

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANESTESIOLOGIA

INFLUÊNCIA DA DEXMEDETOMIDINA/ATROPINA SOBRE AS  
ALTERAÇÕES DA VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO INDUZIDAS PELA  
HEMORRAGIA SEGUIDA POR REPOSIÇÃO VOLÊMICA EM CÃES  
ANESTESIADOS COM ISOFLURANO

MIRIELY STEIM DINIZ

BOTUCATU-SP  
2014

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ANESTESIOLOGIA

IN INFLUÊNCIA DA DEXMEDETOMIDINA/ATROPINA SOBRE AS  
ALTERAÇÕES DA VARIAÇÃO DA PRESSÃO DE PULSO INDUZIDAS PELA  
HEMORRAGIA SEGUIDA POR REPOSIÇÃO VOLÊMICA EM CÃES  
ANESTESIADOS COM ISOFLURANO

MIRIELY STEIM DINIZ

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

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Dedicatória

Aos meus queridos pais, Ronaldo e Ramona,  
e ao meu avô Jorge...

...Meus eternos professores!

Que nunca mediram esforços em apoiar minhas escolhas. Sempre me  
acompanharam na busca pela evolução.

### Agradecimento especial

A minha **família** pela confiança e pelo amor incondicional. Por serem o meu porto seguro, os meus melhores amigos, por toda minha formação. Sem o apoio e a amizade de vocês pouco ou quase nada eu conseguiria.

Ao **Prof. Francisco José Teixeira Neto** minha eterna gratidão pelo conhecimento transmitido, paciência e dedicação em ensinar. Por todo o aprendizado deixado:

seriedade e compromisso com a pesquisa;  
companheirismo, amizade, por sempre acompanhar cada etapa do meu amadurecimento científico, pela dedicação na correção desse trabalho,  
e pelas boas influências em muitas das minhas condutas profissionais.  
Fazer parte da sua equipe é um grande prazer!

Ao meu noivo **Pedro Coelho Oliveira** que apóia e compreende a razão das minhas escolhas. Pela paciência e pela amizade dedicada em momentos decisivos em minha vida. Por não medir esforços em estar sempre presente em todas as decisões.

A minha irmã **Anielly Steim Diniz** pelo carinho, amizade e incentivo.

Aos Pointers, eternos filhotes: **Nero, Little, Caramelo, Petite, Bem, Havana, Cookie e Mokka**. Pela fundamental participação nesse trabalho. Pela oportunidade dada em poder acompanhar o crescimento e o amadurecimento de cada um, pela recepção carinhosa no canil. Vocês trouxeram felicidade aos meus dias. Serei eternamente grata aos meus “picurruxos”!

## Agradecimentos

A “Turma do Chaves”: Felipe, Thaísa, Livia e Adriana, pela participação no desenvolvimento desse trabalho. Pela amizade, companheirismo, brincadeiras e por ter tornado o trabalho prazeroso.

A Carolina Quarterone pela amizade de todos os dias.

A Natache Garofalo pela amizade e pela disposição em sempre ajudar.

Aos meus amigos pós-graduandos: Lídia, Carlize, Ademir, Nádia, Flávia, Rômulo, Diana, Angie, Marilda e Guilherme, e as residentes: Marina, Mariana, Jéssica, Ani, Mônica e Luciana. Pela amizade e pelo companheirismo na realização das atividades no hospital.

A Úrsula pelo carinho e amizade.

A Ana por sempre ser gentil conosco.

A Marta, Neli, André e a Tatiana pela disposição em ajudar com as questões burocráticas.

A Mara por deixar o laboratório mais agradável.

## *Epígrafe*

“Aqueles que estão apaixonados pela prática sem a ciência, são iguais ao piloto que navega sem leme ou bússola e nunca tem certeza para onde vai. A prática deve estar sempre baseada em um perfeito conhecimento da teoria.”

Leonardo da Vinci

## Resumo

DINIZ, M.S. Influência da dexmedetomidina/atropina sobre as alterações da variação da pressão de pulso induzidas pela hemorragia seguida por reposição volêmica em cães anestesiados com isoflurano. 2014. 77 folhas. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da dexmedetomidina sob a variação da pressão de pulso (VPP) induzida pela hemorragia seguida por reposição volêmica (RV) em cães anestesiados com isoflurano. Em um estudo prospectivo, aleatorizado e cruzado, 8 cães adultos (19,5 a 29,2 kg) foram anestesiados com 1,3 de concentração alveolar mínima de isoflurano isolado isoflurano associado a infusão contínua de dexmedetomidina (2 µg/kg/h) com intervalo de 2 semanas entre os tratamentos. Administrou-se atropina (0,03 mg/kg pela via intramuscular, IM e 0,01 mg/kg pela via intravenosa, IV) 30 minutos antes da hemorragia no tratamento dexmedetomidina. Em ambos os tratamentos produziu-se bloqueio neuromuscular com atracúrio (bolus de 0,3 mg/kg, seguido por 0,3 mg/kg/hora) para realização de ventilação com volume controlado (volume corrente: 12 mL/kg, relação inspiração/expiração: 1:1,3, frequência respiratória de 16-20 mov/min) com pressão positiva no final da expiração de 7 cmH<sub>2</sub>O. Após a mensuração dos parâmetros no momento basal, iniciou-se a retirada progressiva de sangue na proporção de 10, 20 e 30% do volume total estimado (HV<sub>10</sub>, HV<sub>20</sub>, HV<sub>30</sub>, respectivamente), e na sequência realizou-se a reposição volêmica com sangue autólogo na mesma proporção (RV<sub>10</sub>, RV<sub>20</sub> e RV<sub>30</sub>, respectivamente). Quatro dos 8 cães anestesiados com isoflurano apresentaram hipotensão [pressão arterial média (PAM) < 60 mmHg]. Com base nas alterações da PAM após a hemorragia nos cães anestesiados com isoflurano, os cães foram divididos em dois grupos: hipotenso (GH) e normotenso (GN). Durante a anestesia com isoflurano (GH e GN) o índice sistólico (IS) e o índice cardíaco (IC) reduziram-se significativamente ( $P < 0,05$ ) em relação aos valores basais, enquanto após a reposição volêmica estas variáveis retornaram aos valores basais ou apresentaram aumento significativo. A VPP (%) [média (valores máximo e mínimo)] elevou-se significativamente durante hemorragia [aumento de 7 (9, 5) no momento basal para 20 (27, 12) e 27(40, 17) nos momentos HV<sub>20</sub> e HV<sub>30</sub>, respectivamente] somente nos cães anestesiados com isoflurano do GH, retornando

aos valores basais após a reposição volêmica. A dexmedetomidina causou elevações significativas da resistência vascular sistêmica (GH e GN), e preveniu a hipotensão e o aumento da VPP induzida pela hemorragia. Conclui-se que durante a anestesia com isoflurano a VPP é capaz de identificar indivíduos posicionados na porção ascendente da curva de Frank-Starling somente se a hipovolemia estiver associada à hipotensão. A dexmedetomidina previne o aumento da VPP associada com hipovolemia, e portanto este índice não deve ser usado como guia para reposição de volume nesta condição.

Palavras chaves: cães, dexmedetomidina, hemorragia, hipotensão, variação da pressão de pulso.

## Abstract

Diniz, M.S. Effects of dexmedetomidine/atropine on pulse pressure variation changes induced by hemorrhage followed by volume replacement in isoflurane anesthetized dogs . 2014. 77 p. Dissertation (MSc) – School of Medicine of Botucatu, São Paulo State University, Botucatu, 2014.

This study aimed to evaluate the effects of dexmedetomidine on pulse pressure variation (PPV) changes induced by hemorrhage followed by volume replacement (VR) during isoflurane anesthesia. In a prospective, randomized crossover study, 8 adult dogs (19.5 to 29.2 kg) were anesthetized with 1.3 times the minimum alveolar concentration of isoflurane alone or isoflurane/dexmedetomidine (2 µg/kg/h) (2-week washout intervals). Atropine (0.03 mg/kg IM and 0.01 mg/kg IV) was administered 30 minutes prior to hemorrhage in the dexmedetomidine treatment. In both treatments neuromuscular blockade was produced by atracurium (0.3 mg/kg bolus, followed by 0.3 mg/kg/hour) for performing volume controlled ventilation (tidal volume: 12 mL/kg, inspiration to expiration ratio: 1:1.3 and respiratory rate: 16-20 breaths/min) with a positive end-expiratory pressure of 7 cm H<sub>2</sub>O. After recording baseline data, progressive withdrawal of 10, 20, and 30% of the estimated blood volume (HV<sub>10</sub>, HV<sub>20</sub>, and HV<sub>30</sub>, respectively) was followed by VR with autologous blood in the same proportion (RV<sub>10</sub>, RV<sub>20</sub>, and RV<sub>30</sub>, respectively). In 4/8 isoflurane-anesthetized dogs hemorrhage induced hypotension [mean arterial pressure (MAP) < 60 mmHg]. Based on MAP changes after hemorrhage during isoflurane anesthesia, dogs were divided in hypotensive (HG) and normotensive groups (NG). During isoflurane anesthesia (HG and NG), stroke index and cardiac index were significantly ( $P < 0.05$ ) decreased from baseline after hemorrhage, while VR normalized or significantly increased these variables. The PPV (%) was increased by hemorrhage [from 7 (9, 5) (baseline) to 20 (27, 12) and 27 (40, 17) at HV<sub>20</sub> and HV<sub>30</sub>, respectively] [mean (upper, lower ranges)] only in isoflurane-anesthetized dogs that became hypotensive; PPV returned to baseline after VR. Dexmedetomidine caused sustained increases in systemic vascular resistance (HG and NG), and prevented the hypotension and the increase in PPV induced by hemorrhage (HG). It was concluded that during isoflurane anesthesia, PPV can identify individuals positioned on the ascending portion of the Frank-Starling curve if hypovolemia is associated with hypotension. Because dexmedetomidine prevents the increase in PPV associated with hypovolemia, this index should not be used as a guide to volume replacement under this condition.

Key words: dogs, dexmedetomidine, hemorrhage, hypotension, pulse pressure variation

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CAM = concentração alveolar mínima  
CPDA = citrato fosfato dextrose e adenina  
DC = débito cardíaco  
dL/min/kg = decilitro por minuto por quilograma  
DP = desvio padrão  
ETCO<sub>2</sub> = concentração de gás-carbônico expirada  
ET<sub>ISO</sub> = concentração expirada de isoflurano  
FC = frequência cardíaca  
FR = frequência respiratória  
g/dL = gramas por decilitro  
Ht = hematócrito  
IC = índice cardíaco  
IRVS = índice de resistência vascular sistêmica  
IS = índice sistólico  
TOF = estímulo elétrico supramáximo de quatro treinos  
PEEP = pressão positiva no final da expiração  
P<sub>pICO</sub> = pressão de pico nas vias aéreas  
C<sub>din</sub> = complacência dinâmica  
PAD = pressão atrial direita  
PAM = pressão arterial média  
PAS<sub>min</sub> = pressão arterial sistólica mínima  
PAS<sub>ref</sub> = pressão arterial sistólica de referência  
pH = potencial hidrogeniônico  
POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar  
PP<sub>max</sub> = pressão de pulso máxima  
PP<sub>min</sub> = pressão de pulso mínima  
PPT = proteína plasmática total  
PVC = pressão venosa central  
VPP = variação da pressão de pulso  
VPS = variação da pressão sistólica

## LISTA DE TABELAS

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| TABELA 1- Variáveis fisiológicas de cães hipotensos.....  | 41 |
| TABELA 2- Variáveis fisiológicas de cães normotensos..... | 41 |
| TABELA 3- Ht e PPT de cães hipotensos.....                | 42 |
| TABELA 4- Ht e PPT de cães normotensos.....               | 43 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 1- Representação sistemática de Frank-Starling.....                            | 19 |
| FIGURA 2- Representação esquemática do traçado de pressão arterial e de vias aérea... | 22 |
| FIGURA 3- Variáveis cardiovasculares do grupo hipotenso.....                          | 44 |
| FIGURA 4- Variáveis cardiovasculares do grupo normotenso.....                         | 46 |

## SUMÁRIO

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resumo .....                                                                                                          | 6  |
| Abstract.....                                                                                                         | 8  |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....                                                                                 | 9  |
| LISTA DE TABELAS .....                                                                                                | 10 |
| LISTA DE FIGURAS.....                                                                                                 | 11 |
| 1. INTRODUÇÃO .....                                                                                                   | 14 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA .....                                                                                        | 17 |
| 2.1 Responsividade a expansão volêmica.....                                                                           | 17 |
| 2.2 Índices estáticos de pré-carga .....                                                                              | 18 |
| 2.2 Índices dinâmicos de pré-carga .....                                                                              | 19 |
| 3. JUSTIFICATIVA/OBJETIVOS.....                                                                                       | 25 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS .....                                                                                          | 26 |
| 4.1 Animais .....                                                                                                     | 26 |
| 4.2 Delineamento experimental.....                                                                                    | 26 |
| 4.3 Fase 1 .....                                                                                                      | 27 |
| 4.3.1 Preparo dos animais.....                                                                                        | 27 |
| 4.3.2 Determinação da concentração alveolar mínima do Isoflurano.....                                                 | 28 |
| 4.3.3 Determinação da concentração alveolar mínima do Isoflurano sobre a<br>infusão contínua de Dexmedetomidina ..... | 29 |
| 4.4 Fase 2 .....                                                                                                      | 29 |
| 4.4.1 Preparo dos animais.....                                                                                        | 29 |
| 4.4.2 Tratamentos experimentais .....                                                                                 | 31 |
| 4.4.3 Ventilação mecânica.....                                                                                        | 32 |
| 4.4.4 Hipovolemia.....                                                                                                | 33 |

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 4.4.5 Reposição Volêmica .....                       | 34 |
| 4.4.5 Recuperação anestésica.....                    | 34 |
| 4.5. Análise estatística .....                       | 35 |
| 5.Resultados .....                                   | 36 |
| 5.1 Fase 1: Concentração alveolar mínima .....       | 36 |
| 5.2 Fase 2: Estudo hemodinâmico.....                 | 36 |
| 5.2.1 Grupo Hipotenso .....                          | 36 |
| 5.2.1 Grupo Normotenso .....                         | 38 |
| 5.3 Hemogasometria e temperatura corpórea .....      | 39 |
| 5.4 Tempo anestésico e recuperação da anestesia..... | 39 |
| 6. Discussão .....                                   | 46 |
| 7. Conclusões.....                                   | 51 |
| 8. Referências Bibliográficas.....                   | 52 |
| Apêndice.....                                        | 59 |
| Grupo Hipotenso .....                                | 59 |
| Grupo Normotenso .....                               | 68 |

## 1. INTRODUÇÃO

A otimização da função cardiovascular durante a anestesia é um desafio em pacientes apresentando estado crítico. Tal objetivo pode ser atingido através de inúmeras alternativas terapêuticas, incluindo: 1) minimização da depressão cardiovascular ocasionada pelos fármacos anestésicos com o emprego de técnicas anestésicas balanceadas; 2) utilização de fluidos/expansores plasmáticos; 3) emprego de fármacos inotrópicos e vasopressores.

No entanto um dos grandes desafios para o clínico é decidir qual o volume adequado de expansores plasmáticos (cristalóides/colóides e/ou produtos sanguíneos) para se obter otimização máxima do volume sistólico (VS) e, conseqüentemente, do débito cardíaco (DC) e do transporte de oxigênio para os tecidos ( $DO_2$ ). A análise da curva de Frank-Starling, por relacionar a interdependência entre a pré-carga e o VS, pode auxiliar na compreensão deste paradigma (1-5). De acordo com a lei de Frank-Starling, elevações na pré-carga resultam em elevações do VS até um certo limite, quando a distensão máxima câmaras ventriculares no final da diástole é atingida. Como a relação entre pré-carga e o VS apresenta uma curva inicial ascendente seguida por um achatamento (platô), o volume de fluido ideal seria aquele que resultasse em elevação do VS até o ponto onde a curva de Frank-Starling começa a se achatar (1-5). A administração de fluidos de forma a aumentar a pré-carga além deste ponto expõe desnecessariamente o paciente a um maior risco de complicações associadas à sobrecarga volêmica (edema, sobrecarga da função renal/insuficiência renal) (1-5).

A variação da pressão de pulso (VPP) é um fenômeno que ocorre como consequência das alterações cíclicas do VS promovidas pela ventilação mecânica (1). Tendo-se em vista que a VPP se eleva em indivíduos cujo coração está operando na porção ascendente da curva de Frank-Starling, esta variável é superior a outros índices clássicos de pré-carga [pressão venosa central (PVC) e pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)] na predição da responsividade à fluidoterapia (definida como a habilidade de se elevar o VS/DC mediante a expansão volêmica) (6-8).

Em humanos, valores de VPP  $> 12\%$  são preditivos de responsividade à fluidoterapia (9). Entretanto, os valores de VPP associados à responsividade à expansão volêmica em cães não foram estabelecidos até o presente momento. A

VPP pode se elevar durante a hemorragia aguda porque nesta condição o coração provavelmente está operando na porção ascendente da curva de Frank-Starling.

A dexmedetomidina é um agente agonista de receptores alfa-2 adrenérgicos que, devido a sua ação hipnótica, analgésica e miorelaxante, vem sendo empregada clinicamente na anestesia de pacientes humanos e veterinários (10). A potencialização dos anestésicos inalatórios pela dexmedetomidina administrada em infusão contínua pela via intravenosa ou pela via epidural vem sendo avaliada em modelos clínicos e experimentais (11-13). A infusão intravenosa contínua de doses reduzidas de dexmedetomidina (0,5 a 3 µg/kg/hora) possui grande potencial de emprego em técnicas anestésicas balanceadas, uma vez que os efeitos cardiovasculares observados (redução da frequência e do débito cardíaco, e ação vasopressora devido à estimulação de receptores alfa-2 vasculares) aparentam ser bem tolerados por cães saudáveis, não resultando em evidência de déficit clinicamente importante na oxigenação tecidual em pacientes normovolêmicos (11, 13).

Apesar da viabilidade do emprego de infusões contínuas de dexmedetomidina na anestesia balanceada em animais hígidos, o emprego deste fármaco por infusão contínua em pacientes apresentando déficit volêmico pode ser questionável. A ação vasopressora da dexmedetomidina (elevação da pressão arterial devido à vasoconstrição sistêmica) pode mascarar estados de hipotensão causados por perdas volêmicas (ex: hemorragia), retardando e/ou dificultando a decisão do anestesiológico em dar início à reposição volêmica agressiva. Além deste fato, o redirecionamento/centralização do volume circulante associado à ação vasopressora da dexmedetomidina (14) poderia minimizar a VPP em pacientes hipovolêmicos devido a otimização da pré-carga.

Tendo-se em vista que a VPP pode se elevar durante estados de hemorragia/hipovolemia aguda devido ao fato do coração estar provavelmente operando na porção ascendente da curva de Frank Starling, a primeira hipótese do presente estudo foi que a VPP refletiria as alterações da pré-carga/volume sistólico induzidas pela hemorragia guiada a volume, seguida por reposição volêmica com sangue autólogo, em cães anestesiados com isoflurano.

A segunda hipótese do presente estudo foi que a infusão contínua de dexmedetomidina poderia inibir a elevação da VPP induzida pela hemorragia,

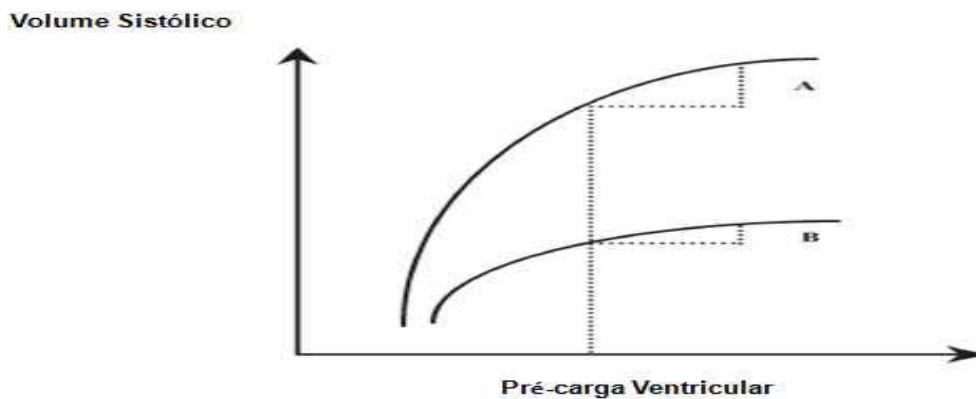
dificultando a indentificação de pacientes que se beneficiariam de volumes adicionais de fluidos.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Responsividade a expansão volêmica**

A otimização dos parâmetros hemodinâmicos em pacientes críticos é essencial para manter a oxigenação tecidual adequada, e consequentemente para a redução da morbidade e mortalidade associada a doenças graves. A expansão volêmica, visando melhorar o VS e o DC, geralmente é o primeiro passo na busca da estabilização hemodinâmica. Porém a literatura vem demonstrando que muitos pacientes recebem volumes desnecessários de fluidos, ou seja, a administração de fluidoterapia não resulta em melhora do quadro hemodinâmico do paciente (aumento do VS/DC). A análise de diversos estudos publicados na literatura humana demonstra que 40 a 72% foram dos pacientes que receberam desafios volêmicos foram responsivos a fluidoterapia, ou seja, apresentaram um aumento significativo no volume sistólico e no débito cardíaco após a expansão volêmica (6). A responsividade à fluidoerapia pode ser pior em pacientes com insuficiência circulatória, onde apenas 50%, dos indivíduos respondem positivamente a expansão volêmica. Portanto, uma percentagem significativa de pacientes recebe fluidoterapia de forma desnecessária e é exposta aos riscos da sobrecarga volêmica (edema tecidual / pulmonar, aumento da morbidade e mortalidade) (3, 6, 15).

A responsividade ao desafio volêmico é caracterizada por um aumento maior que 15% no índice de VS ou no DC (9, 16). Conforme a curva de Frank-Starling, um aumento de pré-carga somente se traduzirá em aumento do VS se ambos os ventrículos estiverem operando na porção ascendente da curva de Frank-Starling (condição de pré-carga dependência). Caso o paciente se encontre na porção achatada da curva (condição de pré-carga independência) um aumento de pré-carga não resultará em aumento significativo do VS, como pode ser observado na figura 1.



**Figura 1:** Curva de Frank- Starling relacionando a pré-carga ventricular e o volume sistólico em um coração normal (A) e em um coração insuficiente (B). Um valor de pré-carga pode estar associado com a condição de dependência da pré-carga em um coração normal ou com a condição de independência da pré-carga em um coração insuficiente. Adaptado de Michard and Teboul, 2000 (1).

## 2.2 Índices estáticos de pré-carga

### Análise estática da relação entre pré-carga e volume sistólico:

Com o emprego de métodos tradicionais de monitoração a pré-carga do ventrículo direito é avaliada indiretamente por meio da PVC ou pressão atrial direita (PAD), enquanto a pré-carga do ventrículo esquerdo é estimada através da POAP. Entretanto, a monitoração da PVC e/ou POAP não possibilita determinar a necessidade de administração de fluidoterapia visando obter otimização máxima do volume sistólico, uma vez que a distensão das câmaras ventriculares no final da diástole não depende apenas das pressões de enchimento ventriculares, mas também da complacência das paredes ventriculares (2). Além deste fato, a curva de Frank-Starling não é estática para um mesmo indivíduo, podendo se apresentar achatada em caso de disfunção miocárdica. Devido as diferenças na complacência das câmaras cardíacas e/ou disfunção miocárdica, indivíduos com valores de semelhantes PVC ou POAP podem se apresentar em regiões diferentes da curva de Frank-Starling e, portanto a resposta destes indivíduos ao mesmo desafio volêmico pode diferir substancialmente (4, 5, 17, 18).

## 2.2 Índices dinâmicos de pré-carga

### Análise da relação dinâmica entre pré-carga e volume sistólico durante a ventilação mecânica:

Em pacientes sob ventilação mecânica, a pressão positiva gerada nas vias aéreas resulta em aumento da pressão pleural, compressão da veia cava bem como redução cíclica do retorno venoso e do VS a cada respiração. Como consequência da redução cíclica do VS, a pressão de pulso (diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica precedente) e a área sob a curva da onda de pressão arterial também são reduzidas de forma intermitente (4, 5, 17, 19- 21).

### Fatores associados à elevação transitória do volume sistólico durante a ventilação mecânica:

Com a elevação da pressão das vias aéreas e aumento pressão alveolar durante a ventilação mecânica, ocorre compressão dos capilares pulmonares da zona III de West (região dos pulmões onde os capilares pulmonares se apresentam congestionados devido às forças gravitacionais). O sangue acumulado nestes capilares é então propelido para o lado esquerdo do coração através das veias pulmonares, resultando em aumento da pré-carga no ventrículo esquerdo (VE) e consequente aumento transitório do volume sistólico (17). O aumento do VS, que ocorre durante a fase inspiratória da ventilação mecânica, também pode ser explicado por uma redução da pós-carga do VE associada à elevação da pressão sistólica extracardíaca com o aumento da pressão intrapleural (17).

### Fatores associados à redução transitória do volume sistólico durante a ventilação mecânica:

A redução do fluxo sanguíneo da veia cava ocasionada pela elevação da pressão pleural resulta em redução da pré-carga e consequentemente do VS do ventrículo direito (VD) (17). A pré-carga do VD também se reduz devido ao aumento da pressão transmural do átrio direito causada pelo aumento da pressão pleural.

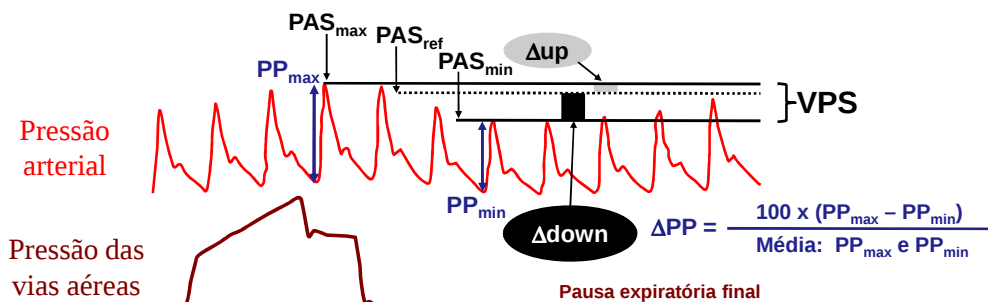
Além da redução da pré-carga, a redução do volume sistólico do VD também é ocasionada pelo aumento da pós-carga na circulação pulmonar, atribuída a distensão dos capilares pulmonares das Zonas I e II de West (capilares não engurgitados de sangue devido às forças gravitacionais) causada pelo aumento da pressão alveolar. A redução do VS no VE é detectada posteriormente durante o final da fase expiratória, sendo retardada pelo tempo de trânsito do fluxo sanguíneo através da circulação pulmonar (17, 22).

Emprego do traçado de pressão arterial na detecção de estados hipovolêmicos e na predição da resposividade a fluidoterapia:

O traçado de pressão arterial obtido de forma direta é originado a partir de uma onda progressiva, determinada pelo VS e por uma onda refletida, determinada pela resistência vascular sistêmica (RVS) (23, 24). A partir do final da década de 70 estudos exploraram a correlação do estado volêmico do paciente com as alterações no traçado de pressão arterial sincronizado com os ciclos respiratórios mecânicos (7, 25). Para entendimento desta correlação, a onda de pressão arterial obtida de forma direta pode ser subdividida em dois componentes durante um ciclo respiratório mecânico (Figura 2): pressão arterial sistólica máxima ( $PAS_{max}$ ), pressão arterial sistólica mínima ( $PAS_{min}$ ). A partir da diferença entre a  $PAS_{max}$  e  $PAS_{min}$ , obtém-se a variação da pressão sistólica (VPS); um aumento da VPS demonstra um aumento das variações cíclicas do volume sistólico durante a ventilação mecânica. A VPS foi demonstrada como uma ferramenta útil na detecção de estados de hipovolemia em pacientes humanos no final da década de 70, uma vez que a maioria dos indivíduos que apresentavam hipovolemia de acordo com critérios clássicos (POAP e/ou PVC < 5 mmHg, taquicardia, baixo débito urinário) também apresentavam valores de VPS superior a 10 mmHg, enquanto que em indivíduos normovolêmicos esta variação era menor (VPS < 10 mmHg) (25).

Subsequentemente, com os estudos de Perel e colaboradores (1978) empregando o cão como modelo experimental, obteve-se um maior entendimento da relação entre o traçado de pressão arterial e o estado volêmico (7, 26, 27). Estes pesquisadores, além de mensurarem os valores de  $PAS_{max}$  e  $PAS_{min}$ , obtiveram o valor de PAS durante um curto período de apneia (5 segundos) sendo que este valor empregado como referência ( $PAS_{ref}$ ) para subdividir a VPS total ( $PAS_{max} - PAS_{min}$ )

em valores abaixo e acima da  $PAS_{ref}$  (variação negativa e positiva da PAS:  $\Delta_{down}$  e  $\Delta_{up}$ , respectivamente). Os valores de  $\Delta_{down}$  e  $\Delta_{up}$  refletem a redução e elevação cíclica do volume sistólico a cada respiração com pressão positiva, respectivamente (7; 17, 21).



**Figura 2:** Representação esquemática de traçado de pressão arterial e traçado de pressão das vias aéreas em paciente sob ventilação mecânica. Adaptado de Michard, 2005 (17).

Perel e colaboradores (1987) observaram que os valores de VPS e  $\Delta_{down}$  se elevaram significativamente à medida que houve indução de hipovolemia controlada através da remoção de 5, 10 e 30% do volume sanguíneo de cães anestesiados submetidos à ventilação com volume controlado (volume corrente de 12 mL/kg), comprovando a utilidade do emprego da VPS e  $\Delta_{down}$  na detecção de estados hipovolêmicos (7). Porém, tais resultados não podem ser extrapolados diretamente para a espécie canina, uma vez que a complacência total (pulmões + caixa torácica) dos animais foi modificada através de uma jaqueta inflável posicionada ao redor da caixa torácica de forma a mimetizar a complacência total observada em humanos.

Um dos grandes desafios do anestesiológista é reconhecer e tratar adequadamente a hipotensão arterial [definida como pressão arterial média (PAM) < 60-70 mmHg], um problema frequente em pacientes em estado crítico. No entanto a hipovolemia é apenas uma das causas da hipotensão e valores de PAM < 60-70 mmHg podem também ser causados por estados de vasodilatação (ex: choque séptico) e/ou depressão miocárdica (ex: choque cardiogênico). Através da análise da onda de pressão arterial é possível se diferenciar estados hipotensivos associados à perda de volume circulante de estados hipotensivos causados por vasodilatação arterial, uma vez que apenas durante a hipotensão associada à hipovolemia ocorre elevação da VPS/ $\Delta_{down}$  (26).

Desenvolvimentos subsequentes resultaram na proposição da monitoração da variação da pressão de pulso (VPP) como índice dinâmico de pré-

carga (28) (Figura 2). Enquanto a  $VPS/\Delta_{down}$  são expressos em mmHg, a VPP é expressa em percentual (%) de acordo com a fórmula abaixo, onde  $PP_{max}$  e  $PP_{min}$  correspondem aos valores de amplitude máxima e mínima da pressão de pulso (diferença entre a PAS e PAD precedente), respectivamente (Figura 2).

$$\Delta PP (\%) = \frac{100 \times (PP_{max} - PP_{min})}{\text{Valor médio } (PP_{max} \text{ e } PP_{min})}$$

Durante estados de hipovolemia, os valores de VPP apresentam elevações de maior magnitude que os valores de  $VPS/\Delta_{down}$  tanto em modelos clínicos (28, 29) como experimentais (30). Dentre as variáveis derivadas do traçado de pressão arterial, o VPP parece ser o índice mais sensível na detecção de déficits volêmicos e na predição da resposta de pacientes ao uso de expansores plasmáticos (28-30).

A mais importante implicação clínica da monitoração da  $VPS/\Delta_{down}$  e da VPP é o fato de que estas variáveis podem predizer se haverá ou não melhora do VS/DC em resposta à expansão volêmica em pacientes com instabilidade hemodinâmica (18, 30-33). Apesar das vantagens óbvias possibilitadas pela análise do traçado de pressão arterial em pacientes sob ventilação mecânica, até o início da presente década nenhum monitor comercialmente disponível apresentava algoritmo específico para cálculo da  $VPS/\Delta_{down}$  e VPP. A monitoração precisa destas variáveis com o emprego destes monitores é possível com a impressão de traçado da onda de pressão arterial sincronizada com o traçado da pressão das vias aéreas. Devido à ausência de algoritmo específico, há maior demanda de tempo uma vez que há a necessidade de cálculo manual da  $VPS/\Delta_{down}$  e VPP. Recentemente, houve o desenvolvimento no Brasil de um monitor com algoritmo específico, capaz de realizar a monitoração “online” da VPP em pacientes sob ventilação mecânica, sincronizando o traçado de pressão arterial com os ciclos respiratórios a partir do traçado capnográfico (18).

Diferentemente da PVC e da POAP, considerados índices estáticos de pré-carga, a análise da onda de pressão arterial é um índice dinâmico de pré-carga, possibilitando a determinação de qual região da curva de Frank-Starling o paciente se encontra (1, 4, 5, 17). Em humanos, valores da VPP acima de 12% indicam que o paciente se encontra na porção ascendente da curva de Frank-Starling e provavelmente apresentará aumento do volume sistólico em resposta ao aumento da pré-carga resultante da expansão volêmica (9, 22, 28, 35). Por outro lado, valores

de VPP de até 10% sugerem que o indivíduo se apresenta na porção achatada da curva de Frank-Starling e que a administração adicional de volume não resultará em melhora do volume sistólico, expondo o paciente desnecessariamente a sobrecarga volêmica e suas complicações (4, 5, 17, 28).

Limitações da análise do traçado de pressão arterial na monitoração do status volêmico e da responsividade do paciente à expansão volêmica:

Para que o traçado de pressão arterial seja reflexo de variações do VS causadas pela redução do volume circulante, é necessário que o paciente esteja sob ventilação mecânica. A interpretação das variações na pressão arterial pode ser impossibilitada/dificultada pela presença de diversos fatores, incluindo: 1) arritmias; 2) esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica; 3) volume corrente baixo, considerado-se o mínimo de 8 mL/kg no homem (32) 4); emprego de pressão positiva no final da expiração (PEEP) elevada; 5) complacência torácica elevada (pacientes pediátricos, cães de pequeno porte, gatos); 6) emprego de ventilação com pressão controlada (5, 7; 17, 36, 37).

Os efeitos da ventilação mecânica sobre o VS e sobre os valores de  $VPS/\Delta_{down}$  e VPP são minimizados com o emprego de volumes correntes reduzidos, uma vez que o retorno venoso (pré-carga) é menos comprometido devido à menor elevação da pressão pleural (27, 32, 38). Em pacientes humanos, a VPP foi capaz de prever a responsividade à fluidoterapia somente quando os valores de volume corrente foram maiores ou iguais a 8 mL/kg (32). Há ainda evidência de que a ventilação com pressão controlada deve ser evitada em favorecimento da ventilação com volume controlado, uma vez que a primeira modalidade de ventilação minimizou a esperada elevação da VPS e VPP causada por estágios severos de hemorragia (remoção de 30% do volume sanguíneo) em coelhos (37).

Em tese, a vasoconstrição periférica também pode minimizar as variações da  $VPS/\Delta_{down}$  e VPP uma vez que nesta circunstância o volume sanguíneo é desviado da periferia para a circulação central (coração, cérebro e pulmões), resultando em melhora da pré-carga. Recentemente, observou-se em que o emprego do vasopressor norepinefrina minimizou as elevações do VPP causadas pela hemorragia progressiva em leitões (39). Estas observações possuem grande relevância clínica, pois sugerem que o uso de fármacos vasopressores

(norepinefrina, vasopressina, fenilefrina) e/ou outros agentes vasoconstritores, como os alfa-2 agonistas adrenérgicos, podem mascarar o reconhecimento de estados de hipovolemia através da monitoração da  $VPS/\Delta_{\text{down}}$  e VPP.

### 3. JUSTIFICATIVA/OBJETIVOS

Em humanos, valores de VPP > 12% são preditivos de responsividade a fluidoterapia (9, 18). Entretanto, os valores de PPV indicativos de responsividade a expansão volêmica ainda não foram estudados em cães sob anestesia com isoflurano. Como a VPP pode se elevar durante estados de hemorragia/hipovolemia aguda devido ao fato do coração estar provavelmente operando na porção ascendente da curva de Frank Starling, a primeira hipótese do presente estudo foi que a VPP refletiria as alterações da pré-carga/volume sistólico induzidas pela hemorragia guiada a volume, seguida por reposição volêmica com sangue autólogo, em cães anestesiados com isoflurano.

A vasoconstrição induzida pela dexmedetomidina resulta em redirecionamento do volume circulante da periferia (pele), baço, e anasmotoses arterio venosas (fluxo pulmonar) para os órgãos centrais como o coração (14). Tendo-se em vista que o redirecionamento/centralização do volume circulante associado à ação vasopressora da dexmedetomidina poderia resultar em otimização da pré-carga, também hipotetizou-se no presente estudo que a infusão contínua de dexmedetomidina poderia inibir a elevação da VPP, dificultando a identificação de pacientes que se beneficiariam de volumes adicionais de fluidos.

Para testar a hipóteses acima mencionadas o presente estudo teve como objetivos:

- 1) Avaliar as alterações hemodinâmicas e da VPP induzidas pela hemorragia guiada a volume seguida por reposição volêmica com sangue autólogo em cães anestesiados com 1,3 concentração alveolar mínima (CAM) de isoflurano.

- 2) Avaliar o efeito da infusão contínua de dexmedetomidina associada a atropina sobre as alterações hemodinâmicas e da VPP induzidas pela hemorragia guiada a volume seguida por reposição volêmica com sangue autólogo em cães anestesiados com 1,3 CAM de isoflurano.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Animais

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Estadual Paulista com o Protocolo de nº54/2012-CEUA. Foram utilizados 8 cães hípidos da raça Pointer Inglês, sendo 5 machos 3 fêmeas, com peso corpóreo entre 19,5 e 29,2 kg e idade entre 12 a 14 meses. A higidez dos cães foi testada por exame físico e por exames laboratoriais (hemograma, bioquímica hepática e renal, e hemogasometria venosa / eletrólitos<sup>1</sup>).

### 4.2 Delineamento experimental

O estudo foi conduzido em um delineamento prospectivo constituído de 2 fases. Na primeira fase os efeitos da infusão contínua de dexmedetomidina sobre a concentração alveolar mínima (CAM) do isoflurano foram determinados para a população animal selecionada durante um único experimento. Os valores de CAM do isoflurano determinados para cada animal com e sem a infusão contínua de dexmedetomidina<sup>2</sup> (bolus de 1,6 µg/kg, seguido por 2 µg/kg/hora) foram empregados para a manutenção da anestesia com concentrações equipotentes do agente inalatório (1,3 CAM) na segunda fase, conduzida 15 dias após a conclusão da primeira etapa.

Em um delineamento prospectivo cruzado, os animais foram anestesiados com 1,3 CAM de isoflurano associado à infusão contínua de NaCl a 0,9% (tratamento controle) ou associado à infusão contínua de dexmedetomidina/atropina (tratamento experimental), respeitando-se um intervalo de 15 dias entre tratamentos, para avaliação dos efeitos da hemorragia aguda seguida pela reposição volêmica com sangue autólogo sobre a função hemodinâmica e VPP.

---

<sup>1</sup>Aparelho de hemogasometria Siemens 348, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup>Precedex, Hospira, São Paulo, Brasil.

### 4.3 Fase 1

#### 4.3.1 Preparo dos animais

Os animais foram submetidos a um jejum alimentar de 12 horas, com água *ad libitum*. A anestesia foi induzida por meio de máscara facial com isoflurano<sup>3</sup> diluído em oxigênio a 100%. O vaporizador calibrado foi ajustado de forma a se obter uma concentração de 5% em um fluxo de O<sub>2</sub> de 5 L/min até que os animais apresentassem ausência de reflexo laringotraqueal, permitindo a intubação. Imediatamente após a intubação orotraqueal, os animais foram conectados a um circuito circular valvular<sup>4</sup> com fluxo de O<sub>2</sub> reduzido para 1 L/min e o vaporizador foi ajustado de forma a manter um plano moderado de anestesia, de acordo com julgamento clínico.

Após a intubação orotraqueal os animais foram posicionados em decúbito lateral para a cateterização percutânea da veia cefálica com um cateter 20 G. O acesso vascular foi utilizado para a infusão de Ringer com lactato (3 mL/kg/hora) com o auxílio de bomba de infusão peristáltica<sup>5</sup> e para administração de NaCl a 0,9% (placebo) ou de dexmedetomidina pela via intravenosa com o emprego de bomba de seringa. Um sensor de temperatura foi posicionado com a sua extremidade no interior da porção torácica do esôfago para monitoração da temperatura corpórea, mantida entre 37,5 e 38,5°C com o emprego de um insuflador de ar aquecido<sup>6</sup>. A frequência e ritmo cardíaco foram monitorados através de eletrocardiograma<sup>9</sup> na derivação II; enquanto a pressão arterial sistólica foi mensurada através de um monitor Doppler. O cristal piezoelétrico do Doppler foi posicionado sobre a artéria digital, enquanto o manguito de oclusão com relação largura aproximada de 40-50% da circunferência do membro foi posicionado no terço distal do antebraço.

Um analisador de gases infravermelho<sup>4</sup>, cuja acurácia foi certificada com amostra de gás padrão<sup>7</sup> antes do início de cada experimento, foi conectado à extremidade distal da sonda endotraqueal para a amostragem contínua dos gases

---

<sup>3</sup> Isoforine, Cristália Prof Quim e Farm LTDA, São Paulo, Brazil

<sup>4</sup> Aparelho de Anestesia Primus, Draeger Medical, Lübeck, Germany.

<sup>5</sup> Bomba de Infusão LP8x. Tecnologia biomédica Digicare, Boynton Beach, FL

<sup>6</sup> Warmtouch – Mallinkrodt, Pleasanton, CA.

<sup>7</sup> White Martins Gases Especiais, São Paulo, Brasil.

das vias aéreas (200 mL/min) e determinação das concentrações expiradas de isoflurano ( $ET_{ISO}$ ) e  $CO_2$  ( $ETCO_2$ ). Durante o experimento foi realizada ventilação mandatória intermitente com volume controlado<sup>4</sup> (volume corrente: 12 mL/kg, relação inspiração/expiração: 1:1,5) com a frequência respiratória ajustada de forma a prevenir elevação da  $PaCO_2$  para valores acima de 45 mmHg.

#### **4.3.2 Determinação da concentração alveolar mínima do Isoflurano**

Após tricotomia e antissepsia prévia, duas agulhas de aço inoxidável 25 G foram inseridas no tecido subcutâneo da face medial do terço médio da ulna a 5 cm de distância entre si. As agulhas foram conectadas a 2 eletrodos para administração do estímulo nociceptivo supramáximo, constituído de uma corrente elétrica de 50 V, 50 Hz e 10 ms<sup>8</sup>. Empregou-se uma sequência de 4 estímulos com intervalos de 5 segundos entre si, sendo os 2 primeiros estímulos simples e 2 últimos contínuos, com duração de 3 segundos cada (40). A sequência de estimulação elétrica foi interrompida antes do seu término caso o animal apresentasse resposta motora positiva. Um indivíduo foi responsável pela classificação da resposta motora em positiva ou negativa. Foram considerados como respostas positivas movimentos óbvios de pedalagem dos membros e rotação ou levantamento de cabeça. Movimentos de deglutição, mastigação, hiperextensão de membros, aumentos da frequência cardíaca e respiratória, ou aumento da pressão arterial não foram considerados como resposta positiva (12).

A concentração de isoflurano ( $ET_{ISO}$ ) foi estabilizada em um valor associado a plano moderado de anestesia (ausência de reflexos palpebrais, tônus de mandíbula reduzido). Após estabilização da  $ET_{ISO}$  durante 15 minutos, aplicou-se a estimulação nociceptiva supramáxima para avaliação do padrão resposta motora. Caso após a primeira estimulação nociceptiva a resposta motora fosse negativa, a  $ET_{ISO}$  era reduzida progressivamente em 10% do seu valor anterior, repetindo-se os passos anteriores (15 minutos de  $ET_{ISO}$  estável antes da repetição da estimulação nociceptiva) até a observação de resposta motora positiva. Este momento foi considerado como o valor máximo de  $ET_{ISO}$  associado à resposta motora positiva enquanto o valor de  $ET_{ISO}$  anterior foi considerado como o valor mínimo associado à

---

<sup>8</sup> GRASS S48 Stimulator - Astromed Inc, Warwick, RI, USA

resposta motora. Caso a primeira estimulação nociceptiva resultasse em resposta motora positiva, as mudanças na  $ET_{ISO}$  eram feitas da mesma forma descrita anteriormente, porém em ordem reversa.

Os valores de CAM para cada animal foram determinados com a média aritmética do valor máximo de  $ET_{ISO}$  que associado a resposta motora positiva e o valor mínimo de  $ET_{ISO}$  que preveniu tal resposta (41).

#### **4.3.3 Determinação da concentração alveolar mínima do Isoflurano sobre a infusão contínua de Dexmedetomidina**

Após a determinação da CAM do isoflurano isoladamente, iniciou a administração da dexmedetomidina (1,6  $\mu\text{g/kg}$  bolus inicial, seguido por 2  $\mu\text{g/kg/hora}$ ), e a CAM do isoflurano foi determinada novamente após 2 e 4 horas do início da infusão, com um intervalo de tolerância de  $\pm 0,5$  hora para conclusão de cada determinação da CAM. Com base em parâmetros farmacocinéticos previamente publicados (42), o regime de infusão empregado no presente estudo foi calculado de forma a obter uma concentração plasmática de cerca de 2 ng/mL; concentrações plasmáticas de próximas a este valor (1,9 ng/mL) vêm sendo associadas à uma redução de 60% na CAM do isoflurano em cães (11).

Ao término da última determinação da CAM, a infusão de dexmedetomidina e a vaporização do isoflurano foram interrompidos para a completa recuperação dos animais.

### **4.4 Fase 2**

#### **4.4.1 Preparo dos animais**

O protocolo de jejum e a indução anestésica foram idênticos à fase 1. Após a intubação, a sonda orotraqueal foi acoplada a um circuito anestésico com reinalação parcial de gases com absorvedor de gás carbônico utilizando-se um fluxo de  $O_2$  de 50 mL/kg/min e o vaporizador foi ajustado de forma a manter um plano moderado de anestesia, de acordo com o julgamento clínico, para possibilitar a introdução dos cateteres.

Após posicionamento dos animais em decúbito lateral, introduziu-se um cateter 20 G na veia cefálica para administração de fluidoterapia (3 mL/kg/hora de Ringer simples) com o emprego de bomba de infusão peristáltica<sup>5</sup>. A temperatura esofágica foi mensurada por um sensor cuja extremidade foi posicionada na altura da porção torácica do esôfago, sendo mantida acima de 37°C com um insuflador de ar aquecido<sup>6</sup>. A mensuração da FC foi realizada a partir registro do eletrocardiograma, utilizando a 2ª derivação de Einthoven, por meio do monitor multiparamétrico<sup>9</sup> com eletrodos adesivos posicionados nos quatro membros nas regiões das articulações úmero-rádio-ulnares e das articulações fêmuro-tíbio-patelares.

Inseriu-se um cateter 20 G<sup>10</sup> na artéria dorsal podal através de punção percutânea asséptica. Este cateter foi acoplado, via tubulação preenchida com solução salina heparinizada (5 UI/mL), a um transdutor de pressão arterial conectado ao módulo de pressão arterial invasiva<sup>11</sup> para mensuração da pressão arterial média (PAM) e da VPP. O módulo incorpora um software de mensuração “online” da VPP em sincronia com as fases inspiratória e expiratória da ventilação mecânica. A determinação das fases inspiratória e expiratória baseou-se traçado de pressão das vias aéreas obtido pelo módulo de respirometria<sup>12</sup> do monitor multiparamétrico. Com o emprego do software em questão, os valores de VPP são automaticamente rejeitados pelo monitor na presença de irregularidades do traçado de pressão das vias aéreas e/ou de irregularidades do ritmo cardíaco, tendo-se em vista que estas condições podem resultar em valores de VPP errôneos (17).

Após a tricotomia e antisepsia da região cervical, inseriu-se na veia jugular um cateter introdutor n° 8 F<sup>13</sup> para possibilitar o posicionamento de um cateter de termodiluição n° 7.5F<sup>14</sup> na artéria pulmonar. O correto posicionamento do cateter foi verificado pela observação das ondas de pressão características na tela do monitor multiparamétrico. O valor relativo de 0 (zero) mmHg foi obtido antes do início das mensurações, após os transdutores terem sido nivelados na altura do coração (externo dos cães posicionados em decúbito lateral).

---

<sup>9</sup> Dixtal DX 2020, Dixtal Biomédica, Brasil

<sup>10</sup> BD Insyte® - Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas LTDA, Brasil.

<sup>11</sup> Módulo IBP Plus SPV/ ΔPP. Dixtal Biomédica, Brasil.

<sup>12</sup> Módulo Eletrocardiograma ECG/Resp/2 temp. Dixtal Biomédica, Brasil.

<sup>13</sup> Kit Introdutor Percutâneo (Intro-Flex) n° 8F – Edwards Critical Care Division, U.S.A.

<sup>14</sup> Swan-Ganz Catheter 7.5F – Edwards Critical Care Division, U.S.A.

Os lúmens proximal e distal do cateter de termodiluição foram conectados a transdutores de pressão através de tubulação preenchida com salina heparinizada (5 UI/mL) para a monitoração contínua da PVC e da pressão média da artéria pulmonar (PAP), respectivamente. Mensurações intermitentes da POAP foram obtidas nos intervalos pré-determinados de coleta de dados ao se insuflar temporariamente o balonete presente na extremidade distal do cateter de termodiluição com 0,8 mL de ar. O lúmen proximal (PVC) também foi empregado para se administrar 5 mL de solução de glicose 5% resfriada (temperatura de 0-4° C) na veia cava/átrio direito durante as mensurações do DC por termodiluição. A mudança de temperatura do sangue ( $\Delta T$ ) decorrente do bolus de solução resfriada foi detectada na artéria pulmonar pelo termistor localizado na extremidade do cateter de termodiluição. A curva integralizando  $\Delta T$  em função do tempo foi empregada para o cálculo automático do DC através da fórmula de Stewart-Hamilton. Para cada momento, o DC foi calculado com a média de 3 mensurações consecutivas que apresentassem diferenças menores que 10% entre seus valores.

As variáveis hemodinâmicas, indexadas à superfície corpórea, foram obtidos como segue:

$$\text{Superfície corpórea (m}^2\text{)} = \text{peso (gramas)}^{2/3} \times 10.1 \times 10^{-4}$$

$$\text{Índice cardíaco (IC, mL/min/m}^2\text{)} = \text{DC (mL)} / \text{superfície corpórea}$$

$$\text{Índice sistólico (IS, mL/bat/m}^2\text{)} = \text{IC} / \text{FC}$$

$$\text{Índice de resistência vascular sistêmica (IRVS, dinas} \bullet \text{seg / cm}^5 \text{ / m}^2\text{)} = \\ [(\text{PAM} - \text{PVC}) / \text{IC}] \times 79,9$$

Amostras de sangue do cateter da artéria dorsal podal foram colhidas em seringas heparinizadas e imediatamente submetidas à análise hemogasométrica<sup>1</sup> para determinação dos valores de pH, pressão parcial de CO<sub>2</sub> e O<sub>2</sub> arterial (PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>) e déficit de bases extracelular (BE<sub>ecf</sub>), além de hematócrito(Ht) e proteína plasmática total (PPT). Os valores hemogasométricos foram corrigidos com base na temperatura do sangue na artéria pulmonar.

#### 4.4.2 Tratamentos experimentais

Após a conclusão do preparo dos animais, iniciou-se a infusão de placebo (NaCl a 0,9% 1 mL/kg bolus inicial, seguido por 3 mL/kg/hora) no tratamento controle

ou de dexmedetomidina (1,6 µg/kg bolus inicial, seguido por 2 µg/kg/hora) no tratamento experimental. A dexmedetomidina foi diluída em solução de NaCl a 0,9% de forma a que o volume infundido fosse igual ao volume de placebo (1 mL/kg bolus inicial, seguido por 3 mL/kg/hora). Com base no estudo da fase 1, os valores de  $ET_{ISO}$  foram ajustados imediatamente após o início das infusões de salina ou de dexmedetomidina de forma a resultar em concentrações anestésicas equipotentes (1,3 CAM) em ambos os tratamentos.

No tratamento experimental, decorridos 90 minutos do início da infusão contínua de dexmedetomidina (30 minutos antes do momento basal), administrou-se a atropina (0,03 mg/kg IM e 0,01 mg/kg IV). A atropina foi adicionada ao protocolo com o objetivo de permitir o registro de valores confiáveis de VPP, uma vez que a acurácia da VPP poderia ser afetada pelas irregularidades do ritmo cardíaco induzidas pela dexmedetomidina (17).

#### 4.4.3 Ventilação mecânica

Os animais permaneceram sob ventilação com volume controlado associado à pressão positiva no final da expiração (PEEP) de 7 cmH<sub>2</sub>O. Para facilitar a realização da ventilação mecânica, concomitantemente ao início da infusão do placebo ou da dexmedetomidina, todos os animais receberam infusão contínua do bloqueador neuromuscular atracúrio (0,3 mg/kg bolus, seguido por 0,3 mg/kg/hora). A efetividade da paralisia neuromuscular foi avaliada antes e durante a infusão de atracúrio por meio da avaliação da resposta motora (flexão da articulação carpo-metacárpica) em resposta a uma série de 4 estímulos elétricos (TOF<sup>15</sup> administrados ao nervo ulnar. O bloqueador foi utilizado para evitar a interferência de esforços respiratórios espontâneos durante a ventilação mecânica sobre o traçado de pressão arterial e, consequentemente, sobre os valores da VPP e  $\Delta_{down}$  (17). O volume corrente expirado ( $V_{t_{exp}}$ ), monitorado pelo sensor de fluxo incorporado ao ventilador mecânico<sup>4</sup>, foi mantido em 12 mL/kg durante todo o período experimental. A relação inspiração/expiração foi mantida em 1/1,3, o fluxo inspiratório foi mantido em 60% do tempo inspiratório total (pausa inspiratória de 40%) para permitir a manutenção da pressão de platô nas vias aéreas durante ventilação mecânica. A

---

<sup>15</sup> Neuroestimulador E2107, BGE Médica LTDA, São Paulo, Brazil

frequência respiratória foi ajustada para permitir uma hipercapnia moderada ( $\text{PaCO}_2$  entre 45-55 mmHg), com o limite máximo de 20 mov/min.

#### 4.4.4 Hipovolemia

Os parâmetros cardiorrespiratórios basais e a VPP foram coletados após 120 min do início da infusão placebo ou de dexmedetomina. Ato contínuo, iniciou-se a remoção progressiva de 30% do volume sanguíneo estimado (considerando-se o volume sanguíneo total do cão como 80 mL/kg), dividida em 3 etapas consecutivas: 10% ( $\text{HV}_{10}$  8 mL/Kg), 20% ( $\text{HV}_{20}$  16 mL/Kg), e 30% ( $\text{HV}_{30}$  24 mL/Kg) do volume sanguíneo total.

Através do cateter da artéria dorsal podal, cada uma das alíquotas de sangue foi retirada minuto a minuto por seringas graduadas e imediatamente transferido para a bolsa de sangue contendo citrato fosfato dextrose e adenina (CPDA) por meio da torneira de 3 vias. Para o controle do volume retirado a cada etapa, o volume de sangue da primeira seringa foi pesado em uma balança de precisão para cálculo da relação peso/volume sanguíneo. A bolsa de coleta de sangue foi pesada durante todo período de exsanguinação, o volume de sangue retirado em cada seringa foi ajustado de forma a se obter o peso correspondente ao volume estimado em cada uma das 3 etapas.

A remoção de cada uma das 3 alíquotas foi completada ao final de 10 min em seringa). Empregaram-se um total de 3 bolsas de coleta (uma para cada alíquota de sangue), as quais foram previamente preparadas de forma a manter somente a quantidade de CPDA necessária para o volume de sangue a ser estocado em cada alíquota. Durante todo o procedimento de coleta o sangue foi homogeneizado até o momento da retransfusão.

Imediatamente após a remoção de cada uma das 3 alíquotas de sangue (momentos  $\text{HV}_{10}$ ,  $\text{HV}_{20}$  e  $\text{HV}_{30}$ ) os índices dinâmicos (VPP) e estáticos (PVC, POAP) de pré-carga, além de outros parâmetros hemodinâmicos (FC, IS, IC, PAM, PAP, IRVS) foram registrados visando identificar qual destas variáveis melhor se correlaciona com graus progressivos de hipovolemia.

#### **4.4.5 Reposição Volêmica**

Após a última coleta das variáveis ao final da exsanguinação (momento HV<sub>30</sub>), o volume total da bolsa de coleta de sangue (volume de sangue removido + volume de anticoagulante) foi dividido em 3 alíquotas, sendo que cada alíquota foi retransfundida a intervalos de 10 min com o emprego de bomba de infusão peristáltica (momentos de reposição volêmico, RV<sub>10</sub>, RV<sub>20</sub> e RV<sub>30</sub>). Ao final de cada alíquota cumulativa retransfundida, foram novamente mensuradas as variáveis de pré-carga e demais variáveis hemodinâmicas.

#### **4.4.5 Recuperação anestésica**

Após a última coleta das variáveis ao término da retransfusão, a administração de todos os fármacos foi interrompida e todos os cateteres foram removidos. A ventilação espontânea foi instituída à medida que a resposta motora do membro anterior a estimulação do nervo ulnar (TOF) retornou aos valores basais. Com o retorno à ventilação espontânea, a administração do isofurano foi interrompida e os animais foram recuperados da anestesia.

#### 4.5. Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com a utilização de um software<sup>16</sup>. A normalidade das variáveis estudadas foi determinada pelo teste de Shapyro-Wilk. As alterações na CAM induzidas pela infusão contínua de dexmedetomidina foram comparadas com a análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas e em seguida submetidas ao teste de Dunnet. Durante a fase 2 do estudo, a inspeção de resposta individual a hemorragia, revelou que a hipovolemia aguda não causou hipotensão (PAM < 60 mmHg) em quatro de oito cães tratados com isoflurano; e este fato coincidiu com a ausência de elevações na VPP para valores acima de 12%. Como consequência deste resultado, os tratamentos isoflurano e isoflurano-dexmedetomidina foram analisados separadamente com base na presença ou ausência de hipotensão após a hemorragia: grupo hipotenso (GH, n=4) e grupo normotenso (GN, n=4). Para amostras com distribuição normal e homogeneidade de variâncias foi utilizado um Modelo Linear Generalizado em que a interação entre tempo (momentos) e tratamentos (isoflurano e isoflurano-dexmedetomidina) foi considerada como eventos fixo, enquanto que os animais foram considerados como efeitos aleatórios. O teste de Tukey-Kramer foi usado para comparações múltiplas entre os grupos e para comparações durante a hipovolemia (HV<sub>10</sub>, HV<sub>20</sub> e HV<sub>30</sub>) e reposição volêmica (RV<sub>10</sub>, RV<sub>20</sub> e RV<sub>30</sub>) com valores basais.

Para as amostras com distribuição assimétrica empregou-se o teste de Friedman seguido pelo teste de Dunn para comparações dos momentos registrados durante a hemorragia e reposição volêmica com valores basais, enquanto as comparações entre os tratamentos foi realizada teste de Mann-Whitney-U. Os valores são apresentados como média e valores máximo e mínimo, O nível de significância considerado foi de 5% ( $P < 0,05$ ).

---

<sup>16</sup> MINITAB Inc, versão 16.2.4.0, Campaign, IL, USA.

## 5.Resultados

### 5.1 Fase 1: Concentração alveolar mínima

Os valores de CAM encontrados durante a anestesia com isoflurano foram de  $1,36 \pm 0,32$  Vol % (média  $\pm$  desvio padrão); enquanto que a infusão contínua de dexmedetomidina reduziu de forma significativa a CAM do isoflurano para  $0,71 \pm 0,16$  Vol % e para  $0,71 \pm 0,14$  Vol % após aproximadamente 2 horas ( $118 \pm 9$  min) e 4 horas ( $237 \pm 14$  min) de infusão contínua, respectivamente. A infusão contínua de dexmedetomidina diminuiu de forma semelhante à CAM do isoflurano ao final da segunda e da quarta hora de infusão, com redução percentual nos valores CAM de  $47 \pm 7\%$  em relação aos valores basais.

Não houve intercorrências durante a anestesia ou durante a recuperação anestésica. O tempo total em que os animais permaneceram anestesiados foi  $407 \pm 57$  min, retornando a posição quadrupedal após  $33 \pm 5$  min do momento em que a vaporização do isoflurano foi interrompida.

### 5.2 Fase 2: Estudo hemodinâmico

#### 5.2.1 Grupo Hipotenso

Os resultados das variáveis hemodinâmicas observadas nos cães do grupo hipotenso são apresentados na figura 3. Comparativamente aos valores basais, houve diminuição significativa do IS nos momentos HV<sub>20</sub> e HV<sub>30</sub> em ambos os tratamentos (isoflurano e isoflurano-dexmedetomidina), sendo que durante a reposição volêmica o IS retornou aos valores basais.

Os valores da VPP observados durante a anestesia com isoflurano foram significativamente maiores que os valores observados no tratamento isoflurano-dexmedetomidina em todos os momentos de observação. No tratamento isoflurano, a VPP se elevou significativamente de 7 (9, 5)% [média (valores máximo e mínimo) do momento basal] para 20 (27, 12)% e 27 (40, 17)%, nos momentos HV<sub>20</sub> e HV<sub>30</sub>, respectivamente, retornando aos valores basais após a reposição volêmica. No

tratamento isoflurano-dexmedetomidina, a VPP se elevou significativamente de 5 (4, 6)% no momento basal para 9 (8, 11)% em HV<sub>30</sub>.

Comparativamente aos valores basais, a PVC diminuiu significativamente no momento HV<sub>20</sub> do tratamento isoflurano-dexmedetomidina, e no momento HV<sub>30</sub> de ambos os tratamentos; enquanto que os valores da POAP não apresentaram diferença significativa.

Quando comparada aos valores basais, a PAM se reduziu significativamente durante a hipovolemia (HV<sub>10</sub>, HV<sub>20</sub> e HV<sub>30</sub>) no tratamento isoflurano. Durante a reposição volêmica (RV<sub>10</sub>, RV<sub>20</sub> e RV<sub>30</sub>) os valores da PAM permaneceram significativamente menores que os valores basais nos animais tratados com isoflurano. Neste tratamento, todos os animais apresentaram hipotensão (PAM < 60 mmHg) após a remoção de 20 e 30% do volume sanguíneo (HV<sub>20</sub> e HV<sub>30</sub>) e durante a fase inicial de reposição volêmica (RV<sub>10</sub>).

Tanto a PAM com o IRVS foram significativamente mais elevados durante a anestesia isoflurano-dexmedetomidina em relação à anestesia com isoflurano. Durante a anestesia com isoflurano-dexmedetomidina a PAM se reduziu em relação aos valores basais durante a hemorragia (momentos HV<sub>10</sub> a HV<sub>30</sub>) e durante a fase inicial da reposição volêmica (RV<sub>10</sub>). Não se observou neste tratamento a ocorrência de hipotensão arterial.

A frequência cardíaca (FC) não diferiu entre momentos em ambos os tratamentos. Entretanto, os valores de FC foram significativamente menores nos momentos RV<sub>20</sub> e RV<sub>30</sub> do tratamento isoflurano-dexmedetomidina em relação aos mesmos momentos do tratamento isoflurano. Esta redução do cronotropismo cardíaco foi associada à diminuição significativa do IC nos momentos RV<sub>20</sub> e RV<sub>30</sub> no tratamento isoflurano-dexmedetomidina em relação ao tratamento isoflurano.

A hemorragia reduziu significativamente o IC em relação aos valores basais em ambos os tratamentos (HV<sub>20</sub> e HV<sub>30</sub>, no tratamento isoflurano e HV<sub>30</sub>, RV<sub>10</sub> e RV<sub>20</sub>, no tratamento isoflurano-dexmedetomidina). Enquanto o IC não diferiu dos valores basais a partir do momento RV<sub>10</sub> no tratamento isoflurano, no tratamento isoflurano-dexmedetomidina a reposição volêmica retornou o IC para valores comparáveis aos valores basais somente no momento RV<sub>30</sub>.

Comparativamente ao tratamento isoflurano, a anestesia com isoflurano-dexmedetomidina resultou em valores de hematócrito significativamente maiores nos momentos basal e HV<sub>10</sub>; enquanto a PPT foi significativamente maior nos momentos

HV<sub>10</sub> e HV<sub>20</sub>. Durante a anestesia com isoflurano-dexmedetomidina a PPT se reduziu de forma significativa em relação ao valor basal nos momentos HV<sub>30</sub> e RV<sub>10</sub> (Tabela 3).

### 5.2.1 Grupo Normotenso

Os resultados das variáveis hemodinâmicas encontradas nos cães do grupo normotenso são apresentados na figura 4. Em ambos os tratamentos houve redução significativa nos valores de IS ao final da hemorragia (HV<sub>30</sub>). No tratamento isoflurano-dexmedetomidina a reposição volêmica resultou em valores de IS que não diferiram dos valores basais, enquanto no tratamento isoflurano a reposição volêmica foi associada a valores de IS significativamente mais elevados que os basais (RV<sub>30</sub>).

A VPP não diferiu entre tratamentos ou dentro dos momentos de cada tratamento. Similarmente, a PVC e a POAP não apresentou diferença significativa entre momentos ou entre tratamentos.

Os valores de PAM e o IRVS foram significativamente maiores no tratamento isoflurano-dexmedetomidina em relação ao tratamento isoflurano em todos os momentos. Em ambos os tratamentos, a PAM se reduziu em relação aos valores basais ao final da hemorragia (HV<sub>30</sub>), permanecendo significativamente reduzida no início da reposição volêmica (RV<sub>10</sub>). Em ambos os tratamentos a IRVS diminuiu significativamente em relação aos valores basais em RV<sub>20</sub> e RV<sub>30</sub>.

Não se observaram diferenças significativas na FC entre os momentos. A FC foi significativamente menor no tratamento isoflurano-dexmedetomidina que no tratamento isoflurano no momento RV<sub>20</sub>. Os valores de IC foram significativamente menores no tratamento isoflurano-dexmedetomidina em relação ao tratamento isoflurano nos momentos basal, HV<sub>30</sub>, RV<sub>10</sub>, RV<sub>20</sub> e RV<sub>30</sub>. Em ambos os tratamentos a hemorragia reduziu de forma significativa o IC nos momentos HV<sub>20</sub>, e HV<sub>30</sub>; esta redução persistiu até a fase inicial de reposição volêmica (RV<sub>10</sub>) nestes tratamentos.

O Ht e a PPT não diferiu entre momentos ou entre tratamentos no grupo normotenso (Tabela 4).

### 5.3 Hemogasometria e temperatura corpórea

As variáveis de pH arterial,  $\text{PaCO}_2$  e  $\text{PaO}_2$  não diferiram dentro de cada tratamento ou entre os tratamentos. O mesmo se aplicou as variáveis derivadas da ventilação mecânica ( $P_{\text{pico}}$ ,  $C_{\text{din}}$  e frequência respiratória) e temperatura corpórea. As médias gerais ( $\pm$  desvio padrão) observadas nos tratamentos isoflurano e isoflurano-dexmedetomidina são apresentados nas tabelas 1 e 2.

### 5.4 Tempo anestésico e recuperação da anestesia

O tempo de instrumentação (registrado desde a intubação orotraqueal até o início da infusão de dexmedetomidina ou salina) e a duração total da anestesia foram de  $50 \pm 11$  min e  $408 \pm 34$  min, respectivamente.

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 ( $37 \pm 13$  min versus  $90 \pm 42$  min nos tratamentos isoflurano-dexmedetomidina e isoflurano, respectivamente).

**Tabela 1:** Variáveis fisiológicas (média  $\pm$  desvio padrão) (valores obtidos a partir de todos os momentos agrupados) observadas em cães que apresentaram hipotensão (PAM < 60 mmHg) após a remoção de 30% do volume sanguíneo estimado durante a anestesia com isoflurano (grupo hipotenso, n=4). Os animais foram tratados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) administrado isoladamente (ISO) ou associado a infusão contínua de dexmedetomidina (ISO-DEX).

| Variável                                  | Tratamento      |                 |
|-------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                                           | ISO             | ISO-DEX         |
| pH                                        | 7,24 $\pm$ 0,05 | 7,25 $\pm$ 0,04 |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg)                  | 56 $\pm$ 6      | 53 $\pm$ 7      |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg)                   | 506 $\pm$ 33    | 527 $\pm$ 22    |
| FR (movimentos/min)                       | 19 $\pm$ 1      | 20 $\pm$ 0.5    |
| P <sub>pico</sub> (cm H <sub>2</sub> O)   | 17 $\pm$ 0.5    | 17 $\pm$ 1      |
| C <sub>din</sub> (mL/cm H <sub>2</sub> O) | 15 $\pm$ 1      | 15 $\pm$ 1      |
| T(°C)                                     | 38.1 $\pm$ 0.2  | 38.0 $\pm$ 0.3  |

**Tabela 2:** Variáveis fisiológicas (média  $\pm$  desvio padrão) (valores obtidos a partir de todos os momentos agrupados) observadas em cães que não apresentaram hipotensão (PAM < 60 mmHg) após a remoção de 30% do volume sanguíneo estimado durante a anestesia com isoflurano (grupo normotenso, n=4). Os animais foram tratados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) administrado isoladamente (ISO) ou associado a infusão contínua de dexmedetomidina (ISO-DEX).

| Variável                                  | Tratamento      |                 |
|-------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                                           | ISO             | ISO-DEX         |
| pH                                        | 7.24 $\pm$ 0.04 | 7.23 $\pm$ 0.04 |
| PaCO <sub>2</sub> (mmHg)                  | 56 $\pm$ 6      | 58 $\pm$ 7      |
| PaO <sub>2</sub> (mmHg)                   | 513 $\pm$ 37    | 504 $\pm$ 25    |
| FR (mov/min)                              | 20 $\pm$ 0      | 20 $\pm$ 1      |
| P <sub>pico</sub> (cm H <sub>2</sub> O)   | 17 $\pm$ 2      | 16 $\pm$ 1      |
| C <sub>din</sub> (mL/cm H <sub>2</sub> O) | 14 $\pm$ 1      | 14 $\pm$ 1      |
| T (°C)                                    | 37,9 $\pm$ 0,3  | 38.0 $\pm$ 0.3  |

**Tabela 3:** Variáveis fisiológicas [hematócrito (Ht) e proteína plasmática total (PPT)] registradas em cães que apresentaram hipotensão (PAM < 60 mmHg) após a remoção de 30% do volume sanguíneo durante a anestesia com isoflurano (grupo hipotenso, n=4). Os animais foram tratados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) administrado isoladamente (tratamento ISO) ou associado à infusão contínua de dexmedetomidina (bolus de 1,6 mg/kg, seguido de 2 µg/kg/hora) (tratamento ISO-DEX). As variáveis foram registradas no momento basal e durante a retirada progressiva de 10, 20, e 30% do volume de sangue estimado (HV<sub>10</sub>, HV<sub>20</sub>, HV<sub>30</sub>), seguida pela reposição volêmica com sangue autólogo, na mesma proporção (RV<sub>10</sub>, RV<sub>20</sub>, e RV<sub>30</sub>).

| Variável   | Tratamento | Momento       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|------------|------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|            |            | Basal         | HV <sub>10</sub> | HV <sub>20</sub> | HV <sub>30</sub> | RV <sub>10</sub> | RV <sub>20</sub> | RV <sub>30</sub> |
| Ht (%)     | ISO        | 43.5 (50/39)  | 43.8 (51/40)     | 44.0 (50/40)     | 43.8 (51/39)     | 44.0 (50/40)     | 44.5 (53/38)     | 44.5 (52/39)     |
|            | DEX-ISO    | 52.8 (55/50)+ | 51.8 (53 / 50)+  | 50.5 (53/48)     | 49.8 (52/47)     | 48.8 (50/47)     | 49.5 (52/48)     | 50.3 (53/48)     |
| PPT (g/dL) | ISO        | 5.0 (5.0/4.8) | 4.8 (5.0/4.6)    | 4.6 (5.0/4.4)    | 4.5 (5.0/4.0)    | 4.4 (4.6 / 4.2)  | 4.4 (4.6/4.0)    | 4.5 (4.6/4 .2)   |
|            | DEX-ISO    | 5.6 (6.0/5.2) | 5.5 (6.0/5.2)+   | 5.3 (5.4/5.2)+   | 4.8 (5.2/4.4)*   | 4.8 (5.0/4.6) *  | 5.0 (5.2/4.8)    | 5.0 (5.4/4.8)    |

\* Diferença significativa em relação ao momento basal (*P* < 0,05).

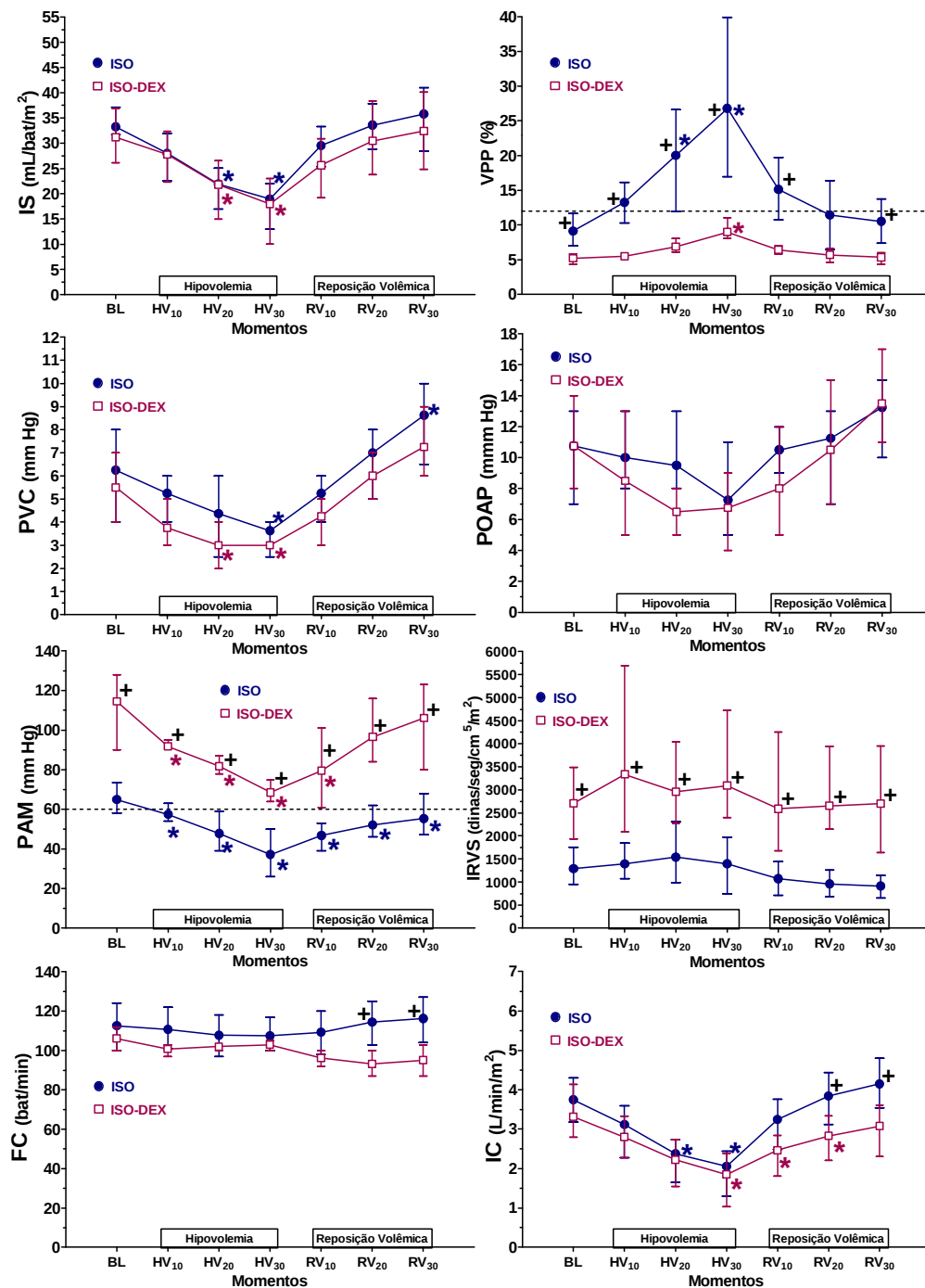
+ Diferença significativa entre tratamentos (*P* < 0.05)

**Tabela 4:** Variáveis fisiológicas [hematócrito (Ht) e proteína plasmática total (PPT)] registradas em cães que não apresentaram hipotensão (PAM < 60 mmHg) após a remoção de 30% do volume sanguíneo durante a anestesia com isoflurano (grupo normotenso, n=4). Os animais foram tratados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) administrado isoladamente (tratamento ISO) ou associado a infusão contínua de dexmedetomidina (bolus de 1,6 mg/kg, seguido de 2 µg/kg/hora) (tratamento ISO-DEX). As variáveis foram registradas no momento basal e durante a retirada progressiva de 10, 20, e 30% do volume de sangue estimado (HV<sub>10</sub>, HV<sub>20</sub>, HV<sub>30</sub>), seguida pela reposição volêmica com sangue autólogo, na mesma proporção (RV<sub>10</sub>, RV<sub>20</sub>, e RV<sub>30</sub>)

| Variável   | Tratamento | Momentos        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|------------|------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|            |            | Baseline        | HV <sub>10</sub> | HV <sub>20</sub> | HV <sub>30</sub> | RV <sub>10</sub> | RV <sub>20</sub> | RV <sub>30</sub> |
| Ht (%)     | ISO        | 43.5 (50/39)    | 43.8 (51/40)     | 44.0 (50/40)     | 43.8 (51/39)     | 44.0 (50/40)     | 44.5 (53/38)     | 44.5 (52/39)     |
|            | DISO-DEX   | 52.8 (55/50)+   | 51.8 (53 50)+    | 50.5 (53/48)     | 49.8 (52/47)     | 48.8 (50/47)     | 49.5 (52/48)     | 50.3 (53/48)     |
| PPT (g/dL) | ISO        | 5.0 (5.0/4.8)   | 4.8 (5.0/4.6)    | 4.6 (5.0/4.4)    | 4.5 (5.0/4.0)    | 4.4 (4.6/4.2)    | 4.4 (4.6/4.0)    | 4.5 (4.6/4.2)    |
|            | DEX-ISO    | 5.6 (6.0 / 5.2) | 5.5 (6.0/5.2)+   | 5.3 (5.4/5.2)+   | 4.8 (5.2/4.4)*   | 4.8 (5.0/4.6) *  | 5.0 (5.2/4.8)    | 5.0 (5.4/4.8)    |

\* Diferença significativa em relação ao momento basal (P < 0,05).

+ Diferença significativa entre tratamentos (P < 0.05)

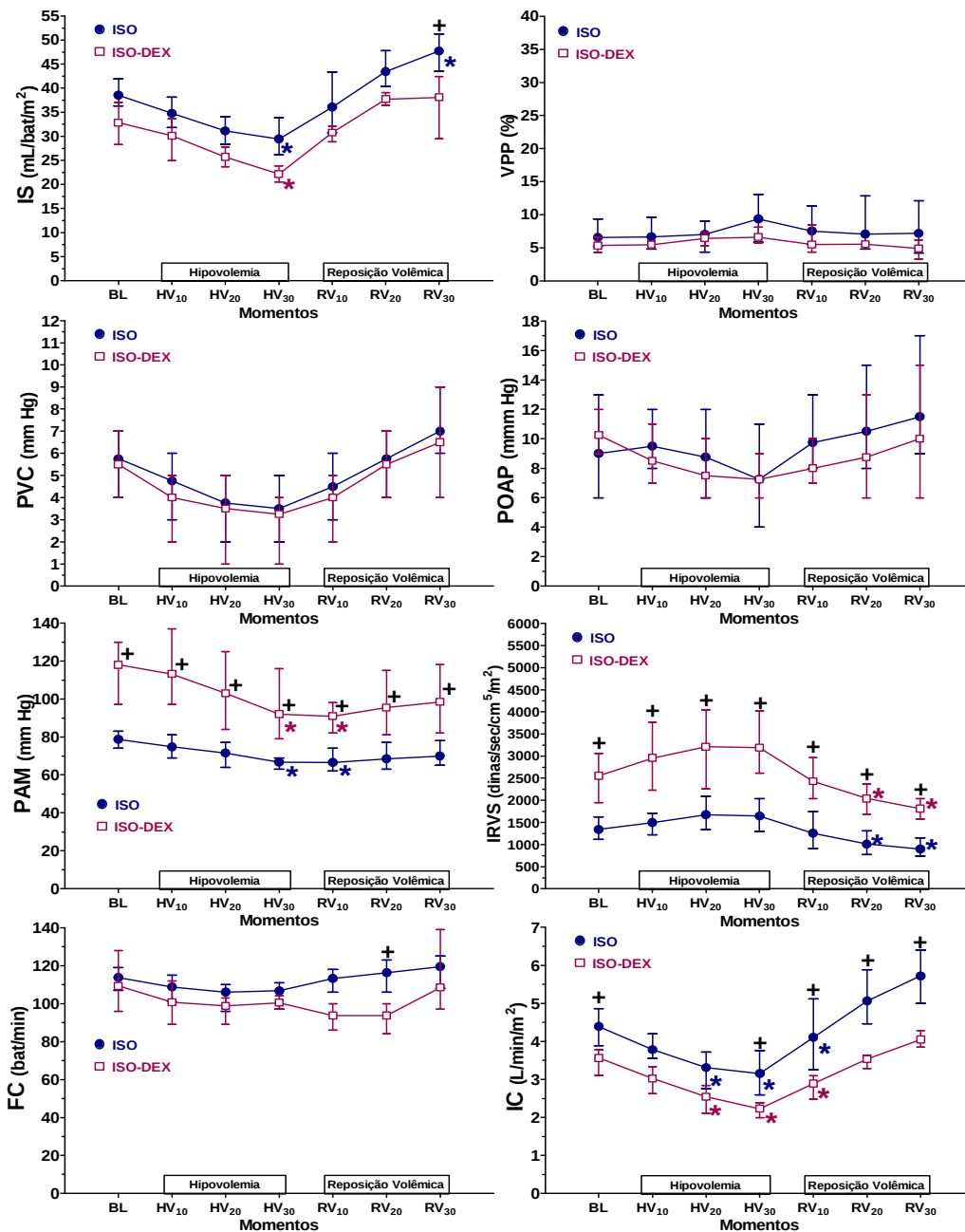


**Figura 3:** Variáveis cardiovasculares (média (intervalos superior/inferior) registrados em cães que apresentaram hipotensão (PAM < 60 mmHg ) após 30 % da remoção do volume sanguíneo durante a anestesia com isoflurano (grupo hipotenso, n=4) . Os animais foram tratados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) administrado isoladamente (tratamento ISO) ou associado a infusão contínua de dexmedetomidina (bolus de 1,6 mg/kg, seguido de 2 µg/kg/hora) sob condições de bloqueio vagal induzido pela atropina (tratamento ISO-DEX). As variáveis foram registradas no momento basal e durante a retirada progressiva de 10, 20, e 30% do volume de sangue estimado (HV<sub>10</sub>, HV<sub>20</sub>, HV<sub>30</sub>),

seguida pela reposição volêmica com sangue autólogo, na mesma proporção (RV<sub>10</sub>, RV<sub>20</sub>, e RV<sub>30</sub>). Chave das abreviações: IS, índice do volume sistólico; VPP, variação da pressão de pulso; PVC, pressão venosa central; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PAM, pressão arterial média; IRVS, índice de resistência vascular sistêmica; FC, frequência cardíaca; IC, índice cardíaco.

\* Diferença significativa em relação ao valor basal ( $P < 0,05$ )

+ Diferença significativa entre tratamentos ( $P < 0,05$ ).



**Figura 4:** Variáveis cardiovasculares (média (intervalos superior/inferior) registrados em cães que não apresentaram hipotensão (PAM < 60 mmHg) após 30 % da remoção do volume sanguíneo durante a anestesia com isoflurano (grupo hipotenso, n = 4) . Os animais foram tratados com concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM) administrado isoladamente (tratamento ISO) ou associado a infusão contínua de dexmedetomidina (bolus de 1,6 mg/kg, seguido de 2 µg/kg/hora) sob condições de bloqueio vagal induzido pela atropina (tratamento ISO-DEX).

\* Diferença significativa em relação ao valor basal ( $P < 0,05$ )

+ Diferença significativa entre tratamentos ( $P < 0,05$ )

## 6. Discussão

O presente estudo demonstrou que durante anestesia com isoflurano a VPP pode se elevar como resultado da diminuição no IS induzido pela hemorragia somente se o estado hipovolêmico decorrente da hemorragia estiver associado a hipotensão. No grupo em que os animais apresentaram hipotensão associada à hemorragia, a perda de 20% do volume sanguíneo estimado coincidiu com um aumento da VPP para valores acima do limiar utilizado na indentificação de pacientes humanos responsivos à expansão volêmica (VPP  $\geq$  12%) (9, 17, 18, 35). Estes resultados sugerem que valores de VPP acima de 12% poderiam refletir responsividade à fluidoterapia em cães, uma vez que a reposição volêmica com o sangue autólogo resultou no retorno do IS e da VPP a valores semelhantes aos basais. No entanto estes resultados são baseados em um número de cães relativamente pequeno e precisam ser confirmados por um estudo clínico mais extenso, em que se avalie a responsividade a expansão volêmica nesta espécie.

Outro achado de relevância clínica foi à inibição do aumento da VPP associado à hipovolemia pela dexmedetomidina. Embora tenha se observado um aumento significativo da VPP em relação ao valor basal após a remoção de 30% do volume circulante no grupo hipotensivo, a magnitude desta elevação foi pequena (aumento da VPP de 5 (4-6)% no momento basal para 9 (8-11)% em HV<sub>30</sub>) quando comparada com a VPP em cães anestesiados somente com o isoflurano (aumento da VPP de 7 (5-9)% no momento basal para 27 (17-40)% em HV<sub>30</sub>). Apesar da VPP não ter se elevado de forma substancial pela hemorragia nos animais anestesiados com isoflurano e dexmedetomidina, estes indivíduos foram responsivos a reposição volêmica da mesma forma que eles foram durante a anestesia com isoflurano, uma vez que em ambos os tratamentos houve redução significativa na PVC e no IS após a indução a hipovolemia, seguida pela normalização/aumento destas variáveis após a reposição volêmica.

Tendo em vista que a dexmedetomidina resulta em ação vasopressora significativa em cães (10, 43, 44) e este efeito pode estar associado a redução do fluxo sanguíneo periférico (pele) com consequente redirecionamento do sangue para órgãos centrais (coração, cérebro, fígado) (14), uma possível explicação para a inibição das elevações da VPP pela dexmedetomidina seria a centralização do volume circulante pelo alfa-2 agonista. Estudos prévios mostram que agentes

vasopressores, como a norepinefrina, podem mascarar o aumento de índices dinâmicos de pré-carga, como a VPS e o VPP, durante a hipovolemia aguda em cães anestesiados com pentobarbital (45). A inibição da elevação nos valores de VPP causada pelos vasopressores minimiza as alterações cíclicas no volume sistólico durante a ventilação mecânica, devido o aumento da pré-carga como produto da vasoconstrição dos vasos de capacitância (veias) (45).

Em cães a contração esplênica pode representar um importante mecanismo de autotransfusão. Em um estudo prévio realizado em nesta espécie, a dexmedetomidina apresentou uma tendência à redução das dimensões esplênicas avaliadas pela tomografia computadorizada (46). Os animais anestesiados com isoflurano e dexmedetomidina apresentaram hematócrito significativamente maior em relação ao tratamento isoflurano em alguns momentos (basal e HV<sub>10</sub>), o que poderia ser atribuído a contração esplênica. Para suportar a hipótese da centralização do volume sanguíneo pela dexmedetomidina, se esperaria que os índices estáticos de pré-carga (PVC e POAP) aumentassem durante a anestesia com isoflurano e dexmedetomidina em comparação com a anestesia com isoflurano, no entanto não houve diferença significativa para estas variáveis entre os tratamentos estudados.

Com base no estudo preliminar para a determinação da CAM do isoflurano, a concentração expirada do anestésico inalatório foi reduzida em  $47 \pm 7\%$  durante a infusão contínua de dexmedetomidina, de forma a produzir concentrações equipotentes de isoflurano tanto no tratamento controle (isoflurano) quanto no tratamento experimental (isoflurano e dexmedetomidina). Embora tenha se considerado este procedimento necessário para produzir um plano anestésico similar em ambos os tratamentos, a redução das concentrações expiradas de isoflurano no tratamento experimental representou um fator de confusão sobre a ação cardiovascular da dexmedetomidina. Uma vez que o isoflurano produz redução dose-dependente na PAM, atribuída principalmente aos seus efeitos vasodilatatórios (47), o aumento no IRVS encontrado nos animais tratados com isoflurano e dexmedetomidina pode não ser atribuído somente a ação vasopressora do alfa-2 agonista, mas também pode ter sofrido a contribuição da baixa concentração expirada de isoflurano neste tratamento.

A administração da atropina 30 min antes da coleta dos parâmetros basais nos cães que receberam o tratamento isoflurano-dexmedetomidina objetivou

prevenir as bradiarritmias que normalmente são associadas com a infusão do alfa-2 agonista (10, 13, 14). A irregularidade do ritmo cardíaco causada pela dexmedetomidina foi evitada pela administração de atropina porque as variações no tempo de enchimento diastólico associadas a estas arritmias invariavelmente resultam em oscilações do volume sistólico com valores errôneos de VPP durante a ventilação mecânica (17). Em um cenário ideal, as comparações dos valores do VS encontrados tanto durante a anestesia com isoflurano como durante a anestesia com isoflurano-dexmedetomidina teriam que ser realizadas em condições de FC semelhantes, uma vez que esta variável influencia diretamente o IS. No presente estudo, tanto no grupo de animais normotensos como hipotensos, o emprego da atropina no tratamento isoflurano-dexmedetomidina resultou em valores de FC que não diferiram significativamente dos obtidos no tratamento isoflurano, com exceção dos momentos  $RV_{20}$  e  $RV_{30}$ , onde os valores da FC foram menores no tratamento isoflurano-dexmedetomidina em relação ao tratamento isoflurano. Considerando-se que os valores de IS não diferiram entre tratamentos durante a fase de reposição volêmica (à exceção de  $RV_{30}$  no grupo normotenso), enquanto ao mesmo tempo os valores de FC foram significativamente maiores durante a anestesia com isoflurano na maioria dos momentos desta fase, o aumento da FC foi a principal razão para a obtenção de valores significativamente maiores de IC durante a fase de reposição volêmica em cães anestesiados com isoflurano.

Embora a quantidade de sangue retirado, estimada em 30% do volume circulante, não tenha sido capaz de causar hipotensão ( $PAM < 60$  mmHg) em 4 dos 8 animais estudados, a remoção deste volume provocou uma redução significativa nos valores de IS e na PVC em relação aos valores basais neste grupo de animais. Por outro lado, na fase de reposição volêmica, estas variáveis retornaram aos valores basais nestes animais. Estes resultados sugerem que, apesar da ausência de hipotensão, estes indivíduos estavam posicionados na porção ascendente da curva de Frank-Starling após a exsanguinação e foram responsivos a reposição volêmica.

A ausência de hipotensão após a retirada de 30% do volume circulante em 4 / 8 animais anestesiados com isoflurano, pode ter tido como causa a pequena redução nos valores de IS e IC em relação ao valor basal neste grupo de animais [redução média do 43% (IS) e 45% (IC) no grupo hipotenso versus reduções de 22% (IS) e 28% (IC) no grupo normotenso]. Outro fato que poderia explicar a ausência de

hipotensão após a exsanguinação em alguns animais anestesiados com isoflurano seria uma tendência (sem relevância estatística) para um aumento no IRVS durante hemorragia (aumentos médios da IRVS de 8% no grupo hipotenso versus 22% no grupo normotenso). O emprego de uma técnica de hemorragia guiada à pressão, onde o sangue é retirado até a redução da pressão arterial a um valor alvo (ex: PAM entre 40 e 50 mmHg) (48, 49) parece ser um modelo experimental mais apropriado que a hemorragia guiada a volume na avaliação do VPP como índice dinâmico de pré-carga em cães anestesiados com isoflurano.

No presente estudo empregou-se ventilação mecânica com um  $V_t$  fixo de 12 mL/kg sob o efeito de um bloqueador neuromuscular (atracúrio) para evitar alterações no  $V_t$  e/ou pressão intratorácica (pleural) que podem ser ocasionadas por esforços respiratórios espontâneos. Estes fenômenos podem interferir com as mudanças cíclicas no retorno venoso/volume sistólico induzidas pela ventilação mecânica e consequentemente resultar em valores de VPP não confiáveis (17, 50). Em cães anestesiados com pentobarbital um aumento no volume corrente de 10 para 20 mL/kg resultou em elevação significativa dos valores de VPP de  $10,7 \pm 5\%$  para  $20,1 \pm 10,8\%$ , respectivamente (50); enquanto que em um estudo prévio em cães anestesiados com pentobarbital e halotano o aumento do  $V_t$  de 15 para 25 mL/kg elevou significativamente a variação da pressão sistólica (um outro índice dinâmico de pré-carga comparável com o VPP) induzida pela hemorragia (27). Portanto, é importante definir os valores de VPP que indicam responsividade a expansão volêmica sob condições constantes de  $V_t$  antes de se indicar o VPP como um guia para a fluidoterapia em cães.

A PEEP de 7 cmH<sub>2</sub>O foi empregada com o objetivo de magnificar alterações na VPP durante a hipovolemia, tendo-se em vista que a PEEP pode causar reduções adicionais no retorno venoso / débito cardíaco ou ainda aumentar a pós-carga do ventrículo direito em pacientes sob ventilação mecânica (36). Em pacientes humanos com síndrome da angústia respiratória aguda, o uso da PEEP aumentou significativamente a VPP de  $9 \pm 7\%$  (PEEP de zero) para  $16 \pm 13\%$  (PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O) (36).

Apesar da hipercapnia estar associada a liberação de catecolaminas endógenas e consequente estimulação cardiovascular (51), este efeito não prejudicou a comparação dos parâmetros hemodinâmicos e VPP entre tratamentos uma vez que os valores de PaCO<sub>2</sub> não diferiram entre os animais anestesiados com

isoflurano e isoflurano-dexmedetomidina. A retenção de  $\text{CO}_2$  também causou a diminuição nos valores de pH abaixo de 7,2 o que poderia ter contribuído para instabilidade cardiovascular durante a hipovolemia aguda. Entretanto este efeito não influenciou a comparação dos parâmetros cardiovasculares e VPP entre os tratamentos, uma vez que o pH também não diferiu entre os tratamentos.

Embora o objetivo inicial deste estudo tenha sido manter os animais sob hipercapnia permissiva com valores máximos de  $\text{PaCO}_2$  de até 55 mmHg, este valor alvo de  $\text{PaCO}_2$  foi excedido (níveis de  $\text{PaCO}_2$  máximos de 68 mmHg no grupo hipotenso e 69 mmHg no grupo normotenso). A PEEP pode ter favorecido o aumento dos níveis da  $\text{PaCO}_2$  uma vez que o aumento da capacidade residual funcional causado pela mesma resulta em tendência à retenção de  $\text{CO}_2$  e diminui a eficiência ventilatória (36). Outra causa para a elevação dos níveis de  $\text{PaCO}_2$  além do alvo estabelecido, foi a pré-definição do valor máximo de frequência respiratória (20 mov/min), o que foi insuficiente para prevenir elevações adicionais da  $\text{PaCO}_2$ . A limitação na frequência respiratória em até 20 mov/min (com relação inspiração/expiração fixa em 1/1,3) foi realizada com o intuito de não causar diminuições excessivas do tempo expiratório, uma vez a  $\text{PP}_{\text{min}}$  pode não ser detectada com precisão caso o tempo expiratório seja excessivamente curto (52).

Além do pequeno número de animais avaliados nos grupos hipotenso e normotenso, uma das principais limitações do presente estudo foi o emprego de uma estimativa do volume de sangue a ser retirado (24 mL/kg do peso corpóreo) ao invés de se serem empregados cálculos baseados no volume circulante real de cada animal. Em cães conscientes o volume de sangue real calculado pela técnica de diluição de azul de Evans variou de  $80.7 \pm 4.6$  e  $82.2 \pm 4.2$  mL/kg (média  $\pm$  erro padrão da média) (53); enquanto que em cães anestesiados com isoflurano o volume de sangue mensurado variou de  $73 \pm 11$  para  $74 \pm 7$  mL/kg (média  $\pm$  desvio padrão) (48). Considerando que a média  $\pm$  SD abrange 68% dos valores de uma variável com distribuição normal, a variação real dos volumes sanguíneos poderia teoricamente variar de 62 a 84 mL/kg em 68% da população estudada. Pelas razões explicadas anteriormente, é possível que o volume de sangue retirado tenha sido menor que o volume alvo (30% do volume circulante) nos animais que não apresentaram hipotensão após a hipovolemia e vice e versa.

## 7. Conclusões

Conclui-se que em cães anestesiados com 1,3 CAM isoflurano a VPP pode aumentar significativamente em decorrência de quadros hemorrágicos agudos somente quando a perda volêmica está associada à hipotensão. O retorno da VPP para valores pré-hemorragia após a reposição volêmica demonstrou que esta variável foi útil para identificar que estes animais estavam posicionados na porção ascendente da curva de Frank-Starling.

Concluiu-se também que a infusão contínua de dexmedetomidina, associada a concentrações equipotentes de isoflurano (1,3 CAM), mascara a detecção de quadros de hemorragia hipotensiva por bloquear o aumento da VPP e a hipotensão decorrente da perda volêmica. Parece plausível que a ação vasopressora da dexmedetomidina seja o fator responsável por prevenir as elevações da VPP devido à centralização do volume circulante, bem como por prevenir a hipotensão causada pela hemorragia.

Sugerem-se estudos adicionais de larga escala visando determinar os valores de VPP que são indicativos de responsividade a fluidoterapia em cães sob ventilação mecânica.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*. 2000;4(5):282-289.
2. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Amjad A, Cheang M, Kanvinsky C, Parrillo J. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004;32:691-699.
3. Lopes MR, Auler JO Jr, Michard F. Volume management in critically ill patients: New insights. *Clinics (São Paulo)*. 2006;61:345-350.
4. Michard F, Lopes MR, Auler JO Jr. Pulse pressure variation: beyond the fluid management of patients with shock. *Crit Care*. 2007;11:131.
5. Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiology*. 2009a;23:159-171.
6. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients. A critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121:2000-2008.
7. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*. 1987;67(4):498-502.
8. Westphal G, Garrido APG, Almeida DP, Silva MR, Poli-de-Figueiredo LF. Pulse pressure respiratory variation as an early marker of cardiac output fall in experimental hemorrhagic shock. *Artificial Organs*. 2007;31(4):284-289.
9. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically

- ventilated patients: A systemic review of the literature. *Critical Care Med.* 2009;37:2642-2647.
10. Murrell JC, Hellebrekers LJ. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 2005;32:117-127.
  11. 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.
  12. 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;68:1308-131.
  13. 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.
  14. Lawrence CJ, Prinzen FW, de Lange S. The effect of dexmedetomidine on nutrient organ blood flow. *Anesth Analg.* 1996;83:1160-1165.
  15. Holte K, Sharrock NE, Kehlet. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *British Journal of Anaesthesia.* 2002;89:622-32.
  16. Monnet X, Dres M, Le Teuff G, Jozwiak M, Bleibtreu A, Deley MC, Chemla D, Richard C, Tebould JL. Prediction of fluid responsiveness by a continuous noninvasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices. *British Journal of Anaesth.* 2012;109(3):330-8.
  17. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2005;103:419-428.

18. Auler JO Jr, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F. Online Monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2008;106:1201-1206.
19. Robotham JL, Mintzner W. A model of the effects of respiration on left ventricular performance. *J Appl Physiol*. 1979;46:411-418.
20. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Pathophysiology Nat Hist Syst Pulse Pressure*. 1983;68(2):266-74.
21. Jardin F. Cyclic changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2004;30:1047-1050.
22. Cannesson M, Aboy M, Hofer KC, Rehman M. Pulse pressure variation: where are we today? *Journal of clinical monitoring and computing*. 2011;25(1):45-56.
23. Kouchoukos NT, Sheppard LC, McDonald DA. Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. *Circ Res*. 1970;26: 611-623.
24. O'Rourke MF, Yaginuma T. Wave reflections and the arterial pulse. *Arch Intern Med*. 1984;144:366-371.
25. Rick JJ, Burke SS. Respirator paradox. *South Med J*. 1978;71(11):1376-1382.
26. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. Systolic pressure variation is greater during hemorrhage than during sodium nitroprusside-induced hypotension in ventilated dogs. *Anesth Analg*. 1988;67:170-174.
27. Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med*. 1989;15:368-371.

28. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:134-138.
29. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2004;126:1563-1568.
30. Berkenstadt H, Friedman S, Preisman I, Keidan D, Livingstone D, Perel A. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. 2005;94(6):721-6.
31. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1313-1321.
32. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 2005;31:517-523.
33. Gouvêa G, Diaz R, Auler L, Toledo R, Martinho JM. Evaluation of the pulse pressure variation index as a predictor of fluid responsiveness during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*. 2009;103:238-243.
34. Gouvêa G, Gouvêa FG. Measurement of systolic pressure variation on a Datex AS/3 Monitor. *Anesth Analg*. 2005;100:1864-1865.
35. Huang CC, Fu J-Y; Hu H-C; Kao K-C; Chen N-H; Hsieh M-J; Tsai Y-H. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2810- 2816.

36. 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):935-939.
37. Fonseca EB, Otsuki DA, Fantoni DT, Bliacheriene F, Auler JO. Comparative study of pressure- and volume-controlled ventilation on pulse pressure variation in a model of hypovolaemia in rabbits. *Eur J Anaesth.* 2008;25:388-394.
38. Lakhal K, Ehrmann S, Benzekri-Lefèvre D, Runge I, Legras A, Dequin PF, Mercier E, Wolff M, Régnier B, Boulain T. Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2011;15:R85.
39. Renner J, Meybohm P, Hanss R, Gruenewald M, Scholz J, Bein B. Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model. *Paediatr Anaesth.* 2009b;19:688-694.
40. Valverde A, Morey TE, Hernández J, Davies W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am J Vet Res.* 2003;64:957-962.
41. Quasha AL, Eger EI 2nd, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology.* 1980;53:315-334.
42. 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 Therap.* 2000;23:15-20.
43. Bloor BC, Frankland M, Alper G, Raybould D, Weitz J, Shurtliff M. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Therap.* 1992;263:690-697.

44. 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;35:141-153.
45. Noura S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef, Mohamed B, Abroug F. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2339-2343.
46. 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.
47. Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*. 1992;77(3):541– 545.
48. Barros JM, do Nascimento P Jr, Marinello JL, Braz LG, Carvalhor LR, Vane LA, Castiglia YMM, Braz JRC. The effects of 6% hydroxyethyl starch-hypertonic saline in resuscitation of dogs with hemorrhagic shock. *Am S Crit Care Anesth*. 2011;112:395-404.
49. Silva AE, do Nascimento P Jr, Beier SL, Roberto WM, Braz GL, Vane LA, Ganem EM, Cerqueira JR. Gastric mucosal perfusion in dogs: effects of halogenated anesthetics and of hemorrhage. *J Invest Surg*. 2008;21:15-23.
50. Kim HK, Pinsky MR. Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Critical Care Med*. 2008;36(10):2858-2862.
51. Wendling MG, Eckstein JW, Abboud FM. Cardiovascular responses to carbon dioxide before and after beta-adrenergic blockade. *J Appl Physiol*. 1967;22(2):223-6.

52. De Backer DD, Taccone, Holsten, Ibrahimi F, Vicent J-L. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesth.* 2009;110:1092-7.
53. Wamberg S, Sandgaard NC, Bie P. Simultaneous determination of total body water and plasma volume in conscious dogs by the indicator dilution principle. *J Nutr.* 2002;132 (6 Suppl 2):1711-3.

## Apêndice

### Grupo Hipotenso

**Apêndice A-** Índice cardíaco (mL/kg/min) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| ÍNDICE CARDÍACO |            |          |          |          |          |          |          |          |
|-----------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Animal          | Tratamento | Basal    | HV10     | HV20     | HV30     | RV10     | RV20     | RV30     |
| 1               | ISO        | 3,173004 | 2,277487 | 1,643624 | 1,29721  | 2,483862 | 3,117725 | 3,540608 |
| 2               | ISO        | 3,997507 | 3,590214 | 2,445771 | 2,437725 | 3,757154 | 3,604293 | 3,608316 |
| 3               | ISO        | 3,498131 | 3,02079  | 2,661002 | 2,113306 | 3,016337 | 4,205238 | 4,632709 |
| 4               | ISO        | 4,307587 | 3,581368 | 2,734807 | 2,355564 | 3,727523 | 4,437798 | 4,795783 |
| 1               | ISO-DEX    | 2,797108 | 2,273802 | 1,540436 | 1,031871 | 1,804853 | 2,207468 | 2,306969 |
| 2               | ISO-DEX    | 3,503727 | 2,974749 | 2,389453 | 2,17223  | 2,709254 | 2,845018 | 3,611333 |
| 3               | ISO-DEX    | 4,132212 | 3,330706 | 2,732247 | 2,393833 | 2,842677 | 3,33783  | 3,491007 |
| 4               | ISO-DEX    | 2,825537 | 2,606874 | 2,21852  | 1,783471 | 2,51007  | 2,90412  | 2,88362  |

**Apêndice B-** Índice sistólico (mL/bat) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| ÍNDICE SISTÓLICO |            |          |          |          |          |          |          |          |
|------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Animal           | Tratamento | Basal    | HV10     | HV20     | HV30     | RV10     | RV20     | RV30     |
| 1                | ISO        | 31,73004 | 22,54938 | 16,94457 | 12,9721  | 25,34553 | 30,26918 | 34,04431 |
| 2                | ISO        | 32,23796 | 29,42798 | 20,72687 | 20,83526 | 31,30962 | 28,83435 | 28,41194 |
| 3                | ISO        | 31,80119 | 27,97027 | 24,86918 | 19,93685 | 28,19006 | 37,88503 | 40,99742 |
| 4                | ISO        | 37,13437 | 31,9765  | 25,08998 | 22,01461 | 33,28145 | 37,29242 | 39,63457 |
| 1                | ISO-DEX    | 26,1412  | 22,29218 | 14,95569 | 10,01817 | 19,20057 | 23,73621 | 24,80612 |
| 2                | ISO-DEX    | 33,36883 | 29,45296 | 23,89453 | 21,7223  | 27,09254 | 28,45018 | 35,06149 |
| 3                | ISO-DEX    | 36,89475 | 32,33695 | 26,52667 | 23,01763 | 30,89866 | 38,36586 | 40,12652 |
| 4                | ISO-DEX    | 28,25537 | 26,87499 | 21,75019 | 16,98544 | 25,35425 | 31,22709 | 29,72804 |

**Apêndice C-** Frequência cardíaca (bat/min) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Frequência Cardíaca |            |       |      |      |      |      |      |      |
|---------------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal              | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1                   | ISO        | 100   | 101  | 97   | 100  | 98   | 103  | 104  |
| 2                   | ISO        | 124   | 122  | 118  | 117  | 120  | 125  | 127  |
| 3                   | ISO        | 110   | 108  | 107  | 106  | 107  | 111  | 113  |
| 4                   | ISO        | 116   | 112  | 109  | 107  | 112  | 119  | 121  |
| 1                   | ISO-DEX    | 107   | 102  | 103  | 103  | 94   | 93   | 93   |
| 2                   | ISO-DEX    | 105   | 101  | 100  | 100  | 100  | 100  | 103  |
| 3                   | ISO-DEX    | 112   | 103  | 103  | 104  | 92   | 87   | 87   |
| 4                   | ISO-DEX    | 100   | 97   | 102  | 105  | 99   | 93   | 97   |

**Apêndice D-** Pressão arterial média (mmHg) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA |            |       |      |      |      |      |      |      |
|------------------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal                 | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1                      | ISO        | 73,5  | 56,5 | 50   | 34,5 | 49   | 54   | 57   |
| 2                      | ISO        | 63    | 56   | 43   | 38   | 46   | 46   | 47   |
| 3                      | ISO        | 65    | 63   | 59   | 50   | 53   | 62   | 68   |
| 4                      | ISO        | 58    | 54   | 39   | 26   | 39   | 46   | 49   |
| 1                      | ISO-DEX    | 128   | 95   | 81   | 64   | 101  | 116  | 123  |
| 2                      | ISO-DEX    | 90    | 91   | 87   | 71   | 61   | 86   | 80   |
| 3                      | ISO-DEX    | 123   | 90   | 81   | 75   | 80   | 100  | 120  |
| 4                      | ISO-DEX    | 117   | 91   | 78   | 64   | 76   | 84   | 101  |

**Apêndice E-** Pressão venosa central (mmHg) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| PRESSÃO VENOSA CENTRAL |            |       |      |      |      |      |      |      |
|------------------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal                 | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1                      | ISO        | 4     | 4    | 2,5  | 2,5  | 4    | 5    | 6,5  |
| 2                      | ISO        | 8     | 6    | 6    | 4    | 6    | 8    | 10   |
| 3                      | ISO        | 6     | 5    | 4    | 4    | 5    | 7    | 8    |
| 4                      | ISO        | 7     | 6    | 5    | 4    | 6    | 8    | 10   |
| 1                      | ISO-DEX    | 6     | 4    | 3    | 3    | 5    | 7    | 9    |
| 2                      | ISO-DEX    | 5     | 3    | 2    | 3    | 4    | 6    | 6    |
| 3                      | ISO-DEX    | 4     | 3    | 3    | 3    | 3    | 5    | 7    |
| 4                      | ISO-DEX    | 7     | 5    | 4    | 3    | 5    | 6    | 7    |

**Apêndice F-** Pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| PRESSÃO DE OCLUSÃO DA ARTÉRIA PULMONAR |            |       |      |      |      |      |      |      |
|----------------------------------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal                                 | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1                                      | ISO        | 7     | 8    | 9    | 5    | 9    | 7    | 10   |
| 2                                      | ISO        | 13    | 10   | 8    | 7    | 10   | 12   | 13   |
| 3                                      | ISO        | 11    | 13   | 13   | 11   | 12   | 13   | 15   |
| 4                                      | ISO        | 12    | 9    | 8    | 6    | 11   | 13   | 15   |
| 1                                      | ISO-DEX    | 11    | 7    | 6    | 5    | 8    | 11   | 14   |
| 2                                      | ISO-DEX    | 14    | 13   | 8    | 9    | 12   | 15   | 17   |
| 3                                      | ISO-DEX    | 10    | 9    | 7    | 9    | 7    | 9    | 12   |
| 4                                      | ISO-DEX    | 8     | 5    | 5    | 4    | 5    | 7    | 11   |

**Apêndice G-** Índice de resistência vascular sistêmica (dinas.seg.cm<sup>-5</sup>) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| ÍNDICE DE RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA |            |          |          |          |          |          |          |          |
|------------------------------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Animal                                   | Tratamento | Basal    | HV10     | HV20     | HV30     | RV10     | RV20     | RV30     |
| 1                                        | ISO        | 1750,092 | 1841,832 | 2309,075 | 1971     | 1447,544 | 1255,755 | 1139,621 |
| 2                                        | ISO        | 1099,31  | 1112,747 | 1208,74  | 1114,4   | 850,6438 | 842,3842 | 819,3018 |
| 3                                        | ISO        | 1347,605 | 1534,102 | 1651,445 | 1739,171 | 1271,476 | 1045,006 | 1034,816 |
| 4                                        | ISO        | 945,9819 | 1070,876 | 993,3423 | 746,2333 | 707,3599 | 684,1681 | 649,7583 |
| 1                                        | ISO-DEX    | 3484,956 | 3197,684 | 4045,736 | 4723,36  | 4249,874 | 3945,29  | 3948,297 |
| 2                                        | ISO-DEX    | 1938,364 | 2363,628 | 2842,282 | 2501,208 | 1681,016 | 2246,734 | 1637,235 |
| 3                                        | ISO-DEX    | 2300,971 | 2087,035 | 2280,98  | 2403,175 | 2164,263 | 2274,082 | 2586,274 |
| 4                                        | ISO-DEX    | 3110,559 | 2635,877 | 2665,111 | 2732,817 | 2260,056 | 2145,986 | 2604,574 |

**Apêndice H-** Variação da pressão de pulso, VPP (%) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| VPP    |            |       |       |       |       |       |      |       |
|--------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| Animal | Tratamento | Basal | HV10  | HV20  | HV30  | RV10  | RV20 | RV30  |
| 1      | ISO        | 7,3   | 10,85 | 18,95 | 24,35 | 10,75 | 8,8  | 7,4   |
| 2      | ISO        | 10,5  | 16,15 | 22,55 | 25,9  | 16,2  | 16,4 | 13,75 |
| 3      | ISO        | 7     | 10,25 | 11,95 | 16,95 | 13,75 | 6,5  | 7,4   |
| 4      | ISO        | 11,65 | 15,75 | 26,6  | 39,9  | 19,75 | 14   | 13,45 |
| 1      | ISO-DEX    | 5,1   | 5,55  | 8,1   | 8,1   | 6,9   | 6,6  | 6     |
| 2      | ISO-DEX    | 5,45  | 5,7   | 6,1   | 8,3   | 5,85  | 6,1  | 5,7   |
| 3      | ISO-DEX    | 4,35  | 5,5   | 6,85  | 8,45  | 7     | 4,6  | 4,35  |
| 4      | ISO-DEX    | 5,85  | 5,2   | 6,4   | 11,05 | 5,85  | 5,45 | 5,35  |

**Apêndice I-** Potencial hidrogeniônico apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | pH (arterial) |       |       |       |       |       |       |
|--------|------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        |            | Basal         | HV10  | HV20  | HV30  | RV10  | RV20  | RV30  |
| 1      | ISO        | 7,296         | 7,288 | 7,275 | 7,258 | 7,224 | 7,209 | 7,215 |
| 2      | ISO        | 7,246         | 7,225 | 7,227 | 7,194 | 7,149 | 7,152 | 7,133 |
| 3      | ISO        | 7,306         | 7,286 | 7,278 | 7,274 | 7,252 | 7,253 | 7,264 |
| 4      | ISO        | 7,28          | 7,294 | 7,265 | 7,238 | 7,213 | 7,214 | 7,204 |
| 1      | ISO-DEX    | 7,307         | 7,307 | 7,31  | 7,273 | 7,254 | 7,251 | 7,242 |
| 2      | ISO-DEX    | 7,27          | 7,287 | 7,285 | 7,283 | 7,268 | 7,261 | 7,25  |
| 3      | ISO-DEX    | 7,238         | 7,237 | 7,24  | 7,247 | 7,235 | 7,237 | 7,238 |
| 4      | ISO-DEX    | 7,313         | 7,282 | 7,309 | 7,294 | 7,255 | 7,268 | 7,258 |

**Apêndice J-** Pressão parcial de dióxido de carbono, PaCO<sub>2</sub> (mmHg) para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | PaCO <sub>2</sub> |      |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------------------|------|------|------|------|------|------|
|        |            | Basal             | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 47,4              | 50,4 | 51,7 | 51,7 | 55,1 | 58,5 | 58,3 |
| 2      | ISO        | 54,8              | 58,2 | 60,9 | 67,1 | 67,3 | 68,3 | 69,2 |
| 3      | ISO        | 49,6              | 50,2 | 53,7 | 54,4 | 55,3 | 53,6 | 56,6 |
| 4      | ISO        | 48,8              | 50,1 | 50,3 | 51,4 | 51,8 | 54,1 | 55,1 |
| 1      | ISO-DEX    | 46,8              | 48,4 | 47,1 | 46,4 | 51   | 53,2 | 53,5 |
| 2      | ISO-DEX    | 59,9              | 61,7 | 60,7 | 61,9 | 66,8 | 61,7 | 61,9 |
| 3      | ISO-DEX    | 56,9              | 57   | 55   | 53,4 | 57,4 | 57,7 | 61,4 |
| 4      | ISO-DEX    | 43,5              | 44,1 | 38,5 | 42,4 | 48,2 | 48,7 | 49,5 |

**Apêndice K-** Pressão parcial de oxigênio, PaO<sub>2</sub> (mmHg) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | Basal | PaO <sub>2</sub> |       |       |       |       |       |
|--------|------------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        |            |       | HV10             | HV20  | HV30  | RV10  | RV20  | RV30  |
| 1      | ISO        | 446,3 | 557,4            | 543,6 | 559,5 | 502,8 | 546,7 | 509,1 |
| 2      | ISO        | 507,3 | 514              | 515,6 | 530,3 | 493,2 | 470,1 | 481,4 |
| 3      | ISO        | 512,3 | 462,5            | 558,1 | 554,7 | 485,7 | 461   | 507,9 |
| 4      | ISO        | 505,2 | 476,5            | 487,7 | 537,3 | 467,8 | 465,1 | 512,1 |
| 1      | ISO-DEX    | 542,9 | 563              | 545,1 | 497,4 | 504   | 542,1 | 498,9 |
| 2      | ISO-DEX    | 541,1 | 528,2            | 495,5 | 522,3 | 526,7 | 528,2 | 522,3 |
| 3      | ISO-DEX    | 538   | 531,6            | 541,2 | 515,6 | 520,3 | 513,4 | 515,9 |
| 4      | ISO-DEX    | 562,6 | 569,9            | 491,4 | 500,6 | 568,2 | 508   | 524,1 |

**Apêndice L-** Frequência respiratória, FR (mov/min) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | Basal | FR   |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
|        |            |       | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 19    | 19   | 19   | 19   | 19   | 19   | 19   |
| 2      | ISO        | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 3      | ISO        | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 4      | ISO        | 18    | 18   | 18   | 18   | 18   | 18   | 18   |
| 1      | ISO-DEX    | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 2      | ISO-DEX    | 18    | 19   | 19   | 19   | 19   | 19   | 19   |
| 3      | ISO-DEX    | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 4      | ISO-DEX    | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |

**Apêndice M-** Pressão de pico, Ppico (cmH<sub>2</sub>O) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | Basal | Ppico |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|-------|------|------|------|------|------|
|        |            |       | HV10  | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 17    | 17    | 17   | 18   | 18   | 17   | 17   |
| 2      | ISO        | 17    | 17    | 17   | 17   | 17   | 17   | 18   |
| 3      | ISO        | 17    | 17    | 17   | 18   | 18   | 17   | 17   |
| 4      | ISO        | 17    | 17    | 18   | 18   | 18   | 17   | 18   |
| 1      | ISO-DEX    | 17    | 18    | 18   | 18   | 18   | 18   | 17   |
| 2      | ISO-DEX    | 16    | 16    | 16   | 17   | 18   | 17   | 18   |
| 3      | ISO-DEX    | 18    | 18    | 19   | 20   | 19   | 17   | 18   |
| 4      | ISO-DEX    | 16    | 16    | 17   | 17   | 17   | 16   | 16   |

**Apêndice N-** Complacência dinâmica, Cdin (mL/cm H<sub>2</sub>O) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | Basal | Cdin |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
|        |            |       | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 43,4  | 42   | 40   | 39   | 38,4 | 42,8 | 43   |
| 2      | ISO        | 35,7  | 34,6 | 37,9 | 36,8 | 36,7 | 37,8 | 36,8 |
| 3      | ISO        | 54,7  | 52,7 | 48,2 | 46   | 48,3 | 46,4 | 46,9 |
| 4      | ISO        | 34,9  | 34,4 | 33,7 | 33   | 33,7 | 34,6 | 34,6 |
| 1      | ISO-DEX    | 41,6  | 38,5 | 38   | 37,1 | 39,6 | 40,6 | 40,7 |
| 2      | ISO-DEX    | 39,3  | 37,6 | 37,2 | 36,5 | 35,7 | 36,7 | 38,5 |
| 3      | ISO-DEX    | 43,7  | 42,4 | 41,8 | 41,1 | 43,2 | 43,6 | 43,5 |
| 4      | ISO-DEX    | 35,3  | 33,8 | 33,4 | 32,9 | 35,1 | 34,9 | 35,7 |

**Apêndice O-** Temperatura (°C) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| TEMPERATURA |            |       |      |      |      |      |      |      |
|-------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal      | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1           | ISO        | 37,8  | 38,1 | 38,3 | 38,3 | 37,9 | 37,9 | 38,1 |
| 2           | ISO        | 38,2  | 38,3 | 38,3 | 38,3 | 38   | 38   | 38,2 |
| 3           | ISO        | 38    | 38,2 | 38,3 | 38,2 | 37,9 | 37,8 | 37,9 |
| 4           | ISO        | 38,4  | 38,3 | 38,1 | 38   | 37,7 | 37,8 | 38,1 |
| 1           | ISO-DEX    | 37,9  | 37,9 | 38,2 | 38,3 | 37,9 | 37,7 | 37,9 |
| 2           | ISO-DEX    | 38,2  | 38,3 | 38,2 | 38,4 | 38,1 | 38,3 | 38,4 |
| 3           | ISO-DEX    | 38,2  | 38,1 | 38,1 | 38   | 37,8 | 37,6 | 37,7 |
| 4           | ISO-DEX    | 37,4  | 37,1 | 37,5 | 38,1 | 38   | 37,9 | 37,9 |

**Apêndice P-** Hematócrito, Ht (%) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Ht     |            |       |      |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 45    | 44   | 45   | 44   | 44   | 44   | 44   |
| 2      | ISO        | 50    | 51   | 50   | 51   | 50   | 53   | 52   |
| 3      | ISO        | 40    | 40   | 41   | 41   | 40   | 38   | 39   |
| 4      | ISO        | 39    | 40   | 40   | 39   | 42   | 43   | 43   |
| 1      | ISO-DEX    | 53    | 52   | 49   | 49   | 48   | 48   | 49   |
| 2      | ISO-DEX    | 53    | 53   | 53   | 52   | 50   | 50   | 51   |
| 3      | ISO-DEX    | 55    | 52   | 52   | 51   | 50   | 52   | 53   |
| 4      | ISO-DEX    | 50    | 50   | 48   | 47   | 47   | 48   | 48   |

**Apêndice Q-** Proteína plasmática total, PPT (mg/dL) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | Basal | PPT  |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
|        |            |       | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 5     | 4,8  | 4,4  | 4,4  | 4,2  | 4    | 4,2  |
| 2      | ISO        | 5     | 5    | 5    | 5    | 4,6  | 4,6  | 4,6  |
| 3      | ISO        | 5     | 4,6  | 4,6  | 4,4  | 4,4  | 4,4  | 4,4  |
| 4      | ISO        | 4,8   | 4,8  | 4,4  | 4    | 4,2  | 4,6  | 4,6  |
| 1      | ISO-DEX    | 6     | 6    | 5,4  | 5,2  | 5    | 5,2  | 5,4  |
| 2      | ISO-DEX    | 5,2   | 5,2  | 5,2  | 4,4  | 4,6  | 4,8  | 4,8  |
| 3      | ISO-DEX    | 5,4   | 5,4  | 5,2  | 4,8  | 4,6  | 4,8  | 4,8  |
| 4      | ISO-DEX    | 5,6   | 5,4  | 5,4  | 4,8  | 4,8  | 5    | 5    |

## **Grupo Normotenso**

**Apêndice A-** Índice cardíaco (mL/kg/min) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| ÍNDICE CARDÍACO |            |          |          |          |          |          |          |          |
|-----------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Animal          | Tratamento | BASAL    | HV10     | HV20     | HV30     | RV10     | RV20     | RV30     |
| 1               | ISO        | 4,863383 | 4,199645 | 3,716928 | 3,354889 | 4,097068 | 4,718567 | 5,261625 |
| 2               | ISO        | 3,887477 | 3,551061 | 2,750515 | 2,591652 | 3,260331 | 4,454401 | 4,99952  |
| 3               | ISO        | 4,405507 | 3,702724 | 3,646781 | 3,75517  | 5,11878  | 5,881003 | 6,408964 |
| 4               | ISO        | 4,40309  | 3,655057 | 3,117549 | 2,911504 | 3,946208 | 5,186956 | 6,194785 |
| 1               | ISO-DEX    | 3,624407 | 2,795741 | 2,441748 | 2,224525 | 3,09744  | 3,640497 | 4,284121 |
| 2               | ISO-DEX    | 3,106659 | 2,629031 | 2,114023 | 1,989425 | 2,479513 | 3,285251 | 4,099295 |
| 3               | ISO-DEX    | 3,730695 | 3,321613 | 2,835608 | 2,384568 | 3,020919 | 3,611817 | 3,964957 |
| 4               | ISO-DEX    | 3,780476 | 3,332552 | 2,781606 | 2,320245 | 2,960776 | 3,592348 | 3,847665 |

**Apêndice B-** Índice sistólico (mL/bat) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| ÍNDICE SISTÓLICO |            |          |          |          |          |          |          |          |
|------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Animal           | Tratamento | BASAL    | HV10     | HV20     | HV30     | RV10     | RV20     | RV30     |
| 1                | ISO        | 41,92571 | 38,1786  | 34,10025 | 31,06379 | 35,93919 | 40,32963 | 43,4845  |
| 2                | ISO        | 36,33156 | 35,15902 | 28,6512  | 26,71806 | 30,75784 | 42,02265 | 46,29185 |
| 3                | ISO        | 38,98679 | 33,96994 | 33,45671 | 33,83036 | 43,37949 | 47,81303 | 51,27171 |
| 4                | ISO        | 37,00076 | 31,78311 | 28,34135 | 26,22977 | 34,31485 | 43,58787 | 49,95794 |
| 1                | ISO-DEX    | 28,31568 | 24,96197 | 23,70629 | 21,38966 | 30,9744  | 36,40497 | 42,41704 |
| 2                | ISO-DEX    | 32,36103 | 29,53968 | 23,75307 | 20,50953 | 28,83154 | 39,11013 | 29,49133 |
| 3                | ISO-DEX    | 33,60987 | 32,24867 | 27,53018 | 23,84568 | 32,13744 | 38,01912 | 40,87584 |
| 4                | ISO-DEX    | 37,06349 | 33,66214 | 27,81606 | 22,97272 | 31,16606 | 37,42029 | 39,66665 |

**Apêndice C-** Frequência cardíaca (bat/min) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| FREQUÊNCIA CARDÍACA |            |       |      |      |      |      |      |      |
|---------------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal              | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1                   | ISO        | 116   | 110  | 109  | 108  | 114  | 117  | 121  |
| 2                   | ISO        | 107   | 101  | 96   | 97   | 106  | 106  | 108  |
| 3                   | ISO        | 113   | 109  | 109  | 111  | 118  | 123  | 125  |
| 4                   | ISO        | 119   | 115  | 110  | 111  | 115  | 119  | 124  |
| 1                   | ISO-DEX    | 128   | 112  | 103  | 104  | 100  | 100  | 101  |
| 2                   | ISO-DEX    | 96    | 89   | 89   | 97   | 86   | 84   | 139  |
| 3                   | ISO-DEX    | 111   | 103  | 103  | 100  | 94   | 95   | 97   |
| 4                   | ISO-DEX    | 102   | 99   | 100  | 101  | 95   | 96   | 97   |

**Apêndice D-** Pressão arterial média (mmHg) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA |            |       |      |      |      |      |      |      |
|------------------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal                 | Tratamento | BASAL | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1                      | ISO        | 75    | 70   | 71   | 68   | 62   | 65   | 68   |
| 2                      | ISO        | 83    | 79   | 74   | 69   | 74   | 77   | 78   |
| 3                      | ISO        | 74    | 69   | 64   | 63   | 62   | 63   | 65   |
| 4                      | ISO        | 83    | 81   | 77   | 67   | 68   | 69   | 69   |
| 1                      | ISO-DEX    | 130   | 137  | 125  | 116  | 98   | 115  | 118  |
| 2                      | ISO-DEX    | 123   | 116  | 108  | 79   | 94   | 97   | 90   |
| 3                      | ISO-DEX    | 122   | 103  | 84   | 82   | 82   | 89   | 104  |
| 4                      | ISO-DEX    | 97    | 97   | 95   | 91   | 90   | 81   | 82   |

**Apêndice E-** Pressão venosa central (mmHg) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| PRESSÃO VENOSA CENTRAL |            |       |      |      |      |      |      |      |
|------------------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal                 | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1                      | ISO        | 7     | 6    | 5    | 5    | 6    | 7    | 9    |
| 2                      | ISO        | 4     | 3    | 2    | 3    | 3    | 4    | 6    |
| 3                      | ISO        | 5     | 4    | 3    | 2    | 4    | 6    | 6    |
| 4                      | ISO        | 7     | 6    | 5    | 4    | 5    | 6    | 7    |
| 1                      | ISO-DEX    | 7     | 5    | 5    | 4    | 5    | 7    | 9    |
| 2                      | ISO-DEX    | 4     | 2    | 1    | 1    | 2    | 4    | 4    |
| 3                      | ISO-DEX    | 6     | 5    | 4    | 4    | 5    | 6    | 7    |
| 4                      | ISO-DEX    | 5     | 4    | 4    | 4    | 4    | 5    | 6    |

**Apêndice F-** Pressão de oclusão da artéria pulmonar (mmHg) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| PRESSÃO DE OCLUSÃO DA ARTÉRIA PULMONAR |            |       |      |      |      |      |      |      |
|----------------------------------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal                                 | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1                                      | 1          | 13    | 12   | 12   | 11   | 13   | 15   | 17   |
| 2                                      | 1          | 8     | 9    | 9    | 8    | 9    | 11   | 10   |
| 3                                      | 1          | 6     | 8    | 6    | 4    | 8    | 8    | 9    |
| 4                                      | 1          | 9     | 9    | 8    | 6    | 9    | 8    | 10   |
| 1                                      | ISO-DEX    | 12    | 11   | 10   | 9    | 10   | 13   | 15   |
| 2                                      | ISO-DEX    | 10    | 8    | 7    | 7    | 8    | 6    | 6    |
| 3                                      | ISO-DEX    | 10    | 8    | 6    | 6    | 7    | 8    | 10   |
| 4                                      | ISO-DEX    | 9     | 7    | 7    | 7    | 7    | 8    | 9    |

**Apêndice G-** Índice de resistência vascular sistêmica (dinas.seg.cm<sup>-5</sup>) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| ÍNDICE DE RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA |            |          |          |          |          |          |          |          |
|------------------------------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Animal                                   | Tratamento | BASAL    | HV10     | HV20     | HV30     | RV10     | RV20     | RV30     |
| 1                                        | ISO        | 1117,165 | 1217,627 | 1418,752 | 1500,407 | 1092,098 | 982,1202 | 895,94   |
| 2                                        | ISO        | 1623,701 | 1710,024 | 2091,536 | 2034,764 | 1739,977 | 1309,424 | 1150,67  |
| 3                                        | ISO        | 1251,411 | 1402,616 | 1336,494 | 1297,917 | 905,3329 | 774,4088 | 735,5479 |
| 4                                        | ISO        | 1379,122 | 1639,509 | 1845,296 | 1728,9   | 1275,579 | 970,4535 | 799,6727 |
| 1                                        | ISO-DEX    | 2711,533 | 3772,452 | 3926,695 | 4022,792 | 2398,981 | 2370,336 | 2032,879 |
| 2                                        | ISO-DEX    | 3060,554 | 3464,622 | 4044,089 | 3132,664 | 2964,615 | 2261,837 | 1676,239 |
| 3                                        | ISO-DEX    | 2484,363 | 2357,349 | 2254,19  | 2613,555 | 2036,566 | 1836,112 | 1954,7   |
| 4                                        | ISO-DEX    | 1944,411 | 2229,732 | 2613,921 | 2995,934 | 2320,811 | 1690,371 | 1578,204 |

**Apêndice H-** Variação da pressão de pulso, VPP (%) apresentado em média individual para cada momento. .Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| VPP    |            |       |      |      |      |       |       |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|-------|-------|------|
| Animal | Tratamento | BASAL | HV10 | HV20 | HV30 | RV10  | RV20  | RV30 |
| 1      | ISO        | 9,35  | 9,6  | 9    | 11,3 | 11,35 | 12,85 | 12,1 |
| 2      | ISO        | 6,25  | 6,25 | 8,1  | 13,1 | 7,05  | 5     | 6,8  |
| 3      | ISO        | 5,4   | 6,05 | 6,65 | 7,25 | 6,25  | 5,6   | 5,55 |
| 4      | ISO        | 5,2   | 4,8  | 4,35 | 5,85 | 5,5   | 4,85  | 4,2  |
| 1      | ISO-DEX    | 4,3   | 5,9  | 6,6  | 6,3  | 8,5   | 5,1   | 3,3  |
| 2      | ISO-DEX    | 5,5   | 5    | 7,4  | 6,4  | 4,4   | 5,8   | 5,7  |
| 3      | ISO-DEX    | 4,9   | 4,95 | 5,25 | 5,75 | 4,35  | 5,6   | 4,35 |
| 4      | ISO-DEX    | 6,6   | 6    | 6,5  | 8,1  | 4,75  | 5,75  | 6,2  |

**Apêndice I-** Potencial hidrogeniônico apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | pH (arterial) |       |       |       |       |       |       |
|--------|------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        |            | Basal         | HV1   | HV2   | HV3   | RV1   | RV2   | RV3   |
| 1      | ISO        | 7,238         | 7,225 | 7,234 | 7,219 | 7,206 | 7,173 | 7,168 |
| 2      | ISO        | 7,333         | 7,310 | 7,312 | 7,303 | 7,267 | 7,274 | 7,272 |
| 3      | ISO        | 7,285         | 7,264 | 7,256 | 7,249 | 7,219 | 7,210 | 7,230 |
| 4      | ISO        | 7,245         | 7,235 | 7,241 | 7,228 | 7,197 | 7,175 | 7,216 |
| 1      | ISO-DEX    | 7,244         | 7,239 | 7,209 | 7,192 | 7,171 | 7,162 | 7,172 |
| 2      | ISO-DEX    | 7,250         | 7,234 | 7,224 | 7,221 | 7,203 | 7,165 | 7,183 |
| 3      | ISO-DEX    | 7,270         | 7,270 | 7,287 | 7,285 | 7,268 | 7,261 | 7,250 |
| 4      | ISO-DEX    | 7,241         | 7,246 | 7,228 | 7,219 | 7,195 | 7,198 | 7,228 |

**Apêndice J-** Pressão parcial de dióxido de carbono, PaCO<sub>2</sub> (mmHg) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | PaCO <sub>2</sub> |      |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------------------|------|------|------|------|------|------|
|        |            | Basal             | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 53,5              | 55,7 | 60,1 | 57   | 63,4 | 64,9 | 68,7 |
| 2      | ISO        | 44,1              | 46,1 | 49,9 | 53,4 | 59,7 | 48,5 | 51,7 |
| 3      | ISO        | 51,7              | 49,8 | 50,7 | 53   | 55,7 | 59,2 | 57,8 |
| 4      | ISO        | 54,7              | 57,5 | 53,6 | 55,3 | 61   | 62,6 | 61,5 |
| 1      | ISO-DEX    | 53,2              | 59   | 61,1 | 63,1 | 64,4 | 67,5 | 68,9 |
| 2      | ISO-DEX    | 59,3              | 56,1 | 60   | 58,7 | 61,7 | 66,2 | 67,7 |
| 3      | ISO-DEX    | 43,6              | 45,5 | 47,3 | 46,7 | 51,8 | 53,7 | 55,2 |
| 4      | ISO-DEX    | 53,9              | 55,1 | 55,9 | 58,4 | 61,1 | 64,3 | 59,6 |

**Apêndice K-** Pressão parcial de oxigênio, PaO<sub>2</sub> (mmHg) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | PaO <sub>2</sub> |       |       |       |       |       |       |
|--------|------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        |            | Basal            | HV10  | HV20  | HV30  | RV10  | RV20  | RV30  |
| 1      | ISO        | 468,4            | 468,2 | 551,4 | 494,8 | 535,3 | 501,9 | 499,9 |
| 2      | ISO        | 528,4            | 498,3 | 579,5 | 572,1 | 590,9 | 477,9 | 551,6 |
| 3      | ISO        | 543,2            | 490,2 | 493,3 | 524,6 | 454,4 | 527,7 | 550,4 |
| 4      | ISO        | 509,4            | 534,2 | 472,1 | 504   | 496   | 484,1 | 454,9 |
| 1      | ISO-DEX    | 517,2            | 544,9 | 519,6 | 517,7 | 499,8 | 496   | 482,9 |
| 2      | ISO-DEX    | 548,4            | 484,8 | 471,3 | 512,9 | 489,3 | 508,2 | 521,1 |
| 3      | ISO-DEX    | 503              | 440,2 | 518,5 | 500,6 | 517,7 | 533,5 | 502,9 |
| 4      | ISO-DEX    | 484,8            | 527,6 | 471,3 | 458,8 | 502   | 527,6 | 504,5 |

**Apêndice L-** Frequência respiratória, FR I (mmHg) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | FR    |      |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
|        |            | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 2      | ISO        | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 3      | ISO        | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 4      | ISO        | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 1      | ISO-DEX    | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 2      | ISO-DEX    | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 3      | ISO-DEX    | 20    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |
| 4      | ISO-DEX    | 16    | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   | 20   |

**Apêndice M-** Pressão de pico, Ppico (cmH<sub>2</sub>O) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | Ppico |      |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
|        |            | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 15    | 15   | 15   | 15   | 15   | 15   | 15   |
| 2      | ISO        | 17    | 17   | 17   | 17   | 17   | 17   | 17   |
| 3      | ISO        | 18    | 18   | 18   | 20   | 20   | 19   | 20   |
| 4      | ISO        | 15    | 15   | 16   | 16   | 16   | 16   | 15   |
| 1      | ISO-DEX    | 15    | 15   | 15   | 15   | 15   | 15   | 15   |
| 2      | ISO-DEX    | 17    | 16   | 18   | 17   | 16   | 17   | 18   |
| 3      | ISO-DEX    | 17    | 17   | 17   | 18   | 17   | 18   | 17   |
| 4      | ISO-DEX    | 16    | 16   | 16   | 16   | 16   | 15   | 15   |

**Apêndice N-** Complacência dinâmica, Cdin (mL/cm H<sub>2</sub>O) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | Cdin  |      |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
|        |            | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 44,4  | 44,5 | 43,3 | 42,8 | 42,5 | 42,8 | 43   |
| 2      | ISO        | 33,5  | 33,2 | 32,5 | 31,5 | 32,2 | 33,4 | 33,3 |
| 3      | ISO        | 51,3  | 51,1 | 46   | 45,7 | 48,8 | 42,4 | 47,5 |
| 4      | ISO        | 38,3  | 37,8 | 36,3 | 35,9 | 36,3 | 37,6 | 37,6 |
| 1      | ISO-DEX    | 42,7  | 43,5 | 41,9 | 41,8 | 42,2 | 41,7 | 42,3 |
| 2      | ISO-DEX    | 34,1  | 34,2 | 32   | 31,2 | 32,5 | 33,2 | 33,2 |
| 3      | ISO-DEX    | 50,5  | 47,9 | 51,9 | 49,3 | 53,8 | 47,7 | 46,2 |
| 4      | ISO-DEX    | 36,7  | 35,8 | 34,6 | 35,7 | 36,2 | 36,4 | 38,1 |

**Apêndice O-** Temperatura (°C) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| TEMPERATURA |            |       |      |      |      |      |      |      |
|-------------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal      | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1           | ISO        | 38,1  | 38   | 37,9 | 37,7 | 37,2 | 37,2 | 37,2 |
| 2           | ISO        | 37,8  | 37,7 | 37,9 | 38,1 | 37,9 | 37,5 | 37,6 |
| 3           | ISO        | 38,2  | 38,1 | 38   | 38   | 38   | 38,3 | 38,1 |
| 4           | ISO        | 38,2  | 38   | 37,8 | 37,9 | 38,1 | 37,9 | 37,8 |
| 1           | ISO-DEX    | 37,7  | 37,7 | 38,1 | 38,1 | 37,7 | 37,5 | 37,6 |
| 2           | ISO-DEX    | 38,2  | 38,2 | 38,2 | 38,2 | 37,6 | 37,5 | 37,9 |
| 3           | ISO-DEX    | 37,9  | 38,2 | 38,3 | 38,3 | 38   | 37,8 | 38   |
| 4           | ISO-DEX    | 38,2  | 38,1 | 38,2 | 38,4 | 38,1 | 37,8 | 37,8 |

**Apêndice P-** Hematócrito, Ht (%) apresentado em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Ht     |            |       |      |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
| Animal | Tratamento | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 48    | 47   | 50   | 47   | 41   | 41   | 49   |
| 2      | ISO        | 43    | 43   | 42   | 42   | 39   | 38   | 39   |
| 3      | ISO        | 47    | 47   | 48   | 50   | 49   | 49   | 52   |
| 4      | ISO        | 42    | 41   | 41   | 41   | 40   | 40   | 39   |
| 1      | ISO-DEX    | 54    | 54   | 54   | 55   | 53   | 50   | 54   |
| 2      | ISO-DEX    | 47    | 44   | 43   | 43   | 47   | 48   | 47   |
| 3      | ISO-DEX    | 50    | 48   | 48   | 48   | 47   | 48   | 47   |
| 4      | ISO-DEX    | 50    | 50   | 52   | 49   | 49   | 48   | 48   |

**Apêndice Q** - Proteína plasmática total, PPT (mg/dL) apresentada em média individual para cada momento. Tratamento controle (isoflurano) e experimental (isoflurano-dexmedetomidina).

| Animal | Tratamento | PPT   |      |      |      |      |      |      |
|--------|------------|-------|------|------|------|------|------|------|
|        |            | Basal | HV10 | HV20 | HV30 | RV10 | RV20 | RV30 |
| 1      | ISO        | 5,2   | 5,4  | 4,8  | 5    | 4,4  | 4,6  | 5    |
| 2      | ISO        | 4,8   | 4,6  | 4,4  | 4,4  | 4    | 3,8  | 4    |
| 3      | ISO        | 5,6   | 5,4  | 5,2  | 5    | 4,8  | 4,8  | 5,2  |
| 4      | ISO        | 5,4   | 5,2  | 5    | 4,6  | 4,8  | 4,6  | 4,8  |
| 1      | ISO-DEX    | 5,6   | 5,6  | 5,2  | 5,4  | 4,8  | 5    | 5,4  |
| 2      | ISO-DEX    | 5,4   | 4,6  | 4,8  | 5    | 5,4  | 5    | 4,8  |
| 3      | ISO-DEX    | 2,8   | 5,8  | 5,4  | 5,4  | 5,2  | 5,2  | 5,2  |
| 4      | ISO-DEX    | 6     | 6    | 5,8  | 5    | 5,2  | 5    | 5,2  |