

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MELISSA SPENA STUEBER

COMPORTAMENTO DE PARÂMETROS ANESTÉSICOS E FISIOLÓGICOS  
DURANTE O TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE  
EXPERIMENTALMENTE INDUZIDA

CURITIBA

2020

MELISSA SPENA STUEBER

COMPORTAMENTO DE PARÂMETROS ANESTÉSICOS E FISIOLÓGICOS  
DURANTE O TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE  
EXPERIMENTALMENTE INDUZIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias  
Coorientador: Prof. Dr. Benur Polonio

CURITIBA

2020

S933 Stueber, Melissa Spena

Comportamento de parâmetros anestésicos e fisiológicos durante o tratamento cirúrgico da obesidade experimentalmente induzida [recurso eletrônico] / Melissa Spena Stueber. – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

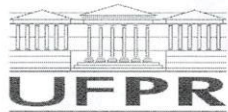
Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias

Coorientador: Prof. Dr. Benur Polonio

1. Ketamina. 2. Xilazina. 3. Ratos. 4. Obesidade.  
5. Anestesia. I. Matias, Jorge Eduardo Fouto. II. Polonio, Benur. III. Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WD 210

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR  
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA  
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA (CLÍNICA  
CIRÚRGICA)

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA (CLÍNICA CIRÚRGICA) da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MELISSA SPENA STUEBER** intitulada: **COMPORTAMENTO DE PARÂMETROS ANESTÉSICOS E FISIOLÓGICOS DURANTE O TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE EXPERIMENTALMENTE INDUZIDA**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovada no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 26 de Outubro de 2018.

BENUR POLONIO

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

ROHNELT MACHADO DE OLIVEIRA

Avaliador Externo (UFPR)

ALEXANDRE COUTINHO TEIXEIRA DE FREITAS

Avaliador Interno (UFPR)

Dedico esta dissertação aos meus pais, Carlos e Marília, ao meu esposo, João Marcos e a todos que contribuíram para a realização deste objetivo.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que torna tudo possível.

Ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que acolheu este projeto de pesquisa.

Ao Prof. Dr. Jorge Eduardo Fouto Matias, coordenador deste Programa de Pós-Graduação e orientador deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Benur Polonio, por sua amizade e dedicação, que tornaram possível a realização deste sonho.

Ao Prof. Dr. João Carlos Domingues Repka, professor durante a graduação, que muito gentilmente auxiliou em todas as etapas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Fernando Issamu Tabushi, por sua amizade e comprometimento durante o período da experimentação.

Ao Prof. Dr. José Carlos dos Santos Bacelar Júnior, grande mestre e amigo, que muito contribuiu com sugestões.

Ao Prof. Dr. Antônio Sergio Brenner, por sua amizade e incentivo na realização desta etapa profissional.

Ao Sr. Ary Elias Sabbag Júnior, por realizar a análise estatística da amostra.

À Prof<sup>a</sup>. Sonia Mara Kloss, que realizou a revisão ortográfica e gramatical desta dissertação.

À Prof<sup>a</sup>. Marciley Lais Macedo Korfant que realizou a revisão da língua inglesa do abstract da dissertação.

Aos secretários Bruno Luiz Ariede, Erika Gomes da Rosa e João de Brito Freitas, no IPEM e Regina Aparecida Sass Marques e Marcio Roberto Guimaro pelo auxílio e pela paciência.

Ao Hospital Angelina Caron, que permitiu que o experimento fosse realizado em suas dependências, oferecendo material e infraestrutura para a realização da pesquisa.

À CAPES, pelo auxílio financeiro.

A todos os amigos queridos, pelo apoio, incentivo e colaboração.

## RESUMO

Devido aos altos índices de insucesso e recidiva com as atuais alternativas de tratamento clínico, cada vez mais pessoas buscam o tratamento cirúrgico como uma solução mais duradoura para a perda de peso e manutenção dos resultados. Contudo, já é sabido que os pacientes portadores de obesidade mórbida têm resposta diversa dos não obesos frente à agressão anestésico-cirúrgica. Estes pacientes exigem atenção redobrada quanto às vias aéreas e às dificuldades inerentes à ventilação sob máscara e à intubação endotraqueal, podem apresentar apnéia obstrutiva do sono e hipoxemia, alterações cardiovasculares, como hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca congestiva, elevação das pressões pulmonares, elevação da pressão intra-abdominal. A obesidade altera também a farmacocinética das drogas. Este estudo foi desenvolvido para comparar os parâmetros anestésicos e fisiológicos monitorados durante a anestesia de ratos com e sem obesidade induzida, durante vários momentos da gastrectomia vertical (pós-indução, laparotomia, gastrectomia, gastrorrafia, laparorrafia e término), levando-se em conta o peso dos animais; o tempo de indução da anestesia inalatória e intramuscular; as doses dos anestésicos inoculados (ketamina 100 mg/kg e xilazina 10 mg/kg), necessidade de complementação anestésica no período perioperatório e o tempo do ato operatório. Através do monitor multiparamétrico Bionet®, modelo BM3, obteve-se o registro dos parâmetros fisiológicos: frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio e temperatura durante todo o ato operatório subdividido em etapas consecutivas (pós-indução, laparotomia, gastrectomia, gastrorrafia, laparorrafia e término). As comparações intra e intergrupos dos parâmetros anestésicos e fisiológicos, a cada momento e ao longo do tempo, foram analisadas por testes estatísticos específicos a cada comparação. Não foram observadas diferenças estatísticas nos parâmetros anestésicos de tempo de indução inalatória e necessidade de complementação da anestesia no período perioperatório. Ratos obesos registraram tempo de indução de anestesia intramuscular significativamente menor que os não obesos. Não houve diferenças significativas dos parâmetros fisiológicos monitorados entre os grupos estudados nos vários momentos da análise, exceto na análise da temperatura retal, durante as etapas “gastrorrafia” e “término”, com valores aferidos significativamente maiores entre os animais do grupo Obeso. Conclui-se que ratos obesos tem menor tempo de indução de anestesia intramuscular em comparação aos ratos não obesos durante o ato anestésico e conservam melhor a temperatura corporal durante o ato anestésico e conservam melhor a temperatura corporal durante o tempo de exposição cirúrgica para a realização da gastrectomia vertical.

Palavras-chave: Ketamina. Xilazina. Ratos. Obesidade. Anestesia.

## ABSTRACT

Due to the high rates of failure and relapse with with the current alternatives of clinical treatment of morbid obesity, more and more people are looking for surgical treatment as a more lasting solution for weight loss and maintenance of the results. However, it is well known that patients with morbid obesity have a different response from non-obese individuals to anesthesia-surgical aggression. These patients require increased attention on the airways and the difficulties inherent in mask ventilation and endotracheal intubation, they may present with sleep apnea and hypoxemia, cardiovascular alterations in addition to elevated pulmonary pressures, elevated intra-abdominal pressure. Obesity also alters pharmacokinetics anesthetic drugs too. This study compared the the anesthetic and physiologic parameters monitored during anesthesia of rats with and without induced obesity during several moments of vertical gastrectomy, taking the account the weight of the animals, the induction time of inhalant and intramuscular anesthesia; the doses of the anesthetic inoculated (ketamine 100/kg and xylazine 10 mg/kg), the need for anesthesia complementation in the perioperative period and the duration of surgery. Through the Bionet® multi-parameter monitor, model BM3, physiological parameters were recorded: heart rate, respiratory rate, peripheral oxygen saturation and temperature throughout the operative event subdivided into consecutive stages (post-induction, laparotomy, gastrectomy, gastrorraphy, laparorrhaphy and termination). The intra and inter group comparisons of the anesthetic and physiological parameters, at each moment and over time, were analyzed by specific statistical tests for each comparison. Values of p less than 0,05 indicated statistical significance. No statistical difference was observed in the inhaled induction time and need for anesthesia supplementation in the perioperative period. Obese rats had significantly lower intramuscular anesthesia induction time than non-obese rats. There were no significant differences in the physiological parameters monitored between the groups studied at the various moments of the analysis, except for the rectal temperature analysis during “gastrorraphy” and “termination” stages, with significant higher values among the animals in the Obese group. It is concluded that obese rats have a shorter induction time of intramuscular anesthesia compared to non-obese rats and better maintain body temperature during the time of surgical exposure for vertical gastrectomy.

Keywords: Ketamine. Xylazine. Rats. Obesity. Anesthesia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 01	- MONITORIZAÇÃO TRANSOPERATÓRIA, MONITOR MULTIPARAMÉTRICO E SENSORES INSTALADOS.....	25
FIGURA 02	- DESENHO REPRESENTATIVO DEMONSTRANDO RESSECÇÃO DA GRANDE CURVATURA DO ESTÔMAGO INCLUINDO O <i>RUMEN</i> E O <i>CORPUS</i> .....	26

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- COMPARAÇÃO DO PESO, EM GRAMAS, ENTRE OS GRUPOS EM CADA ETAPA DA PESQUISA.....	30
TABELA 2	- DOSES DE KETAMINA E XILAZINA, EM MILIGRAMAS POR QUILOGRAMA DE PESO, USADAS NA INDUÇÃO ANESTÉSICA INTRAMUSCULAR NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	30
TABELA 3	- COMPARAÇÃO DOS TEMPOS DE INDUÇÃO ANESTÉSICA INALATÓRIA E INTRAMUSCULAR, EM SEGUNDOS, ENTRE OS GRUPOS DE ESTUDO.....	31
TABELA 4	- NECESSIDADE DE COMPLEMENTAÇÃO ANESTÉSICA PERIOPERATÓRIA NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	32
TABELA 5	- COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS CARDÍACAS, EM BATIMENTOS POR MINUTO, NOS MOMENTOS CIRÚRGICOS, DENTRO DE CADA GRUPO (*).....	33
TABELA 6	- COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, EM BATIMENTOS POR MINUTO, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO E OBESO EM CADA MOMENTO DO ATO CIRÚRGICO (n=20) .....	34
TABELA 7	- COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA, EM MOVIMENTOS POR MINUTO, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO E OBESO, EM CADA MOMENTO DO ATO CIRÚRGICO (n= 20) .....	35
TABELA 8	- COMPARAÇÃO DA SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO, EM %, NOS MOMENTOS CIRÚRGICOS, DENTRO DE CADA GRUPO (*).....	36
TABELA 9	- COMPARAÇÃO DA SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO, EM %, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO (n=10) E OBESO (n=10) EM CADA MOMENTO DO ATO CIRÚRGICO.....	37
TABELA 10	- COMPARAÇÃO DA TEMPERATURA RETAL, EM °C, NOS MOMENTOS CIRÚRGICOS, DENTRO DE CADA GRUPO (*)	38

TABELA 11	- COMPARAÇÃO DA TEMPERATURA RETAL, EM °C, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO (n=10) E OBESO (n=10) EM CADA MOMENTO DO ATO CIRÚRGICO .....	39
TABELA 12	- COMPARAÇÃO DA DURAÇÃO DO ATO OPERATÓRIO, EM MINUTOS, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO (n=10) E OBESO (n=10).....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>Ad libitum</i>	- À vontade
BIS	- <i>Bispectral index</i>
bpm	- Batimentos por minuto
CEPA/HAC	- Comissão de Ética e Pesquisa Animal/Hospital Angelina Caron
cm	- Centímetro
dp	- Desvio padrão
DU	- Débito urinário
ECG	- Eletrocardiograma
EEG	- Eletroencefalograma
g	- Grama
g/l	- Grama por litro
HDL C	- <i>High density lipoprotein cholesterol</i>
Hz	- Hertz
IM	- Intramuscular
IMC	- Índice de massa corporal
LSD	- <i>Least significance difference</i>
kg/m <sup>2</sup>	- Quilograma por metro quadrado
mg/dl	- Miligrama por decilitro
GABA	- Ácido gamaaminobutírico
mg/kg	- Miligrama por quilograma
ml	- Mililitro
mmHg	- Milímetro de mercúrio
NMDA	- N-metil-D-aspartado
N Obeso	- Não Obeso
Obs.	- Observação
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PA	- Pressão arterial
PAM	- Pressão arterial média
pH	- Fator hidrogeniônico
PKA	- Proteinocinase A
PVC	- Pressão venosa central

- REM - *Rapid eye movment*
- SBCAL - Sociedade Brasileira de Cirurgia em Animais de Laboratório
- SM - Síndrome metabólica
- SPO<sub>2</sub> - Saturação periférica de Oxigênio
- TI - Tempo de indução

## LISTA DE SÍMBOLOS

°C	-	Grau Celsius
=	-	Igual
®	-	Marca registrada
>	-	Maior
≥	-	Maior ou igual
±	-	Mais ou Menos
<	-	Menor
≤	-	Menor ou igual
p	-	Nível de significância
n	-	Número da amostra
α	-	Alfa
δ	-	Delta
θ	-	Teta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1	OBJETIVOS.....	16
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	23
3.1	AMOSTRA.....	23
3.2	PRÉ-OPERATÓRIO.....	23
3.3	ANESTESIA.....	24
3.4	ATO OPERATÓRIO.....	26
3.5	PÓS-OPERATÓRIO.....	27
3.6	SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS.....	27
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	29
4.1	AMOSTRA.....	29
4.2	ANESTESIA.....	30
4.2.1	Doses dos anestésicos.....	30
4.2.2	Tempo de indução inalatória e tempo de indução intramuscular.....	31
4.2.3	Complementação anestésica transoperatória.....	31
4.2.4	Frequência cardíaca.....	32
4.2.5	Frequência respiratória.....	34
4.2.6	Saturação periférica de oxigênio.....	35
4.2.7	Temperatura corporal.....	37
4.3	DURAÇÃO DO ATO OPERATÓRIO.....	39
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	40
5.1	AMOSTRA.....	40
5.2	ANESTESIA.....	41
5.2.1	Doses dos anestésicos.....	43
5.2.2	Tempo de indução inalatória e tempo de indução intramuscular.....	44
5.2.3	Frequência cardíaca.....	46
5.2.4	Frequência respiratória.....	48
5.2.5	Saturação periférica de oxigênio.....	49
5.2.6	Temperatura corporal.....	49

<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>51</b>
	<b>APÊNDICE 1 .....</b>	<b>56</b>
	<b>ANEXO 1.....</b>	<b>57</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade tornou-se, nas últimas décadas, uma doença cada vez mais frequente na nossa sociedade, a qual está associada a diversas comorbidades como a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, doenças cardiovasculares, osteoartrites, distúrbios do sono e até alguns tipos de câncer, como câncer de cólon, mama e endométrio (SJÖSTROM et al., 2007; GONÇALVES, 2010; BRUINSMA et al., 2015). Devido aos altos índices de insucesso e recidiva com as atuais alternativas de tratamento clínico, cada vez mais pessoas buscam o tratamento cirúrgico como solução mais duradoura para a perda de peso e manutenção dos resultados (CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F., 1996; BRANCO-FILHO et al., 2011; BRUINSMA et al., 2015).

A perda de peso induzida por métodos cirúrgicos tende a resultar em melhora ou desaparecimento de várias comorbidades da obesidade. As técnicas cirúrgicas atualmente empregadas têm se considerado como meio capaz de alcançar e conservar o peso adequado por longo período (SJÖSTROM et al., 2007). Tais técnicas cirúrgicas são baseadas na restrição de ingesta, na má absorção, ou na combinação de ambas (BRANCO-FILHO et al., 2011). Nenhuma das cirurgias realizadas é livre de complicações, tanto em curto prazo, quanto em longo prazo, o que leva à pesquisa por tratamentos menos agressivos (CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F., 1996). A literatura médica tem descrito várias complicações cirúrgicas associadas à obesidade, como deiscências, fístulas digestivas e hérnias incisionais abdominais (XING et al., 2011; TABUSHI et al., 2016). Dentre as modernas técnicas cirúrgicas bariátricas ditas restritivas destaca-se a gastrectomia vertical (*sleeve gastrectomy*), de fácil e rápida confecção, visando redução de complicações e mortalidade (CASTELAN-FILHO et al., 2007), sendo uma alternativa menos invasiva que o *bypass* gástrico em Y de Roux e que induz benefícios metabólicos similares à essa (BRUINSMA et al., 2015).

Contudo, já é sabido que os pacientes portadores de obesidade mórbida, devido a múltiplos fatores, têm resposta diversa dos não obesos frente à agressão anestésico-cirúrgica (DORITY; HASSAN; CHAU, 2011; PEDOTO, 2012; ORTIZ; KWO, 2015; SIAMPALIOTI et al., 2015), com implicações de marcada relevância tanto no diagnóstico quanto no tratamento de complicações pós-operatórias de métodos cirúrgicos bariátricos.

Interroga-se se tais diferenças do obeso mórbido na resposta à agressão anestésico-cirúrgica, já não possam estar presentes e serem detectáveis pela monitorização e acompanhamento anestésico ao longo do período perioperatório (VAUGHAN; WISE, 1976; SIAMPALIOTI et al., 2015; PETRINI et al., 2016), oferecendo, portanto, uma oportunidade tanto de detecção precoce quanto de medidas preventivas mais adequadas e com potencial de melhoria da qualidade de assistência a esta população cirúrgica crescente ao redor do mundo (GREENSTEIN et al., 2012).

### 1.1 Objetivos

Com este panorama, delineou-se o projeto de pesquisa experimental, para evidenciar, através da monitorização anestésica e fisiológica perioperatória, as possíveis diferenças em parâmetros anestésicos (tempo de indução de anestesia inalatória; tempo de indução da anestesia intramuscular; necessidade de complementação anestésica perioperatória) e as possíveis diferenças nos parâmetros fisiológicos aferidos (frequência cardíaca; frequência respiratória; saturação periférica de oxigênio e temperatura), entre animais não obesos e obesos durante o procedimento cirúrgico bariátrico de gastrectomia vertical.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu a existência de uma epidemia de obesidade na maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, resultado do sedentarismo e dos hábitos alimentares inadequados (AYOUB; ALONSO; GUIMARÃES, 2011), bem como de fatores genéticos, ambientais, sociais e culturais (GONÇALVES, 2010). Considerando-se o índice de massa corporal (IMC) para definir a obesidade, a Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica considera o valor até 25 kg/m<sup>2</sup>, como normal ou eutrófico; entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup> como sobrepeso; entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> como obesidade grau I; entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> como obesidade grau II; e acima de 40 kg/m<sup>2</sup>, como obesidade grau III ou mórbida (BRANCO-FILHO et al., 2011). A obesidade mórbida se caracteriza como um estado de resistência à insulina e excesso da adiposidade visceral (AYOUB; ALONSO; GUIMARÃES, 2011). Sabe-se que a expectativa de vida em pacientes obesos está reduzida em 5 a 20 anos e com a perda de peso esta mortalidade retorna à expectativa normal (SJÖSTROM et al., 2007). A síndrome metabólica é uma associação de condições que se definem através da circunferência abdominal aumentada e a presença de dois ou mais destes achados: triglicerídeos elevados ( $\geq 150$  mg/dl), redução do HDL C ( $\leq 40$  mg/dl em homens e  $\leq 50$  mg/dl em mulheres), hipertensão arterial sistêmica (sistólica  $\geq 130$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 85$  mmHg) e glicemia de jejum elevada ( $\geq 100$  mg/dl) (ORTIZ; KWO, 2015).

O objetivo do tratamento da obesidade é a perda de peso, levando à redução da resistência à insulina, controle do diabetes mellitus, redução da pressão arterial, melhora no perfil lipídico e conseqüente redução no risco cardiovascular (CASTELAN-FILHO et al., 2007). A obesidade é o maior fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular (SCHREIHOFER et al., 2007; HUBER; SCHREIHOFER, 2010). O tratamento clínico da obesidade fundamenta-se nas bases fisiopatológicas da síndrome metabólica (SM), de forma que dietoterapia e exercícios físicos reduzem a obesidade visceral e a resistência à insulina, sendo também necessário o suporte psicoterápico para mudanças de comportamento. Como terapia adjuvante, pode-se utilizar terapia farmacológica com drogas sensibilizadoras da ação da insulina (AYOUB; ALONSO; GUIMARÃES, 2011); o orlistate que inibe a absorção e a digestão intestinal de gorduras; a sibutramina que induz à saciedade pela inibição da reutilização cerebral da norepinefrina, serotonina

e dopamina (GONÇALVES, 2010). Ocorre a melhora do quadro da síndrome metabólica, porém não se consegue manutenção da perda de peso (GONÇALVES, 2010; AYOUB; ALONSO; GUIMARÃES, 2011; TABUSHI, 2013), devido, principalmente, ao tempo muito prolongado de tratamento (CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F., 1996). A recorrência do ganho de peso após a interrupção do tratamento farmacológico é frequente (GONÇALVES, 2010).

A cirurgia bariátrica tem se mostrado eficaz em promover a perda significativa de peso em pacientes obesos mórbidos (CASTELAN-FILHO et al., 2007; RÉGO et al., 2010), bem como redução da glicemia de jejum, com possibilidade de descontinuação dos diabetostáticos orais (MURPHY et al., 2016). As indicações clínicas para a realização de tal procedimento são: pacientes portadores de obesidade de grandes proporções, de duração superior a dois anos, com índice de massa corpórea (IMC) superior a 40 kg/m<sup>2</sup> e resistentes aos tratamentos conservadores realizados continuamente por pelo menos dois anos; pacientes obesos com IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, portadores de doenças crônicas associadas, as quais são agravadas pela obesidade; ausência de doenças endócrinas específicas; ausência de transtorno mental como alcoolismo, drogadição ou outras; ausência de condições físicas ou clínicas que contraindiquem uma cirurgia de grande porte (cirrose, cardiopatia, pneumopatia, insuficiência renal crônica) (AYOUB; ALONSO; GUIMARÃES, 2011; BRANCO-FILHO et al., 2011). Contudo, da mesma forma que existem resultados bem indicados e satisfatórios, existem consideráveis complicações como hérnias incisionais e infecções de parede, principalmente nas cirurgias abertas (PUZZIFERRI et al., 2006; BRUINSMA et al., 2015).

Há três formas de tratamento cirúrgico da obesidade: procedimentos restritivos, disabsortivos ou combinados (restrição e disabsorção) (BRANCO-FILHO et al., 2011), baseados em três conceitos: restrição mecânica da ingesta calórica, disabsorção através de desvio de nutrientes dos segmentos do trato gastrointestinal e restrição mecânica com graus variáveis de má absorção (CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F., 1996). O *bypass* gástrico Y de Roux é o mais frequentemente empregado nos procedimentos em que, se tem como objetivo, ambos restrição e má absorção (CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F., 1996). O *bypass* duodenojejunal pode controlar diretamente a SM, com completa reversão do quadro na quase totalidade dos casos (AYOUB; ALONSO; GUIMARÃES, 2011; MINGRONE et al., 2012), ainda

assim, tem sido associado à frequência elevada de complicações tardias (CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F., 1996). O *sleeve* gástrico ou gastrectomia vertical é o procedimento puramente restritivo mais frequentemente realizado (BRANCO-FILHO et al., 2011; VALENTÍ et al., 2011).

A gastrectomia vertical consiste na remoção da grande curvatura do estômago, iniciando a partir de 4 a 6 cm do piloro até o ângulo esofagogástrico, deixando o reservatório novo em formato tubular e alongado com capacidade de aproximadamente 150 a 200 ml realizado (BRANCO-FILHO et al., 2011; VALENTÍ et al., 2011).

A maioria dos pacientes obesos mórbidos apresentam várias comorbidades e são de alto risco para complicações perioperatórias. Nesta população de pacientes, a anestesia geral é desafiadora e trabalhosa. Indução rápida, estabilidade hemodinâmica transoperatória e rápida recuperação são pré-requisitos. Dificuldade para a ventilação com máscara facial, laringoscopia e intubação traqueal são esperados, visto que estes pacientes apresentam macroglossia, tecido orofaríngeo redundante, limitação de amplitude na articulação atlantoaxial e depósitos de gordura sobre a região torácica que inibem o movimento da laringoscopia. A complacência da parede torácica também está reduzida em função destes depósitos de tecido adiposo, resultando em aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e da viscosidade do sangue, e que tem como consequência a hipoxemia crônica. O aumento da pressão intra-abdominal combinado à restrição ventilatória leva à rápida dessaturação do oxigênio após a indução da anestesia. A apneia obstrutiva do sono é uma condição ainda subestimada, apesar de ser uma comorbidade séria, que se relaciona às complicações já mencionadas, bem como arritmias cardíacas, isquemia arterial coronariana e morte súbita, sendo todas magnificadas pela ação das drogas anestésicas. No pós-operatório, o período mais crítico seria logo após a extubação devido ao efeito residual das drogas e o uso de medicamentos para o controle da dor, que podem induzir depressão respiratória. Sobre o sistema cardiovascular, o aumento do volume sanguíneo e a redução da resistência vascular sistêmica ocasiona o aumento do débito cardíaco. O esforço aumentado da parede do ventrículo esquerdo causa a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e disfunção diastólica. A disfunção sistólica acarreta pressões pulmonares aumentadas, com risco de falência de ventrículo direito e arritmias atriais. Os pacientes obesos mórbidos são também considerados candidatos à

broncoaspiração de conteúdo gástrico, devido ao aumento da pressão intra-abdominal, incidência de hérnia hiatal e doença do refluxo gastroesofageano. Apesar de apresentarem esvaziamento gástrico rápido, apresentam grande volume residual, mesmo após a orientação de jejum absoluto (DORITY; HASSAN; CHAU, 2011).

Frequência cardíaca, pressão arterial média invasiva e oximetria de pulso são monitorizadas durante todo o procedimento e os valores basais são colhidos antes da indução da anestesia geral. Uma linha arterial radial e um acesso venoso central, através da cateterização da veia jugular interna utilizando cateter triplo lúmen, são de instalação necessária na sala de cirurgia. Monitorização hemodinâmica adicional com eletrocardiograma (ECG), pressão venosa central (PVC), temperatura corporal central, e débito urinário (DU), capnografia e análise de gases sanguíneos são observados em todos os pacientes. A função cardiovascular é agudamente alterada no período perioperatório tanto pela anestesia quanto pela cirurgia. A regulação hemodinâmica é mantida pelo controle autonômico, através do equilíbrio entre sistema nervoso simpático e parassimpático. Este equilíbrio delicado é importante para a perfusão adequada dos órgãos e mantendo a homeostasia, sendo vital durante os períodos agudos de aumento de demanda metabólica (BUSSEY; LAMBERTS, 2017). Monitorização com o BIS (bi-spectral index) foi utilizado nos grupos especificados no estudo descrito por Siampalioti et al. (2015), sendo considerados adequados os valores entre 40 e 55 para a anestesia cirúrgica. A obesidade altera a farmacocinética da maioria das drogas. Os pacientes obesos apresentam resposta aumentada aos efeitos depressores sobre o sistema respiratório causado pelos benzodiazepínicos e outros sedativos. (DORITY; HASSAN; CHAU, 2011).

A pesquisa cirúrgica em animais utilizados em laboratório tem se expandido nas últimas décadas, mormente em decorrência do melhor suporte anestésico, da sofisticação da infraestrutura, do suporte para monitorização contínua perioperatória e de uma busca incessante por modelos que reproduzam condições mórbidas da espécie humana (SCHANAIDER; SILVA, 2004). A seleção de um regime de anestésicos para o uso em pesquisa depende de vários fatores, que incluem as espécies e linhagens do animal que será anestesiado, estado de saúde do animal, considerações de segurança, tipo e duração do procedimento a ser realizado, tempo de recuperação e pesquisa dos objetivos. Os métodos de indução

e manutenção de anestesia podem ser: inalatória (câmara de indução e sistema de administração de anestesia por máscara ou intubação) e injetável (BUITRAGO et al., 2008). No passado, os anestésicos para uso em animais de laboratório avaliavam primariamente a capacidade de promover imobilidade. Contudo, a perda de movimento não assegura que o animal esteja estável fisiologicamente. A anestesia pode causar profundas alterações fisiológicas e metabólicas, particularmente ventilatórias e cardiovasculares (WIXSON et al., 1987).

Para a realização destas técnicas cirúrgicas é necessário adequado suporte anestesiológico, que engloba o conhecimento sobre as drogas anestésicas, seus mecanismos de ação e vias de administração, bem como, adequada monitorização transoperatória e cuidados pós-cirúrgicos. Um fator na seleção da anestesia é a necessidade de nível de profundidade anestésica, caracterizada por relaxamento muscular, analgesia, e ação hipnótica, que pode variar dependendo do procedimento cirúrgico. Outro importante fator é o potencial para reações adversas. A administração de agentes anestésicos induz efeitos sistêmicos no sistema neuronal, cardiorrespiratório, metabólico e imunológico. Entre estes, a depressão cardiovascular e respiratória é a maior reação adversa. As anormalidades cardiovasculares particulares variam entre os protocolos anestésicos (TSUKAMOTO et al., 2015). É fato conhecido que a anestesia reduz a pressão arterial e a frequência cardíaca, comprometendo a responsividade ao barorreflexo. Em contraste o estresse cirúrgico faz com que ocorra aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (BUSSEY; LAMBERTS, 2017). Em estudos experimentais, as funções cardiovasculares e respiratórias podem ser verificadas através da monitorização dos sinais vitais, que incluem a frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e saturação de oxigênio (TSUKAMOTO et al., 2015). Para a monitorização dos dados vitais utiliza-se cardioscópio, oxímetro de pulso, manguito de pressão arterial não invasiva ou coluna de pressão arterial média, capnógrafo, termômetro, débito urinário, todos essenciais para o controle hemodinâmico perioperatório (SCHANAIDER; SILVA, 2004). O método mais aceito em ambos, animais e humanos, para determinar o estado respiratório durante a cirurgia é medindo as variações do equilíbrio ácido-base e a gasometria arterial que determina os produtos críticos como acidose, hipercarbia e hipóxia. A frequência cardíaca e a aferição da pressão arterial refletem a influência da anestesia na perfusão de órgãos vitais (WIXSON et al., 1987). Potenciais evocados motores e

somatossensoriais refletem a integridade do sistema nervoso central, sendo ferramentas de diagnóstico e prognóstico em neurologia. Controlando o nível de anestesia reduz-se a variabilidade das amplitudes dos potenciais evocados, sendo que a ketamina isolada ou associada tem pequena ou nenhuma influência nestes parâmetros em animais (ZANDIEH et al., 2003). Musizza et al. (2007) monitorizaram eletroencefalograma, eletrocardiograma e frequência respiratória buscando sincronizações durante a anestesia.

A ketamina é um anestésico dissociativo, que promove imobilização, analgesia e hipotensão em animais (BUIRAGO et al., 2008). Foi originalmente desenvolvida para uso humano em resposta à necessidade de um anestésico que fosse de baixo custo, injetável e que pudesse ser usado com segurança por pessoas relativamente inexperientes. Esta necessidade foi prontamente reconhecida como existindo também na prática com animais de laboratório. Contudo, observou-se que tem valor limitado em várias espécies de animais de laboratório quando usada isoladamente, apresenta amplo índice terapêutico, podendo ser administrada com segurança pela via intramuscular, e é um dos agentes que não causam depressão respiratória em doses anestésicas (GREEN et al., 1981). A xilazina proporciona relaxamento muscular e analgesia em animais (BUIRAGO et al., 2008). Em roedores, utiliza-se frequentemente a anestesia injetável, via subcutânea ou intraperitoneal, e várias são as combinações de agentes anestésicos, sendo a ketamina e a xilazina uma associação bem estabelecida na literatura, visto que as propriedades sedativas e miorelaxantes da xilazina são benéficas na redução dos efeitos colaterais da ketamina, como tremores e rigidez muscular (SAHA et al., 2005). O isoflurano é o anestésico inalatório mais utilizado nestes animais, por apresentar melhor controle da profundidade anestésica (TSUKAMOTO et al., 2015).

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 AMOSTRA

A amostra constou de 20 ratos (*Rattus norvegicus albinus*) machos da linhagem Wistar, procedentes do biotério do Hospital e Maternidade Angelina Caron. Os mesmos foram operados no Laboratório de Cirurgia Experimental do Hospital Angelina Caron.

Esse projeto de pesquisa foi aprovado em 21 de dezembro de 2012 pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal do Hospital e Maternidade Angelina Caron, conforme parecer nº 023/12 CEP/HAC (Anexo 1).

Foram observadas as seguintes normatizações: Princípios Éticos na Experimentação Animal da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL-2012), Nomenclatura Anatômica proposta por WALKER e HOMBERGER em 1997 e as normas para apresentação de trabalhos da Universidade Federal do Paraná (2017).

Os ratos foram procriados e mantidos neste biotério durante 90 dias, até atingir o peso médio de 203,8 g. Em seguida, foram distribuídos em dois grupos de dez animais cada, denominados de grupo Não Obeso (obs. 1 a 10) e grupo Obeso (obs. 11 a 20). Os animais do grupo Não Obeso receberam dieta padrão para a espécie (Nuvilab – Nuvital®) e água acidificada ao pH 4,0 *ad libitum* por um período de três meses. O grupo Obeso recebeu a mesma dieta e uma solução de sacarose (300 g/l) em substituição à água (KAWASAKI et al., 2005).

Todos os animais foram pesados uma vez por semana. A obesidade foi considerada induzida, quando a diferença de peso entre os grupos mostrou-se igual ou superior a 25%.

#### 3.2 PRÉ-OPERATÓRIO

Os ratos ficavam em jejum por doze horas, sendo oferecida água *ad libitum*; e pesados imediatamente antes da anestesia.

### 3.3 ANESTESIA

Todos os animais foram submetidos à anestesia inalatória com 5 ml de isoflurano em circuito fechado, para realizar a inoculação dos anestésicos injetáveis. O período entre o início da inalação do anestésico até a perda dos tônus cervical e caudal foi cronometrado e denominado de período de indução anestésica inalatória. Imediatamente na sequência, aplicaram-se os anestésicos por via intramuscular, cloridrato de ketamina (Ketamin–Cristália®) na dose de 100 mg/kg de peso, associada ao cloridrato de xilazina (Xilazin-Syntec®) na dose de 10 mg/kg de peso (SAHA et al., 2006), em injeções separadas nos membros posteriores.

Com a eliminação do anestésico inalatório e o estímulo provocado pelas inoculações intramusculares, o animal recuperava sua posição ortostática. Neste momento, cronometrou-se o tempo entre a inoculação intramuscular dos anestésicos e a nova perda do tônus cervical e caudal subsequentes, denominando-se este intervalo de tempo de período de indução anestésica intramuscular.

Durante o ato operatório, na eventual ocorrência de superficialização do plano anestésico, definida como movimentação da cabeça ou dos membros, administrou-se uma suplementação com anestesia inalatória com algodão embebido em isoflurano (3 ml) administrado em sistema aberto.

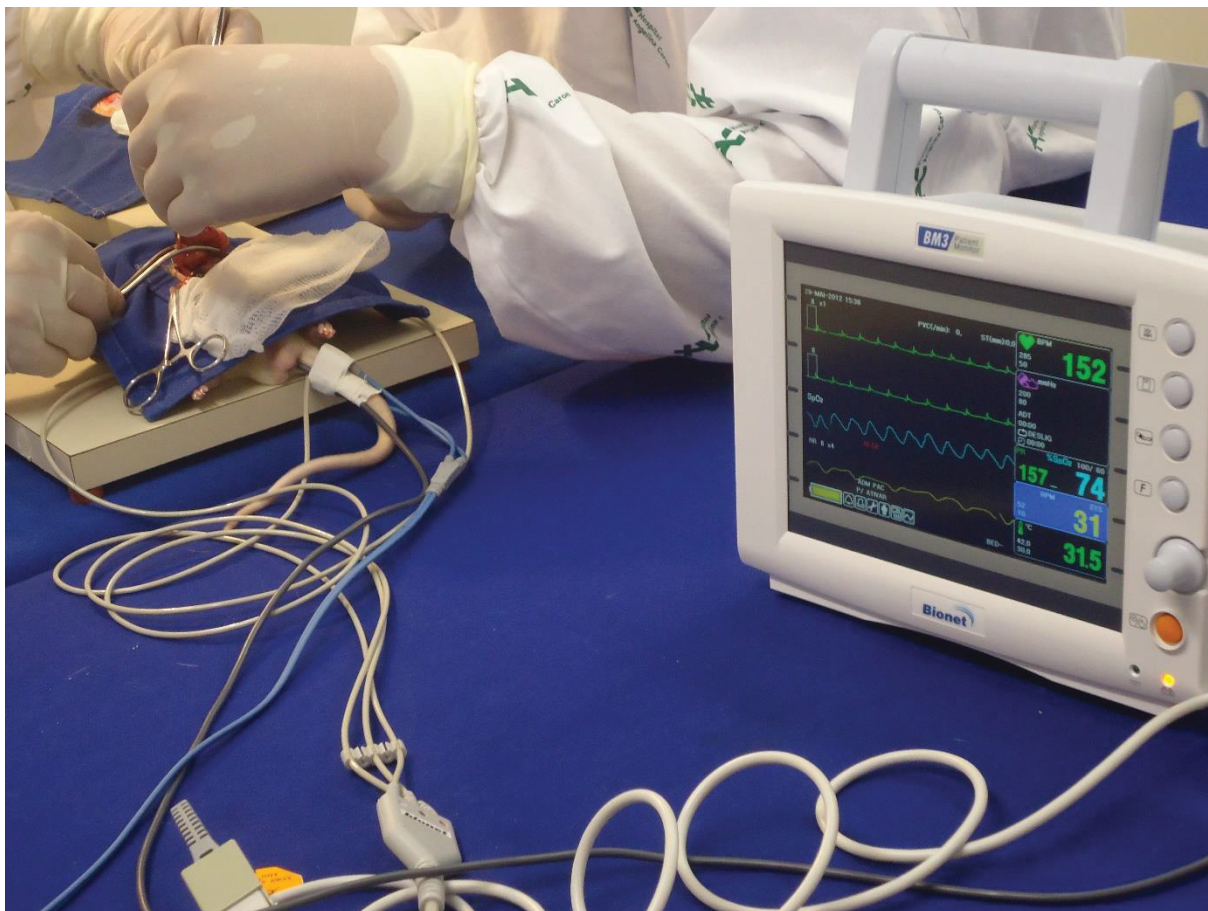
Registrou-se a frequência do emprego de tal suplementação para cada animal de cada grupo de estudo para posterior comparação.

A recuperação da anestesia ocorria quando o rato retornava à posição ortostática sustentando o corpo sobre os quatro membros (MUSIZZA et al., 2007).

O registro e monitorização dos parâmetros fisiológicos de cada animal foi feito através do monitor multiparamétrico Bionet®, modelo BM3 (Figura 1), obtendo de forma contínua frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio e temperatura retal. Foi possível, a cada período cirúrgico (pós-indução, laparotomia, gastrectomia, gastrorrafia, laparorrafia e término), o registro impresso destes dados, bem como do eletrocardiograma do animal.

Para a instalação dos eletrodos que registravam o eletrocardiograma foi necessário realizar a tricotomia do dorso do animal para possibilitar a aderência do eletrodo à sua pele. A saturação periférica de oxigênio (SPO<sub>2</sub>) foi aferida com sensor pediátrico colocado na cauda e a temperatura com termômetro retal. Os dados colhidos foram anotados no protocolo da pesquisa (Apêndice 1).

FIGURA 01 - MONITORIZAÇÃO TRANSOPERATÓRIA, MONITOR MULTIPARAMÉTRICO E SENSORES INSTALADOS



FONTE: Melissa Spena Stueber (2013).

Os parâmetros estudados comparativamente foram: doses de ketamina e xilazina, tempos de indução anestésica inalatória e intramuscular, necessidade de complementação anestésica perioperatória, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio, temperatura retal e duração do ato operatório.

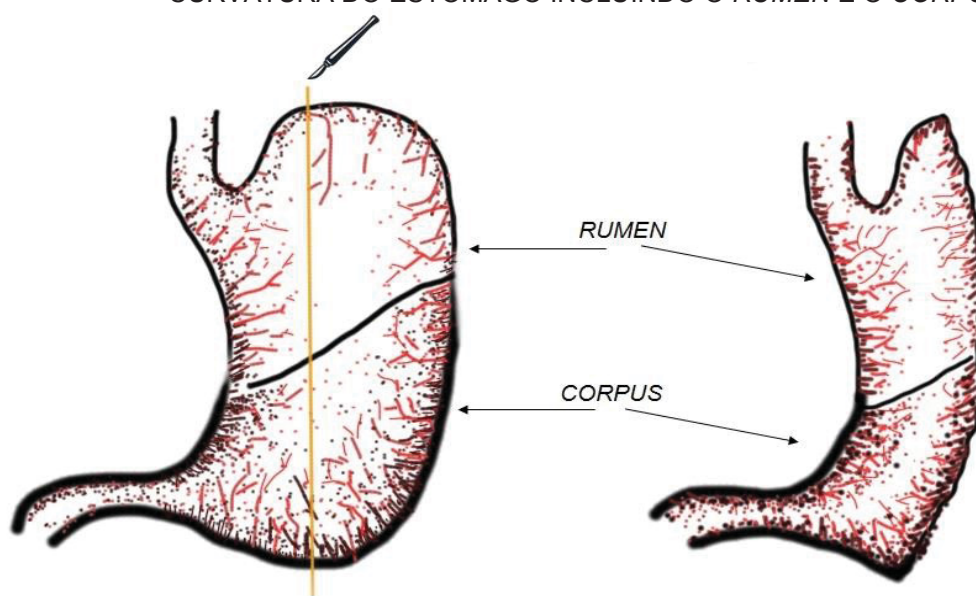
As doses dos anestésicos foram calculadas em mg/kg de peso.

Após a monitorização inicial, o animal era fixado à prancheta cirúrgica com fitas adesivas em posição de decúbito dorsal, em que se procedia a antissepsia da pele com solução de polivinilpirrolidona 2%. Foi fornecido uma dose de antibiótico profilático, a ceftriaxona, na dose de 50 mg/kg, por via intramuscular em um dos membros anteriores, antes do início do procedimento.

### 3.4 ATO OPERATÓRIO

Todos os ratos foram submetidos à gastrectomia vertical (*sleeve gastrectomy*). Através de incisão mediana, e abertura por planos, identificação do estômago e seu clampeamento, paralelo à pequena curvatura gástrica, ressecou-se a grande curvatura com bisturi, retirando-se assim entre 60 a 70% do estômago (Figura 2).

FIGURA 02 – DESENHO REPRESENTATIVO DEMONSTRANDO RESSECÇÃO DA GRANDE CURVATURA DO ESTÔMAGO INCLUINDO O *RUMEN* E O *CORPUS*.



FONTE: Adaptada de TABUSHI (2013).

O fechamento da ferida gástrica foi obtido com sutura em dois planos, um plano total, invaginante (Connell-Mayo) com fio de polipropilene 6-0 (Prolene®) e o segundo plano com pontos seromusculares (Lembert), separados, com o mesmo fio de sutura. O plano mioaponeurótico foi fechado com sutura contínua de fio de polidioxanona 4-0 (PDS Plus®) e a pele suturada com sutura intradérmica com fio de poliamida 4-0 (Mononylon®).

### 3.5 PÓS-OPERATÓRIO

Cada animal foi acondicionado em uma gaiola individual, aquecida e devidamente identificada até a recuperação completa da anestesia, que se

caracterizava pelo retorno à posição ortostática própria da espécie. Administrou-se dipirona por via oral, utilizando-se um conta-gotas, na dose de 20 mg/kg e 10 ml de soro fisiológico por via subcutânea.

Houve jejum pós-operatório num período de 12 horas após o término da cirurgia. Todos os animais de ambos os grupos receberam como alimentação solução líquida de sacarose durante as primeiras 24 horas de período pós-operatório. Após, todos receberam ração e água *ad libitum*.

### 3.6 SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS

Os animais de ambos os grupos foram sacrificados no sétimo dia de pós-operatório através da indução de choque hipovolêmico por punção cardíaca para exsanguinação, após a indução de anestesia geral inalatória, em sistema fechado, com 5 ml de isoflurano.

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na descrição das variáveis quantitativas foram consideradas as estatísticas de valor mínimo e valor máximo, média, mediana e desvio padrão.

Já na comparação dos resultados de variáveis quantitativas em diferentes momentos da avaliação, foi considerado o modelo de análise de variância com medidas repetidas e o teste não paramétrico de Friedman. No que se refere a comparação dos dois grupos de ratos, em um mesmo momento de avaliação foram utilizados os testes t de Student para amostras independentes e não paramétrico de Mann-Whitney. Em relação a avaliação da condição de normalidade das variáveis empregou-se o teste de Jarque-Bera. Para a comparação dos momentos dois a dois foram utilizados os testes LSD (*least significance difference*) e teste *a posteriori* do teste de Friedman. Com relação à análise da frequência da complementação anestésica, aplicou-se o teste exato de Fisher.

Para cada um dos grupos definidos de ratos (Obeso e Não Obeso) testou-se a hipótese nula de médias iguais em todos os momentos de avaliação, versus a hipótese alternativa de pelo menos um dos momentos com médias diferentes dos demais. No caso de rejeição da hipótese de igualdade das médias em todos os momentos, foram apresentados os valores de p das comparações dos momentos

dois a dois. Valores de p menores que 0,05 indicaram significância estatística (KIRK, 1982).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 AMOSTRA

Os animais iniciaram o experimento com peso médio de  $203,83 \pm 57,61$  g. Os do grupo Não Obeso apresentaram diferença estatisticamente significativa nas comparações entre o peso inicial, na cirurgia e na morte devido ao crescimento normal do animal. Iniciaram o estudo com peso médio de 213,3 g, apresentando peso médio de 402,4 g no momento da cirurgia e no momento da morte seu peso médio era de 353,8 g devido ao procedimento cirúrgico realizado. Os animais do grupo Obeso iniciaram este estudo com peso médio de 194,4 g, aumentando significativamente seu peso para 519,8 g em média, no momento da cirurgia e reduzindo significativamente o peso para 438,9 g em média no momento da morte.

Na comparação entre os grupos, os animais do grupo Obeso, que receberam suplementação de sacarose, adquiriram um ganho de peso estatisticamente maior que os animais do grupo Não Obeso em 12 semanas.

Na tabela 1 demonstram-se as variáveis de peso no momento inicial, no momento da cirurgia e na morte dos animais. As variáveis foram estudadas comparativamente entre os grupos e subgrupos. Esta tabela representa as análises estatísticas descritivas em cada um dos momentos de avaliação, bem como o valor de p do teste estatístico, para evidenciar significância estatística.

Observou-se diferença estatística entre as variáveis do peso inicial, peso na cirurgia e peso na morte em cada grupo separadamente. Também houve diferença estatística na comparação entre os grupos Não Obeso e Obeso quanto aos pesos na cirurgia e na morte.

TABELA 1 - COMPARAÇÃO DO PESO, EM GRAMAS, ENTRE OS GRUPOS EM CADA ETAPA DA PESQUISA

Fases	Grupos	n	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Valor de p*
Inicial	N Obeso	10	168,3	343,7	182,3	213,3	69,0	0,597
	Obeso	10	169,2	321,2	181,2	194,4	45,2	
Cirurgia	N Obeso	10	284,3	455,4	405,9	402,4	46,5	<b>&lt;0,001</b>
	Obeso	10	451,1	663,7	499,7	519,8	67,7	
Sacrifício	N Obeso	10	246,6	393,2	367,2	353,8	43,3	<b>0,041</b>
	Obeso	10	336,2	575,0	441,2	438,9	78,7	

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ .

## 4.2 ANESTESIA

Todos os ratos evoluíram satisfatoriamente durante a anestesia, durante o ato operatório e durante a recuperação, não havendo mortalidade.

### 4.2.1 Doses dos anestésicos

A tabela 2 demonstra a análise estatística referente às doses utilizadas em cada um dos grupos dos ratos. Com o uso de ambos os anestésicos, observou-se diferença estatística entre os grupos Não Obeso e Obeso.

TABELA 2 - DOSES DE KETAMINA E XILAZINA, EM MILIGRAMAS POR QUILOGRAMA DE PESO, USADAS NA INDUÇÃO ANESTÉSICA INTRAMUSCULAR NOS GRUPOS DE ESTUDO

Variável	Grupos	n	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Valor de p*
Dose de Ketamina	N Obeso	10	28,4	45,50	40,55	40,19	4,64	<b>&lt; 0,001</b>
	Obeso	10	45,10	66,30	49,90	51,94	6,75	
Dose de Xilazina	N Obeso	10	2,84	4,55	4,06	4,02	0,46	<b>&lt; 0,001</b>
	Obeso	10	4,51	6,63	4,99	5,19	0,68	

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ .

#### 4.2.2 Tempos de indução anestésica inalatória e de indução anestésica intramuscular.

Na tabela 3, para cada uma das variáveis, são apresentadas as comparações estatísticas em cada um dos grupos, bem como o valor de p do teste estatístico. Houve diferença estatisticamente significativa na comparação da duração de indução intramuscular entre os grupos Não Obeso e Obeso, sendo que os Não Obeso apresentaram tempo de indução intramuscular mais longo que os Obeso, demorando mais para entrar em plano anestésico, após a inoculação dos agentes anestésicos intramusculares.

TABELA 3 – COMPARAÇÃO DOS TEMPOS DE INDUÇÃO ANESTÉSICA INALATÓRIA E INTRAMUSCULAR, EM SEGUNDOS, ENTRE OS GRUPOS DE ESTUDO

Variável	Grupos	n	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Valor de p*
Tempo de Indução Inalatória	N Obeso	10	13	120	30,0	43,3	33,9	0,953
	Obeso	10	30	70	40,0	44,0	14,3	
Tempo de Indução IM	N Obeso	10	120	600	172,5	225,0	148,2	<b>0,007</b>
	Obeso	10	5	180	112,5	103,0	58,8	

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ .

#### 4.2.3 Complementação anestésica transoperatória

Na tabela 4, os dados observados quanto à frequência da necessidade de complementação anestésica durante o ato cirúrgico ficam bem evidenciados. Não houve diferença estatística significativa na necessidade de complementação anestésica entre os grupos de estudo.

TABELA 4 – NECESSIDADE DE COMPLEMENTAÇÃO ANESTÉSICA PERIOPERATÓRIA NOS GRUPOS DE ESTUDO

Complementação anestésica perioperatória	Grupos		Valor de p*
	Não Obeso	Obeso	
Sim	4	1	0,303
Não	6	9	
Total	10	10	

FONTE: o autor (2016)

LEGENDA: (\*) Teste exato de Fisher

#### 4.2.4 Frequência cardíaca

Na tabela 5 são apresentadas as análises estatísticas em cada um dos momentos de avaliação, bem como o valor de p do teste estatístico.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no grupo dos ratos não obesos quanto aos valores de frequência cardíaca no momento pós-indução anestésica comparados com os valores encontrados durante a gastrectomia, a gastrorrafia e a laparorrafia. Houve diferença estatística na comparação da frequência cardíaca durante a laparotomia comparada com a gastrectomia e com a gastrorrafia. Também, observou-se diferença estatística na comparação entre os valores de frequência cardíaca durante a gastrorrafia com a laparorrafia e com o término.

No grupo dos animais obesos ocorreram diferenças estatisticamente significativas nas comparações entre as frequências cardíacas durante o momento pós-indução anestésica com gastrectomia, gastrorrafia, laparorrafia e término. Do mesmo modo, encontrou-se diferenças estatísticas durante a laparotomia, comparando-a com a gastrectomia, gastrorrafia, laparorrafia e término. Na comparação entre a laparorrafia e o término confirmou-se a diferença estatística.

TABELA 5 - COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS CARDÍACAS, EM BATIMENTOS POR MINUTO, NOS MOMENTOS CIRÚRGICOS, DENTRO DE CADA GRUPO (\*)

GRUPO NÃO OBESO (n = 10)						
Momentos	Pós- indução	Laparotomia	Gastrectomia	Gastrorrafia	Laparorrafia	Término
Média ± dp	231,0±32,7	215,0±43,2	193,0±30,1	188,2±42,3	208,8±39,6	212,0±33,0
Pós-indução	-	p*= 0,098	p* < <b>0,001</b>	p* < <b>0,001</b>	p* = <b>0,024</b>	p*=0,051
Laparotomia	-	-	p* = <b>0,025</b>	p* = <b>0,007</b>	p* = 0,516	p*=0,753
Gastrectomia	-	-	-	p* = 0,615	p* = 0,102	p*=0,051
Gastrorrafia	-	-	-	-	p* = <b>0,035</b>	p*= <b>0,016</b>
Laparorrafia	-	-	-	-	-	p*=0,737
Término	-	-	-	-	-	-
GRUPO OBESO (n= 10)						
Momentos	Pós-indução	Laparotomia	Gastrectomia	Gastrorrafia	Laparorrafia	Término
Média ± dp	242,6±20,4	226,8±43,8	195,9±47,0	195,5±53,9	179,8±62,0	200,1±56,0
Pós-indução	-	p* = 0,101	p* < <b>0,001</b>	p* < <b>0,001</b>	p* < <b>0,001</b>	p* < <b>0,001</b>
Laparotomia	-	-	p* = <b>0,002</b>	p* = <b>0,002</b>	p* < <b>0,001</b>	p* = <b>0,007</b>
Gastrectomia	-	-	-	p* = 0,966	p* = 0,095	p* = 0,659
Gastrorrafia	-	-	-	-	p* = 0,104	p* = 0,629
Laparorrafia	-	-	-	-	-	p* = <b>0,037</b>
Término	-	-	-	-	-	-

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste *Least Significant Difference*; p<0,05.

Na comparação entre os dois grupos não foi encontrada diferença estatisticamente significativa (tabela 6).

TABELA 6 - COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, EM BATIMENTOS POR MINUTO, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO (n=10) E OBESO (n=10) EM CADA MOMENTO DO ATO CIRÚRGICO

Momentos	Pós Indução		Laparotomia		Gastrectomia	
Grupos	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso
Média± dp	231,0±32,7	242,6±20,4	215,0±43,2	226,8±43,8	193,0±30,1	195,9±47,0
Valor de p*	0,353		0,552		0,871	
Momentos	Gastrorrafia		Laparorrafia		Término	
Grupos	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso
Média± dp	188,2±42,3	195,5±53,9	208,8±39,6	179,8±62,0	212,0±33,0	200,1±56,0
Valor de p*	0,740		0,229		0,570	

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste t de Student para amostras independentes;  $p < 0,05$ .

#### 4.2.5 Frequência respiratória

Quanto à frequência respiratória não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os animais do mesmo grupo nos diferentes momentos do ato operatório. De maneira semelhante, as comparações da frequência respiratória entre os dois grupos de estudo não se mostraram significativas em nenhum dos momentos de comparação (tabela 7).

TABELA 7 - COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA, EM MOVIMENTOS POR MINUTO, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO (n=10) E OBESO (n=10), EM CADA MOMENTO DO ATO CIRÚRGICO

Momentos	Pós Indução		Laparotomia		Gastrectomia	
Grupos	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso
Média± dp	28,0±19,3	32,9±22,8	31,9±30,8	42,8±25,9	30,4±18,5	23,5±17,0
Valor de p*	0,610		0,403		0,397	
Momentos	Gastrorrafia		Laparorrafia		Término	
Grupos	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso
Média ± dp	27,9±16,1	28,4±15,4	32,9±22,0	32,3±14,7	38,3±20,5	40,9±19,8
Valor de p*	0,944		0,944		0,778	

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste t de Student para amostras independentes;  $p < 0,05$ .

#### 4.2.6 Saturação periférica de oxigênio

Quanto à saturação periférica de oxigênio, na tabela 8 é mostrada a comparação deste parâmetro dentro de cada grupo de estudo a cada momento de aferição. Observou-se diferença estatística significativa dentro do grupo Não Obeso nas comparações entre os momentos “pós-indução” quando comparado aos momentos “gastrectomia” e “gastrorrafia”; nas comparações entre o momento “laparotomia” com os momentos “gastrectomia” e “gastrorrafia”; e nas comparações do momento “gastrectomia” com os momentos “gastrorrafia”, “laparorrafia” e “término”. As diferenças entre os vários momentos no grupo Obeso não se mostraram significativas. Do mesmo modo não ocorreu diferença estatística na comparação entre os dois grupos em cada momento do ato operatório, descrito na tabela 9, onde são apresentadas as aferições do parâmetro em cada um dos momentos para cada um dos grupos, bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 8 - COMPARAÇÃO DA SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO, EM %, NOS MOMENTOS CIRÚRGICOS, DENTRO DE CADA GRUPO (\*)

GRUPO NÃO OBESO (n = 10)						
Momentos	Pós- indução	Laparotomia	Gastrectomia	Gastrorrafia	Laparorrafia	Término
Média ± dp	83,6±10,2	83,4±7,5	76,9±6,0	88,3±9,0	86,7±8,6	87,4±7,8
Pós-indução	-	p*= 0,925	p*= <b>0,003</b>	p*= <b>0,031</b>	p*= 0,148	p*=0,051
Laparotomia	-	-	p*= <b>0,003</b>	p*= <b>0,025</b>	p*= 0,124	p*=0,753
Gastrectomia	-	-	-	p*< <b>0,001</b>	p*< <b>0,001</b>	p*< <b>0,001</b>
Gastrorrafia	-	-	-	-	p*= 0,452	p*=0,671
Laparorrafia	-	-	-	-	-	p*=0,741
Término	-	-	-	-	-	-
GRUPO OBESO (n= 10)						
Momentos	Pós-indução	Laparotomia	Gastrectomia	Gastrorrafia	Laparorrafia	Término
Média ± dp	82,9±8,0	82,5±7,8	81,4±7,6	87,0±9,0	88,3±8,3	84,4±7,1

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste *Least Significant Difference*; p<0,05.

TABELA 9 - COMPARAÇÃO DA SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO, EM %, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO (n=10) E OBESO (n=10) EM CADA MOMENTO DO ATO CIRÚRGICO

Momentos	Pós Indução		Laparotomia		Gastrectomia	
Grupos	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso
Média± dp	83,6±10,2%	82,9±8,0%	83,4±7,5%	82,5±7,8%	76,9±6,0%	81,4±7,6%
Valor de p*	0,867		0,796		0,160	
Momentos	Gastrorrafia		Laparorrafia		Término	
Grupos	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso
Média± dp	88,3±9,0%	87,0±9,0%	86,7±8,6%	88,3±8,3%	87,4±7,8%	84,4±7,1%
Valor de p*	0,750		0,677		0,381	

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste t de Student para amostras independentes;  $p < 0,05$ .

#### 4.2.7 Temperatura corporal

Na tabela 10 é apresentada a comparação estatística da temperatura retal medida a cada momento cirúrgico de avaliação, dentro de cada grupo de estudo.

No grupo Não Obeso, as diferenças estatísticas foram significativas nas comparações do momento “pós-indução” com os momentos “gastrectomia”, “gastrorrafia”, “laparorrafia” e “término”; nas comparações do momento “laparotomia” com os momentos “gastrectomia”, “gastrorrafia”, “laparorrafia” e “término”; nas comparações do momento “gastrectomia” com os momentos “laparorrafia” e “término”.

Entre os animais do grupo Obeso, as comparações da temperatura retal variaram significativamente entre todos os momentos aferidos, não sendo observada diferença significativa apenas na comparação entre os momentos “pós-indução” e “laparotomia”.

TABELA 10 - COMPARAÇÃO DA TEMPERATURA RETAL, EM °C, NOS MOMENTOS CIRÚRGICOS, DENTRO DE CADA GRUPO (\*)

GRUPO NÃO OBESO (n = 10)						
Momentos	Pós-indução	Laparotomia	Gastrectomia	Gastrorrafia	Laparorrafia	Término
Média ± dp	33,9±2,6	32,4±4,6	31,0±5,7	30,5±5,3	29,9±4,2	29,9±3,9
Pós-indução	-	p*= 0,194	p*< 0,001	p*< 0,001	p*<0,001	p*<0,001
Laparotomia	-	-	p*= 0,011	p*< 0,001	p*<0,001	p*<0,001
Gastrectomia	-	-	-	p*=0,194	p*=0,044	p*=0,003
Gastrorrafia	-	-	-	-	p*=0,455	p*=0,066
Laparorrafia	-	-	-	-	-	p*=0,264
Término	-	-	-	-	-	-
GRUPO OBESO (n= 10)						
Momentos	Pós-indução	Laparotomia	Gastrectomia	Gastrorrafia	Laparorrafia	Término
Média ± dp	34,6±1,6	34,5,0±1,5	34,3±1,4	33,8±1,5	32,3±1,6	32,1±1,7
Pós-indução	-	p*= 0,301	p*< 0,001	p*< 0,001	p*< 0,001	p*< 0,001
Laparotomia	-	-	p*<0,001	p*<0,001	p*< 0,001	p*<0,001
Gastrectomia	-	-	-	p*<0,001	p*<0,001	p*<0,001
Gastrorrafia	-	-	-	-	p*<0,001	p*<0,001
Laparorrafia	-	-	-	-	-	p*=0,002
Término	-	-	-	-	-	-

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste a Posteriori do Teste de Friedman; p<0,05.

Na comparação entre os grupos de estudo, a temperatura retal no grupo Obeso foi significativamente superior ao grupo Não Obeso durante a gastrorrafia e o término do ato operatório (tabela 11).

TABELA 11 - COMPARAÇÃO DA TEMPERATURA RETAL, EM °C, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO (n=10) E OBESO (n=10) EM CADA MOMENTO DO ATO CIRÚRGICO

Momentos	Pós-Indução		Laparotomia		Gastrectomia	
Grupos	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso
Média± dp	33,9±2,6	34,6±1,6	32,4±4,6	34,5±1,5	31,0±5,7	34,3±1,4
Valor de p*	0,473		0,162		0,054	
Momentos	Gastrorrafia		Laparorrafia		Término	
Grupos	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso	N Obeso	Obeso
Média ±dp	30,5±5,3	33,8±1,5	29,9±4,2	32,3±1,6	29,9±3,9	32,1±1,7
Valor de p*	<b>0,026</b>		0,054		<b>0,049</b>	

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ .

#### 4.2 DURAÇÃO DO ATO OPERATÓRIO

O tempo para a execução do mesmo procedimento cirúrgico em todos os animais não foi significativamente diferente entre o grupo Obeso e Não Obeso (tabela 12).

TABELA 12 - COMPARAÇÃO DA DURAÇÃO DO ATO OPERATÓRIO, EM MINUTOS, ENTRE OS GRUPOS NÃO OBESO (n=10) E OBESO (n=10)

Grupos	n	Valor Mínimo	Valor Máximo	Mediana	Média	Desvio Padrão	Valor de p*
N Obeso	10	27	55	37,5	38,0	8,8	0,701
Obeso	10	30	45	36,0	36,7	5,8	

FONTE: O autor (2016).

LEGENDA: (\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ .

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 AMOSTRA

A escolha apropriada do modelo experimental deve ser independente da disponibilidade, da familiaridade e da facilidade de manuseio do animal. Deve ser orientada por sua habilidade em responder às questões postuladas na pesquisa.

O rato (*Rattus norvegicus albinus*) foi utilizado como animal de experimentação por possuir regime de alimentação flexível, permitindo a introdução de alterações dietéticas com certa facilidade e propiciando a análise das variáveis desejadas de maneira simples e objetiva. Entretanto, existem diversos pontos que evidenciam diferenças funcionais e anatômicas em relação aos seres humanos, o que implica restrições e cuidados para a aplicação clínica dos resultados. Foram utilizados ratos machos, por apresentarem maior ganho de peso quando submetidos à dieta com alto teor de energia e por não sofrerem a influência do ciclo estrogênico a cada três ou quatro dias, interferindo na ingestão alimentar.

A maioria dos experimentos que examina os efeitos da ingesta calórica e peso corporal em ratos e que recebeu suplementação de açúcar à dieta padrão utiliza a sacarose como fonte de açúcar. Os dados dos experimentos que ofereceram dietas simples aos animais, cada uma contendo um tipo diferente de açúcar sugerem, contudo, que as consequências metabólicas de diferentes açúcares podem não ser as mesmas (KANAREK; ORTHEN-GAMBILL, 1982). Dados dos experimentos com dieta simples sugerem que o tipo de açúcar usado também pode influenciar o desenvolvimento da obesidade e suas consequências metabólicas nos experimentos em que se oferece ao animal a opção de escolha entre o açúcar e a dieta padrão (KANAREK; ORTHEN-GAMBILL, 1982).

Os animais que receberam dieta combinada (dieta padrão e suplementação de carboidrato), foram os animais do grupo Obeso, os quais engordaram mais que os animais que receberam apenas a dieta padrão, comprovado pelo peso corporal da amostra. Os ratos que receberam suplementação de sacarose, neste estudo apresentaram maior ganho de peso corporal que os ratos que receberam outros carboidratos citados em outros estudos. Estas diferenças de absorção devem-se provavelmente à diferença de sabor, com consequências osmóticas e no ritmo de absorção pelo trato gastrointestinal (KANAREK; ORTHEN-GAMBILL, 1982). É uma

dieta de fácil aplicação, de baixo custo e que apresenta o benefício de se administrar apenas uma substância nutriente, não interferindo em outros parâmetros dietéticos que poderiam alterar os resultados obtidos como se observa nos modelos em que se atinge o ganho de peso com dietas mais completas, como as dietas encontradas na natureza.

A escolha do método de ganho de peso dos animais baseado no trabalho de Kawasaki et al. (2005) foi adequada, pois, os animais acompanhados no grupo Obeso apresentaram peso estatisticamente maior que o grupo Não Obeso, os quais receberam água e ração adequada para a espécie.

## 5.2 ANESTESIA

Para realizar a anestesia em animais de experimentação é necessário o conhecimento do mecanismo de ação e das vias de acesso dos anestésicos. Deve-se atentar para o custo, a viabilidade e a possibilidade de interferência das substâncias administradas com os parâmetros que serão analisados no experimento (SCHANAIDER; SILVA, 2004). Um dos fatores considerados na seleção da anestesia é a necessidade de nível de profundidade anestésica, que se caracteriza por relaxamento muscular, analgesia e ação hipnótica, e que pode variar dependendo do procedimento cirúrgico. Outro importante fator é o potencial para reações adversas (TSUKAMOTO et al., 2015).

A anestesia geral para a cirurgia é dividida principalmente entre anestésicos inalatórios e injetáveis. Os anestésicos injetáveis tipicamente utilizados em roedores incluem combinações de ketamina e xilazina; medetomedina, midazolan e botorfanol. Os agentes inalatórios são representados pelo isoflurano e sevoflurano, principalmente. Cada agente anestésico apresenta características farmacológicas individuais e vários fatores, como a espécie do animal, idade e linhagem, podem afetar a sensibilidade aos anestésicos (TSUKAMOTO et al., 2018). A anestesia injetável geralmente é administrada em roedores através da via subcutânea, intramuscular ou intraperitoneal (TSUKAMOTO et al., 2015). Apesar das vantagens da anestesia inalatória, a anestesia injetável é preferível em ratos, possivelmente porque um equipamento e treinamento mínimos são necessários e os custos iniciais são baixos. Também, o tamanho reduzido do rato relativo aos equipamentos de

anestesia torna o procedimento difícil de realizar em ratos anestesiados com anestesia inalatória (BUITRAGO et al., 2008).

A obesidade aumenta modestamente a captação do isoflurano, e parece não tornar lenta a recuperação desta anestesia. O despertar mais rápido do sevoflurano que do isoflurano reflete a solubilidade menor daquele no sangue e tecidos. Tecidos ricamente vascularizados como coração e rins, além de músculos, recebem grande volume do débito cardíaco, porém apresentam baixa afinidade aos anestésicos, se comparados ao tecido adiposo, e o tempo necessário para o anestésico entrar em equilíbrio com este tecido leva de poucos minutos a horas. A grande afinidade ao anestésico e o fluxo sanguíneo baixo prolongam o tempo de equilíbrio dos potentes anestésicos inalatórios com o compartimento de tecido gorduroso, resultando em pressões parciais baixas do anestésico nestes tecidos. O aumento da pressão parcial do anestésico é tão lento, que a massa de tecido gordurosa continua a reter o anestésico, mesmo após descontinuar sua administração (MCKAY et al, 2010).

Para a monitorização transoperatória, a cardioscopia com três derivações fornece dados de frequência cardíaca e frequência respiratória, a oximetria de pulso fornece os dados referentes à saturação periférica de oxigênio e termômetro retal permite o controle da temperatura. Esse método de monitorização foi o mesmo utilizado por Tsukamoto et al. (2015) observando camundongos. Tal escolha metodológica foi baseada na facilidade de acesso ao equipamento bem como coleta fidedigna dos dados, associada à possibilidade de impressão de todos os dados coletados para análise posterior e comparações, em cada momento do ato operatório, visando o registro das respostas dos animais a cada estímulo aplicado.

Para a realização da anestesia, os animais foram submetidos a jejum para alimentos sólidos, com o intuito de evitar a presença de resíduos alimentares durante a gastrectomia, aumentando o risco de peritonite em decorrência do extravasamento do conteúdo gástrico durante a cirurgia, mantendo-se a oferta de água *ad libitum*.

### 5.2.1 Doses dos anestésicos

A combinação de anestésicos ketamina e xilazina, foi escolhida para realizar este estudo por ser a combinação de anestésicos injetáveis mais utilizada na literatura pesquisada. É uma opção de baixo custo, que apresenta boa margem de segurança, não acarreta depressão respiratória e por ser possível a administração por via intramuscular (GREEN et al., 1981). As doses padronizadas em 100 mg/kg de ketamina e 10 mg/kg de xilazina também são frequentemente usadas nos artigos consultados apesar da grande variabilidade na literatura pesquisada quanto às doses (SAHA et al., 2005). Esta combinação anestésica oferece plano anestésico adequado (CANAL et al., 2005; BUITRAGO et al., 2008) e é segura, haja vista a ausência de intercorrências relacionadas aos protocolos anestésicos empregados neste estudo.

As doses necessárias no estudo foram significativamente maiores entre os animais do grupo Obeso, que no outro grupo, devido ao aumento proporcional das doses ocasionado pelo ganho de peso, consequência da dieta hipercalórica. Não foi realizado ajuste de doses para a massa magra, como se procede com alguns anestésicos. Com a nossa amostra, utilizamos o cálculo baseado apenas na dose dos anestésicos diretamente proporcional à massa total. Tanto ketamina quanto xilazina são drogas lipofílicas que ficam armazenadas no tecido gorduroso, o que obviamente altera a farmacocinética. Várias condições podem afetar a distribuição dos agentes anestésicos, tais como sexo, idade, estado nutricional, condições ambientais, e doenças (GIROUX et al., 2015).

Os pacientes obesos apresentam resposta aumentada aos efeitos depressores sobre o sistema respiratório causado pelos benzodiazepínicos e outros sedativos. O regime de doses para estes pacientes, baseado no peso ideal, pode induzir o uso de subdoses, entretanto, o regime de doses baseado no peso corporal total pode levar a sobredoses. ou a efeitos terapêuticos prolongados. As doses baseadas na massa corporal magra (a massa corporal total subtraída a massa de gordura) têm se mostrado como uma boa aproximação de níveis plasmáticos adequados das drogas. Deve-se considerar que estes cálculos são generalizações. Os agentes inalatórios acumulam-se no tecido adiposo e necessitam de tempo mais prolongado para serem eliminados (DORITY; HASSAN; CHAU, 2011).

A justificativa para a não utilização, em nossa pesquisa, da via intraperitoneal de inoculação destas drogas foi para evitar a possível interferência com os achados da gastrectomia, como a formação de peritonite com líquido livre na cavidade peritoneal. Não foram observados efeitos indesejados nos nossos animais, passando o período pós-cirúrgico sem intercorrências.

### 5.2.2 Tempo de indução inalatória e tempo de indução intramuscular

Neste estudo, era esperado que fossem evidenciadas várias diferenças quanto ao tempo de indução para ambas as técnicas anestésicas, bem como diferenças nas necessidades de complementação durante o período transoperatório, e também nos parâmetros fisiológicos analisados.

O tempo de indução inalatória observado no estudo para ambos os grupos avaliados foi de 43,6 segundos, em média, de forma que apresentaram tempos de indução de anestesia inalatória similares. A princípio, esperaríamos que os animais do grupo Obeso demorassem mais tempo para entrar em plano anestésico, visto que os agentes halogenados são intensamente lipofílicos e saturam o tecido adiposo que é mais abundante entre os animais obesos. O tempo de indução de anestesia inalatória com isoflurano descrito por He et al. (2010), em seu estudo foi de  $2 \pm 0,5$  minutos.

Os agentes inalatórios, em particular o isoflurano, representam o modelo de anestesia inalatória em roedores submetidos a transplante hepático por apresentarem baixa hepatotoxicidade e por serem excretados por via inalatória. Com estes agentes anestésicos, a profundidade anestésica é facilmente controlada. Estas drogas necessitam mínimo metabolismo, biotransformação e excreção, reduzem a depressão respiratória, resultando em aumento na segurança e tempo de recuperação mais rápido (HE et al., 2010). Segundo Jiron et al, o isoflurano é o agente anestésico que proporciona maior estabilidade cardiorrespiratória, com menor tempo de indução e recuperação anestésica.

Neste estudo, a anestesia intramuscular estava instalada em aproximadamente 5 minutos, após a inoculação da combinação de anestésicos. Os animais do grupo Obeso apresentaram início de ação mais precoce, porque receberam doses proporcionalmente maiores de anestésicos que os ratos não

obesos, devido a não realização de ajuste de dose baseada na massa corporal magra.

Na literatura, após 20 minutos da indução da anestesia, os ratos já não respondiam ao estímulo podal ou palpebral. Segundo Tobin e Finegood (1995) o efeito máximo da ketamina é observado a partir do vigésimo minuto e a duração dos efeitos podem perdurar por 20 a 40 minutos após a injeção intramuscular. Green et al. (1981) observaram pico de efeito em 10 minutos apenas com a ketamina ocorrendo recuperação completa da anestesia em 1 a 5 horas e ao utilizar a combinação de anestésicos o relaxamento muscular foi observado com 2 a 4 minutos, porém sem analgesia adequada para entrar em plano anestésico com doses inferiores àquelas utilizadas em nosso estudo. O tempo médio de indução anestésica com ketamina e xilazina descrito por He et al. (2010) foi de  $5 \pm 3$  minutos, com duração de anestesia cirúrgica de  $70 \pm 10$  minutos, e recuperação em  $160 \pm 25$  minutos. Goss-Sampson e Kriss (1991), observaram que os ratos tipicamente mostraram atividade de EEG com ondas lentas de alta voltagem, compatível com moderada profundidade anestésica. Alcançou-se plano anestésico de estágio III em aproximadamente 10 minutos após a indução. Esse nível se manteve por 20 minutos aproximadamente. A recuperação da anestesia foi 70 a 80 minutos após a indução. Saha et al. (2005) descrevem tempo de recuperação da anestesia de aproximadamente 3 horas. Schanaider e Silva (2004) citaram que a combinação de ketamina e xilazina mantém os animais de pequeno porte em plano anestésico cirúrgico por 40 a 60 minutos, com possibilidade de reforço de dose se necessário. Schulz et al. (2004) caracterizaram o período de sono como o tempo entre a perda e a recuperação do reflexo ortostático, e duração de efeito entre 90 e 120 minutos, iniciando a ação 15 minutos após a inoculação dos anestésicos.

Musizza et al. (2007) procuraram uma sincronização entre o EEG e os parâmetros cardíacos e respiratórios. No primeiro período da anestesia com ketamina e xilazina foi observado fortes oscilações de onda  $\delta$ , mantendo as frequências cardíaca e respiratória estáveis. Durante o segundo período, oscilações- $\delta$  estavam muito reduzidas e associadas ao aumento das frequências cardíacas e respiratórias. A atividade neuronal rítmica na frequência de 0,5 a 4 Hz é aceita como característica dos estágios III e IV do sono não REM (também conhecido como sono de ondas lentas). A transição da sedação para o estado de inconsciência é acompanhada pela redução do metabolismo da glicose cortical. Na anestesia com

ketamina e xilazina ocorre uma mudança súbita nas interações cardiorrespiratórias durante a transição da anestesia profunda para a superficial. Importantes mudanças são observadas no EEG e ondas  $\delta$  e  $\theta$  também ocorrem nesta transição. Evidências destas interações são descritas entre as oscilações de onda  $\delta$  e a respiração, que caracterizam a direção da anestesia profunda.

### 5.2.3 Frequência cardíaca

Em pacientes obesos o excesso de massa corporal e o aumento das demandas metabólicas induzem alterações no sistema cardiovascular. O ato anestésico nesta população é de risco muito elevado, sendo associada a várias complicações cardíacas durante o período transoperatório. Os ratos obesos Zucker desenvolvem complicações cardiovasculares análogas aos humanos obesos, incluindo elevado tônus simpático de repouso e PAM, redução na variabilidade da FC, e aumento espontâneo dos níveis de PAM. Estas alterações funcionais basais estão ligadas ao controle autonômico alterado dos parâmetros cardiovasculares (HUBER; SCHREIHOFER, 2010). A obesidade é um fator positivo de risco para o comprometimento agudo e crônico da PA, mas os mecanismos envolvidos permanecem desconhecidos. Como observado em humanos, os ratos se tornam obesos através da ingesta calórica aumentada, e déficits autonômicos no controle cardiovascular surgem com a progressão do estado de obesidade. A obesidade reduz os reflexos de controle barorreceptor da função simpática, o que contribui com a redução da habilidade dos indivíduos obesos para controlar a pressão arterial. Existe grande associação entre o aumento do tônus vasomotor simpático e a redução na capacidade de manter constante a pressão arterial em modelos animais e em humanos (GREEN et al., 1981).

A regulação hemodinâmica é mantida pelo controle autonômico através do equilíbrio entre sistema nervoso simpático e parassimpático. Este equilíbrio delicado é importante para a perfusão adequada dos órgãos e manutenção da homeostasia, sendo vital durante os períodos agudos de aumento de demanda metabólica. A função cardiovascular é agudamente alterada no período perioperatório tanto pela anestesia quanto pela cirurgia. É sabido que a anestesia reduz a pressão arterial e a frequência cardíaca, por comprometimento da responsividade ao barorreflexo. Em

contraste, o estresse cirúrgico faz com que ocorra aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca (BUSSEY; LAMBERTS, 2017).

A combinação ketamina/xilazina resulta em efeitos mistos no sistema cardiovascular. A administração de ketamina por si usualmente produz liberação de catecolaminas resultando em aumento da resistência vascular periférica, aumento da pressão arterial sistêmica e aumento da frequência cardíaca. O efeito geral da ketamina sozinha é, contudo, um aumento na carga de trabalho cardíaco (PLANTE et al., 2006; MASSEY; RICHERSON, 2017). A xilazina, que é considerada um análogo da clonidina, agonista do receptor  $\alpha_2$  adrenérgico, produz efeitos variáveis na pressão arterial sanguínea (mais comum uma leve redução) e geralmente bradicardia (potencialmente severa), contrariando os efeitos cardiovasculares globais da ketamina. Os efeitos combinados das duas drogas podem, no entanto, ser variáveis dependendo do indivíduo e da dose administrada. Tanto a ketamina como os agentes anestésicos inalatórios têm mostrado afetar negativamente a função diastólica em modelos animais, provavelmente pelo efeito direto sobre o cálcio intracelular armazenado nos cardiomiócitos (PLANTE et al., 2006). No estudo de Tsukamoto et al. (2015) a redução do ritmo cardíaco foi tempo dependente, e nenhuma recuperação foi observada durante o período avaliado. E ao serem utilizadas combinadas, a ketamina e a xilazina, a anormalidade cardiovascular representa a maior reação adversa, mais que a depressão respiratória, à anestesia do rato, observando-se que esta anestesia resultou na resposta mais proeminente inotrópica e cronotrópica negativa. A frequência cardíaca observada durante a anestesia com esta combinação de anestésicos foi significativamente menor que durante o uso de pentobarbital e isoflurano, e também foi associada com depressão significativa da função sistólica do ventrículo esquerdo (TSUKAMOTO et al., 2015). Segundo Tsukamoto et al. (2018), altas doses de ketamina e xilazina causam importante bradicardia e hipotermia durante a anestesia e a anestesia inalatória com isoflurano promove maior estabilidade quanto à frequência cardíaca, indicando menor influência sobre a função cardíaca.

Na literatura existem vários trabalhos comparando a monitorização dos dados vitais de animais durante o período transoperatório, porém, não foram localizadas referências a esse modelo de monitorização, realizada especificamente em animais com obesidade induzida.

Os valores médios de frequência cardíaca observados no grupo de ratos não obesos situaram-se em torno de 208 batimentos por minuto, enquanto no grupo de ratos obesos situaram-se em torno de 206 batimentos por minuto. Entre os dois grupos, a frequência cardíaca apresentou comportamento similar. Os dados coletados apresentam frequências cardíacas mais baixas que na literatura, visto que, Plante et al. (2006) relataram valores médios de  $266 \pm 5,4$  bpm (batimentos por minuto) de frequência cardíaca nos animais por eles estudados. Stein et al. (2007) encontraram valores de frequência cardíaca em torno de  $326 \pm 4$  bpm. O ECG durante a anestesia com ketamina e xilazina ( $344 \pm 53$  bpm) foi similar aos dados encontrados em ratos não anestesiados ( $475 \pm 55$  bpm) (GOSS-SAMPSON; KRISS, 1991). Giroux et al. (2015), descreveram valores em torno de 500 batimentos por minuto na análise de frequência cardíaca. Segundo Giroux et al. (2015), os efeitos colaterais associados à combinação ketamina e xilazina foram depressão cardíaca, bradicardia e hipotensão, por mediação de adrenoceptores centrais e periféricos.

#### 5.2.4 Frequência respiratória

Técnicas para quantificar a respiração, como a medida da frequência respiratória e volume corrente, são difíceis de acessar acuradamente em um animal pequeno, como um roedor. O método mais aceito em animais e em humanos para determinar o estado respiratório do paciente durante a cirurgia é através das aferições das variações do equilíbrio ácido-base e da gasometria arterial. Com todos estes parâmetros determinam-se os produtos críticos da respiração (WIXSON et al., 1987).

Quanto à frequência respiratória, os valores médios encontrados neste estudo para os grupos Não Obeso e Obeso foram 31 e 33 movimentos por minutos. Segundo Tobin e Finegood (1995) a frequência respiratória cai 23% durante os vinte minutos após a indução da anestesia e segue para um platô que dura quarenta minutos sem sofrer maiores alterações. As frequências respiratórias descritas por Giroux et al. (2015), são expressivamente mais altas que os números que observamos em nosso estudo, situando-se entre 120 e 160 movimentos por minuto.

Segundo TSUKAMOTO et al., 2015 a combinação de ketamina e xilazina caracteriza-se por ritmo respiratório e saturação periférica de oxigênio relativamente

estáveis, sugerindo menor depressão respiratória que outras combinações de agentes anestésicos.

#### 5.2.5 Saturação periférica de oxigênio

A saturação periférica de oxigênio, quando avaliada em ambos os grupos, mostrou-se tendendo à hipoxemia, apesar da suplementação contínua de oxigênio por cateter nasal durante o ato operatório, contradizendo a literatura, que relata como segura a combinação de anestésicos usados neste estudo, não apresentando hipoxemia e não causando depressão respiratória (GREEN et al., 1981). Giroux et al. (2015) descreveram a saturação de oxigênio entre 85 e 95% em seu estudo.

Segundo TSUKAMOTO et al. (2015), os grupos de animais apresentaram significativa redução da saturação periférica de oxigênio após o início da anestesia, sendo que o grupo que recebeu a combinação ketamina/xilazina apresentou esta alteração tardiamente, após 35 a 40 minutos após a indução.

#### 5.2.6 Temperatura corporal

Em níveis terapêuticos, alguns anestésicos normalmente não apresentam coordenação entre a regulação da temperatura corporal, consumo de oxigênio e respiração (MASSEY; RICHERSON, 2017).

A temperatura média encontrada por Stein et al. (2007) foi  $37,3 \pm 0,05^{\circ}\text{C}$ . Tsukamoto et al. (2015) relataram uma significativa redução na temperatura central por vinte minutos e no curso de 76 minutos a temperatura retal caiu  $1,9^{\circ}\text{C}$ . A frequência respiratória caiu 23% durante os 20 minutos após a injeção, e aumento até um platô de 40 minutos, no qual não apresentou diferença de valor por 4 minutos. Todos os grupos mostraram decréscimo significativo na temperatura retal durante o período anestésico inteiro. Os dados referentes à temperatura descritos por Giroux et al. (2015) foram semelhantes aos observados em nossa amostra, situando-se entre  $32$  e  $34^{\circ}\text{C}$ .

Os valores médios de temperatura retal verificados no estudo foram  $31,6^{\circ}\text{C}$  no grupo de ratos não obesos e  $33,6^{\circ}\text{C}$  no grupo de ratos obesos. Apesar da falta de medidas protetivas para evitar hipotermia, o estudo demonstrou temperaturas mais

elevadas entre os animais obesos e hipotermia mais acentuada entre os ratos não obesos.

O fato de ser, o tecido adiposo, um tecido ricamente vascularizado nos faz pensar que esta seja uma causa para a melhor conservação da temperatura que foi observada entre os animais do grupo Obeso em nosso estudo.

## 6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que:

- Com relação aos parâmetros anestésicos, ratos obesos não demandam tempo de indução de anestesia inalatória e complementação anestésica perioperatória diferentes dos ratos não obesos quando submetidos à gastrectomia vertical para o tratamento da obesidade experimentalmente induzida. Entretanto, ratos obesos tem menor tempo de indução de anestesia intramuscular que ratos não obesos na mesma situação anteriormente descrita.

- Com relação aos parâmetros fisiológicos, não há diferenças nas respostas quanto a frequência cardíaca, frequência respiratória e saturação periférica de oxigênio entre os grupos Obeso e Não Obeso durante a gastrectomia vertical. No entanto, ratos obesos conservam melhor a temperatura corporal durante o tempo de exposição cirúrgica semelhante para a realização da técnica citada para ambos os grupos.

## REFERÊNCIAS

- AYOUB, J.A.S.; ALONSO, P.A.; GUIMARÃES, L. M. V. Efeitos da cirurgia bariátrica sobre a síndrome metabólica. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, Curitiba, v. 24, n. 2, p. 140-143, 2011.
- BRANCO-FILHO, A. J. et al. Treatment of morbid obesity with vertical gastrectomy. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, Curitiba, v. 24, n. 1, p. 52-54, 2011.
- BRUINSMA, B. G. et al. Surgical models of Roux-en-Y gastric bypass surgery and sleeve gastrectomy in rats and mice. **Nature Protocols**, London, v. 10, n. 1, p. 495-507, 2015.
- BUITRAGO, S. et al. Safety and efficacy of various combinations of injectable anesthetics in BALB/c mice. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, Memphis, v. 47, n. 1, p. 11-17, 2008.
- BUSSEY, C. T.; LAMBERTS, R. R. Effect of type 2 diabetes, surgical incision, and volatile anesthesia on hemodynamics in the rat. **Physiological Reports**, Hoboken, n. 5, v. 14, e13352, 2017.
- CANAL, C. E.; MCNAY, E. C.; GOLD, P. E. Increases in extracellular fluid glucose levels in the rat hippocampus following an anesthetic dose of pentobarbital or ketamine-xylazine: an in vivo microdialysis study. **Physiology & Behavior**, Elmsford, v. 84, p. 245-250, 2005.
- CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? **American Journal of Surgery**, New York, v. 171, n.1, p. 74-79, 1996.
- CASTELAN-FILHO, J. B. et al. Sleeve gastrectomy model in Wistar rats. **Obesity Surgery**, Oxford, v. 17, p. 957-961, 2007.
- DORITY, J.; HASSAN, Z. U.; CHAU, D. Anesthetic implications of obesity in the surgical patient. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, New York, v. 24, n. 4, p. 222-228, 2011.
- GIROUX, M-C. et al. Anesthetic and pathological changes following high doses of ketamine and xylazine in Sprague Dawley rats. **Experimental Animals**, Tokyo, v. 64, n. 3, p. 253-260, 2015.
- GONÇALVES, C. G. **Alterações metabólicas e morfométricas após derivação gástrica em Y de Roux: estudo experimental em ratos**. 109 f. Tese (Doutorado em Cirurgia) Programa de Pós-Graduação em clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2010.

GOSS-SAMPSON M. A.; KRISS, A. Effects of pentobarbital and ketamine-xylazine anesthesia on somatosensory, brainstem auditory and peripheral sensory-motor responses in the rat. **Laboratory Animals**, London, v. 25, p. 360-366, 1991.

GREEN, C. J. et al. Ketamine alone and combined with diazepam or xylazine in laboratory animals: a 10 year experience. **Laboratory Animals**, London, v. 15, p. 163-170, 1981.

GREENSTEIN, A. J. et al. Prevalence of adverse intraoperative events during obesity surgery and their sequelae. **Journal of American College Surgeons**, Chicago, v. 215, n. 2, p 271-277, 2012.

HE, S. et al. Ketamine-xylazine-acepromazine compared with isoflurane for anesthesia during liver transplantation in rodents. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, Memphis, v. 49, n 1, p. 45-51, 2010.

HUBER, D. A.; SCHREIHOFFER, A. M. Attenuated baroreflex control of sympathetic nerve activity in obese Zucker rats by central mechanisms. **Journal of Physiology**, London, v. 588, n. 9, p. 1515-1525, 2010.

JIRON, J. M. et al. Comparison of Isoflurane, Ketamine– Dexmedetomidine, and Ketamine–Xylazine for General Anesthesia during Oral Procedures in Rice Rats (*Oryzomys palustris*). **Journal of American Association for Laboratory Animal Science**, Memphis, v. 58, n 1, p. 40-49, 2019.

KANAREK, R. B.; ORTHEN-GAMBILL, N. Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate-induced obesity in rats. **The Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 112, p. 1546-1554, 1982.

KAWASAKI, T. et al. Long-term sucrose-drinking causes increased body weight and glucose intolerance in normal male rats. **British Journal of Nutrition**, London, v. 93, p. 613-618, 2005.

KIRK, R. E. **Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences**. Belmont, Wadsworth, 2<sup>o</sup> edition, 1982.

MASSEY, C. A.; RICHERSON, G. B. Isoflurane, ketamine-xylazine, and urethane markedly alter breathing even at subtherapeutic doses. **Journal of Neurophysiology**, Bethesda, v. 118, p. 2389 –2401, 2017.

MCKAY, R. E et al. Effect of increased body mass index and anesthetic duration on recovery of protective airway reflexes after sevoflurane vs desflurane. **British Journal of Anaesthesia**, Altrincham, v. 104, n. 2, p. 175–82, 2010.

MINGRONE, G. et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 366, n. 17, p.1577-1585, 2012.

MONCADA, R. et al. Sleeve gastrectomy decreases body weight, whole-body adiposity, and blood pressure even in aged diet-induced obese rats. **Obesity Surgery**, Oxford, v. 26, p. 1549–1558, 2016.

MURPHY, R. et al. Sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for type 2 diabetes and morbid obesity: double-blind randomised clinical trial protocol. **BMJ Open**, London, v. 6, p. 1-8, 2016.

MUSIZZA, B. et al. Interactions between cardiac, respiratory and EEG- $\delta$  oscillations in rats during anesthesia. **Journal of Physiology**, London, v. 580, n. 1, p. 315-326, 2007.

ORTIZ, V. E.; KWO, J. Obesity: physiologic changes and implications for preoperative management. **BMC Anesthesiology (Online)**, London, v. 15, n. 97, 2015.

PATRIKAKOS, P. et al. A surgical rat model of sleeve gastrectomy with staple technique: long-term weight loss results. **Obesity Surgery**, Oxford, v. 19, p. 1586-1590, 2009.

PEDOTO, A. Lung physiology and obesity: anesthetic implications for thoracic procedures. **Anesthesiology Research and Practice**, New York, v. 2012, p. 1-7, 2012.

PETRINI, F. et al. Perioperative and periprocedural airway management and respiratory safety for the obese patient: 2016 SIAARTI Consensus. **Minerva Anestesiologica**, Torino, v. 82, n. 12, p. 1314-35, 2016.

PLANTE, E. et al. Impact of anesthesia on echocardiographic evaluation of systolic and diastolic function in rats. **Journal of American Society of Echocardiography**, St. Louis, v. 19, n. 12, p. 1520-1525, 2006.

PUZZIFERRI, N. et al. Three-year follow-up of a prospective randomized trial comparing laparoscopic versus open gastric bypass. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 243, n. 2, 2006.

RÊGO, A. C. M. et al. Biodistribution of technetium-99m pertechnetate after Roux-en-Y gastric bypass (Capella technique) in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 9-12, 2010.

SAHA, J.K. et al. Acute hyperglycemia induced by Ketamine/Xylazine anesthesia in rats: mechanisms and implications for preclinical models. **Experimental Biology and Medicine**, Basel, v. 230, p. 777-784, 2005.

SCHANAIDER, A.; SILVA, P. C. Uso de animais em cirurgia experimental. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 441-447, 2004.

SCHREIHOFER, A. M. et al. Impairment of sympathetic baroreceptor reflexes in obese Zucker rats. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 293, p. 2543-2549, 2007.

SCHULZ, S. et al. Influence of O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>–pneumoperitoneum as an oxidative stressor on duration of anesthesia, loss of different reflexes and cytokine mRNA expression. **Laboratory Animals**, London, v. 38, p. 261-271, 2004.

SIAMPALIOTI, A. et al. Anesthesia management for the super obese: is sevoflurane superior to propofol as a sole anesthetic agent? A double-blind randomized controlled trial. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Roma, v. 19, p. 2493-2500, 2015.

SJÖSTRÖM, L. et al. Effect of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 8, p. 741-752, 2007.

STEIN, A. et al. Effects of anesthesia on echocardiographic assessment of left ventricular structure and function in rats. **Basic Research in Cardiology**, Darmstadt, v. 102, p. 28-41, 2007.

TABUSHI, F. I. **Gastrectomia parcial em ratos normais e em ratos obesos: estudo comparativo**. 81f. Tese (Doutorado em Cirurgia) Programa de Pós-Graduação em Princípios de Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná / Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, 2013.

TABUSHI, F. I. et al. Vertical gastrectomy in overweight and non-overweight rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 31, n. 10, p. 689-693, 2016.

TOBIN, B.W.; FINEGOOD, D.T. Estimation of rat body composition by means of electromagnetic scanning is altered by duration of anesthesia. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 125, p. 1512-1520, 1995.

TSUKAMOTO, A. et al. Vital signs monitoring during injectable and inhalant anesthesia in mice. **Experimental Animals**, Tokyo, v. 64, n. 1, p. 57-64, 2015.

TSUKAMOTO, N. N. et al. The validity of anesthetic protocols for the surgical procedure of castration in rats. **Experimental Animals**, Tokyo, v. 67, n. 3, p. 329-336, 2018.

VALENTI, V. et al. Sleeve gastrectomy induces weight loss in diet-induced obese rats even if high-fat feeding is continued. **Obesity Surgery**. Oxford, v. 21, p. 1438–1443, 2011.

VAUGHAN, R.W.; WISE, L. Intraoperative arterial oxygenation in obese patients. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 184, n. 1, p 35-42, 1976.

WIXSON, S. K. et al. The effect of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure and heart rate in adult male rats. **Laboratory Animal Science**, Joliet, v. 37, n. 6, p. 736-742, 1987.

XING L. et al. Impaired laparotomy wound healing in obese rats. **Obesity Surgery**, Oxford, v. 21, n. 12, p. 1937-46, 2011.

ZANDIEH, S. et al. The effect of ketamine/xylazine anesthesia on sensory and motor evoked potentials in the rat. **Spinal Cord**, Houndmills, v. 41, p 16-22, 2003.

## **DOCUMENTOS CONSULTADOS**

AMADEU, M. S. O. S. *et al.* **Manual de normalização de documentos científicos de acordo com as normas da ABNT**. Curitiba. Editora UFPR, 2015.

COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL – COBEA, Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório - SBCAL. **Princípios éticos e práticos do uso de animais de experimentação**. São Paulo: UNIFESP-EPM / AFIP / FAPESP. 2000. Disponível em: <http://www;cobea;org/principios;htm;> acessado em: dezembro de 2012.

STEDMAN – **Dicionário Médico**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 27<sup>a</sup> edição, 2003.

WALKER, W.F.; HOMBERGER, D.G. **Anatomy and Dissection of Rat**. New York, W. H. Freeman and Company, 3 edition, 1997. p. 15-17.



## ANEXO 1


**HOSPITAL E MATERNIDADE ANGELINA CARON**  
**Coordenação de Ensino e Pesquisa**

Campina Grande do Sul, 21 de dezembro de 2012  
 Parecer nº 023/12

**De** Comitê de Ética em Experimentação Animal  
**Para** Dr<sup>a</sup>. Melissa Stueber  
**Assunto** Parecer

**1. Título do projeto**

Monitorização anestésica trans-operatória em ratos normais e obesos.

**2. Relator**

Dr. Carlos José Franco de Souza

**3. Animais a serem utilizados**

40 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia mammalia), da linhagem Wistar

**4. Avaliação dos procedimentos (s) previsto (s) :**
**4.1. Indução de Obesidade**

Empregado método previamente descrito por KAWASAKI, T.; KASHIWABARA, A.; SAKAI, T.; IGARASHI, K.; OGATA, N.; WATANABE, H.; ICHIYANAGI, K.; YAMANOUCI, T. Long-term sucrose-drinking causes increased body weight and glucose intolerance in normal male rats. Br J Nutr 2005;93(5):613-8. cujo método não induz qualquer forma de privação ou estresse nos animais.

**4.2. Anestesia, procedimentos cirúrgicos, cuidados pós-operatórios e coletas de amostras:**

Serão respeitadas as normas da coordenação de ensino e pesquisa do Hospital Angelina Caron previstas para o manejo e manutenção de animais de laboratório. Para a anestesia os ratos são sedados por inalação com halotano e a seguir receberão as inoculações por via intra-musculares com a associação de ketamina (100mg/kg) e xilazina (10mg/kg). Durante o ato cirúrgico serão monitorizados os parâmetros de temperatura retal, frequência cardíaca, respiratória, eletrocardiograma e saturação de oxigênio. Após as cirurgias os ratos ficarão sob assistência em ambiente aquecido até a recuperação completa da anestesia e após serão transferidos para o laboratório específico onde permanecerão pelo período de sete dias. Ao término do estudo, com os ratos sedados por inalação de Halotano serão coletadas amostras de sangue por punção cardíaca em volume suficiente para a indução de parada cardíaco-respiratória e morte. Serão respeitadas as normas de Biossegurança previstas para a manipulação de animais de laboratório. As carcaças serão removidas para o expurgo hospitalar e transportadas para o aterro sanitário de Curitiba, por empresa especializada e devidamente acondicionados.

**5. Parecer final**

Todos os procedimentos analisados pela Comissão de Ética em Pesquisa foram considerados **satisfatórios**, sendo este protocolo **autorizado** para sua execução nas dependências do centro de experimentação animal deste hospital.

Dr. João Carlos Domingues Repka  
 Coordenador do Comitê de Ética em Experimentação Animal