a associação com outros anestésicos injetáveis, o estado nutricional e doenças metabólicas (NATALINI, 2007).

Outra técnica anestésica é o bloqueio peridural, que, apesar de antigo, tem sido usado frequentemente pela possibilidade do emprego de doses de fármacos menores que as administradas por outras vias, e com menores efeitos colaterais. Além de promover analgesia trans e pós-operatória (JONES, 2001), permite a redução da resposta de estresse pós-cirúrgico (MASTROCINQUE, FANTONI, 2001; CASSU et al., 2005).

A anestesia peridural é conhecida por sua simplicidade, segurança e eficácia, apresentando alguns aspectos positivos quando considerada para a realização de procedimentos cirúrgicos no abdome caudal, na pelve, na cauda, nos membros pélvicos e no períneo (CASSU et al., 2005). Anestésicos locais, tais como a lidocaína e a bupivacaína, são amplamente utilizados em bloqueios peridurais. Também podem ser usados opióides, tais como morfina e fentanil, além de outros grupos farmacológicos, como anestésicos dissociativos e agonistas alfa-2 adrenérgicos (WENDT-HORNICKLE, SNYDER, 2016).

Os aspectos negativos dos bloqueios peridurais estão relacionados à parada respiratória por paralisia do diafragma, vasodilatação segmentar (BROWN, 2005) e parestesia pós-operatória dos membros posteriores (GOMEZ DE SEGURA et al., 2009).

A associação da anestesia inalatória com sevoflurano às técnicas peridurais multimodais tira proveito do menor volume necessário para que o plano anestésico seja mantido (REINOSO-BARBERO et al., 2006), um importante bloqueio nociceptivo e conforto pós-operatório. Embora pesquisas quanto a tais associações tenham sido feitas, há muito mais a ser estudado. Principalmente no que diz respeito às alterações hematológicas, bioquímicas e de homeostase. O presente trabalho vem contribuir para essa linha de pesquisa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANESTESIA

Dentre as principais preocupações relacionadas a uma intervenção cirúrgica, está a eliminação da dor. Para que essa propriedade seja alcançada, é preciso que se utilize um anestésico que seja capaz de eliminar a dor, promover um relaxamento muscular satisfatório, induzir um grau de hipnose adequado e não causar alterações fisiológicas deletérias. O termo anestesia vem do grego, *anaisthēsia*, que significa insensibilidade, e era utilizado pelos gregos antigos para descrever a perda da sensação de uma parte ou do corpo inteiro. Hoje o termo é usado para descrever esta atividade imprescindível para a cirurgia moderna (GRIMM et al., 2015).

2.2 ACEPROMAZINA

Dentre os fármacos utilizados para tranquilização de pequenos animais destacam-se os fenotiazínicos (AMBRISKO, HIKASA, 2002; KOJIMA et al., 2002). A acepromazina é o derivado fenotiazínico mais empregado na medicina veterinária, produzindo efeitos tranquilizantes e atuando no sistema nervoso central como potencializador farmacológico dos anestésicos gerais, reduzindo-lhes a dose total (FANTONI, CORTOPASSI, 2010). É biotransformado no fígado com formação de inúmeros metabólitos que são eliminados pelas fezes e urina (NEVES, 2003).

Após a aplicação desses agentes podem ocorrer diferentes alterações, hematológicas e bioquímicas, com repercussão na homeostase do animal e ocorrência de efeitos deletérios ao paciente (LANG, EGLIN, HENRY, 1979).

Seu principal efeito colateral é a hipotensão arterial, que ocorre em função do bloqueio de receptores alfa-1 adrenérgicos periféricos (FARVER et al., 1986). No entanto, a acepromazina quanto medicação pré-anestésica resulta em pressões arterial e sistólica significativamente mais baixas quando comparadas à medetomidina em cães (GRINT, ALDERSON, DUGDALE, 2010). A hipotensão pode proporcionar uma redução da contagem de hemácias e do hematócrito devido à ocorrência de migração celular para a periferia (KULLMANN et al., 2011; JUNIOR et al., 2013).

Em cães sedados com a acepromazina na dose de 0,07 miligramas por quilo (mg.kg^{-1}) pode ocorrer redução do hematócrito em até 30 por cento (%), perdurando por até oito horas após a aplicação, decorrente do sequestro sanguíneo pelo baço devido à vasodilatação esplênica e da diluição pelos líquidos intersticiais, que passam para o compartimento vascular em resposta à hipotensão arterial (LANG, EGLIN, HENRY, 1979). O aumento do baço também foi

encontrado por O'Brien, Waller, Osgood (2004), com o uso de $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina.

Baldo et al., (2012) encontraram diferença no volume esplênico por tomografia computadorizada após o uso de acepromazina ($0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$). Este estudo pode indicar que baixas doses não há aumento do baço, mas com o seu aumento já pode ocorrer com $0,044 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina (WILSON, EVANS, CARPENTER, 2004). Tavares et al., (2014) encontraram esplenomegalia em cães após quinze minutos da injeção de $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina.

O grande número de fibras inervadas controladas pelo sistema adrenérgico é uma possível explicação para o aumento do tamanho do baço após a administração de acepromazina. Este fármaco promove supressão adrenal levando ao relaxamento da cápsula esplênica e posterior esplenomegalia (LANG, EGLIN, HENRY, 1979).

Ao causar depressão no sistema nervoso central devido à sua ação sobre o tálamo, hipotálamo e formação reticular, este fármaco leva o paciente a um estado de tranquilização. Adicionalmente, possui propriedades antiemética, anti-histamínica e antiespasmódica (HALL, 1985). Outra característica é permitir que a indução e recuperação anestésica sejam mais graduais e suaves, além de diminuir a concentração alveolar necessária para a manutenção do plano anestésico (HEARD et al., 1986).

Para Parry, Anderson (1983) a redução dos valores do hematócrito e das proteínas plasmáticas induzidas pela acepromazina não está relacionada à dose e via de administração, ao verificarem tal efeito utilizando injeções de azul de Evans concomitante à administração da acepromazina pelas mesmas vias em cavalos, não verificando expansão plasmática significativa, se relacionando então ao relaxamento e a vasodilatação esplênica com redução do hematócrito.

Tibúrcio et al., (2014) encontraram uma redução de 29,43% no valor de leucócitos totais, principalmente após 60 minutos com o uso de $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina em equinos. Os valores dos leucócitos são pouco influenciados pela administração da acepromazina e, quando isso ocorre, normalmente está relacionado à marginalização celular ao longo da parede vascular. A leucocitose normalmente é atribuída ao aumento de catecolaminas circulantes ou cortisol, que é acompanhado de uma neutrofilia (MUIR, 2009).

2.3 PROPOFOL

O propofol ou 2,6-diisopropilfenol é o agente hipnótico de curta duração mais utilizado para indução anestésica na Medicina Veterinária (OLIVEIRA, OLESCOVICKZ, MORAES, 2007).

É altamente lipofílico, tem administração exclusiva endovenosa e, portanto atravessa a barreira hematoencefálica rapidamente, o que leva à perda da consciência em uma média de 30 segundos após sua administração (MASSONE, 2008b).

Nos cães, as doses de indução variam de 2 a 10 mg.kg⁻¹, de acordo com a utilização ou não de medicação pré-anestésica (SANO et al., 2003; GRIMM et al., 2015).

O propofol sofre biotransformação principalmente pelo fígado ao ser glicuronizado e sufoxidado, embora também seja metabolizado nos pulmões, rins e intestinos, dentre outros órgãos menos significativos. Porém, existem diferenças na biotransformação do propofol entre as espécies. Em humanos, mais de 50% da dose administrada é metabolizada por glicuronidação ou sulfatação, já os cães parecem não ter habilidade para realizar a glicuronidação e os principais metabólitos são conjugados a partir de 4-hidroxiopropofol. Esta reação de hidroxilação do propofol parece ser o primeiro passo para a sua eliminação em cães mediada pela citocromo P-450 (VILANI, 2001).

É excretado como conjugado pela urina em sua maior parte (88%) sendo uma pequena parte inalterada (0,3%). A eliminação total do propofol pode levar dias, embora não haja interferência detectável na recuperação clínica (WHITE, 2001).

Se associado à medicação pré-anestésica, o período de recuperação aumenta. No entanto, mesmo quando infundido continuamente por 30 a 60 minutos, a recuperação ainda é menor quando comparada a qualquer outro anestésico de uso intravenoso (OLIVEIRA, OLESCOVICKZ, MORAES, 2007).

Não há efeito cumulativo com o uso do propofol e tampouco efeito residual, quando utilizado como agente de indução ou anestésico único em infusão contínua, desde que os procedimentos tenham curta duração (MASSONE, 2008b).

O propofol é um potente agonista gabaérgico e promove redução na atividade metabólica cerebral (BOVILL, 2001; PAIN et al., 2002), o que faz desse fármaco um potente depressor do sistema nervoso central, de maneira dose-dependente (SHORT, BUFALARI, 1999). O aumento da dose de infusão e, por consequência da concentração plasmática de

propofol, promove redução progressiva dos valores do índice biespectral (KUIZENGA WIERDA, KALKMAN, 2001; FERRO, 2003). O uso do propofol em bolus e injetado rapidamente apresenta como efeito adverso depressão respiratória, apneia transitória e pode levar à morte se não contornada (MUSK, PANG, BETHS, 2005).

A anestesia com propofol em cães diminui os valores de hemácias, hematócrito e hemoglobina, mas dentro dos valores fisiológicos. A redução desses valores ocorre devido ao sequestro de células sanguíneas em locais não esplênicos (COSTA et al., 2013). Esta hipótese pode ser confirmada por estudos em cães que demonstraram que o propofol não causa aumento do baço de forma considerável (O'BREIN et al., 2004; WILSON, EVANS, CARPENTER, 2004). Além disso, Wilson, Evans, Carpenter (2004) descreveram uma falta de correlação entre hematócrito e tamanho do baço após protocolos anestésicos com propofol, sugerindo sequestro de glóbulos vermelhos em locais não esplênicos.

Não ocorre hemólise porque o propofol fornece uma eficácia antioxidante e proteção dos eritrócitos contra danos oxidativos (VOLTI et al., 2006).

Türkan et al., (1996) investigaram a ação do propofol sobre a agregação plaquetária e os resultados mostraram que ele não afeta a agregação plaquetária nas concentrações empregadas. Já Kozek-Langenecker (2002) afirmou que o propofol pode causar disfunções plaquetárias, inibindo a mobilização de cálcio após uso em humanos.

2.4 ANESTESIA INALATÓRIA

O anestésico ideal deve permitir rápida indução e recuperação, ausência de efeitos adversos e de biotransformação, não ser inflamável, apresentar possibilidade de monitoração de concentração plasmática, estabilidade química, baixo custo e facilidade de administração (CANGIANI et al., 2006).

A experiência bem sucedida com o éter deu início à evolução dos diversos anestésicos inalatórios. Um grande número de anestésicos voláteis alcançaram grande sucesso e usabilidade, apesar de que nenhum foi capaz de preencher perfeitamente as exigências clínicas (EGER II, 1984).

Pesquisas subsequentes focaram-se na classe dos hidrocarbonetos fluoretados, da qual o halotano era o principal representante. Desde então o interesse foi direcionado aos ésteres halogenados (metoxiflurano, enflurano, isoflurano, sevoflurano e desflurano). Esses fármacos apresentavam diversas vantagens em relação aos seus antecessores, como menor solubilidade

sanguínea, menor grau de depressão cardíaca e poucas alterações na pressão intracraniana e no fluxo sanguíneo cerebral (EGER II, 1984).

Merkel e Eger descreveram, em 1963, a concentração alveolar mínima (CAM). Uma unidade padrão para medir a potência dos anestésicos inalatórios, a uma atmosfera de pressão, necessária para impedir o movimento em resposta ao estímulo cirúrgico em 50% dos indivíduos. Para determinar a CAM em cães é utilizado, como estímulo doloroso padrão, o clampeamento da base da cauda (GRIMM et al., 2015).

A CAM é fundamentada na capacidade individual dos fármacos inalatórios de produzir imobilidade em virtude de sua ação na medula espinhal mais do que em centros superiores e pode ser expressa como a dose anestésica média efetiva. A potência anestésica é inversamente proporcional a CAM, bem como o índice de solubilidade no sangue. Desta maneira, um anestésico potente e com alto índice de solubilidade sanguínea, apresenta uma CAM baixa (STOELTING, HILLIER, 2007; GRIMM et al., 2015).

Para o cão, a CAM do sevoflurano é 2,1, enquanto que para o homem é de 1,58 (GRIMM et al., 2015).

Os anestésicos inalatórios causam diminuição da ventilação de maneira espécie específica. Dessa forma pode-se considerar que a anestesia inalatória deprime a função do sistema respiratório. Geralmente, ocorre uma diminuição de ventilação alveolar devido a um decréscimo no volume minuto e aumento do espaço morto ventilatório. Ocorre uma diminuição do consumo de oxigênio e como consequência há uma menor produção de dióxido de carbono; entretanto, devido à depressão acentuada da ventilação alveolar, há um aumento da pressão parcial arterial de dióxido de carbono (GRIMM et al., 2015).

Os anestésicos inalatórios podem reduzir a resistência vascular pulmonar, além de atenuar o reflexo de vasoconstrição pulmonar hipóxia (WENKER, 1999; JIN et al., 2013).

O reflexo de vasoconstrição hipóxia acontece quando a pressão parcial de oxigênio do gás alveolar é diminuída, promovendo a contração das células musculares lisas nas paredes das pequenas arteríolas da região hipóxia. Esse episódio tem a capacidade de guiar o fluxo sanguíneo contido nas regiões hipóxicas dos pulmões para as regiões que contém oxigenação adequada (BERNARD et al., 1990; SWENSON, REECE, 1996; GOLDENBERG, HARE, 2014).

Há uma relação dose-dependente para as alterações cardiovasculares causadas por anestésicos voláteis. São inclusas nessas alterações a diminuição da atividade simpatoadrenal, mas também a depressão direta do miocárdio. O halotano causa maior diminuição do débito cardíaco quando comparado aos anestésicos mais modernos como o sevoflurano, o qual tende

a não alterar o débito cardíaco (PRECKEL et al., 2004). Porém, diferentes espécies sofrem diferentes graus de alteração do índice cardíaco quando submetidas a anestésias com diferentes agentes; por exemplo: em humanos, o índice cardíaco praticamente não sofre alteração com o uso do halotano; no entanto, este aumenta com o uso do isoflurano, desflurano e sevoflurano.

É proposto que em cães, o aumento do índice cardíaco está relacionado à variabilidade das atividades vagolíticas dos diferentes agentes anestésicos (WENKER, 1999; GRIMM et al., 2015).

Teixeira Neto et al., (2007) compararam as mudanças cardiorrespiratórias induzidas por equipotentes concentrações de 1,5 CAM do halotano, sevoflurano e isoflurano em cães submetidos a choque hemorrágico volume – controlado. Os dados foram analisados antes (controle) e após a retirada de 32 ml.kg^{-1} do volume sanguíneo estimado. Durante o controle e após o sangramento, o grupo halotano apresentou menores valores de índice cardíaco e frequência cardíaca e maiores valores de resistência vascular sistêmica do que os outros grupos, enquanto que a pressão arterial média, pressão arterial pulmonar média e pressão de dióxido de carbono expirado não diferiram entre grupos.

Concentrações séricas das transaminases hepáticas; aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamilttransferase (GGT), lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina (FA) e bilirrubinas são medidos rotineiramente na medicina humana e veterinária como indicador clínico de dano hepatocelular (NISHIYAMA et al. 1998).

Em cães, os efeitos da anestesia inalatória com sevoflurano e isoflurano durante 60 minutos na atividade das enzimas hepáticas foram investigados (TOPAL et al., 2003). As concentrações de AST e ALT aumentaram por dois dias após a administração de isoflurano e por sete dias com sevoflurano. A concentração GGT permaneceu aumentada por sete dias para os dois anestésicos.

O halotano e alguns outros anestésicos inalatórios de potência elevada podem inibir substancialmente a capacidade do fígado de biotransformar substâncias, o que pode provocar uma redução do clearance hepático com um retardo na eliminação de fármacos administrados durante a anestesia ou até mesmo um aumento na sua concentração plasmática no período anestésico (YUAN et al., 2012).

Aleixo et al., (2009) evidenciaram uma redução no número de plaquetas em cadelas submetidas a ovário-histerectomia após 30 minutos de anestesia com $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina na medicação pré anestésica, indução com propofol (4 mg.kg^{-1}) e manutenção com isoflurano.

Zlateva, Marinov (2015) estudaram o efeito de três protocolos anestésicos (xilazina e cetamina; acepromazina/propofol/isoflurano e acepromazina/butorfanol/propofol/isoflurano) nos parâmetros hematológicos de gatas submetidas a ovário-histerectomia com colheita de amostras até 120 minutos do início da anestesia. Ocorreu redução dos valores das hemácias, hemoglobina e hematócrito em todos os grupos e tempos permanecendo baixos até 24 horas. A contagem leucócitos totais diminuiu substancialmente em todos os grupos imediatamente após o início da anestesia, com valores menores em 120 minutos nos dois primeiros grupos, enquanto no grupo multimodal as contagens mais baixas foram observadas anteriormente (60º minuto). No final do período do estudo, os valores de leucócitos totais nos três grupos foram iguais ou superiores aos basais, indicando a recuperação de animais.

O uso de anestésicos inalatórios pode provocar diminuição da taxa metabólica cerebral e diminuição do consumo de oxigênio, bem como aumento no fluxo sanguíneo cerebral. Há um aumento momentâneo na pressão intracraniana, embora não seja dose dependente e o posicionamento possa ser parcialmente responsável pelas variações encontradas em diferentes estudos (TAKAHASHI, MURATA, IKEDA, 1993; CHOCHAN et al., 2013; GRIMM et al., 2015).

2.5 SEVOFLURANO

Dentre os anestésicos halogenados, destaca-se o sevoflurano, um éter isopropílico-fluoretado, não inflamável ou explosível em mistura com o oxigênio, é configurado em um líquido claro, incolor e volátil em temperatura ambiente, com pressão de vapor de 170 milímetros de mercúrio (mmHg). Possui baixo coeficiente de partição sangue-gás (0,69) e baixa solubilidade em outros tecidos, o que resulta em rápida indução e recuperação anestésica. Não tem odor forte e tem sido o agente inalatório mais indicado para a indução por meio de máscara facial (BRUNTON, LAZO, PARKER, 2006; STOELTING, HILLIER, 2007).

Segundo Smith, Fallon (2000) e Brunton, Lazo, Parker (2006) o sevoflurano pode ser utilizado para indução anestésica, sendo indicado devido à baixa ocorrência de tosse e laringoespasmos, irritação mínima das vias aéreas, preservação da ventilação espontânea e controle da profundidade anestésica, apresentando assim uma recuperação tranquila e isenta de excitação.

Cerca de 1 a 5% do sevoflurano inalado sofre biotransformação, sendo metabolizado no fígado através da oxidação pelo sistema citocromo P-450. Como resultado dessa metabolização

há a produção do metabólito hexaisofluoropropanolol (HFIP) e produção de fluoreto inorgânico. O HFIP sofre glicuronidação no fígado e excreção renal (BRUNTON, LAZO, PARKER, 2006).

Comparado a outros anestésicos voláteis, o sevoflurano mantém uma frequência cardíaca relativamente estável em humanos e até mesmo em crianças com doenças cardíacas congênitas (EBERT, HARKIN, MUZI, 1995; MALAN et al., 1995; RIVENES et al., 2001). Uma frequência cardíaca estável favorece a perfusão e oxigenação do miocárdio. No entanto, um aumento na frequência cardíaca foi relatado em cães a partir de 1,2 vezes a CAM (BERNARD et al., 1990). Isso ocorreu devido principalmente ao barorreflexo induzido pela hipotensão sistêmica. Em cães e humanos o sevoflurano causa uma menor influência negativa na função reflexa dos barorreceptores quando comparado ao isoflurano (TANAKA, NISHIKAWA, 1999).

Segundo Cangiani et al., (2006) o uso do sevoflurano provoca depressão da contratilidade do miocárdio, provavelmente devido ao influxo dos íons cálcio nas células miocárdicas.

Os agentes inalatórios sensibilizam o miocárdio à ação arritmogênica das catecolaminas, sendo esse efeito mais evidente com o uso de halotano e menos efetivo com a administração do sevoflurano (SEGAWA, 1998). Na prática clínico-cirúrgica com o uso do sevoflurano não é percebido nenhum aumento da automaticidade do miocárdio bem como a possibilidade de propagação de impulsos a partir de pontos ectópicos, especialmente dos ventrículos. Esse tipo de atividade é mais comumente percebido com o uso de halotano. Contudo, esse efeito pode ser exacerbado pelo uso concomitante de fármacos agonistas adrenérgicos (BOHM et al., 1993; GRIMM et al., 2015).

Os mecanorreceptores ou barorreceptores arteriais são constituídos por terminações nervosas livres que se situam na adventícia dos grandes vasos. São eles os principais responsáveis pela regulação momento a momento da pressão arterial (AIRES, 2008).

Normalmente, a queda da pressão arterial inibe os barorreceptores aórticos e carotídeos, provocando redução da estimulação vagal e elevação compensatória da frequência cardíaca; entretanto, os anestésicos inalatórios inibem esse processo, sendo que o halotano e o enflurano suprimem mais acentuadamente essa resposta do que o isoflurano e o sevoflurano (CANGIANI et al., 2006; ABED et al., 2014).

O sevoflurano é um potente broncodilatador, favorecendo uma diminuição significativa da resistência das vias aéreas após intubação traqueal (STOELTING, HILLIER,

2007; BRUNTON, LAZO, PARKER, 2006). Acredita-se que esse efeito ocorra, pelo menos em parte, pela diminuição da neurotransmissão colinérgica (GRIMM et al., 2015).

Alterações na imunidade também ocorrem. Um estudo que visava identificar a ação do sevoflurano na atividade quimiotática imunoinflamatória em células agredidas por lipopolisacarídeos (endotoxina) resultou em uma menor expressão de agentes imunológicos e consequente imunomodulação negativa (SUTER et al., 2007).

Lee et al., (2004) demonstraram em ratos que os anestésicos halogenados halotano, sevoflurano, isoflurano e desflurano, em situações de isquemia-reperfusão renal, reduzem a necrose e inflamação e diminuem os níveis plasmáticos de creatinina. Em cães com choque hemorrágico, Silva et al., (2009) não encontraram diferenças na função renal quando compararam o isoflurano com o sevoflurano.

Moriaski et al., (1998), observaram mudanças no leucograma durante anestesia em humanos com o uso de sevoflurano. Em seu estudo, as contagens de bastonete, eosinófilo e monócitos não apresentaram alterações, entretanto, ocorreram neutrofilia e linfopenia.

Apaydın, Koc (2005) reportaram que em cães anestesiados com isoflurano e sevoflurano não há diferença estatística nos parâmetros AST, CK, ureia, creatinina, Na⁺ e K⁺.

O estudo de Yuan et al., (2012) que investigou as alterações nas enzimas séricas consideradas como indicadores bioquímicos da função hepatobiliar em cães após anestesia com isoflurano e sevoflurano, mostrou que houve aumentos significativos 24 horas após a anestesia em alguns parâmetros, mas retornaram aos níveis normais ao longo do tempo.

Cães anestesiados com sevoflurano e com lidocaína e fentanil peridural mostraram diminuição significativa nos níveis de AST após 60 minutos. No entanto, essas alterações estavam dentro dos limites fisiológicos normais da espécie (SARITAS et al., 2014).

A anestesia com sevoflurano a 10% em emulsão lípidica em cães quando comparado com a volátil não demonstra alterações significativas nas concentrações plasmáticas de ALT, AST, GGT e ureia (QUEIROGA, 2010).

Ainda que haja estudos sobre o uso e os efeitos dos anestésicos inalatórios, na rotina clínico-cirúrgica é mais comumente utilizado o anestésico isoflurano para as intervenções em cães. Desta forma, a popularização de outros anestésicos, como por exemplo, o sevoflurano, pode viabilizar novas pesquisas.

2.6 ANESTESIA PERIDURAL

A intensidade da resposta neuroendócrina e metabólica tem correlação direta com a extensão e com o local da cirurgia. Em cirurgias infraumbilicais e de membros inferiores pode ser atenuada ou até mesmo bloqueada com técnicas anestésicas espinais. (STOCHE, GARCIA, KLAMT, 2001).

Nas cirurgias de grande porte e supraumbilicais a estratégia de atenuação da resposta neuroendócrina e metabólica deve ser multimodal, através da associação de bloqueios espinais com anestesia geral associada aos opióides. O uso de opióides lipossolúveis por via subaracnóidea é uma técnica promissora para cirurgias abdominais e torácicas, embora não seja largamente utilizada (DEROSI et al., 2011).

A escolha de técnica anestésica apropriada e que cause mínimos efeitos adversos é um tarefa muito importante. Apesar de ser uma técnica antiga, a anestesia peridural tem sido usada, frequentemente, pela possibilidade do emprego de doses de fármacos menores que as administradas por outras vias, com menores efeitos colaterais, além de promover analgesia intra e pós-operatória (MCMURPHY, 1993) e permitir a redução da resposta de estresse pós-cirúrgico (WEISSMAN, 1990).

A peridural também conhecida como epidural ou extra-dural, é um procedimento regional, segmentar e temporário, produzido por fármacos anestésicos em diferentes concentrações e doses, depositados ao redor da dura-máter (INTELIZANO et al., 2009; MASSONE, CORTOPASSI, 2009).

A anestesia peridural lombo-sacral destaca-se pela sua simplicidade, segurança cardiorrespiratória e eficácia (CASSU et al., 2008), sendo a técnica de anestesia regional mais utilizada e indicada para cirurgias de procedimentos retroumbilicais em cães (CAMPOY, PERALTA, 2015).

Ademais, como em outras técnicas regionais, este tipo de anestesia tem sido erroneamente considerado livre de efeitos deletérios e complicações, sendo, dessa forma, indicada para pacientes de alto risco. Contudo, seus efeitos cardiovasculares, facilmente compensados em pacientes hígidos, podem ser irreversíveis em pacientes debilitados, sendo necessária a avaliação cuidadosa do quadro clínico antes de se optar pela anestesia peridural (FANTONI, CORTOPASSI, 2010).

Efeitos adversos associados à anestesia peridural incluem hipoventilação secundária à paralisia dos músculos respiratórios atribuída à expansão do anestésico local para segmentos da medula espinal (CAMPOY, PERALTA, 2015). Segundo Conceição (2004) pode haver

bloqueio do nervo frênico. A hipotensão e síndrome de Horner também são dois efeitos adversos causados pelo bloqueio do sistema simpático (NISHIYAMA, TAMAI, HANAOKA, 2003; OTERO, 2005).

A hipotensão acontecerá pela perda do controle simpático e redução do retorno venoso ao coração. Quanto mais extenso o bloqueio, maior a intensidade da redução da pressão arterial (CONCEIÇÃO, 2004).

Normalmente, são utilizados anestésicos locais, como lidocaína, bupivacaína e ropivacaína, para a obtenção da anestesia peridural (PASCOE, 1992). Estudos recentes têm demonstrado a eficiência de outros fármacos, além dos anestésicos locais, para uso peridural, como opióides, cetamina e os agonistas alfa-2 adrenérgicos, com obtenção de resultados satisfatórios (TORSKE, DYSON, 2000; SARITAS et al., 2014; WENDT-HORNICKLE, SNYDER, 2016). Os opióides interagem com receptores específicos localizados, sobretudo, no sistema nervoso central. São descritos quatro tipos de receptores para opióides: o receptor mu (μ), responsável por euforia, sedação, analgesia, depressão respiratória e sinergismo; o receptor kappa (κ), responsável por analgesia espinhal e sedação; o receptor sigma (σ), responsável por excitação, ansiedade e efeitos alucinógenos; e o receptor delta (δ) (PATHAN, WILLIAMS, 2012).

Consegue-se a anestesia principalmente pela estimulação dos receptores μ e κ . Os fármacos agonistas destes receptores inibem a liberação de neurotransmissores nociceptivos, modulando assim a transmissão e a sensação dolorosa. A associação de opióides a anestésicos locais permite analgesia profunda e redução das doses dos fármacos utilizados. Somado a isso, os analgésicos opióides bem como os bloqueios anestésicos locais são fármacos ou métodos eficientes para reduzir a liberação hormonal em resposta ao estresse pós-operatório (DESBOUROUGH, 2000).

2.7 LIDOCAÍNA

A síntese da lidocaína em 1943 foi um marco no desenvolvimento dos anestésicos locais (GRIMM et al., 2015). A lidocaína é um anestésico que pode ser utilizado por via tópica, injetável (endovenosa e bloqueio local) e peridural. Quando utilizado topicamente proporciona dormência da área, principalmente nas mucosas. Nas aplicações endovenosas tem a função de controlar taquiarritmias uma vez que bloqueia os canais de sódio das fibras cardíacas, prolongando a diástole e reduzindo a frequência cardíaca (MILNE, DOXEY, 1985).

A lidocaína por via peridural proporciona analgesia dentro de uma média de dez minutos (JONES, 2001), porém seu efeito de até 60 minutos pode ser insuficiente como único fármaco para o bloqueio espinhal, portanto é geralmente associada a um fármaco opióide (DINIZ et al., 2013)

2.8 BUPIVACAÍNA

A bupivacaína é um anestésico local mais moderno e de ação mais longa que a lidocaína, com propriedades similares, porém sua potência anestésica é maior que a da lidocaína. (GRIMM et al., 2015). A toxicidade cardíaca e do sistema nervoso central também são maiores na bupivacaína quando comparada à lidocaína, embora em dosagens normais a segurança no uso seja semelhante entre os dois fármacos (GROBAN, 2000).

Há relatos de administração intraperitoneal de bupivacaína com efeito analgésico adequado (KALCHOFNER GUERRERO et al., 2016). Reinoso-Barbero (2006) ao estudarem os valores biespectrais da anestesia com sevoflurano comparada à associação da inalação e peridural descobriram uma redução da necessidade do sevoflurano em até 40% de pressão alveolar com a manutenção dos valores biespectrais em crianças.

Korkmaz, Saritas (2013) relataram que a administração peridural de bupivacaína e levobupivacaína em cães não causou nenhuma alteração significativa nos parâmetros bioquímicos do sangue.

2.9 FENTANIL

O citrato de fentanil é um opióide, derivado sintético da morfina, agonista de receptores opióides do tipo μ (BODNAR, KLEIN, 2004), com potência analgésica até 100 vezes maior que a da morfina, com período de latência e ação curta. Tem a capacidade de reduzir a dosagem de anestésico inalatório e se combinado com a morfina, permite analgesia prolongada (BRANSON, GROSS, 2001).

Saritas et al., (2014) durante uma comparação da hemodinâmica em animais com fentanil ou lidocaína via peridural, encontraram uma significativa queda de pressão arterial no grupo anestesiado com fentanil. Obteram analgesia por mais tempo por via peridural em

relação à endovenosa, e idealmente a associação com morfina ou outro opióide de maior duração faz o controle da dor no pós-cirúrgico.

2.10 MORFINA

Há muitos anos é conhecido o alívio à dor proporcionado pelo ópio. Preparações simplificadas de opium como o elixir paregórico foram usadas até os anos 2000 na Dinamarca. Nos século XIX, Serturmer isolou do ópio, a morfina (NORN, KRUSE, KRUSE, 2005).

A morfina pode ser usada isolada na peridural, sendo eficaz até para procedimentos ortopédicos de membros pélvicos. (MARUCIO et al., 2014). Ao comparar a eficácia da morfina por via peridural ao fentanil por via transdérmica (*patch* de longa ação) em animais submetidos a ovário-histerectomia, Pekcan, Koc (2010) concluíram que a analgesia proporcionada pela morfina era superior à do fentanil.

Em procedimentos menos invasivos, no entanto, a morfina se viu comparável ao tramadol. O uso da morfina por via peridural não causa tantos efeitos respiratórios quanto por via endovenosa (ABELSON et al., 2011). Embora exista a chance de choque anafilático com o uso da morfina (BALDO, FISHER, 1993), a chance é menor de ocorrer com seu uso na peridural (BOWDLE, 1998).

3 OBJETIVO

Avaliar os efeitos da anestesia com sevoflurano associado ou não à peridural sobre os parâmetros hematológicos, bioquímicos e paramétricos em cadelas submetidas a ovário-histerectomia.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Experimentação Animal (CEEA) da Universidade de Uberaba em concordância com os preceitos éticos estabelecidos pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), sob o protocolo CEEA N° 008/2013.

4.1 ANIMAIS

O estudo foi realizado nas dependências do bloco cirúrgico do Hospital Veterinário do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Uberaba. Foram utilizadas 20 cadelas sadias, adultas, com peso médio de $17,89 \pm 3,80$ quilos (kg), sem raça definida, pré-selecionadas para a realização da ovário-histerectomia eletiva.

Os animais foram selecionados junto à Sociedade Protetora de Animais de Uberaba mediante a campanha de castração.

Foram realizados anamnese, exame físico e laboratorial com o intuito de avaliar se os mesmos estavam em concordância com os critérios de inclusão para o presente estudo, os quais estão descritos a seguir:

1. peso mínimo de 10 kg (devido à coleta de sangue para exames laboratoriais);
2. pressão arterial sistólica acima de 120 mmHg;
3. ausência de indícios de doença sistêmica;
4. ausência de afecção de coluna, abscesso, hematoma no local da injeção peridural;

Todas as cadelas pré-selecionadas foram trazidas 24 horas antes do procedimento cirúrgico e a tricotomia foi realizada na presença do proprietário para a minimização do estresse. Na sequência, foram alojadas em gaiolas individuais no Canil do Hospital Veterinário da Universidade de Uberaba durante todo o período do experimento de modo que o jejum hídrico (4 horas) e sólido (12 horas) fosse realizado.

A alimentação oferecida foi ração comercial, fornecida duas vezes ao dia, e água *ad libidum*.

4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

4.2.1 Grupos Experimentais

Foram utilizadas 20 cadelas alocadas aleatoriamente em dois grupos experimentais:

- Grupo I (SEVOFLURANO): foi administrada solução salina (0,9%) em volume equivalente a 0,26 (mililitro por quilo) mL.kg^{-1} , por via peridural.
- Grupo II (PERIDURAL): foram administrados na mesma seringa 2 microgramas por quilo ($\mu\text{g.kg}^{-1}$) de fentanil¹, 0,1 mg.kg^{-1} de morfina, 2,8 mg.kg^{-1} de lidocaína e 0,625 mg.kg^{-1} de bupivacaína 0,5% (equivalente a 1,04 mL.kg^{-1}) todos diluídos em solução salina (0,9%) e em volume equivalente a 0,26 mL.kg^{-1} , por via peridural.

4.2.2 Protocolo Anestésico

Os parâmetros fisiológicos correspondentes ao momento M0 (24 horas antes do procedimento cirúrgico) foram aferidos com cuidado para não haver manipulações excessivas de modo evitar alterações significativas que pudessem prejudicar as avaliações paramétricas e não paramétricas no trans e pós-operatório.

Após este período, os animais receberam como medicação pré-anestésica (MPA) maleato de acepromazina² 0,2% na dose de 0,05 mg.kg^{-1} , pela via intramuscular, não ultrapassando o volume de 1,5ml (3mg) por animal. Decorridos 15 minutos da MPA, o acesso venoso periférico foi posicionado na veia cefálica através de cateter intravenoso de diâmetro adequado para o tamanho do animal. Iniciou-se em seguida a infusão de Ringer com Lactato³, na taxa de 10 $\text{mL.kg}^{-1}.\text{hora}^{-1}$ até o término do procedimento (M2). Utilizou-se na indução anestésica propofol⁴ na dosagem de 5 mg.kg^{-1} por via intravenosa, para a perda do reflexo laringotraqueal. Os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre colchão térmico ativo⁵ para minimizar a perda da temperatura corpórea, no qual permaneceram por todo o

¹ Fentanest - Cristália

² Acepran 0,2% - Vetnil, São Paulo.

³ Ringer com Lactato - EquiPLEX

⁴ Diprivan- AstraZenica

⁵ Ciruvet, Indústria e Comércio Ltda, São Paulo, Brasil.

período experimental. As cadelas foram intubadas com sonda de Magill de diâmetro adequado ao porte do animal. Foram submetidas à anestesia inalatória pelo sevoflurano, diluído em oxigênio ($30\text{mL.kg}^{-1}.\text{minuto}^{-1}$) e administrado utilizando-se circuito anestésico com reinalação parcial de gases, dotado de vaporizador universal em plano anestésico adequado (segundo plano do terceiro estágio anestésico).

4.2.3 Anestesia Peridural

A técnica peridural do estudo experimental foi realizada em duplo-cego e, portanto, todos os animais receberam injeção peridural com volumes iguais, preparadas por colaboradores, de modo que nem o anestesista e cirurgião sabiam a que grupo os animais pertenciam.

Após início da anestesia inalatória, os animais foram colocados na posição de esfinge (decúbito esternal, com os membros pélvicos flexionados cranialmente). Ato contínuo realizou-se a anestesia peridural posicionando a agulha no espaço lombo-sacro (L7-S1). Certificou-se estar neste local por meio de três sinais: a aspiração de uma gota de solução de cloreto de sódio a 0,9% colocada previamente no canhão da agulha, aspiração de ar com uma seringa e administração da anestesia sem resistência no êmbolo da seringa. Todas as anestésias peridurais foram administradas ao longo de um minuto (padronizado).

Após cinco minutos na posição de esfinge, os animais foram posicionados em decúbito dorsal para dar início ao procedimento cirúrgico. A concentração de sevoflurano variou de acordo com a necessidade anestésica no transoperatório.

4.2.4 Procedimento Cirúrgico

Após a anestesia geral e peridural o animal foi posicionado, feita a antissepsia com éter⁶ e polivinilpirrolidona-iodo⁷ iodo em solução alcoólica e iniciou-se o procedimento cirúrgico, ou seja, ovário-histerectomia através da celiotomia mediana retroumbilical e utilização da técnica clássica das três pinças (SLATTER, 2007). Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião com o tempo máximo cirúrgico de 60 minutos.

⁶ Removex – Bioquímica Indústria Farmacêutica

⁷ Riodeine Tintura – Rioquímica Indústria Farmacêutica

4.2.5 Momentos de avaliação

Os momentos em que foi colhido o sangue para posterior avaliação foram:

- M0: 24 horas antes do procedimento cirúrgico;
- M1: imediatamente antes do procedimento cirúrgico;
- M2: 60 minutos após o início do procedimento cirúrgico;
- M3: 24 horas após o término do procedimento cirúrgico.

O esquema gráfico dos parâmetros e momentos de avaliação está representado na Figura

1.

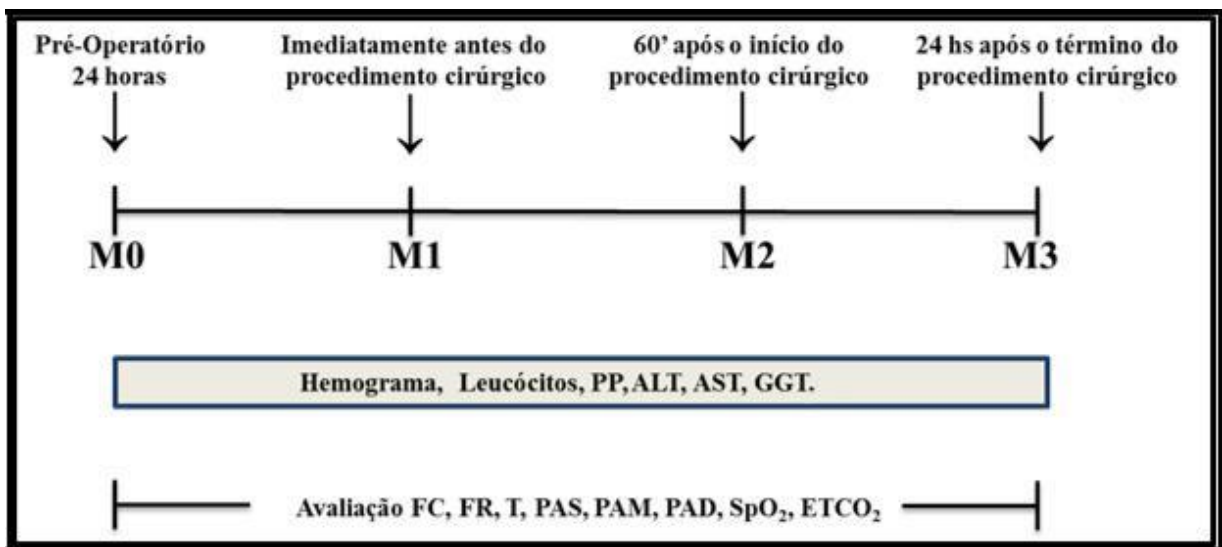


Figura 1 – Distribuição esquemática dos parâmetros e momentos próprios às colheitas das variáveis de interesse, ao longo do tempo. PP (Proteína plasmática total), ALT(Alanina Aminotransferase), AST (Aspartato Aminotransferase), GGT (Gama Glutamil Transferase), FC (Frequência Cardíaca), FR (Frequência Respiratória), T (Temperatura), PAS (Pressão arterial Sistólica), PAM (Pressão arterial média), PAD (Pressão arterial Diastólica), SpO₂ (Saturação periférica capilar de Oxigênio) e ETCO₂(Pressão de Dióxido de carbono ao final de expiração).

4.2.6 Parâmetros Analisados

4.2.6.1 Hemograma e Bioquímica Sanguínea

As amostras sanguíneas foram colhidas da veia cefálica e acondicionadas em frascos com solução anticoagulante de ácido etileno diamina tetra acético (EDTA) a $1,8\text{mg.mL}^{-1}$ (miligramas por mililitro de sangue), em solução a 10%. Os valores hematológicos contagem de hemácias (He), hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), plaquetas e leucócitos totais (Le) foram analisados em contador hematológico veterinário automatizado⁸ previamente calibrado, conforme recomendação do fabricante.

O valor da concentração total das proteínas plasmáticas (PP) foi determinado por refratometria⁹.

A análise bioquímica de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama-glutamil transferase (GGT) foram realizadas por analisador eletrônico bioquímico¹⁰.

4.2.6.2 Monitoração transanestésica

Foram avaliados durante todo o procedimento anestésico: a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) através de monitor de pressão arterial não invasiva¹¹, utilizando-se manguito conectado acima da articulação úmero-rádio-ulnar cuja largura equivalente a 40% da circunferência do membro onde o mesmo foi colocado, além da frequência cardíaca (FC) com a auscultação com estetoscópio clínico¹² nos períodos pré e pós-operatório e durante todo o procedimento cirúrgico através de monitor cardíaco¹³, o qual também permitiu a avaliação do ritmo cardíaco na derivação DII e a respiratória (FR) pela movimentação do abdome. A temperatura corpórea (T) foi registrada em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$), por meio de termômetro digital¹⁴ inserido no reto do animal.

⁸ ABC Vet Horiba, ABX Diagnostics

⁹ Biobrix[®] 301, Brasil

¹⁰ Refroton PLUS – Roche

¹¹ Monitor Omnimed 200

¹² Estetoscópio BD

¹³ Monitor Emai

¹⁴ Termômetro Digital BD

A concentração expirada de dióxido de carbono no final da expiração (EtCO₂) foi mensurada utilizando um capnógrafo¹⁵ de aspiração, cujo sensor foi acoplado nas narinas do animal, os valores de saturação periférica de hemoglobina (SpO₂) com oxímetro de pulso¹⁶, cujo transdutor permaneceu acoplado à língua do animal. SpO₂ e o EtCO₂ não foram avaliados nos momentos M0 e M4.

Estes dados foram avaliados no período transoperatório de forma contínua.

4.2.7 Análise Estatística

Os dados foram tabulados e avaliados, inicialmente, quanto à sua distribuição normal, utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk. Por conseguinte, os dados normais foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguido do teste t de Student para comparação dos dados entre os dois grupos. Todos os testes foram realizados em nível de significância de 5% ($P < 0,05$).

¹⁵ Monitor Multiparamétrico Omnimed

¹⁶ Oxímetro Palco

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A espécie canina foi escolhida para a realização deste experimento por ser o animal de companhia mais popular no Brasil (DIAS et al., 2004) e a ovário-histerectomia por ser um procedimento invasivo ao quais as cadelas podem ser submetidas de forma eletiva e uma vez que os dados obtidos podem fornecer conhecimentos complementares para os profissionais da área de anestesiologia veterinária.

Com relação à metodologia empregada, como o objetivo do trabalho foi avaliar o perfil hematológico e bioquímico em cadelas submetidas a ovário-histerectomia durante anestesia com o sevoflurano associado ou não à peridural, optou-se pela mensuração dos parâmetros clínicos e laboratoriais mais comumente empregados na prática clínica.

O jejum pré-cirúrgico, tanto alimentar quanto hídrico, não resultou em alterações hematológicas ou bioquímicas que pudessem por em risco os pacientes, como demonstrado no M1 dos vários ensaios feitos. Todos os animais permaneceram dentro da classificação de risco em ASA 1.

Em se tratando dos momentos estabelecidos para a colheita dos dados, optou-se por iniciar 24 horas antes da indução anestésica para estabelecer valores basais (M0), com a coleta seguinte (M1) sendo efetivada imediatamente antes do procedimento cirúrgico. O momento em que se esperava a maior diferença dos resultados é o M2 que se deu uma hora após o início da cirurgia, a qual já havia sido concluída em todos os casos. A quarta e última coleta ocorreu 24 horas após o término do procedimento cirúrgico com expectativa de resultados normais, ou próximos da normalidade como encontrado nos trabalhos de Lacerda, Sampaio, Nunes, (2010); Junior et al., (2013).

Para melhor visualização dos dados, os gráficos referentes aos resultados foram traçados com base no cálculo da média aritmética das variáveis numéricas colhidas. Os valores médios (\bar{x}), desvios padrão (s) estão representados nas tabelas. As médias foram arredondadas segundo regra matemática vigente.

Os dados paramétricos mostram diferença estaticamente significativa para os parâmetros frequência cardíaca (M0 para M1, M2 e M3) no GI, frequência respiratória (M0 para M1, M2 e M3) em ambos os grupos, temperatura corporal no GI (M0 para M1 e M1 para M2 e M3), pressão arterial sistólica, diastólica e média com ênfase na pressão média que teve diferença de M0 para os demais tempos em ambos os grupos e todos os tempos entre os grupos estudados.

Tabela 1 - Valores médios e desvios padrão ($x \pm s$) da frequência cardíaca (FC) (batimentos/minuto), frequência respiratória (FR) (movimentos/minuto), temperatura corporal (T) ($^{\circ}\text{C}$), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) (mmHg), saturação de oxigênio (SpO_2) (%) e concentração expirada de dióxido de carbono no final da expiração (EtCO_2) (mmHg) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG

VariáveisGrupo		M0	M1	M2	M3
FC	G1	131,0 \pm 26,7 ^a	82,8 \pm 14,4 ^b	93,3 \pm 16,0 ^{abc}	90,5 \pm 16,9 ^{abcd}
	G2	99,50 \pm 15,3	95,0 \pm 15,4	92,0 \pm 14,0	97,0 \pm 17,5
FR	G1	33,8 \pm 8,7 ^a	19,00 \pm 7,7 ^b	17,40 \pm 6,0 ^{abc}	21,90 \pm 8,3 ^{abcd}
	G2	27,30 \pm 9,9 ^a	15,00 \pm 3,4 ^b	12,40 \pm 3,3 ^{abc}	21,00 \pm 4,7 ^{abcd}
T	G1	38,6 \pm 0,3	38,0 \pm 0,6	37,4 \pm 0,71	36,7 \pm 0,6
	G2	38,4 \pm 0,7	37,5 \pm 0,	36,5 \pm 1,1	38,4 \pm 0,3
PAS	G1	132,0 \pm 28,62 ^a	107,5 \pm 18,9 ^{bA}	115,3 \pm 26,7 ^A	109,2 \pm 18,3 ^{bcA}
	G2	105,0 \pm 22,6 ^a	65,9 \pm 14,9 ^{bB}	76,5 \pm 12,7 ^{bcB}	72,4 \pm 19,4 ^{bcdB}
PAD	G1	95,1 \pm 14,8 ^a	59,2 \pm 17,6 ^b	72,0 \pm 24,4 ^b	69,2 \pm 27,9 ^{bc}
	G2	53,1 \pm 2,7 ^a	34,5 \pm 11,2 ^b	42,5 \pm 23,6 ^b	46,5 \pm 19,5 ^{bc}
PAM	G1	106,3 \pm 19,5 ^{aA}	77,9 \pm 18,7 ^{aA}	88,1 \pm 24,7 ^{bcA}	82,8 \pm 25,5 ^{bcdA}
	G2	69,1 \pm 15,7 ^{aB}	42,3 \pm 6,1 ^{bB}	51,6 \pm 12,2 ^{bcB}	52,7 \pm 9,9 ^{bcdB}
SpO_2	G1	-	93,6 \pm 1,8	93,2 \pm 1,4	94,10 \pm 1,8
	G2	-	96,7 \pm 1,6	97,1 \pm 1,5	97,00 \pm 1,1
EtCO_2	G1	-	28,9 \pm 4,7	30,4 \pm 3,6	32,1 \pm 3,8
	G2	-	28,5 \pm 4,6	31,2 \pm 3,5	32,9 \pm 3,5

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

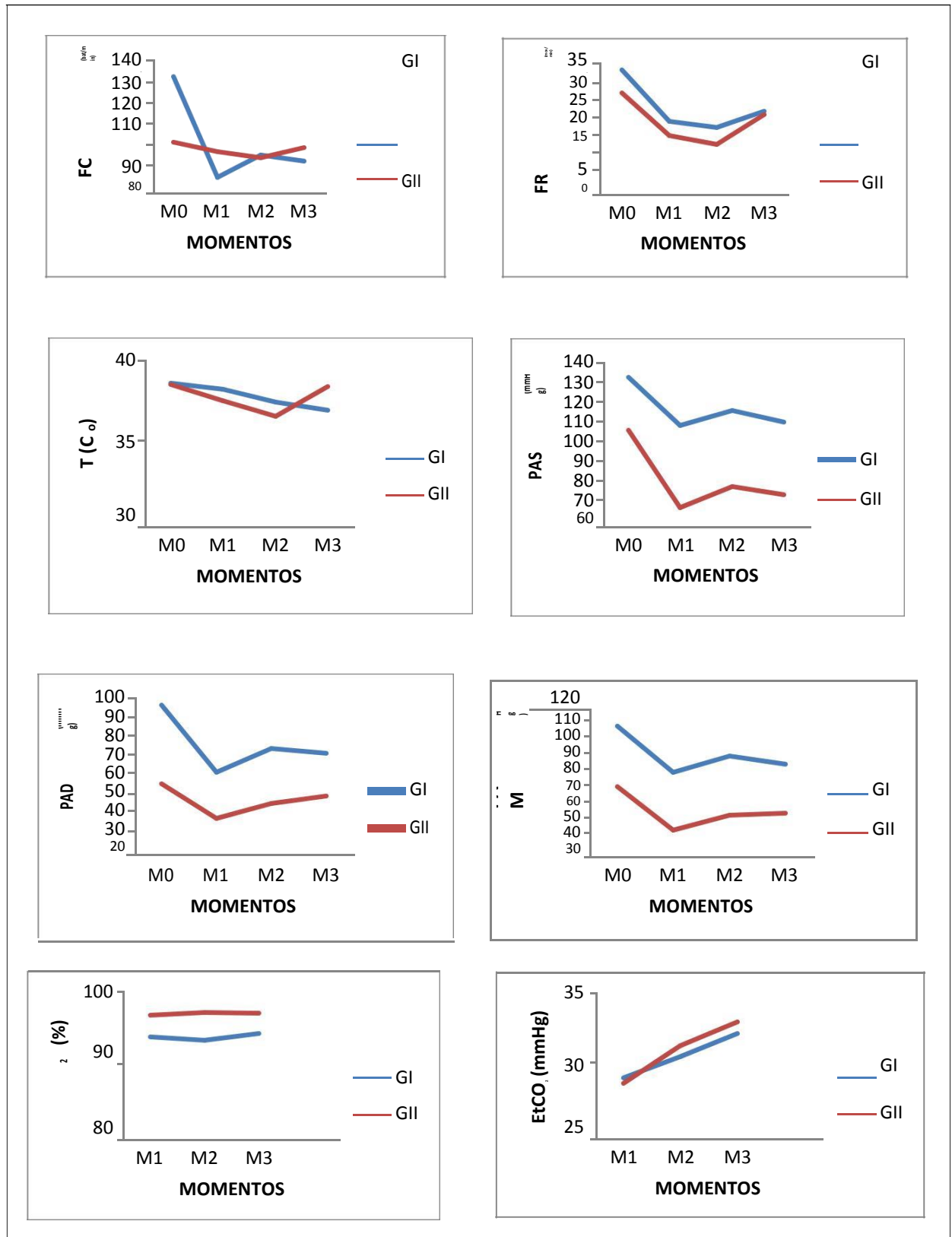


Gráfico 1 - Valores médios e desvios padrão ($\bar{x} \pm s$) da frequência cardíaca (FC) (batimentos/minuto), frequência respiratória (FR) (movimentos/minuto), temperatura corporal (T) (C°), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) (mmHg), saturação de oxigênio (SpO₂) (%) e concentração expirada de dióxido de carbono no final da expiração (EtCO₂) (mmHg) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG (EtCO₂) (mmHg) em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Uberaba, MG.

As alterações cardiorespiratórias, que ocorreram durante a anestesia, foram apresentadas em conjunto (Tab. 1 e Gráf. 2). A resposta cardiorespiratória durante a anestesia nesse estudo foi semelhante aos efeitos moderados relatado por Teixeira et al. (2007), e por isso é improvável que as alterações hematológicas e nos valores das enzimas hepáticas tenham ocorrido como consequência de depressão cardiorrespiratória ou hipotermia.

A acepromazina, o fármaco utilizado para medicação pré-anestésica, é um tranquilizante comumente usado em cães, sendo a dose utilizada dentro do valor recomendado, que varia de 0,01 a 0,1mg.kg⁻¹ (O'BRIEN, WALLER, OSGOOD, 2004; GRIMM et al., 2015). Optou-se pela indução realizada com propofol, pela via intravenosa, por fornecer perda da consciência rápida, em média de 30 segundos, após a administração intravenosa, além do que, o propofol é um fármaco sem efeito cumulativo e residual, quando utilizado como agente de indução (MASSONE, 2008b). A dose utilizada de propofol foi de 3,5±1,5 mg.kg⁻¹ para indução que permitiu indução adequada, sem excitação e favoreceu a intubação orotraqueal dos animais. Essa dose foi relatada por Sano et al., (2003); Grimm et al., (2015) que mencionam doses de 2 a 8 mg.kg⁻¹.

As alterações mais importantes registradas em ambos os grupos deram-se devido ao uso da acepromazina e do propofol, por promoverem efeitos hipotensores. No GI, as pressões arteriais ficaram abaixo da média normal, porém acima do limite de 60 mmHg, o que denota perfusão adequada (HASKINS, 2001; MASSONE, 2011). Em contrapartida, a pressão média ficou abaixo dos 60 mmHg, no GII durante todo o procedimento cirúrgico, prejudicando a perfusão em parte dos leitos capilares, e dificultando o retorno venoso (FREITAS et al., 2009).

A análise estatística da contagem de hemácias, evidenciou no GI redução nos valores médios do número de hemácias no M1 quando comparado com M0 e de M1 para M2. No GII ocorreu redução no M1 quando comparado com M0 e de M1 para M2. Os valores da hemácia voltaram a aumentar em M3. Houve diferença nos valores médios de hemácia entre os grupos no momento M1 (Tab. 2 e Gráf. 2).

Tabela 2 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) na contagem de hemácias (milhões/ μL), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência – 5,5 a 7 milhões/ mm^3 . Uberaba, MG – 2017.

		M0	M1	M2	M3
GI	x	6,52 _a	6,26 _{aA}	4,68 _b	5,87
	s	0,81	1,29	0,72	0,87
GII	x	6,16 _a	4,42 _{bB}	3,87 _b	5,60 _{cba}
	s	0,74	0,77	0,77	1,35

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

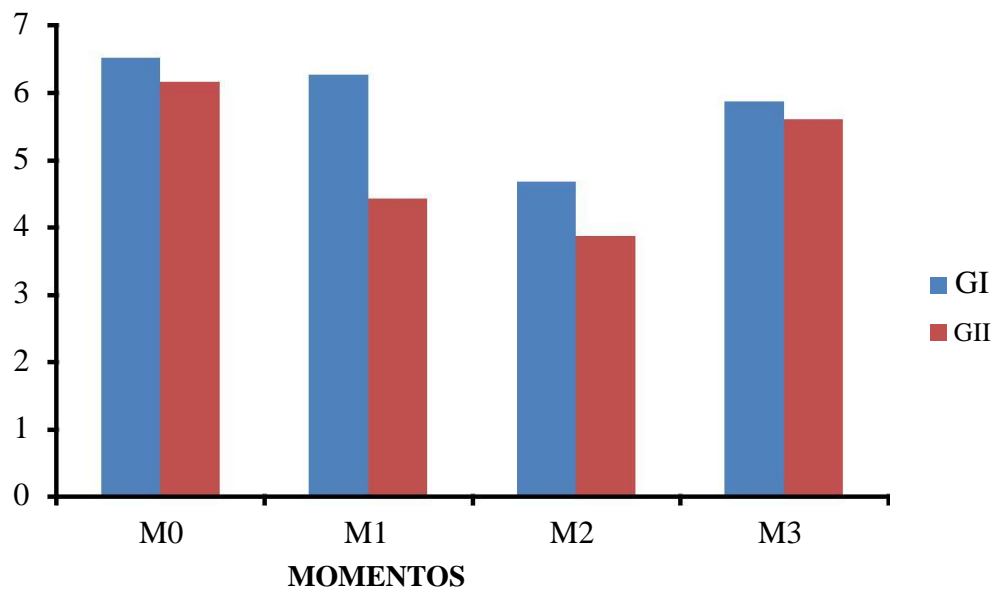


Gráfico 2 – Variação média na contagem de hemácias, em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência – 5,5 a 7 milhões/ mm^3 . Uberaba, MG - 2017.

Na avaliação da contagem de hemácias, o GI apresentou redução no transoperatório (M1) e pós-operatório imediato (M2), restabelecendo-se 24 horas após o procedimento (M3) o valor de referência para a espécie (JAIN, 1993). A menor quantidade de hemácias registrada deu-se aos 60 minutos (M2), logo após o final do procedimento.

O GII apresentou o mesmo declínio de hemácias, porém no M1 a redução foi estatisticamente significativa com relação ao M1 do GI. A perda relativa de hemácias foi mais acentuada no GII quando comparado ao GI. O GII teve registrada uma queda de pressão sanguínea sistólica, diastólica e média (Tab. 1 e Gráf. 1).

Wilson et al., (2004) observaram que uma dose de $0,044 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina em cães acarretava em sequestro de hemácias pelo baço e outros órgãos, o que justifica uma redução do número de hemácias em ambos grupos. O'Brien, Waller, Osgood (2004) também afirmam a queda de hemácias pelo aumento do baço com o uso de $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}$ de acepromazina.

A diminuição significativa no GII pode ser explicada pelo fato da peridural causar vasodilatação que, por sua vez, leva à hipotensão (GRIMM et al., 2015). Estes dados estão de acordo com o trabalhos de Kullmann et al., (2011), no qual afirmam que a hipotensão pode proporcionar uma redução da contagem de hemácias e do hematócrito devido à dificuldade do retorno venoso.

Houve diminuição da concentração de hemoglobina gramas por decilitro (g.dL^{-1}) em GI durante o período transoperatório (M2) e a recuperação dos valores um dia após a cirurgia (M3). No GII a concentração de hemoglobina manteve a mesma tendência do GI, diminuindo em M2 e recuperando-se em M3.

No GI os resultados demonstraram diferenças significativas na concentração de hemoglobina entre M0 e M2, e no GII foram evidenciadas diferenças entre M0, M1 e M2, sendo que no M3 o valor voltou a ser equiparável ao valor obtido em M0. Não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados (Tab. 3 e Gráf. 3).

Tabela 3 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) na concentração de hemoglobina (g.dL^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência – 12 a 18 g%. Uberaba, MG – 2017.

		M0	M1	M2	M3
GI	x	14,15 ^a	13,64	10,19 ⁰	12,91
	s	1,44	2,51	1,51	1,93
GII	x	15,52 ^a	11,23 ⁰	9,86 ⁰	14,16 ^{cb}
	s	2,67	2,36	2,18	2,74

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

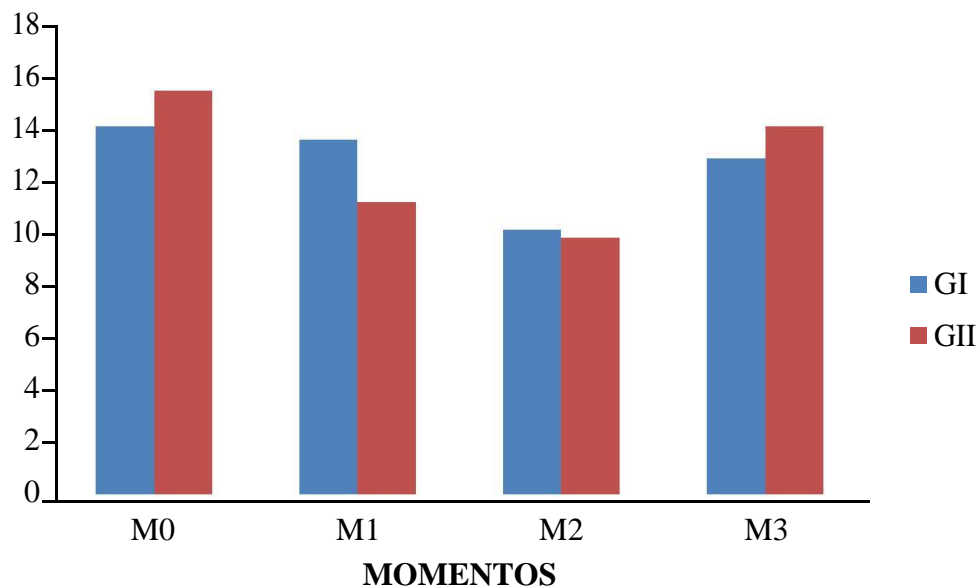


Gráfico 3 – Variação média na concentração de hemoglobina (g.dL^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência – 12 a 18 g%. Uberaba, MG – 2017.

A hemoglobina (Tab. 3 e Gráf. 3) acompanhou a curva de hemácias, porém o resultado não foi completamente análogo, provavelmente por haver uma porcentagem de hemoglobinas não conjugadas às hemácias. Essas moléculas de hemoglobina livres no plasma contribuíram para os valores relativamente mais altos quando comparadas ao número de eritrócitos (PAN et al., 2016).

O hematócrito, assim como o número de hemácias e a concentração de hemoglobina, comportou-se com um declínio seguido por recuperação, nos dois grupos.

No GI, entre M0 e M1, não houve uma redução significativa, porém em M2 (60 minutos após a indução) houve uma queda estatisticamente significativa. No GII no momento da indução a média do hematócrito já estava compatível com anemia, apresentando diferença estatisticamente significativa entre M0 e M1.

Entre os grupos houve diferença significativa no M1 (Tab. 4 e Gráf. 4).

Tabela 4 - Valores médios (x) e desvios padrão (s) do hematócrito (%), em cadelas submetidas a ovariectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência – 37 a 55 %. Uberaba, MG – 2017.

		M0	M1	M2	M3
GI	x	42,75 ^a	41,16 ^{AA}	30,66 ^b	37,88
	s	4,23	7,94	4,40	5,35
GII	x	41,51 ^a	27,83 ^{DB}	24,24 ^D	38,13 ^C
	s	8,49	6,12	5,84	9,83

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

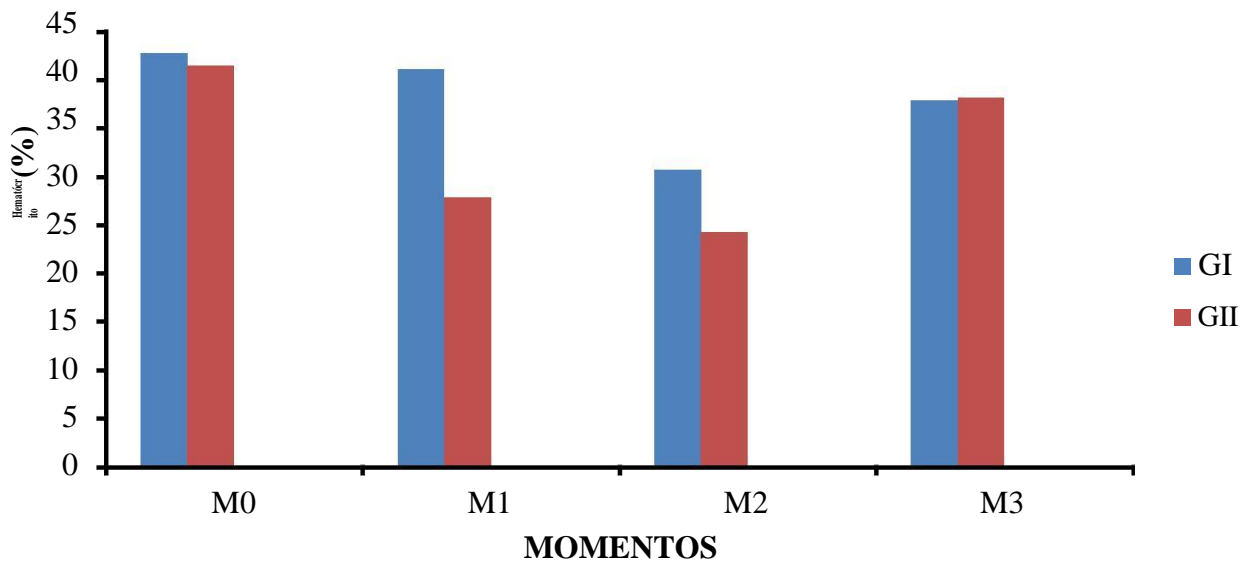


Gráfico 4 – Variação média do hematócrito (%), em cadelas submetidas a ovariectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência – 37 a 55 %. Uberaba, MG – 2017.

Os fenotiazínicos podem reduzir o hematócrito em média em 20% após 60 minutos de sua administração (JUNIOR et al., 2013), sugerindo que a acepromazina tenha colaborado em grande parte para a diminuição na contagem de hemácias em GI e GII. Além disso, a variação do número de hemácias foi influenciada pela resposta fisiológica desencadeada pelo stress anestésico. Essa resposta é caracterizada por liberação de catecolaminas e deslocamento sanguíneo para áreas mais centrais devido à vasoconstrição periférica (FANTONI, CORTOPASSI, 2002; SCHALM, 1984).

Ademais, a perda sanguínea não foi absoluta como indicam os valores referentes ao hematócrito no M3, de ambos os grupos, com os pacientes tendo retornado ao número de eritrócitos normais 24 horas após o procedimento cirúrgico (JAIN, 1993).

Os valores diminuídos de hemácias, hemoglobina e hematócrito podem ter, além da contribuição da acepromazina, a influência da indução com o propofol. Este resultado corrobora os dados encontrados por Costa et al., (2013) que encontraram a diminuição, mas dentro dos valores fisiológicos em cães. A diminuição desses valores ocorre devido ao sequestro de células sanguíneas em locais não esplênicos (COSTA et al., 2013). Cães anestesiados com propofol não causa aumento do baço de forma significativa e não há correlação entre hematócrito e tamanho do baço após protocolos anestésicos com propofol, sugerindo sequestro de glóbulos vermelhos em locais não esplênicos (O'BREIN et al., 2004; WILSON et al., 2004).

Os dados desse estudo corroboram os resultados de Zlateva, Marinov (2015) em gatas anestesiadas com o mesmo protocolo, no qual houve uma redução da ordem de 40% do hematócrito aos 60 minutos da administração da acepromazina.

Os animais hígdos e jovens não sofrem demasiado risco diante de uma queda da ordem de 40% do hematócrito, porém, aqueles que já apresentem alguma morbidade, principalmente com déficit de oxigenação, podem correr maior risco de deterioração do quadro se submetidos ao protocolo do GII.

Na ovário-histerectomia aberta, as hemorragias no intraoperatório são provenientes de possíveis complicações na ligadura e secção dos pedículos ovarianos, na liberação do mesométrio e na excessiva tração do útero que pode ocasionar lesão das artérias uterinas. Essas ocorrências são mais frequentemente observadas em cadelas de grande porte e obesas, que têm excessiva deposição de tecido adiposo no trato reprodutivo, tornando-o mais frágil à manipulação e com pior visualização da vascularização (MALM, et al., 2004). As cadelas dos grupos experimentais não apresentaram hemorragias acentuadas proveniente das situações citadas.

Com relação às contagens de plaquetas, não houve diferença estatística significativa entre os grupos ou entre os momentos ($P>0,05$). Observou-se um declínio do número de plaquetas no transoperatório com posterior normalização em ambos os grupos (Tab. 5 e Gráf. 5).

Tabela 5 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) na contagem de plaquetas ($/\text{mm}^3$), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência – 200 mil a 500 mil/ mm^3 . Uberaba, MG – 2017.

		M0	M1	M2	M3
GI	x	369900	282444	291494	338600
	s	194990	147827	183671	170886
GII	x	437759	244016	300488	357989
	s	237837	145674	179273	149845

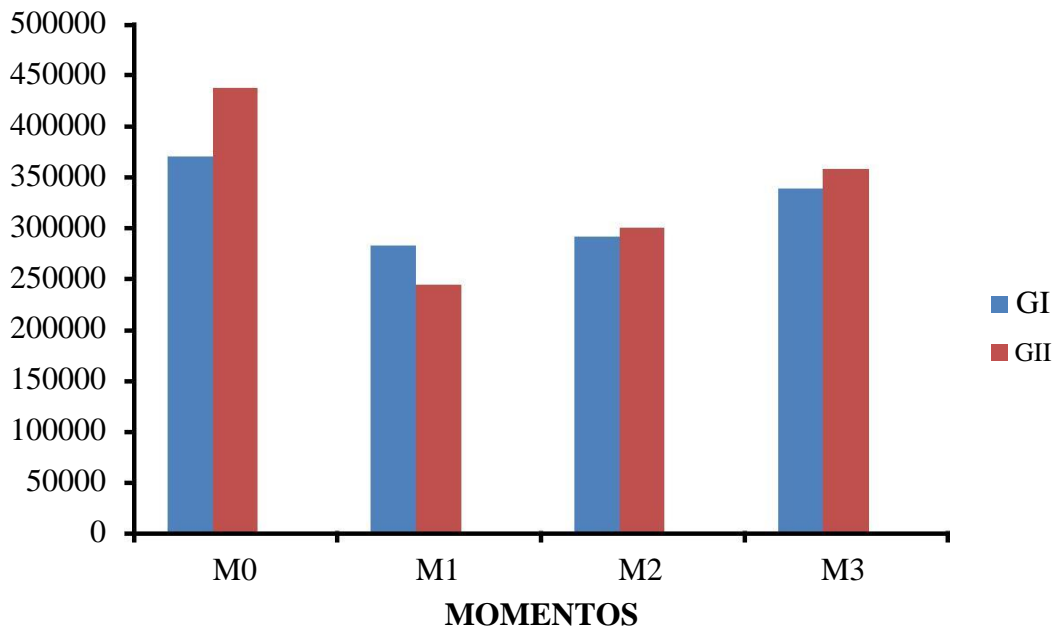


Gráfico 5 – Variação média na contagem de plaquetas ($/\text{mm}^3$), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência – 200 mil a 500 mil/ mm^3 . Uberaba, MG – 2017.

O número de plaquetas variou sem apresentar significância. No transoperatório em ambos os grupos, houve uma diminuição mais acentuada no M2 comparado com M0, isto é, 60 minutos após o início do procedimento cirúrgico. Estes dados estão de acordo com Aleixo et al., (2009) que encontram redução após 30 minutos de anestesia em cadelas submetidas à ovário-histerectomia. Os valores aumentaram no M3 de ambos os grupos. Este fato pode ser explicado pela biotransformação dos fármacos utilizados e a resposta fisiológica dos animais ao trauma cirúrgico.

A contagem de leucócitos totais aumentou 24 horas após o procedimento cirúrgico (M3). Houve uma queda mais severa no número de leucócitos no GII logo antes do início do procedimento cirúrgico (M1). Os valores de M1 não diferiram significativamente dos valores de M2. Não houve diferença significativa entre os grupos (Tab. 6 e Gráf. 6).

Tabela 6 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) na contagem de leucócitos totais ($\times 10^3 \mu\text{L}$), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 6 a 17 mil/ mm^3 . Uberaba, MG – 2017.

		M0	M1	M2	M3
GI	x	9170 ^a	8980 ^a	5280 ^a	16000 ^b
	s	3408,82	3652,63	1556,92	5236,83
GII	x	13330	9390 ^a	9560 ^a	16495 ^b
	s	4856,85	2227,82	3806,77	5028,60

Médias seguidas por letras minúsculas diferentes nas linhas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

Médias seguidas por letras maiúsculas diferentes nas colunas diferem entre si (Teste Student, $p < 0,05$).

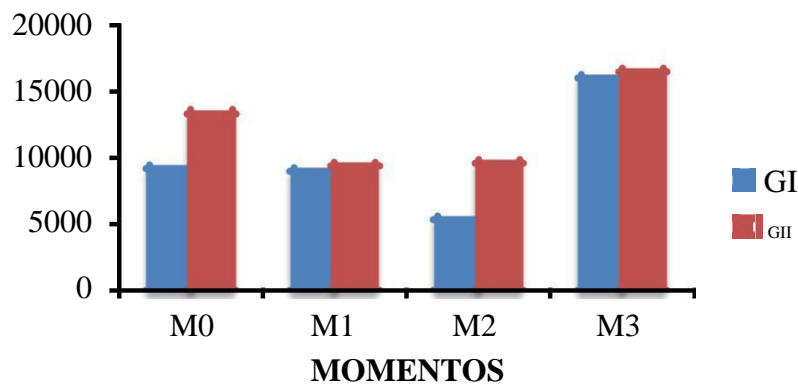


Gráfico 6 – Variação média na contagem de leucócitos totais ($\times 10^3 \mu\text{L}$), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 6 a 17 mil/ mm^3 . Uberaba, MG-2017.

Os leucócitos pertencem à série branca e são regidos por mecanismos semelhantes às células sanguíneas vermelhas, no que diz respeito ao fluxo passivo vascular. Porém, os leucócitos são influenciados por fatores quimiotáticos liberados por plaquetas e outras células que os fazem ter um comportamento ativo. São capazes de se deslocar para dentro e para fora dos vasos sanguíneos e tem a capacidade de se aderir ao endotélio dos vasos dependendo dos estímulos quimiotáticos (SNYDERMAN, GOETZL, 1981; DOWNEY, 1994).

Por esses motivos, os valores registrados não foram análogos àqueles da série vermelha. O número de leucócitos reduziu menos significativamente em GII, em seguida vindo a superar o valor basal (M0) em M3, uma vez que processos de sinalização química estimularam a disponibilidade de leucócitos, principalmente neutrófilos e macrófagos, para agir nos tecidos lesionados. Ambos os grupos tiveram essa resposta leucocitária no M3. No GI registrou-se no M2 uma leucopenia relativa transitória com valores médios quase 50% abaixo do GII no mesmo momento.

Um estudo sobre o efeito imunomodulatório do sevoflurano em células epiteliais alveolares agredidas *in vitro* resultou em cerca de 50% menos atividade quimiotática, com diminuída expressão de mediadores inflamatórios (SUTER et al., 2007). Isso pode explicar efeito imunossupressor associado ao sevoflurano. Uma vez que animais anestesiados apenas com inalatória precisam receber uma maior quantidade de sevoflurano do que os que tem associado algum método analgésico adicional, (REINOSO-BARBERO et al., 2006) sugere-se que a diminuição dos leucócitos no M2 do GI tenha sido influenciada pelo sevoflurano em maior concentração alveolar. Além do mais, o GII não apresentou a mesma queda nos leucócitos em M2, o que pode ser explicado pelo fato da morfina não causar efeitos imunomodulatórios em cães saudáveis quando comparada à outras espécies (MONIBI et al., 2015).

Em gatas anestesiadas com o mesmo protocolo a contagem de leucócitos diminuiu com valores menores após 60 minutos de anestesia. Os dados desse estudo corroboram os resultados de Zlateva, Marinov (2015) em gatas anestesiadas com o mesmo protocolo que após 24 horas do final do estudo, os leucócitos totais retornaram a valores semelhantes aos basais, indicando a recuperação de animais.

Cabe ressaltar que a primeira colheita de amostra (M0) e procedimento de tricotomia ocorreram 24 horas antes do experimento com cuidado para não haver manipulações excessivas, o que poderia causar níveis altos de estresse, levando ao desconforto e alterando os dados desse experimento.

Não houve alterações significativas na concentração de proteína plasmática, apenas um leve declínio com recuperação após 24 horas do término do procedimento cirúrgico (Tab. 7 e Gráf. 7):

Tabela 7 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da concentração de proteína plasmática total (g.dL^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 5 a 8 g%. Uberaba, MG – 2017.

		M0	M1	M2	M3
GI	x	7,18	6,74	6,02	7,07
	s	1,04	0,85	0,43	0,55
GII	x	7,04	6,96	6,54	7,22
	s	0,80	1,00	0,83	0,83

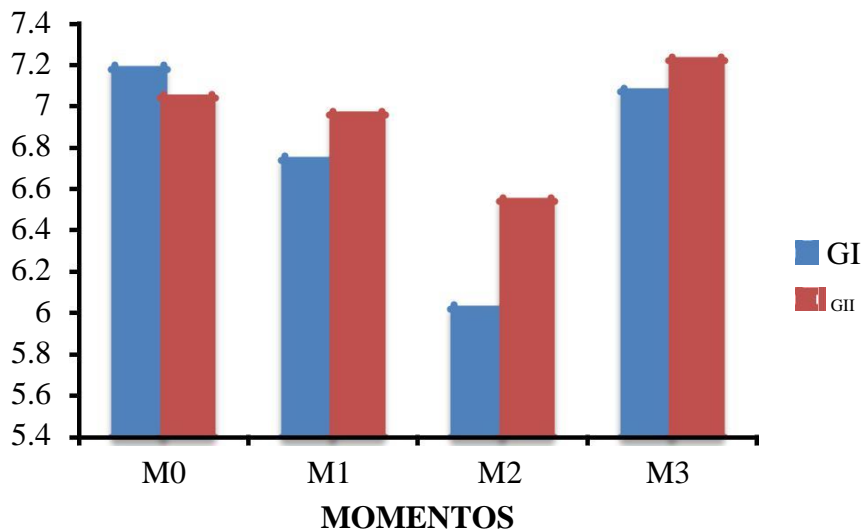


Gráfico 7 – Variação média da concentração de proteína plasmática total (g.dL^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 5 a 8 g%. Uberaba, MG – 2017.

A pequena diminuição de proteína plasmática foi compatível com o encontrado por Wright e Hopkins (2008), que atribuiu à hemodiluição devido à fluidoterapia, sem apresentar significância estatística.

Não houve alteração significativa em AST, apenas no grupo I houve um aumento de AST no M3, não significativo e dentro dos valores da espécie (Tab. 8 e Gráf. 8).

Tabela 8 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da concentração de AST (UI.L^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 10 a 88 UI/L. Uberaba, MG – 2017.

		M0	M1	M2	M3
GI	x	28,36	25,78	25,41	39,62
	s	12,75	16,42	14,02	17,54
GII	x	31,67	26,63	25,98	23,58
	s	10,04	6,88	4,63	4,12

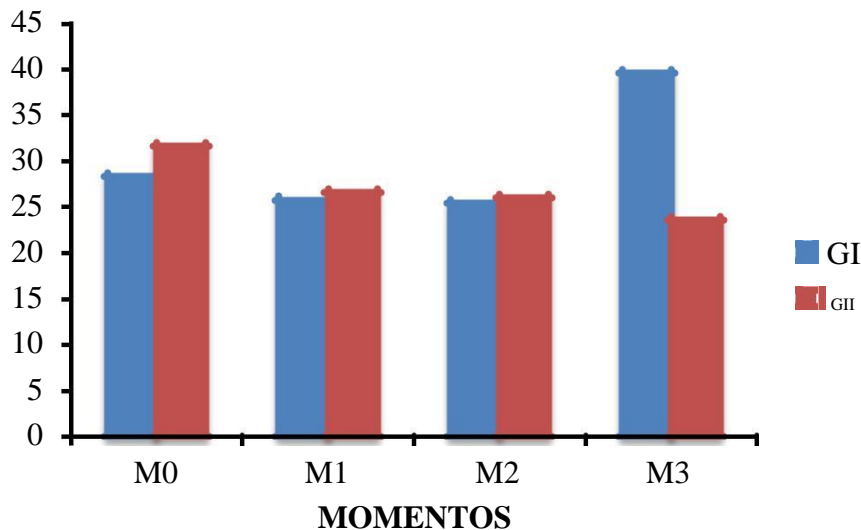


Gráfico 8 – Variação média da concentração de AST (UI.L^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 10 a 88 UI/L. Uberaba, MG – 2017.

Na mensuração de ALT em UI.L^{-1} não foram identificadas alterações entre os grupos e tampouco entre os tempos nos mesmos grupos. Houve um declínio não significativo nos dois grupos (Tab. 9 e Gráf. 9).

Tabela 9 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da concentração de ALT sérico (U.L.^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 10 a 88 UI/L. Uberaba, MG – 2017.

		M0	M1	M2	M3
GI	x	25,40	25,57	22,11	22,28
	s	7,26	8,35	7,86	7,00
GII	x	33,45	29,23	25,06	24,60
	s	6,42	5,70	6,70	5,60

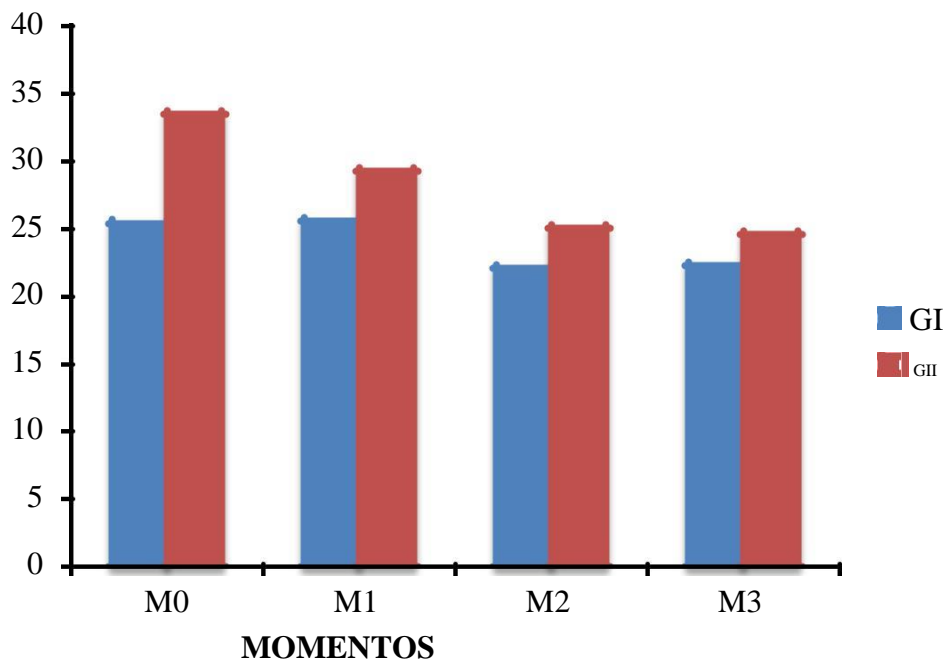


Gráfico 9 – Variação média da concentração de ALT (U.L.^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 10 a 88 UI/L. Uberaba, MG – 2017.

A AST e ALT são enzimas que são encontradas por quase todo o corpo do animal, sua concentração é mensurada para avaliação de lesão muscular e não há uma alta especificidade para lesão hepática como em humanos (SWENSON, GRAVES, 1997). Não houve uma alteração expressiva em ambas as enzimas, que permaneceram dentro dos valores de referência e não denotaram significância clínica, sendo que essa passa a existir bem acima das 110 U.L.^{-1} . Sabe-se que necrose muscular causa um aumento significativo do ALT sérico sem que haja lesão hepática associada (VALENTINE et al., 1990). Em um estudo sobre os efeitos do sevoflurano no fígado, foi constatado um aumento transitório moderado nas concentrações

de enzimas hepatobiliares, em cães, cuja importância não foi significativa (YUAN et al., 2012)

A avaliação dos valores de GGT de ambos os grupos revelou similaridade entre eles. As médias dos valores de GGT registrados não foram estatisticamente diferentes entre os grupos e tampouco entre os momentos (Tab. 10 e Gráf. 10).

Tabela 10 - Valores médios (\bar{x}) e desvios padrão (s) da concentração de GGT (UI.L^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 1,2 a 6,4 UI/L. Uberaba, MG – 2017.

		M0	M1	M2	M3
GI	x	3,80	5,20	3,10	4,50
	s	3,35	2,85	3,34	3,20
GII	x	4,70	4	4	3,30
	s	3,30	3,49	3,49	3,52

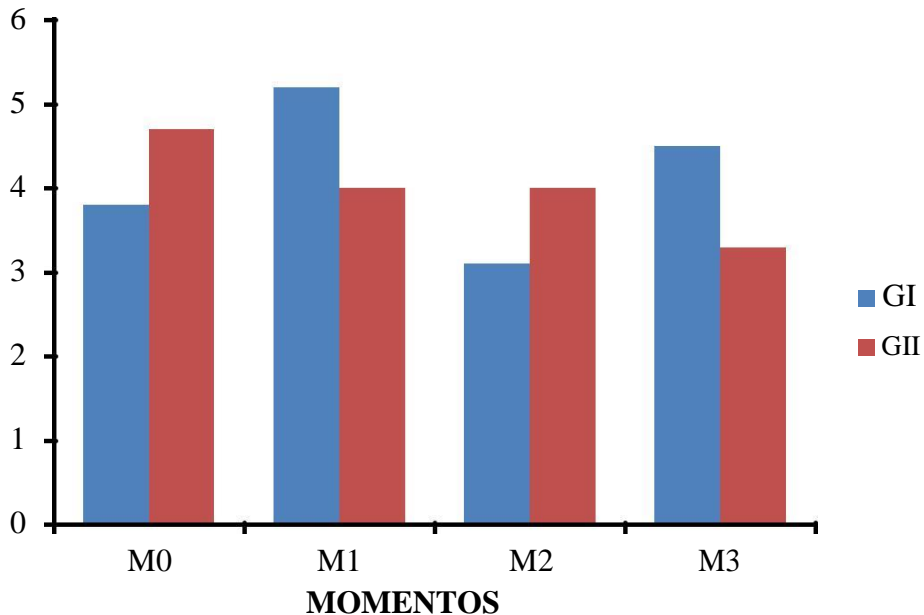


Gráfico 10 – Variação média da concentração de GGT (UI.L^{-1}), em cadelas submetidas a ovário-histerectomia e anestesiadas com sevoflurano (GI) associado ou não à peridural (GII). Valores de Referência 1,2 a 6,4 UI/L. Uberaba, MG – 2017.

O GGT é uma enzima hepática que está correlacionada à liberação de fosfatase alcalina, embora não seja a principal enzima para diagnóstico de função biliar. O GGT manteve-se dentro dos valores de referência para cães (JAIN, 1993).

7 CONCLUSÕES

A associação de sevoflurano e peridural causou uma maior diminuição dos valores relativos à série vermelha do que o grupo anestesiado apenas com sevoflurano, o GII também apresentou uma pressão arterial mais baixa durante o procedimento.

Não houve diferença significativa entre os grupos tanto para o leucograma, quanto o bioquímico;

Os dois protocolos produzem efeitos transitórios sobre os parâmetros hematológicos e as concentrações de enzimas hepáticas em cães saudáveis;

Ainda que todas as cadelas tenham se recuperado completamente, pesquisas adicionais são necessárias, uma vez que o nível de oxigenação tecidual e a qualidade da perfusão sanguínea em animais submetidos ao protocolo do GII não foram estabelecidas, tais pesquisas podem elucidar potenciais riscos de se utilizar tal protocolo.

REFERÊNCIAS

- ABED, J.M.; PIKE, F.S.; CLARE, M.C.; BRAINARD, B.M. The Cardiovascular effects of sevoflurane and isoflurane after premedication of healthy dogs undergoing elective surgery. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 50, n. 1, p. 27-35. 2014
- ABELSON, A.L.; ARMITAGE-CHAN, E.; LINDSEY, J.C.; WETMORE, L.A. A comparison of epidural morphine with low dose bupivacaine versus epidural morphine alone on motor and respiratory function in dogs following splenectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 3, p. 213-23, 2011.
- AIRES, M. de M. **Fisiologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 571-593. 2008.
- BALDO, B.A.; FISHER, M.M. Mechanisms in IgE-dependent anaphylaxis to anesthetic drugs. **Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation**, v. 12, n. 2, p. 131-40, 1993.
- ALEIXO, G.A.S.; ALMEIDA, T.L.A.C.; ALMEIDA, M.S.; OLIVEIRA, F.F.; MESQUITA, E.P.; VAZ, S.G.; GUIMARÃES, A.L.N.; MAIA, F.C.; TEIXEIRA, M.N.; COELHO, M.C.O.C. Alterações na quantificação plaquetária após a anestesia em cadelas submetidas a castração. Disponível em: <www.eventosufrpe.com.br/jepex2009/cd/resumos/r0742-1.pdf>. Acesso 12 Mar. 2017.
- AMBRISKO, T.D.; HIKASA, Y. Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in beagle dogs. **Canadian Journal Veterinary Research**, v. 66, n. 1, p. 42-49, 2002.
- APAYDIN, N.; KOC, B. Köpeklerde isoflurane ve sevoflurane anestezisinin hemodinamik ve biyokimyasal parametrelere olan etkilerinin karşılaştırılması. **Veteriner Cerrahi Dergisi**, v. 11, p. 31-35. 2005.
- BALDO, C.F.; GARCIA-PEREIRA, F.L.; NELSON, N.C.; HAUPTMAN, J.G.; SHIH, A.C. Effects of anesthetic drugs on canine splenic volume determined via computed tomography. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 11, p. 1715-19, 2012.
- BERNARD, J.M.; WOUTERS, P.F.; DOURSOUT, M.F.; FLORENCE, B.; CHELLY, J.E.; MERIN, R.G. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. **Anesthesiology**, v. 72, n. 4, p. 659-62, Apr 1990.
- BODNAR, R.; KLEIN, G.E. Endogenous opiates and behavior: 2003. **Peptides**, New York, v. 25, n. 12, p. 2205-56, 2004.
- BOHM, M.; SCHMIDT, U.; SCHWINGER, R.H.; BOHM, S.; ERDMANN, E. Effects of halothane on beta-adrenoceptors and M-cholinoceptors in human myocardium: radioligand binding and functional studies. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 21, n. 2, p. 296-304, Feb 1993
- BOVILL, J.G. Mecanismos de anestesia venosa. In: WHITE, P.F. **Tratado de Anestesia Venosa**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001, p. 42-51.

BOWDLE, T.A. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. **Drug Safety**, v. 19, n. 3, p. 173-89, Sep 1998.

BRANSON, K.R.; GROSS, M.E. Opioid agonists and antagonists. In: ADAMS, H.R. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 8. ed. USA: Blackwell Publishing Professional, 2001, p. 268-98.

BROWN, D.L. Spinal, epidural, and caudal anesthesia. In R.D. **Miller Miller's Anesthesia, 6th edition**. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **Goodman & Gillman's: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 2006, p. 305–29.

CANGIANI, L.M.; POSSO, I.P.; POTÉRIO, G.M.B.; NOGUEIRA, C.S. **Tratado de Anestesiologia SAESP**. 6ª ed. São Paulo: Atheneu. 2006, 2032p.

CAMPOY, L.; PERALTA, S. Canine and feline local anesthetic and analgesic techniques. In: GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A.; ROBERTSON, S.A. **Veterinary Anesthesia and Analgesia – The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5th ed. Iowa: Willey Blackwell Publishing. 1061p. 2015. Cap. 45. p. 827-56.

CASSU, R.N.; MENEZES, L.M.B.; KANASHIRO, C.; STEVANIN, H. Efeitos cardiorespiratório, analgésico e neuroendócrino da anestesia epidural com lidocaína isolada ou associada ao fentanil em cadelas submetidas a ovariosalpingohisterectomia. In: **Anais do 7º Encontro de Anestesiologia Veterinária**, 2005, São Luís. São Luís - MA: CBCAV; 2005. p.174.

CASSU, R.N.; STEVANIN, H.; KANASHIRO, C.; MENEZES, L.M.B.; LAPOSY, C. Anestesia epidural com lidocaína isolada e associada ao fentanil para realização de ováriosalpingo-histerectomia em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.4, p.825-31, 2008.

CHOHAN, A.S, GREENE, S.A.; KEEGAN, R.D.; GRUBB, T.L.; CHEN, A.V. Intracranial pressure and cardiopulmonary variables during isoflurane or sevoflurane anesthesia at various minimum alveolar concentration multiples in normocapnic dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 74, n. 3, p. 369-74, 2013.

CONCEIÇÃO, M.J. **Uso da ropivacaína no espaço peridural**. Astra Zeneca Hospitalar, p.17-19, 2004.

COSTA, P.F.; NUNES, N.; BELMONTE, E.A.; MORO, J.V.; LOPES, P.C.F. Hematologic changes in propofol-anesthetized dogs with or without tramadol administration. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.65, n.5, p.1306-12, 2013.

DEROSSI, R.; FRAZILIO, F.O.; JARDIM, P.H.; MARTINS, A.R.; SCHMIDT, R.; NEGRINI-NETO, J.M. Evaluation of thoracic epidural analgesia induced by lidocaine, ketamine, or both administered via a lumbosacral approach in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 12, p. 1580-5, Dec 2011.

DESBOUROUGH, J.P. The stress response to trauma and surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 85, n. 1, p. 109-17, Jul 2000.

DIAS, R.A.; GARCIA, R.C.; SILVA, D.F.D.A.; AMAKU, M.; FERREIRA NETO, J.S.; FERREIRA, F. Estimativa de populações canina e felina domiciliadas em zona urbana do Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, p. 565-70, 2004.

DINIZ, M. S.; KANASHIRO, G. P.; BERNARDI, C. A.; NICACIO, G. M.; CASSU, R. N. Extradural anesthesia with lidocaine combined with fentanyl or methadone to ovariohysterectomy in dogs. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 28, n. 7, p. 531-6, 2013.

DOWNEY, G. P. Mechanisms of leukocyte motility and chemotaxis. **Current Opinion in Immunology**, v. 6, n. 1, p. 113-24, Feb 1994.

EBERT, T.J.; HARKIN, C.P.; MUZI, M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. **Anesthesia & Analgesia**, v. 81, n. 6 Suppl, p. 11-22, Dec 1995.

EGER II, E.I. The pharmacology of isoflurane. **British Journal of Anesthesia**, v. 56, n. 1, p. 71-99, 1984.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. São Paulo: Roca, 2010. p. 632.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G.; BERNARDI, M.M. Anestésicos Inalatórios. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap.10. p.118-28.

FARVER, T.B.; HASKINS, S.C.; PATZ, J.D. Cardiopulmonary effects of acepromazine and of the subsequent administration of ketamine in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v.47, p.631-35, 1986.

FERRO, P.C. Índice biespectral e variáveis fisiológicas, em cães submetidos a diferentes doses de propofol. 2003. 65f. **Trabalho de Graduação em Anestesiologia Veterinária** – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP.

FREITAS, P.M.C; SALGADO, A.E.P; PIGNATON, W.; BAUNGARTEN, L.B; EURIDES, D.; PEREIRA, E.Z. Correlação da pressão arterial média obtida pela cateterização das artérias sublingual e femoral, em cães submetidos a exodontia incisiva. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v.15, n.2, jul/dez. 2009.

GOLDENBERG, N.M.; HARE, G.M. From the Journal archives: Understanding the mechanism(s) regulating hypoxic pulmonary vasoconstriction: how an early study has led to novel translational approaches. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 61, n. 2, p. 195-9, Feb 2014.

GOMEZ DE SEGURA, I.A.; MENAFRO, A.; GARCIA-FERNANDEZ, P.; MURILLO, S.; PARODI, E.M. Analgesic and motor-blocking action of epidurally administered levobupivacaine or bupivacaine in the conscious dog. **Veterinary Anaesthesia**, v. 36, n. 5, p. 485-94, 2009.

GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A.; ROBERTSON, S.A. **Veterinary Anesthesia and Analgesia – The Fifth Edition of Lumb and Jones**. 5th ed. Iowa: Willey Blackwell Publishing. 1061p. 2015.

GRINT, N.J.; ALDERSON, B.; DUGDALE, A.H. A comparison of acepromazine-buprenorphine and medetomidine-buprenorphine for preanesthetic medication of dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 237, n. 12, p. 1431-7, Dec 15 2010

GROBAN, L.; DEAL, D.D.; VERNON, J.C.; JAMES, R.L. BUTTERWORTH, J. Ventricular arrhythmias with or without programmed electrical stimulation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine. **Anesthesia & Analgesia**, v. 91, n. 5, p. 1103-11, 2000.

HALL, G.M. The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 67, n. 1, p. 25-9, 1985.

HASKINS, S.C. Ventilação controlada e ventiladores mecânicos. In: Paddleford RR. **Manual de anestesia em pequenos animais**. São Paulo: Roca; 2001. p.127-41.

INTELIZANO, T.R.; SANTOS, P.R.; FUTEMA, F.; OTSUKI, D.A.; ALMEIDA, T.I. Técnicas de anestesia local. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 20. p.310-32.

JAIN, N.C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.

JIN Y, ZHAO X, LI H, WANG Z, WANG D. Effects of sevoflurane and propofol on the inflammatory response and pulmonary function of perioperative patients with one-lung ventilation. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 6, n. 3, p. 781-85. 2013.

JONES, R.S. Epidural analgesia in the dog and cat. **The Veterinary Journal**, v. 161, n. 2, p. 123-31, 2001.

JUNIOR, E.M; PICIOLI, A; MARTINI, M.V; MINERVINO, A.H.H.; DIAS, L.G.G.G. O uso da acepromazina, dexmedetomidina e xilazina na sedação de cães: alterações hematológicas e bioquímicas. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.20, n. 1, p. 13-19, 2013.

KALCHOFNER GUERRERO, K.S.; CAMPAGNA, I.; BRUHL-DAY, R.; HEGAMIN-YOUNGER, C.; GUERRERO, T.G. Intraperitoneal bupivacaine with or without incisional bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 5, p. 571-8, Sep 2016.

KOJIMA, K.; NISHIMURA, R.; MUTOH, T.; HONG, S.; MOCHIZUKI, M.; SASAKI, N. Effects of medetomidine-midazolam, acepromazina-butorphanol and midazolam-butorphanol on induction dose of thiopental and propofol and on cardiopulmonary changes in dogs. **American Journal Veterinary Research**, v. 63, n. 12, p. 1671-79, 2002.

KORKMAZ, M.; SARITAS, Z.K. Comparison of the effects of epidurally administered bupivacaine and levobupivacaine in conscious dogs. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, pub. 1132, p. 1-9, 2013.

KOZEK-LANGENECKER, S.A. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. **Current Drug Targets**, Hilversum. v. 3, n. 3, p. 247-58, 2002.

KUIZENGA, K.; WIERDA, J.M.; KALKMAN, C.J. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam or sevoflurane. **British Journal of Anaesthesia**, v. 86, n. 3, p. 354-60, Mar 2001.

KULLMANN, A.; SANZ, M.; FOSGATE, G.; SAULEZ, M.; PAGE, P.; RIOJA, E. Effects of xylazine, romifidine and detomidine on haematology, biochemistry and splenic size in horses. **Journal Veterinary Emergency Critical Care**, v. 21, suppl. 1, p. 16, 2011.

LACERDA, M.S.; SAMPAIO, R.L.; NUNES, T.C. Estudo hematológico e cardiorrespiratório em cadelas anestesiadas com cetamina-s/xilasina e tiletamina/zolazepam e submetidas a ovariectomia. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v.26, n. 6, p. 913-918, Nov./Dec. 2010.

LANG, S.M.; EGLIN, R.M.; HENRY, A.C. Acetylpromazine administration: its effect on canine haematology. **The Veterinary Record**, v. 105, n. 17, p. 397-98, 1979.

LEE, H.T.; OTA-SETLIK, A.; FU, Y.; NASR, S.H.; EMALA, C.W. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. **Anesthesiology**, v.101, p. 1313-1324. 2004.

MALAN, T.P., JR. Sevoflurane and renal function. **Anesthesia & Analgesia**, v. 81, n. 6 Suppl, p. S39-45, Dec 1995.

MALM, C.; SAVASSI-ROCHA, P.R.; GHELLER, V.A.; OLIVEIRA, H.P.; LAMOUNIER, A.R.; FOLTYNECK, V. Ovário-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e convencional na espécie canina. Intra-operatório-I. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.56, n.4, p.457-66, 2004.

MARUCIO, R.L.; MONTEIRO, E.R.; MOROZ, L.R.; FANTONI, D.T. Postoperative analgesic effects of epidural administration of neostigmine alone or in combination with morphine in dogs undergoing orthopedic surgery of the pelvic limbs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, n. 11, p. 956-63, Nov 2014.

MASSONE, F.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia local. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 2. Ed. São Paulo: Roca, 2009. cap. 19, p. 299-309.

MASSONE, F. Anestesia inalatória. In:_____. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008a. p. 80-98.

MASSONE, F. Anestésias gerais barbitúrica e não barbitúrica. In:_____. **Anestesiologia veterinária: farmacologia e técnicas**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008b. p. 56-65.

MASSONE, F. **Anestesiologia veterinária, farmacologia e técnicas**. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 2011. p. 448.

MASTROCINQUE S, FANTONI DT. Modulação da resposta neuroendócrina à dor pós-operatória em cães (Estudo comparativo entre tramadol e morfina). **Clinica Veterinária**, v. 6, n. 32, p. 25-9, 2001.

MATTOS-JUNIOR, E.; ITO, K.C.; CONTI-PATARA, A.; CARVALHO, H.S.; REINOLDES, A.; CALDEIRA, J.A.; CORTOPASSI S.R.G. Bispectral monitoring in dogs subjected to ovariohysterectomy and anesthetized with halothane, isoflurane or sevoflurane. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 5, p. 475-83, 2011.

MCMURPHY, R.M. Postoperative epidural analgesia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 23, n. 4, p. 703-16, Jul 1993.

MERKEL, G.; EGER II, E.I. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency. **Anesthesiology**, v. 24, p. 346-57, May-Jun 1963.

MILNE, E. M.; DOXEY, D. L. Gamma-glutamyl transpeptidase and its multiple forms in the tissues and sera of normal dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 39, n. 3, p. 385-7, Nov 1985.

MONIBI, F. A. MONIBI, F. A., DODAM, J. R., AXIAK-BECHTEL, S. M., AMORIM, J., ZHANG, Y., TSURUTA, K., MANN, F. A., DECLUE, A. E.. Morphine and buprenorphine do not alter leukocyte cytokine production capacity, early apoptosis, or neutrophil phagocytic function in healthy dogs. **Research Veterinary Sciences**, v. 99, p. 70-6, Apr 2015.

MORIASKI, H.; AOYAMA, Y.; SHIMADA, M.; OCHIAI, R.; TAKEDA, J. Leucocytes distribution during sevoflurane anesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 80, p. 502-50, 1998.

MUIR, W.W. Anxiolytics, nonopioid sedative-analgesics and opioid analgesics. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. **Equine Anesthesia: monitoring and emergency therapy**. 2. ed. St. Louis: Saunders, 2009. p. 192-196.

MUSK, G.C.; PANG, D.S.J.; BETHS, T.; FLAHERTY, D.A. Target-controlled infusion of propofol in dogs – evaluation of four targets for induction of anaesthesia. **Veterinary Record**, v.157, n. 24, 766-70, 2005.

NATALINI, C.C. **Teorias e Técnicas em Anestesiologia**. Porto Alegre: ArtMed, 2007. 293p.

NEVES, E.T.A.; MARGONATO, E.B.; NISHIYAMA, P., BANDO, E.; MACHINSKI Jr., M. Avaliação do ensaio imediato para a pesquisa de compostos fenotiazínicos na urina utilizando o reagente de forrest modificado. **Revista Brasileira Toxicologia**, v. 16, n. 1, p.122, suppl, 2003.

NISHIYAMA, T.; YOKOYAMA, T.; HANAOKA, K. Liver function after sevoflurane or isoflurane anaesthesia in neurosurgical patients. **Canadian Journal of Anaesthesia** v.45, p. 753-56, 1998.

NISHIYAMA, T.; TAMAI, H.; HANAOKA, K. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of midazolam after epidural administration in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v.96, n.3, p.159-62, 2003.

NORN, S.; KRUSE, P.R.; KRUSE, E. History of opium poppy and morphine. **Dan Medicinhist Arbog**, v. 33, p. 171-84, 2005.

O'BRIEN, R.T.; WALLER, K.R.; OSGOOD, T.L. Sonographic features of drug-induced splenic congestion. **Veterinary Radiology Ultrasound**, v. 45, n. 3, p. 225-227, 2004.

OLIVEIRA F. A.; OLESCOVICKZ 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. 170-78, 2007.

OTERO, P.E. Papel dos anestésicos locais na terapêutica da dor In: OTERO, P.E. **Dor avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Paulo: Interbook, 2005. cap. 13, p.168-91.

PAIN, L.; GOBAILLE, S.; SCHLEEF, C.; AUNIS, D.; OBERLING, P. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after non anesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. **Anesthesia & Analgesia**, Baltimore, v. 95, n. 4, p. 915-19. 2002.

PAN, K.C.; MCKENZIE, D. P.; PELLEGRINO, V.; MURPHY, D.; BUTT, W. The meaning of a high plasma free haemoglobin: retrospective review of the prevalence of haemolysis and circuit thrombosis in an adult ECMO centre over 5 years. **Perfusion**, v. 31, n. 3, p. 223-31, Apr 2016.

PARRY, B.W.; ANDERSON, G.A. Influence of acepromazine maleate on the equine haematocrit. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 6, n. 2, p. 121-26, 1983.

PASCOE, P.J. Advantages and guidelines for using epidural drugs for analgesia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 22, n. 2, p. 421-3, Mar 1992.

PATHAN, H.; WILLIAMS, J. Basic opioid pharmacology: an update. **British Journal of Pain**, v. 6, n. 1, p. 11-6, Feb 2012.

PEKCAN, Z.; KOC, B. The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 6, p. 557-65, Nov 2010.

PRECKEL, B.; MULLENHEIM, J.; HOFF, J.; OBAL, D.; HEIDERHOFF, M.; THAMER, V.; SCHLACK, W. Haemodynamic changes during halothane, sevoflurane and desflurane anaesthesia in dogs before and after the induction of severe heart failure. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 21, n. 10, p. 797-806, Oct 2004.

QUEIROGA, L.B. Variações hemodinâmicas e respiratórias na anestesia intravenosa com emulsão lipídica de sevoflurano em cães. 90 p. **Dissertação (Mestrado em Fisiologia)** Instituto de Ciências Básicas da Saúde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010;

REINOSO-BARBERO, F.; MARTINEZ-GARCIA, E.; HERNANDEZ-GANCEDO, M.C.; SIMON, A.M. The effect of epidural bupivacaine on maintenance requirements of sevoflurane

evaluated by bispectral index in children. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 23, n. 6, p. 460-4, Jun 2006.

RESENDE, M.L.; SANTOS, P.S.P.; NUNES, N.; BOLZAN, A.A. Emprego da levomepromazina no bloqueio da arritmia induzida pela adrenalina em cães anestesiados pelo sevoflurano. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 3, p. 421-24, 2000.

RIVENES, S. M.; LEWIN, M.B.; STAYER, S.A.; BENT, S.T.; SCHOENIG, H.M.; MCKENZIE, E.D.; FRASER, C. D; .ANDROPOULOS, D.B. Cardiovascular effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and fentanyl-midazolam in children with congenital heart disease: an echocardiographic study of myocardial contractility and hemodynamics. **Anesthesiology**, v. 94, n. 2, p. 223-9, 2001.

SANO, T.; NISHIMURA, R.; MOCHIZUKI, M.; SASAKI, N. Effects of midazolam-butorphanol, acepromazine-butorphanol and medetomidine on induction dose of propofol and their compatibility in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 65, n. 10, p. 1141-43, 2003.

SARITAS, Z.K ; SARITAS, T.B.; PAMUK, K.; KORKMAZ, M.; DEMIRKAN, I.; YAPRAKCI, M.V.; SIVACI, R.G. Comparison of the effects of lidocaine and fentanyl in epidural anesthesia in dogs. **Bratislavské Lekárske Listy**, v. 115, n. 8, p. 508-13, 2014.

SCHALM, O.W. **Manual of Hematology: Anemias/Leukocytes/Testing**. Veterinary Practice Publishing Company, California, 1984.

SEGAWA, H.; MORI, K.; MURAKAWA, M.; KASAI, K.; SHIRAKAMI, G.; ADACHI, T.; ARAI, T. Isoflurane and sevoflurane augment norepinephrine responses to surgical noxious stimulation in humans. **Anesthesiology**, v. 89, n. 6, p. 1407-13, Dec 1998

SHORT, C.E.; BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.29, p.747-77, 1999.

SILVA, A.E.; CASTIGLIA, Y.M.M.; MÓDOLO, N.S.P.; ROBERTO, W.M.; BRAZ, L.G.; VANE, L.A.; VIANNA, P.T.G.; CERQUEIRA, J.R. Does the Choice of the Halogenated Anesthetic Influence Renal Function during Hemorrhagic Shock and Resuscitation? **Renal Failure**, v. 31, n. 1, p. 62-9, 2009.

SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Manole, 2007. 2806p.

SMITH, C. E.; FALLON, W. F., JR. Sevoflurane mask anesthesia for urgent tracheostomy in an uncooperative trauma patient with a difficult airway. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 47, n. 3, p. 242-5, Mar 2000.

SNYDERMAN, R.; GOETZL, E.J. Molecular and cellular mechanisms of leukocyte chemotaxis. **Science**, v. 213, n. 4510, p. 830-7, 1981.

STOCHE, R.M.; GARCIA, L. V.; KLAMT, J.G. Anestesia e resposta neuroendócrina e humoral ao estresse cirúrgico. **Revista Brasileira de anesthesiologia**, v. 51, n. 1, p. 59-69, 2001.

STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. **Manual de Farmacologia e Fisiologia na Prática Anestésica**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed. 990p. 2007.

SUTER, D.; SPAHN, D. R.; BLUMENTHAL, S.; REYES, L.; BOOY, C.; Z'GRAGGEN B, R.; BECK-SCHIMMER, B.. The immunomodulatory effect of sevoflurane in endotoxin-injured alveolar epithelial cells. **Anesthesia and Analgesia**, v. 104, n. 3, p. 638-45, Mar 2007

SWENSON, C.L.; GRAVES, T.K. Absence of liver specificity for canine alanine aminotransferase (ALT). **Veterinary Clinical Pathology**, v. 26, n. 1, p. 26-28, 1997.

SWENSON, M. J.; REECE, W.O. Fisiologia dos animais domésticos. **Circulação sanguínea e sistema cardiovascular**, v. 11, p. 13-34, 1996.

TAKAHASHI, H.; MURATA, K.; IKEDA, K. Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs. **British Journal of Anaesthesia**, v. 71, n. 4, p. 551-5, Oct 1993.

TANAKA, M.; NISHIKAWA, T. Sevoflurane speeds recovery of baroreflex control of heart rate after minor surgical procedures compared with isoflurane. **Anesthesia & Analgesia**, v. 89, n. 2, p. 284-9, Aug 1999.

TAVARES, D.C.; SOUZA, F.F., OLIVAES, C.G.; RODRIGUES, V.; SEIXAS, T.M.P.; MATTOS JUNIOR, E.; TONIOLLO, G.H. Splenic congestion associated with acepromazine administration in dogs. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Sciences**, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 304-08, 2014

TEIXEIRA NETO, F.J.; LUNA, S.P.L.; CRUZ, M.L.; BRAZ, J.R.C.; MASSONE, F.; NOGUEIRA, C.S. A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p.107–16. 2007

TIBURCIO, M.; OLIVEIRA, M.S.; MARTINI, M.V.; DIAS, L.G.G.G.; MATTOS JUNIOR, E. Acepromazina, detomidina ou xilazina na sedação em equinos: efeitos hematológicos e bioquímicos. **Revista Acadêmica: Ciências Agrárias e Ambientais**, Curitiba, v. 12, n. 1, p. 35-44, jan./mar. 2014

TOPAL, A.; GUL, N.; ILCOL, Y.; GORGUL, O. S.. Hepatic effects of halothane, isoflurane or sevoflurane anaesthesia in dogs. **Journal of Veterinary Medicine. Series A: Physiology, pathology, clinical medicine**, v. 50, n. 10, p. 530-3, Dec 2003

TORSKE, K. E.; DYSON, D. H. Epidural analgesia and anesthesia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 859-74, Jul 2000.

TÜRKAN, H.; SÜER, A.H.; BEYAN, C.; YALÇIN, A. Propofol does not affect platelet aggregation. **European journal of anaesthesiology**, Boston. v. 13, n. 4, p. 408-09, Jul 1996.

VALE, N.B. Interações dos Anestésicos Halogenados. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, São Paulo, v. 44, n. 3, p.187-194, 06 abr. 1994.

VALENTINE, B. A.; BLUE, J. T.; SHELLEY, S. M.; COOPER, B. J. Increased serum alanine aminotransferase activity associated with muscle necrosis in the dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 4, n. 3, p. 140-3, May-Jun 1990.

VATNER, S.F.; HEYNDRIKX, G.R.; FALLON, J. T. Effects of brief periods of myocardial ischemia on regional myocardial function and creatine kinase release in conscious dogs and baboons. **Canadian Journal of Cardiology**, v. Suppl A, p. 19A-24A, Jul 1986.

VILANI, R.G D.O. C. **Utilização do propofol em coelhos com insuficiências hepática, pulmonar e renal**. 2001. 75f. Tese (Mestrado) – Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná.

VOLTI, G.L.; MURABITO, P.; ATAGUILE, G. RODELLA LF, ASTUTO M, DI GIACOMO C, GULLO A Antioxidant properties of propofol when oxidative stress sleeps with patients. **Excli Journa**, v.5, p.25-32, 2006.

WEISSMAN, C. The metabolic response to stress: an overview and update. **Anesthesiology**, v. 73, n. 2, p. 308-27, Aug 1990.

WENDT-HORNICKLE, E.; SNYDER, L.B. Comparison of anesthesia with a morphine-lidocaine-ketamine infusion or a morphine-lidocaine epidural on time to extubation in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 43, n. 1, p. 86-90, Jan 2016.

WENKER, O.C. Review of currently used inhalation anesthesia: part II. **The internet journal of anesthesiology**. v. 3, nº 3; 1999.

WHITE, P.F. Propofol. In: _____. **Tratado de Anestesia Venosa**. Artmed: Porto Alegre, 2001. p. 121-175.

WILSON, D.V.; EVANS, A. T.; CARPENTER, R.A.; MULLINEAUX, D.R. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, n. 2, p. 102-8, Apr 2004.

WILSON, D.V.; EVANS, A.T.; CARPENTER, R.E. The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.31, p.102-108, 2004.

YUAN, Z.; LIU, J.; LIANG, X.; LIN, D Serum biochemical indicators of hepatobiliary function in dogs following prolonged anaesthesia with sevoflurane or isoflurane **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 3, p. 296-300, May 2012.

Zlateva, N.Z.; Marinov, G.M. Effect of three anesthetic protocols on the haematological indices in cats during ovariohysterectomy. **MedInform**, v.2, p. 184-93, 2015.