

Thaísa David Cândido

Influência da dexmedetomidina associada à atropina sobre os índices globais de perfusão em cães anestesiados com isoflurano submetidos à hemorragia seguida por reposição volêmica com sangue autólogo

Botucatu

2014

Thaísa David Cândido

Influência da dexmedetomidina associada à atropina sobre os índices globais de perfusão em cães anestesiados com isoflurano submetidos à hemorragia seguida por reposição volêmica com sangue autólogo

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Anestesiologia para a obtenção do
título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu

2014

DEDICATÓRIA

À minha família que me deu todo o apoio,
coragem e sabedoria para seguir a diante
em todos os momentos de minha vida.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador

Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Por todo o aprendizado, ajuda e paciência nesses anos como aluna, residente e pós-graduanda.

Muito do meu conhecimento e senso crítico em Anestesiologia eu devo a você!

Ao Mateus do Amaral Freitas

Pelo amor, companheirismo, compreensão e principalmente pela paciência durante esses últimos dois anos!

Aos queridos e amáveis pointers

Por todo carinho, amor e rabinhos abanados que éramos recebidos diariamente, vocês tornaram os dias mais leves. Sem vocês essa dissertação não existiria.

AGRADECIMENTOS

Aos pós-graduandos e amigos pela ajuda na execução do piloto e do projeto, pelas risadas, "gordices" e estadias em Botucatu: Miriely Stein Diniz, Felipe Sabbadin Zanuzzo, Carolina Quarterone, Livia Teixeira Ramos, Ademir Cassiano Rosa, Nadia Crosignani, Natache Arouca Garofalo, Adriana Vieira Klein, Lídia Matsubara, Vivian Lima, Camila Martos Thomazini e Luciane dos Reis Mesquita (FMVZ- Unesp/Botucatu).

À professora Dra. Denise Tabacchi Fantoni e aos pós-graduandos pelo empréstimo e ajuda com o OPS: Thaís Rosseto e Eutálio Pimenta (Departamento de Cirurgia - FMVZ – USP).

Aos professores: Stelio Pacca Loureiro Luna e Antônio José de Araújo Aguiar (Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária – FMVZ - Unesp/Botucatu) pelo aprendizado durante a minha vida acadêmica.

Ao José Eduardo Corrente (Departamento de Bioestatística –IBB – Unesp/Botucatu) pela análise estatística.

À Professora Regina Takahira e aos residentes do laboratório clínico: Bruno Ceolin, Carolina Martins, Mariana Melanchauski e Marina Mitie (Departamento de Clínica Veterinária – FMVZ- Unesp/Botucatu) pela ajuda com o material para o projeto e pelas análises das hemoglobinas.

Às funcionárias: Ana Maria Sauer Tardevo (Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária – FMVZ - Unesp/Botucatu) pela ajuda na execução do piloto e do projeto, Tatiane Pineiz (Secretaria do Programa de Pós-graduação em Anestesiologia- FMB – Unesp/Botucatu) e Neli Aparecida Pavan (Departamento Anestesiologia - FMB - Unesp/Botucatu) com as burocracias.

EPÍGRAFE

“Mesmo quando tudo pede um pouco mais de calma

Até quando o corpo pede um pouco mais de alma

A vida não para...

Será que é tempo que lhe falta para perceber?

Será que temos esse tempo para perder?

E quem quer saber?

A vida é tão rara

Tão rara”

Lenine

CANDIDO, TD. **Influência da dexmedetomidina associada à atropina sobre os índices globais de perfusão em cães anestesiados com isoflurano submetidos à hemorragia seguida por reposição volêmica com sangue autólogo.** Botucatu. 2014. 75f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

O reconhecimento e o tratamento precoce da hemorragia intraoperatória é primordial para prevenir a morbidade e a mortalidade associada à perda aguda de volume circulante. Por outro lado, dexmedetomidina é um fármaco adjuvante da anestesia que, devido a sua ação vasoconstritora, poderia agravar estados de hipoperfusão regional associados à perda volêmica aguda. Objetivou-se avaliar os efeitos da infusão intravenosa contínua de dexmedetomidina associada à atropina sobre os índices globais de perfusão e sobre outras variáveis hemodinâmicas em cães anestesiados com isoflurano submetidos à hemorragia guiada a volume seguida pela reposição volêmica com sangue autólogo. Oito cães hígidos (19,5-29,2 kg) foram anestesiados em duas ocasiões com concentrações equipotentes (1,3 concentração alveolar mínima) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO) ou em associação com a dexmedetomidina intravenosa (bolus de 1,6 µg/kg, seguido por 2 µg/kg/h) (tratamento ISO-DEX) em um delineamento aleatório cruzado, aguardando-se 2 semanas de intervalo entre os tratamentos. A atropina (0,03 mg/kg, IM e 0,01 mg/kg, IV) foi administrada 30 minutos antes da hemorragia no tratamento ISO-DEX. A anestesia foi mantida em ambos os tratamentos sob ventilação com volume controlado (volume corrente: 12 mL/kg, pressão positiva no final de expiração: 7 cm H₂O, frequência respiratória: 16-20 mov/min) com bloqueio neuromuscular produzido pelo atracúrio. Após a obtenção dos parâmetros pré-hemorragia (basal), foram retirados 10, 20, e 30% do volume sanguíneo total estimado (80 mL/kg) de forma progressiva, seguido por reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções. Comparativamente ao valor basal, a hemorragia reduziu significativamente ($p < 0,05$) o índice de transporte de O₂ (IDO₂) e a saturação venosa mista (SvO₂) em ambos os tratamentos. Embora a taxa de extração de O₂ (TeO₂) tenha se elevado ($p < 0,05$) em relação ao valor basal durante a hemorragia, o limiar anaeróbico [ponto onde o consumo (IVO₂) se torna dependente da oferta de O₂ (IDO₂)] não foi atingido em nenhum tratamento. A TeO₂ permaneceu mais elevada ($p < 0,05$) que os valores basais durante a reposição volêmica em ambos os tratamentos. As diferenças ($p < 0,05$) entre tratamentos para os valores de SvO₂ e TeO₂ durante a fase de reposição volêmica foram atribuídas aos valores significativamente menores ($p < 0,05$) de frequência cardíaca e de índice cardíaco registrados dos nestes momentos no tratamento dexmedetomidina em relação ao controle. Os valores de lactato plasmático, déficit de bases, ânion “gap”, gradiente venoso e arterial de CO₂ não foram alterados pela hemorragia e não diferiram entre tratamentos. O modelo de hemorragia aguda resultou em alterações esperadas dos índices globais de perfusão. A infusão contínua de dexmedetomidina associada à atropina, apesar de estar associada à redução de alguns índices de perfusão durante a fase de reposição volêmica, não resultou em evidência de metabolismo anaeróbico.

Palavras-chave: cães, dexmedetomidina, hemorragia, perfusão.

CANDIDO, TD. **Influence of dexmedetomidine combined with atropine on global perfusion indices in isoflurane anesthetized dogs submitted to hemorrhage followed by volume replacement with autologous blood.** Botucatu. 2014. 75f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Early recognition and treatment of acute intraoperative hemorrhage is seminal for preventing the morbidity and mortality associated with circulating volume losses. On the other hand, dexmedetomidine is an adjuvant anesthetic drug that might aggravate global tissue hypoperfusion induced by acute hemorrhage because of its vasopressor effects. This study aimed to evaluate the effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine combined with atropine on global perfusion indexes and on other hemodynamic parameters in isoflurane anesthetized dogs that underwent a volume-guided hemorrhage model followed by volume replacement with autologous blood. Eight healthy dogs (19-30 kg) were anesthetized in two occasions with equipotent concentrations (1.3 minimum alveolar concentration) of isoflurane alone (treatment ISO) or isoflurane combined with dexmedetomidine (1.6 µg/kg bolus, followed by 2 µg/kg/h) (treatment ISO-DEX) in a randomized crossover design, allowing 2-week intervals between treatments. Atropine (0,03 mg/kg, IM and 0.01 mg/kg IV) was administered 30 minutes prior to hemorrhage in the dexmedetomidine treatment.

Anesthesia was maintained in both treatments under neuromuscular blockade induced by atracurium and volume controlled ventilation (expired tidal volume: 12 mL/kg, positive end-expiratory pressure: 7 cm H₂O, respiratory rate: 16-20 mov/min). After recording pre-hemorrhage data (baseline), stepwise withdrawal of 10, 20, and 30% of the estimated blood volume (80 mL/kg) was followed by volume replacement with autologous blood in the same proportion. When compared with baseline values, hemorrhage significantly ($P < 0,05$) reduced oxygen delivery index (IDO₂) and mixed-venous saturation (SvO₂) in both treatments. Although the oxygen extraction ratio (O₂ER) was increased ($P < 0,05$) from baseline during hemorrhage, the anaerobic threshold (point where the oxygen consumption (IVO₂) becomes dependent on the IDO₂) was not reached in both treatments. The O₂ER remained increased ($P < 0,05$) from baseline throughout the volume replacement phase in both treatments. The significant differences ($P < 0,05$) between treatments for SvO₂ and O₂ER recorded during the volume replacement phase were attributed to the significantly lower ($P < 0,05$) heart rate and cardiac index values recorded during those time periods in the dexmedetomidine treatment in comparison to the controls. Plasma lactate, base excess, anion gap, and the arterio-venous carbon dioxide gradient did not differ within or between treatments. It was concluded that the model of hemorrhage used in the present study induced the expected changes in global perfusion indexes. The constant rate infusion of dexmedetomidine combined with atropine, in spite of causing a decrease some perfusion indexes during the volume replacement phase, did not result in evidence of anaerobic metabolism.

Key words: dexmedetomidine, dogs, hypovolemia, perfusion.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Relação entre DO₂, VO₂, TeO₂ e lactato em pacientes humanos críticos e saudáveis.22
- Figura 2-** Esquema da descrição do protocolo experimental.....39
- Figura 3-** Efeitos da infusão contínua de dexmedetomidina (bolus de 1,6 µg/kg, seguido por 2µg/kg/h) sobre a CAM do isoflurano.41
- Figura 4-** Variáveis hemodinâmicas observadas em 8 cães (média ± desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1, 3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO, círculos) ou associado à dexmedetomidina (bolus de 1, 6 µg/kg, seguido por 2 µg/kg/min) (tratamento ISO-DEX) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO-DEX, quadrados). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV₁₀, HV₂₀ e HV₃₀), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV₁₀, RV₂₀ e RV₃₀). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO- DEX.....47
- Figura 5-** Variáveis hemodinâmicas observadas em 8 cães (média ± desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1,3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO, círculos) ou associado à dexmedetomidina (bolus de 1,6 µg/kg, seguido por 2 µg/kg/min) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento DEX-ISSO, quadrados). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV₁₀, HV₂₀ e HV₃₀), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV₁₀, RV₂₀ e RV₃₀). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO- DEX.....48
- Figura 6-** Índices de perfusão observados em 8 cães (média ± desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1,3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO, círculos) ou associado à dexmedetomidina (bolus de 1,6 µg/kg, seguido por 2 µg/kg/min) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO-DEX, quadrados). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV₁₀, HV₂₀ e HV₃₀), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV₁₀, RV₂₀ e RV₃₀). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO-DEX.....49

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Variáveis hemodinâmicas observadas em 8 cães (média $\pm$ desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1,3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO) ou associado à dexmedetomidina (bolus de 1,6 $\mu\text{g/kg}$, seguido por 2 $\mu\text{g/kg/min}$) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO-DEX). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV_{10} , HV_{20} e HV_{30}), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV_{10} , RV_{20} e RV_{30}). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO-DEX.....44
- Tabela 2:** Índices globais de perfusão de 8 cães (média $\pm$ desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1,3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO) e isoflurano associado à dexmedetomidina (bolus de 1,6 $\mu\text{g/kg}$, seguido de infusão contínua de 2 $\mu\text{g/kg/min}$) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO-DEX). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV_{10} , HV_{20} e HV_{30}), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV_{10} , RV_{20} e RV_{30}). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO-DEX.....45
- Tabela 3:** Hemogasometria arterial de 8 cães (média $\pm$ desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1,3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO) e isoflurano associado à dexmedetomidina (bolus de 1,6 $\mu\text{g/kg}$, seguido de infusão contínua de 2 $\mu\text{g/kg/min}$) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO-DEX). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV_{10} , HV_{20} e HV_{30}), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV_{10} , RV_{20} e RV_{30}). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO-DEX.....46

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A: Frequência cardíaca apresentada em média individual para cada momento em batimentos/minuto. Tratamento 1(ISO) e (ISO- DEX).....	64
APÊNDICE B: Índice cardíaco apresentado em média individual para cada momento em mL/min/m ² . Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	64
APÊNDICE C: Débito cardíaco apresentado em média individual para cada momento em mL/min. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	65
APÊNDICE D: Pressão venosa central apresentada em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	65
APÊNDICE E: Pressão arterial média apresentada em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	66
APÊNDICE F: Índice de resistência vascular sistêmica apresentado em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	66
APÊNDICE G: Pressão de oclusão da artéria pulmonar apresentada em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	67
APÊNDICE H: Pressão da artéria pulmonar apresentada em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	67
APÊNDICE I: Índice de resistência vascular pulmonar apresentado em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	68
APÊNDICE J: Hemoglobina apresentada em média individual para cada momento em g/dL. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	68
APÊNDICE L: Proteína plasmática total apresentada em média individual para cada momento em g/dL. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	69
APÊNDICE M: Hematócrito apresentado em média individual para cada momento em %. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	69
APÊNDICE N: Índice de oferta de oxigênio apresentado em média individual para cada momento em mL/min/m ² . Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	70
APÊNDICE O: Taxa de extração de oxigênio apresentada em média individual para cada momento em %. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	70
APÊNDICE P: Índice de consumo de oxigênio apresentado em média individual para cada momento em mL/min/m ² . Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	71
APÊNDICE Q: Saturação venosa mista apresentada em média individual para cada momento em %. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	71

APÊNDICE R: Pressão parcial venosa de oxigênio apresentada em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1(ISO) e 2 (ISO- DEX).....	72
APÊNDICE S: Lactato apresentado em média individual para cada momento em mmol/L. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	72
APÊNDICE T: BE (ecf) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	73
APÊNDICE U: Ânion gap apresentada em média individual para cada momento. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	73
APÊNDICE V: PCO ₂ gap apresentada em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	74
APÊNDICE X: pH apresentado em média individual para cada momento. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	74
APÊNDICE Z: Pressão parcial arterial de dióxido de carbono apresentada em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	75
APÊNDICE W: Pressão parcial arterial de oxigênio apresentada em média individual para cada momento em mmHg. Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BE _{ecf}	Déficit de bases no fluido extracelular
CAM	Concentração alveolar mínima
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
CAP	Cateter de artéria pulmonar
CvO ₂	Conteúdo venoso misto de oxigênio
DC	Débito cardíaco
ETCO ₂	Concentração expirada de dióxido de carbono
ET _{ISO}	Concentração expirada de isoflurano
<i>f</i>	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
IC	Índice cardíaco
IDO ₂	Índice de oferta de oxigênio
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
IVO ₂	Índice de consumo de oxigênio
MODS	Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos
PAM	Pressão arterial média
PaCO ₂	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PAP/ PMAP	Pressão da artéria pulmonar
PaO ₂	Pressão parcial arterial de oxigênio
PCO ₂ gap/ ΔPCO ₂	Diferença entre pressão de dióxido de carbono venoso e arterial
PEEP	Pressão positiva no final da expiração
pH	Potencial hidrogeniônico
POAP	Pressão de oclusão da artéria pulmonar
PPT	Proteína plasmática total
PVC	Pressão venosa central
PvO ₂	Pressão parcial venosa de oxigênio
SvO ₂	Saturação venosa mista de oxigênio
TeO ₂	Taxa de extração de oxigênio

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE APÊNDICES

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INTRODUÇÃO.....	16
REVISÃO DE LITERATURA	18
Mecanismos compensatórios no choque hipovolêmico/hemorragico:	19
Estágios de evolução do choque hipovolêmico/hemorragico:	20
Fase compensatória:	21
Fase descompensatória inicial:	21
Fase descompensatória tardia (estágio terminal):.....	22
Reconhecimento da hipovolemia / choque hipovolêmico:	23
Parâmetros utilizados no reconhecimento de estados globais de hipoperfusão e choque.....	24
Pressão arterial média	24
Débito Cardíaco (DC).....	25
Oferta (DO ₂), consumo (IVO ₂) e taxa de extração de oxigênio (TeO ₂).	25
Saturação venosa mista de oxigênio (SvO ₂).....	26
Diferença entre pressão de dióxido de carbono venoso e arterial (PCO ₂ gap ou ΔPCO ₂).	27
Lactato, déficit de bases e ânion gap	28
Dexmedetomidina	29
JUSTIFICATIVA / OBJETIVO	32
MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
Animais e comissão de ética	33
Fase 1-Estudo preliminar:	33
Fase 2: Hemodinâmica e índices de perfusão durante a hipovolemia aguda seguida por reposição volêmica em cães anestesiados com isoflurano ou dexmedetomidina / atropina associada ao isoflurano	35
ESTATÍSTICA.....	40
RESULTADOS	41
Fase 1: Estudo da concentração alveolar mínima (Figura 3)	41
Fase 2: Estudo hemodinâmico e de índices de perfusão	41
Variáveis hemodinâmicas (Tabela 1 e Figura 4 e 5)	42
Índices globais de perfusão (Tabela 2 e Figura 6).....	43
Hemogasometria arterial (Tabela 3)	43
Tempo anestésico e recuperação da anestesia	43
DISCUSSÃO	50

CONCLUSÃO.....	56
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	57
APÊNDICES	64

INTRODUÇÃO

A dexmedetomidina é um fármaco com propriedades ansiolíticas, hipnóticas, sedativas e analgésicas (Murrell & Hellebrekers, 2005; Paris & Toner, 2005). Seu emprego por infusão contínua vem se popularizando como parte integrante de técnicas anestésicas balanceadas ou como agente hipnótico em pacientes que necessitam de sedação por períodos prolongados (Paris & Tonner, 2005). A infusão contínua de doses terapêuticas de dexmedetomidina (1- 3 µg/kg/hora) está associada à redução substancial da frequência cardíaca (FC) e do débito cardíaco (DC), alterações em grande parte atribuídas a sua ação vasoconstritora. Entretanto, a redução da perfusão tecidual global acarretada por estes efeitos hemodinâmicos parece não ser deletéria em cães saudáveis, uma vez que nestes animais a redução da oferta de oxigênio (DO_2) não atinge valores abaixo do limiar anaeróbio (ponto onde o consumo (VO_2) é influenciado pela diminuição da DO_2) e o lactato plasmático permanece dentro de valores normais (Lin et al, 2008; Uilenreef et al, 2009; Congdon et al, 2013). Entretanto não se conhece até o presente momento o impacto da infusão contínua de dexmedetomidina em animais apresentando hemorragia aguda seguida de reposição volêmica com sangue autólogo.

Na hipovolemia associada à perda sanguínea aguda, o fluxo sanguíneo é o priorizado para os órgãos vitais (coração, cérebro e pulmões), através de vasoconstrição seletiva na pele e mucosa gastrointestinal / órgãos esplâncnicos, os quais são as primeiras regiões acometidas pela diminuição na perfusão e as últimas onde o fluxo sanguíneo é normalizado após o restabelecimento do volume circulante (Silverman & Tuma, 1992; Hamilton et al., 2001). Com o agravamento da hipoperfusão intestinal / esplâncnica devido à progressão da perda sanguínea e a falta de intervenção terapêutica adequada, o quadro hipovolêmico pode se complicar pela perda de integridade da mucosa intestinal resultando em translocação de bactérias do trato gastrointestinal para a circulação sistêmica e sepse (Baker et al, 1988).

A utilização de agonistas alfa-1adrenérgicos tais como a norepinefrina pode comprometer a perfusão renal e esplâncnica (intestinal) em pacientes normovolêmicos (Pawlik et al, 1975; Richer et al, 2006), risco ainda mais provável caso estes agentes vasopressores sejam administrados sem critério em pacientes hipovolêmicos. A vasoconstrição induzida pela dexmedetomidina parece ocorrer com maior intensidade na pele, baço e anastomoses arteriovenosas dos pulmões, uma vez que a redução percentual do fluxo sanguíneo nestes órgãos é igual ou maior que a redução do DC ocasionada pelo agonista alfa-2 adrenérgico (Lawrence et al, 1996). Por outro lado, a dexmedetomidina pode preservar o fluxo sanguíneo hepático e intestinal em indivíduos normovolêmicos (Lawrence et al, 1996).

A dexmedetomidina, apesar preservar a perfusão para órgãos vitais (coração, cérebro), fígado e intestino (Lawrence et al, 1996), pode agravar quadros de hipoperfusão global [avaliados pela relação entre oferta (DO_2) e consumo de oxigênio (VO_2)] em modelos experimentais de choque séptico (Carnicelli et al, 2011). Estas observações prévias dão suporte à hipótese que este alfa-2 agonista poderia agravar quadros de hipoperfusão global associados à hemorragia aguda. A redução da perfusão tecidual induzida pela dexmedetomidina pode ser atribuída tanto a sua ação vasoconstritora local como à redução do DC causada pela bradicardia reflexa (Lawrence et al, 1996; Lin et al, 2008; Congdon et al, 2013). Neste cenário, a antagonização da bradicardia com o emprego de um anticolinérgico (atropina), e a consequente normalização e/ou atenuação da redução do DC induzida pelo alfa-2 agonista poderia possibilitar que apenas a ação vasoconstritora do alfa-2 agonista sobre a perfusão global fosse investigada. Portanto, o presente estudo objetivou avaliar a influência da dexmedetomidina associada à atropina sobre os índices globais de perfusão em cães anestesiados com isoflurano submetidos à hemorragia seguida por reposição volêmica com sangue autólogo.

REVISÃO DE LITERATURA

Pacientes apresentando hemorragia aguda são frequentemente observados em medicina veterinária. Dependendo da severidade da perda sanguínea pode haver rápida progressão para o choque, resultando em elevada morbidade e mortalidade. A hipovolemia decorrente da perda sanguínea é uma de várias enfermidades que dependendo do seu estágio de evolução pode culminar em choque, o qual é um termo utilizado para definir um estado grave de ameaça à vida causada pela oferta inadequada de substrato para sustentar o metabolismo celular aeróbico (Pfeifer et al, 2013).

O choque pode ser dividido em 4 tipos de acordo com a sua causa (Day & Bateman, 2007):

- 1) Hipovolêmico: choque caracterizado pela perda de volume intravascular (ex: desidratação, hemorragia) provocando baixo débito cardíaco / oferta inadequada de O₂ aos tecidos (Elbers & Ince, 2006; Guyton & Hall, 2006a; Day & Bateman, 2007).
- 2) Cardiogênico: choque caracterizado pelo bombeamento insuficiente de sangue (ex: cardiomiopatia, arritmias) provocando baixo débito cardíaco / oferta inadequada de O₂ aos tecidos (Elbers & Ince, 2006; Day & Bateman, 2007).
- 3) Obstrutivo: choque caracterizado pela obstrução do fluxo sanguíneo (efusão pericárdica, síndrome vólvulo-gástrica), provocando baixo débito cardíaco / oferta inadequada de O₂ aos tecidos (Elbers & Ince, 2007; Day & Bateman, 2007).
- 4) Distributivo/ Vasculogênico: choque caracterizado por vasodilatação e má distribuição do fluxo sanguíneo associado a um distúrbio metabólico (ex: sepse, toxemia, anafilaxia). Apesar de o débito cardíaco poder estar normal ou aumentado, a oferta de O₂ ainda pode ser inadequada para sustentar o metabolismo aeróbico devido à vasodilatação excessiva / má distribuição do fluxo sanguíneo entre os órgãos e tecidos (Elbers & Ince, 2006; Day & Bateman, 2007).

Diferentemente dos quadros de choque distributivo/vasculogênico, o choque hipovolêmico/hemorragico é caracterizado por um estado de hipovolemia absoluta, uma vez que a capacidade volumétrica/tônus dos vasos sanguíneos se encontra inalterada (Day & Bateman, 2007). Com o desenvolvimento de perda sanguínea progressiva, o choque hipovolêmico pode se instalar no momento em que o déficit de volume é suficiente para acarretar um desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio nos tecidos (Pfeifer et al, 2013). Apesar da perda aguda sanguínea ser um problema comum em pacientes traumatizados

e no período pré-operatório, este é um problema difícil de ser reconhecido. Tendo-se em vista que atrasos no diagnóstico e/ou tratamento inadequado de quadros hemorrágicos podem culminar em maior morbidade ou mortalidade, métodos precisos de estimativa da perda volêmica são essenciais na avaliação desses pacientes (Scalea et al, 1990; Baron & Scalea, 1996).

Mecanismos compensatórios no choque hipovolêmico/hemorrágico:

Os mecanismos compensatórios que visam regular a pressão arterial e a perfusão tecidual podem ser divididos de acordo com seu o tempo de atuação durante a evolução do choque em imediatos, intermediários e tardios (Guyton & Hall, 2006b). Os barorreceptores, localizados nos seios carotídeos e arco aórtico, são responsáveis pelo aumento imediato da atividade simpática que ocorre na hipovolemia aguda. A atividade dos barorreceptores é diminuída diante da redução da pressão arterial ocasionada pelo choque hemorrágico, resultando em estimulação do sistema nervoso simpático, com consequente vasoconstrição periférica e esplâncnica (aumento da resistência vascular sistêmica), além do aumento da contratilidade e da frequência cardíaca (Guyton & Hall, 2006b; Muir, 2007; Day & Bateman, 2007). Além dos barorreceptores, a redução do fluxo sanguíneo cerebral com consequente baixa oferta de oxigênio e acúmulo de dióxido de carbono cerebral também contribui para o aumento imediato da atividade simpática no choque hemorrágico.

Outro mecanismo imediato de resposta à perda volêmica envolve a ativação dos receptores de volume atrial, os quais são receptores sensíveis à distensão pelo volume sanguíneo localizados em ambos os átrios e na parede da artéria pulmonar. A diminuição do retorno venoso em situações de hemorragia/hipovolemia deixa de estimular esses receptores, que transmitem esse estímulo ao hipotálamo (aumento da sensação de sede), a hipófise (excreção do hormônio antidiurético) e aos rins (ativação do sistema renina angiotensina-aldosterona), estimulando a resposta hormonal, além da ativação da resposta simpática (Guyton & Hall, 2006b).

A movimentação de fluido intersticial para o meio intravascular ocorre como mecanismo compensatório intermediário (Guyton & Hall, 2006b). A mobilização de água intersticial para o interior dos vasos sanguíneos ocorre devido à redução da pressão hidrostática capilar (equilíbrio de Starling), o que pode ocasionar diminuição da proteína plasmática total (Day & Bateman, 2007; Muir, 2007). Apesar da mobilização de fluido para o espaço intravascular

poder reduzir o hematócrito (Ht), este fenômeno não ocorre em cães. Nesta espécie a contração de vasos esplênicos ocasionada pelo aumento da atividade simpática introduz na circulação uma quantidade importante de glóbulos vermelhos, contribuindo assim para que o Ht não seja alterado de forma substancial (Day & Bateman, 2007; Blaber et al, 2013).

A diminuição da excreção de água pelos rins pela ação da vasopressina/hormônio antidiurético liberado pela neurohipófise, também constitui um mecanismo compensatório intermediário. Embora a reabsorção de água nos rins pela ação da vasopressina seja um mecanismo compensatório intermediário (Guyton & Hall, 2006b; Day & Bateman, 2007), a ação vasoconstritora arterial deste hormônio pode representar um mecanismo mais precoce de compensação em quadros de choque agudo (Giusti-Paiva et al, 2007).

A ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona ocorre de forma mais tardia que os demais mecanismos compensatórios citados. A ativação desta resposta neuroendócrina se inicia com a liberação de renina na circulação pelas células do aparelho justaglomerular devido à redução do fluxo sanguíneo renal durante o choque. A renina por sua vez converte o peptídeo angiotensinogênio em angiotensina I, sendo esta última convertida em angiotensina II na circulação pulmonar. A angiotensina II promove vasoconstrição que auxilia na estabilização da pressão arterial e estimula a liberação de aldosterona pelo córtex das adrenais. A aldosterona auxilia no restabelecimento do volume circulante ao estimular a retenção de água e sódio. Entretanto estes mecanismos demoram cerca de 20 minutos para se tornarem ativos diante de uma perda volêmica aguda, caracterizando uma resposta compensatória tardia (Guyton & Hall, 2006b; Day & Bateman, 2007, Muir, 2007).

Estágios de evolução do choque hipovolêmico/hemorragico:

Diante de um quadro de choque hipovolêmico / hemorrágico, o sistema neuroendócrino procura manter a perfusão para o coração e cérebro através de vasoconstrição seletiva na pele (periferia) e em órgãos esplâncnicos (trato gastrointestinal e rins), ocasionando ativação da resposta inflamatória sistêmica devido a isquemia, a reperfusão e a ativação de neutrófilos (Peitzman et al, 1995). A septicemia, secundária à translocação bacteriana do trato gastrointestinal para a circulação sistêmica, e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS) são as etapas evolutivas finais do choque hemorrágico. A duração do choque tem relação direta com a intensidade da translocação bacteriana e com a mortalidade (Baker et al, 1988). Portanto, a classificação do choque hipovolêmico / hemorrágico de acordo com seu

estágio evolutivo, listada a seguir, pode ser importante no estabelecimento do prognóstico e das medidas terapêuticas a serem empregadas:

Fase compensatória:

Na fase compensatória o DC / DO₂ podem ser mantidos devido à atuação dos mecanismos compensatórios, uma vez que a perda volêmica é leve a moderada (Guyton & Hall, 2006a; Day & Bateman, 2007). Esta fase também é conhecida como hiperdinâmica e hipermetabólica, pois ocorre o aumento da taxa metabólica, do requerimento de oxigênio e energia para os tecidos. Esta fase pode ser de difícil reconhecimento, uma vez que perdas sanguíneas discretas / moderadas (10% do volume circulante) podem não ser suficientes para causar alterações nos parâmetros hemodinâmicos (ex: pressão arterial e DC). Para que ocorra deterioração dos parâmetros hemodinâmicos (hipotensão e diminuição do DC), caracterizando a fase descompensatória inicial, são necessárias de perdas volêmicas mais expressivas (35-45% do volume circulante) (Guyton & Hall, 2006a). Seus sinais são inespecíficos como: frequência cardíaca elevada ou normal, taquipnéia, mucosas hipercoradas, tempo de preenchimento capilar (TPC) reduzido (menor que um segundo), nível de consciência normal e pressão arterial normal ou aumentada (Day & Bateman, 2007).

Fase descompensatória inicial:

Caso a hemorragia não tenha sido controlada ou na ausência de intervenção terapêutica, o choque progride para a fase descompensatória inicial. Nesta fase a perda volêmica (ex: perda de 35-45% do volume sanguíneo) excede a capacidade de compensação fisiológica e alterações cada vez mais evidentes dos parâmetros hemodinâmicos (hipotensão e redução do DC) são observadas. Geralmente os animais que são admitidos para tratamento médico nesta fase apresentam: taquicardia, pressão arterial normal ou diminuída, mucosas pálidas, tempo de preenchimento capilar aumentado, hipotermia e estado mental alterado (Day & Bateman, 2007). Apesar de a translocação bacteriana poder ter início nesta fase devido à mucosa intestinal lesionada (Day & Bateman, 2007), ainda não houve o estabelecimento de quadro de sepse grave ou de choque séptico como complicação do choque hipovolêmico. Portanto, a reposição volêmica nesta fase ainda pode ser bem sucedida no restabelecimento da pressão arterial uma vez que não há quadro de choque distributivo / vasodilatatório instalado.

Nesta fase a redução da oferta global de O_2 (DO_2) é severa o suficiente para atingir o limiar anaeróbico das células (limiar definido com $DO_{2crítico}$). Reduções adicionais da oferta de O_2 para valores abaixo do $DO_{2crítico}$ resultam em redução adicional do consumo de O_2 (VO_2), caracterizando uma relação de dependência entre a oferta e o consumo de O_2 (Van der Linden et al, 1995; Wilson et al, 2003) (Figura 1). A redistribuição do fluxo sanguíneo para suprir a demanda metabólica de órgãos centrais (coração e pulmões) é realizada à custa do prejuízo da perfusão (vasoconstrição) da periferia e de órgãos esplâncnicos (Peitzman et al, 1995; Richard et al, 1997; Day & Bateman, 2007). Portanto, com a evolução do quadro ocorre indiretamente disfunção de órgãos distantes, através da liberação de mediadores e toxinas (Richard et al, 1997), necrose e perda da barreira mucosa do trato digestório, permitindo a translocação de bactérias do lúmen intestinal para a circulação sistêmica (Peitzman et al, 1995; Richard et al, 1997; Day & Bateman, 2007). A hipoperfusão / vasoconstrição renal ocasiona oligúria e necrose tubular, enquanto o pâncreas libera o fator depressor do miocárdio promovendo arritmias e diminuição da contratilidade cardíaca (Day & Bateman, 2007).

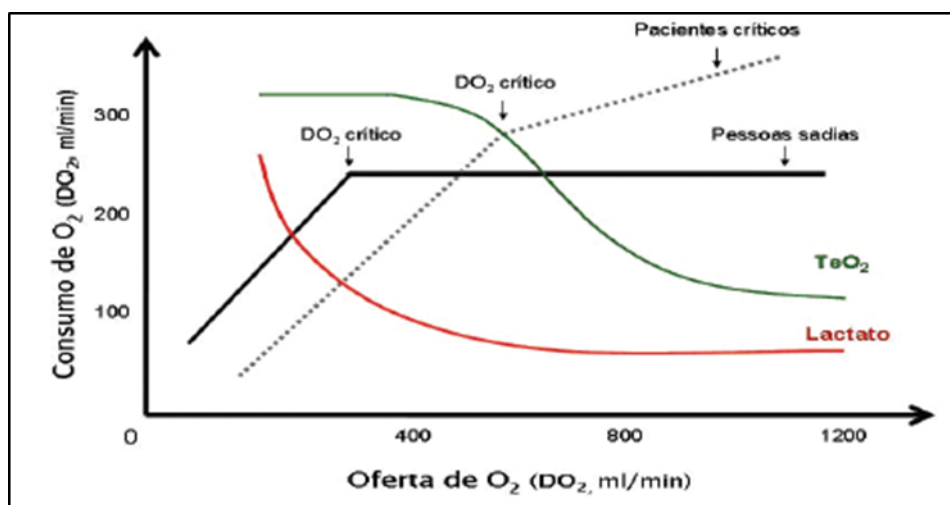


Figura 1- Relação entre DO_2 , VO_2 , TeO_2 e lactato em pacientes humanos críticos e saudáveis (Fonte: Poli de Figueredo et al, 2008).

Fase descompensatória tardia (estágio terminal):

Com a ausência de tratamento adequado, o choque progride para uma fase irreversível onde, além da instalação de um quadro de sepse / choque séptico, ocorre um fenômeno chamado escape autorregulador, onde mediadores locais promovem vasodilatação em todos os órgãos, culminando em colapso circulatório (Peitzman et al, 1995; Day & Bateman, 2007).

A perda generalizada do tônus vascular envolve a vasodilatação arteriolar progressiva com diminuição da capacidade de resposta da microcirculação a agonistas alfa-1 adrenérgicos, como a norepinefrina e fenilefrina, lesão celular e ativação de mecanismos pró e anti-inflamatórios (Peitzman et al, 1995). O sódio e o cálcio são acumulados no interior das células. O primeiro devido à disfunção da bomba Na^+/K^+ , enquanto o segundo é acumulado no meio intracelular devido à inversão do sentido de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, contribuindo para a maior mortalidade do choque (Gann & Drucker, 2013).

Os sinais clínicos da fase descompensatória tardia são: bradicardia / abafamento de bulhas cardíacas, mucosas pálidas e/ou cianóticas, tempo de preenchimento capilar ausente, pulso fraco ou ausente, hipotensão e hipotermia severa ($< 34^\circ\text{C}$), anúria, e coma culminando em parada cardiorrespiratória (Day & Bateman, 2007).

Reconhecimento da hipovolemia / choque hipovolêmico:

A manutenção da oxigenação tecidual adequada é a grande preocupação nas unidades de terapia intensiva e o objetivo final da reposição volêmica é corrigir e evitar a hipóxia tecidual, prevenindo a progressão para MODS (Marik, 2005; Reinhart & Bloos, 2005; Klijn et al, 2008). Entretanto, os parâmetros convencionais [ex: pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), saturação venosa mista (SvO_2)] utilizados na prática clínica para guiar as intervenções terapêuticas em pacientes hipovolêmicos não são sensíveis o suficiente para detectar estados hipóxia regional (ex: hipoperfusão esplâncnica) (Reinhart & Bloos, 2005; Marik et al, 2005; Klijn et al, 2008).

Técnicas de monitoração hemodinâmica e de mensuração da perfusão tecidual, além da mensuração de marcadores séricos de perfusão, podem ser empregadas no reconhecimento de estados de hipoperfusão associados à perda volêmica (Shoemaker et al, 1998; Wilson et al, 2003).

A monitorização hemodinâmica é fundamental para obter informações de um paciente apresentando quadro circulatório instável sendo um de seus principais objetivos alertar a equipe sobre uma possível crise cardiovascular e guiar seu tratamento. A monitoração hemodinâmica pode fornecer subsídios para o direcionamento do tratamento, bem como para a avaliação da resposta do paciente à terapia instituída (Pinsky e Payen, 2005). A monitorização hemodinâmica invasiva com o cateter de artéria pulmonar (CAP) pode fornecer uma avaliação precisa de todos os parâmetros utilizados no reconhecimento de quadros de

hipoperfusão tecidual global [índices de oferta e de consumo de O_2 (IDO_2 e IVO_2 , respectivamente), taxa de extração de O_2 (TeO_2), pressão parcial de O_2 e saturação da hemoglobina no sangue venoso misto (PvO_2 e SvO_2 , respectivamente)] (Pestel et al, 2010). Entretanto, o CAP não é usado rotineiramente durante a anestesia e pode estar associado a complicações raras, porém graves (Lopes et al, 2004).

Variáveis hemodinâmicas como FC, DC / DO_2 , PAM, PVC, além de débito urinário e temperatura, vem sendo utilizadas para determinar o prognóstico do choque hemorrágico bem como a resposta a fluidoterapia. Entretanto, estudos recentes indicam que estas variáveis podem não refletir as alterações que ocorrem na microcirculação (Allen, 2011; Harris et al, 2002; Peruski & Cooper, 2011). A estimativa de perda sanguínea e os sinais vitais são inadequados para guiar a terapia se empregados isoladamente (Baron & Scalea, 1996; Wilson et al, 2003; Reinhart & Bloss, 2005).

Parâmetros utilizados no reconhecimento de estados globais de hipoperfusão e choque

As variáveis empregadas no reconhecimento de estados globais de hipoperfusão e choque são classificadas em: 1) parâmetros hemodinâmicos (PAM, DC, RVS); 2) parâmetros de perfusão e oxigenação [DO_2 , VO_2 , TeO_2 , diferença de pressão de dióxido de carbono venoso e arterial (PCO_2 gap) e SvO_2]; 3) Marcadores séricos [lactato, déficit de bases (BE) e ânion gap], os quais fornecem informação sobre o metabolismo anaeróbico (Wilson et al, 2003).

Pressão arterial média

A pressão arterial sistólica é determinada pelo volume sistólico e pela complacência arterial, enquanto que a pressão arterial diastólica é resultante da resistência vascular sistêmica e da frequência cardíaca (Day & Bateman, 2007; Haskins, 2007). A PAM, por sua vez, é resultante do DC e da RVS ($PAM = DC \times RVS$) e corresponde a metade da área da curva da pressão de pulso (Day & Bateman, 2007; Haskins, 2007). Dentre os valores de pressão arterial, a PAM é o parâmetro de maior relevância, pois representa a pressão de perfusão dos tecidos (Day & Bateman, 2007). Entretanto, a correlação da PAM com a perfusão tecidual é pobre, tendo em vista que esta variável depende não apenas do fluxo (DC), mas também do tônus vasomotor (RVS). Caso a PAM seja mantida através de elevações da RVS, a perfusão (DC) pode estar reduzida e vice-versa (Johnson et al, 2009). Além deste fato,

outra limitação da PAM como índice de perfusão é o fato de que esta variável pode não refletir a pressão de perfusão de órgãos / tecidos específicos. Devido ao fato da hipotensão ocorrer apenas em estágios mais avançados de choque e hipovolemia, alterações significativas da PAM são pouco prováveis em estados hipovolêmicos moderados onde os mecanismos compensatórios são eficazes em estabilizar a pressão arterial (Partrick et al, 2002; Parks et al, 2006; Pfeifer et al, 2013). A hipotensão é um sinal de alerta de que o choque está evoluindo para sua fase descompensatória. Porém, quando a hipotensão está instalada, o diagnóstico e a terapêutica podem ser tardios, com maior risco de complicações (Pinsky & Payen, 2005; Parks et al, 2006).

Débito Cardíaco (DC)

O DC depende da frequência cardíaca (FC) e do volume sistólico ($DC = FC \times VS$) que por sua vez, depende da pré e pós-carga e da contratilidade miocárdica (Day & Bateman, 2007). Devido à variação do fluxo sanguíneo para atender as diferentes necessidades metabólicas, o DC e DO_2 podem não ter um valor específico “normal”, apenas adequado ou inadequado (Pinsky e Payen, 2005). Em casos de hemorragia, o DC e, conseqüentemente, a DO_2 sofrem diminuição significativa. A normalização do DC obtida através da reposição volêmica em estágios mais avançados de choque pode ocasionar a síndrome de reperfusão, contribuindo assim para o desenvolvimento da fase irreversível (Peitzman et al, 1995; Guyton & Hall, 2006a; Day & Bateman, 2007).

Oferta (DO_2), consumo (IVO_2) e taxa de extração de oxigênio (TeO_2).

A DO_2 para os tecidos é determinada pelo conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) e pelo DC ($DO_2 = CaO_2 \times DC$). O CaO_2 , por sua vez, é determinado principalmente pela concentração da hemoglobina no sangue arterial e da sua saturação com O_2 , enquanto o O_2 dissolvido no plasma representa uma fração menor, como apresentado na fórmula abaixo:

$$CaO_2 = (CaO_2 = Hb \times SatO_2 \times 1,34^*) + (0,0031^{**} \times PaO_2)$$

*1,34 = quantidade em mL de O_2 que 1,0g de Hb completamente saturada é capaz de carrear; **0,0031 = coeficiente de solubilidade do O_2 no plasma.

O índice de oferta de O_2 (IDO_2) é um parâmetro de perfusão global que idealmente deve ser mantido acima de $600\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2$ em pacientes sépticos conscientes para evitar o risco de hipoperfusão tecidual (Wilson et al, 2003; Gwendolyn & Martin, 2007). A maximização do IDO_2 pode reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade em pacientes criticamente enfermos (Lobo et al, 2000).

O consumo de O_2 (VO_2) é determinado pelo DC e pela diferença entre o conteúdo arterial (CaO_2) e venoso misto (CvO_2) de O_2 [$VO_2 = DC \times C(a-v)O_2$]. O índice de consumo de O_2 (IVO_2) é diretamente relacionado ao metabolismo aeróbico e sua análise em conjunto com o IDO_2 é um importante guia na avaliação da reposta do paciente hipovolêmico a reposição volêmica e a outras medidas terapêuticas. O IVO_2 deve ser mantido acima de $170\text{ mL}/\text{min}/\text{m}^2$ (Wilson et al, 2003; Gwendolyn & Martin, 2007). Durante os estágios iniciais da hipovolemia o IVO_2 permanece estável apesar da redução do IDO_2 . À medida que o IDO_2 continua decaindo com a evolução da perda volêmica, as células ainda mantêm sua atividade metabólica aeróbica através de aumentos da taxa de extração de O_2 do sangue arterial ($TeO_2 = VO_2 / DO_2 \times 100$). Entretanto, a elevação da TeO_2 para valores acima de 40% pode indicar que o oxigênio extraído pelas células já não é suficiente para sustentar o metabolismo aeróbico (Wilson et al, 2003). A partir deste momento, o IDO_2 é reduzido a um ponto crítico, pois as células começam a realizar metabolismo anaeróbico com produção de excesso de lactato (Van der Linden et al, 1995). Reduções adicionais no IDO_2 passam então a determinar reduções no IVO_2 , indicando que o metabolismo aeróbico se tornou dependente da oferta de O_2 (Figura 1).

Alterações no IVO_2 devido a alterações no IDO_2 têm sido sugeridas como meio de determinar hipóxia tecidual, relacionando-se com mortalidade e desenvolvimento de MODS (Richard et al, 1997). Em humanos, o IDO_2 e IVO_2 não podem ser usados como indicadores de prognósticos em pacientes sépticos, pois não distinguem os pacientes sobreviventes dos não sobreviventes (Bakker et al, 1991).

Saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2)

A SvO_2 é um indicador indireto da oxigenação tecidual, que possui boa sensibilidade, porém, baixa especificidade no reconhecimento de alterações cardiovasculares (Pinsky & Payen, 2005; Reinhart & Bloss, 2005). Pode ser obtida através da colheita de sangue de um cateter na artéria pulmonar (SvO_2) (Reinhart et al, 1989; Richard et al, 1997) sendo uma

técnica com maiores riscos, ou através de um cateter venoso central (SvO₂), sendo esta uma técnica mais fácil e segura (Reinhart et al, 1989; Ousmane et al, 2003; Pearse et al, 2005; Reinhart & Bloss, 2005).

O monitoramento da SvO₂ é um método confiável e sensível para detectar a perda volêmica em pacientes politraumatizados e a diminuição do seu valor está associada a maior incidência de complicações no pós-operatório em pacientes sépticos (Scalea et al, 1990; Pearse et al, 2005; Blasco et al, 2008).

A redução da SvO₂ ocorre de forma paralela ao aumento da TeO₂ e vice-versa. Portanto, a SvO₂ é também influenciada pela relação entre a oferta e demanda de O₂ (IDO₂ / IVO₂) (Blasco et al, 2008; Futier et al, 2010;). Seu valor ideal é $\geq 70\%$, o qual corresponde a uma TeO₂ de aproximadamente 30% (River et al, 2001; Ousmane et al, 2003). A SvO₂ reflete mudanças importantes na relação DO₂ / VO₂ e orienta a estabilização hemodinâmica de pacientes politraumatizados (Reinhart & Bloss, 2005; Futier et al, 2010).

A diminuição da SvO₂ pode ser encontrada em situações de choque cardiogênico ou hipovolêmico devido à diminuição da DO₂ e/ou um aumento da demanda de oxigênio (Richard et al, 1997; Ousmane et al, 2003). A redução da SvO₂ pode ainda ser atribuída a hipoxemia (redução da saturação arterial de oxigênio) e a diminuição na concentração de hemoglobina, as quais reduzem o CaO₂ no sangue. Entretanto, tanto a anemia (redução da hemoglobina) como a hipoxemia não causam redução da SvO₂ na maioria das vezes, uma vez que o DC se eleva nestas condições para compensar redução no CaO₂ (Richard et al, 1997; Ousmane et al, 2003).

No entanto, um valor normal ou aumentado de SvO₂ não descarta hipóxia tecidual, especialmente na sepse (Richard et al, 1997; Ousmane et al, 2003), devido à heterogeneidade da perfusão tecidual e regional. Já em pacientes com hipoxemia grave, as mudanças na SvO₂ dificilmente refletem a TeO₂, especialmente quando há uma variação importante na SaO₂ (Ousmane et al, 2003).

Diferença entre pressão de dióxido de carbono venoso e arterial (PCO₂gap ou Δ PCO₂).

O PCO₂gap é a diferença entre as pressões parciais de dióxido de carbono (CO₂) no sangue venoso e arterial (PvCO₂ – PaCO₂). Esta diferença (“gap”) entre o CO₂ venoso e arterial existe devido ao fato dos tecidos produzirem CO₂ através de sua atividade metabólica, o que resulta em valores de PvCO₂ entre 3 a 6m mHg mais elevados que a PaCO₂ (Haskin,

2007; Richard et al, 1997;). A elevação do PCO_2gap pode ser atribuída ao aumento na produção de CO_2 (VCO_2) pelos tecidos ou a redução do DC, pois o fluxo sanguíneo diminuído faz com que o CO_2 produzido na periferia fique estagnado (Durkin et al, 1993; Lind, 1995; Richard et al, 1997; Vallet et al, 2000; Lamia et al, 2006; Silva Jr et al, 2011). Em casos de choque hiperdinâmico o PCO_2gap pode estar normal, pois nesta fase o DC está aumentado e o fluxo sanguíneo elevado é capaz de retirar da periferia o CO_2 acumulado ou produzido em maior quantidade pela atividade metabólica (Bakker et al, 1992; Marik, 2005; Lamia et al, 2006).

A elevação do PCO_2gap pode ocorrer de forma mais rápida do que a elevação do lactato durante a progressão de estados de choque, sendo, portanto um marcador de metabolismo anaeróbico útil nestas condições (Zhang & Vincent, 1993; Van der Linden et al, 1995; Mekontso-Dessap et al, 2002; Haskin, 2007; Silva Jr et al, 2011).

Valores de PCO_2gap maiores que 5 mmHg estão associados a uma maior incidência de complicações no pós-operatório, como insuficiência renal, infecção, aumento no tempo de internação hospitalar e aumento na mortalidade (Silva Jr et al, 2011). O PCO_2gap pode auxiliar na detecção de pacientes com função hemodinâmica inadequada que necessitam de maiores cuidados no pré-operatório, como por exemplo, um indivíduo que apresenta valores de SvO_2 dentro da normalidade ($> 70\%$), mas que apresenta valores de PCO_2gap elevados devido a um baixo DC (Vallée et al, 2008; Futier et al, 2010; Silva Jr et al, 2011).

Apesar do PCO_2 gap ser um parâmetro útil na avaliação de estados de hipoperfusão, sua elevação não é específica para esta condição patológica. Ainda há limitações na interpretação do PCO_2 gap, pois durante a anestesia e em estados de hipotermia, a produção de CO_2 é reduzida devido à diminuição do metabolismo basal e da respiração celular (Silva Jr et al, 2011).

Lactato, déficit de bases e ânion gap

O lactato vem sendo empregado como um indicador de metabolismo anaeróbico e de hipóxia tecidual. A hiperlactatemia decorrente do metabolismo anaeróbico é secundária a hipóxia tecidual induzida pelo choque hipovolêmico. Entretanto, a detecção precoce do lactato como marcador de metabolismo anaeróbico pode ser dificultada pelo fato de que, em condições normais, o fígado metaboliza o excesso de lactato produzido, além do fato de o

lactato poder estar elevado em outras patologias (Van der Linden et al, 1995; Silva Jr et al, 2011).

Em condições fisiológicas, o lactato é produzido pelos músculos (25%), pele (25%), cérebro (20%), intestino (10%) e hemácias (20%), e metabolizado / excretado pelo fígado / rins. Sua concentração fisiológica em humanos é inferior a 2 mmol/L, portanto, valores acima de 2 mmol/L ocorrem em caso de aumento do metabolismo anaeróbico (Mekontso-Dessap et al, 2002; Levy, 2006). Em cães os valores normais se situam entre 2-3,5mmol/L (Pang & Boysen, 2007).

O déficit de bases (BE) e o ânion gap são variáveis derivadas da hemogasometria que se alteram na presença de acidose metabólica de origem orgânica (causada pelo acúmulo de ácido láctico) (Wilson et al, 2003). Portanto, com o acúmulo de ácido láctico em estágios avançados de choque, o BE se torna mais negativo (valores normais em cães de 0 a -5 mmol/L); o valor negativo de BE associado ao ânion gap elevado (valores normais de 12- 24 mEq/L) indicam que a acidose metabólica está sendo ocasionada pelo acúmulo de ácido láctico (Adroque, 1978).

Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é o enantiômero dextrógiro farmacologicamente ativo da medetomidina (mistura racêmica). Seus efeitos sedativos, miorelaxantes e analgésicos são mediados através da estimulação dos receptores alfa-2 adrenérgicos (Vickery et al., 1988; MacDonald et al., 1991; Flaherty, 2013).

A dexmedetomidina é um importante fármaco adjuvante da anestesia geral, potencializando de forma substancial os anestésicos inalatórios. Quando administrada em cães na forma de bolus intravenoso (20 µg/kg), a dexmedetomidina reduziu a concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano em cerca de 90% (Bloor et al. 1992). A infusão contínua de dexmedetomidina nas taxas de 0,5 e 3,0 µg/kg/hora reduziu a CAM do isoflurano em cerca de 18 e 60%, respectivamente (Pascoe et al, 2006).

A dexmedetomidina e outros fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos produzem ação vasopressora (aumento da RVS) significativa devido à estimulação de receptores alfa-2 localizados na musculatura lisa das artérias (Langer, 1981; Link et al, 1996; Paris & Tonner, 2005). Esta ação vasoconstritora é responsável pela elevação transitória da pressão arterial observada após a administração de um bolus intravenoso. Paralelamente a elevação da pressão

arterial, ocorre redução da FC e do DC, fenômeno atribuído inicialmente ao aumento do tônus vagal causado pela estimulação dos barorreceptores em função do aumento da pressão arterial (Bloor et al. 1992; Lemke, 2007). Entretanto, a redução da FC, bem como do DC persistem por um período que se estende além da fase vasopressora inicial observada após bolus único do alfa-2 agonista (15-20 minutos). Nesta fase tardia, a persistência dos efeitos cronotrópicos negativos da dexmedetomidina é atribuída à redução da atividade simpática devido à estimulação de receptores alfa-2 adrenérgicos pré-juncionais, os quais inibem a liberação de norepinefrina pelos terminais simpáticos (Flaherty, 2013). Apesar destes efeitos hemodinâmicos, o uso de dexmedetomidina em bolus, seguido de infusão contínua na taxa 1 µg/kg/hora se mostrou um protocolo anestésico seguro em cães saudáveis e normovolêmicos submetidos a procedimentos cirúrgicos (Uilenreef et al., 2008). Porém, em porcos anestesiados e submetidos ao choque séptico com *Escherichia coli*, a dexmedetomidina piorou os quadros de hipoperfusão, avaliados através do desbalanço entre DO_2 e VO_2 (Carnicelli et al, 2011).

A redução da perfusão ocasionada pela dexmedetomidina ocorre de forma diferenciada nos órgãos e tecidos, podendo ser atribuída tanto a vasoconstrição local como a redução do débito cardíaco (Lawrence et al, 1996). Aparentemente a perfusão esplâncnica é mantida pelo uso da dexmedetomidina em cães anestesiados, uma vez que doses elevadas administradas pela via intravenosa (10 µg/kg), apesar de causarem redução de até 50% no DC, estão associadas à preservação do fluxo sanguíneo intestinal e hepático (Lawrence et al, 1996). Por outro lado, a vasoconstrição induzida por este alfa-2 agonista parece ser mais intensa na pele, baço e nos “*shunts*” arteriovenosos (perfusão pulmonar) (Lawrence et al, 1996). A redução da perfusão para estes órgãos parece ser importante na redistribuição do fluxo sanguíneo para o cérebro, coração e rins; sendo que neste último órgão a redução da perfusão (30%) foi menor do que a redução percentual do DC (50%) (Lawrence et al., 1996).

Assim como observado com outros agonistas alfa-2 adrenérgicos, o emprego de anticolinérgicos (atropina e glicopirrolato) em associação à doses elevadas de dexmedetomidina pode resultar em hipertensão arterial severa (Sinclair et al, 2002; Alvaides et al, 2008). A bradicardia de origem vagal e a redução do DC representam um mecanismo fisiológico mediado pelos barorreceptores para evitar a hipertensão que seria causada pela ação vasopressora do agonista alfa-2 adrenérgico (Alvaides et al, 2008) e a normalização / elevação da FC neste contexto causa uma hipertensão severa por minimizar a queda compensatória do DC. Devido à elevação excessiva da pressão arterial e da presença eventual

de arritmias ventriculares, estudos vêm contraindicando o uso de anticolinérgicos em associação aos agonistas alfa-2 adrenérgicos (Sinclair et al, 2002; Sinclair et al, 2003; Alvaides et al, 2008; Congdon et al, 2011). Apesar desta contraindicação, o uso de anticolinérgicos em casos de bradicardia severa persistindo além da fase vasopressora inicial (30 minutos após a administração do fármaco) pode normalizar a FC sem causar hipertensão severa e/ou arritmias ventriculares. A prática clínica também tem demonstrado que o uso de anticolinérgicos durante a infusão contínua de doses terapêuticas de dexmedetomidina também não resulta em hipertensão severa e ou arritmias importantes.

JUSTIFICATIVA / OBJETIVO

Fármacos com ação vasopressora como a norepinefrina podem comprometer a perfusão renal e esplâncnica (intestinal) caso sejam administrados sem critério em pacientes hipovolêmicos. A dexmedetomidina, devido à sua ação vasoconstritora arterial redistribui o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais (coração, cérebro), fígado e intestino em detrimento da pele e baço (Lawrence et al, 1996) e agrava a relação entre consumo e oferta de oxigênio em animais em choque séptico (Carnicelli et al, 201,). Estas observações poderiam suscitar a hipótese que a dexmedetomidina agravaria estados de hipoperfusão causados pela hemorragia aguda. A redução da perfusão tecidual induzida pela dexmedetomidina é atribuída tanto a sua ação vasoconstritora local quanto à redução do DC causada pela bradicardia reflexa (Lawrence et al, 1996; Lin et al, 2008; Congdon et al, 2013). Neste cenário, a antagonização da bradicardia com o emprego de um anticolinérgico (atropina), e a consequente normalização e/ou atenuação da redução do DC induzida pelo alfa-2 agonista poderia possibilitar que apenas a ação vasoconstritora do alfa-2 agonista sobre a perfusão global fosse investigada.

Com base nas justificativas apresentadas anteriormente, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência da dexmedetomidina associada à atropina sobre os índices globais de perfusão e outras variáveis hemodinâmicas em cães anestesiados com isoflurano submetidos à hemorragia guiada a volume seguida por reposição volêmica com sangue autólogo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais e comissão de ética

Foram utilizados 8 cães adultos da raça pointer inglês (5 machos e 3 fêmeas) provenientes de um centro de criação comercial com idade entre 12 e 14 meses e peso entre 19,5 e 29,2 kg. O estado de saúde dos animais foi atestado com base em exame clínico e avaliação laboratorial (hemograma, perfil bioquímico hepático e renal, hemogasometria venosa e eletrólitos). O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética da Unidade (protocolo número: 205/2012-CEUA).

O estudo foi constituído de 2 fases: na primeira fase determinou-se a CAM do isoflurano administrado de forma isolada, seguida pela determinação da CAM do isoflurano em associação à infusão contínua de dexmedetomidina em um único experimento realizado para cada animal. Os valores de CAM do isoflurano na ausência e na presença de dexmedetomidina foram empregados na fase 2 do estudo, a qual foi iniciada após intervalo 15 dias. Nesta etapa, os animais foram submetidos a 2 protocolos anestésicos (tratamentos) administrados de forma aleatória em um delineamento cruzado, aguardando-se um intervalo de 15 dias entre os experimentos: anestesia com 1,3 CAM de isoflurano (tratamento ISO) ou anestesia com 1,3 CAM de isoflurano em associação com a infusão contínua de dexmedetomidina combinada a atropina (tratamento ISO- DEX). Em ambos os tratamentos, os animais foram submetidos à hemorragia aguda guiada a volume (perda de 30% do volume sanguíneo estimado), seguida de reposição volêmica com sangue autólogo.

Fase 1-Estudo preliminar:

Após jejum alimentar de 12 horas, com água *ad libitum*, os animais foram induzidos à anestesia geral através de máscara facial com isoflurano^a (concentração vaporizada de 5%) diluído em oxigênio (5 L/min), até que estes permitissem a introdução da sonda endotraqueal. Durante a manutenção da anestesia, o fluxo de O₂ foi reduzido para 1L/min e os cães foram conectados a um circuito circular valvular^b. O vaporizador foi ajustado de forma a se obter

^a Isoforine, Cristália Prof Quim e Farm LTDA, São Paulo, Brasil.

^b Aparelho de anestesia Primus, Dräger Drägerwerk AG & Co,Lübeck, Alemanha.

uma concentração de isoflurano suficiente para manter plano anestésico cirúrgico, de acordo com a avaliação de parâmetros clínicos. Um analisador de gases infravermelho, calibrado diariamente com amostra de gás padrão^c (0,7; 1,4 e 2,1% de isoflurano), foi empregado para determinação das concentrações expiradas de isoflurano (ET_{ISO}) e CO₂ (ETCO₂), através da aspiração contínua de amostras de gases das vias aéreas a partir de um ponto localizado entre a sonda endotraqueal e o circuito anestésico. A temperatura corpórea, mensurada através de um sensor cuja extremidade foi posicionada na porção torácica do esôfago, foi mantida entre 37,5 e 38,5 °C com o emprego de insuflador de ar aquecido^g.

Os animais foram posicionados em decúbito lateral, sob ventilação espontânea mandatória intermitente com volume controlado (volume corrente expirado: 12 mL/kg, relação inspiração / expiração 1 / 1,5 e FR entre 16 a 20 mov/min), objetivando prevenir que a PaCO₂ excedesse 45 mm Hg durante o experimento. Ato contínuo, um cateter 20G^e foi introduzido de forma asséptica na veia cefálica, o qual foi utilizado para a infusão de fluidoterapia com solução de Ringer com lactato de sódio^f administrado na taxa de 3 mL/kg/h através de bomba de infusão peristáltica^g e para administração da dexmedetomidina^h. Para monitoração da frequência e do ritmo cardíacos foram posicionados eletrodos adesivos nas regiões das articulações escápulo-úmeral direita e esquerda e na região do fêmur esquerdo e empregada a II derivação do eletrocardiograma, por meio do monitor multiparamétricoⁱ. O cristal piezoelétrico de um monitor Doppler^j foi posicionado sobre a artéria digital, para mensurações intermitentes da pressão arterial sistólica empregando-se manguitos de oclusão posicionados sobre o terço distal do antebraço, com largura aproximada de 40-50% da circunferência do membro.

Com o emprego de duas agulhas de aço inoxidável 25G inseridas assepticamente no tecido subcutâneo da face medial do terço médio da ulna, a 5 cm de distância entre si, administrou-se um estímulo nociceptivo supramáximo que consistiu em uma série de 4 impulsos elétricos^l com corrente de 50 V, ciclo de pulsação de 50 H, duração de 10 ms e intervalos de 5 segundos entre si. Os dois primeiros estímulos foram simples (uma única pulsação) e os dois últimos contínuos (com duração de 3 segundos cada) (Valverde et al,

^c White Martins Gases Especiais, São Paulo, Brasil.

^d Warmtouch, Mallinkrodt Medical, Pleasanton, CA.

^e BD Insyte® - Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas LTDA, Brasil.

^f Sanobiol. Pouso Alegre/MG, Brasil.

^g Bomba de Infusão LP8x. Tecnologia biomédica Digicare, Boynton Beach, FL

^h Precedex, Hospira, São Paulo, Brasil.

ⁱ Dixtal DX 2020, Dixtal Biomédica, Brasil.

^j Parks Medical Electronics Factory, Aloha, Oregon.

^l S48 Stimulator, Astro-Med Inc, West Warwick, RI.

2003). A sequência de estimulação elétrica foi interrompida caso o animal apresentasse resposta motora positiva, definida como movimentos óbvios de pedalagem dos membros e rotação ou levantamento de cabeça (Campagnol et al, 2007).

Após estabilização dos valores de ET_{ISO} em 15 minutos, foi aplicada estimulação nociceptiva supramáxima para avaliação da resposta motora. Caso a resposta motora fosse negativa, a ET_{ISO} era reduzida progressivamente em 10%, repetindo-se os mesmos passos anteriores (15 minutos de ET_{ISO} estável antes da estimulação nociceptiva) até a observação de resposta motora positiva. (valor máximo de ET_{ISO} associado à resposta motora positiva). E logo após a resposta positiva, a ET_{ISO} era aumentada gradativamente em 10% e a estimulação nociceptiva repetida após 15 minutos de ET_{ISO} estável até que fosse obtida resposta motora negativa (valor mínimo de ET_{ISO} associado à resposta motora negativa). Se a primeira resposta motora observada, após a estimulação nociceptiva inicial fosse positiva, as mudanças nos valores de ET_{ISO} eram realizadas no sentido inverso. Os valores de CAM de cada animal foram determinados pela média aritmética do valor máximo e mínimo de ET_{ISO} , frente à resposta motora positiva (Quasha et al, 1980).

Determinação da CAM associada à dexmedetomidina: Iniciou-se a infusão contínua de dexmedetomidina (1,6 $\mu\text{g/kg}$ bolus inicial, seguido por 2 $\mu\text{g/kg/hora}$) simultaneamente a redução da ET_{ISO} em 50% do valor no qual observou-se resposta motora negativa. Com o emprego de parâmetros farmacocinéticos previamente publicados (Kuusela et al, 2000), a taxa de infusão de dexmedetomidina foi calculada para obtenção de uma concentração plasmática de 2 ng/mL, a qual foi associada a redução de 60% na CAM em cães (Pascoe et al, 2006). Novas mensurações da CAM foram realizadas as 2 e 4 horas após o início da infusão de dexmedetomidina, com intervalos de tolerância de $\pm 0,5$ hora para a sua conclusão. Após a última determinação da CAM a administração da dexmedetomidina foi interrompida e os animais acompanhados até a sua completa recuperação da anestesia.

Fase 2: Hemodinâmica e índices de perfusão durante a hipovolemia aguda seguida por reposição volêmica em cães anestesiados com isoflurano ou dexmedetomidina / atropina associada ao isoflurano

Decorridos 15 dias da conclusão da fase 1, os efeitos da hipovolemia aguda sobre os índices globais de perfusão e variáveis hemodinâmicas foram comparados em animais anestesiados com concentrações equipotentes (1,3 CAM) de isoflurano administrado

isoladamente (tratamento ISO) ou em associação a infusão contínua de dexmedetomidina sob condições de bloqueio vagal induzido pela atropina (tratamento ISO-DEX). Os animais receberam estes tratamentos em um delineamento aleatório cruzado, aguardando-se um intervalo de 2 semanas entre cada procedimento (Figura 2).

Preparo dos animais: empregaram-se nesta fase o mesmo protocolo de jejum e de indução da anestesia. Os animais foram mantidos em decúbito lateral, sendo alternados conforme o dia do protocolo. Foi utilizado fluxo de O₂ de 50 mL/kg/min e circuito anestésico com reinalação parcial de gases. A anestesia foi mantida por meio de ajuste do vaporizador de forma a manter um plano moderado, até a completa preparação dos animais.

A temperatura e o eletrocardiograma também foram determinadas da mesma forma que na Fase 1. Após tricotomia e antissepsia da região do antebraço, foram introduzidos dois cateteres 20G um em cada veia cefálica, sendo um acesso venoso utilizado para a administração da solução de Ringer Simples^d (3 mL/kg/hora) administrada através de bomba de infusão peristáltica^g e para a infusão de dexmedetomidina/placebo/atracúrio^m administrados através da bomba de seringaⁿ e o outro acesso utilizado para a reposição volêmica. As pressões arteriais foram mensuradas através de um cateter (20G) inserido na artéria dorsal podal, acoplado a um transdutor previamente preenchido com solução heparinizada (5UI/mL) e conectado ao monitor^h. Este acesso além de ser utilizado para a mensuração das pressões arteriais, também foi utilizado para coleta da hemogasometria arterial^o (pH, PaCO₂ e PaO₂, BE_{ecf}, ânion gap), que foi corrigida pela temperatura do sangue na artéria pulmonar, concentração de lactato^p plasmático [mensurado conforme Stevenson e colaboradores (2007), hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht) e proteína plasmática total (PPT)].

Um cateter introdutor n° 8 F^q foi inserido na veia jugular, após tricotomia e antissepsia da região cervical, empregando-se a técnica de Seldinger para possibilitar um cateter de termodiluição pulmonar 7,5F^r. Este cateter foi previamente preenchido com solução salina heparinizada, conectado ao transdutor de pressão e introduzido até que sua extremidade distal fosse posicionada em um tronco da artéria pulmonar, certificado através da observação das ondas de pressão características na tela do monitor^s. Os lúmens proximal e distal do cateter de

^m Tracrium, Cristália prod Med e Farm LTDA, São Paulo, Brasil.

ⁿ Digipump SR7x, Digicare Biomedical Technology, Boynton Beach, FL.

^o Aparelho de hemogasometria, Siemens 348, Halstead, UK.

^p Accutrend Plus, Roche, São Paulo, Brasil.

^q Kit Introdutor Percutâneo (Intro-Flex) no 8F – Edwards Critical Care Division, U.S.A.

^r Swan-Ganz Catheter 7.5F – Edwards Critical Care Division, U.S.A.

^s AS/3 anesthesia monitor, Datex-Engstrom, Helsinki, Finland

termodiluição foram empregados para a monitoração contínua da pressão venosa central [PVC (mmHg)] e da pressão média da artéria pulmonar [PMAP/ PAP (mmHg)], respectivamente. As mensurações da pressão de oclusão da artéria pulmonar [POAP (mmHg)] foram obtidas por meio da insuflação temporária do balonete com 0,7 mL de ar presente na extremidade distal do cateter de termodiluição. O DC foi mensurado pelo método de termodiluição, que consistiu na administração de 5 mL de solução de glicose^d 5% resfriada (0-4°C) na veia cava (lúmen proximal) e a variação de temperatura do sangue (ΔT) foi detectada na artéria pulmonar pelo termistor localizado na extremidade do cateter de termodiluição. O valor do DC (média de 3 mensurações consecutivas) foi calculado automaticamente pelo monitor multiparamétrico, através da fórmula de Stewart-Hamilton (Ganz & Swan, 1972).

A área corpórea foi calculada de acordo com a fórmula: área corporal = $(10,1 \text{ peso}^{2/3}) \times 10^{-4}$; e as variáveis hemodinâmicas obtidas por cálculo (Shoemaker & Parsa, 2000) incluíram: índice cardíaco ($IC = DC/\text{peso}$); índice de resistência vascular sistêmica ($RVS = PAM - PVC/IC \times 79.9$), conteúdo arterial de oxigênio [$CaO_2 = (Hb \times SatO_2 \times 1,34) + (0,031 \times PaO_2)$], conteúdo venoso de oxigênio [$CvO_2 = (Hb \times SatO_2 \times 1,34) + (0,031 \times PaO_2)$], oferta de oxigênio ($DO_2 = DC \times CaO_2$), diferença arteriovenosa de oxigênio ($C(a-v)O_2$), consumo de oxigênio ($VO_2 = DC \times C(a-v)O_2$), taxa de extração ($VO_2/DO_2 \times 100$), diferença venoarterial de CO_2 ($PCO_{2gap} = PvCO_2 - PaCO_2$).

Tratamentos experimentais: Após a completa preparação dos animais, o isoflurano foi ajustado em 1,3 CAM associado à infusão de placebo (solução de NaCl a 0,9%) ou associado a infusão de dexmedetomidina (1,6 µg/kg bolus inicial, seguido por 2 µg/kg/hora) em igual volume (1 mL/kg bolus inicial, seguido por 3 mL/kg/hora).

Para evitar a interferência de esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica foi utilizado infusão contínua do bloqueador neuromuscular atracúrio (0,3 mg/kg bolus inicial, seguido por 0,3 mg/kg/hora) iniciado concomitantemente ao início da infusão de dexmedetomidina ou placebo. A estimulação elétrica do tipo “train of four” (TOF^t) no nervo ulnar foi utilizada para avaliar a eficácia do bloqueio neuromuscular (ausência de flexão da articulação carpo-metacárpica). Instituiu-se a ventilação mecânica com volume controlado de 12 mL/kg (volume corrente expirado), pressão positiva no final da expiração (PEEP) de 7cm H₂O e relação inspiração/expiração de 1 / 1, 3. O ventilador foi ajustado de forma a manter uma pausa no fluxo inspiratório durante 40% do tempo inspiratório total e a frequência

^t Neuroestimulador E2107, BGE Médica LTDA, São Paulo, Brasil.

respiratória (f) foi entre 16 a 20 mov/min, com o objetivo de permitir a ocorrência de hipercapnia permissiva (valores de PaCO_2 entre 45 e 55 mmHg). Após 90 minutos do início da infusão de dexmedetomidina (30 minutos antes da coleta do momento basal) a atropina^u foi administrada nas doses de 0,01mg/kg pela via intravenosa e 0,03 mg/kg pela via intramuscular. A redução da perfusão induzida pela dexmedetomidina é associada a seus efeitos vasoconstritores regionais e a redução do IC secundária à bradicardia de origem vagal (Lawrence et al, 1996). Portanto a administração de atropina objetivou prevenir / atenuar a redução do IC que ocorre como consequência do cronotropismo negativo induzido pela infusão contínua de dexmedetomidina, possibilitando que apenas a ação vasoconstritora do alfa-2 agonista sobre a perfusão global fosse investigada.

Indução da hipovolemia/ reposição volêmica e momentos de coleta dos parâmetros estudados: Os parâmetros basais foram coletados após 120 minutos do início da infusão de placebo ou dexmedetomidina. Logo após, iniciou-se a indução da hemorragia guiada a volume através da remoção de 30% do volume sanguíneo (24 mL/kg totais, considerando o volume sanguíneo total do cão como 80 mL/kg), divididos em 3 alíquotas consecutivas [8 mL/kg (HV_{10}); 16mL/kg (HV_{20}); 24mL/kg (HV_{30})]. Em cada uma das 3 etapas da hemorragia progressiva, o sangue foi retirado ao longo de intervalos de 10 minutos através de seringas conectadas ao cateter introduzido na artéria dorsal podal. O sangue foi subsequentemente transferido para bolsas^v de coleta, as quais foram homogeneizadas constantemente para mistura do sangue com o anticoagulante [citrato / fosfato / dextrose / adenina (CPDA)]. Empregaram-se 3 bolsas de coleta (1 para cada etapa) contendo CPDA na quantidade necessária para o volume de sangue previamente calculado para cada etapa. Para que cada uma das bolsas contivesse o volume correto a ser retirado em cada etapa, calculou-se a relação peso/volume sanguíneo por meio da pesagem da primeira seringa contendo sangue e, durante o procedimento de transferência do sangue para a bolsa esta foi constantemente pesada e o volume retirado nas seringas subsequentes foi reajustado conforme necessário.

Os parâmetros avaliados foram coletados imediatamente após a conclusão da remoção de cada uma das 3 alíquotas de sangue (HV_{10} , HV_{20} e HV_{30}). Após a última mensuração dos parâmetros no momento HV_{30} , iniciou-se a fase de reposição volêmica (RV). Cada bolsa de sangue foi retransfundida em períodos de 10 minutos (RV_{10} , RV_{20} e RV_{30}) com o emprego de bomba de infusão peristáltica^g. Ao final de cada alíquota retransfundida, os parâmetros foram

^u Pasmodex, Isofarma, Fortaleza/CE, Brasil.

^v CPDA blood collection bag, JP Indústria Farmacêutica SA, Ribeirão Preto, Brasil

mensurados. Após a última mensuração, no momento RV₃₀, a dexmedetomidina e o atracúrio foram interrompidos e instituiu-se a ventilação espontânea conforme a reposta motora do membro anterior à estimulação elétrica do nervo ulnar (verificado pelo TOF) retornou aos valores basais. Todos os cateteres foram retirados e a vaporização do isoflurano foi interrompida, para permitir a recuperação anestésica dos animais e uma dose única de meloxicam^x (0,2 mg/kg, IM) foi administrada para analgesia.

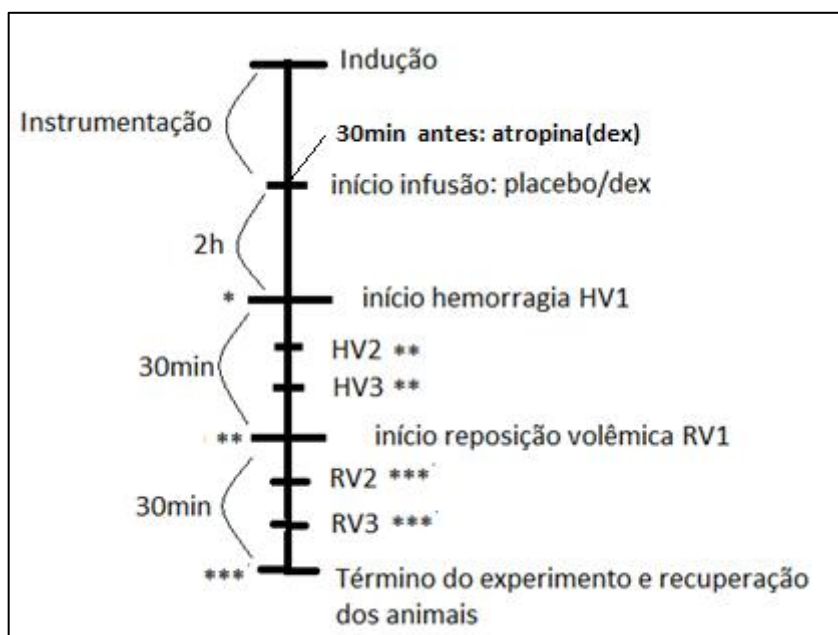


Figura 2- Esquema da descrição do protocolo experimental (* coleta basal; ** coleta hemorragia; *** coleta reposição)

^x Maxicam, Ourofino, Cravinhos/SP, Brasil.

ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através de um software de computador (SAS para Windows versão 9,3, Instituto SAS). Para os parâmetros com distribuição normal de acordo com teste de Shapiro-Wilk utilizou-se o procedimento misto (PROC-MIXED). Para este caso utilizou-se a análise de variância (ANOVA) de duas vias para medidas repetidas, com momento e tratamento como fatores de variação, seguido pelo teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer para avaliação da interação entre tratamento e momento (efeitos aninhados). Para avaliação dos efeitos da hemorragia e da reposição volêmica sobre os parâmetros basais foi empregado a ANOVA de uma via para medidas repetidas, seguida pelo teste de Dunnet ($p < 0,05$).

Para os parâmetros com distribuição assimétrica empregou-se o mesmo delineamento supondo-se uma distribuição gaussiana inversa através do procedimento GENMOD (generalized linear model), seguido do teste de comparação múltipla de Walt ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Fase 1: Estudo da concentração alveolar mínima (Figura 3)

A CAM do isoflurano foi de $1,36 \pm 0,32$ vol%. Decorridas 2 horas da infusão contínua de dexmedetomidina (tempo real: 118 ± 9 min), a CAM foi reduzida significativamente para $0,71 \pm 0,16$ vol%. Após 4 horas do início da infusão (tempo real: 237 ± 14 min), houve redução similar da CAM ($0,71 \pm 0,14$ vol%) (Figura 3). A redução percentual da CAM foi de $47 \pm 7\%$ as 2 e 4 horas de infusão de dexmedetomidina. A duração total da anestesia foi de 407 ± 57 min; enquanto o tempo decorrido entre o momento em que a administração dos fármacos foi interrompida e os animais recuperaram a posição quadrupedal foi de 33 ± 5 min. Todos os animais se recuperaram da anestesia sem intercorrências.

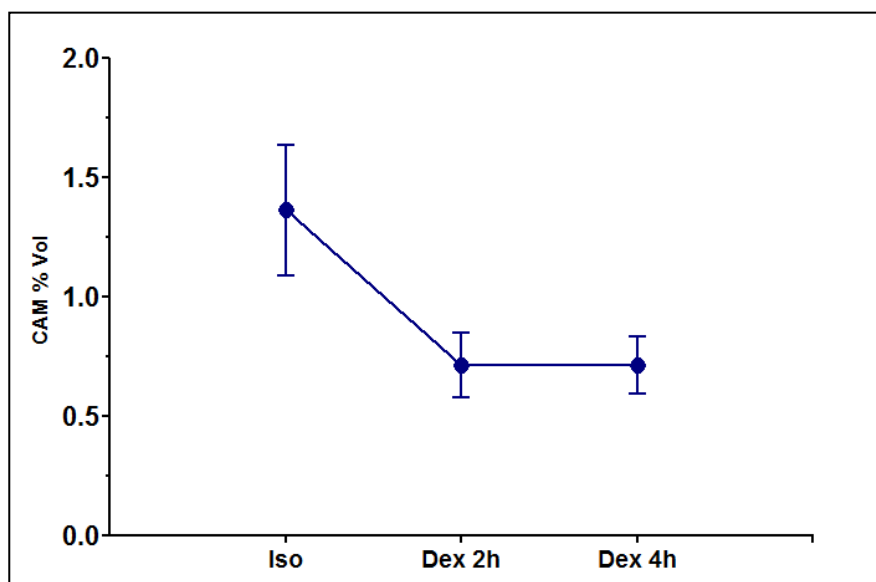


Figura 3- Efeitos da infusão contínua de dexmedetomidina (bolus de $1,6 \mu\text{g/kg}$, seguido por $2\mu\text{g/kg/h}$) sobre a CAM do isoflurano.

Fase 2: Estudo hemodinâmico e de índices de perfusão

Nesta fase, o tempo decorrido desde a intubação orotraqueal até o início da infusão de dexmedetomidina ou salina foi de 50 ± 11 min; enquanto a duração total da anestesia foi de 408 ± 34 min.

Variáveis hemodinâmicas (Tabela 1 e Figura 4 e 5)

A FC diminuiu significativamente em relação ao valor basal nos momentos RV₁₀ e RV₂₀ no tratamento ISO- DEX. Não houve diferença significativa entre os tratamentos durante a hipovolemia, mas durante a reposição volêmica (de RV₁₀ a RV₃₀), a FC foi significativamente menor no tratamento ISO- DEX em comparação ao tratamento ISO. A hipovolemia diminuiu significativamente o IC em relação aos valores basais após 20 e 30% de perda volêmica no tratamento ISO. No tratamento ISO- DEX, o IC se reduziu significativamente em relação ao basal durante a hemorragia (HV₂₀ e HV₃₀) e durante o início da reposição volêmica (RV₁₀). No tratamento ISO- DEX o IC foi significativamente menor que o tratamento ISO nos momentos RV₂₀ e RV₃₀.

A PVC diminuiu significativamente em relação ao basal nos momentos HV₂₀ e HV₃₀ em ambos os tratamentos, sem que houvesse diferença significativa entre os tratamentos para esta variável. Não houve diferença significativa entre os tratamentos para a POAP. Durante a anestesia com infusão contínua de dexmedetomidina, a POAP foi significativamente menor em relação ao basal nos momentos HV₂₀ e HV₃₀.

Durante a anestesia com isoflurano, a PAM se reduziu significativamente somente após a retirada de 30% do volume sanguíneo, enquanto que o IRVS aumentou significativamente em relação ao basal durante toda a fase de indução da hemorragia (HV₁₀ ao HV₃₀). No tratamento ISO, o IRVS diminuiu significativamente em relação ao basal durante toda fase de reposição volêmica (RV₁₀ ao RV₃₀). No tratamento ISO- DEX houve diminuição na PAM em relação ao basal dos momentos HV₂₀ ao RV₁₀, enquanto que o IRVS foi significativamente mais elevado em relação ao basal nos momentos HV₂₀ e HV₃₀. A PAM e o IRVS foram significativamente mais elevados no tratamento ISO- DEX do que o tratamento ISO em todos os momentos do estudo.

A PAP foi significativamente reduzida em relação aos valores basais somente ao final da hemorragia (HV₃₀) em ambos os tratamentos, sem que houvesse diferença significativa entre tratamentos para esta variável. O IRVP aumentou em relação ao basal nos momentos HV₂₀ e HV₃₀ no tratamento ISO- DEX e no momento HV₃₀ no tratamento ISO. Os valores de IRVP foram significativamente maiores no tratamento ISO- DEX do que o tratamento ISO nos momentos HV₁₀ e RV₁₀.

No momento basal, o hematócrito foi significativamente maior no tratamento ISO- DEX do que no tratamento ISO. A PPT foi significativamente menor em relação aos valores

basais entre os momentos HV₃₀ a RV₃₀ no tratamento ISO, porém não houve diferença significativa entre os tratamentos.

Índices globais de perfusão (Tabela 2 e Figura 6)

Uma diminuição significativa no IDO₂ em relação ao basal ocorreu após 20 e 30% de hipovolemia no tratamento ISO e no tratamento ISO- DEX do momento HV₂₀ ao RV₁₀, mas não houve diferença entre os tratamentos. A PvO₂ diminuiu em relação ao basal no momento HV₃₀ durante o tratamento ISO e no momento RV₁₀ no tratamento ISO- DEX. Uma diminuição significativa na SvO₂ ocorreu somente no momento HV₃₀ no tratamento ISO e nos momentos HV₂₀ e HV₃₀ no tratamento ISO- DEX. A SvO₂ foi mais baixa no tratamento ISO- DEX do que no tratamento ISO nos momentos RV₁₀ e RV₂₀.

A TeO₂ aumentou significativamente em relação ao basal do momento HV₁₀ ao RV₂₀ no tratamento ISO, enquanto que no tratamento ISO- DEX foi significativamente maior do que o basal durante todo o experimento, não havendo diferença significativa entre os tratamentos. As variáveis VO₂, lactato, BE_{ecf}, ânion gap e PCO₂gap não diferiram entre os tratamentos e nem entre os momentos.

Hemogasometria arterial (Tabela 3)

O pH diminuiu significativamente em relação ao basal do momento RV₁₀ ao RV₃₀ somente no tratamento ISO; enquanto a PaCO₂ se elevou significativamente em comparação aos valores basais nos mesmos momentos. Não houve diferença significativa entre os momentos ou entre os tratamentos para os valores de PaO₂.

Tempo anestésico e recuperação da anestesia

Não se observaram complicações, bem como nenhuma outra intercorrência no período pós-anestésico. Os animais anestesiados com isoflurano-dexmedetomidina apresentaram um tempo significativamente mais curto para recuperar a posição quadrupedal que os animais que anestesiados com isoflurano (37 ± 13 min versus 90 ± 42 min nos tratamentos isoflurano-dexmedetomidina e isoflurano, respectivamente).

Tabela 1: Variáveis hemodinâmicas observadas em 8 cães (média $\pm$ desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1,3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO) ou associado à dexmedetomidina (bolus de 1,6 $\mu\text{g/kg}$, seguido por 2 $\mu\text{g/kg/min}$) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO- DEX). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV₁₀, HV₂₀ e HV₃₀), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV₁₀, RV₂₀ e RV₃₀). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO- DEX.

Variável	Tratamento	Momentos						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
FC (Bat/min)	ISO	113,13 $\pm$ 7,45	109,75 $\pm$ 6,96	106,88 $\pm$ 7,20	107,16 $\pm$ 6,36	111,25 $\pm$ 7,23	115,38 $\pm$ 7,93	117,88 $\pm$ 8,49
	ISO- DEX	107,63 $\pm$ 9,84	100,75 $\pm$ 6,48	100,38 $\pm$ 4,78	101,75 $\pm$ 2,71	95,00 $\pm$ 4,75*	93,50 $\pm$ 5,68*	101,75 $\pm$ 15,82 ⁺
IC (L/min/m ²)	ISO	4,07 $\pm$ 0,55	3,45 $\pm$ 0,57	2,84 $\pm$ 0,67*	2,6 $\pm$ 0,76*	3,68 $\pm$ 0,79	4,45 $\pm$ 0,86	4,93 $\pm$ 1,05
	ISO- DEX	3,44 $\pm$ 0,48	2,91 $\pm$ 0,4	2,38 $\pm$ 0,43*	2,04 $\pm$ 0,46*	2,68 $\pm$ 0,42*	3,18 $\pm$ 0,5 ⁺	3,56 $\pm$ 0,67 ⁺
PVC (mmHg)	ISO	6 $\pm$ 1,51	5,00 $\pm$ 1,20	4,06 $\pm$ 1,43*	3,56 $\pm$ 0,98*	4,88 $\pm$ 1,13	6,38 $\pm$ 1,41	7,81 $\pm$ 1,69*
	ISO- DEX	5,5 $\pm$ 1,2	3,88 $\pm$ 1,13	3,25 $\pm$ 1,28*	3,13 $\pm$ 0,99*	4,13 $\pm$ 1,13	5,75 $\pm$ 1,04	6,88 $\pm$ 1,64
POAP (mmHg)	ISO	9,88 $\pm$ 2,75	9,75 $\pm$ 1,83	9,13 $\pm$ 2,30	7,25 $\pm$ 2,60	10,13 $\pm$ 1,73	10,88 $\pm$ 2,90	12,38 $\pm$ 3,02
	ISO- DEX	10,50 $\pm$ 1,8	8,50 $\pm$ 2,51	7,00 $\pm$ 1,51*	7,00 $\pm$ 1,93*	8,00 $\pm$ 2,14	9,63 $\pm$ 3,11	11,75 $\pm$ 3,54
PAM (mmHg)	ISO	71,8 $\pm$ 9,1	66,06 $\pm$ 10,43	59,63 $\pm$ 14,40	51,94 $\pm$ 17,21*	56,63 $\pm$ 11,86	60,25 $\pm$ 10,93	62,63 $\pm$ 10,70
	ISO- DEX	116,25 $\pm$ 14,69 ⁺	102,50 $\pm$ 16,39 ⁺	92,38 $\pm$ 16,39* ⁺	80,25 $\pm$ 17,07* ⁺	85,25 $\pm$ 13,21* ⁺	96,00 $\pm$ 13,61 ⁺	102,25 $\pm$ 17,13 ⁺
IRVS (mmHg)	ISO	1314,3 $\pm$ 271,41	1441,2 $\pm$ 287,16*	1606,84 $\pm$ 452*	1516,6 $\pm$ 442,86*	1161,2 $\pm$ 341,2*	982,9 $\pm$ 219,59*	903,2 $\pm$ 186,93*
	ISO- DEX	2629,5 $\pm$ 564,6 ⁺	2763,5 $\pm$ 630,4 ⁺	3084,1 $\pm$ 787,9* ⁺	3140,7 $\pm$ 819,5* ⁺	2509,5 $\pm$ 790,6 ⁺	2346,3 $\pm$ 687,7 ⁺	2252,3 $\pm$ 794 ⁺
PAP (mmHg)	ISO	16,06 $\pm$ 2,60	14,50 $\pm$ 2,07	13,13 $\pm$ 2,10	12,13 $\pm$ 2,75*	14,50 $\pm$ 2,51	16,13 $\pm$ 2,64	18,00 $\pm$ 2,73
	ISO- DEX	15,88 $\pm$ 2,59	14,63 $\pm$ 1,85	13,38 $\pm$ 1,77	12,38 $\pm$ 2,13*	13,75 $\pm$ 1,83	15,50 $\pm$ 1,93	17,63 $\pm$ 2,72
IRVP (mmHg)	ISO	123,73 $\pm$ 36,54	110,67 $\pm$ 36,78	110,73 $\pm$ 71,86	154,72 $\pm$ 78,22*	93,77 $\pm$ 41,23	98,60 $\pm$ 53,45	96,22 $\pm$ 55,67
	ISO- DEX	128,99 $\pm$ 67,73	173,55 $\pm$ 77,06 ⁺	222,20 $\pm$ 72,56*	231,28 $\pm$ 126,67*	175,35 $\pm$ 65,89 ⁺	149,87 $\pm$ 44,82	137,87 $\pm$ 56,91
PPT (g/dL)	ISO	5,10 $\pm$ 0,28	4,98 $\pm$ 0,33	4,73 $\pm$ 0,32	4,6 $\pm$ 0,37*	4,43 $\pm$ 0,29*	4,43 $\pm$ 0,35*	4,6 $\pm$ 0,4*
	ISO- DEX	5,25 $\pm$ 1,03	5,5 $\pm$ 0,47	5,3 $\pm$ 0,28	5 $\pm$ 0,34	4,95 $\pm$ 0,3	5 $\pm$ 0,15	5,08 $\pm$ 0,26
Ht (%)	ISO	44,25 $\pm$ 3,92	44,13 $\pm$ 3,94	44,63 $\pm$ 4,21	44,38 $\pm$ 4,47	43,13 $\pm$ 4,22	43,25 $\pm$ 5,34	44,63 $\pm$ 5,68
	ISO- DEX	51,5 $\pm$ 2,67 ⁺	50,38 $\pm$ 3,2	49,88 $\pm$ 3,6	49,25 $\pm$ 3,58	48,88 $\pm$ 2,1	49 $\pm$ 1,51	49,63 $\pm$ 2,72

Chave: FC: Frequência cardíaca; IC: Índice cardíaco; PVC: Pressão venosa central; POAP: Pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAM: pressão arterial média; IRVS: Índice de resistência vascular sistêmica; PAP: Pressão da artéria pulmonar; IRVP: Índice de resistência vascular pulmonar; PPT: Proteína plasmática total; Ht: Hematócrito.

* Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$)

+ Diferença significativa em relação aos tratamentos ($p < 0,05$)

Tabela 2: Índices globais de perfusão de 8 cães (média $\pm$ desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1,3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO) e isoflurano associado à dexmedetomidina (bolus de 1,6 $\mu\text{g/kg}$, seguido de infusão contínua de 2 $\mu\text{g/kg/min}$) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO- DEX). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV_{10} , HV_{20} e HV_{30}), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV_{10} , RV_{20} e RV_{30}). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO- DEX.

Variáveis	Tratamento	Momentos						
		Basal	HV_{10}	HV_{20}	HV_{30}	RV_{10}	RV_{20}	RV_{30}
$\text{IDO}_2 (\text{mL/min/m}^2)$	ISSO	846 $\pm$ 145	738 $\pm$ 126	575 $\pm$ 177*	526 $\pm$ 190*	737 $\pm$ 208	877 $\pm$ 2,08	1007 $\pm$ 249
	ISO- DEX	785 $\pm$ 146	654 $\pm$ 125	527 $\pm$ 126*	448 $\pm$ 119*	589 $\pm$ 117*	687 $\pm$ 124	787 $\pm$ 152
$\text{TeO}_2 (\%)$	ISSO	13,59 $\pm$ 2,47	16,05 $\pm$ 3,78*	20,82 $\pm$ 6,49*	26,53 $\pm$ 11,56*	17,05 $\pm$ 4,22*	14,60 $\pm$ 3,3*	13,75 $\pm$ 3,87
	ISO- DEX	13,39 $\pm$ 1,63	15,43 $\pm$ 3,11*	19,69 $\pm$ 4,31*	24,21 $\pm$ 10,35*	19,7 $\pm$ 4,22*+	16,23 $\pm$ 2,44*	14,9 $\pm$ 2,46*
$\text{PvO}_2 (\text{mmHg})$	ISSO	78,95 $\pm$ 9,04	72,26 $\pm$ 9,47	65,01 $\pm$ 9,56	55,75 $\pm$ 10,49*	74,03 $\pm$ 9,64	81,26 $\pm$ 12,5	85,86 $\pm$ 14,84
	ISO- DEX	78,28 $\pm$ 6,2	72,05 $\pm$ 8,56	64,61 $\pm$ 8,42	63,99 $\pm$ 23,96	62,5 $\pm$ 9,18*	72,59 $\pm$ 5,81	75,93 $\pm$ 6,58
$\text{SvO}_2 (\%)$	ISSO	92,05 $\pm$ 2,44	89,25 $\pm$ 3,95	85,01 $\pm$ 6,76	79,06 $\pm$ 12,07*	88,71 $\pm$ 4,54	91,08 $\pm$ 3,56	91,93 $\pm$ 4,05
	ISO- DEX	92,03 $\pm$ 1,14	89,83 $\pm$ 2,82	85,41 $\pm$ 4,16*	80,48 $\pm$ 10,46*	85,56 $\pm$ 4,21+	89,29 $\pm$ 2,36+	90,31 $\pm$ 2,38
$\text{IVO}_2 (\text{mL/min/m}^2)$	ISSO	113 $\pm$ 17	116 $\pm$ 21	113 $\pm$ 25	125 $\pm$ 31	121 $\pm$ 28	124 $\pm$ 25	134 $\pm$ 31
	ISO- DEX	103 $\pm$ 9	98 $\pm$ 9	100 $\pm$ 13	99 $\pm$ 26	112 $\pm$ 9	109 $\pm$ 10	114 $\pm$ 13
Lactato (mmol/L)	ISSO	2,76 $\pm$ 0,51	2,53 $\pm$ 0,68	3,08 $\pm$ 0,48	3,09 $\pm$ 0,46	3,01 $\pm$ 0,58	2,86 $\pm$ 0,8	2,56 $\pm$ 0,73
	ISO- DEX	2,76 $\pm$ 0,44	2,84 $\pm$ 0,46	2,99 $\pm$ 0,6	3,33 $\pm$ 0,72	2,95 $\pm$ 0,28	2,69 $\pm$ 0,47	3,14 $\pm$ 0,65
BE_{ecf}	ISSO	-3,75 $\pm$ 0,93	-4,03 $\pm$ 0,72	-3,51 $\pm$ 1,26	-3,96 $\pm$ 1,71	-4,68 $\pm$ 2,12	-5,34 $\pm$ 0,63	-4,54 $\pm$ 1,44
	ISO- DEX	-4,74 $\pm$ 1,84	-4,35 $\pm$ 1,29	-4,6 $\pm$ 1,29	-5,06 $\pm$ 0,74	-4,8 $\pm$ 0,97	-4,06 $\pm$ 0,73	-3,81 $\pm$ 1,09
Ânion Gap	ISSO	12,56 $\pm$ 2,66	11,96 $\pm$ 2,94	11,26 $\pm$ 2,19	10,3 $\pm$ 2,76	12,73 $\pm$ 2,85	14,58 $\pm$ 2,03	13,84 $\pm$ 2,63
	ISO- DEX	14,8 $\pm$ 4,04	15,18 $\pm$ 3,15	13,59 $\pm$ 2,2	12,8 $\pm$ 3,62	13,56 $\pm$ 4,69	12,5 $\pm$ 2,21	13,1 $\pm$ 2,25
$\text{PCO}_2 \text{ gap (mmHg)}$	ISSO	6,34 $\pm$ 2,17	6,83 $\pm$ 2,82	7,05 $\pm$ 3,46	8,84 $\pm$ 4,57	8,18 $\pm$ 5,53	6,46 $\pm$ 2,54	6,19 $\pm$ 2,69
	ISO- DEX	7,19 $\pm$ 2,31	6,24 $\pm$ 2,61	8,83 $\pm$ 2,3	9,13 $\pm$ 2,24	7,73 $\pm$ 1,43	5,41 $\pm$ 4,37	5,35 $\pm$ 1,68

Chave: IDO_2 : Índice de oferta de oxigênio; TeO_2 : Taxa de extração de oxigênio; PvO_2 : Pressão parcial venosa de oxigênio; SvO_2 : Saturação venosa de oxigênio; IVO_2 : Índice de consumo de oxigênio; BE_{ecf} : Déficit de bases no fluido extracelular; $\text{PCO}_2 \text{ gap}$: Diferença entre pressão de dióxido de carbono venoso e arterial

* Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$)

+ Diferença significativa em relação aos tratamentos ($p < 0,05$)

Tabela 3: Hemogasometria arterial de 8 cães (média $\pm$ desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1.3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO) e isoflurano associado à dexmedetomidina (bolus de 1.6 μ g/kg, seguido de infusão contínua de 2 μ g/kg/min) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO- DEX). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV₁₀, HV₂₀ e HV₃₀), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV₁₀, RV₂₀ e RV₃₀). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO- DEX

Variáveis	Tratamento	Momentos						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
pH	ISO	7,28 $\pm$ 0,03	7,27 $\pm$ 0,03	7,26 $\pm$ 0,03	7,25 $\pm$ 0,03	7,22 $\pm$ 0,04*	7,21 $\pm$ 0,04*	7,21 $\pm$ 0,05*
	ISO- DEX	7,27 $\pm$ 0,03	7,26 $\pm$ 0,03	7,26 $\pm$ 0,04	7,25 $\pm$ 0,04	7,23 $\pm$ 0,04	7,23 $\pm$ 0,04	7,23 $\pm$ 0,03
PaCO ₂ (mmHg)	ISO	50,58 $\pm$ 3,79	51,9 $\pm$ 4,63	53,86 $\pm$ 4,34	55,41 $\pm$ 5,07	58,66 $\pm$ 5,12*	58,71 $\pm$ 6,52*	59,86 $\pm$ 6,26*
	ISO- DEX	50,1 $\pm$ 6,48	51 $\pm$ 5,76	51,53 $\pm$ 7,74	51,98 $\pm$ 7,47	55,93 $\pm$ 6	58,73 $\pm$ 7,94	58,88 $\pm$ 6,68
PaO ₂ (mmHg)	ISO	502,56 $\pm$ 31,22	499,13 $\pm$ 34,19	525,16 $\pm$ 38,53	534,66 $\pm$ 26,93	503,26 $\pm$ 42,79	491,81 $\pm$ 31,14	508,41 $\pm$ 32,31
	ISO- DEX	524,99 $\pm$ 26,98	511,8 $\pm$ 51,36	506,24 $\pm$ 25,95	500,53 $\pm$ 18,62	514,88 $\pm$ 24,07	520,29 $\pm$ 16,09	506,65 $\pm$ 13,39

Chave: pH: Potencial hidrogeniônico; PaCO₂: Pressão parcial arterial de dióxido de carbono; PaO₂: Pressão parcial arterial de oxigênio.

* Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$)

+ Diferença significativa em relação aos tratamentos ($p < 0,05$)

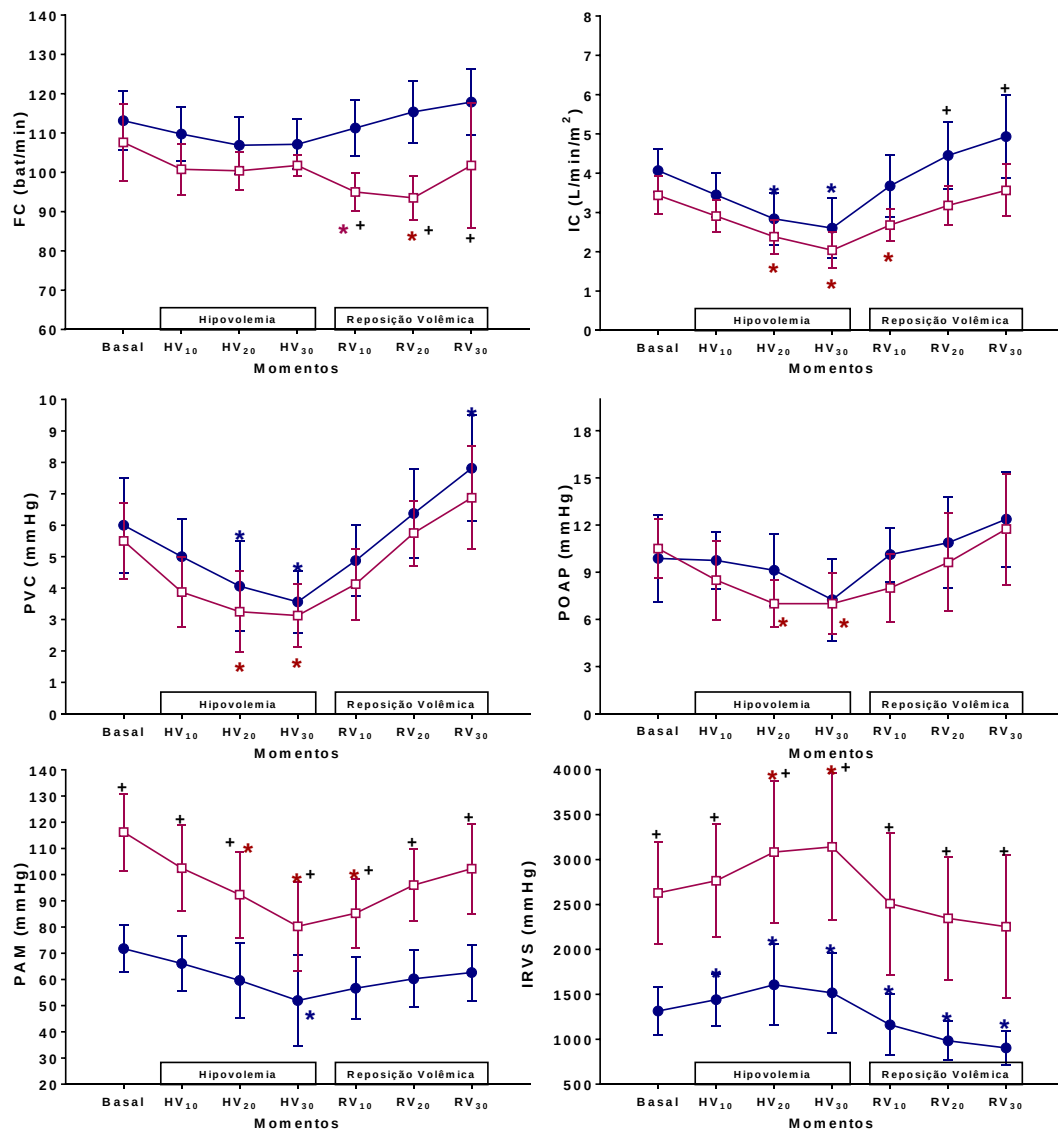


Figura 4- Variáveis hemodinâmicas observadas em 8 cães (média $\pm$ desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1, 3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO, círculos) ou associado à dexmedetomidina (bolus de 1, 6 μ g/kg, seguido por 2 μ g/kg/min) (tratamento ISO- DEX) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO-DEX, quadrados). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV₁₀, HV₂₀ e HV₃₀), e após a reposição volêmica com sangue autógeno nas mesmas proporções (RV₁₀, RV₂₀ e RV₃₀). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO- DEX.

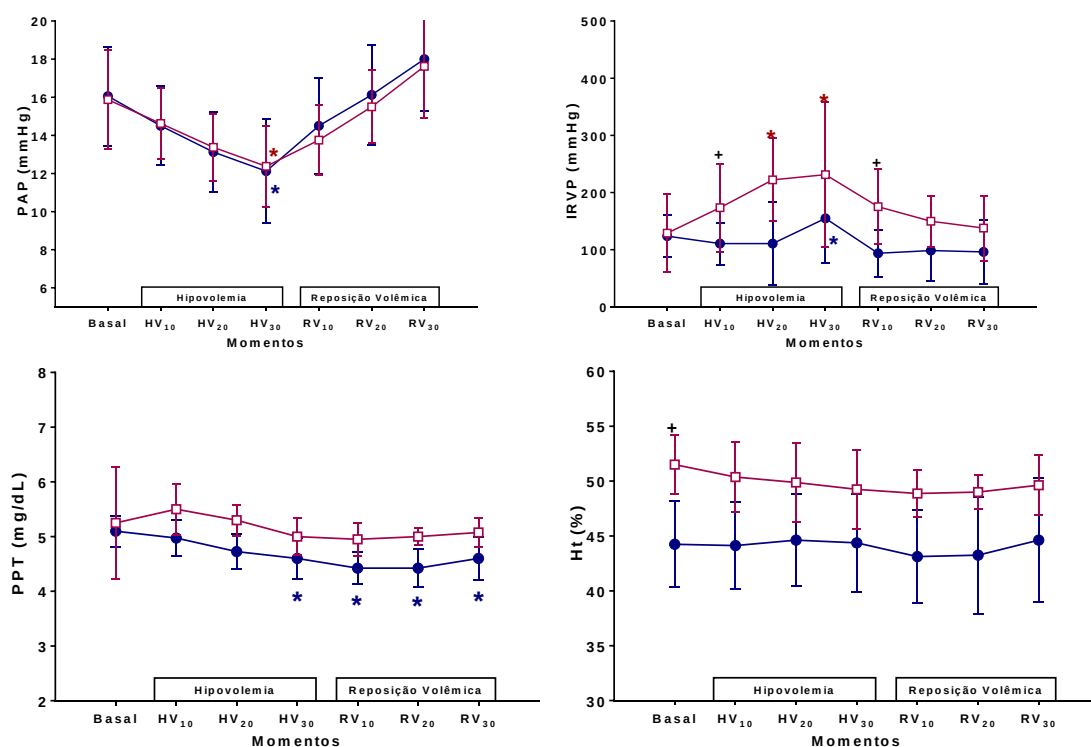


Figura 5- Variáveis hemodinâmicas observadas em 8 cães (média $\pm$ desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1, 3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO, círculos) ou associado à dexmedetomidina (bolus de 1, 6 μ g/kg, seguido por 2 μ g/kg/min) (tratamento ISO-DEX) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO-DEX, quadrados). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV₁₀, HV₂₀ e HV₃₀), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV₁₀, RV₂₀ e RV₃₀). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO-DEX.

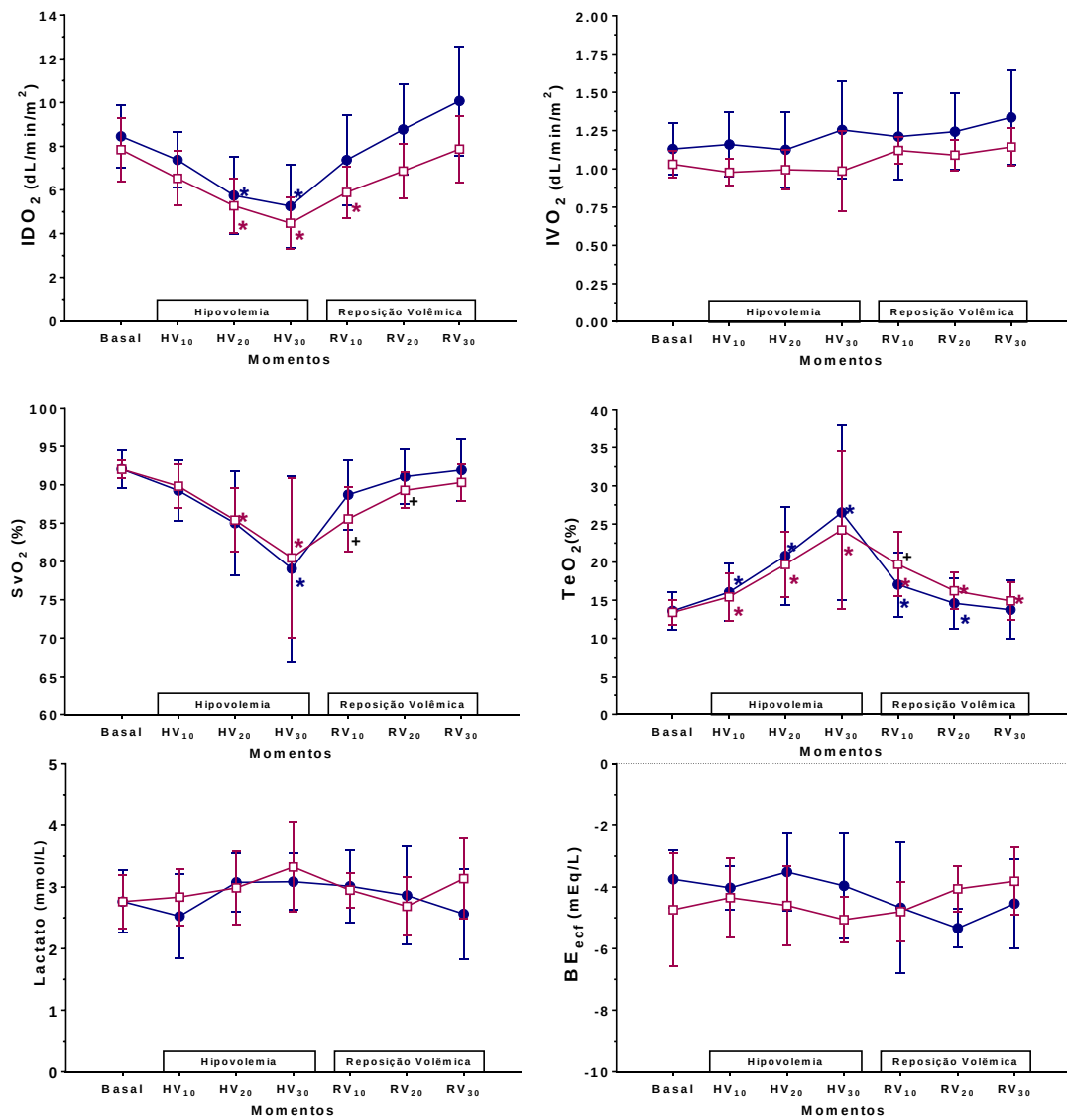


Figura 6- Índices de perfusão observados em 8 cães (média $\pm$ desvio padrão) anestesiados com concentrações equipotentes (1, 3 CAM) de isoflurano administrado isoladamente (tratamento ISO, círculos) ou associado à dexmedetomidina (bolus de 1, 6 μ g/kg, seguido por 2 μ g/kg/min) (tratamento ISO- DEX) sob bloqueio vagal induzido pela atropina (0,01 mg/kg IV e 0,03 mg/kg IM) (tratamento ISO-DEX, quadrados). As variáveis foram coletadas no momento basal (pré-hemorragia), após a remoção de 10, 20 e 30% do volume sanguíneo (HV₁₀, HV₂₀ e HV₃₀), e após a reposição volêmica com sangue autólogo nas mesmas proporções (RV₁₀, RV₂₀ e RV₃₀). A atropina foi administrada 30 minutos antes do momento basal no tratamento ISO- DEX.

DISCUSSÃO

O modelo de hemorragia aguda empregado no presente estudo resultou nas alterações hemodinâmicas esperadas em ambos os tratamentos (diminuição significativa do IC e da PAM com aumento compensatório do IRVS em relação aos valores pré-hemorragia). A diminuição significativa do IDO_2 e da SvO_2 , associada ao aumento significativo da TeO_2 em relação aos valores pré-hemorragia, demonstram que a perfusão tecidual global foi reduzida pela perda sanguínea aguda, muito embora a relação de dependência entre a oferta (IDO_2) e o consumo de oxigênio (IVO_2), que caracteriza a ocorrência de metabolismo anaeróbico, não ocorreu mesmo após a remoção de 30% do volume sanguíneo durante a anestesia com isoflurano. Apesar da infusão contínua de dexmedetomidina ter resultado em vasoconstrição significativa (aumento IRVS), o emprego deste alfa-2 agonista não resultou em redução adicional dos índices de perfusão global, quando seus efeitos cronotrópicos negativos / redução do IC foram antagonizados pela atropina. Durante infusão contínua de dexmedetomidina, a relação de interdependência entre o IDO_2 e IVO_2 , bem como a ausência de diferenças significativas nos níveis de lactato, BE_{ecf} , ânion gap e PCO_2gap , suportam a hipótese de que a dexmedetomidina não agravou a hipoperfusão tecidual durante a hemorragia guiada a volume seguida por reposição volêmica com sangue autólogo.

Durante a anestesia com isoflurano, embora a hemorragia tenha resultado em redução da pré-carga (PVC) e do IC após a remoção de 20 e 30% do volume sanguíneo, o aumento significativo no IRVS em relação aos valores basais durante a toda fase de hemorragia progressiva minimizou a redução da PAM, a qual atingiu significância estatística somente ao final da perda volêmica (HV_{30}). O isoflurano, quando comparado ao sevoflurano e ao halotano, resulta em valores mais elevados de IC bem como melhor preservação da resposta vasoconstritora frente à hemorragia aguda (Teixeira Neto et al, 2007). Por outro lado, a redução significativa do IRVS durante a fase de reposição volêmica durante a anestesia com isoflurano pode ter sido atribuída à liberação de mediadores inflamatórios pós-reperusão ou à acomodação do volume sanguíneo retransfundido (Fink, 2002).

A dexmedetomidina foi associada à elevação significativa da PAM em relação ao tratamento controle durante todo o experimento. Este efeito pode ser explicado por 3 fatores: 1) vasoconstrição (aumento do IRVS) causada pela estimulação de receptores alfa-2 adrenérgicos pós-juncionais localizados da musculatura lisa dos vasos arteriais (Bloor et al, 1992; Lin et al, 2008); 2) prevenção da redução do IC associada ao cronotropismo negativo do alfa-2 agonista através emprego prévio de atropina; 3) aumento do tônus da vasculatura

arterial (aumento do IRVS) devido à redução dos valores de ETiso durante a infusão de dexmedetomidina visando manter concentrações equipotentes do agente inalatório nos tratamentos controle e experimental (dexmedetomidina).

Como exposto anteriormente, o uso da atropina no presente estudo objetivou prevenir a redução do IC associada à infusão contínua de dexmedetomidina, visando possibilitar que os efeitos vasoconstritores deste fármaco sobre os índices de perfusão fossem investigados de forma isolada. A prevenção dos efeitos cronotrópicos negativos e da redução do IC causada pela dexmedetomidina foi obtida com sucesso durante a fase inicial do experimento, uma vez que os valores de FC / IC não diferiram entre tratamentos no momento basal e durante a fase indução da hipovolemia. Tendo-se em vista que tanto os valores de FC como de IC foram significativamente menores durante a fase de reposição volêmica (RV₂₀ e RV₃₀) no tratamento dexmedetomidina, é provável que o bloqueio vagal induzido pelo anticolinérgico tenha sido menos efetivo com o decorrer do tempo. A fase de reposição volêmica ocorreu após cerca de 60 minutos do momento de administração da atropina (30 minutos antes da coleta dos valores basais); tempo que excede a duração dos efeitos cronotrópicos positivos reportados na literatura para este fármaco (50-60 minutos) (Hendrix & Robinson, 1997; Fry & Burr, 2011).

Ao contrário do reportado pela literatura com doses elevadas de dexmedetomidina (≥ 5 µg/kg) administradas pela via intramuscular (Congdon et al, 2011) ou pela via intravenosa rápida (Alvaides et al, 2008) em cães conscientes, o uso de atropina durante a infusão contínua da dexmedetomidina associada ao isoflurano não resultou em hipertensão excessiva, taquicardia (FC > 160 bat/min), ou arritmias ventriculares. Observações experimentais realizadas em outras espécies corroboram com os achados do estudo em tela. O uso de atropina para antagonizar a bradicardia induzida por bolus intravenoso do alfa-2 agonista detomidina resultou em taquicardia e hipertensão excessiva em equinos (Pimenta et al, 2010). Entretanto, quando anticolinérgicos são empregados durante a infusão contínua de agonistas alfa-2 adrenérgicos em associação com anestésicos inalatórios nesta espécie, a antagonização da bradicardia induzida pelo alfa-2 agonista (e consequente melhora do IC) pode ser obtida sem causar taquicardia ou elevação excessiva da pressão arterial (Teixeira-Neto et al, 2004a; Teixeira-Neto, 2004b).

Embora a dexmedetomidina tenha resultado em ação vasopressora significativa no presente estudo, tal efeito não foi associado à redução dos índices globais de perfusão, quando os efeitos cronotrópicos negativos associados a este fármaco foram antagonizados pela atropina. A vasoconstrição associada ao bolus com dose elevada de dexmedetomidina (acima

de 10 µg/kg) parece diminuir o fluxo sanguíneo primariamente para pele e baço, enquanto que a circulação para o coração, cérebro, rins, fígado e intestinos é preservada ou moderadamente afetada (Lawrence et al, 1996). Em cães normovolêmicos, a infusão contínua de dexmedetomidina (1 µg/kg/hora) associada ao isoflurano e propofol não comprometeu o metabolismo global (IVO_2 e o lactato plasmático mantiveram-se inalterados), apesar da diminuição do IDO_2 secundária a diminuição da FC e IC (Lin et al, 2008). Em outro estudo realizado em porcos submetidos ao choque séptico através da administração intravenosa de *Escherichia coli*, a dexmedetomidina agravou a relação IDO_2/IVO_2 (Carnicelli et al, 2011). Entretanto, uma diferença entre o presente estudo e os demais relatos foi o fato do cronotropismo negativo e a consequente diminuição do IC/ IDO_2 induzidos pela dexmedetomidina terem sido prevenidos pelo uso da atropina. Caso os efeitos cronotrópicos não houvessem sido antagonizados pelo uso do anticolinérgico, é provável que a anestesia com dexmedetomidina-isoflurano estivesse associada a valores de IC/ IDO_2 substancialmente menores durante a fase de indução da hipovolemia, com consequente deterioração dos índices globais de perfusão neste período.

A relação de dependência entre IDO_2 e IVO_2 , onde reduções na oferta (IDO_2) resultam obrigatoriamente em reduções no consumo (IVO_2) e vice-versa, indicam que os tecidos estão operando abaixo do limiar anaeróbico (Van Der Linden et al, 1995). No presente estudo, tanto no tratamento ISO como no tratamento ISO-DEX, o IVO_2 permaneceu estável apesar da redução progressiva do IDO_2 causada pela hemorragia. Estes resultados demonstram que em ambos os tratamentos o aumento da TeO_2 foi suficiente para compensar a redução da IDO_2 e sustentar o metabolismo aeróbico global. O aumento da TeO_2 logo nos primeiros momentos da hipovolemia em ambos os tratamentos foi devido à redução do fluxo sanguíneo tecidual, (redução do IC e IDO_2). A manutenção da TeO_2 abaixo dos valores reportados na literatura para a ocorrência de metabolismo anaeróbico (< 30%) (Rivers et al, 2001; Ousmane et al, 2003; Reinhart et al, 2005), bem como a estabilidade do lactato, BE_{ecf} , e ânion gap reforçam a hipótese que o limiar anaeróbico não foi atingido em nenhum tratamento.

Embora os índices e perfusão global tenham sido similares entre os tratamentos durante a fase de indução da hipovolemia, a infusão de dexmedetomidina foi associada à deterioração de alguns índices de perfusão durante a reposição volêmica (SvO_2 significativamente menor nos momentos RV_{10} e RV_{20} do tratamento ISO-DEX em relação ao tratamento ISO; TeO_2 significativamente maior no momento RV_{10} do tratamento ISO-DEX em relação ao tratamento ISO). Este fenômeno pode ser explicado pelo prejuízo à oxigenação

tecidual causado pelos efeitos cronotrópicos negativos / redução do IC induzidos pela dexmedetomidina nesta fase ou ainda pode estar associado à reperfusão de áreas hipoperfundidas ou isquêmicas. A reperfusão de áreas isquêmicas, entretanto, parece ser menos uma hipótese provável de ter ocorrido uma vez que se esperaria que a redução da SvO₂ / aumento da TeO₂ estivesse associada a elevações do lactato sérico, além de outras alterações sugestivas de acidose metabólica (aumento do ânion gap / redução do BE_{ecf}).

A SvO₂ vem sendo considerado um parâmetro sensível e confiável para a detecção de perda sanguínea no trauma (Scalea et al, 1990; Blasco et al, 2008). Entretanto, no estudo em tela, a indução da hipovolemia diminuiu significativamente a SvO₂ em relação aos valores basais somente após 20-30% de perda sanguínea em ambos os tratamentos, sugerindo que este parâmetro pode se alterar durante perdas volêmicas discretas (até 10% do volume circulante). Ao final da hemorragia no tratamento ISO, somente 2/8 animais apresentaram valores de SvO₂ abaixo dos sugeridos de literatura como limiar de hipóxia tecidual (SvO₂ < 70%) (River et al, 2001; Ousmane et al, 2003). Muito embora ambos os animais estivessem apresentando valores de TeO₂ acima do limiar anaeróbico (30%) ao final da hemorragia, o lactato plasmático esteve acima dos valores de referência para cães (2 a 3,6 mmol/L) em somente em um destes animais. No tratamento ISO-DEX os valores de SvO₂ se reduziram abaixo de 70% ao final da hemorragia somente em 1 animal (mesmo animal que apresentou SvO₂ reduzida no tratamento ISO), fato que coincidiu com valores de TeO₂ elevados (> 30%). Neste animal, entretanto também não houve elevação consistente do lactato sérico.

Os valores médios de IDO₂ encontrados no presente estudo nos momentos HV₂₀ e HV₃₀ de ambos os tratamentos foram menores que os valores ideais para pacientes conscientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (600 mL/min/m²) (Gwendolyn & Martin, 2007). Entretanto estes resultados devem ser interpretados cuidadosamente, uma vez os valores de IDO₂ reportados na literatura para indivíduos conscientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (600 mL/min/m²) não podem ser extrapolados para cães anestesiados, uma vez que, os anestésicos inalatórios diminuem o consumo de oxigênio e alteram a relação IDO₂ / IVO₂ (Rock et al, 1990). Baseado neste fato, presume-se que o IDO_{2(critico)} (valor de IDO₂ abaixo do limiar onde há metabolismo anaeróbico) em cães conscientes seja maior que o IDO_{2(critico)} em cães anestesiados com isoflurano ou com dexmedetomidina/isoflurano.

No presente estudo, o IDO₂ indexado com base no peso corpóreo atingiu valores mínimos ao final da hemorragia da ordem de 22 ± 7 mL/min/kg (tratamento ISO) e 19 ± 5

mL/min/kg (tratamento ISO-DEX); valores estes substancialmente maiores que o IDO_2 (crítico) reportado em cães submetidos a um modelo de choque hemorrágico terminal (10 mL/min/kg) (Van Der Linden et al, 1991, Van Der Linden et al, 1995); corroborando com a tese de que o limiar anaeróbico para o IDO_2 não foi atingido pelo modelo de hemorragia empregado no estudo em tela. Volumes elevados de sangue (acima de 35-40%), apesar de estarem associados à maior probabilidade de se atingir valores de IDO_2 (crítico), não foram removidos por se tratar de um estudo de natureza não terminal, onde havia a necessidade da preservação da integridade física dos animais.

Os valores significativamente elevados de Ht do tratamento ISO-DEX em relação ao tratamento ISO no momento basal podem ser atribuídos à contração esplênica induzida pelo alfa-2 agonista. Em um estudo prévio em cães, a dexmedetomidina resultou em tendência para reduzir as dimensões do baço (avaliado pela tomografia) (Baldo et al, 2012). Tendo-se em vista que o baço é um importante reservatório de células vermelhas em cães (Blaber et al, 2013), a contração esplênica induzida pela dexmedetomidina pode ter sido responsável pela elevação do Ht observada no momento basal do tratamento ISO-DEX.

A redução significativa dos valores de PPT em relação aos valores basais, observada ao final da hemorragia (HV_{30}) e durante toda a fase de reposição volêmica (RV_{10} a RV_{30}), foi constatada somente no tratamento ISO. A redução da PPT durante a indução da hemorragia e reposição volêmica pode ser atribuída à redução da pressão hidrostática capilar (diminuição da PAM) favorecendo a movimentação de fluido do compartimento extravascular para o compartimento intravascular; fato que não ocorreu no tratamento ISO-DEX uma vez que os valores de PAM (e provavelmente de pressão hidrostática capilar) permaneceram substancialmente mais elevados.

O PCO_2gap não foi alterado de forma significativa ao longo ao experimento, mas seus valores foram substancialmente maiores do que os valores de referência encontrados na literatura para humanos (PCO_2gap : 2 a 5 mmHg) (Lamia et al, 2006). Apesar da anestesia diminuir o metabolismo celular e, conseqüentemente, a produção de CO_2 pelos tecidos, a depressão cardiovascular causada pelos anestésicos gerais reduz o fluxo sanguíneo para os tecidos e resulta em acúmulo de CO_2 no sangue estagnado (Vallet et al, 2000; Silva et al, 2011), Como o PCO_2gap é inversamente proporcional ao débito cardíaco, a diminuição do fluxo sanguíneo associado à anestesia explica o aumento relativo nos valores de PCO_2gap encontrados nesse estudo.

A elevação significativa da PaCO_2 observada durante a reposição volêmica no tratamento ISO pode ser explicada pelo acúmulo de CO_2 nos tecidos devido a redução / estagnação do fluxo sanguíneo associada a hemorragia (Vallet et al, 2000; Silva Jr et AL, 2011). Com a reperusão / retorno do fluxo sanguíneo normal para os tecidos resultante da retransusão do sangue autólogo, o CO_2 acumulado nos tecidos hipoperfundidos retornou à circulação sistêmica, contribuindo para as elevações da PaCO_2 registradas no estudo em tela. É possível que tal fenômeno também tenha ocorrido no tratamento ISO-DEX, onde os valores médios de PaCO_2 apresentaram uma tendência (não significativa) a se elevar durante a fase de reposição volêmica.

No presente estudo objetivou-se manter um estado de hipercapnia permissiva, com valores de PaCO_2 moderadamente elevados (45 a 55 mmHg). Entretanto os valores de PaCO_2 excederam estes limites principalmente durante a fase de reposição volêmica. Tendo-se em vista que o volume corrente empregado foi constante (12 mL/kg), a limitação dos valores f em no máximo 20 mov/min foi o fator determinante para que o volume minuto não fosse aumentado de forma adequada para evitar elevações da PaCO_2 acima do limite pretendido. Além deste fato, o uso de PEEP no presente estudo, pode ter contribuído para uma maior tendência a retenção de CO_2 devido ao aumento da capacidade residual funcional (Michard et al, 1999). A acidose respiratória, com valores de pH abaixo de 7,20 produzidos por elevações excessivas da PaCO_2 , pode alterar a homeostase celular. Por outro lado, a hipercapnia resulta em liberação de catecolaminas endógenas com consequente estimulação do sistema cardiovascular (Campbell, 1965; Rose et al, 1983; Johnson & Moraes, 2007). Entretanto, a hipercapnia / acidose respiratória observadas no presente estudo não prejudicaram a comparação entre os tratamentos, uma vez que estas variáveis não diferiram entre os mesmos.

CONCLUSÃO

Em resumo, quando os efeitos cronotrópicos negativos da dexmedetomidina foram antagonizados pela atropina (fase de indução da hemorragia), a infusão contínua do alfa-2 agonista em associação com o isoflurano não resultou em redução adicional dos índices globais de perfusão em comparação à anestesia mantida com isoflurano (controle). Estes resultados, associados ao fato de que a dexmedetomidina não produziu evidência de metabolismo anaeróbico, como demonstrado pela manutenção do IVO_2 constante apesar da redução progressiva do IDO_2 durante a hemorragia e pela estabilidade de outras variáveis que refletem o metabolismo anaeróbico (lactato, BE_{ecf} , ânion gap, PCO_2 gap), sugerem que a ação vasopressora induzida pela infusão contínua de doses terapêuticas deste alfa-2 agonista não potencializa o comprometimento da perfusão global associada à perda volêmica aguda.

Estudos futuros são recomendados para avaliar se a infusão contínua de dexmedetomidina, sem o emprego prévio de um anticolinérgico, agravaria a deterioração dos índices globais de perfusão em animais apresentando perda volêmica aguda. Além deste ponto, outro aspecto de relevância clínica a ser esclarecido seria a influência da dexmedetomidina sobre perfusão de órgãos esplâncnicos durante estados hipovolêmicos agudos.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Adroque HJ, Brensilver J, Madias NE, Changes in the plasma anion gap during chronic metabolic acid-base disturbances, *Am J Physiol*, 1978;235(4):291-7.

Allen M, Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion, *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:43-49.

Alvaides RK, Teixeira Neto FJ, Aguiar AJA, Campagnol D, Steagall PVM, Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs, *Veterinary Record* 2008;162: 852-856.

Baldo CF, Garcia-Pereira FL, Nelson NC, Hauptman JG, Shih AC,, Effects of anesthetic drugs on canine splenic volume determined via computed tomography, *Am J Vet Res* 2012;73:1715-1719.

Baron BJ, Scalea TM, Acute blood loss, *Emerg Med Clin North Am* 1996;14:35–55.

Baker JW, Deitch EA, Li M, Berg RD, Specian RD, Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut, *J Trauma*, 1988;28(7):896-906.

Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL, Blood Lactate Levels Are Superior to Oxygen-Derived Variables in Predicting Outcome in Human Septic Shock, *Chest* 1991; 99:956-962.

Blaber AP, Hinghofer-Szalkay H, Goswami N, Blood volume redistribution during hypovolemia, *Aviat Space Environ Med*, 2013; 84(1):59-64.

Blasco V, Leone M, Textoris J, Visintini P, Albanèse J, Martin C, Oxymétrie veineuse : physiologie et implications thérapeutiques Venous oximetry: Physiology and therapeutic implications, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2008; 27: 74–82.

Bloor BC, Frankland M, Alper G, Raybould D, Weitz J, Shurtliff M, Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog, *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263:690-697.

Campagnol D, Teixeira Neto FJ, Giordano T, Ferreira TH, Monteiro ER, Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs, *Am J Vet Res* 2007;68:1308-1318.

Campbell EJM. Respiratory Failure. *Brit med J*. 1965; 1:1451-1460.

Carnicelli P, Fantoni D, Otsuki D, Monteiro Filho A, Kahvegian M, Noel-Morgan J, Auler Jr J, Hemodynamic, metabolic and inflammatory effects of dexmedetomidine in a pig model of septic shock, *Critical Care* 2011; 15(1):354.

Congdon JM, Marquez M, Niyom S, Boscan P, Evaluation of the sedative and cardiovascular effects of intramuscular administration of dexmedetomidine with and without concurrent atropine administration in dogs, *J Am Vet Med Assoc*, 2011;239(1):81-89.

Congdon JM, Marquez M, Boscan P, Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid–base

balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2013; 40, 464–71.

Day TK, Bateman, S, Síndrome Choque, In: DiBartola, SP, editor, *Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais*, 3ed, São Paulo: Roca, 2007, p523- 46.

DiBartola, S, Introdução aos distrúrbios ácido-básicos, In: DiBartola, SP, editor, *Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais*, 3ed, São Paulo: Roca, 2007, p217- 38.

Durkin R, Gergits MA, Reed J, Fitzgibbons J, The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index, *J Crit Care* 1993;8(4):217-221.

Elbers PWG, Ince C, Review, Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock, *Critical Care* 2006; 10 (21): p1-8.

Fink, MP, Reactive oxygen species as mediators of organ dysfunction caused by sepsis, acute respiratory distress syndrome, or hemorrhagic shock: potential benefits of resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2002; 5:167-74.

Flaherty D, Alpha2-adrenoceptor agonists in small animal practice 1, Why they do what they do, *In Practice* 2013; 35: 524-30.

Fry JR, Burr, SA, A double-blind atropine trial for active learning of autonomic function, *Adv Physiol Educ* 2011; 35: 438–44.

Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin JE, Constantin JM, Vallet B, Central venous O₂ saturation and venous-to arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery, *Critical Care* 2010; 14:193.

Gann DS, Drucker WR, Hemorrhagic shock, *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(5): 888-95.

Ganz W, Swan HJ. Measurement of blood flow by thermodilution, *Am J Cardiol* 1972;29(2):241-6.

Giusti-Paiva A, Martinez MR, Bispo-da-Silva LB, Salgado MC, Elias LL, Antunes-Rodrigues J, Vasopressin mediates the pressor effect of hypertonic saline solution in endotoxic shock, *Shock*, 2007;27(4):416-21.

Guyton AC, Hall JE, Circulatory Shock and Physiology of Its Treatment, In: *Textbook of Medical Physiology*, 11ed, Pennsylvania: Elsevier, 2006a, p 278-88.

Guyton AC, Hall JE, Nervous Regulation of the Circulation, and Rapid Control of Arterial Pressure, In: *Textbook of Medical Physiology*, 11ed, Pennsylvania: Elsevier, 2006b, p204-15.

Gwendolyn LC, Martin DD, Trauma and Critical Patients, In: In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors, Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4ed, Iowa: Blackwell Publishing, 2007, p969-84.

Hamilton MA, Mythen, MG, Gastric tonometry: where do we stand? Current Opinion in Critical Care, 2001;7(2):122-127.

Harris AG, Sinitsina I, Messmer K, Validation of OPS imaging for microvascular measurements during isovolumic hemodilution and low hematocrits, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:1502–1509.

Haskins SC, Monitoring Anesthetized Patients, In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors, Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia, 4ed, Iowa: Blackwell Publishing, 2007: p533-58.

Hendrix PK, Robinson EP, Effects of a selective and a nonselective muscarinic cholinergic antagonist on heart rate and intestinal motility in dogs, J Vet Pharmacol Ther, 1997; 20(5):387-95.

Johnson RA, Moraes, HA, Distúrbios ácido-básicos respiratórios, In: DiBartola, SP, editor Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais, 3ed, São Paulo: Roca, 2007: p270- 82.

Johnson, J,O,, Grecu, L,, Lawson, N,W,, 2009, Autonomic nervous system, In: Barash, P,G,, Cullen, B,F,, Stoelting, R,K,, Cahalan, M,K,, Stock, M,C, editors, Clinical Anesthesia, 6ed, Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2009:p, 326-368.

Klijn E, Uil CA, Bakker J, Ince C, The Heterogeneity of the Microcirculation in Critical Illness, Clin Chest Med 2008;29: 643–54.

Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mölsä S, Vainio O, Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs, J Vet Pharmacol Ther 2000; 23:15-20.

Lamia B, Monnet X, Teboul JL, Meaning of arteriovenous PCO₂ difference in circulatory shock, Minerva Anestesiologica, 2006;72(6):597–604.

Langer S, Harris AG, Biberthaler P, Dobschuetz EV, Messmer K, Orthogonal polarization spectral imaging as a tool for the assessment of hepatic microcirculation, A validation study, 2001;71(9): 1249–56.

Lawrence CJ, Prinzen FW, Lange S, The Effect of Dexmedetomidine on Nutrient Organ Blood Flow, Anesth Analg 1996;83:1160-5.

Lemke, KA, Anticholinergics and sedatives, In: Tranquilli, WJ, Thurmon, JC, Grimm, KA, editors, Lumb & Jones, Veterinary anesthesia and analgesia, 4ed, Iowa: Blackwell Publishing, 2007, p203-39.

Levy B, Lactate and shock state: the metabolic view, Current Opinion in Critical Care 2006; 12:315–21.

Lin GY, Robben JH, Murrell JC, et al, Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs, *Vet Anaesth Analg*, 2008; 35:141-53.

Lind L, Veno-arterial carbon dioxide and pH gradients and survival in critical illness, *Eur J Clin Invest*, 1995;25(3):201-5.

Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, Barsh GS, Kobilka BK, Cardiovascular Regulation in Mice Lacking $\alpha 2$ -Adrenergic Receptor Subtypes b and c, *SCIENCE*, 1996;273:803-5.

Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienzi SL, de Oliveira GG, Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients, *Crit Care Med*, 2000;28(10):3396-404.

Lopes MC, de Cleva R, Zilberstein B, et al, Pulmonary artery catheter complications: report on a case of a knot accident and literature review, *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 2004; 59(2):77-85.

MacDonald E, Scheinin M, Scheinin H, Virtanen R, Comparison of the Behavioral and Neurochemical Effects of the Two Optical Enantiomers of Medetomidine, a Selective Alpha-2-Adrenoceptor Agonist, *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 1991;259(2):848-54.

Marik PE, Regional carbon dioxide monitoring to assess the adequacy of tissue perfusion, *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11:245- 51.

Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, Teboul JL. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):935-39.

Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, Teboul JL, Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients, *Intensive Care Med* 2002; 28:272–77.

Muir WW, Cardiovascular system In: Tranquili, WJ, Thurmon, JC, Grimm, KA, editors, *Lumb & Jones Veterinary anesthesia and analgesia*, 4ed, Iowa: Blackwell Publishing, 2007, p61-116.

Murrell JC, Hellebrekers LJ. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2005;32(3):117-27.

Ousmane ML, Lebuffe G, Vallet B, Utilisation de la SvO₂, *Réanimation* 2003;12:109–16,

Paris A, Tonner P, Dexmedetomidine in anaesthesia, *Current Opinion in Anaesthesiology* 2005; 18:412-18.

Pang DS, Boysen S, Lactate in Veterinary Critical Care: Pathophysiology and Management, *J Am Anim Hosp Assoc* 2007;43:270-79.

Parks JK, Elliott MAS, Gentilello LM, Shafi S, Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample, *The American Journal of Surgery* 2006;192:727–31.

Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E, McKusick B, Granholm M, Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs, *Vet Anaesth Analg* 2006;33:97-103.

Partrick DA, Bensard DD, Janik JS, Karrer FM: Is hypotension a reliable indicator of blood loss from traumatic injury in children? *Am J Surg* 2002; 184:555-59.

Pawlik W, Shepherd AP, Jacobson ED, Effect of vasoactive agents on intestinal oxygen consumption and blood flow in dogs, *J Clin Invest*, 1975; 56(2):484-90.

Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes R, Grounds MR, Bennett DE, Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome, *Critical Care* 2005; 9:694-699.

Peitzman AB, Billiar TR, Harbrecht BG, Kelly E, Udekwu AO, Simmons RL, Hemorrhagic shock, *Curr Probl Surg* 1995; 32: 925-1002.

Peruski AM, Cooper ES, Assessment of microcirculatory changes by use of sidestream dark field microscopy during hemorrhagic shock in dogs, *AJVR*, 2011;72(4):438-45.

Pestel GJ, Fukui K, Kimberger O, Hager H, Kurz A, Hildebrand LB: Hemodynamic parameters change earlier than tissue oxygen tension in hemorrhage, *J Surg Res* , 2010;160:288-93.

Pfeifer R, Lichte P, Schreiber H, Sellei RM, Dienstknecht T, Sadeghi C, Pape HC, Kobbe P, Models of hemorrhagic shock: Differences in the physiological and inflammatory response, *Cytokine* 2013; 61: 585–90.

Pimenta EL, Teixeira Neto FJ, Sá PA, Pignaton W, Garofalo NA. Comparative study between atropine and hyoscine-N-butylbromide for reversal of detomidine induced bradycardia in horses. *Equine Vet J*. 2011 May;43(3):332-40. doi: 10.1111/j.2042-3306.2010.00165.x. Epub 2010 Sep 14

Pinsky MR, Payen D, Review Functional hemodynamic monitoring, *Critical Care* 2005; 9:566-572.

Poli de Figueiredo LF, Silva E, Correa TD, Avaliação hemodinâmica macro e micro-circulatória no choque séptico, *Rev Med (São Paulo)*, 2008; 87(2):84-91.

Reinhart K, Rudolph T, Bredle Donald DL, Hannemann L, Cain SM, Comparison of Central-Venous to Mixed-Venous Oxygen Saturation During Changes in Oxygen Supply/Demand, *Chest* 1989; 95:1216-21.

Reinhart K, Bloos F, The value of venous oximetry, *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11:259-63.

Richard et al, Tissue Hypoxia: How to Detect, How to Correct, How to Prevent? *Journal of Critical Care*; 1997;12(1):39-47.

Richer, M., S, Robert, and M, Lebel, Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man, *Crit, Care Med*, 1996; 24:1150–56.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.

Rock P, Beattie C, Kimball AW, et al, Halothane alters the oxygen consumption-oxygen delivery relationship compared with conscious state, *Anesthesiology*, 1990; 73(6):1186-97.

Rose CE, Althaus JA, Kaiser DL, Miller ED, Carey RM: Acute hypoxemia and hypercapnia: Increase in plasma catecholamines in conscious dogs, *Am J Physiol* 1983;245:924-29.

Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO, Atweh NA, Phillips TF, Sclafani SJ, Fuortes M, Shaftan GW, Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients, *J Trauma*, 1990;30(12):1539-43.

Shoemaker WC, Belzberg H, Wo CCJ, Multicenter Study of Noninvasive Monitoring Systems as Alternatives to Invasive Monitoring of Acutely Ill Emergency Patients, *CHEST* 1998; 114:1643-52.

Shoemaker WC, Parsa MH, Invasive and noninvasive monitoring, In: Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, et al, eds, *Textbook of critical care*, 4th ed, Philadelphia: WB Saunders Co, 2000;p74–91.

Silva Jr JM, Oliveira AMR, Segura JL, Ribeiro MH, Sposito CN, Toledo DO, Rezende E, Malbouisson LMS, Clinical Study: A large Venous-Arterial PCO₂ Is Associated with Poor Outcomes in Surgical Patients, *Anesthesiology Research and Practice* 2011, Article ID 759792, 8 páginas.

Silverman H, Tuma RN, Gastric Tonometry in Patients with Sepsis: Effects of Dobutamine Infusions and Packed Red Blood Cell Transfusions, *Chest* 1992; 102:184-88.

Sinclair MD, O'Grady MR, Kerr CL, McDonell WN, The echocardiographic effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate, *Vet Anaesth Analg* 2003;30(4):211-9.

Sinclair M,D, McDonell WN, O'Grady M, Pettifery G, The cardiopulmonary effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2002; 29:1-13.

Stevenson CK, Kidney BA, Duke T, Snead ECR, Jackson ML, Evaluation of the Accutrend for lactate measurement in dogs, *Vet Clin Pathol* 2007;36:261–66.

Teixeira Neto FJ, McDonell WN, Black WD, Duronghphongtorn S. Effects of glycopyrrolate on cardiorespiratory function in horses anesthetized with halothane and xylazine. *Am J Vet Res.* 2004a; 65(4):456-63.

Teixeira Neto FJ, McDonell WN, Black WD, Moraes AN, Duronghphongtorn S. Effects of a muscarinic type-2 antagonist on cardiorespiratory function and intestinal transit in horses anesthetized with halothane and xylazine. *Am J Vet Res.* 2004b;65(4):464-72.

Teixeira Neto FJ, Luna SPL, Cruz ML, Braz JRC, Massone F, Nogueira CS, A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2007; 34: 107–116.

Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick BC, Hellebrekers LJ, Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients, *Vet Anaesth Analg* 2008;35:1-12.

Vallée F, Vallet B, Mathe O et al, Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Medicine* 2008, 34(12):2218–25.

Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S, Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia, *J Appl Physiol* 2000; 89: 1317–1321.

Van der Linden P, Gilbert E, Engeman E, et al, Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery, *J, Appl, Physiol*, 1991; 71(1): 83-93.

Van der Linden P, Rausin I, Deltell A, Bekrar Y, Gilbert E, Bakker J, Vincent JL. Detection of Tissue Hypoxia by Arteriovenous Gradient for PCO₂ and pH in Anesthetized Dogs During Progressive Hemorrhage, *Anesth Analg* 1995;80:269-75.

Vickery R,G, Sheridan B,C, Segal IS, Maze Mervyn, Anesthetic and Hemodynamic Effects of the Stereoisomers of Medetomidine, an α 2-Adrenergic Agonist, in Halothane Anesthetized Dogs *Anesth Analg*,1988;67:611-5.

Zhang H, Vincent JL, Arteriovenous differences in PCO₂ and pH are good indicators of critical hypoperfusion, *Am Rev Respir Dis*, 1993;148:867-71.

Wilson M, Davis AP, Coimbra R, Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the Initial resuscitation of multiple trauma patients: a review, *The Journal of Emergency Medicine* 2003;24(4): 413–422.

APÊNDICES

APÊNDICE A: Frequência cardíaca apresentada em média individual para cada momento em batimentos/minuto, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	FC						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	100	101	97	100	98	103	104
2	1	124	122	118	117	120	125	127
3	1	110	108	107	106	107	111	113
4	1	116	112	109	107	112	119	121
5	1	116	110	109	108	114	117	121
6	1	107	101	96	97	106	106	108
7	1	113	109	109	111	118	123	125
8	1	119	115	110	111	115	119	124
1	2	107	102	103	103	94	93	93
2	2	105	101	100	100	100	100	103
3	2	112	103	103	104	92	87	87
4	2	100	97	102	105	99	93	97
5	2	128	112	103	104	100	100	101
6	2	96	89	89	97	86	84	139
7	2	111	103	103	100	94	95	97
8	2	102	99	100	101	95	96	97

APÊNDICE B: Índice cardíaco apresentado em média individual para cada momento em mL/min/m², Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	IC						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	3,17	2,27	1,64	1,29	2,48	3,11	3,54
2	1	3,99	3,59	2,44	2,43	3,75	3,60	3,60
3	1	3,49	3,02	2,66	2,11	3,01	4,20	4,63
4	1	4,30	3,58	2,73	2,35	3,72	4,43	4,79
5	1	4,86	4,19	3,71	3,35	4,09	4,71	5,26
6	1	3,88	3,55	2,75	2,59	3,26	4,45	4,99
7	1	4,40	3,70	3,64	3,75	5,12	5,88	6,40
8	1	4,40	3,65	3,12	2,91	3,94	5,18	6,19
1	2	2,79	2,27	1,54	1,03	1,80	2,20	2,30
2	2	3,50	2,97	2,38	2,17	2,70	2,84	3,6
3	2	4,13	3,33	2,73	2,39	2,84	3,33	3,49
4	2	2,82	2,60	2,21	1,78	2,51	2,90	2,88
5	2	3,62	2,79	2,44	2,22	3,09	3,64	4,28
6	2	3,10	2,62	2,11	1,98	2,47	3,28	4,09
7	2	3,73	3,32	2,83	2,38	3,02	3,61	3,96
8	2	3,78	3,33	2,78	2,32	2,96	3,59	3,84

APÊNDICE C: Débito cardíaco apresentada em média individual para cada momento em mL/min, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	DC						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	2,87	2,06	1,48	1,17	2,24	2,82	3,20
2	1	3,31	2,975	2,0	2,02	3,11	2,98	2,99
3	1	3,27	2,82	2,49	1,97	2,82	3,93	4,33
4	1	3,15	2,62	2,00	1,72	2,72	3,24	3,5
5	1	4,03	3,48	3,08	2,78	3,39	3,91	4,36
6	1	3,12	2,85	2,21	2,08	2,62	3,57	4,01
7	1	4,2	3,53	3,48	3,58	4,88	5,6	6,11
8	1	3,27	2,72	2,32	2,17	2,93	3,86	4,61
1	2	2,53	2,05	1,39	0,93	1,63	1,99	2,08
2	2	2,90	2,46	1,98	1,8	2,24	2,35	2,99
3	2	3,86	3,11	2,55	2,24	2,66	3,12	3,26
4	2	2,06	1,90	1,62	1,305	1,83	2,125	2,11
5	2	3,00	2,32	2,02	1,84	2,57	3,01	3,55
6	2	2,49	2,11	1,69	1,59	1,99	2,64	3,29
7	2	3,56	3,17	2,70	2,27	2,88	3,44	3,78
8	2	2,81	2,48	2,07	1,73	2,20	2,67	2,86

APÊNDICE D: Pressão venosa central apresentada em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	PVC						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	4	4	2,5	2,5	4	5	6,5
2	1	8	6	6	4	6	8	10
3	1	6	5	4	4	5	7	8
4	1	7	6	5	4	6	8	10
5	1	7	6	5	5	6	7	9
6	1	4	3	2	3	3	4	6
7	1	5	4	3	2	4	6	6
8	1	7	6	5	4	5	6	7
1	2	6	4	3	3	5	7	9
2	2	5	3	2	3	4	6	6
3	2	4	3	3	3	3	5	7
4	2	7	5	4	3	5	6	7
5	2	7	5	5	4	5	7	9
6	2	4	2	1	1	2	4	4
7	2	6	5	4	4	5	6	7
8	2	5	4	4	4	4	5	6

APÊNDICE E: Pressão arterial média apresentada em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	PAM						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	73,5	56,5	50	34,5	49	54	57
2	1	63	56	43	38	46	46	47
3	1	65	63	59	50	53	62	68
4	1	58	54	39	26	39	46	49
5	1	75	70	71	68	62	65	68
6	1	83	79	74	69	74	77	78
7	1	74	69	64	63	62	63	65
8	1	83	81	77	67	68	69	69
1	2	128	95	81	64	101	116	123
2	2	90	91	87	71	61	86	80
3	2	123	90	81	75	80	100	120
4	2	117	91	78	64	76	84	101
5	2	130	137	125	116	98	115	118
6	2	123	116	108	79	94	97	90
7	2	122	103	84	82	82	89	104
8	2	97	97	95	91	90	81	82

APÊNDICE F: Índice de resistência vascular sistêmica apresentado em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	IRVS						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	1750,09	1841,83	2309,07	1971	1447,54	1255,75	1139,62
2	1	1099,31	1112,75	1208,74	1114,4	850,64	842,38	819,3
3	1	1347,60	1534,10	1651,44	1739,17	1271,47	1045,	1034,81
4	1	945,98	1070,87	993,34	746,23	707,36	684,16	649,75
5	1	1117,16	1217,63	1418,75	1500,4	1092,098	982,12	895,94
6	1	1623,70	1710,02	2091,54	2034,76	1739,977	1309,42	1150,67
7	1	1251,41	1402,62	1336,49	1297,92	905,3329	774,4	735,54
8	1	1379,12	1639,51	1845,29	1728,9	1275,579	970,45	799,67
1	2	3484,95	3197,68	4045,74	4723,36	4249,87	3945,29	3948,29
2	2	1938,36	2363,63	2842,28	2501,21	1681,02	2246,73	1637,23
3	2	2300,97	2087,03	2280,98	2403,17	2164,26	2274,08	2586,27
4	2	3110,55	2635,88	2665,11	2732,82	2260,06	2145,98	2604,57
5	2	2711,53	3772,45	3926,69	4022,79	2398,98	2370,33	2032,88
6	2	3060,55	3464,62	4044,09	3132,66	2964,61	2261,83	1676,24
7	2	2484,36	2357,35	2254,19	2613,55	2036,57	1836,11	1954,7
8	2	1944,41	2229,73	2613,92	2995,93	2320,81	1690,37	1578,2

APÊNDICE G: Pressão de oclusão da artéria pulmonar apresentada em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	POAP						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	7	8	9	5	9	7	10
2	1	13	10	8	7	10	12	13
3	1	11	13	13	11	12	13	15
4	1	12	9	8	6	11	13	15
5	1	13	12	12	11	13	15	17
6	1	8	9	9	8	9	11	10
7	1	6	8	6	4	8	8	9
8	1	9	9	8	6	9	8	10
1	2	11	7	6	5	8	11	14
2	2	14	13	8	9	12	15	17
3	2	10	9	7	9	7	9	12
4	2	8	5	5	4	5	7	11
5	2	12	11	10	9	10	13	15
6	2	10	8	7	7	8	6	6
7	2	10	8	6	6	7	8	10
8	2	9	7	7	7	7	8	9

APÊNDICE H: Pressão da artéria pulmonar apresentada em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	Pressão da Artéria Pulmonar						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	13,5	12	10	9	11	13	15
2	1	21	18	16	16	19	21	23
3	1	16	15	14	13	15	16	18
4	1	15	13	12	9	14	16	18
5	1	14	13	13	12	14	15	17
6	1	15	14	12	11	13	14	16
7	1	19	13	13	12	14	15	17
8	1	15	14	12	11	13	15	16
1	2	17	15	13	11	14	16	21
2	2	17	15	14	13	15	18	19
3	2	17	16	14	13	14	16	18
4	2	17	14	13	12	13	15	17
5	2	19	18	17	17	17	18	21
6	2	13	12	11	10	11	13	14
7	2	16	14	13	12	14	15	17
8	2	11	13	12	11	12	13	14

APÊNDICE I: Índice de resistência vascular pulmonar apresentado em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	IRVP						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	163,68	140,33	48,61	246,37	64,33	153,76	112,83
2	1	159,89	178,04	261,35	294,98	191,39	199,51	221,43
3	1	114,2	52,9	30,02	75,61	79,47	57	51,74
4	1	55,64	89,24	116,86	101,76	64,30	54,01	49,98
5	1	98,57	95,13	85,98	119,08	78	67,73	60,74
6	1	143,87	112,5	87,14	92,49	98,02	53,81	95,89
7	1	145,09	107,22	153,37	170,22	93,65	95,1	99,73
8	1	108,88	109,3	102,52	137,24	80,98	107,82	77,38
1	2	171,39	281,11	363,07	464,59	265,62	180,98	242,44
2	2	68,41	53,71	200,63	147,13	88,47	84,25	44,25
3	2	135,35	167,92	204,7	133,51	196,75	167,56	137,32
4	2	254,5	275,85	288,12	358,4	254,65	220,1	166,25
5	2	154,31	200,05	229,05	287,34	180,56	109,73	111,9
6	2	77,16	121,56	151,18	120,49	96,67	170,24	155,92
7	2	128,50	144,33	197,24	201,04	184,14	154,85	141,06
8	2	42,27	143,85	143,62	137,74	134,93	111,21	103,83

APÊNDICE J: Hemoglobina apresentada em média individual para cada momento em g/dL, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	Hb						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	14,4	17,8	13,5	13,4	15,9	13,8	14,7
2	1	15,5	15,9	14,9	15	15,5	16,6	16
3	1	13,6	14	14	13,7	13,3	12,6	13,2
4	1	12,6	12,8	12,8	12,1	13,6	13,7	13,5
5	1	14,8	14,3	15,2	14,1	13,9	13,7	14,7
6	1	16,2	16,9	12	13,1	11,1	11,8	13
7	1	16,3	16,4	16,4	16,5	16	15,8	16,9
8	1	11,7	11,7	11,5	11,8	11	11	11,2
1	2	16,7	15,4	14,8	14,8	14,7	14,8	15,4
2	2	14,5	14,5	14,5	14,2	13,6	14,2	14,7
3	2	17,8	17,7	17,2	16,7	16,5	16,9	17,9
4	2	14,8	15,3	13,9	13,9	13,7	14,2	14,5
5	2	16,9	17	17,2	17,7	17	14,9	15,4
6	2	14,8	13,3	13,2	13,9	16,3	14,3	14,4
7	2	14,5	14,5	14,5	14,2	13,6	14,2	14,7
8	2	16,3	16,7	16,8	16	16,1	15,8	15,9

APÊNDICE L: Proteína plasmática total apresentada em média individual para cada momento em g/dL, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	PPT						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	5	4,8	4,4	4,4	4,2	4	4,2
2	1	5	5	5	5	4,6	4,6	4,6
3	1	5	4,6	4,6	4,4	4,4	4,4	4,4
4	1	4,8	4,8	4,4	4	4,2	4,6	4,6
5	1	5,2	5,4	4,8	5	4,4	4,6	5
6	1	4,8	4,6	4,4	4,4	4	3,8	4
7	1	5,6	5,4	5,2	5	4,8	4,8	5,2
8	1	5,4	5,2	5	4,6	4,8	4,6	4,8
1	2	6	6	5,4	5,2	5	5,2	5,4
2	2	5,2	5,2	5,2	4,4	4,6	4,8	4,8
3	2	5,4	5,4	5,2	4,8	4,6	4,8	4,8
4	2	5,6	5,4	5,4	4,8	4,8	5	5
5	2	5,6	5,6	5,2	5,4	4,8	5	5,4
6	2	5,4	4,6	4,8	5	5,4	5	4,8
7	2	2,8	5,8	5,4	5,4	5,2	5,2	5,2
8	2	6	6	5,8	5	5,2	5	5,2

APÊNDICE M: Hematócrito apresentado em média individual para cada momento em %, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	Ht						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	45	44	45	44	44	44	44
2	1	50	51	50	51	50	53	52
3	1	40	40	41	41	40	38	39
4	1	39	40	40	39	42	43	43
5	1	48	47	50	47	41	41	49
6	1	43	43	42	42	39	38	39
7	1	47	47	48	50	49	49	52
8	1	42	41	41	41	40	40	39
1	2	53	52	49	49	48	48	49
2	2	53	53	53	52	50	50	51
3	2	55	52	52	51	50	52	53
4	2	50	50	48	47	47	48	48
5	2	54	54	54	55	53	50	54
6	2	47	44	43	43	47	48	47
7	2	50	48	48	48	47	48	47
8	2	50	50	52	49	49	48	48

APÊNDICE N: Índice de oferta de oxigênio apresentado em média individual para cada momento em mL/min/m², Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	IDO ₂						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	654,9	582	324,7	255,2	566,9	628,8	751,9
2	1	891,5	820,6	526,4	529,6	836,2	852,7	825,9
3	1	692,4	608,9	544,7	423,9	581,9	768,7	890,7
4	1	794	665	509,5	420,8	732	877	942
5	1	1033,2	864,1	819,8	684,1	829,6	937,9	111,6
6	1	906,7	858,2	491,3	500,4	544,2	768,9	955,5
7	1	1035,5	868,4	855,6	890,5	1167,4	1338,8	1559,3
8	1	758,5	633	525,1	504,9	641,2	840,9	1015,2
1	2	672,4	508,4	331,2	220,1	383	474,4	510,8
2	2	734	617,4	502,2	446,6	536,7	587,9	766,2
3	2	1053,5	843,3	672,7	572,9	673,1	807,5	891,5
4	2	609,1	580	446,6	359,5	504,6	597,2	606,6
5	2	877,3	683,5	601	562,3	752,2	781,4	946,4
6	2	668,3	507,1	404,1	401,4	578,1	680	855,6
7	2	781,6	689,4	596	490,3	598,5	746,3	841,3
8	2	880,9	799,5	665,6	529,5	683,6	817,8	878,3

APÊNDICE O: Taxa de extração de oxigênio apresentada em média individual para cada momento em %, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	TeO ₂						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	15,20	20,22	29,87	42,73	21,1	17,37	15,6
2	1	14,29	15,36	21,34	24,46	15,58	14,8	15,56
3	1	14,61	15,34	18,99	21,8	16,35	14,58	12,72
4	1	18,25	23,37	31,20	46,48	24,75	20,68	21,33
5	1	11,56	13,61	16,82	18,18	14,54	12,87	12,65
6	1	11,55	14,32	19,29	22,69	17,51	14,57	13,36
7	1	10,92	12,17	13,18	15,09	10,92	9,91	9,1
8	1	12,36	14	15,83	20,77	15,62	15,03	9,65
1	2	13,69	17,89	26,18	41,77	27,47	21,33	19,23
2	2	13,62	14,01	18,14	23,53	18,94	15,28	13,73
3	2	11,27	10,96	13,74	17,02	14,81	13,55	12,92
4	2	15,28	16,63	22,73	32,66	23,75	17,46	17,81
5	2	12,34	16,65	21,19	20,18	16,33	15,16	13,86
6	2	15,76	20,61	22,84	27,79	20,85	17,28	15,65
7	2	16,32	14,01	18,14	23,53	18,94	15,27	13,73
8	2	11,5	12,66	14,54	7,25	16,48	14,48	12,26

APÊNDICE P: Índice de consumo de oxigênio apresentado em média individual para cada momento em mL/min/m², Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	IVO ₂						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	99,6	117,7	97	109,2	119,6	109,2	117,3
2	1	127,4	126	112,4	129,5	130,3	126,2	128,5
3	1	101,2	93,4	103,5	92,4	95,2	121,1	113,4
4	1	144,9	155,4	159	195,6	181,2	181,4	200,9
5	1	119,5	117,6	137,9	124,4	120,6	120,7	141,2
6	1	104,8	122,9	94,8	113,6	95,3	112	127,6
7	1	113	105,7	112,8	134,4	127,5	132,7	142
8	1	93,6	88,6	83,1	104,9	100,2	101,1	98
1	2	92	91	86,7	92	105,2	101,2	98,2
2	2	100	86,5	91,1	105,1	101,7	89,8	105,2
3	2	118,7	92,5	92,5	97,5	99,7	109,4	115,2
4	2	93,1	96,5	101,5	117,4	119,8	104,3	108,1
5	2	108,3	113,8	127,4	113,4	122,8	118,4	131,1
6	2	105,4	104,5	92,3	111,6	120,5	117,5	133,9
7	2	106,5	96,6	108,1	115,3	113,4	114	115,5
8	2	101,3	101,3	96,8	38,4	112,6	118,4	107,6

APÊNDICE Q: Saturação venosa mista apresentada em média individual para cada momento em %, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	SvO ₂						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	89,6	84,7	75,7	62	83,6	88,9	89,8
2	1	90,9	89,7	83,8	80,7	89,3	89,5	89
3	1	91,5	89,8	87,3	84,4	89,3	91,1	93,4
4	1	88	81,9	73,8	58,2	80,1	84,3	84,3
5	1	93,4	91,5	89	87,2	91,6	92,9	92,7
6	1	93,9	90,5	88,4	84	91	91,8	93,6
7	1	94,6	92,6	91,6	90,4	93,5	95,4	96,2
8	1	94,5	93,3	90,5	85,6	91,3	94,7	96,4
1	2	91,7	88	79,2	62	77,3	84,3	85,7
2	2	91,9	90,7	87,5	81,7	87	90,8	91,7
3	2	93,7	93,9	91,1	87,8	90,2	91,3	91,7
4	2	91	89,5	82,6	72,1	82,5	88,1	87,9
5	2	92,6	88,5	83,3	84,2	88,2	90	91
6	2	90,2	84,8	82,3	77,3	83,6	88,2	90
7	2	91,9	90,7	87,5	81,7	87	90,8	91,7
8	2	93,2	92,5	89,8	97	88,7	90,8	92,8

APÊNDICE R: Pressão parcial venosa de oxigênio apresentada em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1(ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	PvO ₂						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	68,8	60,3	52,1	43,2	62,6	72,5	75,5
2	1	75,8	75,7	64,2	61,4	78,3	79,8	79,5
3	1	73,3	70,4	66	61,8	71,6	75,2	83,8
4	1	68,2	58,9	50,8	40,3	58	64,5	65,4
5	1	85,3	78,2	71	66,7	78,1	85,4	85,4
6	1	79,2	68,8	64,5	59	75,3	74,6	82
7	1	89	80	77	47,5	86,9	100,3	105,9
8	1	92	85,8	74,5	66,1	81,4	97,8	109,4
1	2	73,4	64,5	53,3	41,1	53,5	61,3	64,2
2	2	77,7	72,6	66,1	57,3	65,5	73,8	77,9
3	2	88,2	87,3	76,7	68,1	74	76,6	78,2
4	2	69,2	64,1	54,7	46,9	58,8	67,7	67,5
5	2	79,7	69,2	63,6	66,2	73	77,7	81,2
6	2	74,9	64,4	61,4	56	62,5	71,1	77,4
7	2	77,7	72,6	66,1	57,3	65,5	73,8	77,9
8	2	85,4	81,7	75	119	47,2	78,7	83,1

APÊNDICE S: Lactato apresentado em média individual para cada momento em mmol/L, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	Lactato						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	2,4	3	2,1	2,5	3,3	2,9	1,8
2	1	3,6	3,3	2,8	3,3	2,9	4,5	3,8
3	1	2,9	2,9	2,9	3,8	3,1	2,4	2,9
4	1	1,9	1,5	3,3	3,3	3,8	3,4	3,3
5	1	2,8	1,6	3,1	2,4	2,5	1,9	2,4
6	1	2,5	2,3	3,5	2,9	1,9	2,3	1,7
7	1	2,9	3,1	3,3	3,3	3,3	2,9	2,5
8	1	3,1	2,5	3,6	3,2	3,3	2,6	2,1
1	2	3,3	3,1	3,5	3,6	2,9	3,1	3,8
2	2	2,8	2,9	3,6	3,3	2,9	2,5	3,6
3	2	3	3,3	2,5	3,4	3,1	2,4	2,9
4	2	3,3	2,9	3,1	4,7	3	2,4	3,5
5	2	2,4	2,2	2,9	2,9	3	2,4	2
6	2	2,4	2,1	1,9	2,1	2,4	2,5	2,4
7	2	2,8	2,9	3,6	3,3	2,9	2,5	3,6
8	2	2,1	3,3	2,8	3,3	3,4	3,7	3,3

APÊNDICE T: BE_{ecf} apresentada em média individual para cada momento, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	BE _{ecf}						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	-3,9	-3	-3,4	-4,5	-5,4	-5,1	-4,8
2	1	-4,1	-4,1	-2,9	-3	-6,1	-5,5	-6,6
3	1	-2,5	-3,6	-2,8	-2,9	-4,1	-4,6	-2,9
4	1	-4,4	-4,1	-4,7	-6	-7,5	-6,5	-6,8
5	1	-5,2	-5,1	-2,7	-5	-3,4	-5,2	-4,2
6	1	-3	-3,6	-1,6	-0,6	-0,4	-4,9	-3,6
7	1	-2,7	-5	-5,1	-4,6	-5,5	-4,9	-3,9
8	1	-4,2	-3,7	-4,9	-5,1	-5	-6	-3,5
1	2	-3,5	-2,7	-3,1	-5,9	-5,7	-4,4	-4,9
2	2	-7,3	-5,4	-4,7	-5,1	-3,9	-3,5	-3,6
3	2	-3,7	-3,8	-4,4	-4,6	-3,7	-3,5	-1,9
4	2	-4,6	-6,3	-7,4	-6,4	-6,2	-5,2	-5,6
5	2	-4,8	-2,8	-4,1	-4,6	-5,6	-5,1	-3,9
6	2	-1,9	-4,4	-3,5	-4,3	-4,3	-3,6	-3,6
7	2	-7,3	-5,4	-4,7	-5,1	-3,9	-3,5	-3,6
8	2	-4,8	-4	-4,9	-4,5	-5,1	-3,7	-3,4

APÊNDICE U: Ânion gap apresentada em média individual para cada momento, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	Ânion gap						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	10,5	8,2	9	6,9	10,3	10,5	10,9
2	1	15,2	13,3	10,9	9,8	14,5	16,1	19,1
3	1	11,3	14,7	11,2	8,1	13	15	13,1
4	1	10,8	9,7	8,7	9,1	16,9	15,6	14,9
5	1	17,3	14,7	11,6	13,9	9,1	15,3	14,6
6	1	12,1	14,9	10	8,2	9,4	14,9	13,7
7	1	13,8	12,2	13,7	12,5	13,6	12,6	13,7
8	1	9,5	8	15	13,9	15	16,6	10,7
1	2	12,5	12,8	12,4	19	14,1	13,1	14,3
2	2	20,3	17,8	13,8	10,5	9	9,6	11,1
3	2	11,2	13,5	12,9	11,6	11,8	13,2	10,6
4	2	12	20,5	18,3	18,1	23,9	15,3	17,5
5	2	15,2	12,5	12,6	9,9	12,7	14,3	13,7
6	2	10	14,7	10,7	10,7	14,6	14,1	13,4
7	2	20,3	17,8	13,8	10,5	9	9,6	11,1
8	2	16,9	11,8	14,2	12,1	13,4	10,8	13,1

APÊNDICE V: PCO₂gap apresentada em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	PCO ₂ gap						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	10,6	6,8	10,5	14,7	9,5	3,4	7,1
2	1	6,2	8,7	7	5,3	6,8	7,6	8
3	1	5,8	8,8	7,3	9,3	10,7	7,8	4,6
4	1	8,4	11,5	11,9	14,3	11,8	11,5	9,9
5	1	4,9	2,5	0,7	2	-0,4	4,2	4,6
6	1	4	6,5	4,3	7,6	6,6	5,2	3
7	1	4,7	5,3	7	5,5	2,9	6,2	3,2
8	1	6,1	4,5	7,7	12	17,5	5,8	9,1
1	2	5,3	7,1	10,4	12,9	10,3	9,4	8,5
2	2	7,6	5,9	8,4	9,6	7,2	6,6	4,2
3	2	5,2	1,5	4,1	5,4	7,6	8,6	4,9
4	2	4,2	4,6	12,1	10	7,7	5,3	7
5	2	11,5	7,4	9,4	8	5,2	6,1	4,3
6	2	7,5	10,7	9,5	10,2	8,5	-4,8	3,7
7	2	7,6	5,9	8,4	9,6	7,2	6,6	4,2
8	2	8,6	6,8	8,3	7,3	8,1	5,5	6

APÊNDICE X: pH apresentado em média individual para cada momento, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	pH						
		Basal	HV ₁₀	HV ₂₀	HV ₃₀	RV ₁₀	RV ₂₀	RV ₃₀
1	1	7,296	7,288	7,275	7,258	7,224	7,209	7,215
2	1	7,246	7,225	7,227	7,194	7,149	7,152	7,133
3	1	7,306	7,286	7,278	7,274	7,252	7,253	7,264
4	1	7,28	7,294	7,265	7,238	7,213	7,214	7,204
5	1	7,238	7,225	7,234	7,219	7,206	7,173	7,168
6	1	7,333	7,310	7,312	7,303	7,267	7,274	7,272
7	1	7,285	7,264	7,256	7,249	7,219	7,210	7,230
8	1	7,245	7,235	7,241	7,228	7,197	7,175	7,216
1	2	7,307	7,307	7,31	7,273	7,254	7,251	7,242
2	2	7,27	7,287	7,285	7,283	7,268	7,261	7,25
3	2	7,238	7,237	7,24	7,247	7,235	7,237	7,238
4	2	7,313	7,282	7,309	7,294	7,255	7,268	7,258
5	2	7,244	7,239	7,209	7,192	7,171	7,162	7,172
6	2	7,250	7,234	7,224	7,221	7,203	7,165	7,183
7	2	7,270	7,270	7,287	7,285	7,268	7,261	7,250
8	2	7,241	7,246	7,228	7,219	7,195	7,198	7,228

APÊNDICE Z: Pressão parcial arterial de dióxido de carbono apresentada em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	PaCO₂						
		Basal	HV₁₀	HV₂₀	HV₃₀	RV₁₀	RV₂₀	RV₃₀
1	1	47,4	50,4	51,7	51,7	55,1	58,5	58,3
2	1	54,8	58,2	60,9	67,1	67,3	68,3	69,2
3	1	49,6	50,2	53,7	54,4	55,3	53,6	56,6
4	1	48,8	47,3	50,3	51,4	51,8	54,1	55,1
5	1	53,5	55,7	60,1	57	63,4	64,9	68,7
6	1	44,1	46,1	49,9	53,4	59,7	48,5	51,7
7	1	51,7	49,8	50,7	53	55,7	59,2	57,8
8	1	54,7	57,5	53,6	55,3	61	62,6	61,5
1	2	46,8	48,4	47,1	46,4	51	53,2	53,5
2	2	43,6	45,5	47,3	46,7	51,8	53,7	55,2
3	2	56,9	54,3	55	53,4	57,4	57,7	61,4
4	2	43,5	44,1	38,5	42,4	48,2	48,7	49,5
5	2	53,2	59	61,1	63,1	64,4	67,5	68,9
6	2	59,3	56,1	60	58,7	61,7	71	67,7
7	2	43,6	45,5	47,3	46,7	51,8	53,7	55,2
8	2	53,9	55,1	55,9	58,4	61,1	64,3	59,6

APÊNDICE W: Pressão parcial arterial de oxigênio apresentada em média individual para cada momento em mmHg, Tratamento 1 (ISO) e 2 (ISO- DEX).

Animal	Tratamento	PaO₂						
		Basal	HV₁₀	HV₂₀	HV₃₀	RV₁₀	RV₂₀	RV₃₀
1	1	446,3	557,4	543,6	559,5	502,8	546,7	509,1
2	1	507,3	514	515,6	530,3	493,2	470,1	481,4
3	1	512,3	462,5	558,1	554,7	485,7	461	507,9
4	1	505,2	468,2	487,7	537,3	467,8	465,1	512,1
5	1	468,4	468,2	551,4	494,8	535,3	501,9	499,9
6	1	528,4	498,3	579,5	572,1	590,9	477,9	551,6
7	1	543,2	490,2	493,3	524,6	454,4	527,7	550,4
8	1	509,4	534,2	472,1	504	496	484,1	454,9
1	2	542,9	563	545,1	497,4	504	542,1	498,9
2	2	503	440,2	518,5	500,6	517,7	533,5	502,9
3	2	538	523,8	514,2	515,6	520,3	513,4	515,9
4	2	562,6	569,9	491,4	500,6	568,2	508	524,1
5	2	517,2	544,9	519,6	517,7	499,8	496	482,9
6	2	548,4	484,8	471,3	512,9	489,3	508,2	521,1
7	2	503	440,2	518,5	500,6	517,7	533,5	502,9
8	2	484,8	527,6	471,3	458,8	502	527,6	504,5