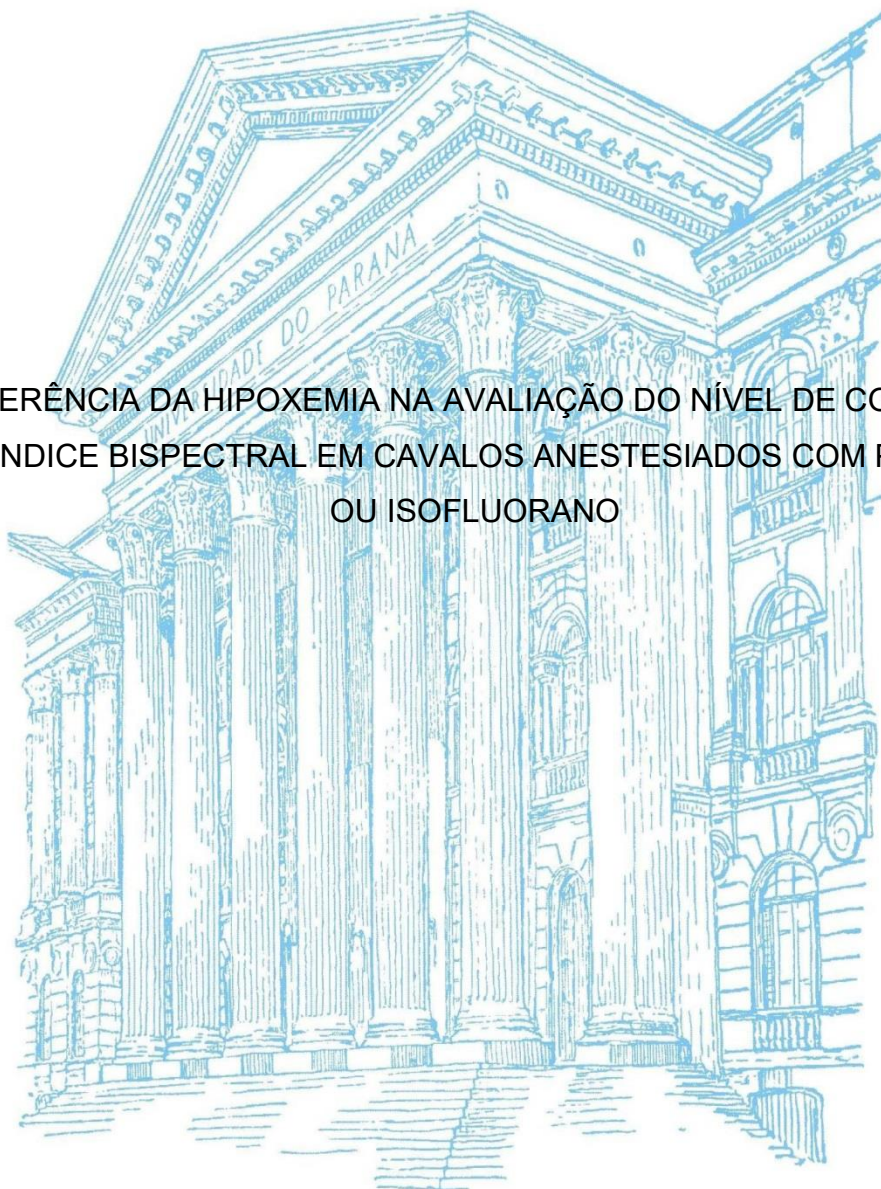


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIEL AIKAWA DUSI

INTERFERÊNCIA DA HIPOXEMIA NA AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA
PELO ÍNDICE BISPECTRAL EM CAVALOS ANESTESIADOS COM PROPOFOL
OU ISOFLUORANO



CURITIBA

2017

GABRIEL AIKAWA DUSI

INTERFERÊNCIA DA HIPOXEMIA NA AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA
PELO ÍNDICE BISPECTRAL EM CAVALOS ANESTESIADOS COM PROPOFOL
OU ISOFLUORANO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Veterinárias, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Guilherme D'Otaviano de Castro Vilani

CURITIBA

2017

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa da Dissertação intitulada "INTERFERÊNCIA DA HIPOXEMIA NA AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA PELO ÍNDICE BISPECTRAL EM CAVALOS ANESTESIADOS COM PROPOFOL OU ISOFLUORANO" apresentada pelo Mestrando GABRIEL AIKAWA DUSI declara ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 79 da Resolução nº 65/09-CEPE/UFPR, que considerou o candidato APTO para receber o Título de Mestre em Ciências Veterinárias, na Área de Concentração em Ciências Veterinárias.

Curitiba, 28 de março de 2017

Professor Dr. Ricardo Guilherme de Castro Vilani
Presidente/Orientador

Professora Dra. Roberta Carareto
Membro

Professora Dra. Celina Tie Nishimori/Duque
Membro

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais Delcio e Lúcia por me apoiarem em mais uma etapa da minha vida, estando sempre presentes, sempre me incentivando e acreditando em mim, com todo carinho e atenção que um filho poderia querer. Obrigado por passarem por todos os momentos felizes e difíceis ao meu lado. Obrigado por tudo que sempre fizeram por mim. Vocês são os maiores exemplos de pessoa que eu poderia seguir.

À minha namorada Carol que me acompanhou durante todo este período, que aguentou os surtos, me acalmou e suportou, e sempre esteve do meu lado em todo momento, precisando ou não. Obrigado por estar sempre comigo e ser, mais que apenas minha namorada, esta pessoa tão maravilhosa e tão companheira. Obrigado por me fazer feliz. Sem você não teria conseguido. Lembre-se sempre que eu te amo!

A todos os meus amigos e colegas da pós-graduação, em especial, ao Guilherme Meirelles, a Jéssica Rodrigues e a Monalisa Lukascek que estiveram diretamente comigo no projeto e permitiram a realização deste trabalho, além da grande amizade, apoio e parceria em todos os momentos. Obrigado a Adriana Marks, nosso projeto inicial não seguiu, mas o apoio e ajuda continuaram.

À PATOTA, meus amigos de longa data que já se tornaram família. Obrigado por sempre poder contar com todos.

Aos meus amigos Bruno Massa e Luiz Fernando (POTE) que sempre me ajudaram desde a residência e continuaram me ajudando como podiam.

Aos residentes de anestesiologia e de grandes animais do HV-UFPR, sempre presentes e ajudando em meio à correria da rotina, em especial à Paula Pavanatto e a Carol Turski que trabalharam diretamente comigo.

Aos funcionários do Setor de Ciências Agrárias e do HV-UFPR.

Aos animais que participaram deste estudo e todos aqueles que contribuíram para minha formação profissional.

Aos professores, Juan Carlos Duque Moreno e Peterson Triches Dornbusch por fazerem parte de minha comissão orientadora e estarem sempre dispostos a colaborar. Às professoras Roberta Carareto e Celina Tie Nishimori Duque, por aceitarem a participação como membros na banca examinadora e pelas contribuições com o trabalho.

Ao meu orientador Ricardo Vilani por todos estes anos de orientação e aprendizado, desde a graduação. Obrigado por mais uma oportunidade e pela confiança em mim depositada nestes anos todos, por ser estar sempre disposto a nos ensinar e ajudar.

A CAPES pelo apoio financeiro e possibilidade de realizar este trabalho.

“...Boy, don’t you worry, you’ll find yourself
Follow your heart, and nothing else
And you can do this, if you try
All that i want for you, my son
Is to be satisfied
And be a simple kind of man,
Oh be something you love and understand...”

Lynyrd Skynyrd

RESUMO

O índice bispectral (BIS) é um parâmetro derivado do eletroencefalograma que permite a monitoração da profundidade anestésica de forma quantitativa. Embora sua utilização seja ampla na medicina, seu uso é limitado na medicina veterinária, havendo diferentes resultados quanto a sua aplicabilidade, inclusive em cavalos. A hipoxemia não é uma complicação incomum na anestesia equina, podendo levar a alterações do BIS de forma que este não reflita corretamente o componente hipnótico da anestesia. Este estudo teve como objetivos comparar o índice bispectral e a avaliação clínica da profundidade anestésica em cavalos anestesiados com isoflurano ou propofol e avaliar a influência da hipoxemia nos valores do BIS em cavalos submetidos a hipoxemia por ventilação monopulmonar. Foram utilizados seis animais submetidos a anestesia para toracoscopia. Após pré-medicação com xilazina e indução anestésica com propofol e guaiafenesina, a anestesia foi mantida com propofol (PRO) ou isoflurano (ISO) sendo a taxa de infusão e a fração expirada dos anestésicos alteradas segundo avaliação clínica da profundidade anestésica. O BIS foi avaliado nos animais acordados, após 10 minutos de sedação, a cada 10 minutos durante a manutenção da anestesia, no início do despertar e no momento da extubação. Foram avaliados parâmetros cardiovasculares e respiratórios, variáveis hemodinâmicas e de oxigenação tecidual durante a anestesia. Os valores médios de BIS foram 97 ± 1 para animais acordados e 80 ± 6 para animais sedados, havendo diferença significativa entre estes e entre os animais anestesiados ($p < 0,05$). Para os planos superficial, adequado e profundo de anestesia o BIS foi 68 ± 1 , 67 ± 10 e 59 ± 7 , respectivamente, sendo o BIS no plano profundo significativamente menor quando comparado ao plano superficial ($p = 0,014$). No início do despertar o BIS foi de 79 ± 8 e de 87 ± 6 no momento da extubação, valor significativamente mais alto quando comparado aos animais anestesiados. A hipoxemia levou a aumento significativo nos valores de BIS de 59 ± 6 para 65 ± 7 ($p = 0,012$), acompanhado de aumento na FC, PAM e EMG no PRO. O BIS pode ser utilizado para diferenciar planos mais profundos de anestesia em cavalos, em especial quando anestesiados com isoflurano, e na percepção do despertar em cavalos anestesiados com propofol ou isoflurano. A hipoxemia ocasionar o aumento nos valores de BIS decorrente da ativação simpática e aumento da EMG em cavalos anestesiados com propofol.

Palavras-chave: eletroencefalograma; equinos; oxigenação; TIVA

ABSTRACT

Bispectral index (BIS) is an electroencephalogram derived parameter which allows depth of anesthesia monitoring in an objective way. Although it has a widespread use in medicine, its use in veterinary medicine is limited, with different results regarding its applicability, including horses. Hypoxemia is not an uncommon complication during equine anesthesia and may lead to BIS changes so that it does not accurately reflect the hypnotic component of anesthesia. The objectives of this study were to compare the bispectral index and clinical evaluation of anesthetic depth in horses anesthetized with isoflurane or propofol; and to evaluate the influence of hypoxemia on BIS values in horses submitted to hypoxemia by monopulmonary ventilation. It were used six horses undergoing anesthesia for thoracoscopy. After premedication with xylazine and anesthetic induction with propofol and guaiafenesin, anesthesia was maintained with propofol (PRO) or isoflurane (ISO) and the infusion rate and the expired fraction of the anesthetics were altered according to clinical evaluation of anesthetic depth. The BIS was evaluated in the awake animals, 10 minutes after sedation, every 10 minutes during anesthesia maintenance, at the beginning of the awakening and at the time of extubation. Cardiovascular and respiratory parameters, hemodynamic variables and tissue oxygenation were evaluated during anesthesia. The mean values of BIS were 97 ± 1 for awake animals and 80 ± 6 for sedated animals, with a significant difference between these and between anesthetized animals ($p < 0.05$). For the superficial, adequate and deep planes of anesthesia the BIS was 68 ± 1 , 67 ± 10 and 59 ± 7 , respectively, and the BIS in the deep plane was significantly smaller when compared to the superficial plane ($p = 0.014$). BIS was 79 ± 8 and 87 ± 6 at the time of extubation, a significantly higher value when compared to anesthetized animals. Hypoxemia led to a significant increase in BIS values from 59 ± 6 to 65 ± 7 ($p = 0.012$), accompanied by an increase in HR, MAP and EMG in the PRO. BIS can be used to differentiate deeper planes of anesthesia in horses, especially when anesthetized with isoflurane, and in the perception of awakening in horses anesthetized with propofol or isoflurane. Hypoxemia may lead to increased BIS values due to sympathetic activation and increased EMG in horses anesthetized with propofol.

Key-Words: electroencephalogram; equine; oxygenation; TIVA

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. Local de colocação dos eletrodos do BIS após ser depilado e higienizado.....**33**
- FIGURA 2. Posicionamento dos eletrodos do BIS.....**34**
- FIGURA 3. Gráfico representando a média \pm desvio padrão dos valores de BIS (centro da barra) de acordo com o momento do procedimento ou plano anestésico em cavalos anestesiados com propofol ou isoflurano.....**39**

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Parâmetros fisiológicos avaliados em cavalos anestesiados com propofol (PRO) ou isoflurano (ISO) nos planos superficial, adequado e profundo de anestesia.....**40**

TABELA 2. Parâmetros do índice bispectral, cardiovasculares e respiratórios em cavalos anestesiados com propofol (PRO) ou isoflurano (ISO) em condições de normoxemia ou hipoxemia.....**41**

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA - análise de variância

ASC - área de superfície corpórea

BIS - índice bispectral

CAM - concentração alveolar mínima

CaO₂ - conteúdo arterial de oxigênio

cm - centímetro

cmH₂O - centímetro de água

CO₂ - gás carbônico

CvO₂ - conteúdo venoso misto de oxigênio

dB - decibéis

DC - débito cardíaco

DO₂ - disponibilidade de oxigênio

EEG - eletroencefalograma

EMG - atividade eletromiográfica

f_R - frequência respiratória

FC - frequência cardíaca

FDA - Food and Drug Administration

FEt_{ISO} - fração expirada de isofluorano ao final da expiração

FiO₂ - fração inspirada de oxigênio

Hg - hemoglobina

Hg_{ba} - hemoglobina arterial

Hgbvm - hemoglobina venosa mista

Ht - hematócrito

IC - índice cardíaco

kg - quilograma

mg - miligrama

mg/kg - miligramas por quilograma

mL - mililitro

mm - milímetro

mmHg - milímetro de mercúrio

PAD - pressão arterial diastólica

PAM - pressão arterial média

PAPm - pressão da artéria pulmonar média

PAPOm - pressão da artéria pulmonar ocluída média

PAS - pressão arterial sistólica

PaO₂ - pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial

P_EtCO₂ - pressão de gás carbônico ao final da expiração

PI - índice de perfusão

PVCm - pressão venosa central média

PvmCO₂ - pressão parcial de gás carbônico no sangue venoso misto

PvmO₂ - pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto

RVS - resistência vascular sistêmica

SaO₂ - saturação de oxigênio arterial

SNC - sistema nervoso central

SpO₂ - saturação periférica da hemoglobina com oxigênio

SQI - índice de qualidade do sinal

SR - taxa de supressão

SvmO₂ - saturação de oxigênio do sangue venoso misto

TEO₂ - taxa de extração de oxigênio

TIVA - anestesia intravenosa total

VMP - ventilação monopulmonar

VO₂ - consumo de oxigênio

VS - volume sistólico

v% - volume por cento

° C - graus celsius

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivos Gerais	18
2.2 Objetivos Específicos	18
3. REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1 Avaliação da profundidade anestésica	19
3.2 Índice bispectral	20
3.2.1 <i>Fatores que podem influenciar o BIS</i>	21
3.2.2 <i>BIS em equinos</i>	24
3.3 Anestesia em equinos	25
3.3.1 <i>Anestesia intravenosa total em equinos</i>	26
3.3.2 <i>Anestesia inalatória com isofluorano em equinos</i>	27
4. MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1 Instrumentação	29
4.2 Anestesia	30
4.3 Indução da hipoxemia	31
4.4 Monitoração do Índice Bispectral	32
4.5 Monitoração hemodinâmica e respiratória	35
4.6 Pós-operatório	36
4.7 Análise estatística	36
5. RESULTADOS	37
5.1 BIS e a profundidade anestésica avaliada clinicamente durante normoxemia	37
5.2 Relação entre BIS e parâmetros hemodinâmicos e respiratórios durante normoxemia	39
5.3 Relação entre BIS e hipoxemia	40
6. DISCUSSÃO	42
6.1 BIS, nível de consciência e profundidade anestésica em normoxemia	42
6.2 Relação entre BIS e hipoxemia	45
7. CONCLUSÃO	49
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXO	56

1. INTRODUÇÃO

A hipnose, analgesia e relaxamento muscular durante um procedimento anestésico são comumente avaliados de forma subjetiva, com base em diversos parâmetros fisiológicos como frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, reflexos palpebrais, posição do globo ocular e resposta pupilar (HASKINS, 2013). No entanto, a necessidade pela monitoração dos efeitos dos anestésicos no Sistema Nervoso Central (SNC) de forma mais objetiva, quantitativa e confiável levou ao desenvolvimento de novas tecnologias, como o Índice Bispectral (BIS) (ROSOW; MANBERG, 2001; SEBEL et al., 1997).

O BIS é uma variável derivada do eletroencefalograma (EEG) que permite mensurar de forma quantitativa os efeitos hipnóticos dos anestésicos em uma escala linear, dimensionada de 0 a 100, na qual quanto menor o número, maior o efeito de depressão no SNC (JOHANSEN; SEBEL, 2000; ROSOW; MANBERG, 2001). O índice bispectral foi validado em seres humanos e mostrou-se um excelente preditor do estado de hipnose produzido por diversos agentes. A partir daí, observou-se que a administração de anestésicos com base no BIS resulta em uma recuperação mais rápida, com diminuição dos custos com o uso de anestésicos e com o cuidado pós-operatório dos pacientes (GAN et al., 1997; KEARSE et al., 1998; SEBEL et al., 1997).

Embora a aplicação do monitor do BIS seja ampla na anestesia de pacientes humanos, durante a rotina, para a monitoração do efeito de diversos anestésicos sobre o SNC, isso não se aplica amplamente à anestesia veterinária (LAMONT et al., 2004). Diversos estudos foram realizados em diferentes espécies animais como cães (GREENE et al., 2002), gatos (LAMONT et al., 2004; LAMONT et al., 2005) e porcos (MARTIN-CANCHO et al., 2004) com diferentes resultados em relação à aplicabilidade do mesmo.

Em cavalos não foi observada correlação linear entre o BIS e diferentes concentrações de diferentes anestésicos inalatórios e, por isso, este não foi considerado um bom indicador do grau de hipnose nessa espécie (BELDA et al., 2010; HAGA; DOLVIK, 2002). Com a anestesia intravenosa total com

propofol em cavalos, por outro lado, houve correlação entre o BIS e a concentração plasmática do fármaco, sendo o BIS considerado um bom indicador do despertar. Porém, esse não se mostrou um bom indicador do grau de depressão do SNC no período trans-anestésico, pois não foi possível determinar diferença significativa no BIS para diferentes taxas de infusão de propofol (YAMASHITA et al., 2009).

Apesar dos primeiros estudos com o BIS em cavalos não serem estimulantes, métodos adicionais para avaliação da profundidade anestésica seriam de grande utilidade uma vez que, devido ao tamanho corporal, o despertar e a movimentação destes animais no período anestésico significam um grande risco para a equipe presente e para o paciente (DE VRIES et al., 2013; HAGA; DOLVIK, 2002).

A anestesia inalatória é frequentemente utilizada para manutenção anestésica devido às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos anestésicos inalatórios, em especial do isoflurano, que promove indução e recuperação rápidas, bem como permite mudanças rápidas na profundidade anestésica (DONALDSON et al., 2000; NANNARONE; SPADAVECCHIA, 2012). No entanto, o isoflurano promove depressão cardiovascular dose-dependente importante em cavalos, o que pode estar relacionado à alta taxa de mortalidade na anestesia nessa espécie (JOHNSTON et al., 2002). Níveis excessivamente profundos de anestesia podem culminar com depressão cardiovascular significativa, podendo atrasar a recuperação, causar miopatias e aumentar a mortalidade (DE VRIES et al., 2013).

A anestesia intravenosa total com infusão contínua de propofol é uma opção à anestesia inalatória, uma vez que o propofol promove anestesia segura, com mínimos efeitos cardiovasculares (OHTA et al., 2004). O perfil farmacocinético do propofol permite mudanças rápidas na profundidade anestésica, mas o reflexo palpebral tende a persistir independente da taxa de infusão, o que dificulta a avaliação da profundidade anestésica (OKU et al., 2005).

Desta maneira, a percepção de variáveis que possam influenciar na avaliação da profundidade anestésica pelo BIS em cavalos irá contribuir para o entendimento e possível aplicação do mesmo na anestesia equina. Embora o

índice bispectral seja um preciso indicador da depressão do SNC em seres humanos, correlacionando-se principalmente à profundidade anestésica, diversos são os fatores que podem influenciá-lo (DAHABA, 2005). A hipoxemia não é uma complicação incomum durante a anestesia, em especial em equinos (HUBBELL; MUIR, 2014) que, devido a sua grande massa corpórea, apresentam aumento considerável na fração de *shunt* intrapulmonar durante o decúbito lateral (NYMAN; HEDENSTIERNA, 1989) o que se soma a depressão respiratória provocada pelos anestésicos (HUBBELL; MUIR, 2014; VAN OOSTROM; SCHAAP; VAN LOON, 2015). Esta condição pode alterar de forma direta alguns parâmetros do EEG, incluindo frequência e amplitude, ou levar à hipóxia cerebral, com isso, alterando o BIS, de forma que este deixe de refletir corretamente as alterações do componente hipnótico da anestesia (IKEDA et. al., 2009). Assim, a hipoxemia provocada por alterações hemodinâmicas e respiratórias pode ser um possível fator de confusão na interpretação do BIS em cavalos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Este trabalho teve como objetivo geral comparar o índice bispectral e a avaliação clínica da profundidade anestésica em cavalos anestesiados com isofluorano ou com infusão contínua de propofol.

2.2 Objetivos Específicos

Especificamente, este estudo teve os seguintes objetivos:

a) Analisar se o BIS pode ser utilizado como método de avaliação da profundidade anestésica e percepção do despertar em cavalos anestesiados com propofol ou isofluorano;

b) avaliar os valores de BIS em animais acordados, sedados e anestesiados, bem como durante a recuperação anestésica;

c) avaliar a influência da hipoxemia nos valores do BIS em cavalos submetidos a um modelo de hipoxemia por meio de ventilação monopulmonar;

d) relacionar outras alterações hemodinâmicas e respiratórias com os valores de BIS em cavalos submetidos a um modelo de hipoxemia por meio de ventilação monopulmonar.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Avaliação da profundidade anestésica

A anestesia geral tem como objetivos a promoção de: hipnose, a qual se traduz como um estado de inconsciência, com concomitante amnésia; relaxamento muscular e ausência de movimentos voluntários, que permitam segura manipulação do paciente; e analgesia, ocasionando a diminuição da resposta a estímulos nociceptivos e diminuição das respostas neuroendócrinas à dor (JOHANSEN; SEBEL, 2000; ROSOW; MANBERG, 2001).

A anestesia é frequentemente avaliada de forma subjetiva, em termos de hipnose, analgesia e relaxamento muscular, avaliando-se diversos parâmetros fisiológicos, como frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, reflexos palpebrais, posição do bulbo ocular e resposta pupilar, parâmetros frequentemente associados a reflexos autonômicos. Na anestesiologia veterinária, é frequente a utilização da descrição clássica da profundidade anestésica feita por Guedel em 1937, que considera níveis de anestesia em pessoas anestesiadas com éter, para avaliar o grau de depressão do SNC (HASKINS, 2013). Contudo, essas avaliações subjetivas podem ser falhas devido à interação de diferentes fatores durante a anestesia (LAMONT et al., 2004). Respostas do paciente como hipertensão, aumento da frequência cardíaca ou até mesmo movimentação não indicam especificamente necessidade de maior hipnose ou analgesia, por exemplo (JOHANSEN; SEBEL, 2000; ROSOW; MANBERG, 2001).

Para os agentes anestésicos voláteis, a potência anestésica é normalmente avaliada por meio da concentração alveolar mínima (CAM), definida como a concentração mínima do agente anestésico que promove ausência de movimento durante estímulo doloroso (por exemplo, incisão de pele ou resposta à estimulação elétrica). Dessa forma, acredita-se também que a CAM é a concentração do anestésico que produz inconsciência e amnésia (GIANOTTI et al., 2014). No entanto, o movimento pode estar relacionado a vias medulares e não necessariamente à depressão do córtex cerebral. Desse modo, a ausência de movimento pode não estar diretamente ligada à inconsciência (RAMPILL et al., 1998). Alguns fármacos, como propofol

e tiopental, por exemplo, podem produzir um estado de inconsciência e mudanças no eletroencefalograma, sem suprimir o movimento (ROSOW; MANBERG, 2001). Alguns opioides, por sua vez, podem suprimir respostas motoras sem grandes alterações na atividade cerebral (MANYAM et al., 2007).

Assim, a avaliação da profundidade anestésica se torna um desafio, uma vez que há diferenças até mesmo devido aos protocolos anestésicos utilizados. Com isso, muitas vezes, os anestésicos são utilizados sem haver uma medida específica de seu efeito nos órgãos alvos embora, utilizem-se medidas da concentração dos anestésicos inalatórios ou concentração plasmática, no caso das drogas intravenosas. A profundidade anestésica acaba sendo avaliada como muito superficial em casos em que o paciente se movimenta e apresenta reflexos aumentados, enquanto que os planos mais profundos de anestesia, muitas vezes são percebidos apenas quando há maior depressão do sistema cardiovascular, alguns dos efeitos indesejáveis dos anestésicos gerais (HAGA; DOLVIK, 2002; JOHANSEN; SEBEL, 2000; LAMONT et al., 2004; ROSOW; MANBERG, 2001).

3.2 Índice bispectral

A necessidade da monitoração dos efeitos dos anestésicos diretamente no SNC de forma mais objetiva, quantitativa e confiável requereu o desenvolvimento de novas tecnologias, como o índice bispectral (BIS). O BIS é uma variável criada a partir de parâmetros derivados do eletroencefalograma (EEG). O sinal do EEG é captado, digitalizado em unidades de tempo, ou “epochs”, os artefatos são filtrados e os dados são trabalhados pela transformação rápida de Fourier, pela análise bispectral e pela detecção de surto-supressão. Os dados obtidos a partir deste processamento são usados para criar o parâmetro índice bispectral ou BIS. Os sub-parâmetros utilizados para derivar o BIS foram selecionados após a análise de uma grande quantidade de eletroencefalogramas de pacientes que receberam diferentes agentes hipnóticos. A partir disso, os parâmetros que melhor caracterizavam as mudanças do estado acordado ao estado de completa hipnose destes pacientes foram selecionados e os modelos estatísticos de regressão linear

foram aplicados, para obter uma combinação ótima destes fatores. Obteve-se com isso uma escala numérica linear de 0 a 100, sendo que o número 100 ou números próximos dele indicam um paciente acordado, enquanto que o 0 representa um EEG sem atividade elétrica ou supressão cortical (GAN et al., 1997; JOHANSEN; SEBEL, 2000; RAMPILL et al., 1998; ROSOW; MANBERG, 2001; SEBEL et al., 1997).

O índice bispectral passou, então, por uma fase de validação em seres humanos, mostrando-se um excelente preditor do estado de hipnose promovido por diversos agentes anestésicos (LIU; SINGH; WHITE, 1996; LIU; SINGH; WHITE, 1997; KEARSE et al., 1998; VERNON et al., 1995). Posteriormente, observou-se que a utilização do BIS como forma de monitorar a profundidade anestésica permitiu evitar níveis demasiadamente profundos de anestesia, resultando em recuperações anestésicas mais rápidas, diminuição dos custos com o uso de anestésicos e com o cuidado pós-operatório de pacientes (GAN et al., 1997). Além disso, a ocorrência de despertar trans-operatório e memória durante a anestesia geral mostraram-se menores com a utilização desta tecnologia (LIU; SINGH; WHITE, 1997).

3.2.1 Fatores que podem influenciar o BIS

Ao longo dos anos o algoritmo do BIS sofreu diversas alterações buscando-se melhor desempenho e menor interferência de artefatos. Contudo, inúmeros são os fatores que podem interferir com os valores do BIS, sejam eles decorrentes das mais variadas situações clínicas ou dos agentes anestésicos utilizados (DAHABA, 2005).

Primeiramente, o próprio modelo do monitor do BIS poderá influenciar na interpretação de seu valor, não havendo concordância de 100% entre diferentes modelos do monitor (DAHABA et al., 2004). Os monitores, atualmente, necessitam de diferentes períodos de tempo entre o cálculo e atualização do índice em resposta a mudanças na profundidade anestésica (ZANNER et al., 2009). Além disso, valores falsamente elevados podem ocorrer quando a impedância dos eletrodos está elevada, por mau

posicionamento ou má aderência na pele promovendo pior índice de qualidade do sinal (SQI) (DAHABA, 2005).

A atividade eletromiográfica (EMG), definida como atividade de alta frequência (70 a 110 Hz), e o uso de bloqueadores neuromusculares podem alterar os valores de BIS. A EMG tende a ocasionar um falso aumento no BIS, por constituírem artefatos que se sobrepõem a faixa de frequência do EEG. Os sinais de baixa frequência de EMG podem ser interpretados como sinais de alta frequência do EEG pelo monitor BIS. Nesse sentido, a utilização de bloqueadores neuromusculares poderia ser benéfica, reduzindo os artefatos decorrentes de atividade eletromiográfica, diminuindo os valores de BIS e revelando seu verdadeiro valor. Por outro lado, na ausência de EMG, o BIS em torno de 40 foi inalterado pela administração de bloqueadores musculares durante anestesia com propofol em infusão alvo-controlada em seres humanos (DAHABA, 2005; VIVIEN et al., 2003).

Embora o BIS tenha sido desenvolvido utilizando-se diversas combinações de anestésicos, algumas destas podem ocasionar alterações no BIS não necessariamente relacionadas ao grau de hipnose do paciente. A cetamina, comumente utilizada como adjuvante analgésico, causa aumento paradoxal nos valores de BIS após bolus de 0,5 mg/kg ou 0,4 mg/kg em seres humanos anestesiados com sevoflurano (HANS et al., 2005) ou propofol (VEREECKE; STRUYS; MORTIER, 2003). O aumento no BIS, nestes casos, se deve a alterações provocadas no padrão do EEG pela cetamina e não à profundidade anestésica (VEREECKE; STRUYS; MORTIER, 2003).

Os opioides em concentrações analgésicas produzem mínimas alterações eletrofisiológicas relacionadas ao córtex cerebral, de modo que seu efeito direto no córtex pode não ser percebido com a utilização do BIS (DAHABA, 2005). Por outro lado, os opioides podem ainda assim alterar o BIS de outras maneiras. Em seres humanos, a associação de fentanil, sufentanil, alfentanil ou remifentanil à infusão contínua alvo-controlada de propofol resultou em perda de consciência com menores concentrações de propofol, embora os valores de BIS tenham permanecido mais elevados. Isso poderia gerar uma sobredose do anestésico geral, se apenas o BIS fosse avaliado como reflexo da profundidade anestésica (LYSAKOWSKI et al., 2001). Além

disso, os opioides, por atenuarem respostas a estímulos nocivos, podem diminuir o requerimento do anestésico de manutenção, alterando o BIS (HANS et al., 1999).

Os anestésicos inalatórios, por sua vez, podem causar alterações diferentes no EEG, fazendo com que concentrações equipotentes de diferentes anestésicos inalatórios não produzam os mesmos valores de BIS (UMAMAHESWARA RAO et al., 2007).

Diversas são as condições clínicas que podem alterar o BIS, de forma que seus valores não reflitam corretamente ou especificamente o estado hipnótico do paciente (DAHABA, 2005). Dentre estas, condições que afetem a adequada perfusão cerebral podem afetar diretamente o BIS. Observou-se em situação experimental de choque hemorrágico que o BIS pode refletir mudanças na perfusão cerebral muito mais do que na profundidade anestésica, uma vez que as alterações no BIS tiveram maior correlação com a pressão de perfusão cerebral e com a oxigenação cerebral do que com a concentração plasmática de propofol nessa situação (CAVUS et al., 2010). Neste mesmo estudo, concluiu-se que esta tecnologia ainda pode auxiliar na terapia do choque, em termos de reestabelecimento da adequada perfusão cerebral, uma vez que as alterações no BIS foram relacionadas a diferentes terapias. Tal aplicabilidade do BIS foi observada em alguns casos em seres humanos em que houve redução abrupta do BIS ao mesmo tempo em que se observou hipotensão sistêmica importante, acompanhada de parada cardíaca, e aumento do mesmo à medida que a pressão arterial e a perfusão foram reestabelecidas (AZIM; WANG, 2004; ENGLAND, 1999).

A hipoxemia sistêmica pode ocasionar hipóxia cerebral, a qual está associada a mudanças em alguns parâmetros do EEG (PAPADELIS et al., 2007), podendo assim promover alterações no BIS. A redução na PaO_2 para um limite crítico faz com que haja estimulação de quimiorreceptores sensíveis ao oxigênio os quais promovem resposta autonômica, a qual gera aumento do fluxo sanguíneo cerebral buscando manter a entrega de oxigênio adequada a demanda metabólica cerebral (BRUGNIAUX et al, 2007; TER LAAN et al, 2013; PAPPADLIS et al., 2007; WOLFF, 2000). Essa autorregulação é perdida abaixo de um limite crítico de hipóxia ou redução importante do fluxo

sanguíneo cerebral, momento em que pode haver depressão importante do SNC, o que teoricamente pode ser refletido pelo BIS. Em seres humanos sob condição de hipóxia hipobárica, com saturação de oxigênio em torno de 70%, no entanto, não foi observada alteração importante no BIS (IKEDA et al., 2009). Por outro lado, esse estudo considerou pessoas acordadas e saudáveis, e não se o BIS pode refletir alterações decorrentes da hipoxemia durante a anestesia.

A PaCO_2 tem efeito importante na regulação do fluxo sanguíneo cerebral. A hipercapnia promove aumento no fluxo sanguíneo cerebral decorrente da redução na resistência vascular cerebral e da estimulação a resposta autonômica simpática que se reflete sistemicamente como vasoconstrição periférica, aumento da pressão arterial média e frequência cardíaca (BROSNAN et al., 2003; TER LAAN et al., 2013). Embora a hipercapnia possa alterar o EEG e promover estado de despertar, não foi observada alteração direta no BIS com o aumento da PEtCO_2 para 90 mmHg em seres humanos anestesiados com propofol (TURNBULL, FURLONGER; ANDRZEJOWSKI, 2008).

Mesmo com as possíveis limitações e cuidados que devem ser tomados para uma correta interpretação dos valores de BIS, a tecnologia tornou-se ampla na anestesia humana, sendo recomendada pela FDA (Food and Drug Administration), como forma de monitorar o componente hipnótico da anestesia de forma objetiva, quantitativa e confiável (JOHANSEN; SEBEL, 2000). Além disso, sua utilização tem se expandido para monitoração de hipoperfusão cerebral em cirurgias de alto risco (HEMMERLING et al., 2005).

3.2.2 *BIS em equinos*

Embora a aplicação do monitor BIS seja ampla na anestesia de pacientes humanos durante a rotina para a monitoração do efeito de diversos anestésicos sobre o SNC, isso não se aplica amplamente à anestesiologia veterinária (LAMONT et al., 2004). Diversos estudos foram realizados em diferentes espécies animais com diferentes resultados em relação à aplicabilidade do mesmo (GREENE et al., 2002; LAMONT et al., 2004; LAMONT et al., 2005; LOPES et al., 2008; MARTÍN-CANCHO et al., 2004).

Em cavalos, os resultados da utilização do BIS diferem de acordo com as condições experimentais e os diferentes anestésicos utilizados. Em equinos pré-medicados com detomidina e butorfanol, induzidos com cetamina e diazepam e anestesiados com isofluorano, o BIS não foi um indicador preciso da depressão do sistema nervoso central. Em frações expiradas de 1,9% de isofluorano, os valores de BIS foram maiores do que nos animais anestesiados com fração menor, de 1,4 % (HAGA; DOLVIK, 2002). Nesta mesma espécie, de forma diferente, estudo sugeriu que o índice bispectral pode ser útil na avaliação de inconsciência durante o período anestésico em animais anestesiados com halotano ou sevofluorano, embora não tenha sido um bom preditor de movimento durante a anestesia (BELDA et al., 2010). Em cavalos anestesiados com propofol, por sua vez, os valores de BIS tiveram uma correlação significativa com a concentração plasmática do fármaco, sendo um bom indicador do despertar. Contudo o BIS não se apresentou como um bom indicador do grau de depressão do SNC no período transanestésico nestes animais (YAMASHITA et al., 2009).

3.3 Anestesia em equinos

A anestesia em equinos é diferenciada devido a algumas particularidades da espécie, em especial o temperamento, elevado peso corpóreo e a anatomia toracoabdominal (HUBBEL, 2013). Isso faz com que a anestesia na espécie esteja associada a alto risco de morbidade e mortalidade, sendo a taxa de mortalidade em torno de 0,9 a 2,9% (JOHNSTON et al., 2002), muito alta quando comparada a 0,0075% em seres humanos e 0,1% em cães (WAGNER, 2009).

Os cavalos são especialmente susceptíveis aos efeitos de depressão respiratória dos anestésicos que, combinados ao decúbito, frequentemente promovem a hipoventilação, resultando em hipercapnia e hipoxemia (WAGNER, 2009). Desde que a PaO_2 esteja dentro dos limites considerados normais, a hipercapnia em níveis moderados (45 e 65 mmHg) é aceitável e até benéfica, uma vez que ocasiona a liberação endógena de catecolaminas, mantendo suporte cardiovascular adicional (BROSNAN et al., 2003; WAGNER,

2009). Embora a hipoxemia seja mais comum em animais anestesiados com drogas intravenosas e que não recebem suporte de oxigênio, essa alteração pode ocorrer em cavalos mesmo com oxigênio suplementar uma vez que, devido a sua grande massa corpórea, apresentam alteração na relação ventilação/perfusão promovendo *shunts* intrapulmonares (NYMAN; HEDENSTIERNA, 1989). Fatores como cirurgias emergenciais, pressão arterial abaixo do normal e decúbito dorsal podem agravar essa situação, sendo relatado que em 12% dos cavalos anestesiados nestas condições houve PaO₂ menor do que 80 mmHg (WHITEHAIR; WILLITS, 1999). Além disso, a hipoxemia é comum durante a recuperação anestésica de cavalos que foram mantidos em ventilação mecânica devido a brusca redução da FiO₂ (MCCONNEL et al., 2013).

A depressão cardiovascular é comum em cavalos anestesiados, principalmente com anestesia inalatória (NANNARONE; SPADAVECCHIA, 2012; WAGNER, 2009). Somando-se a depressão cardiovascular, o decúbito e recuperação prolongada, pode haver maior ocorrência de miopatias e neuropatias, aumentando a morbidade associada a anestesia em equinos (WAGNER, 2009).

3.3.1 Anestesia intravenosa total em equinos

A anestesia intravenosa total, técnica na qual são utilizadas exclusivamente fármacos intravenosos para manutenção da anestesia e promoção de inconsciência, relaxamento muscular e analgesia, tornou-se amplamente utilizada na anestesia humana devido a algumas vantagens em relação à anestesia inalatória, em especial a maior estabilidade cardiovascular. Essas vantagens podem ser de especial importância na anestesia de cavalos, devido à depressão cardiorrespiratória causada pelos agentes inalatórios nessa espécie (FLAHERTY et al., 1997).

Dentre os fármacos utilizados na TIVA, o propofol apresenta perfil farmacocinético ideal para utilização em infusão contínua, uma vez que possui rápido início de ação e distribuição para os diferentes compartimentos, tendo

também rápida biotransformação e eliminação (FLAHERTY et al., 1997; OKU et al., 2003; UMAR et al., 2006).

O propofol tem sido utilizado na TIVA em equinos com sucesso promovendo anestesia adequada com manutenção da função cardiovascular (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2001; OHTA et al., 2004) e recuperação anestésica rápida e tranquila após duas horas de anestesia (OHTA et al., 2004). Entretanto, a indução anestésica com a utilização apenas do propofol como droga indutora é desaconselhada por causar uma indução conturbada, com movimentos de pedalagem (MAMA; STEFFEY; PASCOE, 1995; OHTA et al., 2004; YAMASHITA et al., 2009). Além disso, como não possui atividade analgésica, deve ser combinado a outros analgésicos e sedativos em infusão contínua para procedimentos cirúrgicos ou com a utilização de técnicas de bloqueio locoregional para promoção de analgesia (OHTA et al., 2004). Embora o perfil farmacocinético do propofol permita mudanças rápidas na profundidade anestésica, o reflexo palpebral tende a persistir independente da taxa de infusão, o que dificulta a avaliação clínica do plano anestésico (OKU et al., 2005).

3.3.2 Anestesia inalatória com isofluorano em equinos

A manutenção anestésica em equinos é frequentemente realizada com a utilização de anestésicos inalatórios, em especial o isofluorano (NANNARONE; SPADAVECCHIA, 2012). Esse é um agente volátil amplamente utilizado na anestesia veterinária devido as suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Por possuir baixo coeficiente de solubilidade sangue-gás, promove indução e recuperação rápidas, bem como permite mudanças rápidas na profundidade anestésica. Além disso, por ser eliminado quase que totalmente pelo sistema respiratório, não há acúmulo durante procedimentos longos e sua biotransformação não depende de vários órgãos, o que torna a recuperação rápida (DONALDSON et al., 2000).

Contudo, o isofluorano promove depressão cardiovascular significativa em cavalos, devido a seu efeito inotrópico negativo no miocárdio e diminuição da pressão arterial decorrente da diminuição da resistência vascular sistêmica.

Isso promove diminuição no débito cardíaco, o qual é parcialmente mantido pelo aumento da frequência cardíaca (STEFFEY et al., 1987).

A associação de analgésicos e sedativos sistêmicos ao isoflurano, em técnicas de anestesia intravenosa parcial, permite a diminuição de sua concentração para manutenção anestésica e, com isso, os efeitos indesejáveis são diminuídos, promovendo anestesia mais segura (DUKE-NOVAKOVSKI et al., 2015; NANNARONE; SPADAVECCHIA, 2012).

Devido a importante depressão cardiovascular resultante da anestesia inalatória e da alta taxa de mortalidade na anestesia equina, níveis excessivamente profundos de anestesia devem ser evitados afim de diminuir esses efeitos adversos (NANNARONE; SPADAVECCHIA, 2012). Apesar de parâmetros clínicos como reflexos oculares e depressão do sistema cardiovascular serem utilizados para avaliar o grau de depressão do SNC em cavalos anestesiados com isoflurano, com o intuito de manter planos anestésicos adequados, novos métodos de avaliação da profundidade anestésica podem ser de especial valia nesses casos (HAGA; DOLVIK, 2002).

4. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Paraná sob protocolo 081/2015. Foram utilizados seis cavalos (*Equus caballus*) saudáveis, machos e fêmeas, sem padronização racial, de idade entre três e 15 anos e pesando entre 470 a 550 kg. Os cavalos foram submetidos à toracoscopia em dois momentos com intervalo de 28 dias entre eles. Em um primeiro momento, a toracoscopia foi realizada para realização de pericardiotomia, enquanto que no segundo momento a toracoscopia foi realizada para inspeção do pericárdio. Foram incluídos na pesquisa apenas animais que não apresentassem quaisquer alterações durante exame físico e exames complementares incluindo hemograma e bioquímica sérica (fibrinogênio, uréia, creatinina, aspartato aminotransferase e gamaglutamiltranspeptidase).

Ordenados aleatoriamente, cada cavalo foi anestesiado duas vezes, uma para cada grupo de estudo variando o agente anestésico: isoflurano (Isoforine; Cristália, Itapira, SP, Brasil), grupo ISO, n=6; e propofol (Propovan; Cristália, Itapira, SP, Brasil), grupo PRO, n=6.

4.1 Instrumentação

Um dia antes dos procedimentos foi realizada tricotomia da região da cabeça para fixação dos eletrodos do monitor BIS, do pescoço para os acessos venosos, e do tórax para o acesso cirúrgico. No dia do experimento, após jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas, foi realizada a colocação de cateter 14 gauge (Angiocath; Becton Dickinson, Curitiba, PR, Brasil) na veia jugular direita e administrada medicação pré-anestésica com xilazina 10% (Sedomin; König, São Paulo, SP, Brasil) na dose de 0,5 mg/kg. Em seguida, na veia jugular esquerda, proximalmente ao tórax, após bloqueio local com bupivacaína 0,5% (Neocaína; Cristália, Itapira, SP, Brasil) foi introduzido introdutor 8,5 F (Intro-Flex, Edwards Lifescience LLA, CA, USA) para inserção de cateter de termodiluição de Swan-Ganz 7F (Edwards Lifescience Swan-Ganz, Edwards Lifescience LLA, CA, USA) com sua extremidade no interior da

artéria pulmonar e, 10 cm acima deste, foi colocado outro introdutor para introdução de um cateter de polietileno 100 cm (Catheter Mono-Lumen Venoseld; Intra GmbH, Rehlingen-Siersburg, Sarre, Germany) com sua extremidade posicionada no átrio direito. O correto posicionamento de ambos foi verificado pelas ondas de pressão características e pelos valores de pressão da artéria pulmonar e do átrio direito no monitor multiparamétrico (Multi-Parameter Physiologic Monitor LW9x; Digicare Biomedical Technology Inc, Boynton Beach, Florida, USA). Para mensuração das pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM, PAD) e coleta de amostra de sangue arterial, a artéria facial transversa foi canulada, via percutânea, com cateter 20 gauge. Todos os cateteres foram conectados a transdutores de pressão posicionados na altura do esterno.

4.2 Anestesia

Duas horas após a instrumentação, foi realizada nova medicação pré-anestésica com xilazina na dose de 0,5 mg/kg e, após 10 minutos, a anestesia foi induzida com guaiafenesina a 5% na dose de 75 mg/kg (Éter Gliceril Guaiacol;Farmos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) formulada em frasco de solução salina a 0,9% de 1000 mL, infundida em bolsa pressórica, sob pressão constante de 300 mmHg, até o animal apresentar ataxia marcante dos membros pélvicos, momento em que foi infundido propofol na dose de 2 mg/kg, durante 120 segundos. Via talha elétrica, os animais foram conduzidos ao centro cirúrgico e posicionados em decúbito lateral direito, sendo procedida a intubação orotraqueal com traqueotubo de tamanho adequado a cada animal e iniciada ventilação com pressão positiva intermitente (VPPI), ajustando o ventilador com volume corrente de 6 mL/kg, FiO_2 de 100%, 20 cmH₂O de pico inspiratório, relação inspiração/expiração de 1:4 e frequência respiratória (f_R) de 6 movimentos por minuto (mpm), objetivando manter a pressão de CO₂ no final da expiração (PEtCO₂) entre 35 e 55 mmHg.

A anestesia foi então iniciada com propofol, em infusão contínua na taxa inicial de 0,18 mg/kg/minuto (grupo PRO); ou com isoflurano na concentração inicial de 1,8 v% (Grupo ISO). A cada 10 minutos a profundidade anestésica foi

avaliada e classificada, sempre por um mesmo avaliador, em uma escala com quatro pontuações: 1) plano anestésico insuficiente: presença de nistagmo horizontal e/ou movimentos musculares espontâneos ou apresentando simultaneamente intensos reflexos palpebral e anal; 2) plano anestésico superficial: ausência nistagmo e movimentos musculares espontâneos, mas com reflexo palpebral e anal moderados ou intensos e globo ocular centralizado (presença de pelo menos dois dos últimos três parâmetros); 3) plano anestésico adequado: ausência de nistagmo e movimentos musculares espontâneos, com reflexo palpebral e anal leves e rotação parcial do bulbo ocular (presença de pelo menos dois dos últimos três parâmetros); 4) plano anestésico profundo: ausência de nistagmo e movimentos musculares espontâneos, com reflexo palpebral leve e ausência de reflexo anal e bulbo ocular centralizado (presença de pelo menos dois destes últimos três parâmetros). Com a intenção de manter a anestesia em plano adequado, a taxa de infusão de propofol foi aumentada em 0,02 mg/kg/minuto ou a concentração de isoflurano aumentada em 0,2 v% quando a profundidade anestésica foi classificada como superficial; e diminuída em 0,02 mg/kg/minuto ou a concentração de isoflurano diminuída em 0,2 v% quando profunda. Quando o plano anestésico foi classificado como insuficiente, foi administrado *bolus* de 1mg/kg de propofol, independente do grupo de estudo, e a taxa de infusão aumentada em 0,02 mg/kg/minuto ou a concentração de isoflurano aumentada em 0,2 v%. Quando o plano anestésico foi considerado adequado, a taxa de infusão ou a concentração do anestésico inalatório foram mantidas.

4.3 Indução da hipoxemia

Após 15 minutos da indução anestésica, foi realizada a intubação seletiva do pulmão direito com auxílio de endoscópio flexível de 9,7 mm e 1,40 metros de comprimento (Tele Pack Vet X, Karl Storz, São Paulo, Brasil), este introduzido em uma sonda traqueal de 14 mm adaptada e acoplada a um traqueotubo de 26 mm. Durante a ventilação monopulmonar (VMP), a f_R foi ajustada para 10 mpm, com alteração da relação inspiração/expiração para 1:2, e pressão inspiratória de pico de 30 cmH₂O. Depois de 15 minutos do início da

VMP, foi induzido hemipneumotórax por meio de perfuração da pleura parietal, na altura do sétimo espaço intercostal, com um trocater de 10 milímetros introduzido como portal para câmera e insuflação de CO₂ com pressão de 4 a 5 mmHg na cavidade torácica. Para incisão de pele e introdução dos portais de toracoscopia foi realizado bloqueio local e bloqueio intercostal com lidocaína 2% (Xylestesin; Cristália, Itapira, SP, Brasil), 20 mL por ponto de bloqueio. Seguida a indução do pneumotórax, era iniciada a pericardiotomia, realizada sempre pelos mesmos cirurgiões. Mesmo com o término da cirurgia, o hemipneumotórax era mantido por 30 minutos. Após isso, a VMP foi desfeita e realizaram-se quatro movimentos respiratórios com pressão inspiratória de pico de 50 cmH₂O, como forma de recrutamento alveolar, seguida do retorno da ventilação mecânica para os ajustes iniciais. Em seguida, foi restabelecida a pressão intratorácica negativa pela drenagem do pneumotórax residual por punção transtorácica com sonda 12 mm. Em qualquer momento da avaliação, se a PaO₂ apresentasse valores abaixo de 60 mmHg, a VMP era desfeita, o paciente era reintubado, as manobras de recrutamento alveolar realizadas e a ventilação mecânica reajustada para os ajustes iniciais.

4.4 Monitoração do Índice Bispectral

Os valores de BIS foram determinados utilizando-se o monitor BIS (BIS Vista 3.01; Aspect Medical Systems Inc, Mansfield, MA02048, EUA) e anotados como números inteiros sem unidade, dentro de uma escala de 0 a 100. Também foram registrados por meio do monitor a atividade eletromiográfica (EMG) exibida em decibéis (dB), o índice de qualidade do sinal (SQI) e a taxa de supressão (SR). Nos cavalos anestesiados só foram registrados valores de BIS quando a EMG estava inferior a 50 dB e o SQI superior a 90 %, mas nos momentos em que os cavalos estavam acordados, sedados e na recuperação anestésica, o BIS foi registrado com EMG inferior a 75 dB e SQI superior a 50%.

Os eletrodos utilizados no BIS foram eletrodos autoadesivos de tamanho adulto (BIS QUATRO; Covidien, Mansfield, MA 02048, EUA). O local de colocação dos mesmos foi tricotomizado e higienizado com álcool para retirar a

gordura da pele e foi aplicado gel para melhorar o contato (Figura 1). Os quatro eletrodos foram posicionados da seguinte forma: o eletrodo número 1 foi colocado na linha média do osso frontal aproximadamente 8 a 10 cm caudal ao canto lateral do olho; os eletrodos 2 e 4 dispostos lateralmente à linha média; o eletrodo 3 posicionado na região temporal, entre a fossa do músculo temporal e osso temporal, em suma para detecção de EMG (Figura 2).

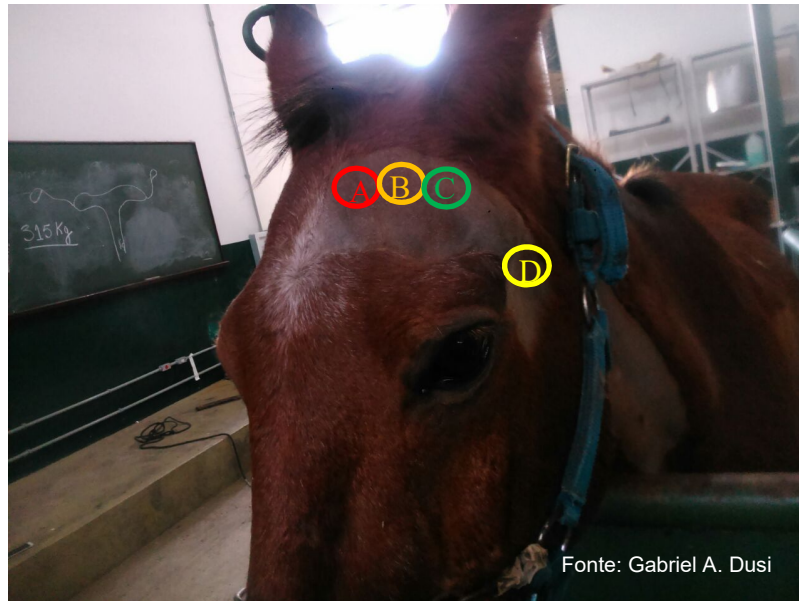
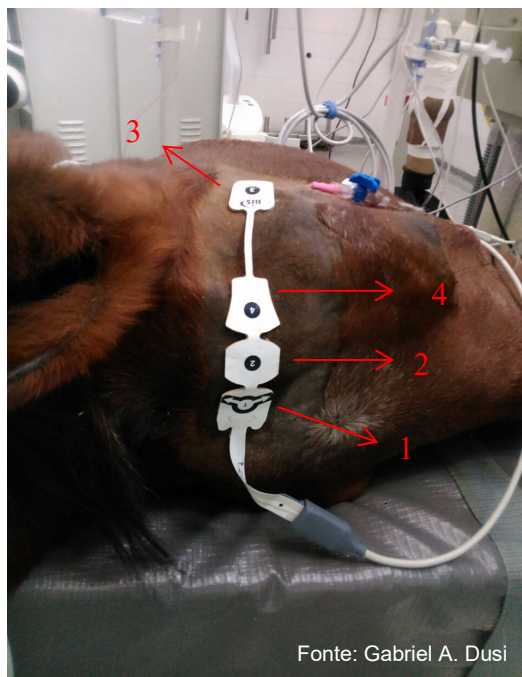


Figura 1. Local de colocação dos eletrodos do BIS após ser depilado e higienizado. A: linha média do osso frontal aproximadamente 8 a 10 cm caudal ao canto lateral do olho; B: imediatamente paralelo ao local A, disposto lateralmente à linha média do osso frontal; C: imediatamente paralelo e lateral ao local B; D: região temporal, entre a fossa do músculo temporal e o osso temporal.



Fonte: Gabriel A. Dusí

Figura 2. Posicionamento dos eletrodos do BIS. 1. Posicionamento do eletrodo 1 na linha média do osso frontal aproximadamente 8 a 10 cm caudal ao canto lateral do olho; 2. Posicionamento do eletrodo 2 imediatamente paralelo e lateral ao eletrodo 1; 3. Posicionamento do eletrodo 3 na região temporal, entre a fossa do músculo temporal e o osso temporal; 4. Posicionamento do eletrodo 4 imediatamente paralelo e lateral ao eletrodo 2.

Os valores de BIS foram anotados com o animal acordado antes da medicação pré-anestésica, após 10 minutos da aplicação da xilazina, após a intubação traqueal e então a cada 10 minutos até o fim do procedimento. Por fim, na sala de recuperação os valores de BIS foram registrados no início da recuperação anestésica, que coincidia ao início do nistagmo ou ao primeiro movimento espontâneo, e no momento do retorno do reflexo de deglutição, quando foi realizada a retirada do tubo traqueal. Cada registro foi feito pela média de quatro aferições a cada 30 segundos durante 2 minutos, em intervalos de 10 minutos, por avaliador diferente do avaliador do plano anestésico baseado nos parâmetros clínicos. Os avaliadores eram cegos uns aos outros. Para comparação dos valores de BIS entre os diferentes planos anestésicos, em um primeiro momento, foram excluídos os momentos em que houve hipoxemia (PaO_2 abaixo de 80 mmHg) ou hipercapnia (PaCO_2 acima de 55mmHg).

4.5 Monitoração hemodinâmica e respiratória

Os seguintes parâmetros fisiológicos trans-operatórios foram avaliados com monitor multiparamétrico (Multi-Parameter Physiologic Monitor LW9x; Digicare Biomedical Technology Inc, Boynton Beach, Florida, USA): frequência cardíaca (FC); pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) de forma invasiva, por meio da cateterização da artéria facial transversa com cateter 20 gauge (BD Insyte; Becton Dickinson, Curitiba, PR, Brasil); pressão expirada de gás carbônico (PEtCO₂); saturação parcial de oxigênio na hemoglobina (SpO₂), por oximetria de pulso; índice de perfusão (PI); e temperatura esofágica. As avaliações foram registradas a cada 10 minutos após a indução anestésica. Por meio do cateter de polietileno, foi mensurada a pressão venosa central média (PVCm). Pelo cateter de artéria pulmonar, foram mensurados os seguintes parâmetros: pressão da artéria pulmonar média (PAPm); pressão da artéria pulmonar ocluída média (PAPOm); e por fim, débito cardíaco (DC), pelo método de termodiluição, injetando manualmente 35 mL de solução de glicose a 5% entre 0 e 4°C, através do cateter de polietileno, posicionado com sua extremidade no interior do átrio direito, durante 5 segundos. A diferença de temperatura era captada pelo cateter de Swan-Ganz, posicionado com sua extremidade na artéria pulmonar, e dessa forma, obteve-se as curvas de termodiluição. Para cada avaliação, o débito cardíaco foi obtido pela média de três curvas de termodiluição subsequentes, considerando apenas as curvas que apresentaram uma variação de temperatura de no mínimo 0,2°C.

Foi realizada hemogasometria arterial e venosa mista, com 0,6 mL de sangue arterial ou venoso misto, coletados em seringa contendo heparina lítica para avaliação da pressão de CO₂ arterial (PaCO₂) e venosa (PvCO₂) e da pressão de O₂ arterial (PaO₂) e venosa (PvO₂), além do hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hg) para cálculos das seguintes variáveis hemodinâmicas e de oxigenação tecidual: resistência vascular sistêmica (RVS), entrega de O₂ (DO₂), consumo de O₂ (VO₂) e taxa de extração de O₂ (TEO₂) (ANEXO). A avaliação do débito cardíaco e as coletas de sangue para hemogasometria foram realizados nos momentos 15 minutos após indução anestésica, 15 minutos

após VMP, 15 e 30 minutos após pneumotórax e 15 minutos após ser desfeita a VMP e reestabelecida a pressão intratorácica negativa.

4.6 Pós-operatório

A analgesia pós-operatória imediata foi realizada com metadona (Mytedom; Cristália, Itapira, São Paulo, Brasil) na dose de 0,1 mg/kg pela via subcutânea e flunixin meglumine (Desflan, Ouro Fino Saúde Animal, Cravinhos, SP, Brasil) na dose de 1,1 mg/kg pela via intravenosa por três dias consecutivos. Instituiu-se uso de antibioticoterapia com penicilina benzatina (Megacilin Super Plus, Agener União Saúde Animal, Embu-Guaçu, São Paulo, Brasil) na dose de 20.000 UI/animal a cada 48 horas via intramuscular, por três dias. Foram realizados também curativos diários nos pontos proximais e distais da veia jugular esquerda, onde foram colocados e fixados os introdutores para o cateter de *Swan-Ganz* e cateter de polietileno de 100cm; e nos pontos de tórax esquerdo, onde foi realizada a incisão para introdução do portal para câmara e instrumentais e insuflação da cavidade torácica, por 10 dias consecutivos, até total cicatrização.

4.7 Análise estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O BIS, SQI, EMG e as variáveis fisiológicas foram analisados comparando-se as médias entre os diferentes planos anestésicos nos momentos de normoxemia pela Análise de variância (ANOVA) com posterior teste *ad hoc* de Fisher. Para obter a correlação entre os valores de BIS e as diferentes variáveis hemodinâmicas e respiratórias durante a anestesia foi utilizado teste de Correlação de Pearson. Os valores de BIS, EMG, SQI e dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios analisados em condições de hipoxemia e normoxemia foram comparados no plano adequado de anestesia pelo teste *t de Student*. As diferenças foram consideradas significativas em nível de 5% de significância ($p=0,05$). Os testes estatísticos foram realizados por meio do programa Sigma Plot 12.5 (Systat Software Inc., CA, USA).

5. RESULTADOS

5.1 BIS e a profundidade anestésica avaliada clinicamente durante normoxemia

No PRO, a taxa média de infusão do propofol para manutenção da anestesia foi de $0,18 \pm 0,02$ mg/kg/min. Quando divididos conforme o plano anestésico no momento, as taxas médias de infusão do propofol foram de $0,18 \pm 0,02$ mg/kg/min para o plano superficial, $0,18 \pm 0,02$ mg/kg/min para o plano anestésico adequado e $0,2 \pm 0,03$ mg/kg/min para o plano anestésico profundo, não havendo diferença significativa entre elas. No ISO, a FEt_{ISO} média para manutenção da anestesia foi $1,6 \pm 0,3$ v%, sendo as FEt_{ISO} médias $1,3 \pm 0,4$ v%, $1,6 \pm 0,2$ v% e $1,8 \pm 0,1$ v% para os planos anestésicos superficial, adequado e profundo, respectivamente. Houve diferença significativa entre as FEt_{ISO} entre os planos superficial e profundo ($p= 0,001$) e adequado e superficial ($p= 0,005$).

Durante as seis anestésias do PRO, os valores de BIS foram avaliados em 33 oportunidades, sendo 27 vezes com o cavalo em plano adequado, quatro no plano superficial e duas em plano profundo de anestesia. Nas seis anestésias do ISO, o BIS foi avaliado 28 vezes, nos quais em 16 momentos os animais estiveram em plano adequado de anestesia, em quatro em plano superficial e em oito momentos em plano profundo de anestesia, segundo a avaliação clínica proposta. Nenhum cavalo foi avaliado com o plano insuficiente durante o procedimento anestésico. Para a recuperação anestésica, em dois animais do PRO e em dois animais do ISO, não foi possível registrar o BIS no momento do início do despertar e na extubação, pelo fato de acordarem muito rápido após serem encaminhados para a sala de recuperação.

No PRO, os valores de BIS foram reduzidos de forma significativa dos animais acordados para os sedados ($p=0,001$) e destes para os anestesiados ($p=0,001$). Da mesma forma, na recuperação da anestesia o BIS foi significativamente mais alto no início do despertar ($p=0,001$) e no momento da extubação ($p=0,001$) quando comparado aos animais anestesiados. No ISO, o BIS foi mais alto nos animais acordados do que nos animais sedados ($p=$

0,001) e destes comparados aos animais em plano superficial de anestesia ($p=0,02$). Os valores foram também mais altos no início do despertar ($p=0,038$) e no momento da extubação ($p=0,001$) quando comparados ao plano superficial de anestesia. Os menores valores de BIS observados no início do despertar anestésico foram de 72 para PRO e 71 para ISO. Não houve diferença no BIS entre início do despertar e a extubação para os dois grupos ($p=0,084$ para PRO e $p=0,131$ para ISO).

Quando comparados os planos anestésicos, apesar da tendência, o BIS não diferiu entre planos superficial e profundo ($p=0,083$), adequado e profundo ($p=0,115$) e superficial e adequado ($p=0,510$) em PRO. No ISO, por outro lado, o BIS foi menor no plano profundo, significativamente quando comparado ao adequado ($p=0,014$) e tendencialmente quando comparado ao superficial ($p=0,074$). Não houve diferença em nenhum momento quando comparados os grupos, exceto no plano adequado de anestesia, no qual o BIS foi significativamente mais alto ($p=0,002$) para ISO quando comparado a PRO (FIGURA 3).

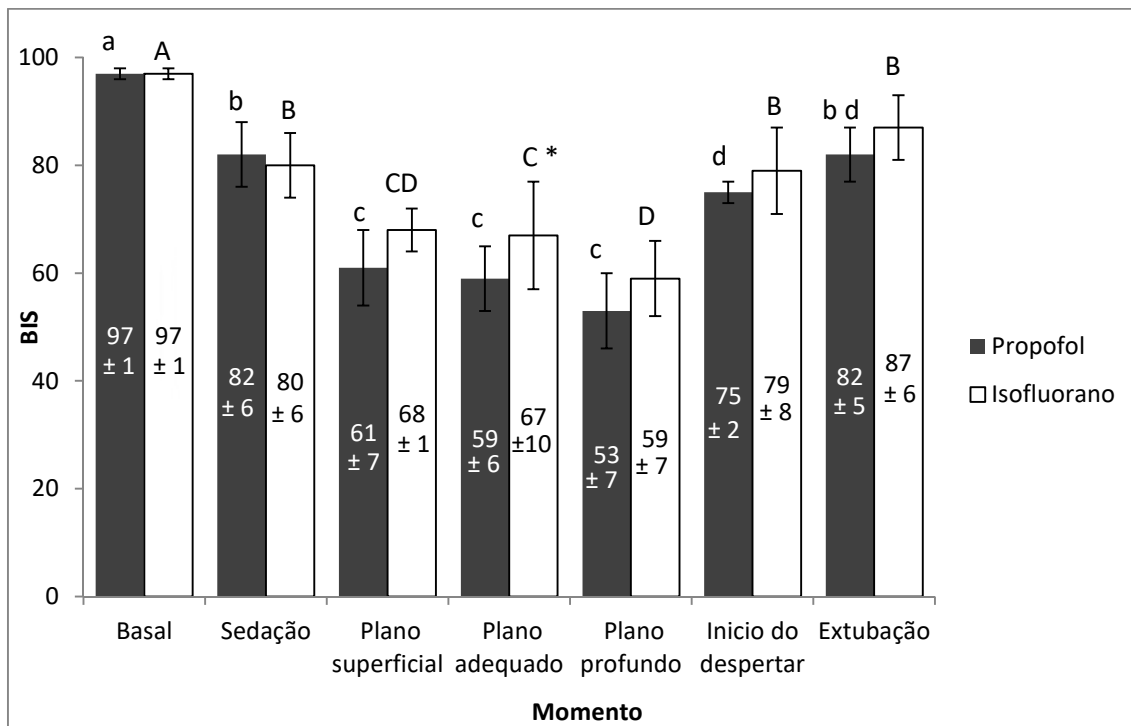


Figura 3. Gráfico representando a média ± desvio padrão dos valores de BIS (centro da barra) de acordo com o momento do procedimento ou plano anestésico em cavalos anestesiados com propofol ou isoflurano. Nota: letras minúsculas diferentes indicam diferença significativa no BIS entre as diferentes profundidades anestésicas para PRO (p<0,05). Letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa no BIS entre as diferentes profundidades anestésicas para ISO (p<0,05). * Indica diferença significativa entre grupos para um mesmo momento ou plano anestésico (p <0,05).

A SQI e EMG não diferiram entre os planos anestésicos, tanto para PRO como para ISO, tampouco entre os grupos (Tabela 1). Não foi observada SR em nenhum dos grupos. Nos momentos basal, sedação e durante a recuperação anestésica a SQI foi normalmente menor do que 90%, porém maior do que 50%, e a EMG frequentemente estava acima de 50 dB e, por isso, estes valores não foram registrados.

5.2 Relação entre BIS e parâmetros hemodinâmicos e respiratórios durante normoxemia

Durante a anestesia, não houve diferença significativa na FC, PAM, SpO₂, PEtCO₂, PI e temperatura esofágica entre os diferentes planos anestésicos para o PRO. No ISO, não houve diferença entre a FC, PEtCO₂, SpO₂, PI e temperatura entre os diferentes planos anestésicos. Neste grupo, porém, a PAM foi significativamente menor no plano profundo de anestesia quando comparado aos planos superficial e adequado (p= 0,017 e p= 0,001,

respectivamente). Os valores referentes às variáveis fisiológicas estão apresentados na Tabela 1.

Não houve correlação entre os valores de BIS e a FC, SpO₂, PEtCO₂, PI e temperatura tanto para PRO quanto para ISO. Contudo, correlação positiva significativa foi encontrada entre BIS e PAM (r= 0,474; p=0,0053) e entre EMG e PAM (r= 0,651; p= 0,0004) para PRO. Estas correlações também foram observadas em ISO, sendo que houve correlação positiva fraca entre BIS e PAM (r=0,41; p= 0,039) e entre EMG e PAM (r=0,42; p= 0,033).

Tabela 1. Parâmetros fisiológicos avaliados em cavalos anestesiados com propofol (PRO) ou isoflurano (ISO) nos planos superficial, adequado e profundo de anestesia.

Variáveis/Grupo	Superficial		Adequado		Profundo	
	PRO	ISO	PRO	ISO	PRO	ISO
FC (bat. minuto ⁻¹)	46 ± 7	36 ± 3	39 ± 9	38 ± 4	36 ± 1	39 ± 4
PAM (mmHg)	90 ± 21	68 ± 16	85 ± 9	69 ± 13	78 ± 5	47 ± 12 [#] *
SpO ₂ (%)	96 ± 2	95 ± 1	96 ± 2	96 ± 3	98 ± 1	98 ± 2
PEtCO ₂ (mmHg)	31 ± 11	27 ± 10	30 ± 7	30 ± 8	33 ± 6	30 ± 5
PI (%)	0,88 ± 0,40	0,73 ± 0,40	0,77 ± 0,36	0,80 ± 0,30	0,98 ± 0,10	0,61 ± 0,29
Temperatura (°C)	36,3 ± 0,4	36,0 ± 0,3	36,1 ± 0,5	36,0 ± 0,6	36,5 ± 0,5	36,0 ± 0,6
BIS	61 ± 7	68 ± 4	59 ± 6	67 ± 10	53 ± 7	59 ± 7 [#]
SQI (%)	97 ± 4	97 ± 5	97 ± 3	96 ± 4	95 ± 4	94 ± 3
EMG (dB)	37 ± 3	36 ± 1	35 ± 4	36 ± 5	33 ± 1	34 ± 2

Média ± desvio padrão. FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média; SpO₂ = saturação parcial de oxigênio na hemoglobina; PEtCO₂ = Pressão de CO₂ ao final da expiração; PI = índice de perfusão; BIS = índice bispectral; SQI = Índice de qualidade do sinal; EMG = atividade eletromiográfica. Nota. *Valor difere significativamente (p<0,05) em relação ao mesmo grupo no plano superficial; #Valor difere significativamente (p<0,05) em relação ao mesmo grupo no plano adequado.

5.3 Relação entre BIS e hipoxemia

Ao se comparar os valores de BIS em um plano anestésico adequado, porém em condições de normoxemia e hipoxemia observou-se que o BIS foi significativamente mais alto em hipoxemia quando comparado aos animais normoxêmicos (p= 0,012) no grupo PRO. Esse aumento no BIS foi acompanhado do aumento na EMG (p= 0,02), na FC (p=0,037) e na PAM (p =0,0006), além da PaCO₂ significativamente mais alta (p = 0,021) e da PaO₂ significativamente mais baixa (p= 0,016). Não houve diferença significativa no DC, RVS, CaO₂, DO₂, VO₂ e TEO₂ entre hipoxemia e normoxemia para PRO, como demonstrado na Tabela 2.

Para ISO, no entanto, não houve aumento significativo do BIS em condições de hipoxemia, assim como não houve diferença significativa na EMG, FC e PAM nestas condições. A PaO₂ foi significativamente mais baixa na hipoxemia (p= 0,0002) e a PaCO₂ significativamente mais alta (p= 0,016) quando comparadas a normoxemia. Embora não tenha ocorrido alteração significativa do DC, da RVS, do CaO₂ e da TEO₂, o DO₂ e o VO₂ reduziram significativamente na hipoxemia (p =0,006 e p= 0,025, respectivamente), como pode ser observado na Tabela 2.

Devido a hipoxemia severa, PaO₂ abaixo de 60 mmHg, a VMP foi desfeita e a pressão intratorácica foi reestabelecida, 15 minutos após a realização do pneumotórax em todos os animais do ISO, enquanto que no PRO, a VMP e o pneumotórax foram mantidos por mais 15 minutos.

Tabela 2. Parâmetros do índice bispectral, cardiovasculares e respiratórios em cavalos anestesiados com propofol (PRO) ou isoflurano (ISO) em condições de normoxemia ou hipoxemia.

Variável	PRO		ISO	
	Normoxemia	Hipoxemia	Normoxemia	Hipoxemia
BIS	59 ± 6	65 ± 7 *	67 ± 10	71 ± 7
SQI (%)	97 ± 3	97 ± 4	96 ± 4	93 ± 3
EMG (dB)	35 ± 4	39 ± 6 *	36 ± 5	39 ± 3
FC (bat. minuto ⁻¹)	39 ± 9	47 ± 16 *	38 ± 4	42 ± 10
PAM (mmHg)	85 ± 9	100 ± 15 *	69 ± 13	81 ± 14
DC (L min ⁻¹)	23,8 ± 9,4	24,9 ± 12,4	24,3 ± 11,2	17,7 ± 8,2
RVS (dinas seg. cm ⁻⁵)	311,6 ± 114,0	312,7 ± 190,5	223,6 ± 157,8	387,8 ± 197,1
DO ₂ (mL min ⁻¹ m ²)	479,2 ± 181,0	463,1 ± 115,1	525,8 ± 124,8	311,52 ± 114,5 *
VO ₂ (mL min ⁻¹ m ²)	191,0 ± 114,1	176,4 ± 104,7	150,7 ± 56,7	90,7 ± 20,6 *
TEO ₂ (%)	62,3 ± 12,4	63,6 ± 13,7	72,1 ± 5,4	69,2 ± 7,6
CaO ₂ (mL dL ⁻¹)	15,6 ± 2,7	14,7 ± 2,6	15,8 ± 3	13,9 ± 3,1
PaO ₂ (mmHg)	201,0 ± 93,9	68 ± 8 *	151,0 ± 44,6	45,8 ± 9,2*
PaCO ₂ (mmHg)	39,1 ± 5,7	47,4 ± 6 *	34,4 ± 5,4	43,5 ± 7,3 *

Média ± desvio padrão. BIS= índice bispectral; SQI= índice de qualidade do sinal; EMG= atividade eletromiográfica; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; DC= débito cardíaco; RVS= resistência vascular sistêmica; DO₂ = entrega de oxigênio; VO₂ = consumo de oxigênio; TEO₂ = taxa de extração de oxigênio; CaO₂ = conteúdo arterial de oxigênio; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = pressão arterial de gás carbônico.

Nota. * Significa diferença significativa entre hipoxemia e normoxemia em um mesmo grupo (p<0,05).

6. DISCUSSÃO

6.1 BIS, nível de consciência e profundidade anestésica em normoxemia

Em cavalos acordados, os valores de BIS são sempre superiores a 90, como observado em estudos anteriores na espécie (BELDA et al., 2010; HAGA; DOLVIK, 2002) e em seres humanos (ROSOW; MANBERG, 2001). A sedação com xilazina reduziu o BIS para valores entre 74 e 88, mais altos do que os valores médios de 70 observados após sedação com detomidina e butorfanol (HAGA; DOLVIK, 2002), o que é esperado pelo fato da maior potência sedativa da detomidina em relação à xilazina, bem como pela potencialização da sedação pela associação com o butorfanol (KRULJC; NEMEC, 2006). Em seres humanos, valores entre 60 e 80 indicam diferentes graus de sedação (ROSOW; MANBERG, 2001), semelhante ao observado com a sedação leve promovida pela xilazina neste estudo e a sedação intensa relatada com o uso da detomidina associada ao butorfanol (HAGA; DOLVIK, 2002).

No entanto, os valores de BIS em planos avaliados clinicamente como adequados em cavalos anestesiados tanto com propofol (59 ± 6) como com isoflurano (67 ± 10) foram mais altos do que os valores de 40 a 60 considerados ideais em seres humanos (ROSOW; MANBERG, 2001), o que já havia sido observado por estudos anteriores em cavalos anestesiados com isoflurano (HAGA; DOLVIK, 2002; WILLIAMS et al., 2016) ou propofol (YAMASHITA et al., 2009). Além disso, o BIS foi significativamente mais alto para o ISO quando comparado ao PRO em plano adequado de anestesia. Estudos indicam que o BIS pode depender do anestésico utilizado (UMAMASMEWARA RAO et al., 2007) e as diferenças podem ser decorrentes de alterações características no EEG para cada anestésico (WILLIAMS et al., 2016).

Em estudo anterior, de YAMASHITA et al. (2009), o BIS não foi considerado um bom indicador do grau de depressão do SNC em cavalos anestesiados com propofol, uma vez que não foi possível determinar diferença significativa entre os valores de BIS para diferentes taxas de infusão de propofol, com valores próximos a 60 independente da taxa de infusão que

variou entre 0,21 e 0,42 mg/kg/min. Em nosso estudo, apesar da taxa de propofol utilizada ser consideravelmente mais baixa, os valores de BIS encontrados foram ligeiramente menores. Entre as possíveis causas para esses valores pode-se destacar o efeito da xilazina ou da guaifenesina utilizadas no nosso estudo. Os alfa-2 agonistas tem efeito direto no EEG por sua potente sedação e, desta forma, espera-se que o BIS diminua (FEHR et al., 2001; KASUYA et al., 2009). Os bloqueadores neuromusculares e relaxantes musculares também podem diminuir os valores de BIS, devido a menor influência da atividade eletromiográfica (VIVIEN et al., 2003). Com isso, tanto a xilazina utilizada na sedação como a guaifenesina empregada para a indução contribuíram para menor atividade eletromiográfica e indução anestésica menos conturbada do que quando foi usado exclusivamente propofol para indução e manutenção anestésica como descrito por YAMASHITA et al. (2009), uma vez que valores de EMG acima de 40 dB podem gerar falsos aumentos no BIS (BRUHN; BOUILLON; SCHAFER, 2000). Uma indução mais tranquila da anestesia diminui a liberação de catecolaminas, outro possível fator que pode alterar o BIS (ANDREZJOWSKI et al., 2000), e redução da necessidade do anestésico para manutenção do plano adequado de anestesia (OHTA et al., 2004; STEFFEY et al., 2000). Outra diferença em nosso estudo foi o tipo e posicionamento dos eletrodos do BIS. YAMASHITA et al. (2009) utilizaram eletrodos subdermais em um posicionamento mais próximo ao olho, podendo haver interferência da musculatura palpebral, a qual permanece ativa na anestesia com propofol (OKU et al., 2005), o que poderia justificar a maior EMG observada por eles. O posicionamento do eletrodo 3 sobre o osso temporal pode ter favorecido a menor EMG observada em nosso estudo e, portanto, menor interferência no valor do BIS.

O método de avaliação do plano anestésico tinha por objetivo manter os cavalos no plano denominado adequado. Desta maneira, esperava-se que este plano possuísse mais observações dos que os planos superficial e profundo. Apesar da anestesia com propofol manter presente reflexos palpebrais, dificultado clinicamente a diferenciação de planos superficiais de anestesia (OKU et al., 2005), os critérios utilizados clinicamente para avaliação da profundidade anestésica no presente estudo foram eficazes em manter boa

estabilidade no plano. Assim, em apenas dois momentos foram observados plano profundo de anestesia, e em quatro momentos foi observado plano superficial de anestesia. Desse modo, a amostra foi pequena para avaliar diferenciação significativa no valor de BIS entre os planos de anestesia, embora tenha sido observada uma tendência do BIS diminuir com o plano profundo de anestesia.

Por outro lado, o BIS pode ser considerado um indicador útil do despertar em cavalos anestesiados com propofol, uma vez que os valores aumentaram significativamente no início do despertar da anestesia e um valor de BIS superior a 70 já pode ser considerado como risco de movimentação durante a anestesia. O BIS correlaciona-se inversamente à concentração plasmática do propofol e, à medida que a concentração plasmática diminui, permitindo ventilação espontânea e deglutição, há aumento no valor do BIS (YAMASHITA et., 2009). O presente estudo tem limitações, principalmente com o número de observações de planos superficial ou profundo de anestesia, e assim não permite apresentar o BIS como ferramenta eficaz para o controle da profundidade anestésica na anestesia com propofol, mas esse parece ser uma maneira útil de prevenir o despertar anestésico trans-operatório.

Na anestesia com isoflurano, apesar de outros estudos não considerarem o BIS como um bom indicador da profundidade anestésica em cavalos (HAGA; DOLVIK, 2002; WILLIAMS et al., 2016), a metodologia empregada em nosso estudo foi competente para identificar tanto o início do despertar anestésico como planos mais profundos de anestesia. Além da maior depressão do SNC, a diminuição da pressão arterial pode contribuir para a redução nos valores de BIS (AZIM; WANG, 2004; ENGLAND, 1999). Com a utilização de frações expiradas maiores do anestésico, espera-se que haja redução da pressão arterial devido à vasodilatação promovida pelo isoflurano (NANNARONE; SPADAVECCHIA, 2012) e nos momentos avaliados como profundos de anestesia, a pressão arterial média foi significativamente mais baixa.

Em altas concentrações de isoflurano, o aumento da taxa de supressão é um achado comum no EEG de cavalos (WILLIAMS et al., 2016) porém, não foi observado em nenhum cavalo de nosso estudo, mesmo nos planos mais

profundos de anestesia. Isso pode ser explicado pelo fato de que nestes planos a concentração média de isofluorano utilizada foi de 1,8%, mais baixa do que as concentrações de 1,87 % e 2,1% em que WILLIAMS et. al (2016) observaram aumento da taxa da supressão.

Assim como observado com o propofol, os valores de BIS aumentaram significativamente na presença de nistagmo, achado comum em planos insuficientes de anestesia, o que sugere que o BIS pode trazer informações adicionais em relação ao despertar.

Contudo, isso deve ser interpretado com cuidado quando queremos diferenciar planos adequados de planos mais superficiais de anestesia. O BIS não foi sensível para diferenciar o plano superficial do plano adequado, mesmo as concentrações do anestésico inalatório sendo significativamente menores no plano superficial. Estudos anteriores já haviam observado inclusive aumento do BIS em concentrações de isofluorano de 1,9 v% quando comparado a concentrações de 1,4v% (HAGA; DOLVIK, 2002) e na anestesia utilizando 1,4 vezes a CAM quando comparada a 1,2 vezes a CAM (WILLIAMS et al., 2016). Esse aumento no BIS em concentrações maiores de isofluorano se assemelha à reação paroxística de despertar observada em seres humanos anestesiados com isofluorano, e se deve a um aumento na frequência de ondas alfa e beta no EEG (DETSCH et al., 2000). Tais observações podem ser explicadas também pela grande variabilidade nos achados eletroencefalográficos em cavalos anestesiados com isofluorano. Essa grande variabilidade pode dificultar a monitoração da depressão do sistema nervoso central por meio do EEG e de suas derivadas em cavalos (WILLIAMS et al., 2016).

Assim como o propofol, a $FE_{t_{ISO}}$ foi ajustada buscando-se um plano adequado de anestesia. Não foram utilizadas frações extremas do isofluorano para avaliar o BIS em planos muito profundos ou superficiais de anestesia.

6.2 Relação entre BIS e hipoxemia

A VMP e o pneumotórax, utilizados para possibilitar melhor campo de visão durante a toracoscopia, promovem redução da PaO_2 e aumento da $PaCO_2$ (VACHON; FISCHER, 1998) devido a formação de *shunts*

intrapulmonares. Isto ocorre porque o pulmão não ventilado permanece perfundido, porém sem ocorrer trocas gasosas. Deste modo, ocorre a mistura do sangue venoso deste pulmão não ventilado com o sangue arterial proveniente do pulmão ventilado, resultando em hipoxemia sistêmica (KUDNIG et al., 2006). O modelo do presente estudo promoveu hipoxemia tanto nos cavalos anestesiados com propofol, como nos animais anestesiados com isoflurano, apesar de ser mais severa com o anestésico inalatório porque este inibe a vasoconstrição pulmonar hipóxica, um mecanismo protetor à hipoxemia, quando ocorre a formação de *shunts* intrapulmonares (ABE et al., 1998).

A hipoxemia pode resultar em redução do BIS devido à depressão do SNC, uma vez que a hemoglobina que chega ao cérebro não está devidamente saturada com oxigênio, e promove alterações de frequência e amplitude de ondas do EEG (PAPADELIS et al., 2007) alterando o valor de BIS (IKEDA et al., 2009). Nos cavalos anestesiados com isoflurano em nosso estudo, porém o BIS não diminuiu, assim como em seres humanos conscientes em condição de hipoxemia hipobárica, nos quais não houve alteração do BIS mesmo em SpO₂ de 69% (IKEDA et al., 2009). Isso ocorreu provavelmente porque, em condições de hipoxemia ou baixa perfusão sistêmica, o cérebro é capaz de autorregular o seu fluxo sanguíneo e sua atividade metabólica para manter o fluxo sanguíneo cerebral e a DO₂ adequados as suas demandas metabólicas (BRUGNIAUX et al, 2007; TER LAAN et al, 2013; WOLFF, 2000). Em cavalos anestesiados com isoflurano, a saturação regional cerebral de oxigênio (rSO₂) e a oxigenação tecidual são menores do que em seres humanos e, mesmo com a redução destes valores abaixo de 20% dos valores basais não há evidência de danos neurológicos, sugerindo que os cavalos podem ser mais tolerantes a níveis menores de oxigenação cerebral (MCCONNEL et al., 2013). Apesar da grave hipoxemia observada nos cavalos do nosso estudo, não foi avaliada a oxigenação cerebral, e esta parece não ter sido severa o suficiente para ocasionar alteração no BIS. Não foram identificados sinais do BIS que pudessem estar relacionados à hipóxia cerebral ou hipoperfusão cerebral, como aumento da taxa de supressão (CAVUS et al., 2010). Aparentemente, tanto o isoflurano como o propofol foram capazes de manter a autorregulação cerebral. Sabe-se que a autorregulação cerebral é mantida em cavalos

anestesiados com isoflurano mesmo em planos moderados a profundos de anestesia (BROSNAN et al., 2011) e, embora isso ainda não tenha sido comprovado em cavalos, o propofol mantém a autorregulação cerebral em seres humanos (STREBEL et al., 1995). A hipercapnia é um fator capaz de alterar a autorregulação cerebral na espécie humana, sendo que uma PaCO_2 média de 61 ± 4 mmHg prejudicou esta autorregulação em pacientes anestesiados com propofol e a PaCO_2 média de 56 ± 4 mmHg prejudicou a autorregulação cerebral em pacientes anestesiados com sevoflurano (MCCULLOCH; VISCO; LAM et al., 2000). Porém, em nosso estudo, a hipercapnia observada durante a hipoxemia foi leve e, portanto, não deve ter alterado a autorregulação cerebral em nossos pacientes.

Já nos cavalos anestesiados com propofol, ao contrário do esperado, houve aumento significativo do BIS com a hipoxemia. Esse aumento foi acompanhado do aumento na EMG, FC e PAM, mas apenas discreta elevação no DC e RVS, que podem refletir ativação simpática à hipoxemia. Em seres humanos foi observado que a administração intravenosa de adrenalina promoveu aumento no BIS e superficialização da anestesia (ANDRZEJOWSKI et al., 2000), assim como a efedrina, um fármaco simpatomimético que ocasiona a liberação de noradrenalina endógena, aumentando significativamente o BIS (ISHIYAMA et al., 2003). Dessa forma, a resposta simpática com a liberação de catecolaminas decorrente da hipoxemia deve ter promovido o aumento do BIS (ANDRZEJOWSKI et al., 2000) nos cavalos anestesiados com propofol. Como há correlação positiva entre a EMG e a PAM em nosso estudo, possivelmente o aumento da EMG tenha sido um fator a ser considerado para o aumento do valor de BIS, mesmo em um plano anestésico considerado adequado clinicamente.

Embora tenha havido redução na CaO_2 e na DO_2 , a VO_2 também diminuiu e a TEO_2 manteve-se praticamente inalterada em PRO, sugerindo que a entrega de oxigênio foi adequada à demanda e estas alterações não foram significativas.

A elevação do BIS não foi observada na anestesia com isoflurano justamente porque não ocorreu estimulação simpática evidente decorrente à hipoxemia, sem aumento significativo da PAM e da FC. Ao contrário do

observado em PRO, houve redução do DC o que provavelmente, somando-se a hipoxemia mais severa observada neste grupo, resultou em uma diminuição significativa da DO_2 e VO_2 . Além disso, devido aos valores de PaO_2 abaixo de 60 mmHg, a VMP e o pneumotórax tiveram que ser encerrados em todos os cavalos 15 minutos antes do que na anestesia com propofol.

7. CONCLUSÃO

O BIS pode ser utilizado para diferenciar planos mais profundos de planos superficiais ou adequados de anestesia em cavalos, especialmente quando anestesiados com isoflurano. Embora o BIS não diferencie planos superficiais de planos adequados de anestesia avaliados clinicamente, este pode ser utilizado como ferramenta para auxiliar na avaliação da profundidade anestésica e na percepção do despertar em cavalos anestesiados com propofol ou isoflurano.

Não foi observada correlação entre o BIS e as variáveis hemodinâmicas e respiratórias avaliadas, entretanto houve correlação positiva entre BIS e PAM e EMG e PAM nos cavalos anestesiados tanto com propofol como com isoflurano.

A hipoxemia decorrente da VMP e pneumotórax não alterou o BIS em cavalos anestesiados com isoflurano, porém pode aumentar o BIS em cavalos anestesiados com propofol devido à ativação simpática e aumento da EMG.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, K. et al. The effects of propofol, isoflurane, and sevoflurane on oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation. **Anesthesia and analgesia**, v. 87, n. 5, p. 1164–1169, 1998.

ANDRZEJOWSKI, J. et al. The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. **Anaesthesia**, v. 55, n. 8, p. 761–763, 2000.

AZIM, N.; WANG, C. Y. The use of bispectral index during a cardiopulmonary arrest: A potential predictor of cerebral perfusion. **Anaesthesia**, v. 59, n. 6, p. 610–612, 2004.

BELDA, E. et al. The bispectral index during recovery from halothane and sevoflurane anaesthesia in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 1, p. 25–34, 2010.

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. et al. Cardiopulmonary effects of prolonged anesthesia via propofol-medetomidine infusion in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 9, p. 1428–1435, 2001.

BROSNAN, R. J. et al. Effects of body position on intracranial and cerebral perfusion pressures in isoflurane-anesthetized horses. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 92, n. 6, p. 2542–6, 2003

BROSNAN, R. J. et al. Effects of isoflurane anesthesia on cerebrovascular autoregulation in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 1, p. 18–24, 2011.

BRUGNIAUX, J. V. et al. Cerebrovascular responses to altitude. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 158, n. 2–3, p. 212–223, 2007.

BRUHN, J.; BOUILLON, T. W.; SHAFER, S. L. Electromyographic Activity Falsely Elevates the Bispectral Index. **Anesthesiology**, v. 92, n. 5, p. 1485–7, 2000.

CAVUS, E. et al. Effects of cerebral hypoperfusion on bispectral index: A randomised, controlled animal experiment during haemorrhagic shock. **Resuscitation**, v. 81, n. 9, p. 1183–1189, 2010.

DAHABA, A. A. et al. The effect of different stages of neuromuscular block on the bispectral index and the bispectral index-XP under remifentanyl/propofol anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 99, n. 3, p. 781–787, 2004.

DAHABA, A. A. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. **Anesthesia and Analgesia**, v. 101, n. 3, p. 765–773, 2005.

DETSCH, O. Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical

increases in the EEG bispectral index in surgical patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 84, n. 1, p. 33-37, 2000.

DE VRIES, A. et al. Real time monitoring of propofol blood concentration in ponies anaesthetized with propofol and ketamine. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, n. 3, p. 258–266, 2013.

DOI, M. et al. Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables. **Anaesthesia**, v. 52, n. 11, p. 1048–1055, 1997.

DONALDSON, L. L. et al. The recovery of horses from inhalant anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. **Veterinary surgery**, v. 29, n. 1, p. 92–101, 2000.

DUKE-NOVAKOVSKI, T. et al. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidine and ketamine infusions with either propofol infusion or isoflurane for anesthesia in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 1, p. 39–49, 2015.

ENGLAND, M. R. The changes in bispectral index during a hypovolemic cardiac arrest. **Anesthesiology**, v. 91, n. 6, p. 1947–1949, 1999.

FEHR, S. B. et al. Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: Effect on bispectral index. **British Journal of Anaesthesia**, v. 86, n. 5, p. 627–632, 2001.

FLAHERTY, D. et al. A pharmacodynamic study of propofol or propofol and ketamine infusions in ponies undergoing surgery. **Research in Veterinary Science**, v. 62, n. 2, p. 179–184, 1997.

GAN, T. J.; GLASS, P.S; WINDSOR, A.; et al. Bispectral Index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil and nitrous oxide anesthesia. **Anesthesiology**, v. 87, n. 4, p. 808-815, 1997.

GIANOTTI, G. et al. Influence of prior determination of baseline minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane on the effect of ketamine on MAC in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 78, n. 3, p. 207–213, 2014.

GREENE, S. A et al. Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration, using patch or subdermal electrodes. **Comparative medicine**, v. 52, n. 5, p. 424–8, 2002.

HAGA, H. A.; DOLVIK, N. I. Evaluation of the bispectral index as an indicator of degree of central nervous system depression in isoflurane-anaesthetized horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 3, p. 438–442, 2002.

HANS, P.; BRICHANT, J. F.; DEWANDRE, P. Y., et al. Effects of two calculated plasma sufentanil concentrations on the hemodynamic and bispectral index

responses to Mayfield head holder application. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 11, n. 2, p. 81-85, 1999.

HANS, P. et al. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 94, n. 3, p. 336–340, 2005.

HASKINS, S. C. Monitoração de pacientes anestesiados. In TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIM, K. A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: ROCA, 2013, capítulo 19, p. 582-611.

HEMMERLING, T. M. et al. Bispectral index as an indicator of cerebral hypoperfusion during off-pump coronary artery bypass grafting. **Anesth Analg**, v. 100, n. 2, p. 354–356, 2005

HUBBEL, J. A. E. Equinos. In TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIM, K. A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: ROCA, 2013, capítulo 27, p. 780-794.

HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W. Oxygenation, oxygen delivery and anaesthesia in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 47, n. 1, p. 25–35, 2015.

IKEDA, T. et al. Influence of hypobaric hypoxia on bispectral index and spectral entropy in volunteers. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 53, n. 7, p. 891–894, 2009.

ISHIYAMA, T. et al. Ephedrine, but not phenylephrine, increases bispectral index values during combined general and epidural anesthesia. **Anesthesia and analgesia**, v. 97, n. 3, p. 780–784, 2003.

JOHANSEN, J. W.; SEBEL, P. S. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. **Anesthesiology**, v. 93, n. 5, p. 1336–1344, 2000.

JOHNSTON, G. M. et al. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. **Vet Anaesth Analg**, v. 29, n. 4, p. 159–170, 2002.

KASUYA, Y. et al. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. **Anesthesia and Analgesia**, v. 109, n. 6, p. 1811–1815, 2009.

KEARSE, A. L. et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. **Anesthesiology**, v. 88, n. 1, p. 25-34, 1998.

KRULJC, P.; NEMEC, A. Electroencephalographic and electromyographic changes during the use of detomidine and detomidine-butorphanol combination in standing horses. **Acta veterinaria Hungarica**, v. 54, n. 1, p. 35–42, 2006.

KUDNIG, S. T. et al. Effect of positive end-expiratory pressure on oxygen delivery during 1-lung ventilation for thoracoscopy in normal dogs. **Veterinary Surgery**, v. 35, n. 6, p. 534–542, 2006.

LIU, J.; SINGH, H.; WHITE, P. F. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. **Anesthesiology**, v. 84, n. 1, p. 64-69, 1996.

LIU, J.; SINGH, H.; WHITE, P. F. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. **Anesthesia and Analgesia**, v. 84, p. 185-189, 1997.

LOPES, P. C. F. et al. Bispectral index in dogs at three intravenous infusion rates of propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 3, p. 228–231, 2008.

LYSAKOWSKI, C. et al. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 86, n. 4, p. 523–527, 2001.

MAMA, K. R.; STEFFEY, E. P.; PASCOE, P. J. Evaluation of Propofol as a General Anesthetic for Horses. **Veterinary Surgery**, v. 24, n. 2, p. 188–194, 1995.

MANYAM, S. C. et al. When Is a Bispectral Index of 60 Too Low? **Anesthesiology**, v. 106, n. 3, p. 472–483, 2007.

MARTÍN-CANCHO, M. F. et al. Assessment of the relationship of bispectral index values, hemodynamic changes, and recovery times associated with sevoflurane or propofol anesthesia in pigs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 4, p. 409–416, 2004.

MCCONNELL, E. J. et al. Use of near-infrared spectroscopy to identify trends in regional cerebral oxygen saturation in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 4, p. 470–475, 2013.

MCCULLOCH, T. J.; VISCO, E.; LAM, A. M. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. **Anesthesiology**, v. 93, n. 5, p. 1205-1209, 2000.

NANNARONE, S.; SPADAVECCHIA, C. Evaluation of the clinical efficacy of two partial intravenous anesthetic protocols, compared with isoflurane alone, to maintain general anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 7, p. 959–967, 2012.

NYMAN, G.; HEDENSTIERNA, G. Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetised horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 21, n. 4, p. 274–281, 1989.

OHTA, M. et al. Propofol-Ketamine Anesthesia for Internal Fixation of Fractures in Racehorses. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 66, n. 11, p. 1433–1436, 2004.

OKU, K. et al. Clinical observations during induction and recovery of xylazine-midazolam-propofol anesthesia in horses. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 65, n. 7, p. 805–8, 2003.

OKU, K. et al. The minimum infusion rate (MIR) of propofol for total intravenous anesthesia after premedication with xylazine in horses. **The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science**, v. 67, n. 6, p. 569–75, 2005.

PAPADELIS, C. et al. The effect of hypobaric hypoxia on multichannel EEG signal complexity. **Clinical Neurophysiology**, v. 118, n. 1, p. 31–52, 2007

RAMPIL, I. J.; KIM, J. ; LENHARDT, R.; et al. Bispectral EEG Index during nitrous oxide administration. **Anesthesiology**, v. 89, n.3, p. 671-677, 1998.

ROSOW, C.; MANBERG, P. J. Bispectral index monitoring. **Anesthesiology clinics of North America**, v. 19, n. 4, p. 947–966, xi, 2001.

SEBEL, P. S. et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. **Anesthesia and analgesia**, v. 84, n. 4, p. 891–899, 1997.

STEFFEY, E.P. et al. Cardiovascular and respiratory measurements in awake and isoflurane-anesthetized horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 48, n. 1, p. 7-12, 1987

STEFFEY, E. P. et al. Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 10, p. 1225–1231, 2000.

STREBEL, S. et al. Dynamic and static cerebral autorregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. **Anesthesiology**, v. 83, n. 1, p.66-76,1995.

TER LAAN, M. et al. Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans: A review. **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 3, p. 361–367, 2013.

TURNBULL, D.; FURLONGER, A.; ANDRZEJOWSKI, J. The influence of changes in end-tidal carbon dioxide upon the Bispectral Index. **Anaesthesia**, v. 63, n. 5, p. 458–462, 2008.

UMAMAHESWARA RAO, G. S. et al. Equi-MAC concentrations of halothane and isoflurane do not produce similar bispectral index values. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 19, n. 2, p. 93–96, 2007.

UMAR, M. A et al. Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol or ketamine-medetomidine-propofol combination in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 8, p. 1221–7, 2006.

VAN OOSTROM, H.; SCHAAP, M. W. H.; VAN LOON, J. P. A. M. Oxygen supplementation before induction of general anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Journal**, p. 130–132, 2015.

VACHON, A M.; FISCHER, A T. Thoracoscopy in the horse: diagnostic and therapeutic indications in 28 cases. **Equine veterinary journal**, v. 30, n. 6, p. 467–475, 1998.

VEREECKE, H. E. M.; STRUYS, M. M. R. F.; MORTIER, E. P. A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 58, n. 10, p. 957–961, 2003.

VERNON, J. M. et al. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v.80, p. 780-785, 1995.

VIVIEN, B. et al. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. **Anesthesiology**, v. 99, n. 1, p. 9–17, 2003.

WAGNER, A. E. Complications in Equine Anesthesia. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, v. 24, n. 3, p. 735–752, 2009.

WHITEHAIR, K. J.; WILLITS, N. H. Predictors of arterial oxygen tension in anesthetized horses: 1610 cases (1992-1994). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 215, n. 7, p. 978-981, 1999.

WILLIAMS, D. C. et al. Qualitative and Quantitative Characteristics of the Electroencephalogram in Normal Horses during Administration of Inhaled Anesthesia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 1, p. 289–303, 2016

WOLFF, C. B. Cerebral blood flow and oxygen delivery at high altitude. **High Alt Med Biol**, v. 1, n. 1, p. 33–8., 2000.

YAMASHITA, K. et al. Evaluation of bispectral index (BIS) as an indicator of central nervous system depression in horses anesthetized with propofol. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 11, p. 1465–1471, 2009

ZANNER, R. et al. Time delay of electroencephalogram index calculation: Analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals. **British Journal of Anaesthesia**, v. 103, n. 3, p. 394–399, 2009.

ANEXO

Cálculos utilizados para avaliação das variáveis hemodinâmicas e de oxigenação tecidual

$$\text{Área de superfície corpórea (m}^2\text{)} = 0,0734 \times \text{peso (kg)}$$

$$\text{IC (L min}^{-1}\text{ m}^2\text{)} = \text{DC (L min}^{-1}\text{)} / \text{ASC (m}^2\text{)}$$

$$\text{VS (L batimentos}^{-1}\text{)} = \text{DC (L min}^{-1}\text{)} / \text{FC (batimentos minuto}^{-1}\text{)}$$

$$\text{IS (L batimentos}^{-1}\text{ m}^2\text{)} = \text{VS (L batimento}^{-1}\text{)} / \text{ASC (m}^2\text{)}$$

$$\text{RVS (dinas seg cm}^{-5}\text{)} = \text{PAM (mmHg)} - \text{PVCm (mmHg)} / \text{DC} \times 80$$

$$\text{CaO}_2 \text{ (ml dl}^{-1}\text{)} = (1,34 \times \text{Hgbart (g dl}^{-1}\text{)} \times \text{SaO}_2 \text{ (\%)}) + (\text{PaO}_2 \text{ (mmHg)} \times 0,0031)$$

$$\text{CvmO}_2 \text{ (ml dl}^{-1}\text{)} = (1,34 \times \text{Hgbvm (g dl}^{-1}\text{)} \times \text{SvmO}_2 \text{ (\%)}) + (\text{PvmO}_2 \text{ (mmHg)} \times 0,0031)$$

$$\text{DO}_2 \text{ (mL min}^{-1}\text{ m}^2\text{)} = \text{CaO}_2 \text{ (ml dl}^{-1}\text{)} \times \text{IC (m}^2\text{)} \times 10$$

$$\text{VO}_2 \text{ (mL min}^{-1}\text{ m}^2\text{)} = \text{CaO}_2 \text{ (ml dl}^{-1}\text{)} - \text{CvmO}_2 \text{ (ml dl}^{-1}\text{)} \times \text{IC (m}^2\text{)} \times 10$$

$$\text{TEO}_2 \text{ (\%)} = \text{VO}_2 \text{ (mL min}^{-1}\text{ m}^2\text{)} / \text{DO}_2 \text{ (mL min}^{-1}\text{ m}^2\text{)}$$