

FELIPE MONTANHEIRO PERENCIN

Avaliação das funções sistólica e diastólica através da ecocardiografia transesofágica em cadelas submetidas à anestesia geral inalatória associada à infusão contínua de remifentanil em cirurgias de ovariectomia.

São Paulo

2019

FELIPE MONTANHEIRO PERENCIN

Avaliação das funções sistólica e diastólica através da ecocardiografia transesofágica em cadelas submetidas à anestesia geral inalatória associada à infusão contínua de remifentanil em cirurgias de ovariectomia.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientador:

Prof^a Dr^a Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo

2019

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virgínia Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T. 3871
FMVZ

Perencin, Felipe Montanheiro

Avaliação das funções sistólica e diastólica através da ecocardiografia transesofágica em cadelas submetidas à anestesia geral inalatória associada à infusão contínua de remifentanil em cirurgias de ovariectomia / Felipe Montanheiro Perencin. – 2019.

74 f : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2019.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Ecocardiografia. 2. Sístole. 3. Diástole. 4. Remifentanil. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Camila Molgara Gamba, CRB-8/7070, da FMVZ/USP.

**CERTIFICADO**

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação das funções sistólica e diastólica através da ecocardiografia transesofágica em cadelas submetidas à anestesia geral inalatória associada à infusão contínua de remifentanil em cirurgias de ovariectomia.", protocolada sob o CEUA nº 6838160817 (ID 004308), sob a responsabilidade de **Denise Tabacchi Fantoni e equipe; Felipe Montanheiro Perencin** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 06/12/2017.

We certify that the proposal "Evaluation of systolic and diastolic functions by transesophageal echocardiography in bitches submitted to inhaled general anesthesia associated with continuous remifentanil infusion in ovariectomy surgeries.", utilizing 30 Dogs (males and females), protocol number CEUA 6838160817 (ID 004308), under the responsibility of **Denise Tabacchi Fantoni and team; Felipe Montanheiro Perencin** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 12/06/2017.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **09/2017** a **09/2017**

Área: **Anestesiologia**

Origem: **Animais de proprietários**

Espécie: **Cães**

sexo: **Machos e Fêmeas**

idade: **1 a 16 anos**

N: **30**

Linhagem: **Misto**

Peso: **7 a 60 kg**

Local do experimento: **HOVET FMVZ USP**

São Paulo, 28 de outubro de 2019

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi

Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

Roseli da Costa Gomes

Secretária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: PERENCIN, Felipe Montanheiro

Título: Avaliação das funções sistólica e diastólica através da ecocardiografia transesofágica em cadelas submetidas à anestesia geral inalatória associada à infusão contínua de remifentanil em cirurgias de ovariectomia.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Marco e Silvia.
E meus Avôs, Luiz e Frederico (in memoriam).
Com eterno amor e respeito.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida e saúde, para poder seguir meu caminho.

Ao meu pai, Marco, por todo aprendizado de luta, amor, inspiração, sensatez e sempre estar ao meu lado.

A minha mãe, Silvia, por toda dedicação, amor, cumplicidade, amparo e sempre me apoiar para superar os desafios.

Ao meu irmão, Lucas, por toda amizade, amor, encorajamento e ser meu companheiro em muitas jornadas.

Aos meus avós, Luiz (*in memoriam*), Maria, Frederico (*in memoriam*) e Maria Aparecida, por terem sido meus pilares nessa vida, meus guias, com muito amor e dedicação.

A minha querida orientadora, Prof^a. Dr^a. Denise Tabacchi Fantoni, por toda paciência, ensinamentos, conhecimento transmitido, dedicação em me orientar e acima de tudo uma grande amiga. Com muito amor e gratidão eterna.

A minhas queridas amigas, Jéssica Cavaco e Ieda Boni, por toda ajuda, empenho, dedicação em fazer sempre o melhor e mais perfeito. Formamos uma grande equipe.

Ao meu querido amigo, Rodrigo L. Marucio, por ter sempre me estimulado a buscar o conhecimento, a espiritualidade e o amor a profissão.

Ao querido, Helio Junji Shimosako, que me ajudou realizando a análise estatística do estudo da melhor forma, como um amigo e orientador.

A todos amigos e familiares, que sempre foram companheiros nessa caminhada, apoiando e orando por mim.

A minhas filhas caninas, Morfina e Chata, que sempre estiveram ao meu lado, suportando meus devaneios com muito amor e carinho. Me dando forças para seguir todos os dias.

E por fim, a todos que de alguma forma colaboraram direta ou indiretamente para o desenvolvimento do projeto.

“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível, e de repente você estará fazendo o impossível.”

São Francisco de Assis

RESUMO

PERENCIN, F.M. **Avaliação das funções sistólica e diastólica através da ecocardiografia transesofágica em cadelas submetidas à anestesia geral inalatória associada à infusão contínua de remifentanil em cirurgias de ovariectomia.** 2019. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do remifentanil nas variáveis de função sistólica e diastólica através da ecocardiografia transesofágica, em cadelas híginas. Foram empregados 17 animais com peso entre 5 e 30kg para cirurgia de ovariectomia, pré-medicadas com acepromazina 0,03mg/kg associada ao cloridrato de petidina 2mg/kg pela via intramuscular, indução realizada com propofol na dose de 3 a 5mg/kg e manutenção com isoflurano (fração expirada de 1.2%). Durante a anestesia as pacientes foram mantidas com oxigênio (FiO₂ 60%) (100ml/kg/min), também administrado rocurônio na dose 0,6mg/kg intravenoso e instituída a ventilação controlada por pressão controlada, com os parâmetros ventilatórios de pressão de pico 10 cmH₂O, relação inspiração/expiração de 1:2, pressão expiratória final positiva (PEEP) de 3 cmH₂O e frequência respiratória ajustada conforme os valores expiratórios de CO₂ (ETCO₂) 35–45mmHg. Em todos os pacientes foi realizado bloqueio locorreional do plano transversal do abdome com bupivacaína e iniciada infusão contínua de remifentanil na taxa de infusão de 0,2 ug/kg/min, que se perdurou até o final do procedimento. O exame ecocardiográfico transesofágico foi realizado em sete momentos distintos T_{basal} (antes do início da infusão contínua de remifentanil), e todos os outros tempos sob infusão do opioide (T₀, T₅, T₁₅, T₃₀, T₄₅ e T₆₀). Os parâmetros avaliados foram fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson modificado, a integral velocidade tempo (VTI), volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC), bem como a velocidade onda E, velocidade onda A, relação E/A, tempo de desaceleração da onda E, velocidade da onda e' parietal, relação E/e' parietal. Após análise estatística descritiva baseada na distribuição e nos intervalos de confiança das médias, os resultados do estudo demonstraram que não houve diferença estatística entre os momentos onde o paciente estava sob influência do fármaco e o momento basal, para todos os parâmetros avaliados. Apesar de

observarmos efeitos consideráveis nos parâmetros estudados, quando sob infusão do opioide. Portanto, podemos inferir que o remifentanil demonstrou segurança e estabilidade cardiovascular na amostra estudada, para a taxa de infusão utilizada.

Palavras-chave: ecocardiografia. sístole. diástole. remifentanil.

ABSTRACT

PERENCIN, FM **Evaluation of systolic and diastolic functions using transesophageal echocardiography in female dogs submitted to inalatory general anesthesia associated with constant rate infusion of remifentanil in ovariectomy surgeries.** 2019. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

This study is aimed at the investigation of the effects of remifentanil on systolic and diastolic function variables through transesophageal echocardiography in healthy female dogs. Seventeen animals weighing between 5 and 30kg were used for ovariectomy surgery, premedicated with 0.03mg/kg acepromazine associated with 2mg/kg pethidine hydrochloride intramuscularly, induction performed with propofol at a dose of 3 to 5mg/kg and maintenance with isoflurane (1.2% of expired fraction). During anesthesia the patients were maintained with oxygen (FiO₂ 60%) (100ml / kg / min); 0.6 mg / kg intravenous rocuronium was also administered as well as controlled pressure-controlled ventilation with 10 cmH₂O peak pressure ventilatory parameters, 1: 2 inhalation/expiration ratio, 3 cmH₂O positive end-expiratory pressure (PEEP), and respiratory rate adjusted according to CO₂ (ETCO₂) 35–45mmHg expiratory values. Locoregional blockade of the transverse abdomen with bupivacaine was performed in all patients and continuous remifentanil infusion started at a rate of 0.2 µg / kg / min, which lasted until the end of the procedure. Transesophageal echocardiographic examination was performed at seven different T_{basal} moments (before continuous remifentanil infusion began), and all other times under opioid infusion (T₀, T₅, T₁₅, T₃₀, T₄₅ and T₆₀). The parameters assessed were: Left ventricular ejection fraction (EF) by the modified Simpson method, velocity time integral (VTI), systolic volume (SV), cardiac output (DC), as well as E wave velocity, A wave velocity, E/A ratio, E wave deceleration time, parietal e' wave velocity and parietal E/e' ratio. Although considerable effects on the studied parameters were observed when under opioid infusion, following descriptive statistical analysis based on the distribution and confidence intervals of the means, study results showed that there was no statistical difference between the moments where the patient was under the influence of the drug and the basal moment for all parameters assessed. Therefore, the inference being that

remifentanil has demonstrated cardiovascular safety and stability in the sample studied for the infusion rate used.

Keywords: echocardiography. systole. diastole. remifentanil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Histogramas do débito cardíaco (DC) com média e mediana considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados.....46

Figura 2 - Histogramas da velocidade da onda E com média e mediana considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados.....47

Figura 3 - Histogramas da velocidade da onda A com média e mediana considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados.....48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média \pm desvio padrão dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados36

Tabela 2 - Média \pm desvio padrão dos parâmetros ecocardiográficos da função sistólica considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados...37

Tabela 3 - Média \pm desvio padrão dos parâmetros ecocardiográficos da função diastólica considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados..37

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a frequência cardíaca considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados.. | 38 |
| Gráfico 2 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a pressão arterial média considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados..... | 38 |
| Gráfico 3 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a variação da pressão de pulso (Delta PP) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados | 39 |
| Gráfico 4 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a Fração de ejeção pelo método Simpson modificado considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados | 39 |
| Gráfico 5 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a integral velocidade tempo (VTI) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados..... | 40 |
| Gráfico 6 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes ao volume sistólico (VS) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados..... | 40 |
| Gráfico 7 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes ao débito cardíaco (DC) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados..... | 41 |
| Gráfico 8 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a velocidade da onda E considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados | 41 |
| Gráfico 9 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a velocidade da onda A considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados | 42 |
| Gráfico 10 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a relação entre velocidade onda E e velocidade onda A considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados..... | 42 |
| Gráfico 11 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a velocidade da onda e' parietal considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados..... | 43 |

| | |
|---|----|
| Gráfico 12 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a relação entre velocidade onda E e velocidade onda e' parietal considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados | 43 |
| Gráfico 13 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a Tempo de desaceleração da onda E considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados..... | 44 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|--------------------|--|
| ALT | alanina-transferase |
| ASA | American Society of Anesthesiology |
| AST | área da secção transversa |
| bpm | batimentos por minuto |
| CAM | concentração alveolar mínima |
| cm | centímetro |
| cmH ₂ O | centímetro de água |
| DC | débito cardíaco |
| Delta PP | variação de pressão de pulso |
| ECG | eletrocardiograma |
| ETCO ₂ | concentração de dióxido de carbono ao final da expiração |
| ETE | ecocardiografia transesofágica |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FA | fosfatase alcalina |
| FC | frequência cardíaca |
| FE | fração de ejeção |
| FiO ₂ | fração inspirada de oxigênio |
| FR | frequência respiratória |
| ID | índice cardíaco |
| IM | intramuscular |
| Kg | kilograma |
| L/min | litros por minuto |
| m/s | metros por segundo |
| mg/kg | miligramas por kilo |
| MHz | megahertz |
| min | minutos |
| ml | mililitros |
| ml/kg/h | miligrama por kilo por hora |
| ml/kg/min | mililitros por quilograma por minuto |

| | |
|-------------|--|
| ml/kg/ponto | mililitro por kilo por ponto |
| mmHg | milímetros de mercúrio |
| mpm | movimentos por minuto |
| ms | milisegundos |
| ng/ml | nanogramas por mililitro |
| PAD | pressão arterial diastólica |
| PAM | pressão arterial média |
| PAS | pressão arterial sistólica |
| PEEP | pressão positiva ao final da expiração |
| PPmáx | maior pressão de pulso |
| PPmín | menor pressão de pulso |
| Sat | saturação arterial de oxigênio |
| T0 | imediatamente após o início da infusão contínua de remifentanil |
| T15 | 15 minutos após o início da infusão contínua de remifentanil |
| T30 | 30 minutos após o início da infusão contínua de remifentanil |
| T45 | 45 minutos após o início da infusão contínua de remifentanil |
| T5 | decorridos 5 minutos do início da infusão contínua de remifentanil |
| T60 | 60 minutos após o início da infusão contínua de remifentanil |
| Tbasal | antes do início da infusão contínua de remifentanil |
| TD | tempo de desaceleração da onda E |
| TDI | doppler tecidual |
| TRIV | tempo de relaxamento isovolumétrico |
| VS | volume sistólico |
| VTI | integral velocidade tempo |
| μ | mi |
| μg | micrograma |
| μg/kg/h | micrograma por kilo por hora |
| μg/kg/min | micrograma por kilo por minuto |

Sumário

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 20 |
| 2 OBJETIVOS | 21 |
| 3 JUSTIFICATIVA | 21 |
| 4 REVISÃO DE LITERATURA | 22 |
| 4.1 REMIFENTANIL | 22 |
| 4.2 EFEITOS CARDIOVASCULARES DO REMIFENTANIL | 24 |
| 4.3 ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFÁGICA | 26 |
| 4.3.1 Aspectos Gerais | 26 |
| 4.3.2 Função Diastólica | 27 |
| 4.3.3 Função Sistólica | 28 |
| 5 MATERIAIS E MÉTODOS | 30 |
| 5.1 ANIMAIS | 30 |
| 5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 30 |
| 5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 30 |
| 5.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL | 31 |
| 5.4.1 População e avaliação pré-anestésica | 31 |
| 5.4.2 Anestesia e instrumentação | 31 |
| 5.4.3 Monitorização | 33 |
| 5.4.4 Procedimento Cirúrgico | 33 |
| 5.4.5 Avaliação Paramétrica | 34 |
| 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 35 |
| 6 RESULTADOS | 35 |
| 6.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA | 35 |
| 6.2 DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES COLETADOS | 44 |
| 7 DISCUSSÃO | 49 |
| 7.1 AS CONTRIBUIÇÕES DESTE ESTUDO | 49 |

| | |
|--|-----------|
| 7.2 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS..... | 49 |
| 7.2.1 Parâmetros cardiorrespiratórios | 49 |
| 7.2.2 Parâmetros ecocardiográficos..... | 51 |
| 7.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO | 53 |
| 8 CONCLUSÃO | 54 |
| 9 REFERÊNCIAS..... | 54 |
| APÊNDICES | 65 |
| ANEXOS | 71 |

1 INTRODUÇÃO

Na rotina clínica, a associação dos opioides aos protocolos anestésicos tem por intuito proporcionar analgesia e estabilidade hemodinâmica (JAMES et al., 1992). Os opioides em infusão contínua associados às concentrações baixas de um anestésico inalatório ou intravenoso são capazes de alcançar tais benefícios (STEINLECHNER et al., 2007). De fato, os estímulos dolorosos durante os procedimentos cirúrgicos desencadeiam efeitos cardiovasculares importantes como taquicardia e elevação da pressão arterial, os quais podem causar e/ou potencializar a isquemia miocárdica (RUGGERI et al., 2011).

Dentre os vários opioides, pelas suas particularidades, o remifentanil tem sido estudado e utilizado cada vez mais na medicina humana. Este fármaco é um derivado da piperidina com alta afinidade em receptores μ (JAMES et al., 1992), em sua molécula possui uma estrutura éster a qual lhe confere um perfil farmacocinético único, com rápido início de ação e curta duração, independentemente do tempo de administração (EGAN, 1995; GLASS et al., 1993; WESTMORELAND; HOKE; SEBEL, 1993). Assim, quando comparado a outros opioides a infusão contínua de remifentanil proporciona recuperações mais rápidas (HOKE et al., 1997; KAPILA et al., 1995).

O remifentanil também é amplamente utilizado em pacientes graves submetidos às intervenções cardiovasculares, procedimentos diagnósticos pouco invasivos e na permanência desses pacientes nas unidades de terapia intensiva (OLIVER et al., 2000; RENNA et al., 2009; TAN; HO, 2009). Inclusive tornou-se um dos opioides de escolha para pacientes especiais, como cardiopatas (BORGEAT; AGUIRRE, 2009; MILLER et al., 1988; SNEYD, 2004). Apesar de inicialmente existir uma preocupação com os efeitos negativos do remifentanil na função cardiovascular (De SOUZA; LEWIS; TERRIET, 1997; ELLIOT et al., 2000), estudos relataram como ideal para pacientes com disfunção cardíaca, incluindo aqueles com severa redução da função ventricular esquerda (COVELLO et al., 2010; LEHMANN et al., 1999).

Em cães anestesiados a infusão contínua de remifentanil acarretou diminuição dose-dependente da frequência cardíaca, além da redução da pressão arterial e do débito cardíaco. Entretanto, quando comparados a outros opioides tais efeitos foram de curta duração (JAMES et al., 1992).

Assim, a utilização de monitoração avançada que permita uma avaliação mais ampla da função cardíaca, e o impacto dos diferentes protocolos anestésicos é de fundamental importância. A ecocardiografia transesofágica (ETE) durante a anestesia pode levar ao incremento da segurança trans-operatória e melhor desfecho na recuperação pós-operatória, através de uma melhor monitorização hemodinâmica do paciente. Desde a sua introdução na década de 1980, essa técnica ecocardiográfica sofreu grandes avanços tecnológicos e ganhou popularidade entre os anestesiológicos. Atualmente é uma ferramenta de grande valia, utilizada amplamente por diversos serviços de anestesiologia humana nos EUA e na Europa (DENAULT et al., 2002; KOLEV et al., 1998; MOREWOOD et al., 2001). Segundo Mathias Jr. (2016c) a ETE é uma modalidade que possibilita análise morfológica e funcional precisa das estruturas cardíacas e dos grandes vasos, possibilitando que as funções diastólicas e sistólicas sejam verificadas em tempo real. Estas informações, fornecem ao profissional dados que permitem uma melhor tomada de decisão sobretudo nos pacientes idosos, cardiopatas e nas emergências.

Atualmente, a literatura que contempla a avaliação das funções diastólica e sistólica em cães através da ETE sob a infusão contínua de remifentanil é escassa. Portanto, tendo em vista a importância do incremento da segurança trans-cirúrgica em pequenos animais e principalmente a avaliação do impacto do remifentanil nas variáveis ecocardiográficas, estudos com esse instrumento se fazem necessários.

2 OBJETIVOS

O estudo tem como objetivo avaliar o efeito da infusão contínua de remifentanil sobre as funções sistólica e diastólica, em cadelas submetidas a anestesia geral inalatória para procedimento cirúrgico de ovariectomia, por meio da ecocardiografia transesofágica.

3 JUSTIFICATIVA

Na rotina clínica de pequenos animais o fármaco remifentanil tem ampla utilização como analgésico em infusão contínua para procedimentos cirúrgicos de abdome, tendo-se em vista as suas vantagens quanto à eficácia analgésica,

segurança e rápida metabolização. Porém, a literatura veterinária é escassa quanto aos efeitos deste fármaco nas variáveis ecocardiográficas em cães.

Sendo assim, o intuito deste trabalho é avaliar qual os efeitos ecocardiográficos do fármaco em questão, nas variáveis da função sistólica e diastólica de cadelas submetidas ao procedimento cirúrgico de ovariectomia. Visa ampliar o conhecimento sobre tais efeitos, a ponto de aumentar a segurança dos procedimentos anestésicos nos nossos pacientes.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 REMIFENTANIL

A analgesia é um dos componentes da anestesia geral e os opioides constituem a classe farmacológica mais comumente utilizada na atualidade para se obter analgesia durante a anestesia venoso ou balanceada. O uso adequado do opioide depende das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (SHAFER & VARVEL 1991).

O remifentanil é um opioide μ -agonista seletivo, incluso no grupo das fenilpiperidinas, o mesmo do fentanil, alfentanil e sufentanil (VIANNA, 2000). Esse opioide sintético tem efeito analgésico dose-dependente e sua potência é 20 a 30 vezes maior que a do alfentanil quando se analisa a perda da consciência e analgesia (JHAVERI et al., 1997; GLASS et al., 1999).

Este opioide apresenta propriedades farmacodinâmicas similares a outros potentes agonistas μ como fentanil, sulfentanil e alfentanil. No entanto, suas características farmacocinéticas são únicas, apresenta início rápido de ação e curta duração dos efeitos logo após o término da administração intravenosa (WESTMORELAND et al., 1993), independentemente do tempo de infusão deste fármaco (GLASS, 1995). Esse início rápido de ação é em torno de 1 a 2 minutos, pois o equilíbrio entre o plasma e o local de ação no sistema nervoso central ocorre rapidamente, de forma semelhante ao alfentanil. O remifentanil não proporciona liberação de histamina (VIANNA, 2000).

Em sua molécula, a ligação éster é rapidamente quebrada pelas esterases plasmáticas e teciduais não específicas. A principal via de metabolização do remifentanil é a desesterificação que produz um metabólito do ácido carboxílico pouco

ativo, o GI90291. O principal local para via metabólica do remifentanil parece ser as hemácias. Por volta de 90% do fármaco é recuperado na urina na forma desse metabólito (GLASS et al., 1993). O metabólito tem ação analgésica cerca de quatro mil vezes menor que o remifentanil (WESTMORELAND et al., 1993). Essa biotransformação rápida em metabólitos pouco ativos pode ser associada com sua curta duração do efeito e ausência de efeito cumulativo, mesmo em doses repetidas ou em infusão contínua, propiciando uma recuperação anestésica rápida (BURKLE et al., 1996).

Para utilização do remifentanil não existe a necessidade de *bolus* antes de iniciar sua administração por infusão contínua, de forma que após dez minutos de infusão constante, a concentração no sítio de ação atinge mais de 80% da concentração necessária ao estado de equilíbrio plasmático, quando comparado a 30% dos demais opioides (GLASS et al., 1999; DROVER et al., 2004).

Destaca-se, dentre as características farmacodinâmicas a capacidade de reduzir as respostas hemodinâmicas à intubação orotraqueal (THOMPSON et al., 1998) e sua atividade analgésica e sedativa potentes (EGAN, 1995), bem como reduzir significativamente a concentração alveolar mínima (CAM) de anestésicos inalatórios. Lang et al. (1996) observaram no homem diminuição da CAM do isoflurano em 50% quando associado à infusão contínua de remifentanil, com uma concentração sanguínea do opioide de 1,37 ng/ml. Michelsen et al. (1996), observaram em cães uma redução da CAM do enflurano em 50%, administrando uma taxa de infusão de 0,75 µg/kg/min e aparecimento de efeitos adversos em taxas superiores a 1,0 µg/kg/min.

Criado e colaboradores (2003) compararam a redução da CAM do isoflurano em ratos, quando associado a administração de remifentanil ou de fentanil. Foram testadas três taxas de infusão para cada fármaco, sendo 15, 30 e 60 µg/kg/h para o fentanil e 60, 120 ou 240 µg/kg/h para o remifentanil. Ambos os opioides reduziram de forma dose-dependente a CAM do isoflurano entre 10 a 60%.

O remifentanil é antagonizado pela naloxona, o que promove ainda mais segurança ao uso desse fármaco (DUTHIE, 1998). De acordo com Navapurkar et al. (1998), a presença de alteração hepática ou alteração renal não alteram significativamente a ação do remifentanil. Podem ser observadas reações adversas

comuns aos μ -opioides, como náusea, vômito, prurido e rigidez muscular, podem ser observadas (BURKLE, et al., 1996).

4.2 EFEITOS CARDIOVASCULARES DO REMIFENTANIL

Estudos na medicina relatam que os efeitos adversos do remifentanil são similares aos de outros opioides do grupo das fenilpiperidinas, podendo-se destacar depressão respiratória, bradicardia e queda da pressão arterial (EGAN, 1995). Kazmaier et al., (2000) e Komatsu et al., (2007) ainda demonstram que doses elevadas do remifentanil podem culminar nessa depressão do sistema cardiovascular, com redução da frequência cardíaca levando a redução do débito cardíaco e da pressão arterial média.

Os efeitos cardiovasculares do remifentanil em taxas clínicas foram semelhantes aos efeitos do fentanil em ratos (CRIADO et al., 2003). Da mesma forma em comparação do remifentanil com o alfentanil em cães anestesiados com isoflurano e óxido nitroso os efeitos cardiovasculares e cerebrais foram similares. Ambos fármacos causam redução de 25 a 30% na pressão arterial e frequência cardíaca e diminuição discreta no fluxo sanguíneo cerebral. Entretanto, a recuperação anestésica ocorreu mais rapidamente nos pacientes onde foi administrado remifentanil (HOFFMAN et al., 1993).

Concentrações clínicas consideráveis de remifentanil causam alterações mínimas no nodo sinoatrial, mostrando que não há interação direta na automaticidade intrínseca do coração (KOJIMA et al., 2013). Dessa forma, entende-se que a bradicardia ocasionada pelo remifentanil decorra do predomínio do tônus parassimpático sobre o simpático (MARUYAMA et al., 2010). Já é conhecido o efeito de redução da frequência cardíaca dos opioides com alta afinidade por receptores μ , através do mecanismo central mediado pelo nervo vago (BEIER et al., 2015; GIMENES et al., 2011; MURRELL; VAN NOTTEN; HELLEBREKERS, 2005; MUSK; FLAHERTY, 2007). Em alguns casos observam-se efeitos sobre a condução cardíaca de forma pronunciada acarretando distúrbios do ritmo, como bloqueio atrioventricular (GILANI; RAZAVI, 2013).

Corroborando com isso, trabalhos anteriores demonstraram que o remifentanil pode afetar a contratilidade cardíaca por meio de sua ligação direta a receptores

localizados no miocárdio (XIAO et al., 1993; XIAO et al., 1997). Através da tomografia por emissão de pósitrons Villemagne et al., (2002) identificaram quantidades significativas de receptores μ no miocárdio humano. Alguns estudos sugerem que os cardiomiócitos sofrem regulação por estes receptores, e que quando estimulados de forma direta e/ou indireta proporcionam alterações funcionais no miocárdio (BARRON, 1999; BOLTE; NEWMAN; SCHULTZ, 2009).

Já outros autores mostraram que alguns fármacos opioides podem reduzir o inotropismo cardíaco por diminuir a quantidade de cálcio intracelular disponível para contração e por dessensibilizar os cardiomiócitos a este íon (KANAYA; MURRAY; DAMRON, 1998). Em um estudo *in vitro*, observou-se que há um aumento da sinalização dos receptores kappa e delta no miocárdio enfermo, desenvolvendo maior sensibilidade aos efeitos depressores diretos dos opioides (BOLTE; NEWMAN; SCHULTZ, 2009). O trabalho de Beier et al. (2015), relata valores reduzidos de volume sistólico em cães anestesiados com associação de propofol e remifentanil através da infusão alvo controlada, sugerindo que esta alteração pode ter ocorrido devido ao efeito inotrópico negativo do opioide. Foi evidenciado em um estudo ecocardiográfico redução significativa do índice cardíaco em crianças submetidas a infusão contínua de remifentanil, sendo tais efeitos resultado da redução pronunciada da frequência cardíaca (CHANAVALZ et al., 2005).

Entretanto, um estudo no ano de 1984 já havia postulado que os opioides não influenciam na ativada inotrópica (ARNDT; MIKAT; PARASHER, 1984). Posteriormente, estudos *in vitro* utilizando tecido atrial humano, evidenciaram que o remifentanil não possui efeito direto na contratilidade (DUMAN et al., 2003; HANOUIZ et al., 2001). Outro estudo demonstrou que este opioide não exerceu efeito inotrópico negativo no miocárdio humano com déficit contrátil (OGLETREE; SPRUNG; MORAVEC, 2005). Por outro lado, um estudo experimental utilizando corações de ratos mostrou que tanto o fentanil quanto o remifentanil demonstraram efeitos inotrópicos positivos (GÜRKAN; BIRGÜL; ZIYA, 2005).

Dessa forma, observamos divergências sobre o impacto do remifentanil na contratilidade cardíaca, tornando-se fundamental estudos que possibilitem a avaliação da dinâmica miocárdica durante a sua utilização. Estes resultados discrepantes provavelmente estejam relacionados às diferenças entre espécies utilizadas, modelos

experimentais empregados e às taxas de infusão utilizadas (BARRON, 1999; BOLLIGER et al., 2011).

4.3 ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFÁGICA

4.3.1 Aspectos Gerais

Na medicina a ecocardiografia transesofágica (ETE) é rotineiramente utilizada como técnica de monitoração e diagnóstico no trans-operatório e pós-operatório em muitos centros de cirurgia cardíaca. O custo do equipamento, acessórios e manutenção, apesar de elevado, não foi empecilho a crescente e rápida demanda em cirurgias de alta complexidade, cardíacas e não cardíacas (ELLIS et al., 1989).

Foi desenvolvida a sonda do ETE de modo a aprimorar as imagens para as quais a técnica transtorácica apresenta limitações (HAHN, et al., 2013). A onda do ultrassom do ETE atravessa apenas o esôfago e o pericárdio para formar as imagens do coração. Assim, obtém-se maior resolução das imagens e maior número de cortes anatômicos. O transdutor do aparelho pode ficar fixo em determinada região do esôfago ou estômago, de tal forma a possibilitar uma análise mais detalhada da anatomia cardíaca (HAHN, et al., 2013; RENGASAMY e SUBRAMANIAM, 2008). Tudo isso permite visualizar de forma direta e rápida a anatomia estrutural do coração e grandes vasos, além da avaliação hemodinâmica e funcional do sistema cardiovascular (JÚNIOR et al., 2011). De acordo com Monk et al (2005) o ETE pode melhorar a tomada de decisão trans-operatória e a evolução do paciente se for executado e interpretado corretamente.

As posições que normalmente são utilizadas são esôfago cranial, médio e caudal, bem como a posição transgástrica (LOYER e THOMAS, 1995). A ordem das visualizações das janelas pode variar entre operadores, mas é importante que se padronize o método adotado para garantir que todas as estruturas sejam avaliadas corretamente. Alguns autores preferem começar pela posição transgástrica para obter melhor orientação e, em seguida, progredir com o exame da posição caudal para cranial (DOMENECH e OLIVEIRA, 2013). Normalmente a exibição das imagens seguem os padrões da Sociedade Americana de Ecocardiografia (SHANEWISE et., 1999).

4.3.2 Função Diastólica

Pode-se dividir didaticamente a diástole em quatro fases: relaxamento isovolumétrico, fase de enchimento rápido, enchimento lento (diástase) e contração atrial. O enchimento ventricular tem como maiores determinantes o relaxamento ventricular e a complacência efetiva do ventrículo esquerdo (NISHIMURA et al., 1989). A fase entre o período de relaxamento isovolumétrico até o início do enchimento rápido compreende o relaxamento ventricular, sendo o primeiro componente da diástole e considerado um processo ativo. O segundo componente é a complacência ventricular, que se trata de um processo passivo (NISHIMURA & HOUSMANS, 1989).

A pressão diastólica ventricular pode se elevar, segundo Nishimura e Tajik (1997), por três mecanismos: o relaxamento alterado do ventrículo esquerdo (achado comum na maioria das doenças cardíacas), aumento da espessura das paredes em relação à cavidade (hipertrofias) e o aumento da rigidez miocárdica.

Os principais parâmetros ecocardiográficos para avaliar a função diastólica são o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), fluxo pelas veias pulmonares, fluxo transmitral e doppler tecidual (TDI) do anel mitral lateral e medial (BOON, 2011b). No fluxo transmitral, de acordo com Mathias Jr. (2016b), os parâmetros rotineiramente obtidos são o pico de velocidade da onda E, o pico de velocidade da onda A, a relação E/A e o tempo de desaceleração da onda E (TD).

Na diástole, as valvas atrioventriculares se abrem, e registra-se um fluxo bifásico. A onda E é a primeira onda que representa o enchimento diastólico rápido do ventrículo e, em condições normais tem velocidade maior que a onda A. Por sua vez, a onda A, segunda onda registrada, representa a sístole atrial e participa de até 25% do enchimento ventricular (ABDUCH, 2004; GABER, 1991; KIENLE, 1998). Nas mesmas condições normais, na sístole as valvas devem estar fechadas e não haver fluxo (ABDUCH, 2004; KIENLE, 1998). A relação entre a onda E e a onda A pode ser afetada por muitos fatores como complacência ventricular e a taxa de relaxamento diastólico (lusitropia) (KIENLE, 1998). A avaliação do tempo de aceleração e desaceleração da onda E podem ser utilizados como índice para estimar a função diastólica ventricular (BONAGURA et al., 1998).

A alteração do relaxamento ventricular, como o déficit da complacência ventricular esquerda, torna a velocidade da onda E menor que a da onda A. Esse fato geralmente ocorre em pacientes com hipertrofia ventricular e também naqueles em que há sobrecarga ventricular direita (onde o septo interventricular se pronuncia em direção ao ventrículo esquerdo na diástole). Outro indicativo de disfunção diastólica é a presença da onda E com velocidade muito superior a onda A, representando aumento da rigidez miocárdica (ABDUCH, 2004).

A imagem formada com a utilização do doppler tecidual é usada para avaliar a velocidade e a direção da parede do ventrículo esquerdo ou do ânulo da valva mitral, ao contrário do movimento e da direção do fluxo sanguíneo (BONAGURA e FUENTES, 2004). Na última década, estudos em humanos relatam a importância do doppler tecidual obtido no nível do anel mitral para se obter as ondas S (sistólica) e e' (início da diástole). Devendo ser medidas nas paredes septal e parietal (MATHIAS JUNIOR, 2016b).

Ommenn (2001), refere que a avaliação da função diastólica através da associação das variáveis obtidas por meio da análise do fluxo transmitral e do doppler tecidual são semelhantes à avaliação por técnicas invasivas.

4.3.3 Função Sistólica

Uma das aplicações mais importantes da ecocardiografia é a avaliação da função sistólica, de forma que, mesmo quando não é o foco do exame, tem papel essencial no estudo. Também é um forte preditor de desfecho clínico nas diferentes doenças cardiovasculares, podendo ser avaliado tanto na análise qualitativa como quantitativa (MATHIAS JUNIOR, 2016a).

A função sistólica é reflexo da interação do coração, dos vasos sanguíneos, da volemia e das pressões. Também depende da interação da pré-carga, pós-carga, frequência cardíaca, inotropismo e sinergia de contração. A disfunção sistólica se dá por mudanças nas condições de carga (pré ou pós-carga), por afecções estruturais valvares ou pericárdio, podendo influenciar no enchimento e na ejeção do ventrículo esquerdo (MATHIAS JUNIOR, 2016a) e que seguramente pode sofrer alterações durante a anestesia.

A Sociedade Americana de Ecocardiografia recomenda utilizar a regra de Simpson modificada para mensuração do volume do ventrículo esquerdo (KIENLE, 1998; BOON, 2006).

De acordo com Boon (2011a), a ecocardiografia bidimensional tem sido recomendada para cálculos de volume sistólico, devido às limitações inerentes do modo M, visto que a avaliação de uma dimensão não representa as câmaras ventriculares completamente.

Os fluxos da valva aórtica e pulmonar são responsáveis pelos índices de ejeção ventricular, se mostrando em espectros negativos, unifásicos e triangulares (BONAGURA et al., 1998). A área sobre o sinal do fluxo aórtico, caracteriza a integral velocidade tempo (VTI) que está diretamente relacionada ao volume sistólico (BONAGURA e FUENTES, 2004; BOON, 1998; FEIGENBAUM, 1994; MORCERF, 1996). O fluxo sanguíneo ejetado através da aorta é igual ao produto da área da secção transversa (AST) pela VTI, portanto assim obtemos o volume sistólico (VS). Que por sua vez, quando multiplicado pela FC nos fornece o valor do DC (MATHIAS JUNIOR, 2016c). Através da abordagem transgástrica visualiza-se a via de saída do ventrículo esquerdo, permitindo quantificar este fluxo aórtico e por consequência calcular o DC (STODDARD et al., 1993; PERRINO et al., 1998; DESCORPS-DECLERE, et al., 1996), como apresentado a seguir:

$$VS = AST \times VTI$$

Cálculo do volume sistólico pelo produto da área da secção transversal da aorta (AST) pela integral velocidade tempo (VTI).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ANIMAIS

O estudo foi realizado em 17 cadelas saudáveis, submetidas a procedimento cirúrgico de ovariectomia no Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da FMVZ/USP, sendo desenvolvido no Serviço de Anestesia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP). Os tutores dos animais foram inicialmente informados sobre riscos, o protocolo anestésico e cirúrgico ao qual seus animais seriam submetidos, autorizando por escrito a inclusão dos mesmos no estudo conforme o Termo de Consentimento Livre Esclarecido, podendo optar pela retirada do animal do estudo a qualquer momento.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo, cadelas de raças variadas, pesando de 5 a 30kg, idade entre 6 meses a 3 anos, com escore corporal adequado e não portadoras de doenças sistêmicas ou doenças crônicas, classificadas de acordo com a ASA (American Society of Anesthesiology) - como risco anestésico I.

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados fatores de exclusão, animais com escore de condição corporal alterado (LAFLAMME,1997), com peso inferior a 5 Kg, alterações hematológicas, cardiológicas e neurológicas, doenças sistêmicas, doenças crônicas, cadelas gestantes ou com lesão esofágica pré-existente.

5.4 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

5.4.1 População e avaliação pré-anestésica

Todas as pacientes foram submetidas previamente a exame físico (incluindo escore corporal), exames complementares (hemograma, contagem de plaquetas, proteína total, albumina, dosagem sérica de alanina-transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total, direta e indireta, ureia e creatinina) e citologia vaginal.

No dia do procedimento, as pacientes foram submetidas previamente a jejum alimentar de no mínimo oito horas e hídrico de no mínimo duas horas, sendo submetidas à avaliação pré-anestésica, a qual constou de aferição da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial não invasiva¹ (pelo método de Doppler), tempo de preenchimento capilar, grau de hidratação, coloração das mucosas e temperatura retal.

5.4.2 Anestesia e instrumentação

Todas as pacientes receberam o mesmo protocolo de anestesia que constou da administração de medicação pré-anestésica realizada com acepromazina² 0,03mg/kg associada ao cloridrato de petidina³ 2mg/kg pela via intramuscular (IM). Decorridos quinze minutos após a administração da medicação pré-anestésica os animais foram preparados e encaminhados ao centro cirúrgico para obtenção do acesso venoso periférico e iniciada a fluidoterapia de reposição com ringer com lactato⁴ na taxa e infusão de 5ml/kg/h (Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats, 2013). Foi iniciada a monitoração do paciente através do eletrocardiograma (ECG) e do oxímetro de pulso (monitor multiparamétrico⁵), para realização da indução anestésica com a administração de propofol⁶ na dose de 3 a 5mg/kg ou até que fossem abolidos os reflexos palpebrais e laringotraqueal, seguido de intubação orotraqueal com sonda de tamanho adequado. A manutenção anestésica foi realizada

¹ Doppler Flow Detector model 811-B - Parks Medical Electronics, INC – Aloha, Oregon – USA.

² Apromazin® 0,2% - Syntec do Brasil Ltda – Santana de Parnaíba, SP

³ Cloridrato de petidina – União Química Farmacêutica Nacional S/A – Pouso Alegre – MG.

⁴ Solução Ringer com Lactato – Fresenius Kabi Brasil LTDA – Aquiraz, CE.

⁵ Nihon Kohden – Monitor Life Scope - MU – 671 RK – Tokyo – Japão.

⁶ Propovan® - Cristália – Itapira – SP.

com vaporizador calibrado⁷ de isoflurano⁸ (fração expirada de 1.2%⁹) e oxigênio (FiO₂ 60%) (100ml/kg/min) mensuradas por meio do analisador de gases⁹ (Poet IQ2 CRITCARE Systems inc). Foi administrado rocurônio¹⁰ na dose 0,6mg/kg intravenoso e instituída a ventilação controlada por pressão controlada¹¹ (Fabius Tiro - Drager), com os parâmetros ventilatórios de pressão de pico 10 cmH₂O, relação inspiração/expiração de 1:2, pressão expiratória final positiva (PEEP) de 3 cmH₂O e frequência respiratória ajustada conforme os valores expiratórios de dióxido de carbono⁹ (ETCO₂) 35–45mmHg.

Em todos os pacientes foi realizado o bloqueio do plano transversal do abdome guiado por ultrassonografia¹² com intuito de promover analgesia da parede abdominal. A técnica de bloqueio locorregional foi realizada utilizando uma agulha de Tuohy¹³ com 4 pontos de punção, ou seja, bilateralmente, o ultrassom com o transdutor linear foi posicionado na região paracostal (caudal a última costela) e na região umbilical (região abdominal caudal, cranial a crista ilíaca, ou seja, no triângulo de petit, localizado na altura da cicatriz umbilical), auxiliando na identificação dos músculos oblíquo externo, oblíquo interno, transversal do abdome e o peritônio.

No bloqueio do plano transversal do abdome foi administrado bupivacaína¹⁴ 0,2ml/kg/ponto de punção à concentração de 0,25% (diluição realizada com água de injeção estéril). Para promover seu efeito analgésico da parede abdominal o fármaco foi administrado através da agulha de Tuohy¹³ posicionada entre os músculos oblíquo interno e transversal do abdome.

Após a realização do bloqueio, aguardou-se o período de latência de 30 minutos do anestésico local para início do procedimento cirúrgico. Para analgesia transoperatória todos os pacientes receberam a infusão contínua de remifentanil¹⁵, na taxa de 0,2 ug/kg/min. O aumento em 20% nos parâmetros vitais⁵ (frequência cardíaca e pressão arterial) ocasionaria o incremento da taxa de infusão do remifentanil¹⁵ em 0,1 ug/kg/min, podendo ocasionar exclusão do paciente.

⁷ Vaporizador Isoflurane Vapor 2000 – Drager – Lübeck – Alemanha.

⁸ Isoforine® - Cristália - Itapira – SP.

⁹ Analisador de Gases The Poet® IQ2, Critcare Systems, Inc., North Kingstown, EUA.

¹⁰ Rocuron® - Cristália - Itapira – SP.

¹¹ Fabius Plus® - Drager do Brasil – Barueri – SP.

¹² M – Turbo® Ultrasound System – FUJIFILM SonoSite, Inc. – USA.

¹³ Agulha Tuohy Epidural – Uniever Unisis – Japão.

¹⁴ Tradinol® - Hipolabor Farmacêutica Ltda– Sabará – MG.

¹⁵ Remifas® 2 mg - Cristália - Itapira – SP.

Ao final do procedimento anestésico os pacientes foram descurarizados, quando houvesse movimento respiratório espontâneo, assegurando que retornasse à ventilação espontânea adequadamente, utilizando para tanto neostigmina¹⁶ na dose de 0,04mg/kg, associada à atropina¹⁷ na dose de 0,044mg/kg, ambas pela via intravenosa.

No pós-operatório os pacientes receberam meloxicam¹⁸ na dose de 0,1mg/kg e dipirona¹⁹ na dose de 25mg/kg ambos pela via intravenosa, e caso necessário o resgate analgésico seria realizado com morfina²⁰ na dose 0,1mg/kg também pela via intravenosa.

5.4.3 Monitorização

A monitorização dos parâmetros ventilatórios foi realizada com o ventilômetro do monitor multiparamétrico⁵ assim como o analisador de gases já citado. A temperatura foi controlada com ajuda de colchão térmico e aferida por meio de sensor posicionado no esôfago. A pressão arterial foi avaliada de forma invasiva através do acesso da artéria podal dorsal com a inserção de cateter (20 ou 22G) o qual foi acoplado ao transdutor de pressão do monitor multiparamétrico⁵ com módulo de pressão invasiva. Através do módulo no monitor multiparamétrico também se avaliou a variação da pressão de pulso⁵ (delta PP), para inferir a resposta do paciente a reposição volêmica caso fosse necessária, sendo considerado responsivo ao desafio volêmico $\Delta pp > 16\%$.

5.4.4 Procedimento Cirúrgico

As intervenções cirúrgicas foram realizadas sempre pela mesma cirurgiã, Prof^a Dr^a Julia Maria Matera, responsável pelo Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais do Departamento de Cirurgia junto ao HOVET/FMVZ – USP.

¹⁶ Normastig® - União Química Farmacêutica Nacional S/A – Pouso Alegre – MG.

¹⁷ Pasmodex® - Isofarma Industrial Farmacêutica Ltda – Precabura - Eusébio – CE.

¹⁸ Maxicam 2% - Ourofino Saúde Animal Ltda. – Cravinhos – SP.

¹⁹ Febrax®- Lema Biologic do Brasil LTDA – Juatuba – MG.

²⁰ DIMorf® - Cristália – Itapira – SP.

5.4.5 Avaliação Paramétrica

O exame ecocardiográfico transesofágico foi realizado com aparelho de ecocardiografia portátil Vivid q²¹ (GE Healthcare, USA), equipado com transdutor transesofágico 7MHz. As imagens ecocardiográficas foram salvas e avaliadas também por um médico veterinário especialista em cardiologia experiente. As janelas utilizadas, em sequência, foram: janela apical 4 câmaras para avaliação da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson modificado, também do fluxo transmitral e o doppler tecidual (TDI) do anel mitral parietal, para mensuração da velocidade onda E, velocidade onda A, relação E/A, tempo de desaceleração da onda E, velocidade da onda e' parietal, relação E/e' parietal; ainda na janela 4 câmaras, utilizamos a rotação de 90° a 120° do feixe de ultrassom para mensurar o diâmetro aórtico; já na janela transgástrica, realizamos a retroflexão da probe e rotação de 90° a 120° do feixe para acessar a via de saída do ventrículo esquerdo e mensurar a integral velocidade tempo (VTI), volume sistólico (VS) e débito cardíaco (DC).

A avaliação foi iniciada com o animal já anestesiado, após o bloqueio neuromuscular, mas imediatamente antes do início da infusão contínua de remifentanil. Além dos parâmetros ecocardiográficos, os parâmetros de ventilação (ETCO₂ e volume corrente), de oxigenação (saturação periférica da oxihemoglobina), a FiO₂, a frequência e o ritmo cardíaco, a pressão arterial e a concentração expirada de isoflurano também foram computados nos mesmos tempos de avaliação listados a seguir:

TBasal – antes do início da infusão contínua de remifentanil.

T0 - imediatamente após início da infusão contínua de remifentanil.

T5 – decorridos 5 minutos do início da infusão contínua de remifentanil.

T15 - 15 minutos após início da infusão contínua de remifentanil.

²¹ Vivid q – GE Medical Systems, Israel Ltd. – Israel.

T30 – 30 minutos após início da infusão contínua de remifentanil.

T45 – 45 minutos após início da infusão contínua de remifentanil.

T60 – 60 minutos após início da infusão contínua de remifentanil.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise e interpretação dos dados coletados foram baseadas na distribuição e nos intervalos de confiança das médias. Trata-se de um procedimento simples, porém bastante direto e informativo.

Neste trabalho não será dado detalhes sobre os cálculos envolvidos, pois não é o escopo deste estudo. Contudo, todos os procedimentos estatísticos pertinentes foram descritos por Massad et al. (2004) e também podem ser consultados no site do software Minitab (2019). Foi considerado nível de significância de 0,05 em todas as análises estatísticas.

6 RESULTADOS

6.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA

As tabelas abaixo (tabela 1, tabela 2 e tabela 3) apresentam um sumário da estatística descritiva realizada para cada variável em relação a cada instante de tempo. Foi considerado o nível de significância de 0,05 em todas as análises estatísticas realizadas.

A fim de verificar se as médias obtidas em cada instante são compatíveis entre si, gráficos de barras com intervalo de confiança de Bonferroni 95% foram elaborados. Este tipo de intervalo de confiança (de Bonferroni) apresenta uma particularidade, pois ele adota o nível de significância ajustado pela normalização de Bonferroni. Em outras palavras, ele permite verificar pelo intervalo de confiança qual o instante que apresenta a média incompatível em relação aos demais instantes. O intervalo de confiança sem ajuste apenas permitiria afirmar se há ou não há algum instante com a média incompatível, mas não permitiria indicar qual seria esse instante.

Dessa forma, nota-se que em todos os parâmetros estudados demonstrados nos gráficos abaixo (gráfico 1 a 13), as médias dos instantes avaliados foram compatíveis entre si, e também quando cada instante foi comparado com o momento basal. Portanto, para todos parâmetros estudados, a sobreposição dos intervalos de confiança demonstra que não houve diferença estatística entre as médias, em nenhum instante avaliado.

Abaixo observa-se os resultados distribuídos em forma de tabelas e gráficos, respectivamente:

Tabela 1 - Média \pm desvio padrão dos parâmetros cardiovasculares e respiratórios considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| FC (bpm) | 96,59 \pm 3,74 | 103,00 \pm 4,04 | 88,29 \pm 4,11 | 83,18 \pm 4,68 | 83,53 \pm 3,85 | 87,12 \pm 5,38 | 89,41 \pm 7,08 |
| FR (mpm) | 11,47 \pm 0,97 | 10,35 \pm 0,53 | 11,00 \pm 0,61 | 11,47 \pm 0,64 | 11,65 \pm 0,65 | 11,71 \pm 0,65 | 11,65 \pm 0,65 |
| PAS (mmHg) | 108,94 \pm 5,58 | 109,76 \pm 5,42 | 111,53 \pm 3,55 | 113,88 \pm 4,32 | 111,29 \pm 3,05 | 106,24 \pm 3,60 | 103,53 \pm 3,55 |
| PAM (mmHg) | 77,88 \pm 5,09 | 76,53 \pm 4,48 | 77,47 \pm 3,84 | 78,53 \pm 3,95 | 77,47 \pm 2,93 | 71,12 \pm 3,14 | 69,65 \pm 3,4 |
| PAD (mmHg) | 66,65 \pm 4,85 | 65,53 \pm 4,22 | 65,59 \pm 3,71 | 65,88 \pm 3,72 | 64,76 \pm 2,89 | 57,76 \pm 2,66 | 58,47 \pm 2,95 |
| Sat (%) | 99,65 \pm 0,15 | 99,82 \pm 0,10 | 99,65 \pm 0,49 | 99,53 \pm 0,17 | 99,65 \pm 0,21 | 99,53 \pm 0,19 | 99,76 \pm 0,14 |
| ETCO ₂ (mmHg) | 37,59 \pm 1,31 | 38,71 \pm 1,26 | 37,00 \pm 1,21 | 39,18 \pm 1,21 | 40,06 \pm 0,96 | 39,12 \pm 0,83 | 38,88 \pm 0,73 |
| Delta PP (%) | 21,53 \pm 3,39 | 19,29 \pm 1,41 | 16,35 \pm 1,47 | 15,47 \pm 1,24 | 15,76 \pm 1,28 | 17,94 \pm 1,42 | 18,12 \pm 1,50 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019)

Legenda: min: minutos; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minutos; FR: frequência respiratória; mpm: movimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; mmHg: milímetros mercúrio; PAM: pressão arterial média; PAD: pressão arterial diastólica; Sat: saturação de oxigênio arterial na hemoglobina; ETCO₂: concentração de dióxido de carbono ao final expiração; Delta PP: variação da pressão de pulso. Foi considerado o nível de significância de 0,05.

Tabela 2 - Média \pm desvio padrão dos parâmetros ecocardiográficos da função sistólica considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| FE (%) | 54,71 \pm 3,42 | 57,53 \pm 3,08 | 57,53 \pm 3,49 | 60,35 \pm 3,23 | 61,00 \pm 2,73 | 63,53 \pm 3,30 | 65,18 \pm 3,70 |
| VTI (cm) | 8,35 \pm 0,40 | 8,95 \pm 0,60 | 9,69 \pm 0,54 | 9,83 \pm 0,48 | 10,21 \pm 0,43 | 10,05 \pm 0,56 | 9,59 \pm 0,47 |
| VS (ml) | 11,76 \pm 1,81 | 13,06 \pm 2,18 | 13,53 \pm 2,04 | 13,94 \pm 2,08 | 14,65 \pm 2,23 | 14,12 \pm 2,00 | 13,53 \pm 1,95 |
| DC (L/min) | 1,21 \pm 0,20 | 1,13 \pm 0,15 | 1,01 \pm 0,14 | 1,10 \pm 0,15 | 1,18 \pm 0,19 | 1,19 \pm 0,19 | 1,24 \pm 0,21 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019)

Legenda: min: minutos; FE: fração de ejeção; VTI: integral velocidade tempo; cm: centímetro; VS: volume sistólico; ml: mililitros; DC: débito cardíaco; L/min: litros por minuto. Foi considerado o nível de significância de 0,05.

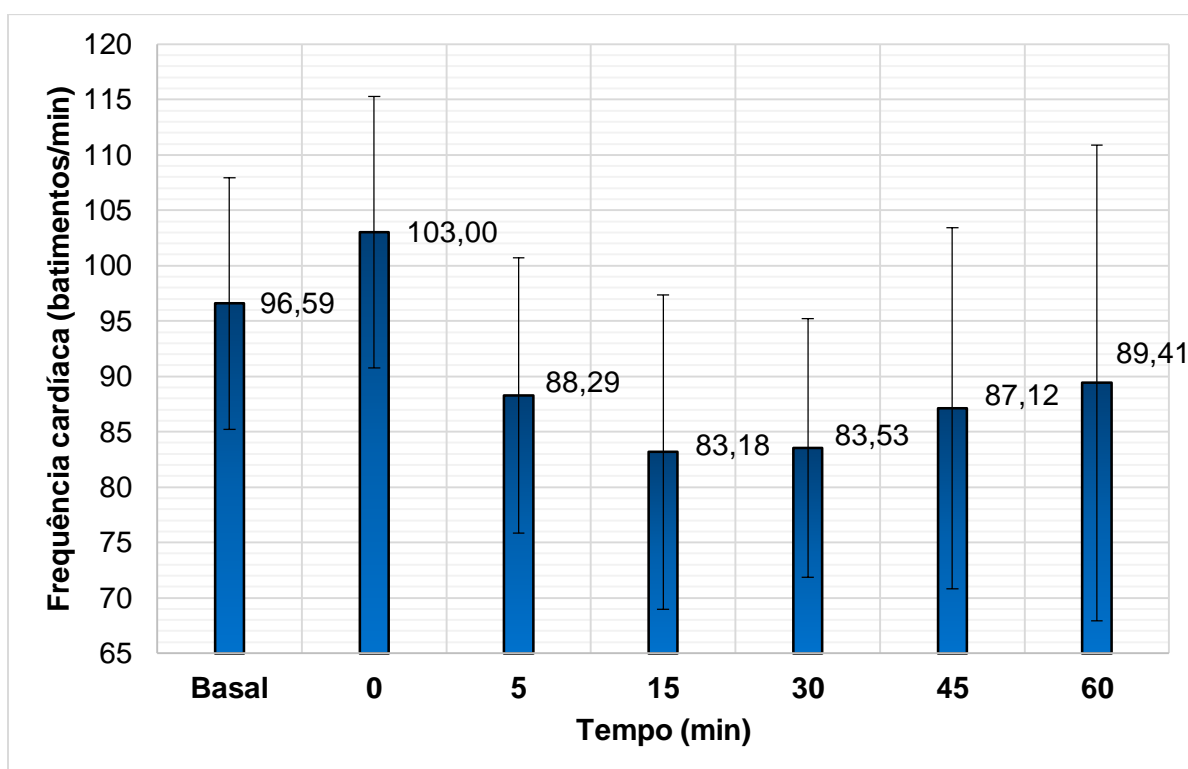
Tabela 3 - Média \pm desvio padrão dos parâmetros ecocardiográficos da função diastólica considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Vel. Onda E (m/s) | 0,42 \pm 0,02 | 0,44 \pm 0,03 | 0,44 \pm 0,03 | 0,46 \pm 0,03 | 0,48 \pm 0,03 | 0,47 \pm 0,02 | 0,47 \pm 0,02 |
| Vel. Onda A (m/s) | 0,23 \pm 0,02 | 0,22 \pm 0,02 | 0,19 \pm 0,02 | 0,20 \pm 0,02 | 0,20 \pm 0,02 | 0,20 \pm 0,02 | 0,20 \pm 0,02 |
| Relação E/A | 1,90 \pm 0,13 | 2,17 \pm 0,18 | 2,75 \pm 0,38 | 2,75 \pm 0,34 | 2,62 \pm 0,27 | 2,55 \pm 0,25 | 2,77 \pm 0,37 |
| Vel. Onda e' parietal (m/s) | 0,06 \pm 0,00 | 0,07 \pm 0,00 | 0,07 \pm 0,01 | 0,07 \pm 0,01 | 0,07 \pm 0,00 | 0,07 \pm 0,00 | 0,07 \pm 0,00 |
| Relação E/e' parietal | 7,41 \pm 0,32 | 6,23 \pm 0,37 | 6,23 \pm 0,32 | 7,00 \pm 0,43 | 7,16 \pm 0,53 | 7,06 \pm 0,39 | 6,96 \pm 0,24 |
| T. desacel. onda E (ms) | 107,94 \pm 5,31 | 106,35 \pm 5,57 | 110,71 \pm 7,48 | 104,94 \pm 5,65 | 107,59 \pm 4,40 | 114,18 \pm 6,10 | 109,88 \pm 6,90 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019)

Legenda: min: minutos; vel.: velocidade; m/s: metros por segundo; T. desacel.: tempo de desaceleração; ms: milissegundos. Foi considerado o nível de significância de 0,05.

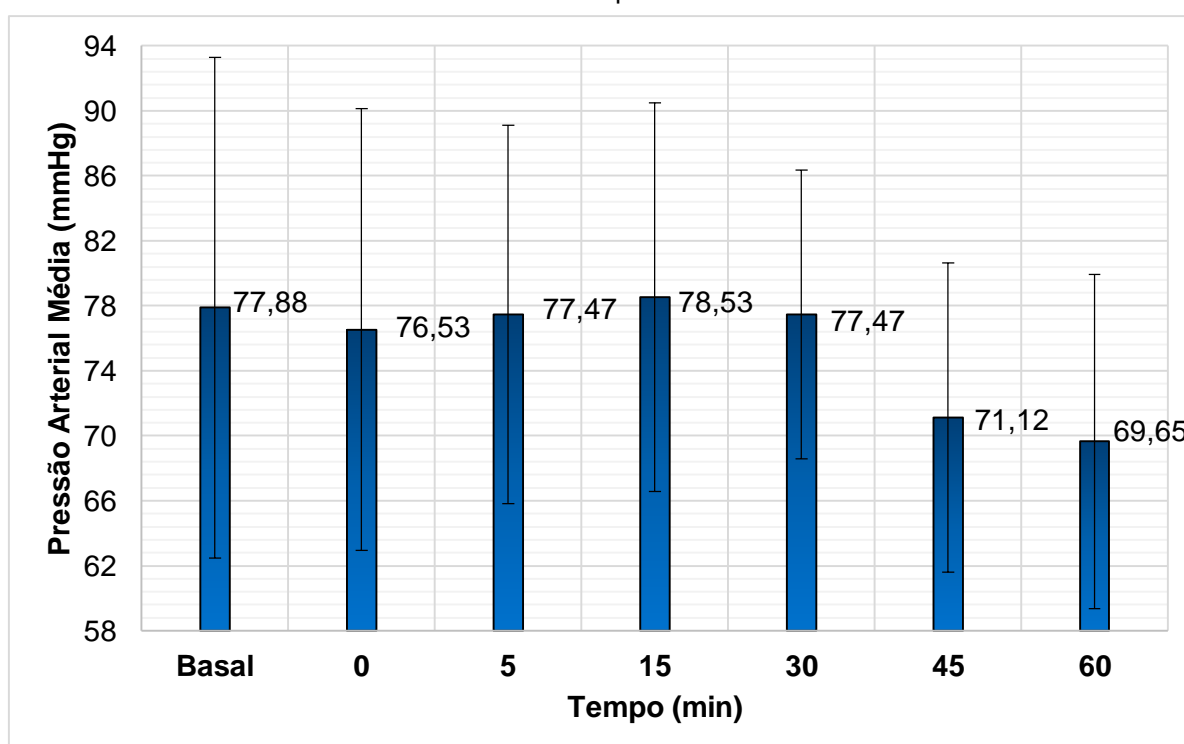
Gráfico 1 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a frequência cardíaca considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos.

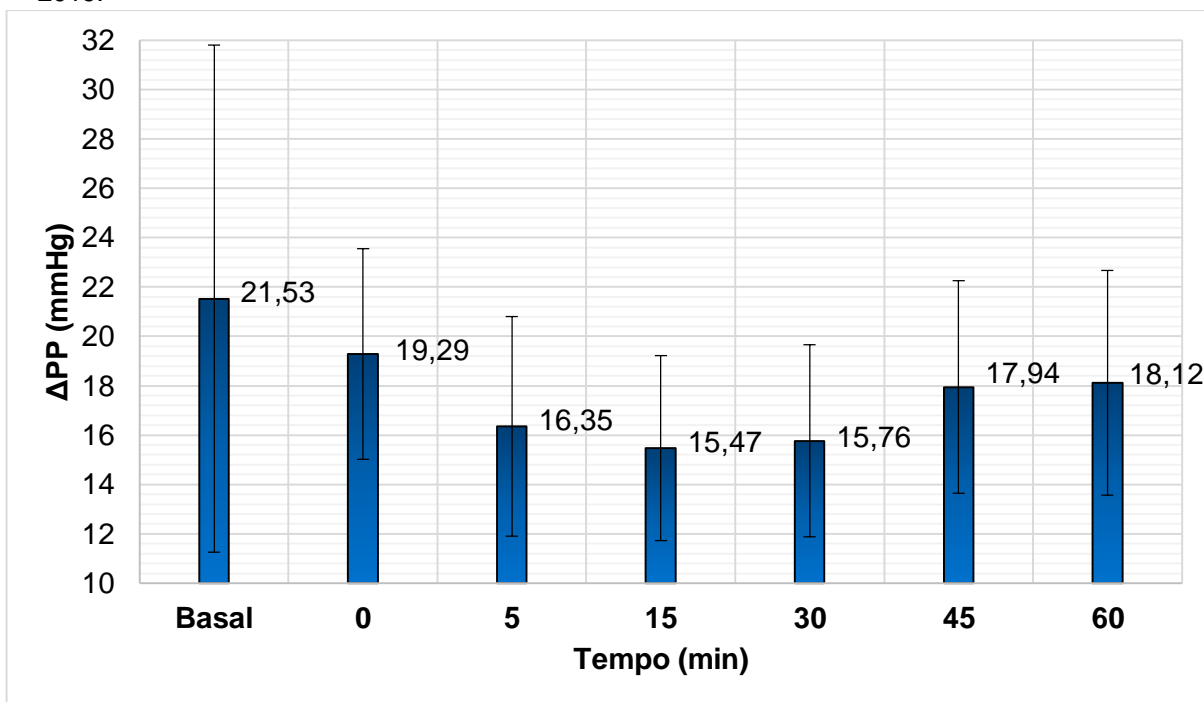
Gráfico 2 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a pressão arterial média considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: mmHg: milímetros de mercúrio; min: minutos.

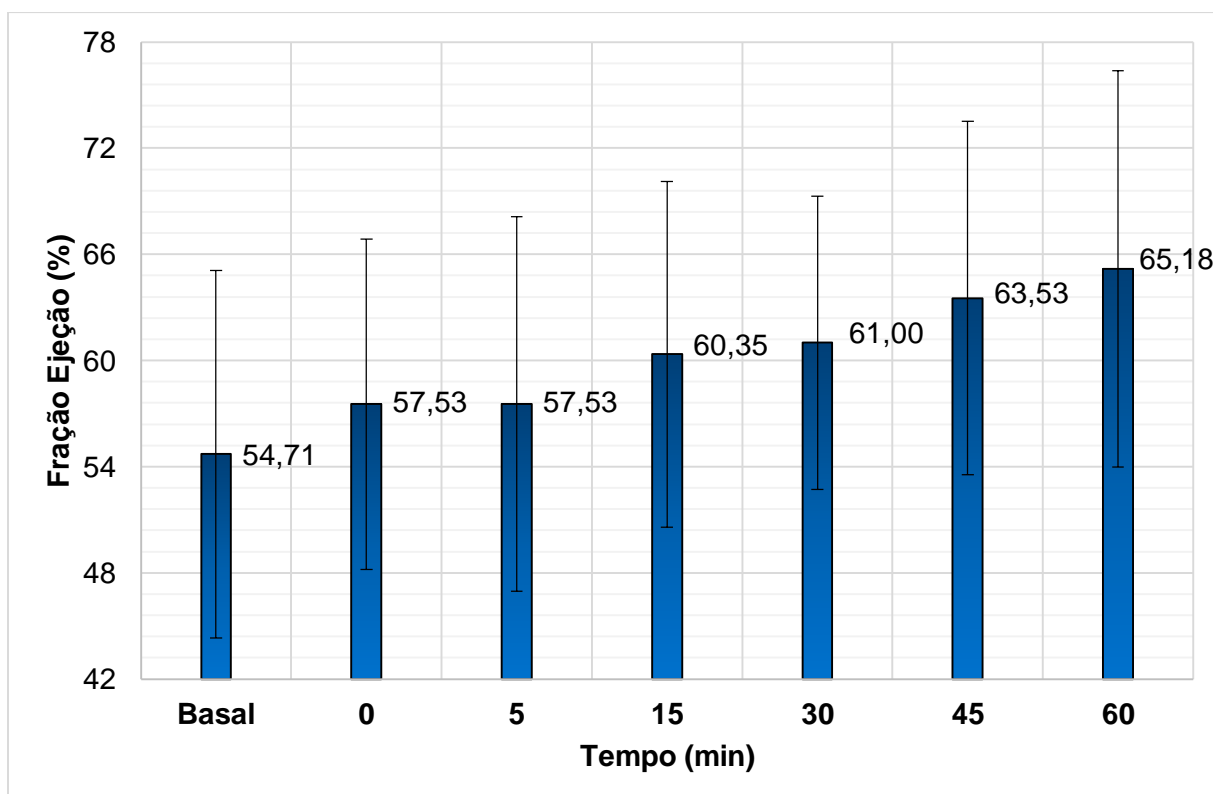
Gráfico 3 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a variação da pressão de pulso (Delta PP) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: mmHg: milímetros de mercúrio; min: minutos.

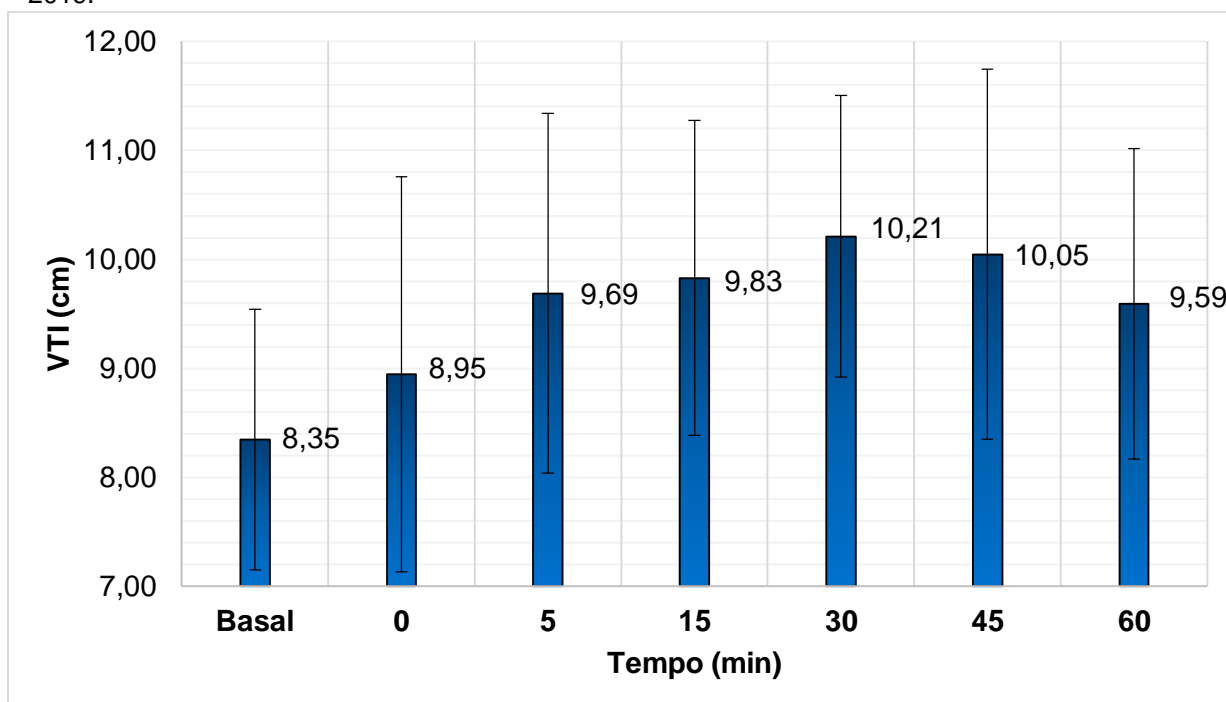
Gráfico 4 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a Fração de ejeção pelo método Simpson modificado considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos.

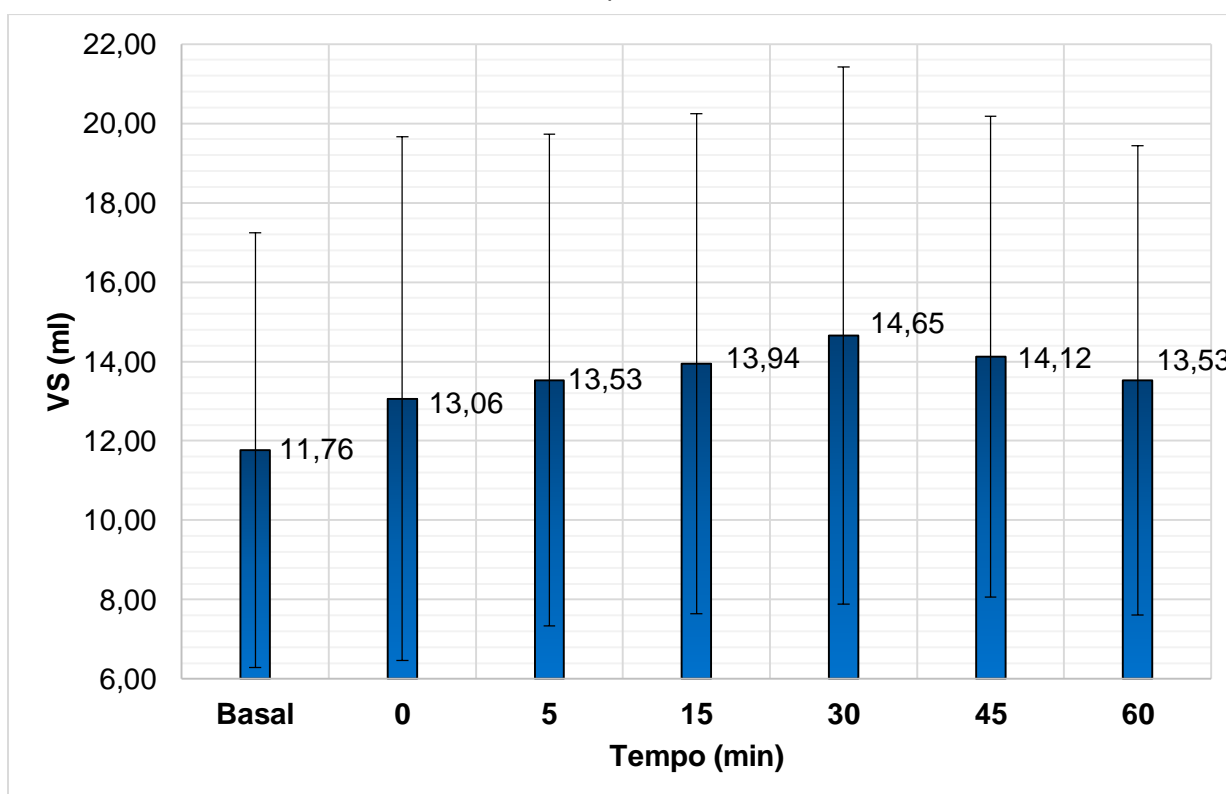
Gráfico 5 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a integral velocidade tempo (VTI) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: VTI: integral velocidade tempo; cm: centímetro; min: minutos.

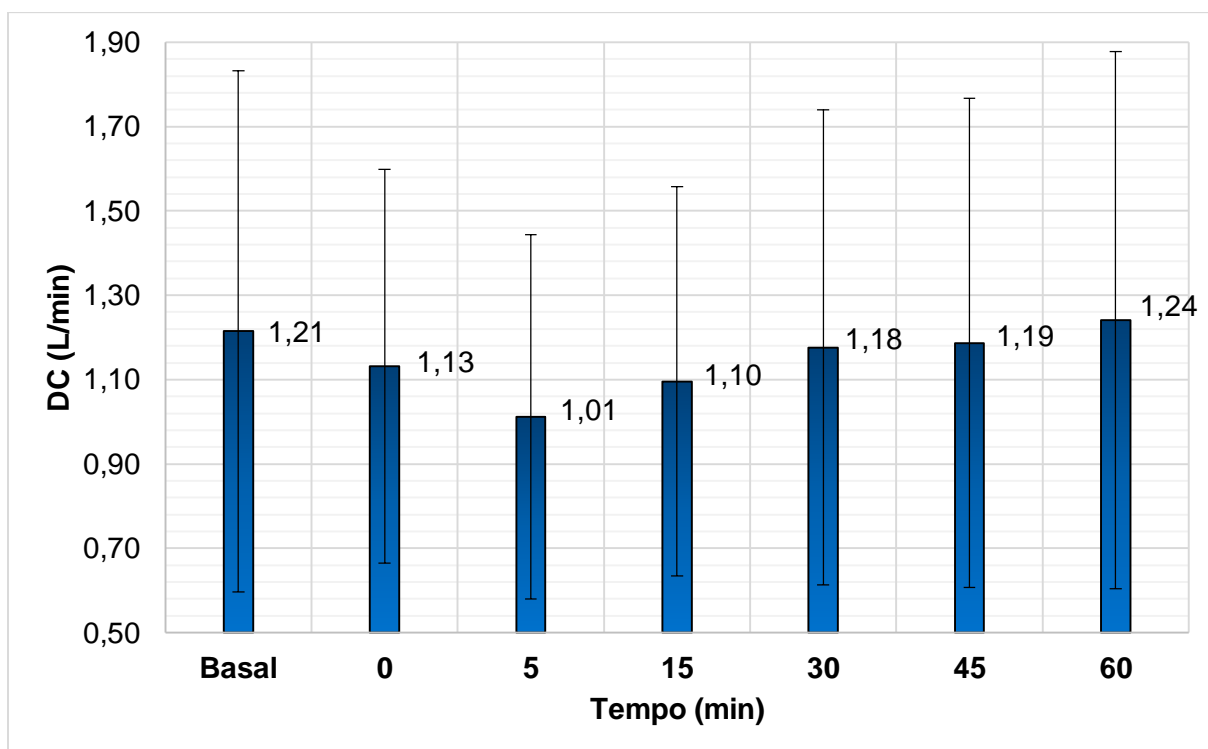
Gráfico 6 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes ao volume sistólico (VS) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: VS: volume sistólico; ml: mililitros; min: minutos.

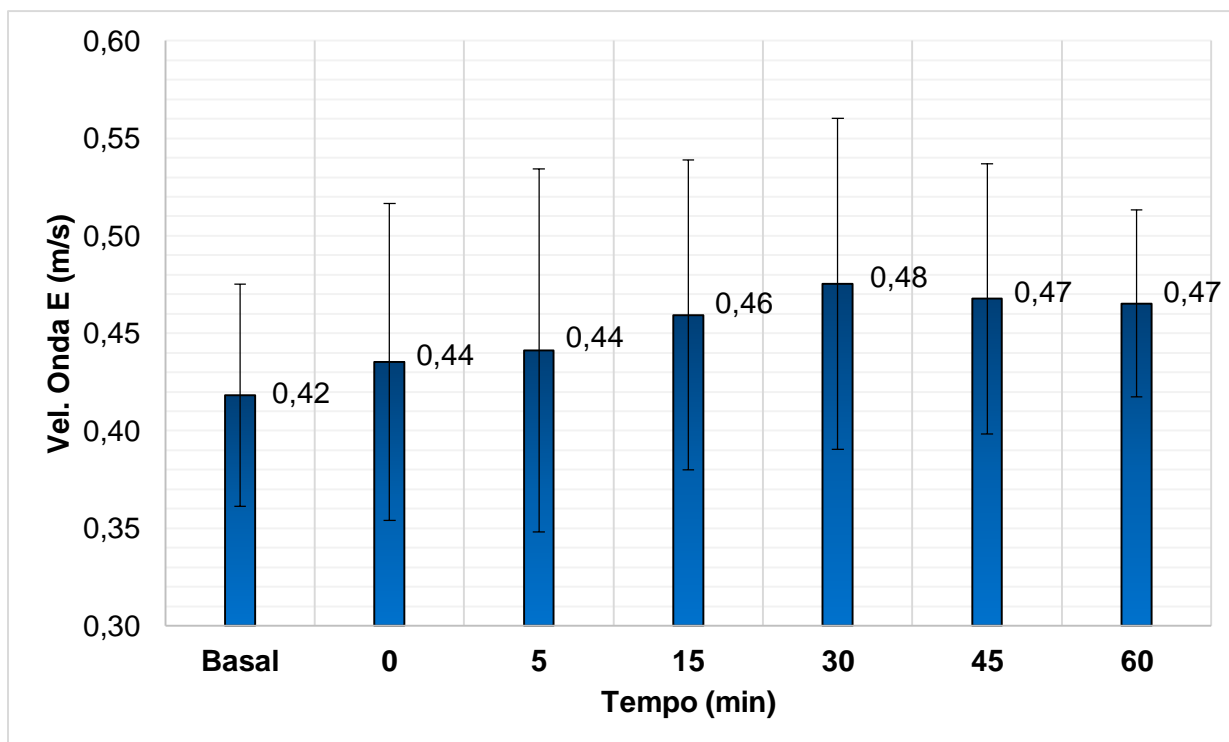
Gráfico 7 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes ao débito cardíaco (DC) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: DC: débito cardíaco; L/min: litros por minuto; min: minutos.

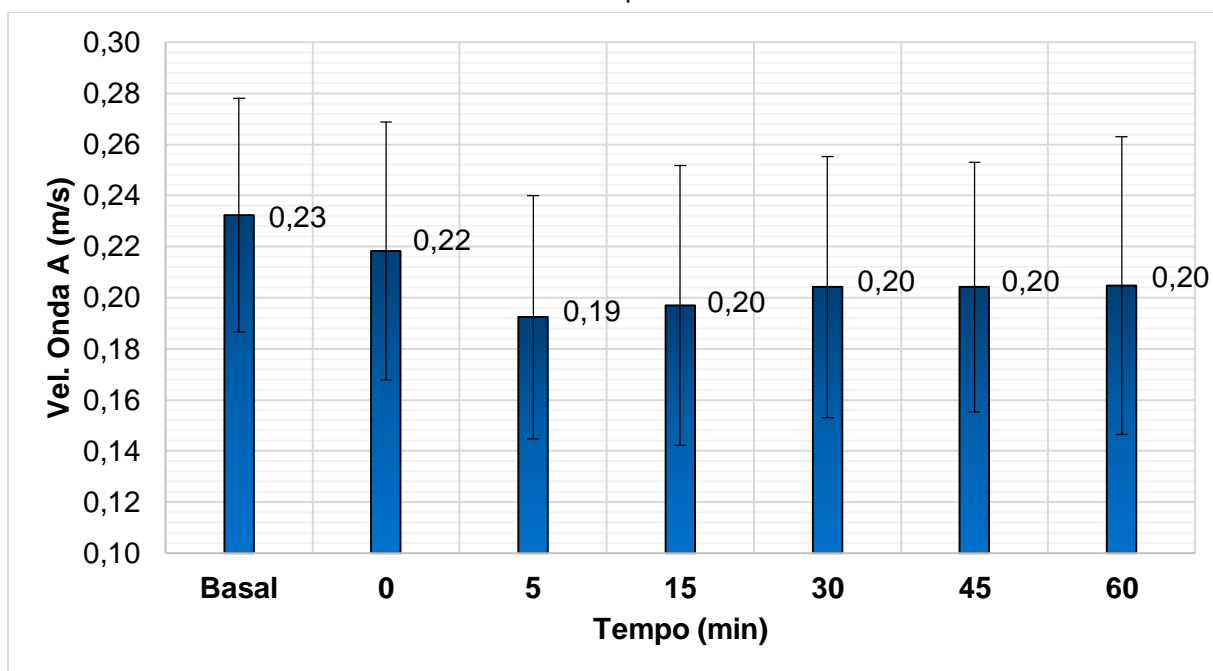
Gráfico 8 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a velocidade da onda E considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: vel.: velocidade; m/s: metros por segundo; min: minutos.

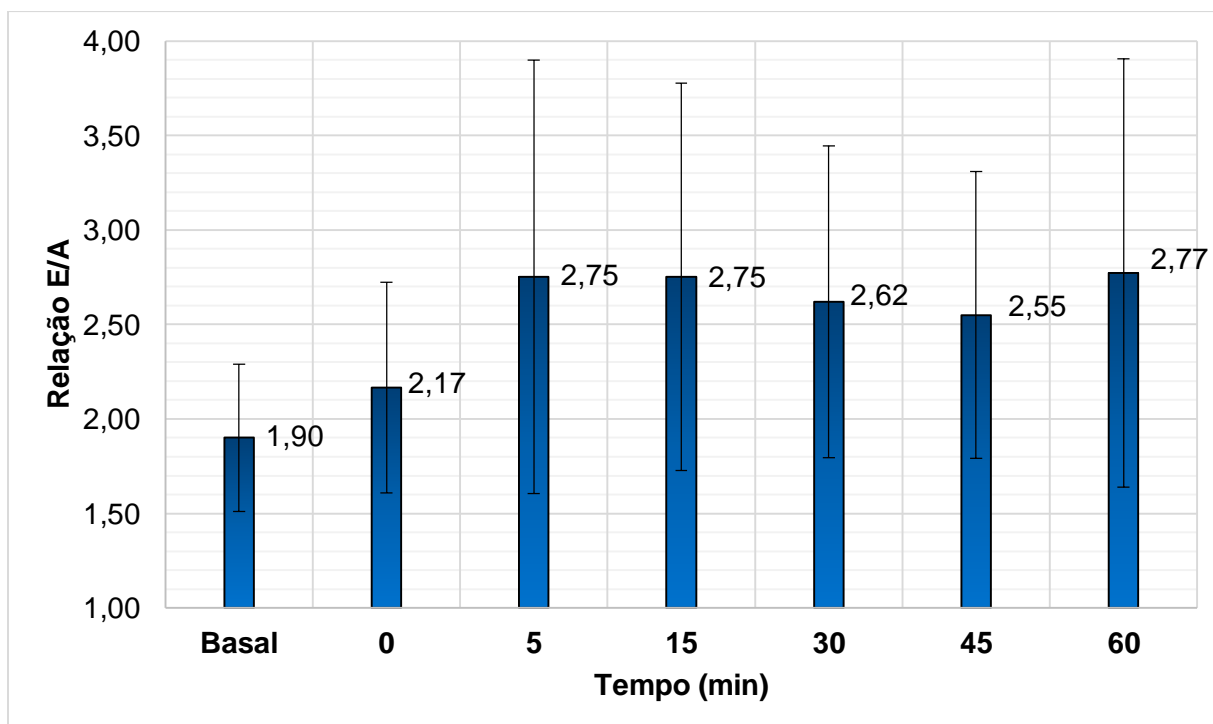
Gráfico 9 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a velocidade da onda A considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: vel.: velocidade; m/s: metros por segundo; min: minutos.

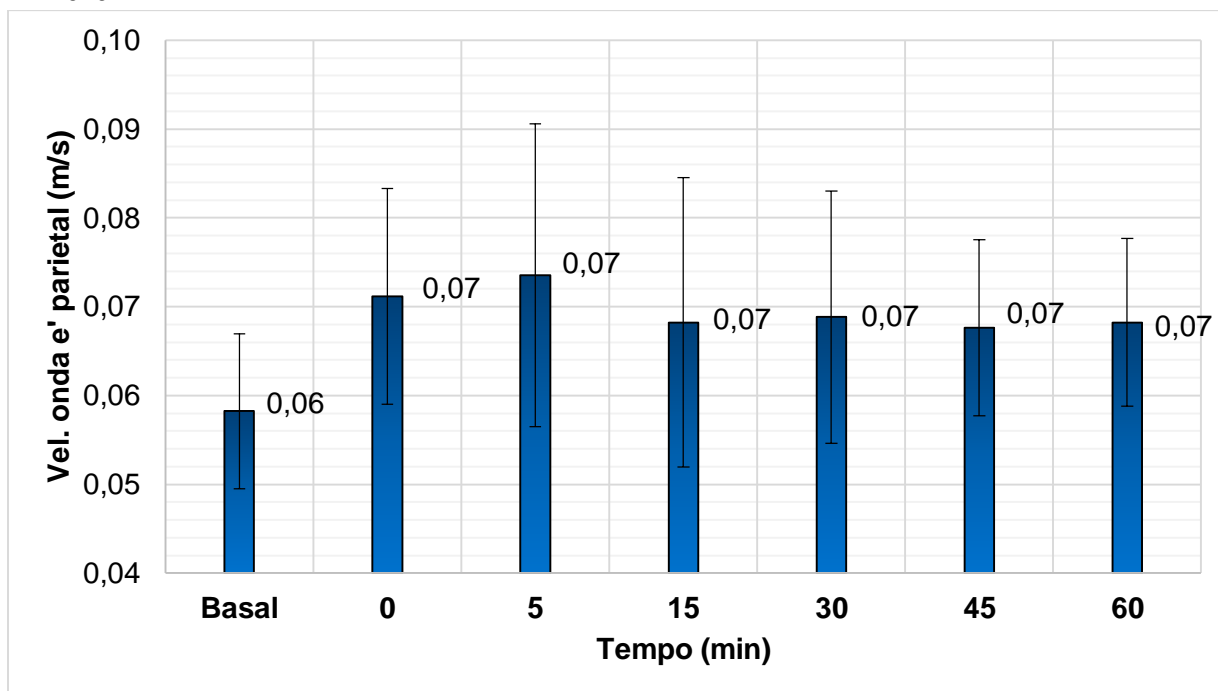
Gráfico 10 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a relação entre velocidade onda E e velocidade onda A considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos.

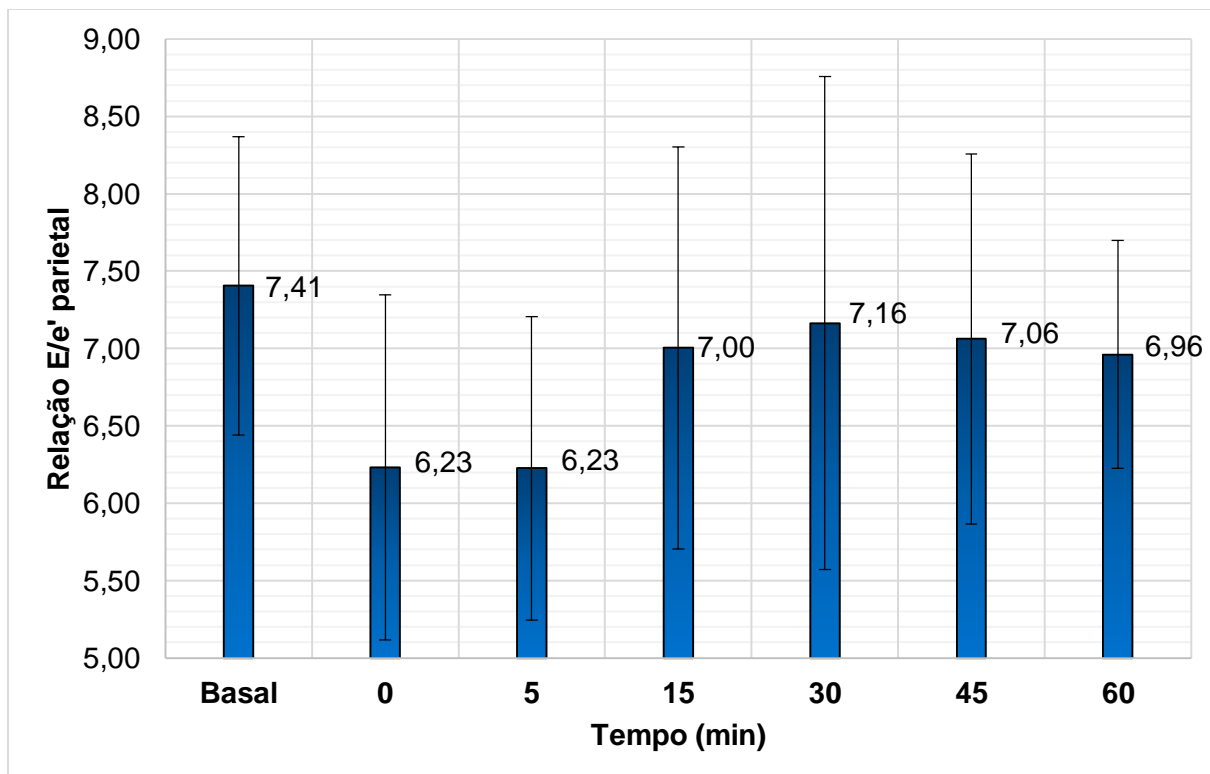
Gráfico 11 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a velocidade da onda e' parietal considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: vel.: velocidade; m/s: metros por segundo; min: minutos.

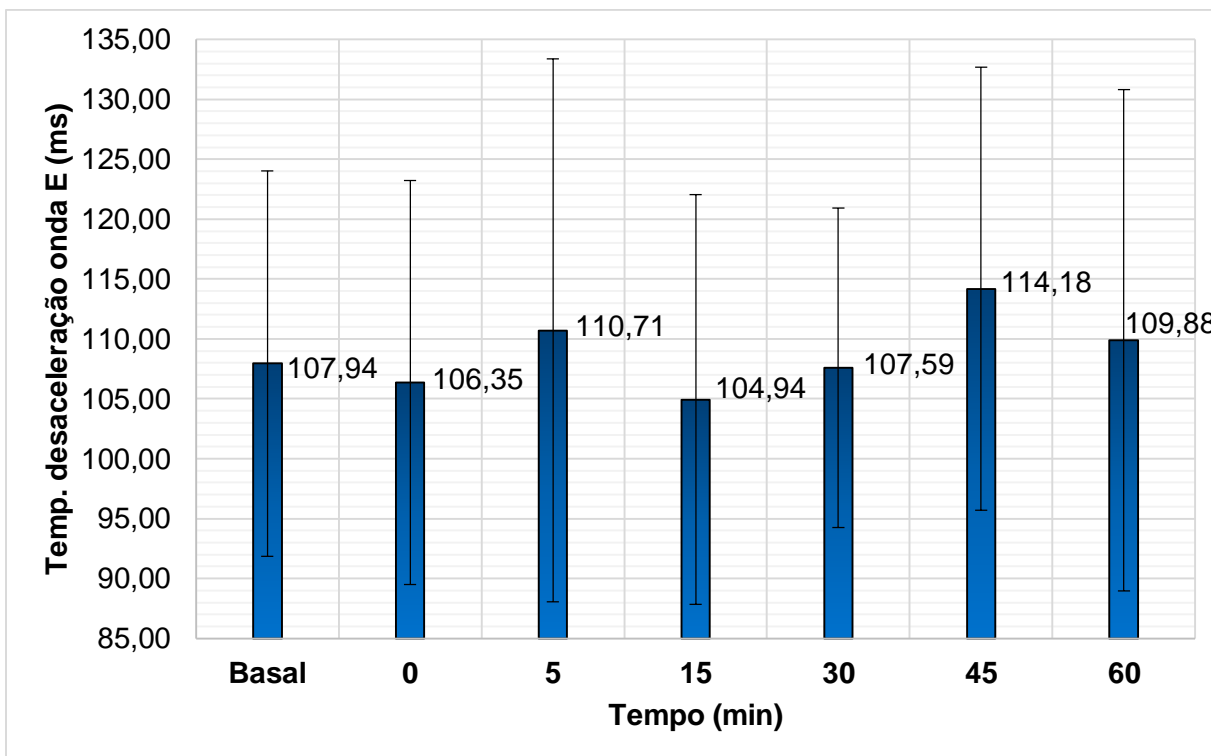
Gráfico 12 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a relação entre velocidade onda E e velocidade onda e' parietal considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos.

Gráfico 13 - Médias e intervalos de confiança de Bonferroni referentes a Tempo de desaceleração da onda E considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: ms: milissegundos; min: minutos.

6.2 DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES COLETADOS

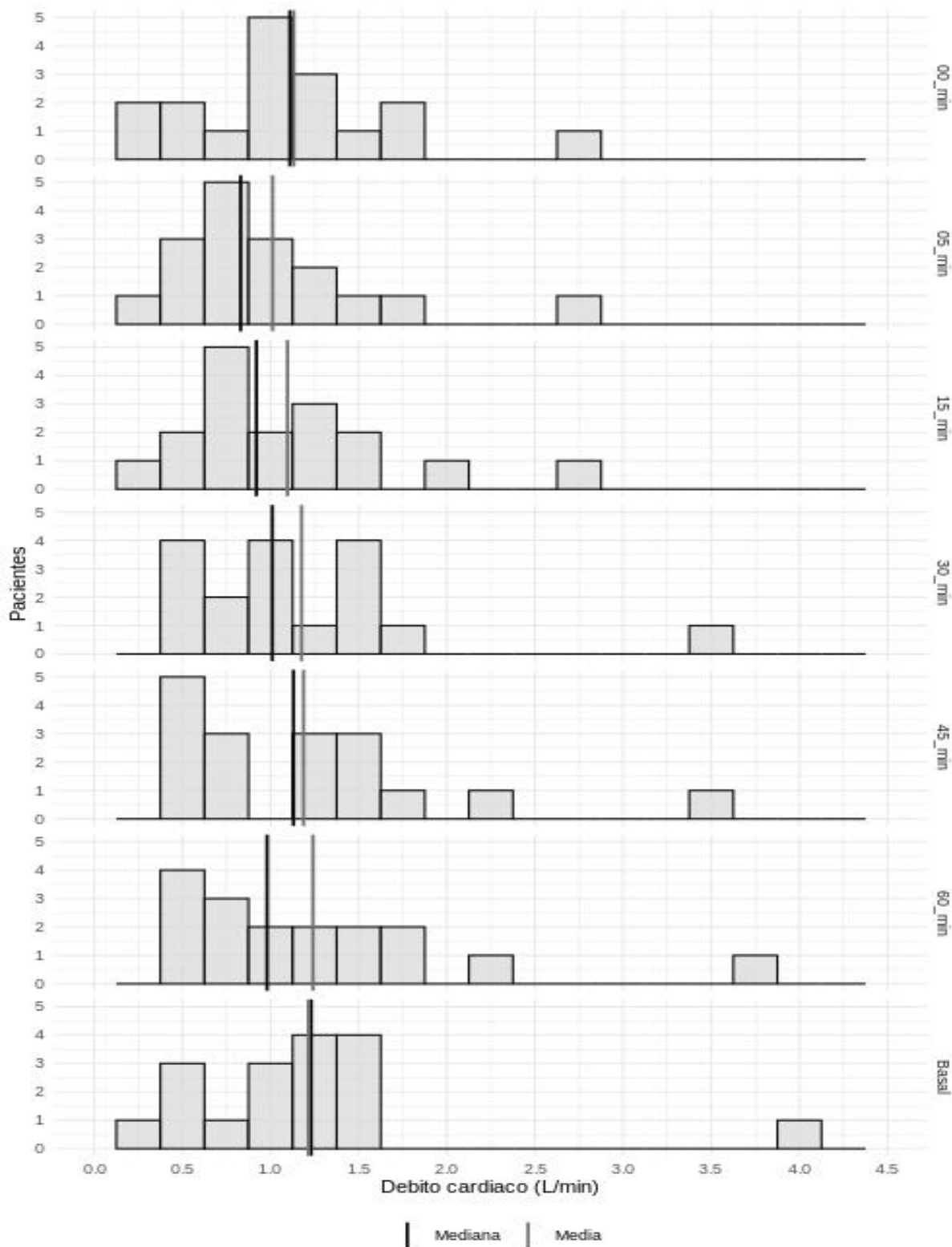
A medida de cada variável foi tomada em 7 momentos distintos (basal e nos instantes 0min, 5 min, 15min, 30min, 45min e 60min). A fim de observar a dinâmica da variabilidade das medidas de acordo com o tempo, foram elaborados histogramas para cada variável considerando cada instante de tempo.

As figuras 1 a 3 representam os histogramas obtidos para débito cardíaco, velocidade da onda E e velocidade da onda A. Esses histogramas foram escolhidos para demonstrar a variabilidade de alguns parâmetros ecocardiográficos individualmente ao longo do tempo.

Nos histogramas do débito cardíaco (figura 1) observa-se que a partir do início da infusão do remifentanil (T0) a dispersão dos valores se estreita ao longo do eixo horizontal, quando comparado ao momento basal. Também se nota uma discreta redução da média desse parâmetro entre o T5 e o T45, voltando a se elevar no T60.

Na figura 2 onde se distribuiu os valores de velocidade da onda E ao longo do tempo, nota-se que entre T0 e T60 a dispersão dos valores tende a elevar moderadamente a média dessa variável. Já na figura 3 a qual representa a disposição dos valores da velocidade da onda A ao longo dos instantes de avaliação, constata-se que com início da administração do fármaco (T0) ocorre redução da média, que se mantém até o fim do procedimento (T60).

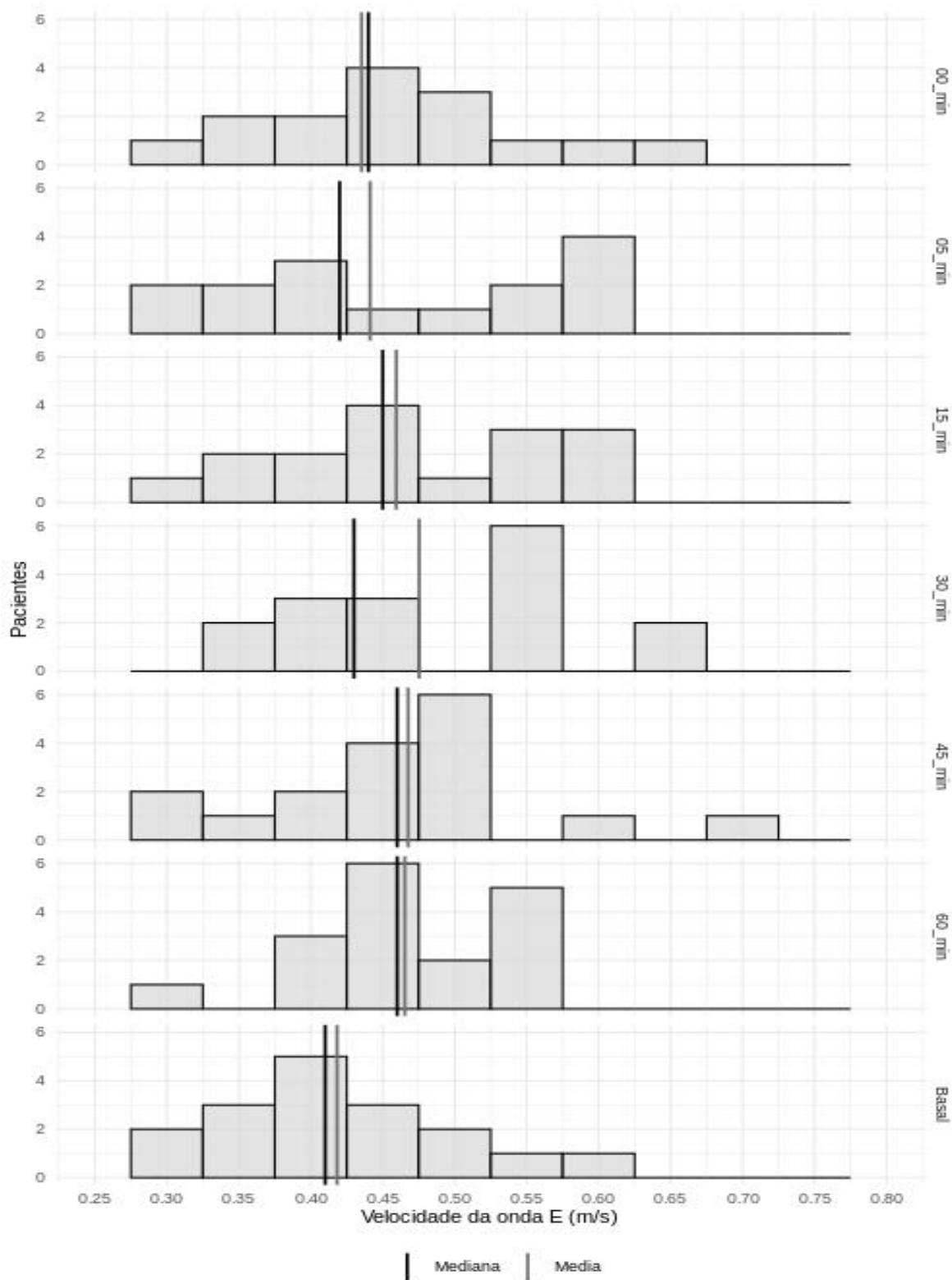
Figura 1 - Histogramas do débito cardíaco (DC) com média e mediana considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; L/min: litros por minuto.

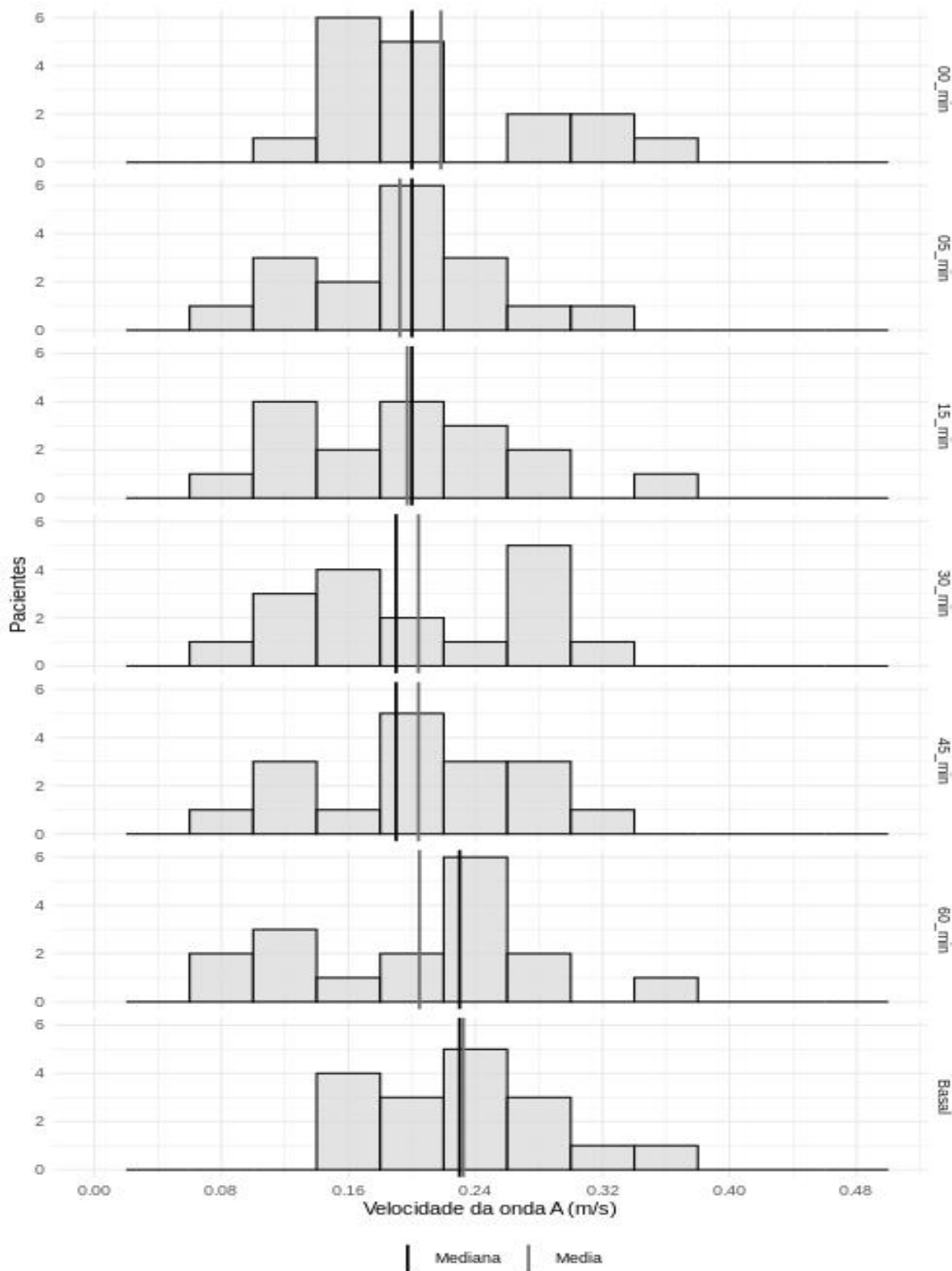
Figura 2. Histogramas da velocidade da onda E com média e mediana considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; m/s: metros por segundo.

Figura 3. Histogramas da velocidade da onda A com média e mediana considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.



Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; m/s: metros por segundo.

7 DISCUSSÃO

7.1 AS CONTRIBUIÇÕES DESTE ESTUDO

O presente estudo proporcionou uma visão hemodinâmica sobre a influência do remifentanil nas variáveis de função sistólica e diastólica de cadelas hípidas na taxa de infusão estudada. E pode demonstrar estabilidade cardiovascular mesmo com os efeitos observados, em pacientes sem doença pré-existente.

7.2 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

7.2.1 Parâmetros cardiorrespiratórios

Os resultados obtidos no trabalho, para todos os parâmetros cardiorrespiratórios, quando submetidos a análise estatística demonstraram que as médias nos instantes avaliados foram compatíveis entre si. Ou seja, comparando o tempo basal com os momentos onde o paciente estava sob o efeito do fármaco estudado, não houve diferença estatística entre as médias. Entretanto, pontualmente devemos ressaltar os efeitos notados nas variáveis e sua importância clínica, mesmo sem significado estatístico na população estudada.

Já é conhecido que os opioides com alta afinidade em receptores do tipo μ proporcionam efeitos consideráveis sobre o sistema cardiovascular. A estimulação vagal causada pela interação do opioide no bulbo (núcleos vagais centrais) acarreta bradicardia (WHITE, 2001; FUKUDA, 2005), tal efeito é intensificado de maneira dose-dependente e pela velocidade de administração do fármaco (JAMES et al., 1992; WHITE, 2001).

Em nosso estudo, os valores de FC mais elevados podem ser indicativos dos efeitos da indução com propofol, tendo-se em vista que este fármaco causa taquicardia. A partir dos 5 minutos de infusão houve uma redução da frequência cardíaca se mantendo até o término da administração. Estes resultados corroboram com os relatados por diversos autores (JAMES et al., 1992; MONTEIRO et al., 2010; GIMENES et al., 2011; BEIER et al., 2015) demonstrando o efeito cronotrópico negativo do opioide.

Entretanto, mesmo com a redução da FC os pacientes não apresentaram hipotensão arterial trans-anestésica grave, nota-se uma diminuição da pressão arterial média (PAM) em relação ao momento basal, porém sem comprometimento hemodinâmico a ponto de necessitar correção. Onde a menor média da PAM foi 69,65 mmHg, não demonstrando hipotensão importante pelo efeito do fármaco na taxa de infusão estudada. Essa queda da pressão arterial pode ser justificada pela redução do tônus simpático e aumento do tônus vagal promovida pelos opioides μ -agonistas, como o remifentanil (JAMES et al., 1992).

A redução da FC com manutenção da pressão arterial acima de valores aceitáveis para anestesia, também é relatada por Gimenes et al. (2011), Beier et al. (2015) e Marques et al. (2018). Esse efeito é justificado por alguns autores pela liberação da vasopressina endógena, tal hormônio pode causar elevação da resistência vascular sistêmica (MONTEIRO et al., 2010; BEIER et al., 2015). Ainda não está totalmente elucidado qual ação do remifentanil para liberação da vasopressina, se é um efeito direto do fármaco nos receptores μ no sistema nervoso central aumentando a liberação (HELLEBREKERS et al., 1989) ou se é um efeito indireto, pela redução da pressão arterial e consequente diminuição do DC, que induz a liberação deste hormônio (ROCKHOLD et al., 1983).

Ainda discutindo sobre a pressão arterial, observa-se que no T15 minutos a PAS se elevou discretamente, provavelmente relacionada a tração do pedículo ovariano. Contudo, não foi necessário o incremento da taxa de infusão tendo em vista que não observamos o aumento desse parâmetro acima de 20% do valor basal do paciente, fato que como determinado previamente na metodologia acarretaria a correção da dose.

Foi monitorada também a variação da pressão de pulso (Delta PP) durante o procedimento, a qual é considerada um método capaz de prever a responsividade do paciente à fluidoterapia, quando submetido a ventilação mecânica (FANTONI et al., 2017). O Delta PP é determinado pela variação percentual entre a maior pressão de pulso (PP_{máx}), a qual é normalmente registrada durante o ciclo inspiratório de ventilação, e a menor pressão de pulso (PP_{mín}), que é registrada entre as ventilações correntes (MICHAEL, 2005; AULER et al., 2008). Podendo provavelmente sofrer influência do tônus vascular.

Dessa forma, tendo em vista que partimos do princípio do paciente se encontrar com a volemia adequada pela curva de Frank-Starling, ao analisar os resultados verifica-se que a partir do T0 houve uma redução nas médias, o que pode sugerir uma influência do remifentanil na resistência vascular sistêmica alterando a variação da pressão de pulso, afetando a pré-carga e pós-carga.

7.2.2 Parâmetros ecocardiográficos

Nos resultados ecocardiográficos também se observa que em todos os parâmetros, tanto de função sistólica quanto de função diastólica, a análise estatística demonstrou que as médias foram compatíveis entre si, nos instantes avaliados. Com outras palavras, os instantes em que o paciente estava sob infusão do fármaco (T0 a T60) quando comparados ao Tbasal, não houve diferença estatística nas médias. No entanto, verifica-se nos gráficos efeitos interessantes a serem discutidos quanto a sua importância clínica, mesmo sem significado estatístico na população estudada.

Seguindo um raciocínio da fisiologia hemodinâmica, e observando os resultados da pesquisa pode-se inferir alguns prováveis efeitos do fármaco. Quanto a fração de ejeção (FE) mensurada pelo método Simpson modificado, observa-se que a partir do início da infusão do fármaco as médias se elevaram ao longo do tempo (de T0 a T60). Apesar de não demonstrar significância estatística, conseguimos visualizar esse aumento da FE nos instantes avaliados. Onde talvez pode-se inferir que a redução da FC pelo efeito direito do opioide, acarretou um maior período de enchimento ventricular, como descrito também por Beier et al. (2015). E podendo ser explicado pelo mecanismo de Frank-Starling (GUYTON & HALL, 2006). Também tendo em vista que, houve um discreto incremento do volume sistólico (VS) e da integral velocidade tempo (VTI), quando comparado ao momento basal.

Marques et al. (2018) compararam os efeitos ecocardiográficos da infusão contínua de propofol isolado, com associação propofol mais remifentanil ambos em infusão contínua. E observaram uma redução da FE a qual, pela avaliação dos parâmetros, foi atribuída ao efeito inotrópico negativo do propofol e não por efeito do remifentanil, tendo em vista que não houve diferença estatística entre os grupos para essa variável.

As médias do volume sistólico em nosso trabalho também tiveram um discreto aumento, dado pelo incremento das médias da integral velocidade tempo com início da infusão do fármaco como já descrito acima, uma vez que o diâmetro da aorta se mantém sempre constante. Não corroborando com o relatado por Beier et al. (2015), onde sugeriram que a redução do VS poderia ser causada por um efeito inotrópico negativo do opioide, não descartando ser pela associação entre propofol e remifentanil.

No trabalho de Chanavaz et al. (2005) investigaram se a atropina poderia reverter a queda do índice cardíaco (IC) e da PAM em crianças anestesiadas com sevoflurano e infusão remifentanil, explicadas pela bradicardia. Apesar da atropina ter sido capaz de limitar o efeito do opioide na FC, não observaram benefícios sobre a pressão arterial e IC. A escolha de uma taxa única de infusão do remifentani (0,2 ug/kg/min) em nosso estudo foi determinada visando evitar efeitos intensos sobre a FC e manter bom nível de analgesia trans-cirúrgica, além de considerar que cada espécie pode apresentar respostas diferentes ao fármaco.

Já analisando as variáveis de função diastólica, verifica-se um aumento da velocidade da onda E, redução da velocidade de onda A ambas de forma moderada, e conseqüente aumento da relação E/A à partir do início da administração do remifentanil. O que sugere um provável efeito do fármaco favorecendo o relaxamento ventricular, em contra partida reduzindo a contração atrial e sua influência no enchimento ventricular. Também segundo Marques et al. (2018) isso pode ser explicado pela bradicardia deflagrar um maior tempo de relaxamento ventricular, tornando o enchimento precoce (onda E) mais significativo que a contração atrial (onda A).

Tais efeitos também foram descritos em jovens humanos saudáveis sob infusão de remifentanil por Bolliger et al. (2011). Entretanto, em seu trabalho não houve alteração da velocidade da onda e' colocando a prova a interpretação desses resultados como melhora da função diastólica.

Em nosso estudo, a velocidade da onda e' apresentou uma mínima elevação correlacionando ao descrito acima, que pode sugerir um maior relaxamento ventricular. E observa-se que a relação E/e' parietal se reduziu com início da infusão do fármaco, o que pode insinuar talvez uma redução na pressão de enchimento ventricular. No entanto, não se pode inferir que o remifentanil causou melhora da

função diastólica, mesmo porque, observa-se também uma variação irregular do tempo de desaceleração da onda E ao longo das avaliações.

Logo, correlacionando todos os resultados clínicos do efeito do remifentanil nas variáveis ecocardiográficas, observa-se mínimos efeitos dessa taxa de infusão estudada na função sistólica e diastólica de cadelas saudáveis. Entretanto, pelos efeitos observados nesse trabalho pode-se inferir que, talvez outros estudos com uma amostra maior possam apresentar diferença estatística significativa entre os momentos avaliados. Bem como, avaliar outras taxas de infusão diferentes da utilizada nesse estudo, a fim de determinar o impacto destas nas variáveis ecocardiográficas. Observando os resultados de Gimenes et al. (2011) onde doses de 0,125 µg/kg/min foram insuficientes para produzir efeito analgésico adequado nos animais estudados. Enquanto, doses de 0,25 µg/kg/min e 0,5 µg/kg/min demonstraram efeitos analgésicos adequados, sem comprometer as variáveis cardiorrespiratórias avaliadas no trabalho.

7.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Não obstante de todas as contribuições clínicas observadas e resultados interessantes obtidos no estudo, ainda assim, devemos atentar as suas limitações.

A utilização de cadelas híginas pode dificultar a comparação com resultados relatados para pacientes com alteração cardiovascular prévia, que afetem a função sistólica e/ou diastólica. Outro ponto importante a ressaltar, é a utilização de apenas uma taxa de infusão contínua, onde talvez taxas mais elevadas do fármaco possam demonstrar maior impacto nas variáveis estudadas. E a ausência da mensuração da concentração plasmática do remifentanil nos momentos estudados, para garantir correlação entre efeitos e taxa utilizada.

Além disso, a dificuldade de controlar pré e pós-carga nesses modelos de avaliação global da função ventricular esquerda. Como colocado por Marques et al. (2018), futuramente o artifício de técnicas mais avançadas implicaria em uma avaliação mais segmentar da dinâmica miocárdica, melhorando a compreensão do impacto cardiovascular do opioide. Como também, a utilização de alguns parâmetros ecocardiográficos que podem sofrer influência da volemia do paciente, pode ser considerada como limitação.

Por fim, a amostra utilizada no trabalho pode ser considerada pequena (n=17) para expressar os efeitos do fármaco em uma população total. Assim, torna-se necessário outros estudos semelhantes a esse, e com amostragem mais robusta.

8 CONCLUSÃO

Conclui-se que a infusão do remifentanil na taxa utilizada não proporcionou impacto significativo na função sistólica e diastólica avaliadas pela ecocardiografia transesofágica, na amostra estudada (n=17). Demonstrando assim, uma estabilidade cardiovascular considerável podendo atribuir segurança e efetividade farmacológica. Ainda se faz necessário mais estudos como esse para aprofundar o conhecimento sobre a ação e o impacto do opioide na função global do ventrículo esquerdo, e em populações de risco.

9 REFERÊNCIAS

- ABDUCH, M.C.D. Ecocardiografia, In: CARVALHO, C.F. **Ultra-sonografia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004. p. 287-345.
- ARNDT, J.; MIKAT, M.; PARASHER, C. Fentanil's analgesic, respiratory and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. **Anesthesiology**, v. 61, p. 355-361, 1984.
- AULER, J.O.JR.; GALAS, F.; HAJJAR, L. et al. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 106, p. 1201- 1206, 2008.
- BARRON, B.A. Opioid peptides and the heart. **Cardiovascular Research**, v. 43, p. 13-16, 1999.
- BEIER, S.L.; MATTOSO, C.R.S.; AGUIAR, A.J.A.; VIANNA, P.T.G.; MASSONE, F. Hemodynamic effects of target-controlled infusion of propofol alone or in combination with a constant-rate infusion of remifentanil in dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 79, p. 309-315, 2015.

BOLLIGER, D.; SEEBERGER, M.D.; KASPER, J.; SKARVAN, K.; SEEBERGER, E.; LURATI BUSE, G.; BUSER, P.; FILIPOVIC, M. Remifentanil does not impair left ventricular systolic and diastolic function in young healthy patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 106, p. 573-579, 2011.

BOLTE, C.; NEWMAN, G.; SCHULTZ, J.E.J. Kappa and delta opioid receptor signaling is augmented in the failing heart. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 47, p. 493-503, 2009.

BONAGURA, J.D.; FUENTES, V.L. Ecocardiografia, In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004. p. 884 -925.

BONAGURA, J.D.; MILLER, W.M.; DARKE, P.G.G. Doppler echocardiography I: pulsed wave and continuous – wave examinations. **Veterinary Clinics of North America**. Small Animal Practice, v. 28, n.6, p. 1325 -1359, 1998.

BOON, J. A. Myocardial Diseases. **Veterinary Echocardiography**. 2a ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011b. p. 480-487.

BOON, J.A. Evaluation of Size, Function, and Hemodynamics. In J.A. Boon, **Manual of Veterinary Echocardiography**. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006. p. 151-260.

BOON, J.A. The M-mode and Doppler examination. In: Boon J.A., **Veterinary echocardiography**. 2nd ed. Iowa, USA: Wiley-Blackwell. 2011a. p. 76– 105.

BORGEAT, A.; AGUIRRE, J. Sedation and regional anesthesia. **Current Opinion in Anesthesiology**, v.22, p. 678-682, 2009.

BURKLE, H.; DUNBAR, S.; AKEN, H.V. Remifentanil: a novel, short-acting, u-opioid. **Anesthesia and Analgesia**. v. 83, p. 646-651, 1996.

CHANAFAZ, C.; TIREL, O.; WODEY, E.; BANSARD, J.Y.; SENHADJI, L.; ROBERT, J.C.; ECOFFEY, C. Haemodynamic effects of remifentanil in children with and without intravenous atropine. An echocardiographic study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94 (1), p. 74–79, 2005.

COVELLO, R.D.; RUGGERI, L.; LANDONI, G.; GUARRACINO, F.; BIGNAMI, E.; GONFALINI, M.; VIRZO, I.; MICHEV, I.; COLOMBO, A.; ZANGRILLO, A.

Transcatheter implantation of an aortic valve: Anesthesiological management. **Minerva Anesthesiologica**, v.76, p. 100-108, 2010.

CRIADO, A.B.; SEGURA, I.A.G. Reduction of isoflurane MAC by fentanyl or remifentanil in rats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. Blackwell, v.30, p.250, 2003.

DAVIS, H.; JENSEN, T.; JOHNSON, A; KNOWLES, P.; MEYER, R.; RUCINSKY, R.; SHAFFORD, H. Fluid therapy guidelines for dogs and cats. **American Animal Hospital Association**, p. 149-159, 2013.

De SOUZA, G.; LEWIS, M.C.; TERRIET, M.F. Severe bradycardia after remifentanil. **Anesthesiology**, v.87, p.1019-1020, 1997.

DENAULT, A.; COUTURE, P.; MCKENTY, S.; et al. Perioperative use of transesophageal echocardiography by anesthesiologists: Impact in non-cardiac surgery and in the intensive care unit. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 49, p. 287- 294, 2002.

DERSHWITZ, M.; RANDEL, G.I.; ROSOW, C.E.; FRAGEM, R.J.; CONNORS, P.M.; LIBROJO, E.S. et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. **Anesthesia and Analgesia**, v. 81, p. 619-23, 1995.

DESCORPS-DECLERE, A.; SMAIL, N.; VIGUE, B.; DURANTEAU, J.; MIMOZ, O.; EDOUARD, A.; SAMII, K. Transgastric, pulsed Doppler echocardiographic determination of cardiac output. **Intensive Care Medicine**, v. 22 (1), p. 34–8, 1996.

DOMENECH, O.; OLIVEIRA, P. Transoesophageal echocardiography in the dog. **The Veterinary Journal**. v.198 (2), p. 329–38, 2013.

DROVER, D.R.; LITALIEN, C.; WELLIS, V., SHAFER, S.L.; HAMMER, G.B. Determination of the pharmacodynamic interaction of propofol and remifentanil during esophagogastroduodenoscopy in children. **Anesthesiology**, v. 100, p. 1382-1386, 2004.

DUMAN, A.; SAHIN, A.S.; ATALIK, K.E.; ÖGÜN, C.O.; ULUSOY, H.B.; DURGUT, K.; ÖKESLI, S. The in vitro effects of remifentanil an fentanyl on isolated human right atria an saphenous veins. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 17, p. 465-469, 2003.

DUTHIE, D. J. R. Remifentanil and tramadol. **British Journal of Anaesthesia**, v. 81, n. 1, p. 51 -57, 1998.

EGAN, T.D. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 29, p. 80-94, 1995.

ELLIOTT, P.; O'HARE, R.; BILL, K.M.; PHILLIPS, A.S.; GIBSON, F.M.; MIRAKHUR, R.K. Severe cardiovascular depression with remifentanil. **Anesthesia & Analgesia**, v. 91, p. 58-61, 2000.

ELLIS, J.E.; LICHTOR, J.L.; FEINSTEIN, S.B.; et al. Right heart dysfunction, pulmonary embolism, and paradoxical embolization during liver transplantation. **Anesthesia & Analgesia**, v. 68, p. 777-782, 1989.

FANTONI, D.T.; IDA, K.K.; GIMENES, A.M.; MANTOVANI, M.M.; CASTRO, J.R. PATRÍCIO, G.C.F. AMBRÓSIO, A.M. & OTSUKI, D.A. Pulse pressure variation as a guide for volume expansion in dogs undergoing orthopedic surgery; **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 44, p. 710- 718, 2017.

FEIGENBAUM, H. Hemodynamics information derived from echocardiography. In: FEIGENBAUM, H. **Echocardiography**. 5 ed. Baltimores: Williams and Wilkins, 1994. p. 181 -211.

FUKUDA, K. Intravenous opioid anesthetics. In: MILLER, R.D. **Miller's Anesthesia**. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2005, p. 379–438.

GABER, C. Doppler echocardiography. **Problems in Veterinary Medicine**, v. 3, n. 4, p. 479-499, 1991.

GILANI, M.T.; RAZAVI, M. Mobitz type II atrioventricular block followed by remifentanil in patient with severe aortic stenosis. **Case Reports in Anesthesiology**, v. 2013, p. 3, 2013.

GIMENES, A.M.; AGUIAR, A.J.A.; PERRI, S.H.V.; NOGUEIRA, G.P.N. Effect of intravenous propofol and remifentanil on heart rate, blood pressure and nociceptive response in acepromazine premedicated dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, p. 54-62, 2011.

GLASS, P.S. Remifentanil: a new opioid. **Journal of Clinical Anesthesia**, v.7(7), p.558-563, 1995.

GLASS, P.S.A.; GAN, T.J.; HOWELL, S. A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. **Anesthesia & Analgesia**, v. 89, p. 7-14, 1999.

GLASS, P.S.A.; HARDMAN, D.; KAMYAMA, Y.; QUILL, T.J.; MARTON, G.; DONN, K.H. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid: remifentanyl (GI87084B). **Anesthesia & Analgesia**, v. 77, p. 1031-1040, 1993.

GÜRKAN, A.; BIRGÜL, Y.; ZIYA, K. Direct effects in isolated rat hearts of fentanyl and remifentanyl. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 8, p. 140-144, 2005.

GUYTON, A.C. & HALL, J.E. Heart Muscle; The Heart as a Pump and Function of the Heart Valves. In: GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Textbook of medical physiology**. 11. ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006. p. 103 -115.

HAHN, R.T.; ABRAHAM, T.; ADAMS, M.S. et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination echocardiographic examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. **Journal of the American Society Echocardiography**, v. 26 (2), p. 921- 964, 2013.

HANOUIZ, J.L.; YVON, A.; GUESNE, G.; EUTRASTIADES, C.; BABATASI, G.; ROUET, R.; DUCOURET, P.; KHAYAT, A.; BRICARD, H.; GÉRARD, J.L. The in vitro effects of remifentanyl, sufentanyl, fentanyl and alfentanil on isolated human right atria. **Anesthesia & Analgesia**, v. 93, p. 543-549, 2001.

HELLEBREKERS, L.J.; VAN DEN BROM, W.E.; MOL, J.A. Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 248, p. 329–333, 1989.

HOFFMAN, W.E.; CUNNINGHAM, F.; JAMES, M.K.; BAUGHMAN, V.L.; ALBRECHT, R.F. Effects of remifentanyl, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. **Anesthesiology**, v.79 (1), p.107-113, 1993.

HOKE J.F.; CUNNINGHAM, F.; JAMES, M.K.; MUIR, K.T.; HOFFMAN, W.E. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle

metabolite (GR90291) and alfentanil and dogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 281, p. 226-232, 1997.

JAMES, M.K.; VUONG, A.; GRIZZLE, M.K.; SCHUSTER, S.V.; SHAFFER, J.E. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.263, p. 84–91, 1992.

JHAVERI, R.; JOSHI, P.; BATENHORST, R.; BAUGHMAN, V.; GLASS, P.S. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. **Anesthesiology**, v. 87, p. 253-259, 1997.

JÚNIOR, C.G.; BOTELHO E.S.L.; DIEGO, L.A.D.S. Monitorização Intraoperatória com Ecocardiografia Transesofágica em Cirurgia Cardíaca, **Revista Brasileira de Anestesiologia**. ARTIGOS ESPECIAIS. v 61 (4), p. 495-512, 2011.

KANAYA, N.; MURRAY, P.A.; DAMRON, D.S. Propofol and ketamine only inhibit intracellular Ca²⁺ transients and contraction in rat ventricular myocytes at supraclinical concentrations. **Anesthesiology**, v. 88, p. 781-791, 1998.

KAPILA, A.; GLASS, P.S.; JACOBS, J.R.; MUIR, K.T.; HERMANN, D.J.; SHIRAISHI, M.; HOWELL, S.; SMITH, R.L. Measured context sensitive half-time of remifentanil and alfentanil. **Anesthesiology**, v. 83, p. 968-975, 1995.

KAZMAIER, S.; HANEKOP, G.G.; BUHRE, W.; WEYLAND, A.; BUSCH, T.; RADKE, O.C.; ZOELFFEL, R.; SONNTAG, H. Myocardial consequences of remifentanil in patients with coronary artery disease. **British Journal of Anaesthesia**, v. 84, p. 578-583, 2000.

KIENLE, R.D. Echocardiography. In: KITTELSON, M.D.; KIENLE, R.D. **Small animal cardiovascular medicine**. St. Louis Mosby, 1998. p. 95 -177.

KOJIMA, A.; ITO, Y.; KITAGAWA, H.; MATSUURA, H.; NOSAKA, S. Remifentanil has a minimal direct effect on sinoatrial node pacemaker activity in the guinea pig heart. **Anesthesia Analgesia**, v. 113, p. 1072-1077, 2013.

KOLEV, N.; BRASE, R.; SWANEVELDER, J. et al. European Perioperative TOE Research Group – The influence of transesophageal echocardiography on

intraoperative decision making. A European multicentre study. **Anaesthesia**, v. 53, p. 767- 773, 1998.

KOMATSU, R.; TURAN, A.M.; ORHAN-SUNGUR, M.; MCGUIRE, J.; RADKE, O.C.; APFEL, C.C. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. **Anaesthesia**, v. 62, p. 1266-1280, 2007.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. **Canine Practice**, Santa Barbara, v. 22, n. 3, p. 10- 15, 1997.

LANG, E.; KAPILA, A.; SHLUGMAN, D.; HOKE, J.F.; SEBEL, P.S.; GLASS, P.S. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. **Anesthesiology**, v. 85 (4), p. 721-28, 1996.

LEHMANN, A.; BOLDT, J.; ZEITLER, C.; THALER, E.; WERLING, C. Total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol for implantation of cardioverter-defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 13, p. 15-19, 1999.

LOYER, C.; THOMAS, W.P. Biplane transesophageal echocardiography in the dog: Technique, anatomy and imaging planes. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, p. 212– 216, 1995.

MARQUES, M.G.; CANCELLI, C.H.B.; FERNANDES, C.M.S.; GAMES, B.M.M.; FLORIANO, B.P.; PERRI, S.H.V.; SOUSA, M.G.; FERREIRA, W.L.; SANTOS, P.S.P. Effect of a constant rate infusion of remifentanil hydrochloride on left ventricular systolic and diastolic function in propofol-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 79 (12), p. 1261–1267, 2018.

MARUYAMA, K.; NISHIKAWA, Y.; NAKAGAWA, H.; ARIYAMA, J.; KITAMURA, A.; HAYASHIDA, M. Can intravenous atropine prevent bradycardia and hypotension during induction of total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil. **Journal of Anesthesia**, v. 24, p. 293–296, 2010.

MASSAD, E.; DE MENEZES, R.X.; SILVEIRA, P.S.P.; ORTEGA, N.R.S.; **Métodos quantitativos em medicina**. 1. ed. Barueri: Manole, 2004.

MATHIAS JR. W. Ecocardiografia transesofágica. In:_____ **Manual de Ecocardiografia**. 4. ed. Barueri: Manole, 2016c. p. 248 – 281.

MATHIAS JR. W. Ecocardiografia transesofágica. In:_____ **Manual de Ecocardiografia**. 4. ed. Barueri: Manole, 2016c. p. 248 – 281.

MATHIAS JR. W. Volumes ventriculares e função sistólica. In:_____ **Manual de Ecocardiografia**. 4. ed. Barueri: Manole, 2016a. p. 101-124.

MATHIAS, JR.W. Ecocardiografia transesofágica. In:_____. **Manual de Ecocardiografia**. 4. ed. Barueri: Manole, 2016b. p. 248 – 281.

MICHARD F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. **Anesthesiology**, v. 103, p. 419–428, 2005.

MICHELSSEN, L.G.; SALMENPERA, M.; HUG, C.C.JR.; SZLAM, F.; VANDERMEER, D. Anesthetic potency of remifentanil in dogs. **Anesthesiology**, v. 4, p. 865-872, 1996.

MILLER, D.R.; WELLWOOD, M.; TEASDALE, S.J.; LAIDLEY, D.; IVANOV, J.; YOUNG, P.; MADONIK, M.; MCLAUGHLIN, P.; MICKLE, D.A.; WEISEL, R.D. Effects of anesthetic induction on myocardial function and metabolism: a comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 35, p. 219–233, 1988.

MINITAB, L.L.C. 2019. Disponível em: <https://support.minitab.com/pt-br/minitab/19/>. Acesso em: 06 nov. 2019.

MONK, T.G.; SAINI, V.; CRAIG WELDON, B.; SIGL. J.C. et al. Anesthetic Management and one-year mortality after non-cardiac surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 100, p. 4 a 10, 2005.

MONTEIRO, E.R.; NETO, F.J.; CAMPAGNOL, D.; GAROFALO, N.A.; ALVAIDES, R.K. Hemodynamic effects in dogs anesthetized with isoflurane and remifentanil-isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, p. 1133–1141, 2010.

MORCEF, F.A.P. Princípios físicos e instrumentais. In: MORCEF, F.A.P. **Ecocardiografia uni-dimensional, transesofágica e Doppler**. Rio de Janeiro: Revinter, 1996. p. 1- 44.

MOREWOOD, G.H.; GALLAGHER, M.E.; GAUGHAN, J.P. et al. Current practice patterns for adult perioperative transesophageal echocardiography in the United States. **Anesthesiology**, v. 95, p. 1507-1512, 2001.

MURRELL, J.C.; VAN NOTTEN, R.W.; HELLEBREKERS, L.J. Clinical investigation of remifentanil and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. **Veterinary Record**, v. 156, p. 804-808, 2005.

MUSK, G.C.; FLAHERTY, D.A. Target-controlled infusion of propofol combined with variable rate infusion of remifentanil for anesthesia of a dog with patent ductus arteriosus. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 359-364, 2007.

NAVAPURJAR, V. U.; ARCHER, S.; GUPTA, S. K.; MUIR, K. T.; FRAZER, N.; PARK, G. R. Metabolism of remifentanil during liver transplantation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 81, n. 6. p. 881 – 886, 1998.

NISHIMURA, R.A.; ABEL, M.D.; HATLE, L.K.; TAJIK, A.J. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical Studies. **Mayo Clinic Proceedings**. v. 64, p. 181-204, 1989.

NISHIMURA, R.A.; HOUSMANS, P.R. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of doppler echocardiography. Part I. Physiologic and Pathophysiologic Features. **Mayo Clinic Proceedings**, v.64, p.71- 81, 1989.

NISHIMURA, R.A.; TAJIK, A.J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. **Journal the of American College of Cardiology**, v. 30, p. 8 - 18, 1997.

OGLETREE, M.L.; SPRUNG, J.; MORAVEC, C.S. Effects of remifentanil on the contractility of failing human heart muscle. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 19, p. 763-767, 2005.

OLIVER, P.; SIRIEIX, D.; DASSIER, P.; D'ATTELLIS, N.; BARON, J.F. Continuous infusion of remifentanil and target-controlled infusion of propofol for patients undergoing cardiac surgery: a new approach for scheduled early extubation. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 14, p. 29-35, 2000.

OMMEN, S.R. Echocardiography assessment of diastolic function. **Imaging and echocardiography**, vol. 16, n. 4, p. 240-245, 2001.

PERRINO, A.C.Jr.; HARRIS, S.N.; LUTHER, M.A. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transoesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. **Anesthesiology**, v. 89(2), p. 350–7, 1998.

RENGASAMY, S.; SUBRAMANIAM, B. Basic physics of transesophageal echocardiography. **International Anesthesiology Clinics**, v. 46 (6), p. 11- 29, 2008.

RENNA, M.; CHUNG, R.; LI, W.; MAGUIRE, C.; MULLEN, M.J.; CHAMBERS, J.; HENEIN, M.Y. Remifentanil plus low-dose midazolam for outpatient sedation in transesophageal echocardiography. **International Journal of Cardiology**, v.136, p. 325-329, 2009.

ROCKHOLD, R.W.; CROFTON, J.T.; WANG, B.C.; SHARE, L. Effect of intracarotid administration of morphine and naloxone on plasma vasopressin levels and blood pressure in the dog. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 224, p. 386–390, 1983.

RUGGERI, L.; LANDONI, G.; GUARRACINO, F.; SCOLLETTA, S.; BIGNAMI, E.; ZANGRILLO, A. Remifentanil in critically ill cardiac patients. **Annals of Cardiac Anaesthesia**, v. 14, p. 6-12, 2011.

SHAFER, S.I.; VARVEL, J.R. - Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. **Anesthesiology**, v. 74, p. 53-63, 1991.

SHANEWISE, J.S.; CHEUNG, A.T.; ARONSON, S.; STEWART, W.J.; WEISS, R.L.; MARK, J.B. et al. ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. **Journal of American Society of Echocardiography**, v. 12, p. 884–900, 1999.

SNEYD, J.R. Recent advances in intravenous anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 93, p. 725–36, 2004.

STEINLECHNER, B.; DWORSCHAK, M.; BIRKENBERG, B.; LANG, T.; SCHIFERER, A.; MORITZ, A.; MORA, B.; RAJEK, A. Low-dose remifentanil to suppress haemodynamic responses to noxious stimuli in cardiac surgery: a dose-finding study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, p. 598-603, 2007.

STODDARD, M.F.; PRINCE, C.R.; AMMASH, N.; GOAD, J.L.; VOGEL, R.L. Pulsed Doppler transoesophageal echocardiographic determination of cardiac output in human beings: comparison with thermodilution technique. **American Heart Journal**, v. 126(4), p. 956-962, 1993.

TAN, J.A.; HO, K.M. Use of remifentanil as a sedative agent in critically ill adult patients: A meta-analysis. **Anaesthesia**, v. 64, p. 1342-1352, 2009.

THOMPSON JP, HALL AP, RUSSELL J, CAGNEY B, ROWBOTHOM DJ. Effect of remifentanil on the haemodynamics response to orotracheal intubation. **British Journal of Anaesthesia**, v. 80, p. 467-469, 1998.

VIANNA, P.T.G. Novos Opióides e Opções de Uso. In: YAMASHITA, A.M.; TAKAOKA, F. **Atualização em Anestesiologia - SAESP**, 5ª Ed, São Paulo, Office Editora, 2000. p. 72-83.

VILLEMAGNE, P.S.R.; DANNALS, R.F.; RAVERT, H.T.; FROST, J.J. PET imaging of human cardiac opioid receptor. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 29, p. 1385-1388, 2002.

WESTMORELAND, C.; HOKE, J.F.; SEBEL, P.S. Pharmacokinetic of remifentanil and its major metabolite in patient undergoing elective inpatient surgery. **Anesthesiology**, v. 79, p. 893, 1993.

WESTMORELAND, C.L.; HOKE, J.F.; SEBEL, P.S.; HUG, C.C.J.; MUIR, K.T. Pharmacokinetics of remifentanil (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. **Anesthesiology**, v.79 (5), p.875-876, 1993.

WHITE, P.F. Farmacocinética e farmacodinâmica dos sedativos – hipnóticos. In: _____ **Tratado de Anestesia Venosa**. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora LTDA, 2001, p.19-26,195-247.

XIAO, R.; PEPE, S.; SPURGEON, H.A.; CAPOGROSSI, M.C.; LAKATTA, E.G. Opioid peptide receptor stimulation reverses β -adrenergic effects in rat heart cells. **American Journal of Physiology**, v. 272, p. 797-805, 1997.

XIAO, R.; SPURGEON, H.A.; CAPOGROSSI, M.C.; LAKATTA, E.G. Stimulation of opioid receptors on cardiac ventricular myocytes reduces L type Ca^{2+} channel current. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 25, p. 661-666, 1993.

APÊNDICES

Apêndice A - Frequência cardíaca considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Frequência cardíaca (batimentos/min) | | | | | | | |
| Mediana | 94,00 | 101,00 | 88,00 | 86,00 | 87,00 | 90,00 | 97,00 |
| Média | 96,59 | 103,00 | 88,29 | 83,18 | 83,53 | 87,12 | 89,41 |
| Desvio Padrão | 15,44 | 16,67 | 16,93 | 19,30 | 15,89 | 22,16 | 29,20 |
| Desvio Padrão da média | 3,74 | 4,04 | 4,11 | 4,68 | 3,85 | 5,38 | 7,08 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 107,94 | 115,25 | 100,74 | 97,37 | 95,21 | 103,41 | 110,88 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 85,24 | 90,75 | 75,85 | 68,99 | 71,85 | 70,82 | 67,95 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; IC: intervalo de confiança.

Apêndice B - Frequência respiratória considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Frequência respiratória (movimentos/min) | | | | | | | |
| Mediana | 10,00 | 10,00 | 10,00 | 10,00 | 11,00 | 11,00 | 11,00 |
| Média | 11,47 | 10,35 | 11,00 | 11,47 | 11,65 | 11,71 | 11,65 |
| Desvio Padrão | 4,02 | 2,18 | 2,50 | 2,62 | 2,67 | 2,66 | 2,67 |
| Desvio Padrão da média | 0,97 | 0,53 | 0,61 | 0,64 | 0,65 | 0,65 | 0,65 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 14,42 | 11,95 | 12,84 | 13,40 | 13,61 | 13,66 | 13,61 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 8,52 | 8,75 | 9,16 | 9,54 | 9,69 | 9,75 | 9,69 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; IC: intervalo de confiança.

Apêndice C - Pressão arterial sistólica considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | | | | | | | |
| Mediana | 107,00 | 104,00 | 112,00 | 113,00 | 115,00 | 103,00 | 104,00 |
| Média | 108,94 | 109,76 | 111,53 | 113,88 | 111,29 | 106,24 | 103,53 |
| Desvio Padrão | 23,01 | 22,33 | 14,65 | 17,80 | 12,56 | 14,86 | 14,62 |
| Desvio Padrão da média | 5,58 | 5,42 | 3,55 | 4,32 | 3,05 | 3,60 | 3,55 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 125,86 | 126,18 | 122,30 | 126,97 | 120,53 | 117,16 | 114,28 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 92,03 | 93,35 | 100,76 | 100,80 | 102,06 | 95,31 | 92,78 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; mmHg: milímetros de mercúrio; IC: intervalo de confiança.

Apêndice D - Pressão arterial média considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Pressão arterial média (mmHg) | | | | | | | |
| Mediana | 69,00 | 80,00 | 78,00 | 77,00 | 81,00 | 68,00 | 68,00 |
| Média | 77,88 | 76,53 | 77,47 | 78,53 | 77,47 | 71,12 | 69,65 |
| Desvio Padrão | 20,97 | 18,48 | 15,85 | 16,28 | 12,08 | 12,93 | 14,00 |
| Desvio Padrão da média | 5,09 | 4,48 | 3,84 | 3,95 | 2,93 | 3,14 | 3,40 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 93,30 | 90,11 | 89,12 | 90,50 | 86,35 | 80,62 | 79,94 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 62,47 | 62,94 | 65,82 | 66,56 | 68,59 | 61,61 | 59,35 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; mmHg: milímetros de mercúrio; IC: intervalo de confiança.

Apêndice E - Pressão arterial diastólica considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | | | | | | | |
| Mediana | 58,00 | 67,00 | 63,00 | 62,00 | 70,00 | 55,00 | 56,00 |
| Média | 66,65 | 65,53 | 65,59 | 65,88 | 64,76 | 57,76 | 58,47 |
| Desvio Padrão | 20,01 | 17,41 | 15,30 | 15,35 | 11,92 | 10,99 | 12,15 |
| Desvio Padrão da média | 4,85 | 4,22 | 3,71 | 3,72 | 2,89 | 2,66 | 2,95 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 81,36 | 78,33 | 76,84 | 77,16 | 73,53 | 65,84 | 67,40 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 51,94 | 52,73 | 54,34 | 54,60 | 56,00 | 49,69 | 49,54 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; mmHg: milímetros de mercúrio; IC: intervalo de confiança.

Apêndice F- Saturação de oxigênio arterial na hemoglobina considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Saturação (%) | | | | | | | |
| Mediana | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| Média | 99,65 | 99,82 | 99,65 | 99,53 | 99,65 | 99,53 | 99,76 |
| Desvio Padrão | 0,61 | 0,39 | 0,49 | 0,72 | 0,86 | 0,80 | 0,56 |
| Desvio Padrão da média | 0,15 | 0,10 | 0,12 | 0,17 | 0,21 | 0,19 | 0,14 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 100,09 | 100,11 | 100,01 | 100,06 | 100,28 | 100,12 | 100,18 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 99,20 | 99,53 | 99,28 | 99,00 | 99,01 | 98,94 | 99,35 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; IC: intervalo de confiança.

Apêndice G - Concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| ETCO ₂ (mmHg) | | | | | | | |
| Mediana | 38,00 | 38,00 | 38,00 | 40,00 | 39,00 | 40,00 | 39,00 |
| Média | 37,59 | 38,71 | 37,00 | 39,18 | 40,06 | 39,12 | 38,88 |
| Desvio Padrão | 5,39 | 5,19 | 4,99 | 4,99 | 3,94 | 3,41 | 3,00 |
| Desvio Padrão da média | 1,31 | 1,26 | 1,21 | 1,21 | 0,96 | 0,83 | 0,73 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 41,55 | 42,52 | 40,67 | 42,85 | 42,96 | 41,62 | 41,09 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 33,63 | 34,89 | 33,33 | 35,51 | 37,16 | 36,61 | 36,68 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; ETCO₂: concentração de dióxido de carbono ao final da expiração; mmHg: milímetros de mercúrio; IC: intervalo de confiança.

Apêndice H - Variação da pressão de pulso (Delta PP) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Variação de pressão de pulso (%) | | | | | | | |
| Mediana | 20,00 | 18,00 | 16,00 | 15,00 | 15,00 | 18,00 | 17,00 |
| Média | 21,53 | 19,29 | 16,35 | 15,47 | 15,76 | 17,94 | 18,12 |
| Desvio Padrão | 13,99 | 5,81 | 6,05 | 5,11 | 5,29 | 5,86 | 6,20 |
| Desvio Padrão da média | 3,39 | 1,41 | 1,47 | 1,24 | 1,28 | 1,42 | 1,50 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 31,81 | 23,56 | 20,80 | 19,23 | 19,65 | 22,25 | 22,68 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 11,24 | 15,03 | 11,90 | 11,71 | 11,88 | 13,64 | 13,56 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; IC: intervalo de confiança.

Apêndice I - Fração de ejeção pelo método Simpson modificado considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Fração de ejeção (%) | | | | | | | |
| Mediana | 57,00 | 60,00 | 56,00 | 62,00 | 61,00 | 62,00 | 63,00 |
| Média | 54,71 | 57,53 | 57,53 | 60,35 | 61,00 | 63,53 | 65,18 |
| Desvio Padrão | 14,11 | 12,69 | 14,40 | 13,30 | 11,27 | 13,60 | 15,25 |
| Desvio Padrão da média | 3,42 | 3,08 | 3,49 | 3,23 | 2,73 | 3,30 | 3,70 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 65,08 | 66,86 | 68,12 | 70,13 | 69,28 | 73,53 | 76,39 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 44,33 | 48,20 | 46,94 | 50,58 | 52,72 | 53,53 | 53,96 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; IC: intervalo de confiança.

Apêndice J - Integral velocidade tempo (VTI) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| VTI (cm) | | | | | | | |
| Mediana | 8,10 | 8,50 | 9,20 | 9,80 | 10,10 | 10,10 | 10,10 |
| Média | 8,35 | 8,95 | 9,69 | 9,83 | 10,21 | 10,05 | 9,59 |
| Desvio Padrão | 1,63 | 2,46 | 2,25 | 1,96 | 1,76 | 2,31 | 1,94 |
| Desvio Padrão da média | 0,40 | 0,60 | 0,54 | 0,48 | 0,43 | 0,56 | 0,47 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 9,55 | 10,76 | 11,34 | 11,27 | 11,50 | 11,75 | 11,02 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 7,15 | 7,14 | 8,04 | 8,39 | 8,92 | 8,35 | 8,17 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; VTI: integral velocidade tempo; cm: centímetro; IC: intervalo de confiança.

Apêndice K - Velocidade da onda E considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Velocidade da onda E (m/s) | | | | | | | |
| Mediana | 0,41 | 0,44 | 0,42 | 0,45 | 0,43 | 0,46 | 0,46 |
| Média | 0,42 | 0,44 | 0,44 | 0,46 | 0,48 | 0,47 | 0,47 |
| Desvio Padrão | 0,08 | 0,11 | 0,13 | 0,11 | 0,12 | 0,09 | 0,07 |
| Desvio Padrão da média | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,02 | 0,02 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 0,48 | 0,52 | 0,53 | 0,54 | 0,56 | 0,54 | 0,51 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 0,36 | 0,35 | 0,35 | 0,38 | 0,39 | 0,40 | 0,42 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; m/s: metros por segundo; IC: intervalo de confiança.

Apêndice L - Velocidade da onda A considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Velocidade da onda A (m/s) | | | | | | | |
| Mediana | 0,23 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,19 | 0,19 | 0,23 |
| Média | 0,23 | 0,22 | 0,19 | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 |
| Desvio Padrão | 0,06 | 0,07 | 0,06 | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,08 |
| Desvio Padrão da média | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 0,28 | 0,27 | 0,24 | 0,25 | 0,26 | 0,25 | 0,26 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 0,19 | 0,17 | 0,14 | 0,14 | 0,15 | 0,16 | 0,15 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; m/s: metros por segundo; IC: intervalo de confiança.

Apêndice M - Relação entre velocidade onda E e velocidade onda A considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Relação E/A | | | | | | | |
| Mediana | 1,83 | 2,12 | 2,35 | 2,41 | 2,36 | 2,19 | 2,24 |
| Média | 1,90 | 2,17 | 2,75 | 2,75 | 2,62 | 2,55 | 2,77 |
| Desvio Padrão | 0,53 | 0,76 | 1,56 | 1,39 | 1,12 | 1,03 | 1,54 |
| Desvio Padrão da média | 0,13 | 0,18 | 0,38 | 0,34 | 0,27 | 0,25 | 0,37 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 2,29 | 2,72 | 3,90 | 3,78 | 3,45 | 3,31 | 3,91 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 1,51 | 1,61 | 1,61 | 1,73 | 1,80 | 1,79 | 1,64 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; IC: intervalo de confiança.

Apêndice N - Velocidade da onda e' parietal considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Velocidade da onda e' parietal (m/s) | | | | | | | |
| Mediana | 0,06 | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,07 |
| Média | 0,06 | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,07 | 0,07 |
| Desvio Padrão | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,01 |
| Desvio Padrão da média | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,01 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 0,07 | 0,08 | 0,09 | 0,08 | 0,08 | 0,08 | 0,08 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 0,05 | 0,06 | 0,06 | 0,05 | 0,05 | 0,06 | 0,06 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; m/s: metros por segundo; IC: intervalo de confiança.

Apêndice O - Relação entre velocidade da onda E e velocidade onda e' parietal considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Relação E/e' Parietal | | | | | | | |
| Mediana | 7,60 | 5,70 | 6,06 | 6,59 | 6,44 | 6,90 | 6,65 |
| Média | 7,41 | 6,23 | 6,23 | 7,00 | 7,16 | 7,06 | 6,96 |
| Desvio Padrão | 1,31 | 1,52 | 1,33 | 1,77 | 2,17 | 1,62 | 1,00 |
| Desvio Padrão da média | 0,32 | 0,37 | 0,32 | 0,43 | 0,53 | 0,39 | 0,24 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 8,37 | 7,35 | 7,21 | 8,30 | 8,76 | 8,26 | 7,70 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 6,44 | 5,12 | 5,25 | 5,71 | 5,57 | 5,87 | 6,23 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; IC: intervalo de confiança.

Apêndice P - Tempo de desaceleração da onda E considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Tempo desaceleração onda E (ms) | | | | | | | |
| Mediana | 108,00 | 105,00 | 109,00 | 101,00 | 111,00 | 107,00 | 112,00 |
| Média | 107,94 | 106,35 | 110,71 | 104,94 | 107,59 | 114,18 | 109,88 |
| Desvio Padrão | 21,90 | 22,95 | 30,84 | 23,29 | 18,16 | 25,15 | 28,46 |
| Desvio Padrão da média | 5,31 | 5,57 | 7,48 | 5,65 | 4,40 | 6,10 | 6,90 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 124,04 | 123,22 | 133,38 | 122,06 | 120,94 | 132,66 | 130,80 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 91,84 | 89,48 | 88,03 | 87,82 | 94,24 | 95,69 | 88,96 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; ms: milissegundos; IC: intervalo de confiança.

Apêndice Q - Volume sistólico (VS) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Volume sistólico (mL) | | | | | | | |
| Mediana | 12,00 | 13,00 | 14,00 | 14,00 | 17,00 | 15,00 | 13,00 |
| Média | 11,76 | 13,06 | 13,53 | 13,94 | 14,65 | 14,12 | 13,53 |
| Desvio Padrão | 7,45 | 8,98 | 8,43 | 8,57 | 9,21 | 8,25 | 8,04 |
| Desvio Padrão da média | 1,81 | 2,18 | 2,04 | 2,08 | 2,23 | 2,00 | 1,95 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 17,24 | 19,66 | 19,72 | 20,24 | 21,41 | 20,18 | 19,44 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 6,28 | 6,46 | 7,33 | 7,64 | 7,88 | 8,06 | 7,62 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; ml: mililitros; IC: intervalo de confiança.

Apêndice R - Débito cardíaco (DC) considerando os 17 animais do estudo durante os períodos avaliados – FMVZ – São Paulo – 2019.

| | Basal | 0 min | 5 min | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
|--|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Débito Cardíaco (L/min) | | | | | | | |
| Mediana | 1,23 | 1,11 | 0,83 | 0,92 | 1,01 | 1,13 | 0,98 |
| Média | 1,21 | 1,13 | 1,01 | 1,10 | 1,18 | 1,19 | 1,24 |
| Desvio Padrão | 0,84 | 0,63 | 0,59 | 0,63 | 0,77 | 0,79 | 0,87 |
| Desvio Padrão da média | 0,20 | 0,15 | 0,14 | 0,15 | 0,19 | 0,19 | 0,21 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Superior) | 1,83 | 1,60 | 1,44 | 1,56 | 1,74 | 1,77 | 1,88 |
| IC de Bonferroni 95% (Limite Inferior) | 0,60 | 0,67 | 0,58 | 0,63 | 0,61 | 0,61 | 0,60 |

Fonte: PERENCIN, F.M. (2019).

Legenda: min: minutos; L/min: litros por minuto; IC: intervalo de confiança

ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu animal reúne as características necessárias para participar do projeto de pesquisa “Avaliação das funções sistólica e diastólica através da ecocardiografia transesofágica em cadelas submetidas à anestesia geral inalatória associada à infusão contínua de remifentanil em cirurgias de ovariectomia.”, sob execução do pós graduando Felipe Montanheiro Perencin e sob orientação da Professora Dra Denise Tabacchi Fantoni do Departamento de Clínica Cirúrgica Veterinária (VCI).

O motivo que nos leva a estudar o assunto é o fato que a ecocardiografia transesofágica auxilia e amplia a monitorização hemodinâmica durante o procedimento anestésico, a qual é fundamental para manutenção da perfusão tecidual adequada. Com isso aumentando a segurança do procedimento aos nossos pacientes e eficácia terapêutica.

Estou ciente que:

- 1) O procedimento anestésico será o mesmo utilizado comumente na rotina do Serviço de Anestesia do HOVET-USP para este tipo de paciente (medicação pré anestésica, indução anestésica e anestesia inalatória), sob ventilação mecânica e o animal não sentirá dor (o bloqueio do plano transversal de abdome e analgésicos serão empregados de acordo com o protocolo estabelecido);
- 2) Todos os animais serão submetidos a jejum alimentar e hídrico antes do procedimento. Será realizada a administração de medicações para tranquilizar o paciente (medicação pré anestésica). Decorridos 15 minutos, será submetido à tricotomia (raspagem dos pêlos) dos membros e outras regiões que julgarmos necessário, para cateterização do acesso venoso, arterial, administração de anestésicos locais e monitoração;
- 3) Será feito um exame ecocardiográfico através da introdução de uma “probe” no esôfago do animal, além de colocação de cateteres arteriais e venosos se necessário;
- 4) Coletas de sangue serão feitas, apenas se necessário, para este estudo e contribuirão de maneira variada para tratamento do seu animal; todos os procedimentos serão realizados sob supervisão de um Médico Veterinário;
- 5) O risco pela utilização da “probe” para ecocardiografia transesofágica é mínimo, existindo a possibilidade de desconforto ao animal;
- 6) Outros possíveis riscos: a falha dos bloqueios locais e eventual queda da pressão arterial (hipotensão), que serão prontamente corrigidos com suas respectivas terapias.
- 7) É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de tratamento do animal na Instituição;
- 8) Direito de confidencialidade – As informações obtidas (relativas tanto ao tutor quanto ao animal) serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum animal ou tutor;
- 9) Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para a pesquisa e após a aprovação do comitê de Bioética.

Eu, , portador da Cédula de identidade, RG , e inscrito no CPF/MF..... nascido(a) em ____ / ____ / ____ , abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo “Avaliação das funções sistólica e diastólica através da ecocardiografia transesofágica em cadelas submetidas à anestesia geral inalatória associada à infusão contínua de remifentanil em cirurgias de ovariectomia.”. Declaro que obtive todas as informações necessárias, bem como todos os eventuais esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas.

Nome do animal e/ou número de registro: _____

Espécie: _____ Raça: _____ Pelagem: _____

Sexo: ___ Data de nascimento: _____.

Assinatura do responsável pelo animal:

_____ Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de proprietários analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Somente para o responsável do projeto

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste proprietário para a participação de seu (s) animal (is) neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /