

MÁRIO SÉRGIO LIMA DE LAVOR

**EFEITOS DO PROPOFOL, ETOMIDATO, TIOPENTAL E ANESTESIA
EPIDURAL EM NEONATOS E EM CADELAS SUBMETIDAS A CESARIANA
ELETIVA**

**Tese apresentada à Universidade
Federal de Viçosa, como parte das
exigências do Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária,
para obtenção do título de “Magister
Scientiae”**

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2003**

MÁRIO SÉRGIO LIMA DE LAVOR

**EFEITOS DO PROPOFOL, ETOMIDATO, TIOPENTAL E ANESTESIA
EPIDURAL EM NEONATOS E EM CADELAS SUBMETIDAS A CESARIANA
ELETIVA**

**Tese apresentada à Universidade
Federal de Viçosa, como parte das
exigências do Programa de Pós-
Graduação em Medicina Veterinária,
para obtenção do título de “Magister
Scientiae”**

APROVADA: 25 de abril de 2003

Prof^a Andréa Pacheco Batista Borges
(Conselheira)

Prof. Ricardo Junqueira Del Carlo
(Conselheiro)

Prof. Humberto Pereira Oliveira

Prof. José Antônio Viana

Prof. Luiz Gonzaga Pompermayer
(Orientador)

“Não é o desafio com que nos deparamos que determina quem somos e o que estamos nos tornando, mas a maneira com que respondemos ao desafio. Somos combatentes, idealistas, mas plenamente conscientes. Porque termos consciência, não nos obriga a ter teoria sobre as coisas: só nos obriga a sermos conscientes. Problemas para vencer, liberdade para provar. E, enquanto acreditamos no nosso sonho, nada é por acaso.”

Dedico este trabalho aos meus irmãos, **Paulo** e **Ricardo**, aos meus avós, **Protásio** (*in memoriam*) e **Maria**, e principalmente aos meus pais, **Francisco** e **Albaniza**, os quais sempre estiveram ao meu lado, apoiando-me em todas as decisões.

AGRADECIMENTO

Á Deus, que auxilia em todos os momentos da minha vida.

Á Universidade Federal de Viçosa, em particular ao departamento de Veterinária, pela oportunidade de ampliar meus conhecimentos, contribuindo assim para minha qualificação profissional.

Ao meu orientador, Prof. Luiz Gonzaga Pompermayer, por sua orientação, disponibilidade, paciência e atenção dedicada.

Aos professores do DVT da Universidade Federal de Viçosa, em especial à Profa. Andréa, Prof. José Antônio, Profa. Marlene, Prof. Ricardo e Profa. Rilene, pelos conhecimentos transmitidos tornando indispensáveis para realização deste trabalho.

Aos amigos que ajudaram na fase experimental deste trabalho, Tatiana, Esther, Richard, Shirley e pelas incontáveis horas de trabalhos.

Aos meus amigos da pós-graduação, Tatiana, Esther, Richard, Shirley, Priscilla, Gisele, Fernanda, Michelle, Fabiana pelo carinho, companheirismo e pelo convívio amigável.

Aos meus amigos e ex-alunos da pós-graduação, Almir, Rosângela, Tereza, Edilane, Andressa, Flaviana que me incentivaram a permanecer em Viçosa.

Aos funcionários do DVT, em particular à Maria José (Maninha), que com sua boa vontade e carinho tornaram mais alegres os dias de trabalho.

À coordenação do curso de pós-graduação, em especial a Rose, pela eficiência de sempre e a boa vontade de solucionar todos os problemas.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.

CONTEÚDO

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	viii
INTRODUÇÃO.....	01
REVISÃO DE LITERATURA.....	03
1. Modificações na fisiologia materna durante a gestação.....	03
1.1 Sistema cardiovascular.....	03
1.2 Sistema respiratório.....	05
2. Farmacologia perinatal.....	05
3. Medicação pré-anestésica.....	07
4. Indução Anestésica.....	08
4.1 Propofol.....	09
4.2 Etomidato.....	11
4.3 Tiopental sódico.....	12
4.4 Anestésicos Inalatórios.....	15
5. Anestesia epidural.....	17
6. Escore de Apgar.....	19
6.1 Conduta em relação ao escore de Apgar.....	20
MATERIAL E MÉTODOS.....	22
RESULTADOS.....	27
- Temperatura retal.....	27
- Frequência respiratória.....	29
- Frequência cardíaca.....	30
- Saturação de oxi-hemoglobina.....	32

- Pressão arterial sistólica.....	33
- Pressão arterial média.....	35
- Pressão arterial diastólica.....	36
- Período de recuperação.....	38
- Miorrelaxamento.....	39
- Reflexos protetores.....	39
- Índice de vitalidade dos neonatos.....	39
- Saturação de oxi-hemoglobina do neonato.....	41
DISCUSSÃO.....	43
RESUMO E CONCLUSÕES.....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
APÊNDICE.....	58

RESUMO

LAVOR, Mário Sérgio Lima, M.S., Universidade Federal de Viçosa, Abril de 2003.
Efeitos do propofol, etomidato, tiopental e anestesia epidural em neonatos e em cadelas submetidas a cesariana eletiva. Orientador: Luiz Gonzaga Pompermayer.
Conselheiros: Andréa Pacheco Batista Borges e Ricardo Junqueira Del Carlo.

A cesariana, geralmente um procedimento de emergência, deve contar com técnicas anestésicas seguras para mãe e fetos, que ao mesmo tempo, possibilite a realização da cirurgia em tempo hábil, liberando os filhotes em estado vigoroso. Todos os fármacos anestésicos utilizados em cesarianas atravessam rapidamente a placenta, podendo de alguma forma afetar o feto, Ocorrendo depressão fetal e neonatal de grau variável seguindo a indução anestésica, dependendo do agente utilizado, de sua dose e do tempo transcorrido desde a indução até a retirada do feto. Neste trabalho foi comparado o efeito fetal e materno do propofol, etomidato e tiopental, utilizados como fármacos indutores de anestesia para a manutenção com halotano, e verificado as possíveis vantagens da substituição dessas drogas indutoras, por anestesia epidural lombossacra, seguida de indução direta com halotano administrado através de máscara, em cesarianas de cadelas. Para tanto, foram utilizadas 20 cadelas e 129 filhotes distribuídos em quatro grupos. No grupo 1 (5 cadelas e 39 neonatos) a indução anestésica foi feita com propofol, no grupo 2 (5 cadelas e 25 neonatos) com etomidato, no grupo 3 (5 cadelas e 26 neonatos) com tiopental e no grupo 4 (5 cadelas e 39 neonatos) utilizou-se anestesia epidural e indução com halotano através de máscara. Em todos os casos, a medicação pré-anestésica foi feita com midazolam na dose de 0,22 mg/kg via IM, e a manutenção anestésica com halotano em circuito semifechado e concentração inicial de 3%. As variáveis avaliadas nas cadelas foram: temperatura retal, frequência cardíaca, frequência

respiratória, saturação da oxi-hemoglobina (SpO_2), pressão arterial sistólica, média e diastólica. Para avaliação dos efeitos das diferentes técnicas de indução anestésica, foram mensurados nos recém-nascidos, a frequência cardíaca, o esforço respiratório, os movimentos musculares a coloração das mucosas e a irritabilidade reflexa, e interpretados através do “escore de Apgar modificado”. Além destas variáveis, foi avaliada também a SpO_2 do neonato. Os resultados mostraram que todos os protocolos foram adequados para as mães com mínimos efeitos sistêmicos. Para o neonato, a utilização de anestesia epidural seguida de indução e manutenção com halotano foi superior aos protocolos que usaram agentes injetáveis na indução anestésica.

ABSTRACT

LAVOR, Mário Sérgio Lima, M.S., Universidade Federal de Viçosa, April of 2003.
Effects of propofol, etomidate, tiopental and epidural anesthesia in neonate and bitches' elective caesarian section. Adviser: Luiz Gonzaga Pompermayer.
Committee members: Andréa Pacheco Batista Borges and Ricardo Junqueira Del Carlo.

The caesarean section is an emergency procedure that should depend upon safe anaesthetic techniques for both the mother and foetus and, at the same time, allow the realization of the surgery in due time, freeing the puppies in a vigorous state. All of the anaesthetic drugs used in caesarians quickly cross through the placenta which can affect the foetus. Foetal and neonatal depression of a variable degree occurs following the anaesthetic induction, depending upon the induction agent used, its dosage and the time passed since the induction until the freeing of the foetus. On this study there is a comparison of the foetal and maternal effects of propofol, etomidate and thiopental used as anaesthesia induction drugs for the maintenance with halothane as well as a verification of the possible advantages in substituting these inducing drugs by epidural anesthesia, following direct induction with halothane administered through mask, in caesarean section in bitches. For so, 20 bitches and 129 puppies were used distributed in four groups. In group 1 (5 bitches and 39 newborns) the anaesthetic induction was made with propofol, in group 2 (5 bitches and 25 newborns) with etomidate, in group 3 (5 bitches and 26 newborns) with thiopental and in group 4 (5 bitches and 39 newborns) epidural anesthesia and induction with halothane through mask were used. In all the cases the pre-anaesthetic medication was made with midazolam in a dosage of 0,22 mg/kg IM, and the anaesthetic maintenance with halothane in a semiclosed circuit and a initial concentration of 3%. The evaluated variables on the bitches were: rectal temperature, heart rate, breath rate, oxi-hemoglobin (SpO₂) saturation, sistolic, mean

and diastolic blood arterial pressure. For the effect evaluation of the different techniques of anaesthetic induction, the newborns were measured for cardiac frequency, respiratory effort, muscular movement, mucosa coloration and reflex irritability, and interpreted through the “modified Apgar score”. Besides these variables, there was also the evaluation of the newborn's SpO₂. The results showed that all of the protocols were adequate for the mothers with minimal systemic effects. For the newborn, epidural anaesthesia usage followed by induction and maintenance with halothane was superior to the protocols that used injectable agents in the unaesthetic induction.

INTRODUÇÃO

Há diversas circunstâncias, dentro da clínica veterinária, nas quais a cesariana é indicada e independentemente da situação, as drogas anestésicas agirão tanto sobre a mãe como sobre o feto.

A cesariana é geralmente um procedimento de emergência e deve contar com técnicas anestésicas seguras para mãe e fetos e, ao mesmo tempo, permitir anestesia e analgesia adequadas para a realização da cirurgia em tempo hábil, liberando os filhotes em estado vigoroso. Alguns agentes indutores de anestesia são impróprios em obstetrícia porque determinam à alta incidência de depressão neonatal (MASTROCINQUE, 2002).

Para o neonato, o nascimento é uma transição do estágio de dependência intra-uterina para um estágio de auto-suficiência fora do útero e, nesse momento ocorrem muitas mudanças bioquímicas e fisiológicas. Aproximadamente 5 a 10% dos recém-nascidos têm dificuldades durante a transição da vida fetal para a vida neonatal e requerem assistência na sala de parto (SEGRE & MARINO, 1995), e as elevadas taxas de morbidade e mortalidade neonatais atestam a fragilidade da vida durante esse período (KLIEGMAN, 1997).

As alterações fisiológicas maternas próximas ao parto, principalmente nos sistemas cardiovascular e respiratório e as propriedades físico-químicas dos agentes anestésicos influenciam a taxa de morbidade e mortalidade fetal. Desta forma, o anestesista deve compreender as alterações fisiológicas da gestação, a farmacologia das drogas administradas no período perinatal e seus efeitos diretos e indiretos sobre o feto e o recém-nascido, os benefícios e riscos de várias técnicas anestésicas e o significado das complicações puerperais devido à administração da anestesia, para fazer a escolha de um protocolo anestésico. Além disso, a recuperação anestésica necessita ser rápida para que a fêmea possa dar assistência apropriada aos neonatos.

Este trabalho teve como objetivo comparar os efeitos na parturiente e seus neonatos do propofol, etomidato e tiopental, utilizados como fármacos indutores de anestesia para a manutenção com halotano, e verificar as possíveis vantagens da substituição dessas drogas indutoras, por anestesia epidural lombossacra, seguida de indução direta com halotano administrado através de máscara, em cesarianas de cadelas.

REVISÃO DE LITERATURA

1. MODIFICAÇÕES NA FISILOGIA MATERNA DURANTE A GESTAÇÃO

As modificações fisiológicas aumentam o risco de complicações relacionadas à anestesia na mãe e modificam a resposta do feto, aumentando o risco de morbidade ou mortalidade (THURMON et al., 1996). Os anestésicos atingem diretamente o feto ao atravessarem a barreira placentária e, indiretamente, por meio de alterações nas funções cardiovascular e respiratória da mãe (HELLYER, 1998).

Uma vez que não é possível evitar que os anestésicos cheguem aos fetos, deve-se ter conhecimento das modificações fisiológicas que ocorrem na mãe, assim como domínio da farmacocinética dos agentes aplicados e seus efeitos nos neonatos (MASTROCINQUE, 2002).

1.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR:

Durante a gestação, as alterações hormonais aumentam a resistência vascular periférica, resultando em aumento do débito cardíaco enquanto as pressões sistólica e diastólica mantêm-se inalteradas (THURMON et al., 1996). Entretanto, durante o trabalho de parto, cada contração uterina está associada com aumento da pressão sanguínea (SHNIDER & LEVINSON, 1993).

O volume sanguíneo materno próximo ao parto está cerca de 30% acima do normal (THURMON et al., 1996; MUIR III & HUBBELL, 2001). A causa é, sobretudo, hormonal, tanto a aldosterona quanto o estrógeno, que estão em níveis aumentados próximos ao parto, aumentam a retenção de líquidos (GUYTON & HALL, 1997). Deste modo, a frequência cardíaca elevada e o volume sanguíneo maior que o normal, causam

elevação de 30 a 35% no débito cardíaco (THURMON et al., 1996; MUIR III & HUBBELL, 2001).

Em humanos, o volume plasmático aumenta de 40 mL/Kg para 70 mL/Kg durante a gravidez acarretando anemia relativa. Embora esta anemia diminua a capacidade sanguínea de transportar oxigênio, fatores como hiperventilação, aumentando a PaO₂ materna, aumento do fluxo sanguíneo, devido à diminuição da viscosidade resultante da hemodiluição, vasodilatação por fatores hormonais, e débito cardíaco aumentado, contribuem para compensar a deficiência do transporte de oxigênio (SHNIDER & LEVINSON, 1993). Além disso, durante a gravidez a curva de dissociação da hemoglobina tende para a direita, permitindo maior extração do oxigênio da hemoglobina pelos tecidos (KAMBAM et al., 1986).

Na fêmea grávida, o risco anestésico está aumentado. Além da sobrecarga de trabalho do coração, há intensificação dessa carga devido ao peso do útero gravídico, provocando compressão na veia cava posterior e aorta durante o decúbito dorsal, podendo causar diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco (MCKELVEY & HOLLINGSEAD, 1994; MUIR III & HUBBELL, 2001; MASTROCINQUE, 2002), resultando em diminuição do fluxo renal e uterino (THURMON et al., 1996; MUIR III & HUBBELL, 2001). Esta hipoperfusão útero-placentária pode levar a uma acidemia fetal (SENDAG et al., 1999).

A homeostasia feto-mãe e a sobrevivência neonatal são dependentes da manutenção da circulação útero-placentária. O fluxo sanguíneo do útero é diretamente proporcional à pressão de perfusão e inversamente proporcional à resistência vascular uterina. A anestesia obstétrica pode diminuir o fluxo sanguíneo uterino e desse modo, contribuir para menor viabilidade fetal. Tanto drogas que induzem hipotensão arterial, como as que causam bloqueio simpático caudal (epidural), poderão comprometer a irrigação uterina (SHNIDER & LEVINSON, 1993; THURMON et al., 1996).

Tem sido sugerido que o aumento da concentração de catecolaminas nos neonatos é benéfico porque melhora a capacidade adaptativa na vida extra-uterina. Entretanto, um pequeno aumento na concentração de catecolaminas pode significar que não há necessariamente uma acidose ou hipóxia fetal (GIM et al., 1993; GREGORY, 1993). Animais que não apresentam elevação no nível de catecolaminas ao nascimento têm menores chances de sobreviver à hipóxia do que aqueles que apresentam níveis elevados (GREGORY, 1993).

1.2 SISTEMA RESPIRATÓRIO:

As modificações fisiológicas durante a gestação, alteram significativamente a função respiratória e diminuem as reservas respiratórias (HELLYER, 1998).

Durante a gestação, altas concentrações de progesterona aumentam a sensibilidade do centro respiratório à tensão de dióxido de carbono (PaCO_2), resultando em aumento da ventilação (THURMON et al., 1996; GUYTON & HALL, 1997). Além disso, este aumento da progesterona promove relaxamento do músculo liso bronquial causando aumento do volume corrente e diminuição da resistência pulmonar total, ocorrendo, simultaneamente, diminuição da capacidade residual funcional pelo deslocamento cranial do diafragma (THURMON et al., 1996; MASTROCINQUE, 2002). O aumento do volume-minuto e a diminuição da capacidade residual funcional resultam em rápido aumento nas concentrações alveolares dos anestésicos voláteis (MASSONE, 1999; MUIR III & HUBBELL, 2001).

As tensões de oxigênio maternas e fetais como também saturação da oxihemoglobina aumentavam significativamente com aumento da concentração de oxigênio inspirado. Estudos realizados em mulheres demonstraram que a concentração de oxigênio inspirada, durante a anestesia em cesariana, deve ser de pelo menos 65% para não comprometer a oxigenação do neonato (MARX & MATEO, 1971).

BOGOD et al. (1988) e PAPPAGLIONI et al. (2002), utilizando halotano e sevoflurano, respectivamente, na indução da anestesia em mulheres submetidas à cesariana, observaram que a suplementação de oxigênio (100%) durante a indução resultou numa melhor oxigenação fetal (spO_2 fetal) durante o parto.

2. FARMACOLOGIA PERINATAL

A fisiologia da gestante influencia a absorção, distribuição e efeitos dos agentes anestésicos. A concentração de droga livre no plasma materno depende de diversas etapas como: absorção no local da administração, ligação às proteínas plasmáticas, distribuição para tecidos, biotransformação no fígado materno, excreção, transferência placentária, distribuição e metabolismo fetal (THURMON et al., 1996).

A transferência placentária de drogas pode ocorrer por diversos mecanismos, sendo o mais importante a difusão simples (THURMON et al., 1996). O grau de difusão depende do tempo de exposição e é variável de acordo com cada fármaco, em função de seu peso molecular, grau de ligação às proteínas plasmáticas, lipossolubilidade e grau de ionização. Outra consideração importante é a de que animais com placentação endoteliocorial, como caninos e felinos, apresentam menor espessura placentária, o que permite maior difusão dos fármacos (MASTROCINQUE, 2002). A maioria dos fármacos anestésicos tem alto grau de difusão porque apresentam baixo peso molecular, alta lipossolubilidade, baixo grau de ionização e baixo grau de ligação às proteínas plasmáticas (SHNIDER & LEVINSON, 1993; THURMON et al., 1996).

Fármacos que rapidamente declinam as concentrações plasmáticas depois da administração de dose única resultam em curto período de exposição do feto e placenta às drogas. Ao contrário, quando se utiliza infusão contínua ou anestésicos voláteis, ocorre transferência placentária contínua da droga para o feto (MUIR III & HUBBELL, 2001).

A concentração fetal da droga é resultado da difusão passiva pela placenta e é alterada por redistribuição fetal, metabolização e ligação às proteínas plasmáticas. Mais de 85% do sangue venoso do cordão umbilical inicialmente passa através do fígado fetal, onde a droga pode ser seqüestrada ou metabolizada. A ligação das drogas às proteínas fetais pode limitar a quantidade da droga disponível e desta forma reduzir a toxicidade. O metabolismo fetal não é tão eficiente como nos adultos, porque o sistema da enzima microssomal hepática não está ativo e, desta forma a concentração de drogas pode ser consideravelmente maior e o efeito mais duradouro do que na mãe (THURMON et al., 1996).

KOREN & COHEM (1998) evidenciaram dois mecanismos que ajudam a proteger o feto quanto à presença de fármacos na circulação materna: 1) a própria placenta desempenha algum papel como barreira semi-permeável e é local de metabolismo de alguns fármacos que a atravessam (oxidação, N-dealquilação, desmetilação); 2) 40 a 60% do fármaco que atravessa a placenta penetra na circulação fetal através da veia umbilical passa para fígado fetal e entra na circulação geral. Segundo THURMON et al. (1996) o fármaco que penetra no fígado pode ser parcialmente metabolizado, antes de passar para circulação geral.

Drogas anestésicas devem ser cuidadosamente escolhidas e administradas corretamente para evitar depressão materna e fetal, na tentativa de maximizar a viabilidade e o vigor fetal (THURMON et al., 1996). Todas as drogas usadas em anestesia administradas em pacientes gestantes, com exceção de bloqueadores neuromusculares, atravessam a placenta e afetam o recém-nascido (MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994).

3. MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA (MPA)

Drogas que induzem sedação e tranquilização como fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazepínicos e α -2-agonistas, atravessam rapidamente a placenta, resultando em depressão do neonato, sonolência e diminuição da atividade (THURMON et al., 1996).

Os benzodiazepínicos exercem sua função principalmente sobre o sistema nervoso central (SNC), com efeitos hipnóticos, sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes da musculatura esquelética, devido, em grande parte, ao aumento ou facilitação da transmissão sináptica GABAérgica (BOOT, 1992; HOBBS & VERDOORN, 1996), sem prolongar o trabalho de parto ou determinar a depressão respiratória neonatal (SHNIDER & LEVINSON, 1993).

Diazepam e midazolam podem induzir leve efeito calmante e relaxante muscular. Estes agentes causam depressão cardiovascular e respiratória mínima tanto materna quanto fetal, o que os torna medicação úteis em cesáreas. As fêmeas que estejam relativamente calmas e deprimidas, respondem de maneira extremamente favorável aos efeitos calmantes e sedativos dos benzodiazepínicos (HELLYER, 1998), que parecem não contribuir para o prolongamento do parto ou aumentar a incidência de depressão respiratória neonatal. O equilíbrio materno-fetal ocorre poucos minutos após a injeção intravenosa, podendo os níveis circulantes no recém-nato exceder os maternos (TREIGER & PALMIRO, 1991).

MCKELVEY & HOLLINGSHEAD (1994), citaram que o uso de diazepam deve ser evitado porque este agente é fracamente metabolizado pelos neonatos. Quando administrado em altas doses na mãe, os metabólitos ativos (dimetildiazepam) persistem em concentrações farmacologicamente ativas por, pelo menos, uma semana no recém-nascido. Os principais efeitos adversos de grandes doses do diazepam são hipotonia, letargia, alimentação diminuída e hipotermia (TREIGER & PALMIRO, 1991;

SHNIDER & LEVINSON, 1993; SPEIRS & HOWELLS, 2000; MASTROCINQUE, 2002).

O midazolam é um benzodiazepínico hidrossolúvel, menos irritante aos tecidos e causa menor dor quando administrado por via endovenosa do que o diazepam. Sua metabolização é hepática, ocorrendo principalmente por ação dos microsossomos hepáticos, isoenzimas pertencentes ao sistema do citocromo P-450, sendo biotransformado por reações oxidativas (BALDESSARINI, 1996; CORTOPASSI & FANTONI, 2002). Em humanos possui meia-vida mais curta do que o diazepam, apresentando menor efeito cumulativo e recuperação rápida (HALL & CLARKE, 1991).

Uma das principais vantagens do uso de midazolam é a depressão mínima dos sistemas cardiovascular e respiratório (HALL & CLARKE, 1991; MASSONE, 1999; MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994; BALDESSARINI, 1996; MUIR III E HUBBELL, 2001), no entanto, pode ocasionar ligeira queda da pressão arterial, decorrente da redução da resistência vascular periférica (HOBBS & VERDOORN, 1996; CORTOPASSI & FANTONI, 2002). GELISSEN et al. (1996) e SÜZER et al. (1998), estudaram os efeitos do midazolam em músculo atrial isolado de humanos e evidenciaram que o mesmo não apresentou efeito inotrópico negativo.

WILDER-SMITH et al. (2001), investigaram a interação do midazolam como pré-anestésico e o propofol como droga indutora em humanos saudáveis e notaram um decréscimo da dose total do propofol, sem que houvesse alterações na hemodinâmica vascular. Tanto o propofol quanto os benzodiazepínicos atuam nos receptores gama-amino-butírico (GABA). Trabalho realizado por McADAM et al. (1998) demonstraram que a interação entre o midazolam e o propofol é dependente da concentração de GABA no receptor e essa interação pode potencializar a ação anti-nociceptiva.

4. INDUÇÃO ANESTÉSICA

Todos os fármacos anestésicos utilizados em cesarianas atravessam rapidamente a placenta, sendo impossível evitar que o feto seja afetado (DICK, 1995; HELLYER, 1998). A depressão fetal e neonatal ocorre em graus variados, sendo esta, dependente do agente indutor, da dose e do tempo transcorrido desde a indução até a retirada do feto (HELLYER, 1998).

4.1 PROPOFOL

O propofol ou 2,6 diisopropilfenol é um agente hipnótico e anestésico intravenoso, de ação ultracurta, metabolizado rapidamente e de distribuição extensa para os tecidos. Este fármaco, um membro da família alquilfenol, é apresentado sob a forma de emulsão aquosa contendo 10% de óleo de soja, 2,25% de glicerol, 1,2% de fosfato de ovo e 1% de propofol, fechados em ampolas de vidro de 20 mL (SHORT & BUFALARI, 1999).

O propofol tem um rápido início e ação ultracurta, similar aos tiobarbituratos (GLEN, 1980). Apresenta diversas vantagens sobre outros agentes intravenosos incluindo larga margem de segurança em cães e gatos, efeitos mínimos sobre os sistemas cardiovascular e respiratório, ausência de efeitos excitatórios, rápido metabolismo, falta de efeito cumulativo após administração de doses repetidas ou infusão contínua (MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994; BUFALARI et al., 1998).

O rápido início de ação do propofol é causado pela rápida chegada da droga no sistema nervoso central (SNC), devido à sua natureza lipofílica. A duração de ação e recuperação rápida e calma resultam da rápida redistribuição da droga do cérebro para outros tecidos e eficiente eliminação da circulação, através do metabolismo. É metabolizado primariamente por conjugação, mas seu rápido desaparecimento da circulação sanguínea supera o fluxo sanguíneo hepático, sugerindo sítios extra-hepáticos de metabolismo (THURMON et al., 1996; SHORT & BUFALARI, 1999).

WILDER-SMITH et al. (2001) evidenciaram que o midazolam na MPA reduz substancialmente a dose de indução do propofol. Quando pacientes humanos foram tratados com 0,05mg/kg de midazolam por via endovenosa, a dose de propofol foi diminuída em torno de 20%.

SHORT & BUFALARI (1999), citaram que o propofol, semelhante a outras drogas sedativo-hipnóticas, produz depressão dose dependente do SNC, devido à potencialização da transmissão GABAérgica e da redução da atividade metabólica do cérebro.

No sistema respiratório causa depressão semelhante àquela verificada com o tiopental. Após administração do propofol ocorrem apnéia transitória, diminuição do

volume minuto e da frequência respiratória com aumento da PaCO₂ e diminuição da PaO₂, sendo a incidência destes efeitos diretamente proporcional à dose administrada (FANTONI et al., 1999).

O propofol na indução anestésica em humanos provoca maior queda da pressão arterial que o tiopental (GLEN, 1980; SHORT & BUFALARI, 1999), pois reduz a resistência vascular periférica (FANTONI et al., 1999), a pré-carga, pós-carga ou devido a propriedades inotrópicas negativas deste agente anestésico (ILKIW et al., 1992). Isto poderia ser prejudicial à perfusão da placenta e afetar o neonato (GREGORY et al., 1990), porém, SHORT & BUFALARI (1999) citaram que o mecanismo pelo qual o propofol produz estes efeitos hemodinâmicos não é claro.

Semelhante ao que acontece com outras drogas, o propofol atravessa a barreira placentária com facilidade e rapidamente alcança a circulação fetal mas, as concentrações encontradas no sangue do feto não têm significado clínico em circunstâncias normais. A depressão fetal pode ocorrer quando a infusão de propofol for por um período prolongado antes da retirada dos fetos, ou quando a taxa de infusão usada para manutenção da anestesia for maior que 150 µg/kg/min IV (SHORT & BUFALARI, 1999). Esses mesmos autores citaram que o intervalo de tempo de 18 a 20 minutos entre a indução com propofol e a retirada dos neonatos pode reduzir significativamente a depressão respiratória dos filhotes de cães e gatos.

A eliminação do propofol pelo neonato parece ser mais rápida do que o do tiopental, contribuindo para uma rápida recuperação. Dois a três dias após o parto, neonatos de cesarianas induzidas com propofol apresentaram melhores reflexos de sucção comparado àqueles provenientes de cesarianas com tiopental. O propofol é potencialmente mais benéfico em fetos cujo trabalho de parto está comprometido ou no parto prematuro, devido a um menor efeito depressor (GIM et al., 1993).

GREGORY et al. (1990) compararam o propofol e o tiopental como agentes indutores de anestesia em cesarianas de mulheres. Os recém-nascidos foram avaliados pelo escore de Apgar, análise de gases no cordão umbilical e pelo escore da capacidade neurológica e adaptativa (NACS). Verificaram pela hemogasometria e pelo escore de Apgar não haver diferença significativa entre os grupos estudados. O NACS foi menor no grupo do propofol em relação ao tiopental. Achados diferentes foram encontrados por CELLENO et al. (1989), onde evidenciaram que após administração de propofol,

crianças obtiveram baixos índices de vitalidade, mensurados através do escore de Apgar do que as que nasceram após indução com tiopental e de parto normal.

DAILLAND et al. (1989) estudando a transferência placentária do propofol e sua concentração no colostro em humanos, observaram que a quantidade de propofol no colostro foi muito baixa, não havendo alterações clínicas significadas para o recém-nascido.

4.2 ETOMIDATO

O etomidato, R-(+)-etil-1-(1-feniletil)-1-H-imidazol-5-carboxilato é um agente hipnótico intravenoso não barbitúrico de ação ultracurta e com poucas propriedades analgésicas (RENEMAN & JANSSEN, 1977). Da mesma forma que o propofol, este agente induz hipnose ou narcose basal suficiente para permitir intubação (THURMON et al., 1996). É solúvel em água, contudo, devido à sua instabilidade na solução, é dissolvido em solução aquosa (65%) contendo 35% de propilenoglicol (HALL & CLARKE, 1991).

O etomidato pode modular a neurotransmissão GABAérgica e parece aumentar o número de receptores GABA, possivelmente deslocando inibidores endógenos da ligação com este neurotransmissor. No entanto, seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado (MOODY et al., 1998; FANTONI et al., 1999).

Em doses adequadas para indução anestésica, o etomidato induz uma rápida e segura anestesia sem efeitos significativos sobre o sistema cardiovascular em cães (NAGEL et al., 1979; BULJUBASIC et al., 1996). Queda da frequência cardíaca pode ser observada, dependendo da medicação pré-anestésica utilizada, podendo ser atribuída aos efeitos depressores desta droga sobre o sistema nervoso central e aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático no coração. Altas doses de etomidato (4mg/Kg), ocasionam significativa depressão cardíaca (MUIR III & MASON, 1989). GOODING & CORSSSEN (1977) sugeriram que, mínimas alterações na frequência cardíaca (aumento ou diminuição), após administração intravenosa (IV) de etomidato, são causadas por alterações nos barorreceptores, estímulo do sistema nervoso simpático e mínimo efeito depressor direto sobre o coração.

Drogas indutoras de hipnose e anestesia geral podem causar depressão respiratória. A hipoventilação transitória é o efeito indesejável mais comum associado ao uso do etomidato. Apnéia de curta duração com recuperação espontânea tem sido relatada (GOODING & CORSSSEN, 1976; MUIR III & MASON, 1989), e assim, como acontece na anestesia com o tiopental e propofol, pode estar relacionada com a velocidade de injeção, onde a administração lenta pode resultar em menor depressão respiratória (PABLO & BAILEY, 1999).

Em humanos, a indução e recuperação com etomidato ocorrem mais rapidamente do que com o tiopental, por ser, rapidamente redistribuído e metabolizado pela enzima microssomal hepática e por esterases plasmáticas (THURMON et al., 1996).

Segundo GREGORY & DAVIDSON (1991) e PABLO & BAILEY (1999), em mulheres grávidas a transferência do etomidato para o feto é incompleta e as concentrações no plasma fetal diminuíram rapidamente. Os autores citaram ainda que mulheres que receberam etomidato para indução anestésica tiveram crianças com um melhor estado clínico que aquelas que receberam tiopental. Segundo DOWNING et al. (1979), crianças nascidas sob efeito do etomidato, tiveram melhor escore de Apgar em dois e cinco minutos do que aquelas em que a mãe recebeu tiopental.

REGAERT & NOORDUM (1984) observaram que neonatos de mulheres submetidas à indução com etomidato e manutenção com óxido nitroso apresentaram escore de Apgar normal em um e cinco minutos.

Estudos realizados por ESENER et al. (1992) detectaram etomidato no colostro de mulheres até duas horas após o parto, com concentração máxima em 30 minutos. O rápido declínio da concentração do etomidato no colostro pode ser uma vantagem na alimentação precoce dos recém-nascidos após cesariana.

Estudo, utilizando coelhos e ratos não revelou efeito teratogênico ou embriotóxico do etomidato (JANSSEN et al., 1975).

4.3 TIOPENTAL SÓDICO

O tiopental é um ácido orgânico fraco, com pKa de 7,6; possui ionização relativamente baixa no pH do plasma. A alta solubilidade lipídica da fração não ionizada é propriedade primária desse agente anestésico, permitindo-lhe atravessar

facilmente a barreira hematoencefálica (BOOTH, 1992) e a placenta (HELLYER, 1998; MUIR III & HUBBELL, 2001).

Os barbitúricos possuem ação depressora sobre o centro respiratório bulbar, causando hipoventilação e conseqüente elevação da PaCO₂ (THURMON et al., 1996; MUIR III & HUBBELL, 2001). A depressão respiratória é dose-dependente e, em plano anestésico superficial, vai determinar redução da frequência respiratória e pouca alteração no volume corrente (PRINCE, 1971). O tiopental sódico pode ocasionar, imediatamente após a administração intravenosa, depressão respiratória e apnéia transitória (MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994).

Os tiobarbituratos quando utilizados como agentes indutores de anestesia provocam taquicardia e aumento da resistência vascular periférica, podendo ocasionar aumento da pressão arterial (SCHULTETUS et al., 1985; MUIR III & HUBBELL, 2001). NAGEL et al. (1979) relataram que o aumento da frequência cardíaca induzida pelos tiobarbituratos pode ser explicado por ação sobre o sistema nervoso central e estimulação simpática.

Redução do débito cardíaco pode ocorrer, devido à ação depressora direta sobre o miocárdio, levando a hipotensão imediatamente após sua administração por via IV (MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994; SWART et al., 1985). Segundo PRINCE (1971), a discreta redução na pressão arterial e débito cardíaco após administração deste fármaco é imediatamente antagonizada pelo aumento da descarga simpática, ativada por barorreceptores, levando a súbita taquicardia, elevação da pressão arterial, do débito cardíaco e da resistência vascular periférica total.

HALL & CLARKE (1991) afirmaram que existe grande divergência de opinião entre os autores com relação aos efeitos que o tiopental exerce sobre o sistema cardiovascular. Talvez este fato seja devido aos diferentes métodos utilizados na avaliação dos parâmetros, às drogas anestésicas associadas, aos planos anestésicos obtidos, ao grau de retenção de CO₂ e à velocidade de administração do agente, esse apresenta relação direta com a concentração plasmática inicial da droga. Uma rápida aplicação intravenosa de tiopental sódico pode causar súbita redução na pressão arterial, acompanhada de taquicardia que retorna em seguida aos valores basais. Estas altas concentrações plasmáticas também causam depressão respiratória, podendo algumas vezes determinar apnéia de curta duração.

A indução da anestesia com tiopental diminui a perfusão placentária em humanos. Em ovelhas, o fluxo sanguíneo uterino diminui significativamente (menos de 40% do fluxo normal), mas esta alteração não foi observada quando o propofol foi utilizado (GIM et al., 1993).

MUIR III & HUBBELL (2001) ressaltaram que se deve evitar barbitúricos cuja duração de ação depende de seu metabolismo, dada a prolongada depressão do SNC fetal e a diminuída capacidade do feto para metabolizar fármacos.

Os barbitúricos de ultracurta duração, como o tiopental, não afetam o SNC do feto, quando administrados em baixas doses (8mg/Kg), em dose única. A duração da ação desses barbitúricos deve-se principalmente à redistribuição. As injeções intravenosas rápidas subseqüentes mantêm as concentrações plasmáticas, impedindo a redistribuição do agente a partir do feto (HELLYER, 1998; MUIR III & HUBBELL, 2001). O pico de concentração no feto ocorre em 10 minutos (MUIR III & HUBBELL, 2001), sendo que o equilíbrio na concentração do tiopental entre a mãe e o feto ocorre entre dois a três minutos (KIVALO et al., 1971; ESENER et al., 1992).

ZAGORZYCKI & BRINKMAN III (1982) observaram que a anestesia geral com tiopental em mulheres não produz altos índices de depressão neonatal revelada através do escore de Apgar nos primeiros minutos de vida.

SHNIDER & LEVINSON (1993) afirmaram que a principal objeção ao uso do tiopental é seu efeito depressivo prolongado no recém-nascido. Mesmo quando doses menores são usadas e que não resultam numa depressão clínica determinada pelo escore de Apgar, o período de atenção se estende por dois a quatro dias. DUNDEE & WYANT (1974) demonstraram que os barbitúricos causam vários graus de depressão cardíaco-respiratória, influenciando na hemodinâmica materno-fetal e transferência placentária.

Cesarianas realizadas em mulheres que receberam tiopental ou cetamina resultaram em crianças com bom estado clínico, embora a depressão fetal com a cetamina tenha sido maior. A análise do pH, PCO₂ e PO₂ obtidas de amostra sanguínea da artéria e veia umbilical dos recém-nascidos, não apresentou qualquer diferença entre as duas drogas (SCHULTTETUS et al., 1985).

As drogas presentes na circulação materna alcançam a glândula mamária e o leite por difusão passiva através do epitélio glandular (ANDERSEN et al., 1987). ESENER et al. (1992) encontraram uma taxa colostro/plasma de tiopental de 0,67 quatro horas após o parto, e de 0,68 nove horas após.

4.4 ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Os anestésicos voláteis dependendo da duração e da profundidade da anestesia podem causar depressão do neonato porque atravessam rapidamente a barreira placentária e causam efeitos adversos na mãe (DICK, 1995; HELLYER, 1998).

A concentração alveolar dos anestésicos inalatórios eleva-se mais rapidamente em pacientes grávidas, em decorrência da elevação da ventilação e redução da capacidade residual funcional, alterações estas, induzidas pela gestação. Nos casos em que há comprometimento fetal, o uso de altas concentrações de agentes inalatórios pode causar severa depressão respiratória (HELLYER, 1998).

Em animais, segundo WARREN et al. (1983) o fluxo sanguíneo uterino pode aumentar durante a anestesia com baixas concentrações de agente inalatório. PALAHNIUK et al. (1974) comparando os efeitos de 0,73% de halotano e 1,0% de isoflurano sobre o fluxo uterino sanguíneo de ovelhas gestantes, observaram que houve aumento de 15% do fluxo com ambos anestésicos. Isto pode ser atribuído a um aumento de 30% da condutância vascular uterina. O aumento do fluxo sanguíneo uterino pode ser indiretamente refletido, sobretudo, no equilíbrio ácido-básico e na tensão sangue-gás neonatal (WARREN et al., 1983).

Agentes menos solúveis como halotano, isoflurano, enflurano e desflurano são preferidos aos de alta solubilidade, tais como o metoxiflurano, pois a indução e recuperação da mãe e do neonato são mais rápidas (THURMON et al., 1996). Dentre os agentes menos solúveis, teoricamente, o isoflurano deveria ser o maior causador de depressão neonatal, pois apresenta menor coeficiente de solubilidade sangue-gás tanto na mãe quanto no neonato. Deste modo, o equilíbrio entre a concentração inspirada e o feto poderia ocorrer mais rapidamente com isoflurano do que com halotano e enflurano (WARREN et al., 1983; DWYER et al., 1995).

Estudo realizado por DWYER et al. (1995) comparando o isoflurano e o halotano em cesarianas, observaram que as duas drogas foram iguais nos fetos e o escore de Apgar foi satisfatório em todas as crianças aos cinco minutos após o parto, sugerindo que os agentes voláteis são rapidamente eliminados pelo feto.

O halotano é um líquido incolor, não inflamável ou explosivo, instável, pois se decompõe em contato com a luz, sendo, então, comercializado em frasco escuro, e

adicionado a um estabilizante, o timol. A concentração alveolar mínima (CAM) do halotano é baixa, quando comparada aos demais agentes inalatórios o que o caracteriza como um dos mais potentes nas diversas espécies domésticas. Grande parte do halotano inalado é eliminada na forma intacta pela própria via respiratória. O restante, cerca de 20%, é biotransformado pelo sistema P-450 hepático, produzindo o ácido trifluoroacético, bromo e íons cloreto, dos quais o primeiro é o mais importante (OLIVA, 2002).

Mecanismos de ação diferentes são responsáveis pelos efeitos hemodinâmicos do halotano. Por ação direta sobre o miocárdio, diminui, de maneira dose dependente, o débito cardíaco e a pressão arterial. Associa-se a isto a depressão dos barorreceptores aórticos e carotídeos diminuindo a resposta reflexa à hipotensão (OLIVA, 2002).

O halotano causa elevação da frequência respiratória, porém, não de modo suficiente para manter o volume-minuto, resultando, portanto, em depressão respiratória, com aumento da PaCO₂ (THURMON et al., 1996). Esses efeitos respiratórios devem-se a mecanismos centrais e periféricos, além da depressão da resposta ventilatória fisiológica à hipoventilação que ocorre com o uso de todos os agentes halogenados. Causa também relaxamento da musculatura brônquica pela inibição da mobilização de cálcio intracelular (OLIVA, 2002).

Apesar do halotano atravessar a barreira placentária com facilidade, não ocorre depressão da atividade respiratória do feto, a menos que o plano anestésico que esteja sendo utilizado seja muito profundo. Deve-se considerar, porém, a diminuição da irrigação placentária como conseqüência da hipotensão arterial que, se muito grave ou prolongada, pode causar danos ao feto por hipóxia (OLIVA, 2002).

Em humanos, a indução com tiopental (4mg/kg) e manutenção com óxido nitroso e oxigênio está associada com alta incidência de consciência nas pacientes. A adição de 0,5% de halotano com suplementação de óxido nitroso e oxigênio mostrou-se eficiente para prevenir o despertar da paciente na hora da cesariana, sem que houvesse efeitos adversos sobre o neonato (BARAKA et al., 1989).

O uso de 0,2% e 0,65% de halotano com 50% de oxido nitroso foi suficiente para promover uma boa anestesia em mulheres submetidas a cesarianas, sem que ocorresse depressão fetal e depressão da contratilidade uterina (LATTO & WALDRON, 1977).

MOIR (1970) verificou que crianças nascidas de cesarianas cujas mães foram anestesiadas com 0,5% de halotano e oxido nitroso (50:50) apresentaram um melhor estado clínico do que aquelas que receberam uma proporção maior de oxido nitroso (70:30) na mesma concentração de halotano. De 75 casos no grupo que recebeu 70:30 de oxido nitroso, 10% apresentaram escore de Apgar inferior a 4 enquanto que no outro grupo somente 3% ficou abaixo desse valor.

5. ANESTESIA EPIDURAL

Comparada a outras técnicas de anestesia parenteral ou inalatória, a anestesia regional provavelmente é a que menos produz depressão fetal induzida por droga (ONG et al., 1989; SHNIDER & LEVINSON, 1993). DICK (1995) e KRISHNAM et al. (1995) observaram que recém-nascidos de mulheres sob efeito de anestesia regional recuperaram-se mais rápido do que os neonatos de mães sob anestesia geral.

As altas concentrações sangüíneas de anestésicos locais durante a anestesia epidural são importantes quando esta técnica é utilizada para controlar a dor durante o trabalho de parto. Os anestésicos locais atravessam a placenta, entram na circulação e, em altas concentrações, causam depressão no neonato. A extensão em que este processo ocorre é determinada pela dosagem, pelo estado ácido-base, pelo grau de ligação das proteínas no sangue materno e no sangue fetal, pelo fluxo sangüíneo placentário e pela solubilidade do agente no tecido fetal (MORROW et al., 1989).

As vantagens da anestesia epidural incluem menor exposição do neonato a drogas potencialmente depressoras e diminuição dos riscos de aspiração pulmonar (SHNIDER & LEVINSON, 1993; SENDAG et al., 1999). Níveis altos de bloqueio epidural usado em cesarianas pode melhorar o fluxo sangüíneo uterino, devido ao bloqueio simpático causando uma redução no tônus vasoconstritor (MARX et al., 1986; TAYLOR et al., 1985). Entretanto, SENDAG et al. (1999) afirmaram que o maior efeito adverso da anestesia regional é o bloqueio simpático, podendo causar hipoperfusão útero-placentária que pode levar a uma queda aguda no fluxo sangüíneo causando acidemia fetal.

MORROW et al. (1989) estudando a velocidade do fluxo sangüíneo da mãe e do feto sob efeito da anestesia epidural, observaram que a lidocaína com epinefrina não promoveram efeito sobre o fluxo uterino e umbilical, conseqüentemente sem efeitos

prejudiciais sobre o feto ou circulação útero-placentária. Verificaram também que os neonatos apresentaram classificação acima de oito pelo escore de Apgar.

A hipotensão materna é uma complicação bem freqüente durante a anestesia em cesarianas. A hipotensão, através da diminuição da perfusão das vilosidades placentárias, leva a diferentes graus de deteriorização fetal. Bradicardia fetal asfixia, hipóxia, acidose, baixo escore de Apgar e morte são conseqüências de uma severa hipotensão. O emprego da anestesia epidural e de vasopressores contribuem para redução da hipotensão materna (ANTOINE & YOUNG, 1982).

Dentre os vasopressores, a efedrina não causa vasoconstrição uterina significativa por causa da sua mínima ação na atividade α -adrenérgica. Os efeitos sobre o sistema cardiovascular em humanos incluem elevação da pressão sistólica e diastólica. Quando o retorno venoso está adequado, a resposta pressora é predominantemente devido à estimulação cardíaca e em algumas vezes devido à vasoconstrição. A efedrina aumenta a força de contração e débito cardíaco, aumentando assim a frequência cardíaca e a pressão arterial na mãe. Além disso, atravessa a barreira placentária, aumentando a frequência cardíaca fetal (ANTOINE & YOUNG, 1982).

IRESTEDT et al. (1982) verificaram que crianças nascidas de cesarianas sob anestesia epidural mostraram maiores níveis de catecolaminas do que aquelas que nasceram de cesarianas com anestesia geral. O baixo grau de atividade simpatoadrenal pode resultar num atraso da absorção do líquido do pulmão e reduzir a liberação de surfactante, podendo levar a quadros de angústia respiratória no feto, associado com taquipnéia e pouca quantidade de volume de ar no tórax. GIM et al. (1993) ressaltaram que um aumento na concentração de catecolaminas nos neonatos é benéfico porque melhora a capacidade adaptativa na vida extra-uterina.

Sabe-se que, da mesma forma que os anestésicos gerais, os locais atravessam a placenta. O metabolismo fetal e materno podem produzir metabólitos ativos, quando se usa a lidocaína. As drogas e seus metabólitos demoram dias para serem removidas dos tecidos neonatais e podem ser responsáveis por alguns efeitos neurocomportamentais. Entretanto, na maioria dos casos, esses efeitos são clinicamente irrelevantes (DICK, 1995).

BLANKENBAKER et al. *apud* KUHNERT et al. (1979) mostraram que após administração de lidocaína por via epidural durante o trabalho de parto, os neonatos excretaram mais metabólitos de lidocaína do que a lidocaína na forma inalterada, de 12

a 24 horas de vida, sugerindo com isso que os neonatos podem metabolizar a lidocaína. A comparação dos níveis de metabólitos entre o plasma do cordão umbilical e o materno, feita por KUHNERT et al. (1979), sugeriu que os metabólitos de lidocaína ocorrem nos tecidos fetais e que a monoetilglicina xilidida (MEGX) e a glicina xilidida (GX), ambos metabólitos de lidocaína, não se difundem simplesmente pela placenta. A concentração de lidocaína foi muito mais alta no plasma materno do que no cordão umbilical enquanto que a concentração de metabólitos no cordão foi superior ao do plasma materno. Nas primeiras 12 horas de vida, os neonatos eliminaram através da urina grande quantidade de metabólitos de lidocaína, comprovando assim a eficiência dos neonatos em metabolizar este fármaco.

DICK (1995) mostrou não haver diferenças significativas entre bupivacaína, lidocaína e cloroprocaína em relação ao escore de Apgar e equilíbrio ácido-básico em humanos.

Estudos realizados por ABBOUD et al. (1996), mostraram que neonatos nascidos com anestesia geral obtiveram escore da capacidade adaptativa e neurológica (NACS) mais baixos do que aqueles nascidos com anestesia epidural ou subaracnóide, indicando que a anestesia geral em cesáreas é mais depressora do que a anestesia regional.

6. ESCORE DE APGAR

A transição da vida intra-uterina para a extra-uterina exige muitas mudanças bioquímicas e fisiológicas (KLIEGMAN, 1997). Aproximadamente, 5 a 10% dos recém-nascidos têm dificuldades durante a transição da vida fetal dependente, para a vida neonatal independente e requerem assistência na sala de parto (SEGRE & MARINO, 1995). As elevadas taxas de morbidade e mortalidade neonatais atestam a fragilidade da vida durante esse período (KLIEGMAN, 1997).

O diagnóstico pós-natal é feito, na maioria das vezes, pelo escore de Apgar, sistema criado por Virgínia Apgar em 1952. O escore de Apgar é um método prático de avaliação sistemática do recém-nascido logo após o nascimento, para ajudar a identificar aqueles que necessitam de ressuscitação por causa da acidose e hipóxia. Um escore baixo não necessariamente significa hipóxia-acidose fetal; outros fatores como imaturidade, utilização de sedativos, narcóticos e analgésicos, traumatismo cerebral

agudo, entre outros, podem determinar esse resultado. O escore de Apgar também não prediz a mortalidade neonatal ou paralisia cerebral subsequente (KLIEGMAN, 1997).

A necessidade de um método simples por meio do qual a condição do recém-nascido pudesse ser avaliada rapidamente era a razão principal para desenvolver um sistema de escore. Os tempos de respiração e choro não eram critérios satisfatórios. Muitas crianças bastante deprimidas não eram tratadas enquanto outras recebiam oxigênio desnecessariamente. Depois de um período de três anos de observações preparatórias no hospital de Sloane, o sistema de escore foi introduzido primeiro em 1952 (APGAR & JAMES, 1962). Esse sistema de escore é baseado em cinco sinais clínicos: frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, reflexo de irritabilidade e coloração da pele, julgado em sessenta segundos após o parto (APGAR, 1953; APGAR & JAMES, 1962; MURAHOVSKI, 1994; SEGRE & MARINO, 1995; KLIEGMAN, 1997).

Quadro 1 - Escore de Apgar (Avaliação da vitalidade do recém-nascido)

Sinais/ Valores	0	1	2
Frequência Cardíaca	Ausente	Lenta (menos de 100)	Mais de 100
Esforço Respiratório	Ausente	Lento irregular	Choro (forte)
Tono muscular	Flacidez	Hipotonia	Movimentação ativa
Resposta ao estímulo pelo catéter nasal	Nulo	Careta	Choro
Coloração da pele	Azul Pálido	Corpo róseo, extremidades azuis	Completamente róseo

Fonte: (APGAR, 1953; APGAR & JAMES, 1962; MURAHOVSKI, 1994; SEGRE & MARINO, 1995; KLIEGMAN, 1997)

6.1 CONDUTA EM RELAÇÃO AO ESCORE DE APGAR

A conduta a ser tomada em relação ao escore de Apgar, relatada por diversos autores (APGAR, 1953; APGAR & JAMES, 1962; MURAHOVSKI, 1994; SEGRE & MARINO, 1995; KLIEGMAN, 1997) são as seguintes: 1) Apgar de 8 a 10, nenhuma asfixia. Os cuidados a serem tomados com a criança são normais para recém-nascidos;

2) Apgar 5 a 7, asfixia leve. Estímulos: tapinhas nas plantas dos pés, fricção nas costas, evitando manobra mais forte; oxigenação com atmosfera enriquecida de oxigênio (máscara colocada diretamente na face da criança); 3) Apgar 3 a 4, asfixia moderada. Estando a pulsação abaixo de 100 batimentos por minuto, apesar da utilização dos estímulos e oxigênio facial, deve-se providenciar ventilação através de máscara especial. O controle da eficiência é feito através da melhoria da cor, movimentação da parte superior do tórax e melhoria da frequência cardíaca; 4) Apgar 0 a 2, asfixia severa, são necessários procedimentos de ressuscitação através da desobstrução das vias aéreas, ventilação e controle da movimentação do tórax. Após isso, persistindo a baixa frequência cardíaca, a criança deve ser intubada imediatamente e realizada massagem cardíaca por pessoa habilitada.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 20 cadelas adultas, sem raça definida, clinicamente saudáveis, pesando 16,77 Kg em média, provenientes do canil experimental do Departamento de Veterinária da UFV. Todas as cadelas ficaram confinadas em baias coletivas, cinco cadelas em cada, durante o período de gestação, contado a partir do último dia de acasalamento. No terço final da gestação foram submetidas a uma avaliação ultrassonográfica, para evidenciar a viabilidade fetal. Após o 60º dia de gestação, os animais passaram a ser observados várias vezes ao dia com o intuito de verificar os sinais de parto iminente (inquietação, ansiedade, comportamento de aninhar), quando então a cirurgia era executada.

As cadelas foram distribuídas aleatoriamente em quatro grupos (n=5) e receberam os seguintes tratamentos:

GRUPO 1: Medicação pré-anestésica (MPA) com midazolam¹ na dose de 0,22 mg/kg por via intramuscular; após 20 minutos, indução com propofol² por via intravenosa em dose suficiente para permitir a intubação e em seguida manutenção com halotano³, administrado em circuito semifechado, em concentração inicial de 3% alterada, quando necessário, de acordo com o plano anestésico requerido pelo procedimento cirúrgico.

GRUPO 2: MPA com midazolam na dose de 0,22 mg/kg por via intramuscular; após 20 minutos, indução com etomidato⁴ por via intravenosa em dose suficiente para permitir a intubação e em seguida manutenção com

¹ Dormonid – Roche Químicos e Farmacêuticos S. A. - Brasil

² Diprivan – Zeneca Farmacêutica do Brasil - Brasil

³ Halothane – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. - Brasil

⁴ Etomidate – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. - Brasil

halotano, administrado em circuito semifechado, em concentração inicial de 3% alterada, quando necessário, de acordo com o plano anestésico requerido pelo procedimento cirúrgico.

GRUPO 3: MPA com midazolam na dose de 0,22 mg/kg por via intramuscular; após 20 minutos, indução com tiopental sódico⁵ por via intravenosa em dose suficiente para permitir a intubação e em seguida manutenção com halotano, administrado em circuito semifechado, em concentração inicial de 3% alterada, quando necessário, de acordo com o plano anestésico requerido pelo procedimento cirúrgico.

GRUPO 4: MPA com midazolam na dose de 0,22 mg/kg por via intramuscular; após 20 minutos, administração de lidocaína⁶ 2% sem vasoconstritor na dose de 1 mL para 4,5 kg, por via epidural através do espaço intervertebral lombo-sacro. A administração do halotano se deu inicialmente através de máscara facial vedada até o animal permitir a intubação seguindo, no tocante à concentração, o mesmo critério adotado para os outros grupos.

Após instalado o plano anestésico adequado e o campo operatório ter sido devidamente preparado foi iniciada a cirurgia, a qual foi executada pela mesma equipe em todos os animais. A remoção do primeiro feto foi feita, como padrão para todos os grupos, 20 minutos após a intubação orotraqueal.

Para avaliação dos diferentes protocolos anestésicos foram mensuradas variáveis maternas e fetais, como se seguem:

VARIAVÉIS MATERNAS

- Temperatura retal (TR): mensurada em graus Celsius (°C) por meio de termômetro digital;
- Frequência respiratória (FR): obtida pela contagem dos movimentos da parede torácica durante um minuto;

⁵ Tiopental – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. - Brasil

⁶ Lidocaina 2% - Hipolabor Farmacêutica Ltda. - Brasil

- Frequência Cardíaca (FC): estimada por leitura plestimográfica por meio de oxímetro de pulso⁷, sendo o sensor colocado na vulva ou na língua dos animais;
- Saturação da oxi-hemoglobina (SpO₂): obtida por meio de oxímetro de pulso⁸;
- Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD): obtidas através da mensuração indireta, pelo método oscilométrico, com auxílio de monitor de pressão não invasivo⁸, sendo o manguito colocado, sobre a artéria mediana, na altura do terço médio do rádio-ulna;
- Período de recuperação: foi considerado o tempo compreendido entre o término da administração do agente inalatório e o momento em que o animal assumiu posição quadrupedal;
- Miorrelaxamento: foi avaliado de acordo com o grau de relaxamento da musculatura abdominal e dos membros e classificado conforme os seguintes valores: 0= ausente, 1=moderado e 2=intenso;
- Reflexos protetores: palpebral, corneal, interdigital e laringotraqueal, classificados em presentes e ausentes;
- Dose de indução: foi considerado o total administrado para o animal permitir a intubação.

Os momentos estabelecidos para mensuração das variáveis maternas foram:

M1 - Antes da administração da MPA;

M2 - 20 minutos após administração da MPA, imediatamente antes da indução ou administração da anestesia epidural;

M3 - Logo após a intubação;

M4 - Antes da remoção do 1º feto (20 minutos após M3);

M5 - Após retirada do último feto.

⁷ - Nellcor® N-100 Pulse Oximeter - USA

⁸ - Biomonitor 4- Bio Engenharia de Sistemas e Equip. S.A.- Brasil

VARIÁVEIS FETAIS

A frequência cardíaca, o esforço respiratório, os movimentos musculares, a resposta a estímulos na cauda e nas patas e a coloração das mucosas, foram utilizadas para avaliação da vitalidade dos neonatos, através do escore de Apgar (APGAR, 1953; APGAR & JAMES, 1962), o qual é amplamente utilizado em medicina humana, sendo neste trabalho, modificado para que os índices de vitalidade pudessem ser aplicados aos cães recém-nascidos, conforme se segue:

Quadro 2 – Escore de Apgar modificado

Sinais	0	1	2
Frequência Cardíaca	Ausente	Menos de 200*	Mais de 200*
Esforço Respiratório	Ausente	Lento irregular	Regular
Movimentos musculares	Ausentes	Hipotonia	Movimentação ativa
Resposta ao estímulo plantar e caudal por pressão digital	Nulo	Movimento	Movimento e vocalização
Coloração de mucosas	Azul Pálido	Rosada	Completamente rosada

* Valores de referência citados por JOHNSTON et al. (2001)

Os Índices de vitalidade foram obtidos pela soma dos escores atribuídos aos sinais clínicos, e assim interpretados:

10 – Boas condições clínicas

7 a 9 - Dispensáveis de cuidados especiais

3 a 6 – Requer oxigenação

0 a 2 - Anóxia grave: medidas de ressuscitação

Além das variáveis avaliadas no escore de Apgar modificado foi também registrado nos recém-nascidos a SpO₂, por meio do oxímetro de pulso, sendo o sensor colocado no membro torácico dos neonatos na região cárpica.

Os momentos pré-estabelecidos para avaliação das variáveis fetais foram:

MF1 - Aos dois minutos de vida (após a desobstrução das vias áreas superiores);

MF2 - Aos cinco minutos de vida, e

MF3 - Aos dez minutos de vida extra-uterina

Após retirada dos filhotes, os mesmos foram colocados sobre um colchão térmico-elétrico⁹ que fornecia uma superfície de contato com temperatura máxima de 42°C. O colchão foi recoberto com tecido espesso para que não houvesse queimadura nos neonatos.

As variáveis maternas e fetais bem como o período de recuperação foram avaliadas estatisticamente após o término da coleta de dados, pela análise de variância (ANOVA) para experimento inteiramente casualizado, seguida de teste Tukey, executada no programa SAEG. Em todos os casos o grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$). Para aquelas variáveis estudadas ao longo de todos os momentos, foram testadas as seguintes hipóteses de nulidade:

- HO1: não existe diferença entre os grupos em cada momento individualmente, onde se verifica a diferença entre as médias de cada grupo, para cada momento separadamente.
- HO2: não existe diferença entre os momentos dentro de cada grupo, onde se verifica a existência de diferenças ao longo dos momentos em cada grupo individualmente.

Para o miorelaxamento e os reflexos protetores foi utilizada estatística descritiva.

⁹ Colchão Elétrico - Terway® - Calor e conforto

RESULTADOS

Após a cesariana, foram avaliados no total, 129 filhotes sendo, 39 no G1, 25 no G2, 26 no G3 e 39 no G4, possibilitando verificar algumas diferenças entre os grupos.

O uso do midazolam como medicação pré-anestésica promoveu um leve efeito sedativo nas cadelas, a exceção de um animal que apresentou excitação com movimentos de pedalagem e vocalização.

Em todos os grupos a intubação foi conseguida com facilidade após injeção IV de 4,70 mg/kg de propofol, 1,54 mg/kg de etomidato, e 9,82 mg/kg de tiopental em médias, assim também como após inalação de halotano a 3% através da máscara facial por alguns minutos.

Após alguns minutos da injeção epidural de lidocaína, os animais do G4 apresentaram os sintomas da anestesia epidural: incapacidade funcional dos membros posteriores e da cauda, relaxamento do esfíncter anal, insensibilidade dos membros pélvicos e da cauda.

TEMPERATURA RETAL (TR)

A TR teve variação uniforme, em todos os grupos com redução a partir do início da inalação do halotano (M3). Esse declínio revelou-se significativa no M5 do G1 e no M4 e M5 do G2. A comparação entre grupos mostrou que o G4 apresentou valores inferiores aos demais no M2 e no M3 (Quadro 3 e Figura 1).

Quadro 3- Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da temperatura retal (°C) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4) e anestesiadas com halotano, em cinco momentos.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1	x	38 ^{aA}	38,1 ^{aA}	37,8 ^{aA}	36,9 ^{aA}	36,2 ^{bA}
	s	0,6	0,5	0,8	0,9	0,9
	CV (%)	1,5	1,4	2,2	2,4	2,6
G2	x	38,6 ^{aA}	38,5 ^{aA}	38,2 ^{aA}	37,1 ^{bA}	36,7 ^{bA}
	S	0,3	0,4	0,6	0,8	0,7
	CV (%)	0,7	1,0	1,7	2,2	2,0
G3	x	38,2 ^{aA}	39 ^{aA}	38,7 ^{aA}	38,2 ^{aA}	37,8 ^{aA}
	s	2,3	1,0	1,0	1,3	1,2
	CV (%)	6,0	2,6	2,7	3,3	3,2
G4	x	37,8 ^{aA}	37,5 ^{aB}	37 ^{aB}	37 ^{aA}	36,7 ^{aA}
	s	0,6	0,9	1,1	1,0	1,0
	CV (%)	1,7	2,5	2,8	2,8	2,7

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey (p< 0,05)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey (p< 0,05)

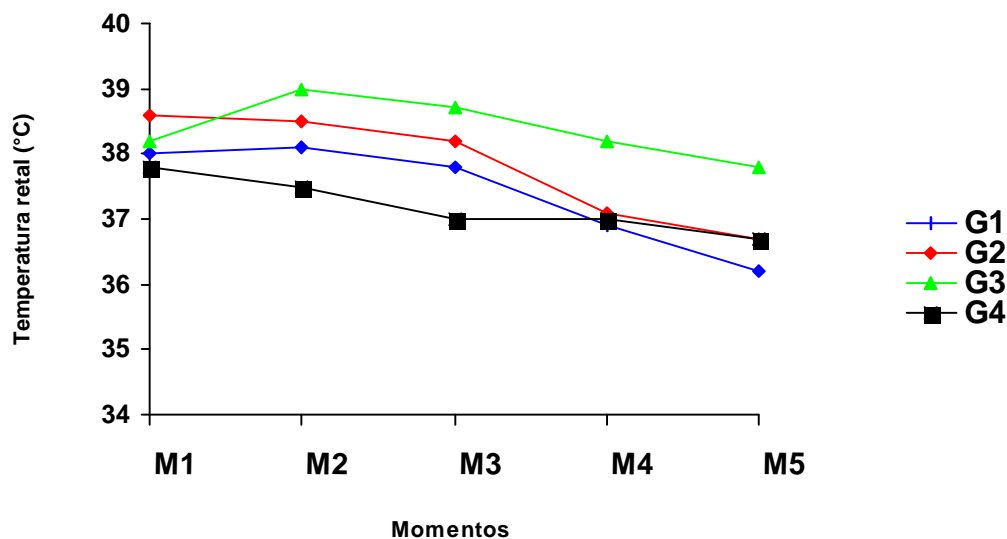


Figura 1- Variação dos valores médios da temperatura retal (°C) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em cinco momentos.

FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (FR)

A comparação entre momentos revelou que tanto no G3 como no G4 houve redução significativa da FR a partir de M3, em relação aos momentos anteriores (M1 e M2). A comparação entre grupos mostrou média menor do G3 em relação ao demais no M4. No momento 5, o G4 apresentou média significativamente maior que os demais e o G3 apresentou média significativamente menor que os outros (Quadro 4 e Figura 2). Em dois animais do G1 foi observado apnéia logo após indução.

Quadro 4- Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência respiratória (mov/min) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4) e anestesiadas com halotano, em cinco momentos.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1	x	42,4 ^{aA}	54 ^{aA}	31,6 ^{aA}	39,2 ^{aA}	36 ^{aA}
	s	11,2	20,6	14,3	16,6	8,5
	CV (%)	23,4	46,8	35,8	41,4	23,5
G2	x	47,6 ^{aA}	48,8 ^{aA}	38,4 ^{aA}	46,8 ^{aA}	32,8 ^{aA}
	s	30,3	29,7	23,3	18,6	9,5
	CV (%)	75,8	67,6	50,6	40,5	29,8
G3	x	54,8 ^{aA}	52,4 ^{aA}	27,6 ^{bA}	19,6 ^{bB}	19,4 ^{bB}
	s	19,7	13,0	9,6	6,4	6,8
	CV (%)	37,8	21,6	34,4	35,4	28,2
G4	x	96,8 ^{aA}	64,4 ^{aA}	40,4 ^{bA}	40,8 ^{bA}	37,6 ^{bC}
	s	57,6	22,1	7,0	9,1	8,3
	CV (%)	64,0	36,8	17,4	20,7	20,7

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

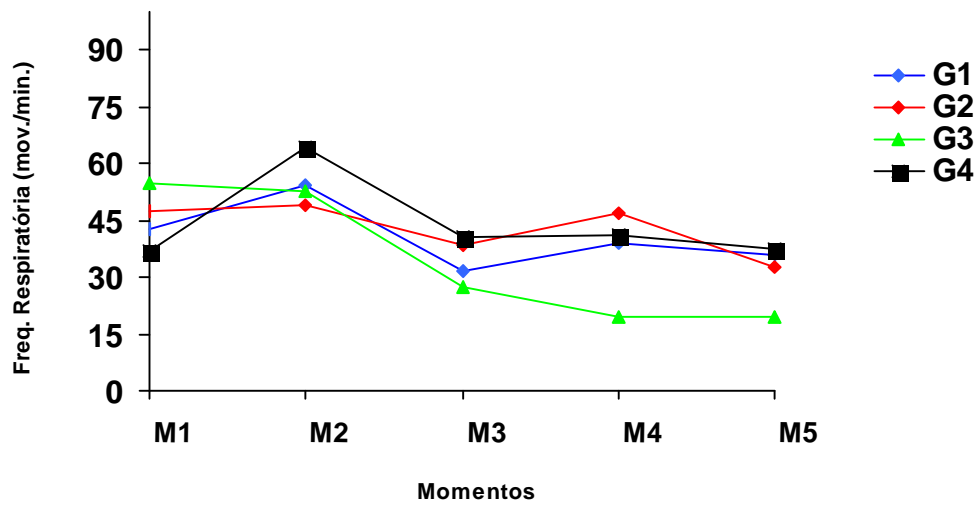


Figura 2- Variação dos valores médios da frequência respiratória (mov./ min) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em cinco momentos.

FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

A frequência cardíaca de todos os grupos comportou-se de forma quase idêntica, podendo-se observar um pequeno declínio que teve início com a inalação do halotano. O G4 chegou a apresentar em M5 média significativamente menor que os demais (Quadro 5 e Figura 3).

Quadro 5- Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da frequência cardíaca (bat/min) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4) e anestesiadas com halotano, em cinco momentos.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1	x	138,6 ^{aA}	139,8 ^{aA}	135,8 ^{aA}	113,6 ^{aA}	96 ^{aA}
	s	19,9	23,9	24,7	32,8	11,5
	CV (%)	14,8	17,3	17,6	27,3	12,4
G2	x	132,8 ^{aA}	143,8 ^{aA}	117 ^{aA}	116,8 ^{aA}	101,4 ^{aA}
	s	34,1	23,0	22,1	15,3	15,7
	CV (%)	24,9	16,0	19,6	13,3	15,8
G3	x	120 ^{aA}	138,2 ^{aA}	136,2 ^{aA}	118,2 ^{aA}	106,8 ^{aA}
	s	21,9	15,5	19,7	26,6	22,8
	CV (%)	17,5	11,3	14,7	25,8	22,8
G4	x	128,6 ^{aA}	125 ^{aA}	117,2 ^{aA}	99,2 ^{aA}	83,8 ^{bB}
	s	18,5	14,7	26,0	27,2	20,3
	CV (%)	15,2	12,1	20,6	30,2	27,8

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

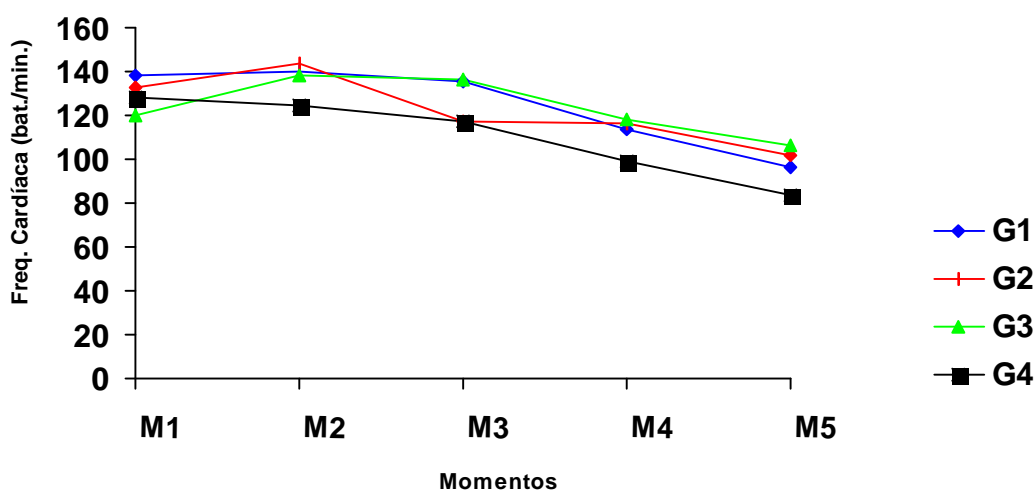


Figura 3- Variação dos valores médios da frequência cardíaca (bat/min) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em cinco momentos.

SATURAÇÃO DA OXI-HEMOGLOBINA (SpO₂)

A SpO₂ comportou-se da mesma forma em todos os grupos estudados. Os valores permaneceram, durante todo período experimental, acima do nível basal de 90%. Após o início da administração do agente inalatório, o qual estava diluído com O₂ a 100%, houve aumento dos níveis de saturação (Quadro 6 e Figura 4).

Quadro 6- Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da SpO₂ (%) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4) e anestesiadas com halotano, em cinco momentos.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1	x	95,4 ^{aA}	92,2 ^{aA}	94,6 ^{aA}	96 ^{aA}	97,6 ^{aA}
	s	3,2	4,4	4,5	3,5	1,9
	CV (%)	3,4	4,8	4,6	3,6	1,9
G2	x	95,4 ^{aA}	94,6 ^{aA}	95,8 ^{aA}	97,6 ^{aA}	97,8 ^{aA}
	s	2,6	1,9	2,3	1,8	2,5
	CV (%)	2,8	2,1	2,4	1,8	2,5
G3	x	93,2 ^{aA}	95 ^{aA}	96,2 ^{aA}	97 ^{aA}	96,6 ^{aA}
	s	4,8	2,5	3,2	1,3	2,6
	CV (%)	5,1	2,7	3,3	1,4	2,7
G4	x	94,4 ^{aA}	94,4 ^{aA}	97,4 ^{aA}	97,8 ^{aA}	98 ^{aA}
	s	2,7	1,1	2,1	3,8	2,7
	CV (%)	2,8	1,2	2,1	3,9	2,7

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey (p < 0,05)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey (p < 0,05)

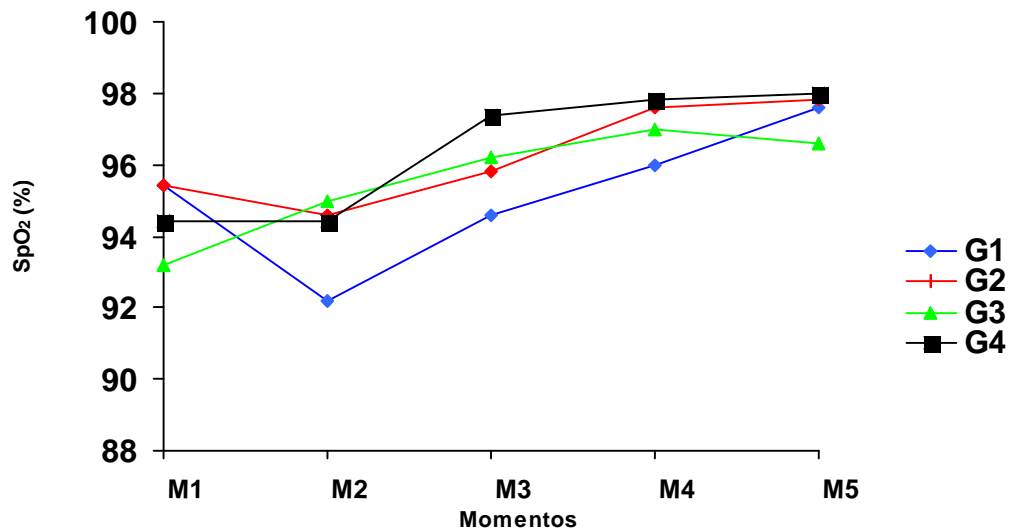


Figura 4- Variação dos valores médios da saturação da oxi-hemoglobina (%) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em cinco momentos.

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

A MPA e a indução anestésica causaram redução da PAS em todos os grupos, sendo que em M3 o G3 se destacou por apresentar média significativamente maior que os outros grupos e o G4 por apresentar média menor. A partir da inalação do halotano (M3), a PAS continuou em declínio no G1, G2 e G3. O grupo 4, sob efeito da anestesia epidural, foi o único que não apresentou diferença significativa entre médias, em nenhum momento estudado (Quadro 7 e Figura 5).

Quadro 7- Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial sistólica (mmHg) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4) e anestesiadas com halotano, em cinco momentos.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1	x	133 ^{aA}	121,2 ^{aA}	108,8 ^{aA}	79,6 ^{bA}	60 ^{bA}
	s	23,2	8,0	6,1	13,4	6,3
	CV (%)	16,3	6,6	5,5	16,5	10,6
G2	x	127 ^{aA}	124,8 ^{aA}	107,4 ^{aA}	100,2 ^{aA}	84,4 ^{bA}
	s	19,6	20,0	18,0	18,6	30,0
	CV (%)	15,8	14,6	17,1	19,3	37,5
G3	X	133,2 ^{aA}	129 ^{aA}	125,2 ^{aB}	96,2 ^{bA}	72,8 ^{bA}
	S	10,8	12,3	16,5	32,7	23,7
	CV (%)	7,9	9,7	13,2	31,4	35,3
G4	X	121,8 ^{aA}	109,6 ^{aA}	91,8 ^{aC}	100,8 ^{aA}	102 ^{aA}
	S	18,9	16,5	11,0	23,2	32,9
	CV (%)	15,3	16	12,2	21,7	30,7

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

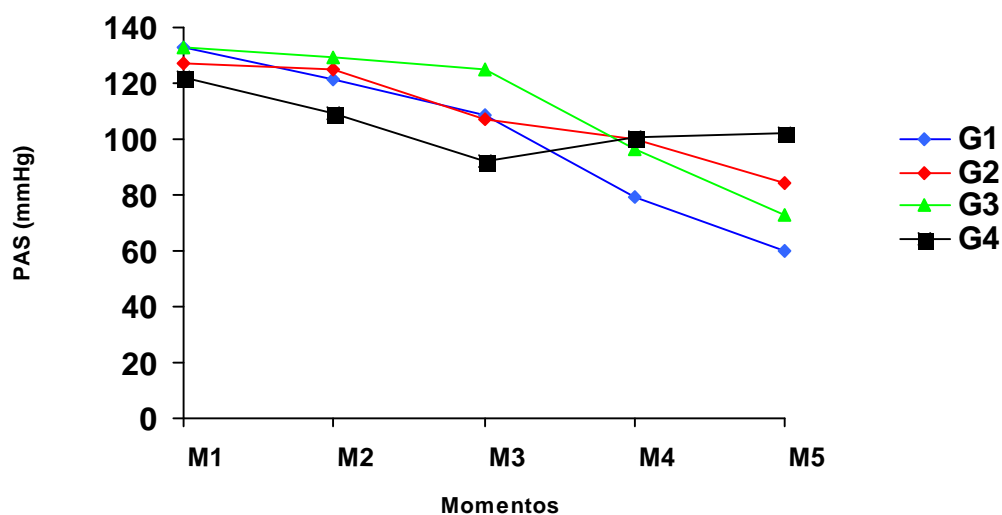


Figura 5- Variação dos valores médios da pressão arterial sistólica (mmHg) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em cinco momentos.

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM)

A comparação entre grupos revelou poucas diferenças entre eles. A comparação entre momentos, porém, revelou que houve queda da PAM, com diferença significativa em alguns momentos no G1, G2 e G3. No G4 não foi identificada nenhuma diferença significativa entre momentos ao longo do período experimental (Quadro 8e Figura 6).

Quadro 8- Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial média (mmHg) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4) e anestesiadas com halotano, em cinco momentos.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1	x	97,2 ^{aA}	87,2 ^{aA}	76,6 ^{aA}	51,2 ^{bA}	41,4 ^{bA}
	s	21,2	19,9	9,8	13,3	8,9
	CV (%)	19,5	21,4	12,1	27,6	21,2
G2	x	101,8 ^{aA}	90 ^{aA}	70,4 ^{bB}	60,6 ^{cA}	49,8 ^{cB}
	s	9,8	10,7	11,5	7,6	16,3
	CV (%)	9,6	12,6	18,0	12,7	29,6
G3	x	104,4 ^{aA}	109,2 ^{aA}	100 ^{aA}	67,8 ^{bA}	45,2 ^{cA}
	s	19,4	10,7	23,7	37,1	19,3
	CV (%)	17,9	9,9	23,9	52,3	52,2
G4	x	91,8 ^{aA}	81,6 ^{aB}	66 ^{aB}	75,2 ^{aA}	79,8 ^{aB}
	s	26,9	14,2	14,6	24,5	23,7
	CV (%)	33,6	17,4	21,5	28,2	28,2

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

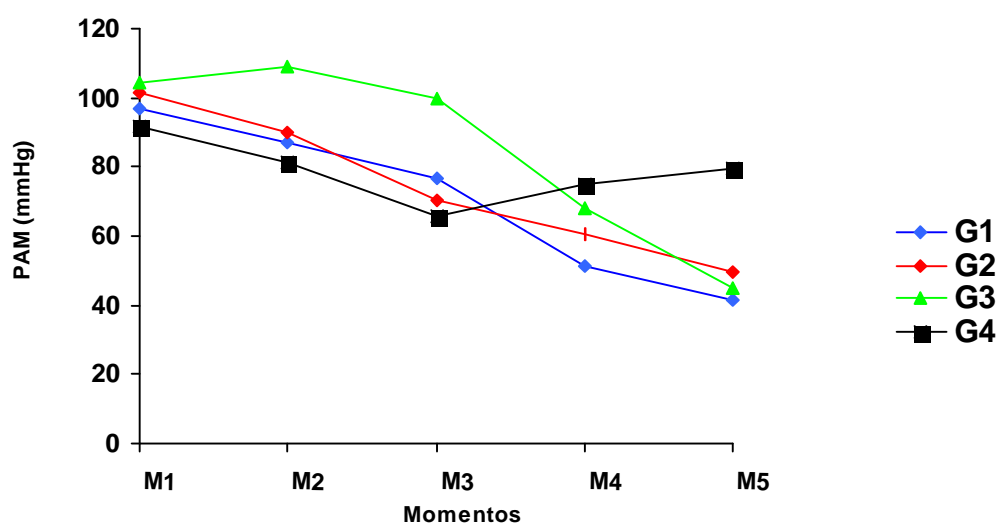


Figura 6- Variação dos valores médios da pressão arterial média (mmHg) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em cinco momentos.

PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)

Da mesma forma que a PAS e a PAM, a pressão arterial diastólica apresentou poucas diferenças entre os grupos estudados. A comparação entre momentos mostrou que o único grupo no qual a PAD se manteve inalterada ao longo do tempo, foi no G4 (Quadro 9 e Figura 7).

Quadro 9- Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da pressão arterial diastólica (mmHg) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4) e anestesiadas com halotano, em cinco momentos.

		M1	M2	M3	M4	M5
G1	x	83,2 ^{aA}	77,4 ^{aA}	62,8 ^{aA}	39,8 ^{bA}	31,6 ^{bA}
	s	18,6	19,9	12,1	13,8	6,5
	CV (%)	20,4	24,6	18,9	36,3	19,2
G2	x	84,8 ^{aA}	77,2 ^{aA}	56,8 ^{bB}	46,8 ^{bA}	37,2 ^{bA}
	s	7,8	14,0	12,3	7,8	14,8
	CV (%)	9,1	18,7	24,5	16,2	36,0
G3	x	85,4 ^{aA}	94 ^{aA}	91,4 ^{aA}	55 ^{bA}	35 ^{bA}
	s	24,3	12,9	25,3	39,7	15,5
	CV (%)	31,2	13,4	28,4	74,9	51,8
G4	x	75,8 ^{aA}	66,2 ^{aA}	47,4 ^{aB}	61,4 ^{aA}	64,2 ^{aA}
	s	22,3	13,2	9,0	27,6	31,2
	CV (%)	34,9	20,3	18,0	38,4	43,9

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

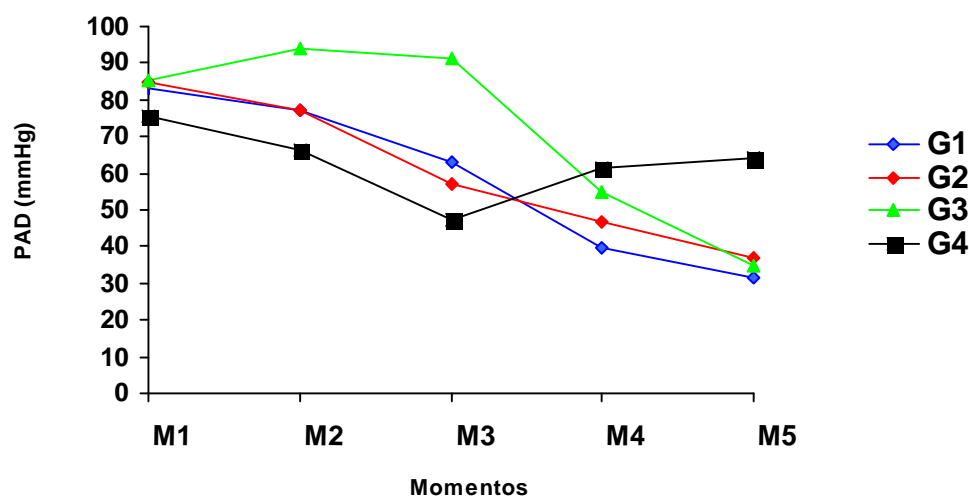


Figura 7- Variação dos valores médios da pressão arterial diastólica (mmHg) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em cinco momentos.

PERÍODO DE RECUPERAÇÃO

Observou-se um período de recuperação maior no G4. Durante esse período, os animais deste grupo apresentaram-se conscientes e com instabilidade dos membros pélvicos por um longo período. O G2 apresentou menor período de recuperação (Quadro 10, Figura 8). Tremores musculares foram observados no G1 (um animal), G2 (dois animais) e no G3 (um animal).

Quadro 10- Valores médios (\bar{X}), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do período de recuperação (min) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano.

	G1	G2	G3	G4
x	50,6 ^{ab}	40 ^b	53,8 ^{ab}	77,4 ^a
s	14,1	14,4	16,6	15,4
CV (%)	27,9	35,9	30,8	20,0

Médias seguidas da mesma letra, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

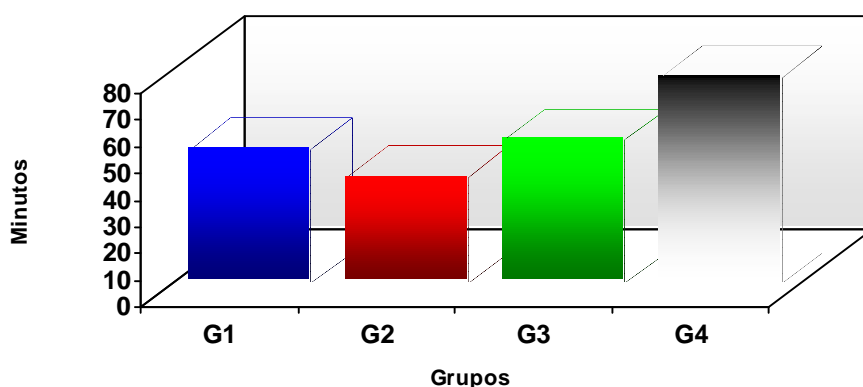


Figura 8- Variação dos valores médios do período de recuperação (minutos) de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano.

MIORRELAXAMENTO

Após intubação, o miorelaxamento, bem como o grau de analgesia, foi classificado como intenso, durante o período cirúrgico em todos os grupos.

REFLEXOS PROTETORES

Após indução, o reflexo laringotraqueal esteve presente, sem impedir a intubação, em 3 animais do G2. Nos demais, o reflexo laringotraqueal esteve ausente em todos os momentos, a partir do M3.

Os reflexos palpebral e interdigital mantiveram-se ausentes em todos os animais após intubação.

ÍNDICE DE VITALIDADE DOS NEONATOS

Nasceram 39 filhotes no G1, 25 filhotes no G2, 26 filhotes no G3 e 39 filhotes no G4. Foram observadas diferenças evidentes entre os grupos estudados. Os melhores índices de vitalidade foram obtidos pelos neonatos de cadelas que não receberam indução anestésica intravenosa (G4). Em todos os momentos, o G4 foi superior aos demais grupos. Os neonatos apresentaram uma melhora dos sinais vitais no MF3 (Quadro 11 e Figura 9). Todos recém-nascidos do G3 apresentaram excessiva quantidade de líquido nas vias áreas superiores.

Quadro 11- Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) do índice de vitalidade obtido através do “escore de Apgar modificado” de neonatos nascidos de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em três momentos.

		MF1	MF2	MF3
G1 (n=39)	x	5,02 ^{aA}	5,79 ^{aA}	6,74 ^{bA}
	s	1,7	2,2	2,4
	CV (%)	41,5	43,2	34,1
G2 (n=25)	x	4,24 ^{aA}	5 ^{aA}	6 ^{bA}
	s	0,9	1,0	1,8
	CV (%)	21,7	20,8	29,3
G3 (n=26)	x	3,92 ^{aB}	4,07 ^{aB}	4,61 ^{aB}
	s	0,7	1,0	1,5
	CV (%)	18,5	24,2	31,9
G4 (n=39)	x	6,53 ^{aC}	8,36 ^{aC}	9,18 ^{aC}
	s	1,9	1,9	0,9
	CV (%)	31,7	20,9	9,9

- Médias seguidas da mesma letra minúscula na linha, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

- Médias seguidas da mesma letra maiúscula na coluna, não diferem entre si pelo teste Tukey ($p < 0,05$)

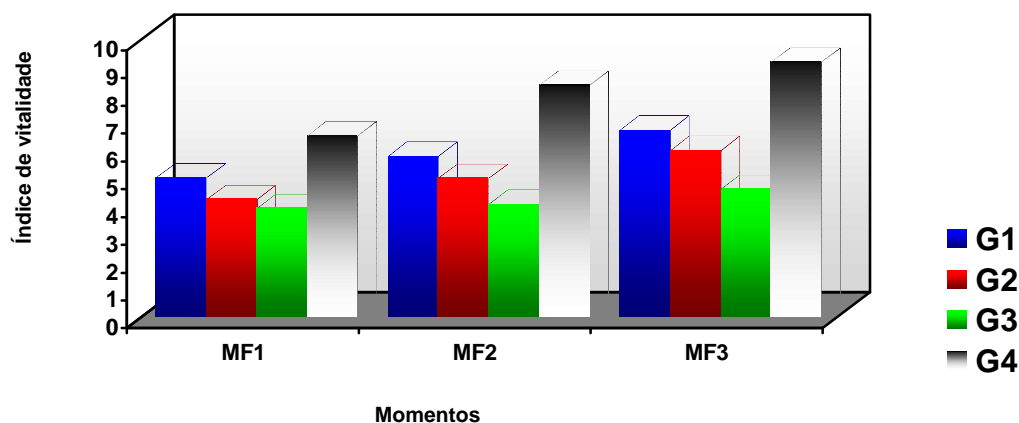


Figura 9- Valores médios do índice de vitalidade obtido através do “escore de Apgar modificado” de cães nascidos de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em três momentos.

SATURAÇÃO DA OXI-HEMOGLOBINA NO NEONATO (SpO₂)

A SpO₂ dos filhotes recém-nascidos mostrou-se muito abaixo dos valores fisiológicos. Em alguns filhotes não foi possível registrar a oximetria. Pode-se observar que os animais do G4 apresentaram uma saturação superior aos demais grupos em MF2 e MF3. O G1 foi superior ao G2 e ao G3 (Quadro 12 e Figura 10).

Quadro 12- Valores médios (x), desvios padrão (s) e coeficientes de variação (CV) da SpO₂ (%) de neonatos de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4) e anestesiadas com halotano, em três momentos.

		MF1	MF2	MF3
G1	x	48,18	49,25	66,28
	s	24,9	26,0	27,5
	CV (%)	51,8	52,8	41,5
	n	21	28	32
G2	x	34,78	48,75	49,5
	s	23,4	22,9	19,8
	CV (%)	67,2	45,9	40,1
	n	19	20	18
G3	x	24,8	51,1	57,45
	s	26,4	19,3	22,7
	CV (%)	106,6	37,8	39,6
	n	10	10	11
G4	x	44,84	66,22	82,78
	s	23,2	22,6	16,7
	CV (%)	51,9	34,1	20,2
	n	25	22	24

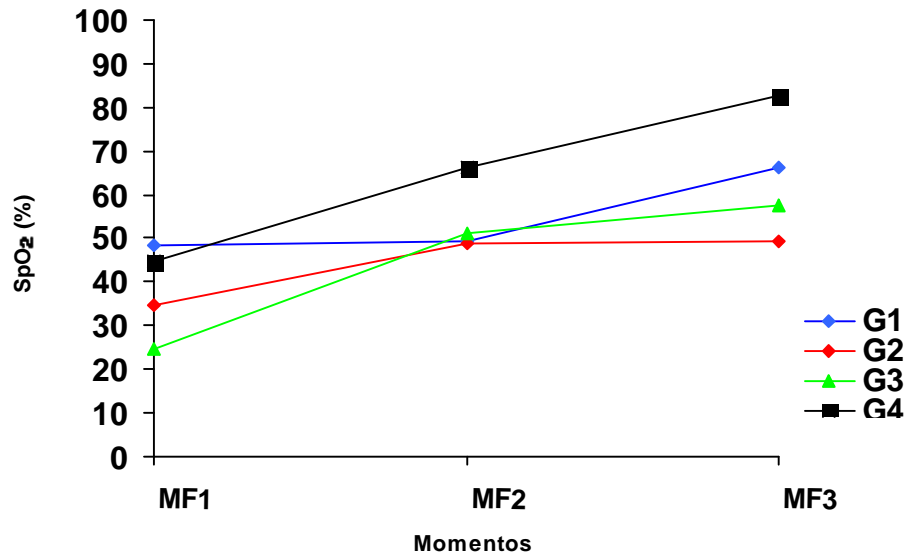


Figura 10- Valores médios da SpO₂ (%) de neonatos nascidos de cadelas pré-medicadas com midazolam, submetidas à indução com propofol (G1), etomidato (G2), tiopental (G3) e anestesia epidural (G4), e anestesiadas com halotano em três momentos.

DISCUSSÃO

Em todos os animais, a cirurgia foi executada pela mesma equipe, o que possibilitou padronização do tempo cirúrgico. O uso do midazolam na dose de 0,22mg/kg está de acordo com diversas citações (THURMON et al., 1996; MUIR III & HUBBELL, 2001; CORTOPASSI & FANTONI, 2002) e promoveu um leve efeito sedativo nas cadelas. Alguns autores relatam que o uso de benzodiazepínicos pode causar alterações de comportamento em cães e gatos (THURMON et al., 1996) e em humanos (TREIGER & PALMIRO, 1991), predispondo à excitação psicomotora (TREIGER & PALMIRO, 1991). Efeitos excitatórios foram observados em apenas um animal do experimento, após administração de midazolam por via intramuscular.

Durante a fase de indução anestésica não foram observados episódios de dor, contrações musculares, excitações e reações anafiláticas. Observou-se apnéia transitória após indução no G1, o que pode estar relacionado à velocidade de administração do propofol. Segundo BUFALARI et al. (1998), a administração lenta, reduz significativamente esse efeito. Em todos os animais estudados, a indução da anestesia foi calma e rápida não sendo possível determinar o período de latência exato para as drogas.

Pode-se observar que todas as doses de indução foram menores que aquelas sugeridas pela literatura. Esta diminuição da dose pode ser devida às alterações fisiológicas na gestante, em função do aumento da frequência e do débito cardíaco, tornando maior o fluxo cerebral, propiciando menor tempo de indução anestésica e, conseqüentemente menor dose (MASTROCINQUE, 2002). Outro aspecto importante foi a utilização da medicação pré-anestésica. WILDER-SMITH et al. (2001) verificaram que o midazolam na MPA reduz a dose de indução do propofol em torno de 20%; MUIR III & MASON (1989) afirmam que a dose do etomidato para cães pode ser

reduzida para 0,9 mg/kg quando se faz uso de tranquilizantes. A lidocaína a 2% foi administrada na dose de 1 mL para cada 4,5kg, optando-se por não adicionar vasoconstritor pois, segundo MASTROCINQUE (2002), a adrenalina retarda a involução uterina no período pós-parto.

A temperatura retal foi reduzida pela anestesia geral, em todos os grupos, porém sem caracterizar hipotermia (menos de 35° C, segundo WATERMAN, 1975) em nenhum momento. A queda de temperatura é considerada uma ocorrência comum durante anestesia sendo maior nos primeiros 20 minutos, podendo ser reduzida em até 3°C ou mais, durante anestesia prolongada (MCKELVEY & HOLLINGSHEAD, 1994).

A frequência respiratória do G3, tratado com tiopental, apresentou um declínio mais acentuado após a indução (Figura 2). Provavelmente este efeito esteja relacionado com ação depressora sobre o centro respiratório bulbar relatado por PRINCE (1971), MCKELVEY & HOLLINGSHEAD (1994), THURMON et al. (1996), e MUIR III & HUBBELL (2001), onde afirmaram que essa ação pode causar hipoventilação e conseqüentemente elevação da PaCO₂. A elevada FR observada no G4 em M1 (Figura 2) pode está relacionado à excitação inerente ao manuseio pré-operatório. A redução da FR em M2 no G4, mostra o leve efeito sedativo e ansiolítico dos benzodiazepínicos com pouca depressão no sistema respiratório citados por BOOT (1992) e HOBBS & VERDOORN (1996).

As alterações observadas na frequência respiratória não foram refletidas na saturação de oxi-hemoglobina que, em todos os grupos, permaneceu durante todo período experimental acima do valor inicial para o paciente anestesiado (Figura 4). Estes resultados são compatíveis com as afirmações de MARX et al. (1971), BOGOD et al. (1988) e PARGLIONI et al. (2002), que verificaram que a saturação de oxigênio, tanto materna quanto fetal, aumenta em função da concentração inspirada. Este fato resultou em aumento da SpO₂ a partir do início da inalação do oxigênio puro, em todos os grupos.

A frequência cardíaca, em todos os grupos, manteve-se dentro de limites aceitáveis (Figura 3). Nos momentos seguintes à intubação, houve declínio não significativo da FC no G1, G2 e G3, o qual pode ser atribuído ao término da excitação inicial e instalação da anestesia cirúrgica (MASSONE, 1999).

A análise em conjunto da frequência cardíaca e da pressão arterial, mostra a inter-relação existente entre as variáveis, podendo-se verificar que em todos os grupos,

houve uma relação inversa entre as alterações ocorridas na frequência cardíaca e na pressão arterial, e que são devidas ao conjunto de efeitos exercidos pelos agentes indutores e a droga de manutenção. No grupo onde a droga indutora foi substituída pela anestesia epidural (G4) provavelmente a ausência de um agente intravenoso, somada à manutenção de um plano anestésico superficial, em decorrência da analgesia promovida pela anestesia epidural, manteve a pressão arterial em nível elevado, mesmo com uma frequência cardíaca menor.

Embora as médias de pressão arterial dos grupos estudados não tenham apresentado diferença estatística entre momentos, pode-se notar, em M2, uma discreta redução da pressão arterial, o que está relacionado à MPA com midazolam. De acordo com HALL & CLARKE (1991), MASSONE (1999), MCKELVEY & HOLLINGSHEAD (1994), BALDESSARINI (1996) e MUIR III & HUBBELL (2001) o midazolam causa uma mínima depressão no sistema cardiovascular, podendo ocasionar pequeno declínio da pressão, decorrente da redução da resistência vascular periférica (HOBBS & VERDOORN, 1996; CORTOPASSI & FANTONI, 2002).

Em humanos, GLEN (1980) e SHORT & BUFALARI (1999) citaram que o propofol na indução anestésica provoca maior queda da pressão arterial que o tiopental, em decorrência da redução da resistência vascular periférica (FANTONI et al., 1999), redução na pré-carga, na pós-carga ou devido a propriedades inotrópicas negativas deste agente anestésico (ILKIW et al., 1992). Estas observações coadunam com os resultados deste experimento, onde se verificou uma redução da PAS, PAM e PAD no G1 e G3 após M3, isto é, após indução. Por outro lado, outros autores observaram um aumento da PAS nos primeiros minutos após indução com propofol (GREGORY et al., 1990) e tiopental (SCHULTETUS et al., 1985; GREGORY et al., 1990; GIM et al., 1993) em cesarianas de mulheres.

Os animais tratados com etomidato (G2), apresentaram diminuição da pressão arterial a partir de M3. Entretanto, diversos autores sugerem mínimos efeitos sobre o sistema cardiovascular quando se utiliza etomidato (GOODING & CORSSSEN, 1977; NAGEL et al., 1979; BULJUBASIC et al., 1996). Vale ressaltar que nos grupos estudados, após M3, houve fornecimento de halotano na manutenção anestésica. Segundo OLIVA (2002), mecanismos de ação diferentes são responsáveis pelos efeitos hemodinâmicos do halotano. Por ação direta sobre o miocárdio, diminui o débito cardíaco e a pressão arterial, associe-se a isto a depressão dos barorreceptores aórticos e

carotídeos diminuindo a resposta reflexa à hipotensão. MOIR (1970) evidenciou hipotensão em cesáreas realizadas com halotano em mulheres. Outro fator importante levantado pelo mesmo autor é que, provavelmente, a compressão da veia cava pelo útero gravídico juntamente com a vasodilatação causada pelos efeitos da anestesia pode produzir hipotensão.

Os agentes anestésicos de duração ultra-curta como os utilizados neste experimento, são rapidamente redistribuídos pelos tecidos corporais e seus efeitos terminam, mesmo que as drogas não tenham sido completamente metabolizadas. Assim, verificou-se bastante semelhança quanto ao período de recuperação encontrado nos grupos 1, 2 e 3. O maior período de recuperação encontrado no G4, foi devido a maior instabilidade dos membros pélvicos em decorrência da permanência de bloqueio nervoso pela anestesia epidural, gerando nesses animais incapacidade para a deambulação. Tremores musculares foram observados no G1 (um animal), G2 (dois animais) e no G3 (um animal). Normalmente esses tremores (calafrios) são uma resposta fisiológica à queda de temperatura causada pela anestesia geral (MCKELVEY & HOLLINGSEAD, 1994).

Na avaliação dos efeitos da anestesia sobre os fetos, foram mensuradas algumas variáveis fetais. Para interpretação dos resultados adotou-se uma tabela de escores onde a soma dos valores (escores) atribuídos às variáveis resultou em um “índice de vitalidade” indicador dos cuidados que o filhote deveria receber. Essa tabela de escores é amplamente utilizada na medicina humana, na sala de parto, há várias décadas, e tem o nome de sua idealizadora “escore de Apgar” (APGAR, 1953; APGAR & JAMES, 1962). Para que pudesse ser utilizada neste trabalho sofreu algumas adaptações em função das diferenças entre as espécies: alteração do valor de frequência cardíaca de 100 no neonato humano, para 200 no neonato canino (JOHNSTON et al., 2001); o estímulo pelo catéter nasal foi substituído pelo estímulo por pressão digital na cauda e nas patas e a coloração da pele substituída pela coloração da mucosa oral.

Em todos os momentos estudados o G4, grupo que recebeu anestesia epidural e indução através de máscara facial, apresentou os melhores índices de vitalidade (Quadro 11 e Figura 9), cuja interpretação dos valores médios, indicou que cuidados especiais eram desnecessários a partir dos cinco minutos após o nascimento. A superioridade deste grupo se deve ao fato de que além da ausência da droga indutora no organismo do neonato, a anestesia epidural promoveu analgesia suficiente para o procedimento

cirúrgico na mãe, permitindo que o halotano fosse utilizado, em baixa concentração, suficiente apenas para manter a imobilização (anestesia hipnótica), o que determinou também, baixa concentração do agente inalatório no neonato.

A comparação dos grupos que receberam drogas injetáveis na indução evidencia algumas diferenças. Os neonatos do G1 (propofol) apresentaram o melhor desempenho quando comparados aos dos outros grupos. O índice médio de vitalidade desse grupo indicou que aos dez minutos os filhotes não precisavam mais de cuidados especiais. Entretanto, aos dois e aos cinco minutos 76,9% e 64,1% respectivamente, dos recém-nascidos desse grupo requeriam cuidados especiais (Apêndice, Quadro 10). SHORT & BUFALARI (1999) citaram que o propofol atravessa a placenta com facilidade, mas que as concentrações encontradas no sangue fetal, não têm significado clínico. A depressão fetal pode ocorrer se a infusão da droga for por um tempo prolongado ou em dose muito alta. Citaram ainda que um tempo de 18 a 20 minutos entre a indução e a retirada dos fetos, reduz significativamente a depressão dos neonatos. No presente experimento houve o cuidado de padronizar em 20 minutos o tempo para a retirada do primeiro feto e a dose de propofol administrada foi abaixo da recomendada, o que leva a crer que, mesmo em condições ideais, de alguma forma, o propofol exerce algum efeito depressivo sobre o feto. Outros fatores importantes que podem ter contribuído para depressão nos neonatos que receberam propofol são as alterações fisiológicas próximas ao parto. GIN et al. (1990) e GIN et al. (1991) observaram que o “clearance” do propofol está aumentado e a transferência placentária se torna mais rápida. Com isso, há uma concentração mais alta de propofol no feto, ocasionando maior depressão.

Os neonatos do grupo que recebeu etomidato na indução (G2), apresentaram aos dez minutos, índice de vitalidade intermediário entre o propofol e o tiopental, mas houve necessidade de cuidados especiais por, no mínimo, dez minutos. Entretanto, diferente do que ocorreu com o G3 (tiopental), os neonatos apresentaram alguma melhora dos sinais vitais, no período de dez minutos. Segundo, DOWNING et al. (1979) GREGORY & DAVIDSON (1991), PABLO & BAILEY (1999), a transferência do etomidato para o feto é incompleta e as concentrações plasmáticas caem rapidamente. Os mesmos autores verificaram uma melhor performance clínica dos neonatos de mães anestesiadas com etomidato do que aqueles nascidos de mães que receberam tiopental. Esta informação é confirmada neste trabalho se considerarmos que

aos 10 minutos a porcentagem de filhotes com índice menor do que 7 foi de 53,8% no G2 (Apêndice, Quadro 11) e 96,1% (Apêndice, Quadro 12) no G3.

O grupo tratado com tiopental apresentou os menores índices de vitalidade, indicativos de que os neonatos necessitavam de cuidados especiais pelo menos nos 10 primeiros minutos de vida, provavelmente pela depressão prolongada do SNC dos recém-nascidos, que possuem pouca capacidade em metabolizar drogas (SHNIDER & LEVINSON, 1993; MUIR III & HUBBELL, 2001). A redução do fluxo sanguíneo uterino pelo tiopental, promovendo acidemia e asfixia fetal, tem sido citada como causa do baixo índice de vitalidade (KIVALO et al., 1971; GIM et al., 1993).

Todos recém-nascidos do G3 apresentaram excessiva quantidade de líquido nas vias áreas superiores. Isto pode estar relacionado ao baixo grau de atividade simpatoadrenal, levando a reduzida liberação de surfactante e atraso da absorção do líquido do pulmão (IRESTEDT et al., 1982).

Os valores de SpO₂ apresentados pelos neonatos avaliados, ficaram muito abaixo dos 90% tidos como limite mínimo. Mesmo considerando a possibilidade de ter ocorrido falhas técnicas na obtenção desses dados, o simples fato do equipamento utilizado ter conseguido registrar o pulso já é um bom indicativo de que esses valores espelham a realidade. Um outro dado que reforça esse ponto de vista, é o fato de que os resultados obtidos guardam uma relação direta com os índices de vitalidade medidos pelo “escore de Apgar modificado”, ou seja, os valores mais altos de SpO₂ e a melhor evolução clínica durante o período estudado, foram obtidos pelo mesmo grupo de neonatos, cujas mães foram tratadas com anestesia epidural e indução direta. CUNNINGHAM (1992) mostrou que após as primeiras respirações nos recém-nascidos, a tensão arterial de oxigênio é muito mais alta que no feto. Por não ser encontrado na literatura valor de referência para o neonato canino, optou-se por utilizar esses resultados, principalmente pela possibilidade de poderem servir de subsídios a futuras pesquisas.

RESUMO E CONCLUSÕES

Em obstetrícia, técnicas anestésicas têm sido desenvolvidas para permitir anestesia e analgesia adequadas na mãe e ao mesmo tempo minimizar a depressão fetal. A escolha das técnicas tem sido baseada no conhecimento das alterações fisiológicas induzidas pela gestação e trabalho de parto, na farmacologia das drogas administradas no período perinatal e seus efeitos diretos e indiretos sobre os fetos e neonatos.

A utilização de drogas indutoras de anestesia como propofol, etomidato e tiopental e anestésias espinhais (epidural e subaracnóide) são amplamente estudadas em pacientes obstétricos em medicina humana. Em veterinária, poucas pesquisas têm se preocupado com a utilização desses agentes indutores de anestesia e anestesia epidural em cesarianas de cadelas e seus possíveis efeitos depressores sobre os neonatos.

Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo comparar os efeitos na parturiente e seus neonatos do propofol, etomidato e tiopental, utilizados como fármacos indutores de anestesia para a manutenção com halotano, e verificar as possíveis vantagens da substituição dessas drogas indutoras, por anestesia epidural lombossacra, seguida de indução direta com halotano administrado através de máscara, em cesarianas de cadelas.

Foram utilizadas 20 cadelas adultas, clinicamente saudáveis, SRD, separadas em quatro grupos e submetidas à operação cesariana quando apresentavam sinais de parto iminente. Os animais receberam os seguintes tratamentos: GRUPO 1 (5 cadelas e 39 filhotes): indução com propofol por via intravenosa (IV) em dose suficiente para permitir a intubação. GRUPO 2 (5 cadelas e 25 filhotes): indução com etomidato IV em dose suficiente para permitir a intubação. GRUPO 3 (5 cadelas e 26 filhotes): indução com tiopental sódico por via IV em dose suficiente para permitir a intubação. GRUPO 4 (4 cadelas e 39 filhotes): administração de lidocaína 2% na dose de 1 mL para 4,5 kg, por via epidural lombossacra e indução com halotano através de máscara facial. Em todos os casos a medicação pré-anestésica foi feita com midazolam na dose de 0,22

mg/kg via IM, e a manutenção anestésica com halotano em circuito semi-fechado e concentração inicial de 3%.

A remoção do primeiro feto foi feita, como padrão para todos os grupos, 20 minutos após a indução anestésica.

Para avaliação dos diferentes protocolos anestésicos foram mensuradas: temperatura retal, frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação da oxihemoglobina, pressão arterial sistólica, média e diastólica, miorelaxamento, reflexos protetores da parturiente e o período de recuperação e a dose de indução.

A frequência cardíaca, o esforço respiratório, os movimentos musculares, a resposta a estímulos na cauda e nas patas e a coloração das mucosas, foram utilizadas para avaliação da vitalidade dos neonatos, através do “escore de Apgar modificado”.

De acordo com os resultados dessa pesquisa, e nas condições desse experimento foi possível concluir que:

- Para a cadela todos os protocolos anestésicos utilizados mostraram-se adequados, e para o neonato, a utilização na mãe de anestesia epidural seguida de indução direta com halotano foi superior aos protocolos que utilizaram agentes injetáveis na indução anestésica.
- O uso de propofol como agente indutor de anestesia para operação cesariana em cadelas resultou em fetos com melhor índice de vitalidade que o etomidato e o tiopental. O tiopental foi o agente indutor mais depressor da vitalidade fetal.
- O escore de Apgar modificado revelou-se um instrumento útil na avaliação do neonato canino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOUD, T. K.; NAGAPPALA, S.; MURAKAWA, K.; et al. Comparison of the effects of general and regional anesthesia for cesarean section on neonatal and adaptive capacity scores. **Anesth. Analg.**, v. 64, p. 996-1000, 1996.
- ANDERSEN, L. W., et al. Concentrations of thiopentone in mature breast milk and colostrum following an induction dose. **Acta Anaesth. Scand.**, v. 31, p. 30-32, 1987.
- ANTOINE, C.; YOUNG, B. Fetal lactic acidosis with epidural anesthesia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 142, n.1, p.55-9, 1982.
- APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr. Res. Anesth. Analg.** v. 32, p. 260-267, 1953.
- APGAR, V.; JAMES, L. S. Further observations on the newborn scoring system. **American Journal of Diseases of Children.** v. 104, p. 419-428, 1962.
- BALDESSARINI, R. J. Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos: psicose e ansiedade. . In: GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; NIES, A. S. **Goodman & Gilman – as bases farmacológicas da terapêutica.** 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 1996. Cap. 18, p. 290-313.
- BARAKA, A.; LOUIS, F.; NOUEIHID, R.; et al. Awareness following different techniques of general anaesthesia for caesarean section. **Br. J. Anaesth.**,v. 62, p. 645-648, 1989.
- BOGOD, D. G.; ROSEN, M.; REES, G. A. D. Maximum F_{IO2} during caesarean section. **Br. J. Anaesth.**, v. 61, p. 255-262,1988.
- BOOTH, N. H. Hipnóticos, sedativos e anticonvulsivantes. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2ª ed., 1992, Cap. 14, p. 219-230.
- BUFALARI, A., et al. O. Comparative responses to propofol anaesthesia alone and with α 2- adrenergic medications in a canine model. **Acta Vet. Scand.**, v.37, n. 1, p. 84-91, 1998.

- BULJUBASIC, N., et al. Differential effects of etomidate, propofol, and midazolam on calcium and potassium channel currents in canine myocardial cells. **Anesthesiology**, v. 85, n.5, p. 1092-9, 1996.
- CELLENO, D., et al. Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. . **Br. J. Anesth.** v.62, p.649-54 , 1989.
- CORTOPASSI, S. R. G. & FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: _____ **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Rocca, 2002. Cap. 13. p.151-158.
- CUNNINGHAM, J.G. Transporte fetal e neonatal de oxigênio. In: _____ **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 1992. Cap. 49, p.413-417.
- DAILLAND, P., et al. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. **Anesthesiology**, v. 71, n. 6, p. 827-834, 1989.
- DICK, W. F. Anaesthesia for caesarean section (epidural and general): effects on the neonate. **Eur. Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. Suppl. 59, p. s61-s67, 1995.
- DOWNING, J. W., et al. Etomidate for induction of anaesthesia at caesarean section: comparison with thiopentone. **Br. J. Anaesth.**, v. 51, p. 135-140, 1979.
- DUNDEE, J. W. & WYANT, G. M. **Intravenous anaesthesia: barbiturates: effects on the body**. Edinburgh: Churchill livingstone, 1974. Chapter 6, 76p.
- DWYER, R.; FEE, J. P. H.; MOORE, J. Uptake of halothane and isoflurane by mother and baby during caesarean section. **Br. J. Anaesth.**, v. 74, p. 379-383, 1995.
- ESENER, Z., et al. Thiopentone and etomidate and umbilical plasma, and in colostrum. **Br. J. Anaesth.**, v. 69, p. 586-588, 1992.
- FANTONI, D., CORTOPASSI, S. R. G., BERNARDI, M. M. Anestésicos intravenosos e outros parenterais. In: SPINOSA, H. S., GÓRNIK, S. L., BERBARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Capítulo 11, p. 114-124.
- GELISSEN, H. P., et al. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. **Anesthesiology**. v. 84, p. 397-403, 1996.
- GIM, T., et al. Plasma catecholamines and neonatal condition after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone at caesarean section. **Br. J. Anaesth.** v. 70, p. 311-316, 1993.
- GIN, T., et al. Pharmacokinetics of propofol in women undergoing elective caesarean section. **Br. J. Anaesth.** v. 64, p. 148-153, 1990.

- GIN, T., et al. Disposition of propofol infusions for caesarean section. **Can. J. Anaesth.**, v.1, n. 38, p. 31-36, 1991.
- GLEN, J. B. Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35868, **Br. J. Anaesth.**, v.52, p. 731 – 742, 1980.
- GOODING, J. M.& CORSSSEN, G. Etomidate: an ultrashort-acting nonbarbiturate agent for anesthesia induction. **Anesth. Analg.**, v. 55, p. **286-286**, 1976.
- GOODING, J. M.& CORSSSEN, G. Effects of etomidate on the cardiovascular system. **Anesth. Analg.**, v. 56, p. 717-719, 1977.
- GREGORY, G. A. Reanimação do recém-nascido. In: MILLER, R. D. **Anestesia**. 3ª ed São Paulo: Artes médicas,. 1993, p. 1875-1896.
- GREGORY, M. A. & DAVIDSON, D. G. Plasma etomidate levels in mother and fetus. **Anaesthesia.**, v. 46, p. 716-20, 1991.
- GREGORY, M. A., et al. Propofol infusion for caesarean section. **Can. J. Anaesth.**, v.5, n 37, p. 514-20, 1990.
- GUYTON, A. C. & HALL, J. E. Gravidez e lactação. In: _____ **Tratado de Fisiologia Médica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan ,1997, p. 947-948.
- HALL, L. W. & CLARKE, K. W. Anaesthesia for Obstetrics. In:_____ **Veterinary Anaesthesia**. 9th edition. London: Baillière Tindall, 1991, p. 360-362.
- HELLYER, P. W. Anestesia para Operação Cesariana. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Manole, 1998. p. 2714-18. v.2.
- HOBBS, W. R. & VERDOORN, T. A. Hipnóticos e sedativos; etanol. In: GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; NIES, A. S. **Goodman & Gilman – as bases farmacológicas da terapêutica**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. Cap. 17. p. 264-289.
- ILKIW, J. E.; PASCOE, J. P.; HASKINS, S. C.; PATZ, J. D. Cardiovascular and respiratory effects of propofol administration in hypovolemic dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v. 53, n. 2, p. 2323-2327, 1992.
- IRESTEDT, L., et al. Fetal and maternal plasma catecholamine levels at elective cesarean section under general or epidural anesthesia versus vaginal delivery. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 142, n. 8p. 1004-1010, 1982.
- JANSSEN, P. A. J.; NIEMEGERES, C. J. E.; MARSBOOM. Etomidate, a potent nonbarbituric hypnotic. Intravenous etomidate in mice, rats, guinea – pigs, rabbits and dogs. **Arch. Int. Pharmacodyn.**, v. 214, p. 93-132, 1975.

- JOHNSTON, S.D.; KUSTRITE, M.V.R.; OLSON, P.N.S. The neonate- From Birth to Weaning. In: _____ **Canine and Feline Theriogenology**. Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2001, p.146-167.
- KAMBAM, J. R.; HANDTE, R. E.; BROWN, W U, SMITH, B. E. Effects of normal and preeclamptic pregnancies on the oxyhemoglobin dissociation curve. **Anesthesiology**, v. 65, p. 426, 1986.
- KIVALO, I.; TIMONEN, S.; CASTRÉN, O. The influence of anaesthesia and the induction-delivery interval on the newborn delivered by caesarean section. **Annales Chirurgiae et Gynaecologiae Fenniae**, v. 60, p. 71-75, 1971.
- KLIEGMAN, R. M. O feto e o recém-nascido. In: BEHRMAN, R. E., KLIEGMAN, R. M.; ARVIN, A. M. **Tratado de pediatria**. 15ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, p. 501-514.
- KOREN, G. & COHEM, M. S. Aspectos especiais da farmacologia perinatal & pediatria. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica & clínica**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 1998, p. 701-709.
- KRISHNAM, L.; GUNASEKARAN, N.; BHASKARANAND, N. Neonatal effects of anesthesia for casarean section. **Indian J. Pediatr.**, v. 62, p. 109-113, 1995.
- KUHNERT, B. R.; KNAPP, D. R.; KUHNERT, P. M. et al. Maternal, fetal, and neonatal metabolism of lidocaine. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 26, n. 2, p. 213-20, 1979.
- LATTO, I. P.; WALDRON, B. A. Anaesthesia for caesarean section. **Br. J. Anaesth.**, v. 49, p. 371-378, 1977.
- MARX, G. F.& MATEO, C. V. Effects of different oxygen concentrations during general anaesthesia for elective caesarean section. **Can. Anaesth. Soc. J.**, v. 18, n. 6, p. 587-593, 1971.
- MARX, G. F.; PATEL, S.; BERMAN, J. A. Umbilicl blood flow velocity waveforms in different maternal positions and epidural analgesia. **Obstet. Gynecol.**, v. 68, p. 61-64, 1986.
- MASSONE, F. **Anestesiologia Veterinária - Farmacologia e Técnicas**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan ,1999, 252p.
- MASTROCINQUE, S. Anestesia em Ginecologia e Obstetrícia. In: FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos.**, São Paulo: Rocca, 2002. Cap. 23, p.231-238.
- McADAM, L. C.; MACDONALD, J F.; ORSER B. A. Isobolographic analysis of the interactions between midazolam and propofol at GABA_A receptors in embryonic mouse neurons. **Anesthesiology**, v. 89, p. 1444-54, 1998.

- MCKELVEY, D. & HOLLINGSEAD, K. W. **Small Animal Anesthesia – Canine and Feline Practice**. Missouri: Mosby, 1994, 332p.
- MOIR, D. D. Anaesthesia for caesarean section. **Br. J. Anaesth.**, v.42, p. 136-42, 1970.
- MOODY, et al. Distinct structural requirements for the direct and indirect actions of the anaesthetic etomidate at GABA_A receptors. **Toxicology Letters**, v. 100, n. 101, p. 209-215, 1998.
- MORROW, R. J., et al. Epidural anaesthesia and blood flow velocity in the mother and fetus. **Can. J. Anaesth.**, v. 5, n. 36, p. 519-522, 1989.
- MUIR III, W. W. & HUBBELL, J. A. **Anestesia para cesarianas**. In: _____ **Manual de Anestesia Veterinária**. 3^a ed. Porto Alegre: Artmed. 2001, Cap.23, p.290-96.
- MUIR III, W. W. & MASON, D. side effects of etomidate in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 194, n. 10, p. 1659-1669, 1989.
- MURAHOVSKI, J. Assistência na sala de parto. In: _____ **Pediatria: Diagnóstico + tratamento**. 5^a ed. São Paulo: Sarvier, 1994, p. 41-43.
- NAGEL, M. L.; MUIR, W. W.; NGYUEN, K. Comparison of the cardiopulmonary effects of etomidate and thiamylal in dogs **Am. J. Vet. Res.**, v.1, p. 193-6, 1979.
- OLIVA, V. N. L. S. Anestesia Inalatória. In: FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em cães e gatos.**, São Paulo: Rocca, 2002. Cap. 16, p.174-183.
- ONG, B. Y.; COHEN, M. M.; PALAHNIUK, R. J. Anestheseia for cesarean section – effects on neonates. **Anesth. Analg.**, v. 68, p. 270-275, 1989.
- PABLO, L. S. & BAILEY, J. E. Etomidate and telazol. **Vet Clin. Nort. Amer.- Small Anim. Practice**, v.29, n.3, p.779-792, 1999.
- PALAHNIUK, R. J.; SHNIDER, S. M.; EGER, E. I. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. **Anesthesiology.**, v. 41, p. 724-732, 1974.
- PARPAGLIONI, R., et al. Intraoperative fetal oxygen saturation during caesarean section: general anaesthesia using sevoflurane with either 100% oxygen or 50% nitrous oxide in oxygen. **Eur. J. Anaesth.** v. 19, p. 115-118, 2002.
- PRINCE, H. L. The pharmacodynamics of thiobarbiturates. In: SOMA, L. R. **Textbook of veterinary anesthesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971. Chap. 11, p. 105-110.
- REGAERT, P.& NOORDUM, H. General anesthesia with etomidate, alfentanil and droperidol for caesarean section. **Acta Anaesth. Belgica**. v. 35, n. 3, p. 195-200, 1984.

- RENEMAN, R. S. & JANSSEN, P. A. J. The experimental pharmacology of etomidate, a new short-acting intravenous hypnotic **Springer- Verlag**, p. 3-5, 1977.
- SCHULTETUS, R. R.; PAULUS, D. A.; SPOHR, G. Haemodynamic effects of ketamine and thiopentone during anaesthetic induction for caesarean section. **Can. Anaesth.**, v. 6, n. 32, p. 592-6, 1985.
- SEGRE, C. A. M & MARINO, V. T. Atendimento ao RN na sala de parto. In: SEGRE, C. A. M; ARMELLINE, P. A.; MARINO, V. T. **RN**, São Paulo: Sarvier, 1995. Cap. 4, p. 35-46.
- SENDAG, F., et al. Comparison of epidural and general anaesthesia for elective cesarean delivery according to the effects on Apgar scores and acid-base status. **Aust. NZ Obstet. Gynaecol.** v.39, n.4, p. 464-68, 1999.
- SHNIDER, S. M. & LEVINSON, G. Anestesia em obstetrícia. In: MILLER, R. D. **Anestesia**. 3ª ed. São Paulo: Artes médicas, 1993. p. 1829-1874.
- SHORT, C. & BUFALARI, A. Propofol anesthesia. **Vet Clin. Nort. Amer.- Small Anim. Practice**, v.29, n.3, p.747-777, 1999.
- SPEIRS, M.; HOWELLS, H. Benzodiazepines at caesarean section. **Anaesthesia.**, v. 2, n. 55, p. 192, 2000.
- SÜZER, Ö., et al. Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts measured at increasing concentrations of morphine, alfentanil, fentanyl, ketamine, etomidate, thiopental, midazolam and propofol. **European Journal of Anaesthesiology.** v.15, p. 480-85, 1998.
- SWART, J.; CUMMINGS, M.; PUCCI, W. The effects of general anaesthesia on the asphyxiated foetal lamb in utero. **Can. Anaesth. Soc. J.**, v.6, n. 32, p. 577-582, 1985.
- TAYLOR, J. W., et al. Blood flow in deep abdominal and pelvic vessels. Ultrasonic pulsed-doppler analysis. **Radiology.**, v. 154, p. 487-93, 1985.
- THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Anaesthesia for Spacial Patients: Cearean Section Patients. In: LUMB & JONES' **Veterinary Anesthesia**. 3ª ed., Pennsylvania: Willams & Wilkins, 1996, chap.24B, p.818-828.
- TREIGER, N. & PALMIRO, A., Analgesia e anestesia. In: REZENDE, J. **Obstetrícia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, p. 278-296.
- WARREN, T., et al. Comparison of the maternal and neonatl effects of halothane, enflurane for cesarean delivery. **Anesth. Analg.**, v. 62, p. 516-20, 1983.
- WATERMAN, A. Accidental hypothermia during anaesthesia in dogs and cats. **Veterinary Records**, v. 96, p.308-313, 1975.

WILDER-SMITH, O. H. G., et al.; Midazolam premedication reduces propofol dose requirements for multiple anesthetic endpoints. **Can. Journal oh Anesthesia.** p. 439-445, 2001

ZAGORZYCKI, M. T.; BRINKMAN III, C. R. The effects of general and epidural anesthesia upon neonatal apgar scores in repeat cesarean section. **Surgery Gynecology & Obstetrics**, v. 155, n. 5, p. 641-645, 1982.

APÊNDICE

APÊNDICE

Quadro 1A – Peso (kg), dose de indução (mg/kg), período de recuperação (minutos) dos animais do G1, G2, G3 e G4. Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação.

GRUPO 1			
Animal	Peso	Dose de indução	Período de recuperação
1	18,7	5,88	45
2	15	6	35
3	8	4,5	60
4	43	3,72	70
5	17,5	3,43	43
x	20,44	4,7	50,6
s	13,27	1,19	14,11
CV (%)	64,92	25,31	27,88

GRUPO 2			
Animal	Peso	Dose de indução	Período de recuperação
1	15	1,33	43
2	2,05	2,4	27
3	12	1,6	25
4	15	1,12	45
5	24	1,25	60
x	13,6	1,54	40
s	7,8	0,51	14,38
CV (%)	57,3	33,11	35,95

GRUPO 3			
Animal	Peso	Dose de indução	Período de recuperação
1	17,45	7,14	75
2	15,5	8,06	35
3	19,5	11,53	64
4	14	10,71	55
5	15	11,66	40
x	16,29	9,82	53,8
s	2,18	2,08	16,57
CV (%)	13,38	21,18	30,79

Quadro 1A, cont.

GRUPO 4			
Animal	Peso	Dose de indução	Período de recuperação
1	27,5	-	70
2	15	-	60
3	22,55	-	90
4	15,2	-	70
5	3,45	-	97
x	16,74		77,4
s	9,10		15,45
CV (%)	54,36		19,96

Quadro 2 A- Temperatura retal (°C) das cadelas do G1, G2, G3 e G4. Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação.

GRUPO 1					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	38,5	38,6	38,5	38,1	37
2	38,5	38,1	37,8	36,9	35,4
3	37,6	37,8	36,6	35,8	35,1
4	37,2	37,1	36,7	36,4	36,2
5	38	38,1	38	37,4	37,2
x	38	38,1	37,8	36,9	36,2
s	0,6	0,5	0,8	0,9	0,9
CV (%)	1,5	1,4	2,2	2,4	2,6

GRUPO 2					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	38,7	38,5	38,5	37,1	36,5
2	38,2	37,9	37,2	35,7	35,7
3	39	39	38,4	37,8	37,7
4	38,6	38,6	38,9	37,2	37,2
5	38,7	38,3	38	37,6	36,6
x	38,6	38,5	38,2	37,1	36,7
s	0,3	0,4	0,6	0,8	0,7
CV (%)	0,7	1,0	1,7	2,2	2,0

Quadro 2 A – Cont.

GRUPO 3					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	38,5	38,2	38	37,8	37,3
2	38,8	39,4	39,1	38,1	37,6
3	40,7	40,6	40,3	40,4	39,8
4	38,5	38,1	37,6	37	36,6
5	34,4	38,9	38,7	37,9	37,8
x	38,2	39,0	38,7	38,2	37,8
s	2,3	1,0	1,0	1,3	1,2
CV (%)	6,0	2,6	2,7	3,3	3,2

GRUPO 4					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	38	37,6	37,3	37	37,0
2	38,6	38,6	37,9	38	38
3	38	37,7	37,6	37,5	36,7
4	37,8	37,5	37,3	37,1	36,6
5	36,8	36	35,2	35,2	35,2
x	37,8	37,5	37,0	37,0	36,7
s	0,6	0,93	1,1	1,0	1,0
CV (%)	1,7	2,5	2,8	2,8	2,7

Quadro 3A- Frequência respiratória (mov./min) das cadelas do G1, G2, G3 e G4.
Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação.

GRUPO 1					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	40	34	42	64	44
2	48	44	40	44	44
3	24	40	44	40	32
4	52	72	16	24	24
5	48	80	16	24	36
x	42,4	54	31,6	39,2	36
s	11,2	20,6	14,3	16,6	8,5
CV (%)	23,4	46,8	35,8	41,4	23,5

Quadro 3 A- cont.

GRUPO 2						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	30	30	10	20	28	
2	40	44	46	46	40	
3	100	100	68	68	32	
4	24	26	20	40	20	
5	44	44	48	60	44	
x	47,6	48,8	38,4	46,8	32,8	
s	30,3	29,7	23,3	18,6	9,5	
CV (%)	75,8	67,6	50,6	40,5	29,8	

GRUPO 3						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	30	30	32	18	24	
2	48	60	28	24	24	
3	84	60	24	28	24	
4	60	52	40	12	9	
5	52	60	14	16	16	
x	54,8	52,4	27,6	19,6	19,4	
s	19,7	13,0	9,6	6,4	6,8	
CV (%)	37,8	21,6	34,4	35,4	28,2	

GRUPO 4						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	140	60	52	28	24	
2	170	98	34	52	40	
3	40	40	40	44	44	
4	90	72	36	36	36	
5	44	52	40	44	44	
x	96,8	64,4	40,4	40,8	37,6	
s	57,6	22,1	7,0	9,1	8,3	
CV (%)	64,0	36,8	17,4	20,7	20,7	

Quadro 4 A- Frequência cardíaca (bat./min) das cadelas do G1, G2, G3 e G4. Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação.

GRUPO 1					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	155	138	118	92	82
2	135	147	164	141	104
3	160	176	140	120	92
4	110	124	104	69	91
5	133	114	153	146	111
x	138,6	139,8	135,8	113,6	96
s	19,9	23,9	24,7	32,8	11,5
CV (%)	14,8	17,3	17,6	27,3	12,4

GRUPO 2					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	102	120	98	111	88
2	137	127	99	99	99
3	183	179	152	141	120
4	100	144	123	115	115
5	142	149	113	118	85
x	132,8	143,8	117	116,8	101,4
s	34,1	23,0	22,1	15,3	15,7
CV (%)	24,9	16,0	19,6	13,3	15,8

GRUPO 3					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	128	137	138	103	97
2	125	118	125	144	100
3	84	153	168	150	147
4	120	129	116	94	90
5	143	154	134	100	100
x	120	138,2	136,2	118,2	106,8
s	21,9	15,5	19,7	26,6	22,8
CV (%)	17,5	11,3	14,7	25,8	22,8

Quadro 4 A- cont.

GRUPO 4					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	160	132	141	132	100
2	122	147	140	124	111
3	130	112	126	90	67
4	116	113	88	77	68
5	115	121	91	73	73
x	128,6	125	117,2	99,2	83,8
s	18,5	14,7	26,0	27,2	20,3
CV (%)	15,2	12,1	20,6	30,2	27,8

Quadro 5 A- Saturação da oxi-hemoglobina (%) das cadelas do G1, G2, G3 e G4.

Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação.

GRUPO 1					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	95	97	97	94	99
2	91	92	87	91	96
3	94	94	94	98	99
4	98	93	98	97	95
5	99	85	97	100	99
x	95,4	92,2	94,6	96	97,6
s	3,2	4,4	4,5	3,5	1,9
CV (%)	3,4	4,8	4,6	3,6	1,9

GRUPO 2					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	95	94	96	100	100
2	94	92	98	98	98
3	94	96	96	98	100
4	100	97	97	97	97
5	94	94	92	95	94
x	95,4	94,6	95,8	97,6	97,8
s	2,6	1,9	2,3	1,8	2,5
CV (%)	2,8	2,1	2,4	1,8	2,5

Quadro 5 A- cont.

GRUPO 3					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	97	97	100	99	97
2	93	95	92	99	99
3	85	93	97	96	93
4	95	92	98	97	99
5	96	98	94	94	95
x	93,2	95	96,2	97	96,6
s	4,8	2,5	3,2	1,3	2,6
CV (%)	5,1	2,7	3,3	1,4	2,7

GRUPO 4					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	94	94	99	100	100
2	97	93	96	91	95
3	90	94	100	99	100
4	96	96	97	100	95
5	95	95	95	99	100
x	94,4	94,4	97,4	97,8	98
s	2,7	1,1	2,1	3,8	2,7
CV (%)	2,8	1,2	2,1	3,9	2,7

Quadro 6 A- Pressão arterial sistólica (mmHg) das cadelas do G1, G2, G3 e G4. Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação.

GRUPO 1					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	161	124	99	84	51
2	103	116	114	67	59
3	116	112	111	81	58
4	143	133	107	67	66
5	142	121	113	99	66
x	133	121,2	108,8	79,6	60
s	23,2	8,0	6,1	13,4	6,3
CV (%)	16,3	6,6	5,5	16,5	10,6

Quadro 6 A- cont.

GRUPO 2					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	124	115	84	99	80
2	119	139	103	132	132
3	100	139	111	96	71
4	149	94	134	88	88
5	143	137	105	86	51
x	127	124,8	107,4	100,2	84,4
s	19,6	20,0	18,0	18,6	30,0
CV (%)	15,8	14,6	17,1	19,3	37,5

GRUPO 3					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	132	117	102	63	43
2	142	147	125	104	61
3	115	127	120	104	91
4	137	135	132	143	102
5	140	119	147	67	67
x	133,2	129	125,2	96,2	72,8
s	10,8	12,3	16,5	32,7	23,7
CV (%)	7,9	9,7	13,2	31,4	35,3

GRUPO 4					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	95	112	107	126	125
2	146	103	98	118	99
3	114	101	79	79	131
4	124	137	85	74	48
5	130	95	90	107	107
x	121,8	109,6	91,8	100,8	102
s	18,9	16,5	11,0	23,2	32,9
CV (%)	15,3	16	12,2	21,7	30,7

Quadro 7 A- Pressão arterial média (mmHg) das cadelas do G1, G2, G3 e G4. Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação.

GRUPO 1						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	112	93	60	48	28	
2	69	99	81	43	41	
3	80	52	76	53	53	
4	109	93	85	39	42	
5	116	99	81	73	43	
x	97,2	87,2	76,6	51,2	41,4	
s	21,2	19,9	9,8	13,3	8,9	
CV (%)	19,5	21,4	12,1	27,6	21,2	

GRUPO 2						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	98	85	64	67	55	
2	104	107	61	68	68	
3	89	94	78	60	40	
4	102	82	87	59	59	
5	116	82	62	49	27	
x	101,8	90	70,4	60,6	49,8	
s	9,8	10,7	11,5	7,6	16,3	
CV (%)	9,6	12,6	18,0	12,7	29,6	

GRUPO 3						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	95	95	66	32	24	
2	128	122	107	71	37	
3	77	108	96	80	62	
4	114	117	99	122	69	
5	108	104	132	34	34	
x	104,4	109,2	100	67,8	45,2	
s	19,4	10,7	23,7	37,1	19,3	
CV (%)	17,9	9,9	23,9	52,3	52,2	

Quadro 7 A- cont.

GRUPO 4					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	61	82	75	101	84
2	124	92	68	87	68
3	80	69	55	51	110
4	78	99	48	47	47
5	116	66	84	90	90
x	91,8	81,6	66	75,2	79,8
s	26,9	14,2	14,6	24,5	23,7
CV (%)	33,6	17,4	21,5	28,2	28,2

Quadro 8 A- Pressão arterial diastólica (mmHg) das cadelas do G1, G2, G3 e G4.

Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação.

GRUPO 1					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	95	81	44	42	22
2	54	93	64	30	36
3	76	43	61	38	38
4	91	81	77	27	28
5	100	89	68	62	34
x	83,2	77,4	62,8	39,8	31,6
s	18,6	19,9	12,1	13,8	6,5
CV (%)	20,4	24,6	18,9	36,3	19,2

GRUPO 2					
Animal	M1	M2	M3	M4	M5
1	84	62	50	53	41
2	95	98	47	53	53
3	73	83	64	46	26
4	86	75	75	48	48
5	86	68	48	34	18
x	84,8	77,2	56,8	46,8	37,2
s	7,8	14,0	12,3	7,8	14,8
CV (%)	9,1	18,7	24,5	16,2	36,0

Quadro 8 A- cont.

GRUPO 3						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	78	75	58	17	20	
2	125	89	103	53	30	
3	66	101	89	68	50	
4	91	109	81	115	53	
5	67	96	126	22	22	
x	85,4	94	91,4	55	35	
s	24,3	12,9	25,3	39,7	15,5	
CV (%)	31,2	13,4	28,4	74,9	51,8	

GRUPO 4						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	58	65	51	87	71	
2	80	85	50	72	52	
3	64	54	44	37	97	
4	64	73	34	27	17	
5	113	54	58	84	84	
x	75,8	66,2	47,4	61,4	64,2	
s	22,3	13,2	9,0	27,6	31,2	
CV (%)	34,9	20,3	18,0	38,4	43,9	

Quadro 9 A- Valores individuais da classificação do miorelaxamento em cadelas do G1, G2, G3 e G4 (0= ausente, 1= moderado, 2= intenso).

GRUPO 1						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	0	0	2	2	2	
2	0	0	2	2	2	
3	0	0	2	2	2	
4	0	0	2	2	2	
5	0	1	2	2	2	

Quadro 9A- cont.

GRUPO 2						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	0	1	2	2	2	
2	0	0	2	2	2	
3	0	0	1	2	2	
4	0	0	2	2	2	
5	0	0	2	2	2	

GRUPO 3						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	0	0	2	2	2	
2	0	0	2	2	2	
3	0	0	2	2	2	
4	0	0	2	2	2	
5	0	0	2	2	2	

GRUPO 4						
Animal	M1	M2	M3	M4	M5	
1	0	0	2	2	2	
2	0	0	2	2	2	
3	0	1	2	2	2	
4	0	0	2	2	2	
5	0	0	2	2	2	

Quadro 10 - Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (CV) do índice de vitalidade obtido pelo escore de Apgar, de neonatos de cadelas que receberam midazolam na MPA, propofol na indução e halotano na manutenção anestésica (GRUPO 1), 2 minutos (MF1), 5 minutos (MF2) e 10 minutos (MF3) após o nascimento.

GRUPO 1 (39 FILHOTES)			
Neonatos	MF1	MF2	MF3
1	9	10	10
2	7	6	10
3	5	10	10
4	7	10	10
5	9	10	9
6	7	10	10
7	8	7	10
8	9	10	10
9	6	7	10
10	4	4	3
11	3	3	3
12	3	4	3
13	4	4	5
14	5	4	4
15	4	5	6
16	5	3	4
17	3	4	5
18	3	4	4
19	5	4	4
20	4	4	4
21	4	4	4
22	4	4	4
23	4	6	6
24	4	7	9
25	4	5	5
26	4	5	7
27	5	7	8
28	5	6	7
29	4	6	7
30	5	7	7
31	6	7	8
32	5	5	7
33	4	5	7
34	4	4	7
35	6	5	9
36	4	5	7
37	6	7	9
38	4	4	5
39	4	4	6
X	5,02	5,79	6,74
S	1,66	2,16	2,39
CV (%)	33,06	37,30	35,45

Quadro 11- Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (CV) do índice de vitalidade obtido pelo escore de Apgar, de neonatos de cadelas que receberam midazolam na MPA, etomidato na indução e halotano na manutenção anestésica (GRUPO 2), 2 minutos (MF1), 5 minutos (MF2) e 10 minutos (MF3) após o nascimento.

GRUPO 2 (25 FILHOTES)			
Neonatos	MF1	MF2	MF3
1	3	3	3
2	3	3	3
3	4	4	5
4	4	4	4
5	4	5	5
6	4	5	4
7	4	5	7
8	3	5	9
9	5	5	9
10	4	5	5
11	4	7	9
12	3	4	4
13	3	4	4
14	4	5	7
15	4	6	7
16	4	4	6
17	4	4	7
18	5	6	6
19	5	6	7
20	5	6	6
21	5	5	6
22	6	6	7
23	5	6	7
24	6	6	6
25	5	6	7
x	4,24	5	6
s	0,87	1,04	1,76
CV (%)	20,51	20,8	29,33

Quadro 12 - Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (CV) do índice de vitalidade obtido pelo escore de Apgar, de neonatos de cadelas que receberam midazolam na MPA, tiopental na indução e halotano na manutenção anestésica (GRUPO 3), 2 minutos (MF1), 5 minutos (MF2) e 10 minutos (MF3) após o nascimento.

GRUPO 3 (26 filhotes)			
Neonatos	MF1	MF2	MF3
1	3	4	4
2	4	5	4
3	3	4	4
4	3	4	4
5	4	4	3
6	4	4	4
7	4	4	6
8	5	5	6
9	4	4	5
10	5	4	6
11	4	4	5
12	3	3	5
13	4	4	4
14	4	4	7
15	5	5	5
16	3	3	6
17	6	8	9
18	4	4	6
19	3	3	3
20	4	4	3
21	3	4	3
22	4	4	3
23	4	4	4
24	4	3	4
25	4	3	3
26	4	4	4
x	3,92	4,07	4,61
s	0,74	0,97	1,47
CV (%)	18,87	23,83	31,88

Quadro 13- Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (CV) do índice de vitalidade obtido pelo escore de Apgar, de neonatos de cadelas que receberam midazolam na MPA, anestesia epidural e halotano na indução e manutenção anestésica (GRUPO 4), 2 minutos (MF1), 5 minutos (MF2) e 10 minutos (MF3) após o nascimento.

GRUPO 4 (39 filhotes)			
Neonatos	MF1	MF2	MF3
1	10	10	10
2	10	10	10
3	10	10	10
4	10	10	10
5	10	10	10
6	5	10	10
7	5	10	10
8	5	10	10
9	5	10	10
10	8	10	10
11	8	10	10
12	8	9	9
13	8	9	10
14	8	9	10
15	9	10	10
16	6	8	9
17	7	9	9
18	5	5	9
19	5	7	8
20	4	5	9
21	5	5	7
22	3	4	6
23	4	8	8
24	5	6	9
25	5	9	9
26	6	10	10
27	5	5	8
28	7	5	9
29	6	7	9
30	6	9	9
31	6	9	9
32	6	8	9
33	6	6	8
34	5	9	9
35	6	9	9
36	7	9	9
37	6	9	9
38	6	9	9
39	9	9	9
x	6,53	8,36	9,18
s	1,90	1,88	0,89
CV (%)	29,09	22,48	9,69

Quadro 14- Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (CV) da spO_2 de neonatos de cadelas que receberam midazolam na MPA, propofol na indução e halotano na manutenção anestésica (GRUPO 1), 2 minutos (MF1), 5 minutos (MF2) e 10 minutos (MF3) após o nascimento.

GRUPO 1 (39 FILHOTES)			
Neonatos	MF1	MF2	MF3
1	70	65	72
2	-	-	57
3	44	61	44
4	49	48	64
5	63	38	90
6	52	82	93
7	71	94	95
8	12	80	81
9	34	88	34
10	-	-	60
11	-	51	59
12	-	4	6
13	36	-	21
14	12	14	27
15	49	14	57
16	88	58	82
17	88	91	92
18	49	50	93
19	-	15	89
20	-	8	92
21	-	45	100
22	-	57	80
23	-	78	95
24	-	43	95
25	93	13	49
26	10	58	91
27	64	60	58
28	64	47	70
29	30	-	33
30	28	44	93
31	21	47	21
32	33	26	28
33	70	65	72
34	-	-	57
35	44	61	44
36	49	48	64
37	63	38	90
38	52	82	93
39	71	94	95
x	48,18	49,25	66,28
s	24,94	26,03	27,52
CV (%)	51,76	52,85	32

Quadro 15- Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (CV) da spO_2 de neonatos de cadelas que receberam midazolam na MPA, etomidato na indução e halotano na manutenção anestésica (GRUPO 2), 2 minutos (MF1), 5 minutos (MF2) e 10 minutos (MF3) após o nascimento.

GRUPO 2 (25 FILHOTES)			
Neonatos	MF1	MF2	MF3
1	2	6	45
2	8	39	34
3	53	45	50
4	16	86	34
5	11	65	88
6	22	13	39
7	23	43	65
8	25	79	90
9	22	52	67
10	14	11	26
11	20	30	30
12	43	68	-
13	53	54	26
14	54	59	48
15	68	-	-
16	48	59	38
17	-	80	71
18	32	45	45
19	90	46	-
20	-	35	35
21	57	60	60
22	2	6	45
23	8	39	34
24	53	45	50
25	16	86	34
x	34,78	48,75	49,5
s	23,39	22,38	19,85
CV (%)	67,25	45,90	40,10

Quadro 16- Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (CV) da spO_2 de neonatos de cadelas que receberam midazolam na MPA, tiopental na indução e halotano na manutenção anestésica (GRUPO 3), 2 minutos (MF1), 5 minutos (MF2) e 10 minutos (MF3) após o nascimento.

GRUPO 3 (26 FILHOTES)			
Neonatos	MF1	MF2	MF3
1	2	54	54
2	8	67	91
3	8	24	25
4	85	86	73
5	-	-	51
6	4	45	46
7	20	41	35
8	52	55	57
9	20	41	76
10	11	70	91
11	38	28	33
12	-	-	-
13	-	-	-
14	-	-	-
15	-	-	-
16	-	-	-
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	-	-	-
21	-	-	-
22	2	54	54
23	8	67	91
24	8	24	25
25	85	86	73
26	-	-	51
x	24,8	51,1	57,45
s	26,43	19,32	22,75
CV (%)	106,57	37,80	39,59

Quadro 17- Valores individuais, médias (x), desvios padrão (s) e coeficiente de variação (CV) da spO_2 de neonatos de cadelas que receberam midazolam na MPA, anestesia epidural e halotano na indução e manutenção anestésica (GRUPO 4), 2 minutos (MF1), 5 minutos (MF2) e 10 minutos (MF3) após o nascimento.

GRUPO 4 (39 FILHOTES)			
Neonatos	MF1	MF2	MF3
1	50	-	-
2	68	-	-
3	38	97	86
4	51	71	70
5	100	95	97
6	40	55	42
7	72	86	87
8	91	95	95
9	45	78	80
10	46	85	94
11	21	59	97
12	49	71	93
13	20	55	97
14	22	23	84
15	24	42	57
16	24	-	-
17	45	45	80
18	25	26	89
19	28	75	94
20	-	57	47
21	58	52	82
22	25	83	95
23	15	94	94
24	25	76	93
25	66	37	94
26	73	-	57
27	50	-	-
28	68	-	-
29	38	97	86
30	51	71	70
31	100	95	97
32	40	55	42
33	72	86	87
34	91	95	95
35	45	78	80
36	46	85	94
37	21	59	97
38	49	71	93
39	20	55	97
x	44,84	66,22	82,78
s	23,22	22,59	16,70
CV (%)	51,78	34,11	20,17