

DOUGHLAS REGALIN

SEDAÇÃO PROLONGADA EM CÃES

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

**LAGES, SC
2015**

Regalin, Douglas
Sedação prolongada em cães / Douglas Regalin.
- Lages, 2015.
316 p.: il.; 21 cm

Orientador: Nilson Oleskovicz
Inclui bibliografia
Tese (doutorado) - Universidade do Estado de
Santa Catarina, Centro de Ciências
Agroveterinárias, Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal, Lages, 2015.

1. Ventilação mecânica. 2. Cetamina. 3.
Midazolam. 4. Opióide. 5. Nutrição parenteral.6
Troponina. I. Regalin, Douglas. II. Oleskovicz,
Nilson. III. Universidade do Estado de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência
Animal. IV. Título

Ficha catalográfica elaborada pelo aluno.

DOUGHLAS REGALIN

SEDAÇÃO PROLONGADA EM CÃES

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Ciência Animal da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Banca Examinadora:

Orientador:

Prof. Dr. Nilson Oleskovicz
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro:

Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro:

Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno
Departamento de Medicina Veterinária – SCA/UFPR

Membro:

Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro
Departamento de Medicina Veterinária - UFRGS

Membro:

Prof. Dr. Leticia Andreza Yonezawa
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Lages, SC, 10/08/2015

Dedico esta tese ao meu pai
Adelar, minha mãe Semilda,
meus irmãos Diego e Amanda
e minha esposa Bruna.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida

A meus pais, pela oportunidade de seguir meus sonhos, por sempre me incentivarem a querer buscar mais, e que nunca é tarde para irmos atrás do que amamos. Vocês são meu exemplo maior.

A minha esposa Bruna, pelo auxílio e participação ativa neste projeto, e pela compreensão nos dias de estresse quando nada parecia dar certo. Seu apoio foi imprescindível para realização deste sonho, sem você não teria conseguido, você é meu porto seguro, meu amor.

Ao meu orientador e amigo, Dr. Nilson Oleskovicz, por mais uma vez ter aceitado dividir seu conhecimento e ensinamentos, por acreditar na realização de um trabalho tão complexo, e pelo incentivo de sempre buscar mais profissionalmente. Serve de exemplo para todos os pós-graduandos que te conhecem, pelo exemplo de profissional, pela organização e competência naquilo que faz. Muito Obrigado.

Aos meus irmãos Diego e Amanda, que mesmo longe sempre me incentivaram neste sonho, mesmo quando estava desanimado, vocês sempre me deram força, não poderia ter irmãos melhores.

A todos os meus parentes (mas principalmente minha madrinha Izolde e os tios Leonardo e Simone) e toda a nova família agregada (principalmente George, Carmen, Giorgia,

Vilmar, João e Maria) que sempre acreditaram em mim, torceram em cada fase deste doutorado.

Aos meus amigos de infância, Anderson, Daniel e Juliano que em muitas vezes cansado, estressado conversávamos sobre futuro e nunca deixaram de acreditar em mim.

Aos Casais Aury e Georgia, Martiello e Bruna, Carina e Leonardo e Ademar e Luciana, pelas conversas, momentos de descontração e principalmente pela amizade.

À equipe de pós-graduandos, Bruna Colombo, Bruna Regalin, Carina Freccia, Felipe Comassetto, Julieta Volpato, Luara da Rosa, Martiello Gehrcke, Vanessa Sasso e Helena Mondardo, e aos bolsistas de iniciação científica Gizelli da Silva, Mariana de Jesus, Marzia Antonelli, Samuel Ronchi, Isabela Torquato, Michael Padilha, Karen Fucks e Tais Martins, que participaram deste projeto, e que sem vocês jamais seria possível. Foram muitas horas de projeto (literalmente), e nesse projeto pude conhecê-los um pouco melhor, desejo a todos sucesso. Muito obrigado

À Ronise Tochetto, pelas dicas sobre troponina, as quais foram de grande valia.

Aos membros da banca, por terem aceito o convite, se deslocado até Lages, ou ainda trocaram seu precioso tempo para fazerem parte deste momento singular em minha vida.

Aos amigos de longa data, Ademir Cassiano da Rosa, Andre Luiz Corrêa, Luiz Capriglione e Renato Tamanho os quais em alguma fase participaram da minha vida profissional, e ainda mantemos contato, sempre rendendo boas conversas, e muitas risadas. Vocês fazem parte da jornada.

Ao amigo Martiello I. Gehrcke, que participou desde a escolha e pré-desenvolvimento deste projeto (e sempre me chamando de louco), seu auxílio foi importantíssimo.

Ao Prof. Ademar Dallabrida (Valdemar, BIS...) pelas brincadeiras, apoios e participação, não neste projeto, mas em tantos outros (não aguentávamos anestesiarmos mais ovelhas, e lá vem o Ademar querendo repetir mais um grupo).

Ao professor Dr. Aury Nunes de Moraes, o qual me auxiliou durante todo meu tempo em Lages, com diversos ensinamentos, conselhos e com certeza exemplo de profissional que ajudou a lapidar o que é a anestesiologia veterinária hoje.

Ao Prof. Dr. Ricardo Vilani, o qual mesmo ainda como colaborador na UFPR me apresentou este mundo fascinante chamado anestesiologia.

Ao Prof. Dr. Ricardo Vasconcellos, por todo o suporte com a nutrição parenteral, sem a sua ajuda não teríamos conseguido esta parte tão importante do estudo.

Ao quadro de professores do HCV CAV UDESC, e toda a equipe de funcionários, pelas conversas, e auxílio em que fosse necessário.

Às agências CAPES e CnPq pelo auxílio da bolsa de doutorado e verba para financiamento deste projeto de pesquisa.

A todos os animais, que é por vocês que tentamos sempre nos aperfeiçoar.

MUITO OBRIGADO A TODOS

“Depois de termos conseguido subir a uma grande montanha, apenas descobrimos que existem muitas outras a serem escaladas.”

Nelson Mandela

RESUMO

REGALIN, Doughlas. **SEDAÇÃO POLONGADA EM CÃES** 2015. 316p. Tese (Doutorado em Ciência Animal – Área: Anestesiologia veterinária) - Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Lages, 2015.

Objetivou-se determinar os efeitos hemodinâmicos, metabólicos e de coagulação sanguínea de dois protocolos de sedação para ventilação a longo termo em cães, além dos efeitos da nutrição parenteral com alto lipídeo ou carboidrato. Doze cães foram anestesiados e instrumentados para este estudo, após foram alocados aleatoriamente em dois grupos (n=6) GMF (midazolam, fentanil e propofol) que receberam a infusão contínua de midazolam (0,5 mg/kg/h), fentanil (10 µg/kg/h) e propofol (18 mg/kg/h) ou GCM (cetamina, morfina e propofol) que receberam a infusão de cetamina (0,6 mg/kg/h) morfina (0,26 mg/kg/h) e propofol (18 mg/kg/h). A infusão contínua foi mantida ininterruptamente durante 24 horas e os cães foram ventilados mecanicamente mantendo-se a normocapnia. A partir de M12, ocorreu o fornecimento de nutrição parenteral com energia baseada em lipídeo (70%) (GL) ou carboidrato (GC) (52%). A FC diminuiu 32% no GMF e 34% GCM, reduzindo o IC em 24% no GMF e 29% GCM, no entanto a PAM, IS, IRVS, PAP, PAPo e o ITVE permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie. O IRVP e o ITVD aumentaram no GMF (58% e 27% respectivamente). O CaO_2 , $CvmO_2$, DO_2 e o consumo de oxigênio diminuíram no GCM e GMF. Uma menor quantidade de resgates para plano de sedação foi necessária no GMF, porém com maior número de resgates para manutenção da pressão arterial dentro da normalidade. Não houveram alterações marcantes na hemogasometria arterial em ambos os grupos, no entanto, foi observado aumento de shunt pulmonar

em relação ao basal no GMF. Não houveram diferenças entre tempo para extubação, deambulação e recuperação total entre grupos. Observou-se um aumento do tempo de duração do segmento PR e QT em ambos os grupos, devido a diminuição da frequência cardíaca, durante o período de infusão, com normalização dos valores após fim da infusão. A cTnI aumentou em T12 no GMF, porém permaneceu dentro dos valores fisiológicos para cães em ambos os grupos durante todo o estudo. O VO_2 aumentou após administração da nutrição parenteral no GL, promovendo um aumento do gasto energético quando comparado ao GC. O RQ permaneceu próximo a 1 no GC, identificando maior consumo de carboidratos neste grupo. Foi observado um aumento da glicemia no GC, e triglicerídeos e colesterol no GL, durante a infusão da nutrição parenteral, retornando aos valores basais após término da infusão. Ambos os protocolos de sedação produzem diminuição transitória em VG, Hb e número de eritrócitos, porém não produziram alterações em função e/ou lesão hepática ou lesão renal. Não foram observadas alterações em coagulação sanguínea em ambos os protocolos. Conclui-se que ambos os grupos permitiram a instituição e manutenção da ventilação mecânica, porém reduziram o índice cardíaco, e aumentaram o intervalo PR e QT devido a bradicardia. A oferta de oxigênio aos tecidos foi reduzida em ambos os grupos, porém a redução do consumo de oxigênio e aumento da taxa de extração de oxigênio, manteve a perfusão tecidual. Ambos os protocolos de sedação podem ser utilizados com segurança em animais hígdidos, pois não produziram hipóxia/ísquemia do miocárdio e desnivelamento do segmento ST, no entanto o grupo propofol/midazolam/fentanil promoveu maior depressão cardíaca com aumento do trabalho ventricular direito, em virtude da maior vasoconstrição pulmonar. Ambos os protocolos de nutrição parenteral, com a

energia baseada em carboidrato ou lipídeo, são passíveis de utilização em animais hígdos sob protocolos de sedação prolongada, porém a nutrição parenteral baseada em lipídeo apresenta maior consumo de oxigênio, aumentando o gasto energético diário, além de maiores índices de triglicerídeos e colesterol em comparação aos carboidratos. Ambos os protocolos sedativos promoveram diminuição transitória em eritrócitos, volume globular e hemoglobina, porém sem produzirem lesão renal e hepática, ou alteração em coagulação sanguínea. O período de recuperação foi similar em ambos os tratamentos, porém a qualidade de recuperação relacionada do protocolo sedativo foi melhor no tratamento com propofol/cetamina/morfina. Com base em todos os parâmetros avaliados, dentro das condições do estudo, a realização de sedação prolongada com a utilização da associação de propofol, cetamina e morfina é mais adequada e segura para cães hígdos, e ainda devido ao menor número de desvantagens, sugere-se preferencialmente a utilização de nutrição parenteral baseada em carboidratos como fonte principal de energia.

Palavras-chave: ventilação mecânica, cetamina, midazolam, opioide, nutrição parenteral, troponina.

ABSTRACT

REGALIN, Doughlas. **LONG TERM SEDATION IN DOGS** 2015. 316p. Thesis (Ph.D. in Animal Science - Veterinary Anesthesiology) - University of the State of Santa Catarina. Graduate Program in Animal Science, Lages, 2015.

The aim of this study was evaluate the hemodynamic, metabolic and blood coagulation in two sedation protocols for long-term ventilation in dogs, besides the effects of parenteral nutrition with high lipids or carbohydrates. Twelve healthy dogs were prepared for this study. After instrumentation the animals were randomly allocated in two groups (n=6): GMF (midazolam, fentanyl and propofol) who received constant rate infusion (CRI) of midazolam (0,5 mg/kg/h), fentanyl (10 µg/kg/h) and propofol (18 mg/kg/h) or GCM (ketamine, morphine and propofol) who received CRI of ketamine (0,6 mg/kg/h), morphine (0,26 mg/kg/h) and propofol (18 mg/kg/h). The CRI were maintained during 24 hours and the dogs were mechanically ventilated to normocapnia. After M12, parenteral nutrition was administered with mainly energy based on lipids (70%) (GL) or carbohydrates (52%) (GC). HR decreased 32% in GMF and 34% in GCM reducing CI with an average of 24% in GMF and 29% in GCM, but MAP, SI, SVRI, PAP, oPAP and LVWI remained with reference ranges in both groups. PVRI and RVWI increased in GMF (58% and 27% respectively). CaO₂, CvmO₂, DO₂ and VO₂ decreased in GCM and GMF. Fewer rescues for adequation of sedation plane were needed in GMF; however, higher rescues for arterial pressure maintenance were needed in this group. There were no marked differences between arterial blood gas analyses in both groups, however, the GMF showed an increased in pulmonary shunt in relation to baseline.

There were no differences between extubation, deambulation and full recovery times between groups. PR and QT segments increased in both groups due to decrease in heart rate, during infusion time, but normalized after the end of infusion. The cTnI increased in GMF, at T12, but remained in normal ranges for both groups during all study. VO_2 increased after parenteral nutrition in GL, increasing resting energy expenditure compared to GC. RQ range was close to one in GC, as a sign of carbohydrate consumption in this group. Glucose raised in GC, and triglycerides and cholesterol raised in GL during parenteral infusion, however returning to baseline after the end of infusion. Both sedation protocols produced transiently reduction in complete blood count, hematocrit and hemoglobin, however do not produced alteration in hepatic function/lesion, and kidney lesions. There were no alteration in blood coagulation in both protocols. We concluded that both sedation protocols allowed mechanical ventilation; however, both protocols produced reduction of cardiac index, and increasing PR and QT time, caused by bradycardia. Oxygen delivery to tissues decreased in both groups, however the decreased in metabolic rate and increasing in extraction ratio reached oxygen perfusion. Both sedative protocols can be used safely in healthy animals, because they do not produced hypoxic/ischemic of myocardium and ST segment depression, however, propofol/midazolam/fentanyl produced more heart depression by increasing right ventricle work index caused by pulmonary constriction. Both protocols of parenteral nutrition could be used in healthy dogs under long-term sedation, however parenteral nutrition based in high lipids increased oxygen consumption, raising resting energy expenditure, and also increasing cholesterol and triglycerides, comparing to carbohydrate. Both sedation protocols caused transiently reduction in complete blood count, hemoglobin and hematocrit, however they do not produced hepatic/kidney lesions or blood coagulation. Recovery time was similar in both

groups, however, the recovery quality was better in propofol /ketamine/morphine group. Considering all data evaluated, in the conditions of this study, long-term sedation with propofol, ketamine and morphine is more suitable and safe for healthy dogs and due to the lower number of disadvantages, it is suggested, preferentially, carbohydrate as main energy source for parenteral nutrition.

Key-word: Mechanical ventilation, ketamine, midazolam, opioids, parenteral nutrition, troponin.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Diagrama dos momentos de avaliação durante 24 horas, em cães submetidos a sedação prolongada nos grupos GCM ou GMF. 46
- Figura 2 - Monitor multiparamétrico B650 GE e os respectivos parâmetros avaliados. 49
- Figura 3 – Seta vermelha, adequado posicionamento (45°) do sensor de calorimetria indireta (D²Lite®) acoplado entre o filtro de umidade e o circuito anestésico em um cão. Na parte inferior são demonstrados os parâmetros de calorimetria indireta do Monitor Multiparamétrico B650 (GE Datex-Ohmeda). 55
- Figura 4- Média \pm desvio-padrão da frequência cardíaca (FC) (bat/min) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 70
- Figura 5 - Média \pm desvio-padrão do índice cardíaco (IC) (L/min/m) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 71
- Figura 6 - Média \pm desvio-padrão da pressão arterial sistólica (PAS) (mm/Hg) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 76
- Figura 7 - Média \pm desvio-padrão da pressão arterial média (PAM) (mm/Hg) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 77
- Figura 8 - Média \pm desvio-padrão da pressão arterial diastólica (PAD) (mm/Hg) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 78

Figura 9 - Análise de Sobrevivência para resgate em pressão arterial em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.	124
Figura 10 - Análise de Sobrevivência para resgate em frequência cardíaca em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.	125
Figura 11 - Análise de Sobrevivência para resgate de propofol em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.	126
Figura 12 - Média \pm desvio padrão da concentração sérica de troponina I (cTnI) (ng/mL) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) durante 24 horas.	163
Figura 13 – Média \pm desvio-padrão do gasto energético diário (GED) em (Kcal/dia), em cães submetidos a sedação prolongada com nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.	207
Figura 14 - Média \pm desvio padrão do consumo de oxigênio (VO_2) (mL/min/m ²), em (kcal/dia), em cães submetidos a sedação prolongada com nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.	208
Figura 15 - Média \pm desvio padrão do quociente respiratório (RQ) em cães submetidos a sedação prolongada com nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas..	209

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1- Média \pm desvio padrão do peso (kg), tempo de instrumentação (em minutos), volume total de propofol (mL), volume total de tratamento (mL) volume total de nutrição parenteral (mL) em cães submetidos à sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM)..... 60
- Tabela 2 – Porcentagem do grau de sedação em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.... 62
- Tabela 3 - Temperatura da Sala ($^{\circ}$ C) e temperatura central ($^{\circ}$ C) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas..... 64
- Tabela 4 –Valores médios \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), índice cardíaco (IC) ($L/min/m^2$), índice sistólico (IS) ($mL/min/m^2$), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas..... 68
- Tabela 5 - Valores médios \pm desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) média (PAM) em mm/Hg do e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em ($dinas/seg/cm^5/m^2$) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas..... 74
- Tabela 6 - Valores médios \pm desvio padrão do índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em ($dinas/seg/cm^5/m^2$), formação de shunt intrapulmonar (Q_s/Q_t) (%) e índice do trabalho ventricular direito (ITVD) em ($g/min/m^2$) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas..... 82

Tabela 7 - Valores médios \pm desvio padrão da pressão venosa central em cm/H₂O, pressão da artéria pulmonar (PAP) em mm/Hg e pressão da artéria pulmonar ocluída (PAP_o) em mm/Hg em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.... 86

Tabela 8 - Valores médios \pm desvio padrão da Complacência (mL/cm/H₂O) e Resistência das vias aéreas (cm/L/s) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.... 89

Tabela 9 - Valores médios \pm desvio padrão do conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) em mL.dL⁻¹, saturação arterial de oxigênio (SO₂) (%) e conteúdo de hemoglobina (tHb) g/dL em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas..... 92

Tabela 10- Valores médios \pm desvio padrão da hemoglobina (Hb) (g/dL), pelo método laboratorial em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 93

Tabela 11 - Valores médios \pm desvio padrão do Conteúdo venoso misto de oxigênio (CvmO₂) em mL/dL, oferta de oxigênio (DO₂) em mL/min/m² e da extração de oxigênio (O₂ER) (%) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.... 96

Tabela 12 - Valores médios \pm desvio padrão do gasto energético diário (GED) (Kcal/dia), consumo de oxigênio (VO₂) (mL/min) e produção de dióxido de carbono (VCO₂) (mL/min) obtidos por calorimetria indireta em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 101

Tabela 13 - Valores médios \pm desvio padrão do potencial de hidrogênio (pH), pressão arterial de oxigênio (PaO₂) em mm/Hg, Pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mm/Hg em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas..... 105

Tabela 14 - Valores médios \pm desvio padrão do bicarbonato (HCO₃) em mEq/L e déficit de base (DB) em mmol/L em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas..... 109

Tabela 15 - Valores médios \pm desvio padrão do potássio (K⁺) em mmol/L, cálcio ionizado (iCa) em mmol/L e cloro (Cl⁻) em mmol/L em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 112

Tabela 16 - Valores médios \pm desvio padrão do ânion gap (AG) em mmol/L, conteúdo de hemoglobina (tHb) g/dL, hematócrito (Hct) (%), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 114

Tabela 17 - Valores médios \pm desvio padrão do hematócrito pelo método do microhematócrito em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 116

Tabela 18 - Valores médios \pm desvio padrão do (pH_{vm}), pressão venoso misto de oxigênio (P_{vm}O₂) em mm/Hg, Saturação venosa mista de oxigênio (S_{vm}O₂), em %, em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 119

Tabela 19 - Média \pm desvio padrão do Débito urinário (ml/kg/h) número de bolus de propofol (1 mg/kg), número de resgates de: atropina (0,022 mg/kg), efedrina (0,1 mg/kg), e dopamina (10 μ g/kg/min) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 123

Tabela 20 - Média e desvio padrão do tempo para extubação (minutos), tempo para deambulação (minutos), e tempo para posição quadrupedal (minutos) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 129

Tabela 21 – Média \pm desvio padrão da concentração sérica de troponina I (cTnI) (ng/mL) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) durante 24 horas. 162

Tabela 22 - Valores médios \pm desvio padrão da formação de shunt intrapulmonar (Qs/Qt) (%) e do Índice de trabalho ventricular direito (ITVD) (g/min/m²) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM). 164

Tabela 23 - Médias \pm desvio padrão da Frequência cardíaca (batimentos por minuto), duração onda P (milissegundos), duração intervalo PR (milissegundos), duração intervalo QRS (milissegundos), duração intervalo QT (milissegundos), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 171

Tabela 24 – Valores médios \pm desvio padrão da Amplitude da onda P (milivolts), amplitude do complexo QRS (milivolts), amplitude da onda T (milivolts), e segmento ST (milivolts) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 174

Tabela 25 - Proporção dos elementos da bolsa de nutrição parenteral com energia baseada em lipídeo (GL) ou em carboidrato (GC) em cães submetidos a sedação prolongada e nutrição parenteral..... 197

Tabela 26 – Média \pm desvio padrão do gasto energético (Kcal/dia), consumo de oxigênio (VO_2) em mL/min, quociente respiratório (RQ) e produção de O_2 (VO_2) mL/min em cães sob sedação prolongada e submetidos a nutrição parenteral com alto lipídeo (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas..... 206

Tabela 27 - Área sob a curva do gasto energético diário (GED), quociente respiratório (QR) e consumo de oxigênio (VO_2) em cães sob sedação prolongada e submetidos a nutrição parenteral com alto lipídeo (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas..... 210

Tabela 28 – Média \pm desvio padrão do número de eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$), volume globular (VG) (%), proteína plasmática total (PPT) (g/dL), hemoglobina (g/dL), volume globular médio (VGM) (fL), concentração de hemoglobina globular média (CHGM) (%), e plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) em cães sob sedação prolongada e submetidos a nutrição parenteral com alto lipídeo (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.. 213

Tabela 29 – Média \pm desvio padrão da creatinina (mg/dL), ureia (mg/dL), proteína sérica total (PST) (g/dL), albumina (g/dL), globulinas (g/dL), alanina aminotransferase (ALT) ($\text{UI}\cdot\text{L}^{-1}$), fosfatase alcalina (FA) (UI/L) e débito urinário (DU) (mL/kg/h), em cães sob sedação prolongada e submetidos a nutrição parenteral com alto lipídeo (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas..... 217

Tabela 30 - Avaliação da glicose plasmática (mg/dL) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídeo (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 220

Tabela 31 – Valores \pm desvio padrão da área abaixo da curva da glicose plasmática, glicose sanguínea, triglicérides e colesterol em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídeo (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 221

Tabela 32 – Média \pm desvio padrão da glicose (Glicosímetro) (mg/dL) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 223

Tabela 33 - Avaliação de Triglicerídeos (mg/dL) e Colesterol (mg/dL) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídeo (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 226

Tabela 34 – Média \pm desvio padrão dos valores de sódio (Na) em mmol/L, potássio (K) em mmol/L e cálcio ionizado (iCa) em mmol/L em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 228

Tabela 35 - Média \pm desvio padrão da área sob a curva do sódio (Na⁺), potássio (K⁺), cálcio ionizado (iCa), Cloro (Cl⁻), e Osmolalidade plasmática (Osm) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 229

Tabela 36 - Média \pm desvio padrão dos valores de cloro (Cl) em mmol/L e osmolalidade (OSM), em mOsm/kg em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 231

Tabela 37 - Média \pm desvio padrão dos valores do potencial de hidrogênio (pH), pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mm/Hg e bicarbonato (HCO₃⁻) em mEq/L em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 235

Tabela 38 - Média \pm desvio padrão dos valores da área abaixo da curva do pH, pressão arterial do dióxido de carbono (PaCO₂), bicarbonato (HCO₃⁻), ânion GAP (AG) e déficit de base (DB) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 236

Tabela 39 - Média \pm desvio padrão dos valores de déficit de base (DB) em mmol/L, e (AG) em mmol/L em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas. 238

Tabela 40 – Médias \pm desvio padrão dos valores absolutos de neutrófilos bastonetes (/ μ L), segmentados (/ μ L), linfócitos (/ μ L) eosinófilos (/ μ L) basófilos (/ μ L) e monócitos (/ μ L) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas..... 240

Tabela 41 – Média \pm desvio padrão do número de eritrócitos ($\times 10^6$ / μ L), volume globular (%) (VG), hemoglobina (g/dL), volume globular médio (VGM) (fL) e concentração de hemoglobina globular média (CHGM) (%), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 269

Tabela 42 – Média \pm desvio padrão dos valores absolutos de neutrófilos bastonetes (/ μ L), neutrófilos segmentados (/ μ L), linfócitos (/ μ L) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) durante 24 horas..... 273

Tabela 43 - Média \pm desvio padrão dos valores absolutos de eosinófilos (/ μ L) basófilos (/ μ L) e monócitos (/ μ L) e leucócitos totais (/ μ L) em pacientes submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) durante 24 horas. 274

Tabela 44 – Média \pm desvio padrão da proteína plasmática total (PPT) (g/dL) proteína sérica total (PST) (g/dL), albumina (g/dL), globulinas (g/dL), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas..... 276

Tabela 45- Avaliação de Triglicerídeos (mg/dL) e Colesterol (mg/dL) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas. 280

Tabela 46 – Valores \pm desvio padrão da creatinina (mg/dL), ureia (mg/dL), alanina aminotransferase (ALT) (UI/L) e fosfatase alcalina (FA) (UI/L), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.....	281
Tabela 47 - Avaliação da Glicose (Gli) (mg/dL) e Lactato (mg/dL), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.	284
Tabela 48 – Valores \pm desvio padrão do número de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) tempo de coagulação (minutos), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) (em segundos), tempo de protrombina (TP) (em segundos) e fibrinogênio (mg/dL) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.	288
Tabela 49- Frequência cardíaca (FC) (bat/min), Pressão arterial sistólica (PAS) (mm/Hg), Índice cardíaco (IC) ($\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$), Gasto energético diário (GED) (kcal/dia) e consumo de oxigênio (VO_2) (mL/min) em cão estudo piloto submetido a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF).	303
Tabela 50- Frequência cardíaca (FC) (bat.min), Pressão arterial sistólica (PAS) (mm/Hg), Índice cardíaco (IC) ($\text{L}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^{-2}$), Pressão da artéria pulmonar (PAP) (mm/Hg), consumo de oxigênio (VO_2) (mL/min) (pH), Bicarbonato (HCO_3) (mEq/L) e Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) (mm/Hg).	307

LISTA DE ABREVIATURAS

BPM	Batimento por minuto
AG	Ânion GAP
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CAM	Concentração Alveolar Mínima
CaO ₂	Conteúdo arterial de Oxigênio
CHGM	Concentração de hemoglobina globular média
Cl ⁻	Cloro
CvmO ₂	Conteúdo venoso misto de Oxigênio
cTnI	Troponina I cardíaca
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
DB	Déficit de Base
DC	Débito Cardíaco
DO ₂	Transporte de Oxigênio
EC	Globo ocular centralizado
ECG	Eletrocardiograma
ERV	Globo ocular rotacionado ventralmente
EtCO ₂	Concentração de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração
<i>f</i>	Frequência Respiratória
FA	Fosfatase Alcalina

FC	Frequência Cardíaca
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
GC	Grupo Carboidrato
GCM	Grupo Cetamina e morfina
GL	Grupo Lipídeo
GMF	Grupo Midazolam e Fentanil
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
Hct	Hematócrito
IC	Índice Cardíaco
iCa	Cálcio ionizado
IRVP	Índice da Resistência Vascular Pulmonar
IRVS	Índice da Resistência Vascular Sistêmica
IS	Índice Sistólico
ITVD	Índice do Trabalho Ventricular Direito
ITVE	Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo
K ⁺	Potássio
MPM	Movimentos por minuto
Na ⁺	Sódio
Osm	Osmolalidade
PaCO ₂	Pressão arterial de Dióxido de Carbono
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média

PaO ₂	Pressão arterial de Oxigênio
PAPm	Pressão Média da Artéria Pulmonar
PAPo	Pressão Média da Artéria Pulmonar Ocluída
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
pH	Potencial de Hidrogênio
PPT	Proteína Plasmática Total
PS	Pressão de suportePVC Pressão Venosa Central
PvmO ₂	Pressão venosa mista de oxigênio
RC	Reflexo corneal
RP	Reflexo palpebral
RQ	Quociente Respiratório
RVA	Resistência das vias aéreas
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
SaO ₂	Saturação arterial de Oxihemoglobina
SvmO ₂	Saturação venosa mista de Oxihemoglobina
VG	Volume Globular
VCO ₂	Produção de Dióxido de Carbono
VCP-A	Ventilação ciclada a pressão, modo assistido
VCV-A	Ventilação ciclada a volume, modo assistido
VGM	Volume globular médio

VO ₂	Consumo de Oxigênio
VS	Volume Sistólico
tHb	Hemoglobina
UTI	Unidades de tratamento Intensivo

Sumário

1. CAPITULO I – AVALIAÇÃO METABÓLICA E HEMODINÂMICA DE DOIS PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO PROLONGADA EM CAES	29
1.1 RESUMO	29
1.2 ABSTRACT	31
1.3 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	33
1.4 OBJETIVOS.....	41
1.4.1 OBJETIVOS GERAIS	41
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
1.5 MATERIAL E MÉTODOS.....	42
1.5.1 Animais	42
1.5.2 Instrumentação dos animais	42
1.5.3 Grupos do estudo	44
1.5.4 Momentos de avaliação.....	45
1.5.5 Parâmetros Avaliados	49
1.5.9 Análise estatística.....	59
1.6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	60
1.7 CONCLUSÕES	130
1.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131
2. CAPITULO II - AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TROPONINA I (cTnI) E DO ELETROCARDIOGRAMA (ECG) EM CÃES SUBMETIDOS A SEDAÇÃO PROLONGADA	147
2.1 RESUMO	147
2.2 ABSTRACT	149
2.3 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	151
2.4 OBJETIVOS.....	156
2.4.1 OBJETIVOS GERAIS	156
2.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	156

2.5	MATERIAL E MÉTODOS.....	157
2.5.1	Animais	157
2.5.2	Colheita e processamento de amostras	157
2.5.3	Delineamento experimental.....	159
2.5.4	A análise estatística	160
2.6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	161
2.7	CONCLUSÃO.....	176
2.8	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	177
3.	CAPITULO III – AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE NUTRIÇÃO PARENTERAL, EM CÃES SUBMETIDOS À SEDAÇÃO PROLONGADA	186
3.1	RESUMO	186
3.2	ABSTRACT	188
3.3	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	190
3.4	OBJETIVOS.....	195
3.4.1	OBJETIVOS GERAIS	195
3.4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	195
3.5	MATERIAL E MÉTODOS.....	196
3.5.1	Delineamento experimental.....	196
3.5.2	Mensuração dos parâmetros	198
3.5.3	A análise estatística	201
3.6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	202
3.7	CONCLUSÕES.....	241
3.8	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	242
4.	CAPITULO IV – AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA, BIOQUÍMICA E DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA (PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA) EM CAES SUBMETIDOS A DOIS PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO PROLONGADA	251
4.1	RESUMO	251

4.2	ABSTRACT	253
4.3	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	254
4.4	OBJETIVOS.....	260
4.4.1	OBJETIVOS GERAIS	260
4.4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	260
4.5	MATERIAL E MÉTODOS.....	261
4.5.1	Delineamento experimental	261
4.5.2	Amostras	262
4.5.3	Mensuração Dos Parâmetros.....	263
4.5.4	Análise estatística.....	265
4.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	266
4.5	CONCLUSÃO.....	289
4.6	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS.....	290
5.	CAPÍTULO V – PROBLEMAS ENCONTRADOS, LIMITAÇÕES DO ESTUDO, E CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE OS RESULTADOS OBTIDOS.....	300
5.1	PROBLEMAS ENCONTRADOS.....	300
5.2	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	310
5.3	CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE OS RESULTADOS OBTIDOS NO PRESENTE ESTUDO	311
5.4	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	313

1. CAPITULO I – AVALIAÇÃO METABÓLICA E HEMODINÂMICA DE DOIS PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO PROLONGADA EM CAES

1.1 RESUMO

Objetivou-se determinar a viabilidade de dois protocolos de sedação para ventilação a longo termo em cães, bem como seus efeitos hemodinâmicos e metabólicos. Doze cães, após instrumentação, foram alocados aleatoriamente em dois grupos (n=6) GMF (midazolam, fentanil) que receberam a infusão contínua de midazolam (0,5 mg/kg/h), fentanil (10 µg/kg/h) e propofol (18 mg/kg/h) ou GCM (cetamina, morfina) que receberam a infusão de cetamina (0,6 mg/kg/h), morfina (0,26 mg/kg/h) e propofol (18 mg/kg/h), ininterruptamente durante 24 horas, e os cães ventilados mecanicamente com a FiO₂ de 40%, mantendo-se a normocapnia. As avaliações ocorreram a cada hora durante 24 horas. A FC diminuiu 32% no GMF e 34% no GCM ao longo do estudo, reduzindo o IC em 24% no GMF e 29% no GCM. O IRVP e o índice de trabalho do ventrículo direito (ITVD) aumentaram 58% e 27% no GMF. A CaO₂, CvmO₂, a DO₂ e o VO₂ diminuíram no GCM (5%, 16%, 31% e 7% respectivamente) e no GMF (4%, 19%, 26% e 15% respectivamente). A taxa de extração de oxigênio aumentou 32% no GMF e 36% no GCM, sem diferença entre grupos, porém a diminuição do VO₂ avaliada pela calorimetria indireta sugere minimização da redução da DO₂. Ocorreu uma diminuição do gasto energético diário em ambos os grupos, possivelmente devido a diminuição do VO₂, decorrente da ventilação mecânica mandatória. Em 29,5% dos momentos avaliados no GMF e 3,8% no GCM, foram observados planos

anestésicos mais profundos, com menor número de resgates de propofol no GMF e maior número de resgates de dopamina neste grupo comparado ao GCM. O débito urinário permaneceu acima dos valores aceitáveis para cães em ambos os grupos. Não houveram diferenças entre tempo para extubação, deambulação e recuperação total entre grupos, com as médias globais de $33,8 \pm 15,9$, $134,8 \pm 60,7$ e $208 \pm 77,5$ respectivamente. Conclui-se que ambos os protocolos permitiram a instituição da ventilação mecânica e podem ser utilizados, porém no GMF houve aumento do trabalho ventricular direito, devendo ser utilizado com precaução.

Palavras-chave: ventilação mecânica; propofol, cetamina, midazolam, morfina fentanil

1.2 ABSTRACT

We aimed to determine the hemodynamic and metabolic parameters of two sedative protocols for long-term ventilation in dogs. Twelve dogs, after instrumentation were randomly allocated in two groups (n=6): GMF (midazolam, fentanyl and propofol) who received constant rate infusion (CRI) of midazolam (0,5 mg/kg/h), fentanyl (10 µg/kg/h) and propofol (18 mg/kg/h) or GCM (ketamine, morphine and propofol group) who received CRI of ketamine (0,6 mg/kg/h) morphine (0,26 mg/kg/h) and propofol (18 mg/kg/h). The CRI were maintained uninterruptedly during 24 hours and the dogs were mechanically ventilated to normocapnia with FiO₂ of 40%. Evaluations occurred every hour during 24 hours. Heart rate decreased 32% in GMF and 34% in GCM during infusion time reducing CI in 24% at GMF and 29% at GCM. The PRVI and RVWI increased 58% and 27% in GMF. CaO₂, CmvO₂, DO₂ and VO₂ decreased in GCM (5%, 16%, 31% and 7% respectively) and GMF (4%, 19%, 26% and 15% respectively). Extraction ratio increased 32% in GMF and 36% in GCM without differences between groups, however, VO₂ decreased, evaluated for indirect calorimetry, suggest minimization of DO₂ reduction. Resting energy expenditure decreased in both groups possibly due a reduction in VO₂, because mandatory intermittent ventilation. In 29,5% of the evaluation GCM moments in GMF and 3,8% in GCM have been noted deeper sedative planes, with a smaller number of rescues of propofol in GMF, and more cardiovascular rescues with dopamine in this group than GCM. Urine output remained above minimal acceptable values for dogs in both groups. No differences between time to extubation, sternal recumbency and total recovery time between groups, with an average of 33,8±15,9, 134,8±60,7 e 208±77,5 minutes respectivamente. We conclude that both protocols have enabled

mechanical ventilation and could be used, however, in GMF occurred increased in right ventricular work index, and should be used carefully.

Key Words: Mechanical ventilation; propofol, ketamine, midazolam, morphine, fentanyl

1.3 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O crescente número de atendimentos em pacientes críticos nos últimos anos denota a importância destes na rotina hospitalar. São casos em estado delicado, e conseqüentemente necessitam um suporte especializado e imediato, caso contrário podem ir a óbito devido à falência respiratória progressiva, hipotensão duradoura ou falência renal (LEE et al., 2005). Dentre as muitas necessidades desses pacientes, as técnicas de ventilação mecânica são largamente utilizadas em pacientes críticos para a manutenção da eucapnia, ou melhorar a oxigenação (HOPPER et al., 2007).

A hipoxemia refratária ao tratamento convencional e a hipoventilação são as maiores indicações da utilização da ventilação com pressão positiva em medicina veterinária. No entanto, animais com quadros de fadiga muscular e sepsis também podem ser beneficiados com a utilização da ventilação mecânica (HOPPER; POWELL, 2013). Modos ventilatórios não invasivos (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) com auxílio de máscaras ou capacetes pediátricos são descritos em medicina veterinária (BRIGANTI et al., 2010; STAFFIERI et al., 2014). Contudo como limitação desta técnica, em muitos casos o paciente não aceita a máscara, ou ainda é necessária contenção física ou tranquilização. O fluxo de oxigênio utilizado é alto, e o peso dos animais a serem ventilados é restrito, limitando o uso desta técnica. Deste modo, a ventilação a longo termo na medicina veterinária é costumeiramente realizada pela de intubação endotraqueal com traqueotubo com balonete de alto volume e baixa pressão e com a utilizados modos ventilatórios invasivos (ciclados a pressão ou volume). Quando o ventilador permite, associa-se a modos espontâneos, com

pressão de suporte ou ventilação mandatória sincronizada intermitente (ETHIER et al., 2008; BOUDREAU et al., 2012).

A ventilação mecânica por si só produz efeitos indesejáveis, associados ao aumento da pressão intrapulmonar e, como consequência, a diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco (CANFRÁN et al., 2012; TONKOVIC et al., 2014). O aumento da pressão intratorácica pode favorecer ainda a formação de regiões de hiperdistensão pulmonar, sendo associada diretamente com o aumento da pressão intrapleural e ao tipo de lesão pulmonar (localizada ou generalizada) (YANG et al., 2014). Outros problemas relacionados ao protocolo anestésico são a formação de atelectasia e shunt intrapulmonar, devido ao relaxamento do diafragma, que pode predispor à diminuição na PaO_2 e consequente hipoxemia (LOPES; NUNES, 2010). Altos índices de fração inspirada de oxigênio (FiO_2) são também descritos como responsáveis pela formação de atelectasia e shunt (MAGNUSSON; SPAHN, 2003), devendo-se evitar altas frações inspiradas de oxigênio (0,8 a 1) (LOPES; NUNES, 2010).

Ao se observar hipoxemia relacionada a atelectasia ou a shunts pulmonares, várias são as manobras que podem ser abordadas para o restabelecimento da função desses alvéolos, como a manobra de recrutamento alveolar, na qual se aplica pressão positiva sustentada (LANZA et al., 2009) ou gradativa (CANFRÁN et al., 2012) ao pulmão, desfazendo as áreas de atelectasia. Geralmente em cães, as manobras de recrutamento são seguidas da administração de pressão positiva ao final da expiração (PEEP), mantendo o pulmão em um estado semi-inflado, ou da redução da FiO_2 , evitando-se a absorção rápida de oxigênio comumente observada em altas FiO_2 , e formação de atelectasias (De MONTE et al., 2013).

As modalidades ventilatórias comumente utilizadas na anestesia de cães e gatos são a ventilação ciclada a pressão ou

volume. Quando da programação correta dos parâmetros ajustáveis, ambas podem ser utilizadas (CARRARETTO et al., 2005). Diversas modalidades ventilatórias têm sido criadas nos últimos anos com o intuito de permitir a formação de pressão negativa intrapleural pelo paciente, durante ventilação positiva intermitente, minimizando os efeitos deletérios realizados pela pressão positiva da ventilação mecânica (BRIGANTI et al., 2010; BATISTA et al., 2012; STAFFIERI et al., 2014). Dentre as modalidades comumente utilizadas em unidades de terapia intensiva (UTI) humanas, a ventilação ciclada a pressão (VCP-A) ou volume (VCV-A) no modo assistido, permitem a formação de pressão negativa no tórax, e ainda a ventilação mandatória sincronizada intermitente (SIMV) associada ou não a pressão de suporte (PS), permite uma sincronia com movimentos iniciados pelos pacientes (MIRELES-CABODEVILA et al., 2009). Pinheiro et al. (2002) observaram que a possibilidade de formação de pressão negativa pelo paciente auxilia a hemodinâmica em cães, no entanto aumenta o consumo de oxigênio destes pacientes, devendo sempre escolher a modalidade de acordo com o estado do paciente. Ethier et al. (2008) utilizaram a modalidade SIMV-V (ventilação mandatória sincronizada intermitente, ciclada a volume), no entanto os animais foram mantidos superficiais, possibilitando a respiração espontânea. Batista (2008), no entanto, não conseguiu promover respiração espontânea em modalidade SIMV em cães, sendo todos os ciclos mandatórios, possivelmente devido à diferença de plano entre esses estudos.

O prognóstico de pacientes submetidos a procedimentos de ventilação mecânica é variado, e correlaciona-se com a causa principal que levou a necessidade da ventilação. Pacientes que apresentaram hipoventilação detêm maior taxa de alta hospitalar que pacientes com hipoxemia (doenças em parênquima), ou ainda da associação de ambas (HOPPER et al., 2007).

A ansiedade e estresse em pacientes humanos na UTI humanas desencadeiam eventos desfavoráveis, pois pela liberação de catecolaminas aumentam o catabolismo e consumo de oxigênio, que culminam em maior morbidade e mortalidade (BENSENOR; CICALI, 2003). O correto fornecimento de analgesia e sedação nesses pacientes críticos se tornou parte da abordagem multimodal em UTI em humanos, melhorando o manejo, o conforto e a sobrevivência desses pacientes (WALDER; TRAMÈR, 2004). Várias são as indicações para se promover sedação/analgesia em pacientes humanos, como a dor, ansiedade, diminuição do consumo de oxigênio e facilitação aos cuidados (BRUSH; KRESS, 2009). Dentre os fármacos utilizados em medicina constam midazolam, propofol, fentanil, remifentanil, morfina e dexmedetomidina (VIGG, 2011). No entanto poucos estudos (MINECCI, et al., 2007; ETHIER et al., 2008; BOUDREAU et al., 2012) relatam o uso de sedação ou anestesia a longo termo em pacientes veterinários.

O protocolo escolhido para sedação/anestesia deve levar em consideração o estado cardiopulmonar do paciente (MELLEMA; HASKINS, 2000). Protocolos de infusão também são capazes de interferir na hemodinâmica, com depressão cardiovascular, redução do índice cardíaco (MANNARINO et al., 2012), ou ainda depressão respiratória, com alteração tanto da frequência quanto da amplitude, podendo levar a redução da contratilidade diafrágica (FUJI et al., 2001).

A escassa literatura em medicina veterinária sobre protocolos de sedação a longo termo (ETHIER et al., 2008; BOUDREAU et al., 2012) motivaram a busca por mais protocolos e associações de fármacos. Protocolos consagrados de anestesia total intravenosa (ATI) constam principalmente de propofol o qual é comumente utilizado em anestésias (MANNARINO et al., 2012; VIEIRA et al., 2013), ou ainda como protocolos para pacientes com traumatismo cranianos (LOPES et al., 2014), devido às suas características

farmacocinéticas, tornando-se o fármaco ideal para compor o protocolo de anestesia balanceada

Corrêa et al. (2013) utilizaram o propofol, isoladamente na taxa de infusão de 0,4 mg/kg/min, pela via intravenosa, para a produção de anestesia geral em cães. No entanto, a adição de outros fármacos opioides (morfina, fentanil, remifentanil) tem demonstrado maior estabilidade hemodinâmica e redução na quantidade de anestésico necessário para a manutenção do plano anestésico (MURRELL et al., 2005). Sobre os parâmetros respiratórios, sabe-se que o propofol produz depressão respiratória. Fuji et al. (2004) demonstraram que a infusão de doses sub-hipnóticas (0,025mg/kg/min) de propofol durante uma hora já reduz a contratilidade diafragmática em cães, porém, com retorno aos valores normais dentro de 20 minutos após o fim da infusão do fármaco.

Outras associações comumente utilizadas em medicina veterinária, durante o trans-anestésico constam de cetamina, associada a morfina ou fentanil, com intuito de reduzir a concentração alveolar mínima (AGUADO et al., 2011), ou ainda a associação da cetamina com o propofol para melhora da sedação e analgesia (ZONCA et al., 2012; ARORA et al. 2008) durante indução anestésica (HENAO-GUERRERO; RICÓ, 2014) em infusões a curto prazo para anestesia geral (MANNARINO et al., 2012) ou para promover analgesia pós-operatória (LEWIS, et al. 2014). Porém, nenhum estudo em medicina veterinária cita a infusão de cetamina associada a morfina a longo termo para protocolos de sedação prolongada, optando-se pelo protocolo propofol, cetamina e morfina.

O protocolo propofol e midazolam é costumeiramente utilizado em medicina (RUOKONEN, et al., 2009), e já descrito em medicina veterinária, associado ao fentanil (Ethier et al., 2008), porém, em alguns animais foi utilizado diazepam, o qual

contém propilenoglicol e quando da utilização a longo prazo em infusões pode predispor a acidose lática (ZOSEL, 2010).

Os opioides são comumente associados a protocolos anestésicos/sedativos, na rotina anestésica (CEREJO et al., 2013) e na UTI. Promovem pouca alteração cardiovascular em pacientes normovolêmicos, no entanto produzem depressão respiratória central de maneira dose-dependente (BRUSH; KRESS, 2009). A morfina é o protótipo dos analgésicos opioides, fármaco de escolha para o tratamento de dor aguda em cães (BECKMAN, 2006). Tanto a morfina como o fentanil têm sido utilizados em associação com cetamina e lidocaína para infusões durante o período transoperatório, minimizando o requerimento anestésico e promovendo analgesia para o procedimento (AGUADO et al., 2011). Apenas um estudo (ETHIER, et al., 2008) cita a infusão de morfina em protocolos de sedação prolongada, na dose de 0,6 mg/kg/h, durante 24 horas, associado a benzodiazepínicos (midazolam e diazepam) e medetomidina para ventilação mecânica, sendo o principal efeito adverso observado a bradicardia.

O citrato de fentanil é um opioide, derivado sintético da morfina, agonista de receptores opioides do tipo μ , com potência analgésica maior que a da morfina (BODNAR; KLEIN, 2004). A administração de fentanil em associação com o propofol pela via intravenosa em infusão contínua em cães demonstrou estabilidade cardiovascular para a realização de cirurgias, diminuindo ainda o requerimento de propofol (COVEY-CRUMP; MURISON, 2008). Todavia devem ser realizadas adequações de infusão quando se deseja evitar longos períodos de recuperação (ANDREONI; HUGHES, 2009). A utilização de altas taxas de fentanil em infusão contínua (taxa de 0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) associada ao midazolam para protocolo de sedação a longo termo (por até 96 horas) em cães manteve a pressão arterial, porém com redução do índice cardíaco em estudo de

sepsis (MINECCI et al., 2007), podendo ser uma classe útil em protocolos de sedação prolongada.

Os benzodiazepínicos são comumente utilizados em UTI com intuito de reduzir a quantidade de anestésico injetável e como anticonvulsivantes. Seddighi et al. (2011) relataram a infusão de 0,6 mg/kg/hr de midazolam como sendo a dose que produz maior redução da CAM em cães anestesiados com isoflurano considerando esta dose como a dose teto. Hopkins et al. (2014) descreveram diminuição de 20% na dose necessária para a indução da anestesia com propofol com a associação de 0,2 mg/kg de midazolam. Em um estudo para sedação a longo termo em cães, Ethier et al. (2008) utilizaram a taxa de 0,5 mg/kg/hr, associada a medetomidina e morfina (1 µg/kg/h e 0,6 mg/kg/h respectivamente) ou associada ao fentanil e propofol (18 µg/kg/he 2,5 mg/kg/h) e obtiveram níveis de sedação leves, porém considerados ideais, sem assincronia com o ventilador. Ambos os protocolos, no entanto, promoveram redução do índice cardíaco e frequência cardíaca, mas mantendo-se a resistência vascular sistêmica, a pressão arterial, a oferta de oxigênio e a perfusão tecidual.

A monitoração de pacientes sob ventilação mecânica a longo termo, deve ser intensa, diferentemente da monitoração observada em ventilação mecânica durante anestesia, a qual geralmente pode ser realizada com pressão arterial não invasiva e concentração expirada final de dióxido de carbono. Durante ventilação prolongada deve-se monitorar eletrocardiograma, pressão arterial invasiva, oximetria de pulso, temperatura corpórea, débito urinário, além de dióxido de carbono ao fim da expiração e análises hemogasométricas seriadas (HOPPER; POWELL, 2013), importantes para se determinar quais medidas terapêuticas devem ser realizadas/alteradas em relação ao protocolo farmacológico ou à ventilação propriamente dita.

Escalas são comumente utilizadas para a avaliação de profundidade anestésica ou níveis de sedação em medicina veterinária. Ribeiro et al. (2009) citam boa diferenciação entre planos anestésicos pela avaliação dos parâmetros: posicionamento do globo ocular (globo ocular centralizado EC ou globo ocular rotacionado ventralmente ERV), presença ou ausência de reflexo palpebral (RP) e reflexo corneal (RC). Estes planos foram classificados em A até E da seguinte forma: plano A - Reflexo palpebral presente, reflexo corneal presente e globo ocular centralizado; plano B - Reflexo palpebral presente, reflexo corneal presente e globo ocular rotacionado ventralmente; plano C - Reflexo palpebral ausente, reflexo corneal presente e globo ocular rotacionado ventralmente; plano D - Reflexo palpebral ausente, globo ocular centralizado e reflexo corneal presente e ainda, plano E - Reflexo palpebral ausente, globo ocular centralizado e reflexo corneal ausente (APÊNDICE 1).

Devido a escassa literatura deste assunto, e ao aumento da assistência a pacientes críticos, faz-se necessária a busca por novos protocolos de sedação prolongada em cães.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVOS GERAIS

Objetivou-se avaliar os efeitos hemodinâmicos, respiratórios, hemogasométricos e metabólicos de dois protocolos de sedação prolongada em cães.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as alterações cardiovasculares, índices hemodinâmicos, parâmetros respiratórios, hemogasométricos e metabólicos, além dos níveis de profundidade e índices de recuperação, bem como a viabilidade de dois protocolos de infusão contínua (cetamina e morfina ou fentanil e midazolam) associados ao propofol, durante 24 horas em cães submetidos a ventilação mecânica.

1.5 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi realizado nas dependências do Hospital de Clínicas Veterinárias CAV/UDESC, sob aprovação do Comitê de Ética e Experimentação Animal desta instituição com protocolo 1.43/13.

1.5.1 Animais

Foram utilizadas, 12 cadelas, sem raça definida (SRD), com peso médio de $13,2 \pm 2,3$, comprovadamente híginas por meio de exame físico e laboratorial (hemograma, ureia, creatinina, ALT (alanina aminotransferase), FA (fosfatase alcalina), albumina, proteína plasmática total e proteína sérica total) exames ecocardiográfico e eletrocardiográfico. Os animais eram provenientes do CCZ (Centro de Zoonoses do município de Lages) e passaram por um período de adaptação de 30 dias após seleção, para realização de castração, ambientação, e padronização da alimentação industrializada (ração premium), vermifugação e água *ad libitum*. Previamente ao procedimento os animais foram preparados com tricotomia das regiões a serem puncionadas e permaneceram em jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 4 horas. Esses animais foram sedados apenas uma vez, de acordo com o grupo o qual foram alocados, originando os IV capítulos deste estudo, baseados nos diferentes enfoques abordados. Após a utilização destes animais estes foram encaminhados ao CCZ para adoção.

1.5.2 Instrumentação dos animais

No dia do experimento os animais tiveram ambas as veias cefálicas canuladas com cateteres 20G (BD Angiocath – Becton Dickinson, SP, Brasil) e acoplado um adaptador PRN (Adaptador PRN – BD – Becton Dickinson Ind. Brasil) e então foram induzidos à anestesia geral com propofol 8 mg/kg (Propovan® Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda Itapira, SP Brasil) intubados com sonda endotraqueal de

Murphy, de tamanho apropriado para o paciente e com balonete de alto volume e baixa pressão. Foram mantidos em anestesia geral com isoflurano (Isoforine: Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda Itapira, SP) diluído em oxigênio a 40% (aproximadamente 1,6 L/min de O₂ a 100% + 0,8 L/min de O₂ a 21%), em sistema com reinalação parcial de gases (semi-fechado), sob 1,5 CAM, ou 2V% (sendo considerada a CAM em cães de 1,3V%), segundo Steffey et al. (1994) para procedimento de instrumentação. O vaporizador utilizado foi vaporizador calibrado para isoflurano, com a confirmação da concentração de isoflurano expirada por analisador de gases.

Após realização de anti-sepsia, a artéria podal dorsal foi canulada, com um cateter de polipropileno 22G, e então acoplada um adaptador PRN o qual foi heparinizado (Heparin - Heparina Sódica 5000 UI/mL - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda Itapira, SP Brasil). Em seguida, foi realizado um botão anestésico com 1 mL de lidocaína a 2% na região da veia jugular direita para colocação de um introdutor 6F, o qual foi fixado à pele. Através deste, foi introduzido o cateter de Swan-Ganz pediátrico (5F) de 4 vias, cuja extremidade distal foi posicionada na artéria pulmonar, posição esta confirmada por leitura dos traçados de onda observados no monitor multiparamétrico conforme metodologia utilizada por Corrêa et al. (2013). Após o correto posicionamento, as vias do cateter de Swan ganz foram heparinizadas e deixadas conectadas em seus respectivos canais de pressão. Uma sonda urinária estéril de tamanho apropriado e previamente lubrificada com lidocaína gel, foi introduzida até a bexiga e conectada em uma bolsa de urina, para a aferição do débito urinário.

Ao final da instrumentação a vaporização expirada do isoflurano foi mantida em 1 CAM, sob ventilação espontânea e permaneceu assim por um período de 15 minutos para padronização do plano anestésico. Ato contínuo, foi realizada a

coleta dos dados basais (M0) os quais serão descritos no tópico seguinte.

1.5.3 Grupos do estudo

Foram objetos de estudos dois grupos (n=6 animais cada): grupo cetamina, morfina e propofol (GCM) ou grupo midazolam fentanil e propofol (GMF). Os animais do GCM receberam a dose bolus de 0,5 mg/kg de morfina (1%) (Dimorf, Cristália – Itapira, SP) pela via Intramuscular (IM) ou fentanil 5 µg/kg (Fentanest, Cristália – Itapira) pela via IM no GMF após a avaliação basal. Após suspensão do isoflurano, e consequente superficialização dos animais com reflexo de deglutição, ocorria a re-indução, com 1 mg/kg de cetamina 10% (Vetaset, Fort Dodge, Campinas, SP) associado a 3 mg/kg de propofol 1% (Propovan, Cristália, Itapira, SP) no GCM ou 0,5 mg/kg de midazolam (Dormire 5 mg/ml, Cristália, Itapira, SP) e 3 mg/kg de propofol no GMF, doses estas que serviam como dose bolus de cetamina ou midazolam para a infusão contínua. Ato contínuo a re-indução, os animais eram colocados sob infusão contínua no GCM com propofol, cetamina e morfina, nas doses de 18 mg/kg/h, 0,6 mg/kg/h e 0,26 mg/kg/h respectivamente ou GMF, propofol, midazolam e fentanil, nas doses de 18 mg/kg/h, 0,5 mg/kg/h e 10 µg/kg/h respectivamente. As infusões ocorreram com auxílio de duas bombas de infusão de seringa (Samtronic ST 6000, Samtronic, São Paulo, SP), com a infusão de propofol ocorrendo isoladamente em uma via de acesso pela veia cefálica, e a cetamina/morfina ou midazolam/fentanil sendo diluídos em solução fisiológica em volume final de 0,33 mL/kg/h e administrados na outra cefálica, durante 24 horas. Após início da infusão, foram submetidos a ventilação controlada, com auxílio de um ventilador microprocessado (Aparelho de anestesia GE 9100c) ciclada a pressão com pressão inspiratória de 15 cm H₂O, *f* (frequência respiratória) inicial de 10 mpm (sendo posteriormente alterada para a padronização da EtCO₂ em 35 – 45 mm/Hg), relação inspiração/expiração 1:2, fração

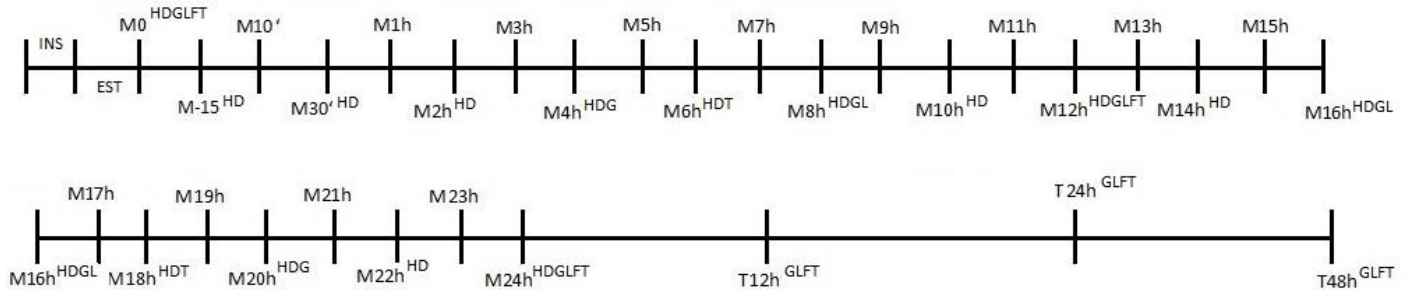
inspirada de oxigênio (FIO₂) a 40% e 4 cm/H₂O de PEEP (pressão positiva ao final da expiração).

1.5.4 Momentos de avaliação

Os momentos de avaliação ocorreram durante as 24 horas de sedação, e foram denominados de momentos até M24 (até 24 horas do início da infusão), contudo, alguns parâmetros também foram avaliados por até 48 horas (T48) após o término da infusão.

A avaliação basal, ocorreu após a estabilização do plano anestésico com 1 CAM de isoflurano, durante 15 minutos, sendo este momento denominado basal. Após 15 minutos da aplicação do bolus de opioide (morfina no GCM ou fentanil no GMF) foi realizada nova avaliação dos parâmetros, e este momento denominado M-15. Ao término desta avaliação, ocorria a suspensão do isoflurano, e após presença de reflexo de deglutição, ocorria a re-indução da anestesia e início da infusão contínua, com o protocolo GCM ou GMF, e imediatamente após eram ainda submetidos a ventilação controlada ciclada a pressão com conforme citado anteriormente. Após início da infusão, as avaliações foram realizadas com 10 e 30 minutos (M10m e M30m respectivamente) e então após o fechamento da primeira hora, as avaliações ocorriam com diferente periodicidade para cada grupo de parâmetros avaliados, como os parâmetros cardiovasculares, hemodinâmicos, metabólicos, hematológicos e bioquímicos. Todos os momentos de infusão estão representados no esquema a seguir (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama dos momentos de avaliação durante 24 horas, em cães submetidos a sedação prolongada nos grupos GCM ou GMF.



Legenda: INS: Instrumentação com anestesia inalatória em 1,5 CAM; EST: Estabilização do plano anestésico em 1 CAM durante 15 minutos; M0: Basal; M-15: 15 minutos após bolus de opioide; 10': 10 minutos após início da infusão; 30': 30 minutos após o início da infusão; 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h e 24h (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 e 24 horas após início da infusão respectivamente); T12, T24 e T48 (12, 24 e 48 horas após o fim da infusão). M: Momento de avaliação durante sedação; T: momento de avaliação após fim da infusão; H: Hemogasometria arterial e mista; D: Débito Cardíaco e Índices calculados; G: Glicose sérica; L: Lactato; F: Função hepática, renal e hemograma; T: Triglicerídeos e colesterol. Fonte: Produção do próprio autor.

Os parâmetros prontamente disponíveis no monitor multiparamétrico: FC (frequência cardíaca), f (frequência respiratória), PAS (pressão arterial sistólica), PAD (pressão arterial diastólica), PAM (pressão arterial média), PVC (pressão venosa central), PAP (pressão da artéria pulmonar), PApO (pressão da artéria pulmonar ocluída), ETCO₂ (concentração de dióxido de carbono ao final da expiração) T° (temperatura ambiente), T°C (temperatura central) taxa de infusão de propofol, escala de sedação, Gasto energético diário (GED), quociente respiratório (RQ), produção de dióxido de carbono (VCO₂), consumo de oxigênio (VO₂), complacência das vias aéreas, resistência das vias aéreas (RVA) e necessidade de resgates (plano anestésico, FC, PAS, recrutamento alveolar) foram avaliados a cada hora (M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M9, M10, M11, M12, M13, M14, M15, M16, M17, M18, M19, M20, M21, M22, M23 e M24) durante as 24 horas de infusão.

A escala de sedação baseada na presença (+) ou ausência (-) de reflexo palpebral e corneal e ainda posicionamento do globo ocular, conforme preconizado por Ribeiro et al. (2009) (APÊNDICE) foi avaliada a cada hora, até o final do período de infusão.

Os parâmetros hemodinâmicos DC (débito cardíaco), IC (índice cardíaco), e os índices calculados VS (volume sistólico), IRVS (índice de resistência vascular sistêmica), ITVE (índice de trabalho ventricular esquerdo), ITVD (índice de trabalho ventricular direito), CaO₂ (conteúdo arterial de oxigênio), CmvO₂ (conteúdo venoso misto de oxigênio) DO₂ (oferta de oxigênio) e VO₂ (produção de dióxido de carbono), após (M30min), foram avaliados a cada 2 horas do início da infusão durante 24 horas. (M2, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22, M24).

Da mesma forma, os parâmetros como a gasometria mista e arterial [pH, PaO₂ (pressão arterial de oxigênio), PaCO₂ (pressão arterial de dióxido de carbono) HCO₃⁻ (bicarbonato), saturação arterial de oxigênio (SaO₂), saturação de oxigênio corrigida (SO_{2c}), DB (déficit de base), Na⁺ (sódio), Cl⁻ (cloro), iCa⁺⁺ (cálcio), K⁺ (potássio), AG (ânion GAP), hematocrito (Ht), concentração de hemoglobina total (tHb) e osmolalidade] eram avaliadas a cada 2 horas do início da infusão durante 24 horas. (M2, M4, M6, M8, M10, M12, M14, M16, M18, M20, M22, M24).

O hemograma, função hepática e renal (FIGURA 1), foram avaliados com 12 e 24 horas (M12 e M24) após o início da infusão e 12, 24 e 48 horas (T12, T24 e T48) após o fim da infusão. A concentração de glicose sérica (Figura 1) foi avaliada a cada 4 horas após o início da infusão (M4, M8, M12, M16, M20, M24) e ainda 12, 24 e 48 horas após o fim da infusão (T12, T24 e T48 respectivamente). Contudo, em M1, M3, M5, M7, M9, M11, M13, M15, M17, M19, M21, M23 e M24 horas foram realizadas avaliações da glicose sanguínea com o auxílio de um glicosímetro portátil, apenas para controle clínico da glicemia e assim evitar hipoglicemia ou hiperglicemia grave após o início da administração da nutrição parenteral. Os triglicerídeos e ureia sérica foram ainda avaliados a cada 6 horas, M6, M12, M18 e M24, e ainda 12 e 24 horas após o término da infusão (T12 e T24). A concentração de lactato foi avaliada a cada 8 horas (M8, M16 e M24 horas) e em 12 e 24 horas após o término da infusão (T12 e T24).

Após 24 horas de infusão, foi interrompida a infusão continua, e os animais foram então recuperados da sedação, e aferidos os tempos necessários para extubação, deambulação e recuperação total (posição quadrupedal). Foi ainda avaliado o volume total infundido de propofol em 24 horas bem como os outros tratamentos (cetamina, e morfina GCM) ou fentanil e midazolam (GMF).

1.5.5 Parâmetros Avaliados

1.5.5.1 Frequência Cardíaca (FC);

A aferição da frequência cardíaca foi realizada em batimentos por minuto (bpm) (Figura 2), pela leitura em monitor multiparamétrico (Monitor B650, General Eletric, Finlândia), obtida por oximetria de pulso.

Figura 2 - Monitor multiparamétrico B650 GE e os respectivos parâmetros avaliados.



Parâmetros avaliados: FC, f, SpO₂, PAP, PA, DC, IC, PVC, ET CO₂, GED, VO₂ e VCO₂. Fonte: Produção do próprio autor

1.5.5.2 Pressão arterial sistólica (PAS), média (PAM), e diastólica (PAD)

Obtida em mm/Hg por aferição direta com o auxílio do monitor multiparamétrico (Figura 2), cujo transdutor foi deixado na altura do átrio direito, e conectado ao cateter inserido na artéria dorsal do pé.

1.5.5.3 Pressão Venosa Central (PVC)

Obtida em mm/Hg com auxílio de monitor multiparamétrico (Figura 2), com sensor conectado à entrada proximal do cateter de Swan-Ganz, no ramo, cujo lúmen se localiza na veia cava cranial, e convertido para cm/H₂O, pelo fator de correção de 1,35.

1.5.5.4 Débito Cardíaco (DC)

O débito cardíaco (L/min), foi avaliado por leitura em monitor multiparamétrico (Figura 2), o qual foi mensurado por medida direta com a técnica de termodiluição, com o uso de um cateter de Swan-Ganz 5F 4 vias (Edwards Lifescence) cuja extremidade distal foi posicionada no lúmen de artéria pulmonar. Administrou-se 3 mL de solução resfriada (0 – 5°C) de cloreto de sódio a 0,9% ao final da expiração. Este procedimento foi realizado três vezes e o DC obtido pela média aritmética destes valores. Caso uma das curvas não se mostrasse adequada, e/ou desvio dos valores maiores que 10%, esta era excluída e o procedimento realizado mais uma vez.

1.5.5.5 Índice Cardíaco

O índice cardíaco (L/min/m²) foi obtido por meio da razão do débito cardíaco pela área de superfície corpórea sendo (ASC = 10,1.kg^{0,67}/100) expresso em m², conforme fórmula: IC=DC/ASC

1.5.5.6 Volume Sistólico (VS) e Índice Sistólico (IS)

Ambos os valores do volume sistólico (mL/bat) e índice sistólico (mL/bat/m²) foram obtidos com auxílio de formulas matemáticas, conforme demonstrado abaixo:

$$VS = DC/FC \text{ e } IS = IC/FC$$

Onde: VS = Volume Sistólico; DC = Débito Cardíaco; FC = Frequência Cardíaca.

1.5.5.7 Pressão Média da Artéria Pulmonar (PAPm) e Pressão Média da Artéria Pulmonar Ocluída (PAPo)

A pressão média da artéria pulmonar (mm/Hg) foi obtida por leitura direta no monitor multiparamétrico (Figura 2), cujo transdutor foi conectado ao ramo distal do cateter de Swan-Ganz, e sua extremidade posicionada no lúmen da artéria pulmonar, que também foi utilizada para a obtenção da pressão média da artéria pulmonar ocluída (mm/Hg), a qual foi visualizada diretamente no monitor após a oclusão da artéria pela insuflação do balonete com 1 mL de ar.

1.5.5.8 Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)

Este índice foi calculado a partir da pressão arterial média (PAM), Pressão Venosa Central (PVC), e Índice Cardíaco (IC), obtido pela fórmula: $IRVS = (PAM - PVC) \times 79,92/IC$, e o resultado obtido em dinas/seg/cm⁵/m², sendo 79,92 o fator de correção de mm/Hg/min/L para dinas/seg/ cm⁵/m².

1.5.5.9 Índice de Resistência Vascular Pulmonar (IRVP)

Obtidos em dinas.seg.cm⁻⁵.m⁻², calculado a partir da pressão da artéria pulmonar média (PAPm), pressão pulmonar média ocluída (PAPo), e 92 o fator de correção de mm/Hg/min/L

para dinas/seg/ cm⁵/m², pela fórmula: $IRVP = (PAPm - PAPo) \times 79,92/IC$.

1.5.6.0 Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo (ITVE)

O cálculo do índice do trabalho ventricular esquerdo ($g \cdot \text{min}/m^2$) foi obtido por meio da fórmula: $ITVE = IS \times PAM \times 0,0144$, no qual o IS = Índice Sistólico ($mL/bat/m^2$), PAM = Pressão arterial média (mm/Hg) e o fator de correção de L/mmHg para kg/m de 0,0144.

1.5.6.1 Índice do Trabalho Ventricular Direito (ITVD)

O índice do trabalho ventricular direito ($g \cdot \text{min} \cdot m^{-2}$) foi obtido pela fórmula $ITVD = IS \times PAPm \times 0,0144$, sendo o IS = Índice Sistólico ($mL/\text{min}/m^2$), PAPm = Pressão Média da artéria pulmonar (mmHg) e o fator de correção de L/mmHg para kg/m de 0,0144.

1.5.6.2 Frequência respiratória (f)

Frequência respiratória em movimentos por minuto (mpm) foi avaliada por visualização direta do monitor multiparamétrico, o qual captada a frequência respiratória pela capnografia e confirmada pela visualização direta no visor da máquina de anestesia.

1.5.6.3 Tensão de Dióxido de Carbono ao Final da Expiração (EtCO₂)

A EtCO₂ (mm/Hg) foi avaliada por leitura direta no monitor multiparamétrico com módulo de espirometria acoplado (GE B650), cujo sensor foi adaptado entre a sonda endotraqueal e o sistema do ventilador pulmonar, em um ângulo de 45° conforme indicação no manual do equipamento.

1.5.6.4 Complacência pulmonar dinâmica e Resistência das vias aéreas

A complacência dinâmica ($\Delta V/\Delta P$) (mL/cm/H₂O) e a resistência das vias aéreas ($\Delta P/V$) (cm/H₂O/L/s) foram obtidas diretamente pela visualização no monitor multiparamétrico (GE B650) com um módulo de espirometria acoplado entre a sonda endotraqueal e o sistema do ventilador.

1.5.6.5 Temperatura Central (TC)

A temperatura central foi registrada em graus Celsius (°C), pelo termistor localizado na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz, cuja leitura é fornecida pelo monitor multiparamétrico (GE B650).

1.5.6.6 Temperatura ambiente (TA)

Obtida em graus Celsius (°C), por sensor posicionado há um metro e meio de altura do chão, sem contato com outra superfície.

1.5.6.7 Escala de Sedação

Avaliada sempre pelo mesmo avaliador, o qual desconhecia os tratamentos e classificada de acordo com Ribeiro et al. (2009), baseada na presença (+) ou ausência (-) de reflexo palpebral (PR+ ou PR-), reflexo corneal (RC+ ou RC-), posicionamento do globo ocular rotacionado ventralmente (ERV) ou centralizado (EC), em planos de A a E (A = PR+/EC/CR+; B = PR+/ERV/CR+; C = PR-/ERV/CR+; D = PR-/EC/CR+; E = PR-/EC/CR-).

1.5.6.8 Glicose sanguínea

Avaliada com auxílio de um glicosímetro portátil (Optium Abbott) (mg/dL) a partir de uma gota de sangue total, obtida após a retirada de 1mL de sangue arterial colocada em fita de glicose própria para este aparelho, sendo todas as fitas do mesmo lote.

1.5.6.9 Hemogasometria arterial e venosa mista

Para análise da hemogasometria arterial, foi realizada a colheita de sangue através de cateter posicionado na artéria dorsal do pé, (arterial) ou, pela coleta da extremidade distal do cateter de Swan Ganz (sangue venoso misto) sempre com retirada de 1 mL de descarte para cada coleta, e após, coletado 0,6 mL de sangue arterial (Seringa heparinizada, c/ lítio -A-Line; BD, Curitiba – PR, Brasil) em seringa específica para colheita de sangue para hemogasometria. Após colheita, o sangue era homogeneizado, as bolhas de ar retiradas com cuidado e a seringa ocluída. Os parâmetros hemogasométricos foram obtidos por meio da análise da amostra de sangue em equipamento específico (Omni C Roche Diagnostics, São Paulo, SC) o qual forneceu valores referentes à: pressão arterial (PaO_2) ou venosa mista de oxigênio ($PvmO_2$) em mm/Hg; pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), ou venoso misto de dióxido de carbono ($PvmCO_2$) em mm/Hg; potencial de hidrogênio (pH); bicarbonato (HCO_3^-), em mEq/L; Déficit ou Excesso de base (DB ou EB), em mEq/L; e saturação arterial de oxihemoglobina (SaO_2) em %, Sódio (Na^+) em mmol/L, Potássio (K^+) mmol/L, Cálcio ionizado (iCa) mmol/L, Cloro (Cl) mmol/L, Ânion GAP (AG) mmol/L, hemoglobina (tHb) em g/dL, hematócrito (Hct) em % e Osmolalidade (Osm) em mOsm/kg. A análise do sangue arterial ou venoso misto eram realizadas logo após a coleta.

1.5.7.0 Gasto Calórico indireto, Quociente respiratório (RQ), Consumo de oxigênio (VO_2) e Volume de gás carbônico produzido (VCO_2)

O gasto energético indireto em (Kcal/dia) e o quociente respiratório (número adimensional entre 0,67 a 1,3 que diferencia, pela expiração, o tipo de substrato que está sendo metabolizado) foram avaliados por visualização direta em um monitor multiparamétrico (Figura 3), com um módulo de calorimetria indireta acoplada (B650, GE – Datex-Ohmeda), com sensor acoplado no filtro de umidade logo após a saída do traqueotubo (Figura 3) e avaliados em todos os momentos experimentais considerados nas 24 horas de infusão. O VO_2 e VCO_2 foram também obtidos pela calorimetria indireta em $mL \cdot min^{-2}$, por visualização em monitor multiparamétrico.

Figura 3 – Seta vermelha, adequado posicionamento (45°) do sensor de calorimetria indireta (D'Lite®) acoplado entre o filtro de umidade e o circuito anestésico em um cão. Na parte inferior são demonstrados os parâmetros de calorimetria indireta do Monitor Multiparamétrico B650 (GE Datex-Ohmeda).



Fonte: Próprio autor

1.5.7.1 Conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) e conteúdo venoso misto de oxigênio ($CvmO_2$)

Obtidos em mL/dL, foram calculados com auxílio dos dados obtidos na gasometria arterial e mista: hemoglobina [tHb] em g/dL, SaO₂ em %, e ainda PaO₂ em mm/Hg, e os fatores de correção de 1,39 (coeficiente de dissolução do oxigênio na hemoglobina) e 0,003 (coeficiente de dissolução do oxigênio no sangue).

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times 1,39) + (0,003 \times \text{PaO}_2)$$

$$\text{CmvO}_2 = (\text{Hb} \times \text{SvmO}_2 \times 1,39) + (0,003 \times \text{PaO}_2)$$

1.5.7.2 Oferta de Oxigênio (DO₂), e Consumo de oxigênio calculado (VO_{2c})

Obtidos por cálculo, com auxílio do CaO₂ e CmvO₂, do Índice cardíaco (IC) e o fator de correção 10, para mL.min.m⁻².

$$\text{DO}_2 = \text{CaO}_2 \times (\text{IC} \times 10)$$

$$\text{VO}_{2c} = \text{CaO}_2 - \text{CmvO}_2 \times (\text{IC} \times 10)$$

1.5.7.3 Extração de Oxigênio (ERO₂)

Obtido em porcentagem pelo cálculo da razão entre a produção de gás carbônico VO₂ e a oferta de oxigênio DO₂.

$$\text{ERO}_2 = \text{VO}_2 / \text{DO}_2$$

1.5.7.4 Shunt intrapulmonar (Qs/Qt)

Calculado a partir da fórmula: $\text{Qs/Qt} = 100 \times (\text{AaDO}_2 \times 0.003) / (\text{CaO}_2 - \text{CvmO}_2) + (\text{AaDO}_2) \times 0.003$

O cálculo da diferença arterio-alveolar de oxigênio (AaDO₂) foi realizado pela fórmula: $\text{AaO}_2 = \text{PAO}_2 - \text{PaO}_2$.

$$\text{A PAO}_2 = [\text{FiO}_2 \times (\text{Pb} - 47)] - (\text{PaCO}_2 / \text{QR})$$

Onde: Pb = pressão barométrica ambiente, 47 = fator de correção da pressão de vapor de água (mm/Hg). PaCO₂ = pressão arterial de dióxido de carbono e QR = quociente respiratório aferido pela calorimetria indireta.

1.5.7.5 Débito Urinário

Coletado por meio de cateterismo vesical, e em sistema fechado com equipo e bolsa própria para coleta de urina. Foi avaliado em ml, ao final de 24 horas, e mL/kg/h.

1.5.7.6 Resgates de bolus adicionais de propofol, resgate em frequência cardíaca, pressão arterial e recrutamento alveolar.

Foram avaliados no decorrer da infusão (basal até M24) e anotado sempre que necessário o número de bolus de propofol (1 mg/kg pela via intravenosa) para a manutenção do plano anestésico ideal (B ou C). Quando era identificado pelo avaliador, um plano anestésico superficial (plano A, com RP +, RC+ e globo centralizado), classificado pela escala de Ribeiro et al. (2009), ocorria a administração do bolus de propofol, até a normalização do plano anestésico em B ou C (ausência de reflexo palpebral lateral e/ou rotação do globo ocular ventro medial). Em caso de plano muito profundo, grau D ou E na escala de sedação de Ribeiro et al. (2009), conforme preconizado por Boudreau et al. (2012), a taxa de infusão do propofol era reduzida em 25%, mas que poderia ser mantida em 0,3 mg/kg/min durante todo o estudo caso estivesse em plano adequado. Administração de atropina (dose de 0,022 mg/kg pela via intravenosa) quando necessário era realizado o resgate para bradicardia (frequência cardíaca abaixo de 50 batimentos por minuto) Em caso de hipotensão (PAS <90 mm/Hg ou PAM <60 mm/Hg), primeiramente foi administrada uma dose bolus de efedrina, (0,1 mg/kg) e se após esse momento não ocorresse a normalização da pressão arterial, era iniciada a infusão de dopamina com dose fixa de 10 µg/kg/min (MINNECI et al., 2007), e a infusão de era suspensa quando da normalização da pressão arterial, e era registrada a necessidade de um resgate de dopamina. Em caso de hipoxemia (PaO₂ <160 mm/Hg), eram realizadas manobras de recrutamento alveolar passo a passo com

aumento da PEEP e do pico de pressão intrapulmonar minuto a minuto (até 15 e 30 cm/H₂O respectivamente), e diminuição gradativa conforme preconizado por Canfrán et al. (2012).

1.5.7.7 Tempo de instrumentação, Volume de infusão dos tratamentos.

O tempo de instrumentação foi avaliado em minutos, desde o início da instrumentação até o momento da padronização da vaporização em 1 CAM. O volume de infusão dos tratamentos foi avaliado em mL totais ao fim da infusão pela visualização direta na bomba de infusão.

1.5.7.8 Características da recuperação

Foram avaliados o tempo necessário para extubação (em minutos), avaliado entre o término da infusão e o momento máximo que o animal permitia a permanência da sonda endotraqueal (quando começava a morder); o tempo necessário para deambulação (em minutos) e definido como o tempo após término da infusão até o momento no qual o animal conseguiu se levantar, porém com dificuldade para se manter em estação, e com presença de incoordenação motora ao caminhar); e ainda, o tempo para recuperação total (avaliado em minutos) definido como o momento após o término da infusão, até o momento o qual o animal conseguiu caminhar sem sinais de ataxia.

A qualidade de recuperação foi avaliada durante o período após o término da infusão, até a recuperação total, e classificada em ruim ou boa de acordo com a existência de episódios de excitação, como pedalagem, mioclonias, movimentação de cabeça ou ainda ocorrência de opioestótono.

1.5.8 Cuidados na terapia intensiva

Os cuidados intensivos incluíram lavagem da cavidade oral, troca de decúbito, colírio para lubrificação ocular, aspiração do traqueotubo, mudança da posição do traqueotubo e leve movimentação dos membros (ETHIER et al., 2008) e foram realizados periodicamente.

A cada 6 horas foram gentilmente trocados de decúbito, e a cada 4 horas receberam ainda solução de clorexidine (Periovet[®], Vetnil, São Paulo, Brasil) na gengiva e dentes para limpeza e ainda, lubrificação dos olhos com oftálmico (MINNECI et al., 2007). Permaneceram ainda em sala climatizada com controle e padronização de temperatura a 24°C e foram aquecidos com auxílio de colchão térmicos para a manutenção da temperatura corpórea entre 37,0 a 38,5°C.

Receberam alimentação parenteral formulada por laboratório de nutrição clínica, de acordo com a taxa metabólica necessária previamente calculada durante as últimas 12 horas, com a taxa de infusão de 3 ml/kg/h (MINNECI et al., 2007).

1.5.9 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do software computacional Sigma Stat for Windows[®], versão 12. Os dados referentes à avaliação estatística das médias entre tempos foram submetidos à análise de variância de uma via com repetições múltiplas (ANOVA-RM) e posterior Teste de Bonferroni, e as diferenças estatísticas entre grupos, dentro de um mesmo momento, submetidos ao teste t de Student ($p \leq 0,05$). Os dados não paramétricos foram submetidos ao teste de Wilcoxon para a avaliação com o basal, e ao teste de Mann-Whitney para a avaliação entre grupos ($p \leq 0,05$). A análise de sobrevivência foi realizada com auxílio do software GraphPad Prisma[®] versão 6, e realizado o Teste estatístico Log-rank (Mantel-Cox) para a avaliação entre grupos, e considerados significativos quando $p \leq 0,05$.

1.6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados um total de 15 animais, no entanto destes, apenas 12 foram incluídos no estudo. Dos três animais excluídos, um animal apresentou reação à infusão de propofol, outro animal apresentou reação à nutrição parenteral com 12 horas de infusão e ainda um animal apresentou edema generalizado decorrente da fluidoterapia excessiva (estudo piloto). Esses animais serão discutidos quando abordados os problemas encontrados e limitações do estudo.

As doses das infusões de ambos os grupos foram derivadas de estudos anteriores, (WAGNER et al., 2002; ETHIER et al., 2008; AGUADO et al., 2011), sendo ainda as doses adaptadas às necessidades do protocolo de ventilação nos estudos pilotos.

Ambos os grupos foram homogêneos, não havendo diferenças entre peso, tempo de instrumentação, volume total de propofol, tratamento (cetamina/morfina ou midazolam/fentanil) ou nutrição parenteral (Tabela 1).

Tabela 1- Media \pm desvio padrão do peso (kg), tempo de instrumentação (em minutos), volume total de propofol (mL), volume total de tratamento (mL) volume total de nutrição parenteral (mL) em cães submetidos à sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM).

Parâmetros	GMF	GCM
Peso	13,4 \pm 2,8	13,1 \pm 1,9
Tempo de instrumentação	63 \pm 29	50 \pm 16
Volume total de propofol	587 \pm 118	543 \pm 72
Volume total de midazolam e fentanil ou cetamina e morfina	105 \pm 21	100 \pm 16
Volume total de nutrição parenteral	482 \pm 102	476 \pm 79

Teste T, $p \leq 0,05$. Fonte: Próprio autor.

A escala de sedação (Tabela 2) foi mensurada de acordo com escala de Ribeiro et al. (2009). No GCM, os animais permaneceram uma maior parte do tempo (92,9%) em plano B, sendo este caracterizado como plano superficial/médio, com presença de reflexo palpebral lateral, globo ocular rotacionado ventralmente e reflexo corneal presente. E apenas 3,2% do tempo em plano A e 3,9% em plano C (superficial e médio respectivamente). No GMF os animais permaneceram 68,5% do tempo em plano B, 2% em plano A e 29,5% em plano C. Sendo assim, podemos sugerir que os animais do GCM permaneceram levemente superficiais, comparados ao GMF, o que pode ser comprovado pelo número de resgates de propofol, o qual foi levemente maior no grupo GCM ($3,4 \pm 1,7$) que no GMF ($2,8 \pm 1,7$), no entanto sem diferença estatística, ou sem diferença pela análise de sobrevivência. O número de resgates de propofol para adequação dos planos anestésicos foi baixo em ambos os grupos, principalmente levando-se em consideração que o estudo ocorreu durante 24 horas. Não foram observadas diferenças entre grupos, sugerindo que ambos os protocolos permitem a instituição da ventilação mecânica e manutenção do plano de sedação adequadamente.

A maior profundidade de sedação obtida no GMF possivelmente ocorre pela interação do midazolam, o qual foi utilizado próximo a dose teto ($0,6 \text{ mg/kg/h}$) conforme citam Seddigh et al. (2011), sendo que esta dose promoveu maior redução da CAM de isoflurano em cães, comparada a doses mais baixas ou doses mais altas. A cetamina foi utilizada em subdose anestésica, como citam Wagner et al. (2002), esta dose é capaz de promover analgesia sem maiores efeitos adversos. Outro fator importante foi a não utilização de doses equipotentes de morfina e fentanil, pois a morfina foi utilizada na taxa de $0,26 \text{ mg/kg/h}$ e o fentanil $10 \text{ } \mu\text{g/kg/h}$.

Desta forma, possivelmente a interação midazolam e fentanil promoveu planos de sedação um pouco mais profundos que a associação cetamina e morfina.

Tabela 2 – Porcentagem do grau de sedação em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Planos	GMF:	GCM
A (PR+, EC, RC+)	2%	3,2%
B (PR+, ERV, RC+)	68,5%	92,9%
C (RP-, ERV, RC+)	29,5%	3,9%
D (RP-, EC, RC+)	0%	0%
E (RP-, EC, RC-)	0%	0%

PR = reflexo palpebral; EC (globo ocular centralizado), ERV (globo ocular rotacionado ventralmente); RC (reflexo corneal); + (presente); - (ausente)

A Temperatura da sala (T°S) (Tabela 3) aumentou no decorrer do tempo em relação ao basal, em ambos os grupos, a partir de M4 no GMF e M3 no GCM. Isso possivelmente ocorreu devido ao projeto iniciar as 6 horas da manhã, quando as temperaturas ambientais estavam menores. Assim que se iniciava o experimento, o ar condicionado era ligado, e conseqüentemente aumentava a temperatura da sala. No entanto não houve diferenças entre grupos para esta variável.

A Temperatura central (T°C) (Tabela 3), mensurada pelo termistor do cateter de Swan ganz foi influenciada pela temperatura ambiente, visto que no início do experimento, os animais estavam em ambiente não climatizado, e conseqüentemente a temperatura corpórea estava mais baixa que a temperatura normal para a espécie, 38,3 – 39,4°C, citada por Haskins et al. (2005), mas ainda um pouco acima da temperatura para caracterização do quadro de hipotermia

conforme citam Oncken, et al. (2001), o qual sugere hipotermia como temperaturas abaixo de 37°C. Outro fato importante, que auxiliou a baixa temperatura no momento basal, é que os animais estavam sob anestesia geral inalatória, com isoflurano, o qual promove leve vasodilatação, favorecendo a troca de temperatura com o ambiente (POTTIE, et al., 2007). A anestesia comumente promove hipotermia, e agentes anestésicos intravenosos, como o propofol, podem acarretar diminuição da temperatura (MUHAMMAD et al., 2009) em função de diversos fatores, como a ação depressora do centro termorregulador, bem como pela própria vasodilatação periférica, facilitando a troca. Porém, a partir do início do estudo, ocorreu normalização da T°C, pois o ambiente foi climatizado e ainda, os animais permaneceram sobre colchão térmico ativo, e conseqüentemente as temperaturas aumentaram, apresentando diferenças com o momento basal em M3, M4, M5, M6, M10, M12, M21, M22 e M23 no GMF, e em M9, M17, M23 e M24 no GCM. Não foram observadas diferenças entre grupos.

Tabela 3 - Temperatura da Sala (°C) e temperatura central (°C) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Grupo	Temperatura da Sala		Temperatura Central	
	GMF	GMC	GMF	GMC
Basal	18,4±2,0	19±1,9	37,2±0,5	37,1±0,6
T-15 min	18,4±2,0	19,2±1,7	37,0±0,6	37,2±0,5
10 min	18,7±1,8	19,9±2,0	37,1±0,5	37,0±0,5
30min	18,7±1,8	19,9±1,9	37,4±0,6	37,1±0,6
1h	19,1±1,7	20,1±1,9	37,6±0,5	37,1±0,5
2h	19,7±1,4	20,2±2,1	38,1±0,6	37,5±0,7
3h	20,2±1,3	20,8±2,3A	38,2±0,4A	37,6±1,6
4h	20,4±1,1A	20,7±2,2A	38,3±0,6A	37,7±0,6
5h	20,6±1,3A	21,2±2,0A	38,3±0,4A	37,9±0,4
6h	21,2±1,2A	21,4±2,1A	38,3±0,3A	37,7±0,6
7h	21,5±1,7A	21,3±1,4A	38,0±0,5	37,6±0,2
8h	21,4±2,0A	21,4±1,7A	37,9±1,1	37,6±0,6
9h	21,2±2,0A	21,3±1,7A	38,1±0,9	38,3±0,8A
10h	21,1±2,0A	21,2±1,5A	38,3±0,4A	37,7±0,7
11h	20,9±2,2A	21,4±1,5A	38,2±0,3	37,7±0,8
12h	21,0±2,4A	21,2±1,4A	38,3±0,9A	37,7±0,8
13h	20,7±2,5A	20,9±1,1A	37,7±0,8	37,5±0,5
14h	20,5±2,5A	20,9±1,2A	37,7±0,6	37,2±1,9
15h	20,7±2,1A	21,0±1,2A	37,9±0,7	37,8±0,9
16h	20,4±2,0A	21,0±1,2A	37,9±0,5	37,8±0,6
17h	20,7±1,6A	20,7±1,1A	38,0±0,5	38,1±0,4A
18h	20,6±1,5A	20,5±1,1A	37,7±0,3	37,7±0,3
19h	20,7±1,2A	20,4±1,1A	37,4±0,4	37,4±0,2
20h	20,6±1,2A	20,4±1,0A	37,9±0,4	37,7±0,8
21h	20,5±1,2A	20,5±0,9A	38,4±0,9A	37,8±0,8
22h	20,4±1,1A	20,7±0,7A	38,5±0,5A	37,9±0,8
23h	20,3±1,0A	20,5±0,8A	38,3±0,6A	38,1±0,6A
24h	20,5±1,0A	20,7±1,0A	37,9±0,4	38,2±0,7A

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM) seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$).

Sobre as variáveis hemodinâmicas, em relação ao basal, foi observado diminuição da frequência cardíaca (Tabela 4; Figura 4), desde M10 e M30 minutos após o início da infusão no GCM e GMF respectivamente, até o final da infusão (redução média de 32% no GMF e 34% no GCM). Não foram observadas diferenças entre grupos para este parâmetro durante todo o estudo. As médias dos grupos permaneceram entre 60 e 70 batimentos por minutos em ambos os grupos, na maioria dos momentos avaliados. Ethier, et al. (2008) também observaram bradicardia nos protocolos de sedação prolongada, chegando a uma redução média de 40% no protocolo com infusão de propofol, benzodiazepínico e fentanil, quando comparado com os valores de referência para animais não sedados e acordados. No GCM 3/6 animais necessitaram resgate para bradicardia, sendo necessário mais que um resgate por animal, já no GMF 2/6 animais necessitaram resgate e somente um destes necessitou mais que um resgate. Somente a adição do bolus opioides promoveu uma diminuição de aproximadamente 10% em ambos os grupos, o que pode ser observado no momento M-15. Opioides induzem bradicardia, resultado da estimulação vagal, inibição simpática central e possível ação nos receptores cardíacos (GRIMM et al., 2005; MUIR et al., 2003). Porém não houve alteração severa na frequência cardíaca após uma hora de infusão, mantendo-se estável pelo restante do estudo. O efeito simpaticomimético da cetamina é somente observado com doses altas, não sendo observado em infusões com as doses costumeiramente utilizadas, de 10 – 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ como citam CEREJO et al. (2013). Porém, mesmo em doses elevadas (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) Mannarino et al. (2012) citam que a cetamina em associação com a infusão de propofol não foi capaz de impedir a depressão causada pela associação de propofol (0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) e lidocaína (0,25 $\text{mg}/\text{kg}/\text{min}$). Okushima et al. (2015) relataram que o bolus de fentanil associado com o propofol apresentou maior efeito cronotrópico negativo quando comparado com o

alfaxolone e fentanil. No entanto os valores de FC encontrados são aceitáveis para animais anestesiados, sendo levemente abaixo dos valores de referência, 87 batimentos por minuto (HASKINS et al., 2005). Bradicardia (FC < 50 batimentos por minuto) foi observada em ambos os protocolos e tratada com atropina 0,022 mg/kg.

O índice cardíaco (IC) (Tabela 4, Figura 5), no momento basal permaneceu dentro dos valores normalmente observados em animais acordados (4, 1 L/min/m² no GCM e 3,9 L/min/m², no GMF), como citado por Haskins et al. (2005), no entanto no decorrer do tempo diminuiu em ambos os grupos a partir de 30 minutos após o início da infusão/ventilação mecânica, até o final do estudo, com redução média de 24% (3,01 L/min/m² ou 151 mL/kg/min) no GMF e 29% (2,9 L/min/m², ou 129 mL/kg/min) no GCM. Ethier et al. (2008), também citam uma leve diminuição do IC no decorrer de 24 horas, sendo a média 141 mL/kg/min, no protocolo contendo propofol, midazolam/diazepam e fentanil, e 125 mL/kg/min com morfina, medetomidina e midazolam/diazepam. Mannarino et al. (2012), também citam uma redução do IC de 48% após infusão de propofol (taxa 0,4 – 0,5 µg/kg/min) e 55% de redução do IC quando associado a altas doses de cetamina (100 µg/kg/min e lidocaína (250 µg/kg/min). Essa maior diminuição quando da utilização de maiores doses, leva a confirmar a depressão dose dependente destes protocolos de infusão (ROYSE et al., 2008).

O índice cardíaco é o, é produto da FC pelo IS (HASKINS et al., 2005), como observado na (Tabela 4), não houve diferença entre grupos ou entre momentos para o IS, estes permanecendo próximo aos valores para animais acordados durante todo o estudo nos levando a acreditar, que a depressão cardíaca, responsável pela diminuição do IC, foi a bradicardia. Ethier et al. (2008) também observaram que a diminuição do IC foi relacionada a FC, visto que os maiores valores de IC

coincideram com maiores valores de frequência cardíaca nas 24 horas, corroborando com nosso estudo.

Outro fator importante que poderia ter interferido na diminuição do índice cardíaco é a interferência da ventilação com pressão positiva na diminuição do IC (TONKOVIC, et al., 2014), bem como a utilização de PEEP como medida preventiva para minimização de “shunts” e atelectasias em cães (CANFRÁN et al., 2012). O aumento da pressão intratorácica aumenta a pressão transmural e diminui o volume sistólico. No entanto, não foi observada alteração no volume sistólico, como pode ser observado pela manutenção dos valores do índice sistólico (Tabela 4) dentro dos valores normais para a espécie, sugerindo que a diminuição do índice cardíaco tenha ocorrido devido a diminuição da frequência cardíaca. A PEEP foi necessária para prevenção quadros mais severos de shunts, comumente observados em ventilação mecânica, e desta maneira optou-se pela baixa utilização de PEEP (4 cm/H₂O), como sugerido por Yang et al. (2014), o uso de PEEP deve ser ajustado de acordo com a necessidade do paciente. Em casos de atelectasias generalizadas podem requerer maiores valores de PEEP, no entanto, atelectasias localizadas com usos de alta PEEP apresentam maior risco de hipedistensão pulmonar e maior depressão hemodinâmica.

Tabela 4 – Valores médios \pm desvio padrão da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), índice cardíaco (IC) ($L/min/m^2$), índice sistólico (IS) ($mL/bat/m^2$), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

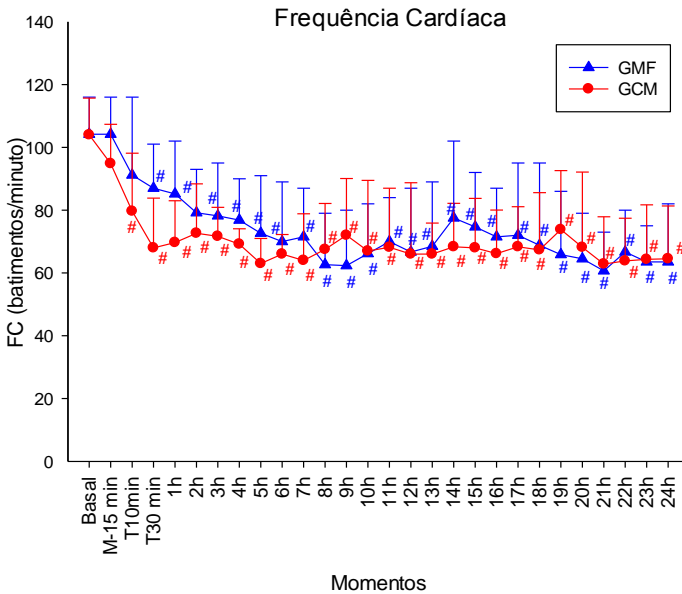
Dados	FC		IC		IS	
Grupo	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	104 \pm 17	104 \pm 12	3,9 \pm 0,7	4,1 \pm 1,3	40,2 \pm 7,4	42,7 \pm 7,0
M-15 min	91 \pm 26	95 \pm 13	3,6 \pm 1,0	4,0 \pm 1,4	43,6 \pm 9,1	46,1 \pm 10,3
10 min	87 \pm 19	80 \pm 18A	-	-		
30min	85 \pm 14A	68 \pm 16A	3,0 \pm 0,5A	2,8 \pm 0,8A	35,1 \pm 7,0	44,9 \pm 8,7
1h	79 \pm 8A	70 \pm 13A	-	-		
2h	78 \pm 13A	73 \pm 16A	3,0 \pm 0,4A	3,2 \pm 1,0A	39,0 \pm 8,0	47,1 \pm 10,2
3h	77 \pm 11A	72 \pm 9A	-	-		
4h	73 \pm 14A	69 \pm 5A	2,9 \pm 0,5A	2,6 \pm 0,7A	41,3 \pm 10,4	40,1 \pm 6,9
5h	70 \pm 13A	63 \pm 8A	-	-		
6h	72 \pm 10A	66 \pm 6A	2,9 \pm 0,2A	2,4 \pm 0,6A	40,8 \pm 4,2	38,5 \pm 6,8
7h	63 \pm 10A	64 \pm 15A	-	-		
8h	62 \pm 11A	68 \pm 15A	2,7 \pm 0,3A	2,6 \pm 0,9A	43,9 \pm 6,0	41,1 \pm 5,1
9h	66 \pm 13A	72 \pm 18A	-	-		

Continuação Tabela 4

Dados	FC		IC		IS	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
10h	70±13A	67±22A	2,8±0,3A	2,3±0,8A	41,3±9,6	38,7±7,7
11h	67±15A	68±19A	-	-		
12h	69±18A	66±23A	2,6±0,4A	2,4±0,4A	39,3±5,6	39,6±8,8
13h	78±16A	66±10A	-	-		
14h	75±17A	68±14A	3,0±0,4A	2,7±0,8A	41,9±10,9	37,7±4,4
15h	72±15A	68±16A	-	-		
16h	72±16A	66±14A	3,2±0,4A	2,7±0,5A	45,1±5,3	40,2±5,2
17h	69±17A	68±13A	-	-		
18h	66±13A	67±18A	2,8±0,1A	3,0±1,0A	43,5±8,6	42,8±7,4
19h	65±10A	74±19A	-	-		
20h	61±9A	68±24A	2,9±0,3A	3,0±0,8A	47,7±5,1	43,3±7,0
21h	67±11A	63±15A	-	-		
22h	64±9A	64±14A	3,1±0,3A	2,9±0,6A	50,0±6,9	45,1±8,6
23h	64±12A	64±17A	-	-		
24h	63±11A	65±17A	2,8±0,3A	2,9±0,6A	44,5±6,9	45,8±10,2

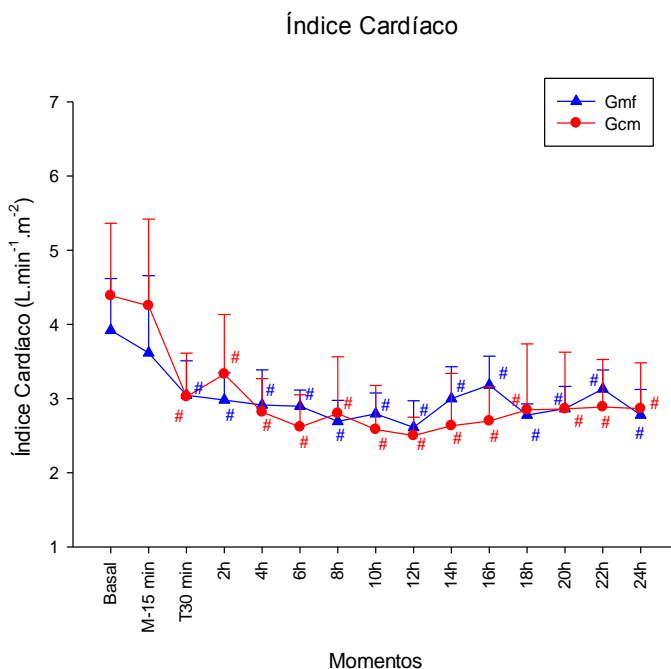
Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM seguido pelo teste de Bonferroni $p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$).

Figura 4- Média \pm desvio-padrão da frequência cardíaca (FC) (bat/min) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.



Significativamente diferente do basal (ANOVA seguido pelo teste de Bonferroni, $p \leq 0,05$) Fonte: Próprio autor.

Figura 5 - Média \pm desvio-padrão do índice cardíaco (IC) (L/min/m) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.



Significativamente diferente do basal (Teste t de Student, $p \leq 0,05$). Fonte: Próprio Autor.

A pressão arterial sistólica (Tabela 5; Figura 6), com exceção de M-15 min (15 minutos após bolus de morfina ou fentanil), permaneceu entre 90 - 100 mm/Hg no GMF e 100 - 115 mm/Hg no GCM, valores estes aceitáveis para animais anestesiados (REDONDO et al., 2007). Foram observadas diferenças na PAS entre grupos as 15, 18, 23 e 24 horas, com as médias do GCM maiores que no GMF. Na avaliação entre momentos a PAS foi maior em 15, 18, 19, 22, 23 e 24 horas em relação ao basal no GCM, e não foram observadas diferenças em relação ao basal no GMF. Quanto à análise de pressão arterial média (PAM) (Tabela 5, Figura 7), apenas foi observada diferença entre grupos em M15, no entanto, permanecendo no valor limite para animais anestesiados, 60 mm/Hg no GMF e aproximadamente 65 mm/Hg no GCM (REDONDO et al., 2007). A PAD (Tabela 5; Figura 8) permaneceu próximo aos 45 mm/Hg no GMF e 50 mm/Hg no GCM durante todo o experimento, no entanto apresentou diminuição em relação ao basal somente no GMF a partir de 21 horas do início da infusão. Mannarino et al. (2012), também citam uma diminuição da pressão arterial em animais anestesiados com infusão de propofol e cetamina, por curto período de tempo, sendo que a cetamina não foi capaz de minimizar o efeito depressor do propofol. Vieira et al. (2013), citam que em infusão de propofol e cetamina, os valores de pressão arterial foram mantidos levemente maiores do que os encontrados neste estudo, no entanto a diferença pode ser explicada pela utilização de taxas variadas de propofol e cetamina, o que pode ter sido responsável por esta leve diferença.

Apesar de estudos citarem a manutenção da pressão arterial em infusões de fentanil (5 e 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) associado ao isoflurano (KEATING et al., 2013; SIMÕES et al., 2015), acreditamos que a associação dos opioides em ambos os protocolos possa ter contribuído para a diminuição da pressão arterial devido ao efeito indireto da diminuição da frequência cardíaca, que por sua vez influenciou a diminuição do débito

cardíaco, importante fator para a formação da pressão arterial. Cerejo et al. (2013) citam maior número de hipotensão com a infusão de fentanil comparada a morfina em estudo retrospectivo, porém neste estudo não foi observada diferença drástica entre grupos. Talvez a maior depressão do fentanil tenha sido minimizada neste estudo com a utilização de doses mais baixas, de 10 µg/kg/h comparada com 18µg/kg/h (ETHIER et al., 2008) ou ainda 42µg/kg/h (Minecci et al., 2007).

O IRVS (Tabela 5) é alterado em quadros de vasodilatação, promovendo a diminuição da pressão arterial, comumente observados em anestesia geral. Durante o momento basal, os animais estavam sob anestesia geral com isoflurano, em concentração de 1,3V%, o qual detém efeitos vasodilatatórios, dose-dependentes (GALLOWAY et al., 2004), e assim os valores de IRVS estavam levemente abaixo dos valores comumente observados em animais acordados, conforme também observado por Mannarino et al. (2012), com a utilização de isoflurano para a instrumentação de animais e coleta de dados basais. Com a suspensão do isoflurano, e o início da infusão dos protocolos de sedação no GMF e GCM, os IRVS foram maiores em relação ao basal, nos momentos M4, M8 e M12 no GMF e M4, M6, M8, M10 e M12 no GCM. No entanto permaneceram clinicamente acima do basal durante todo o experimento. A infusão de propofol isolado em doses altas em cães (1,25 mg/kg/min) também demonstrou valores de IRVS, e mais baixos (25%) que os valores citados por Haskins et al. (2005), durante todo o período de infusão (MANNARINO et al., 2014), no entanto esse efeito é dose dependente, como demonstrado na infusão de propofol em coelhos (ROYSE et al., 2008), e assim corrobora os valores encontrados no presente estudo, no qual com baixa dose de infusão (0,3 mg/kg/min), não houve diminuição significativa no índice de resistência vascular sistêmica.

Tabela 5 - Valores médios \pm desvio padrão da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) média (PAM) em mm/Hg do e índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) em (dinas/seg/cm⁵/m²) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

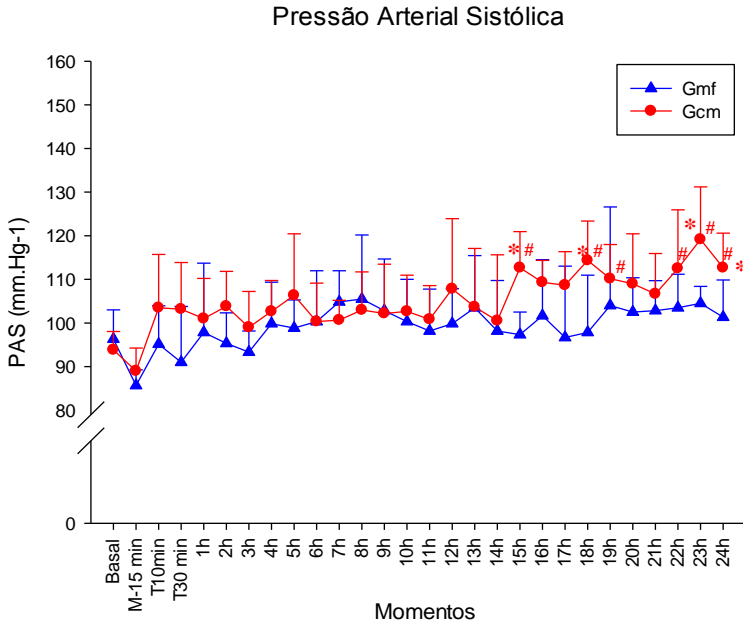
Dados	PAS		PAD		PAM		IRVS	
Grupo	Gmf	Gcm	Gmf	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf
Basal	96 \pm 7	94 \pm 4	53 \pm 4	96 \pm 7	94 \pm 4	53 \pm 4	1323 \pm 199	1172 \pm 294
M-15 min	86 \pm 4	89 \pm 5	47 \pm 5	86 \pm 4	89 \pm 5	47 \pm 5	1312 \pm 263	1149 \pm 308
10 min	95 \pm 9	104 \pm 12	51 \pm 6	95 \pm 9	104 \pm 12	51 \pm 6	-	-
30min	91 \pm 13	103 \pm 11	47 \pm 2	91 \pm 13	103 \pm 11	47 \pm 2	1552 \pm 314	1769 \pm 304
1h	98 \pm 16	101 \pm 9	54 \pm 5	98 \pm 16	101 \pm 9	54 \pm 5	-	-
2h	95 \pm 7	104 \pm 8	50 \pm 3	95 \pm 7	104 \pm 8	50 \pm 3	1670 \pm 301	1594 \pm 327
3h	93 \pm 5	99 \pm 8	49 \pm 4	93 \pm 5	99 \pm 8	49 \pm 4	-	-
4h	100 \pm 10	103 \pm 7	48 \pm 3	100 \pm 10	103 \pm 7	48 \pm 3	1709 \pm 284A	1822 \pm 273A
5h	99 \pm 6	106 \pm 14	48 \pm 5	99 \pm 6	106 \pm 14	48 \pm 5	-	-
6h	100 \pm 12	100 \pm 11	48 \pm 4	100 \pm 12	100 \pm 11	48 \pm 4	1684 \pm 143	1997 \pm 330A
7h	105 \pm 7	101 \pm 5	50 \pm 5	105 \pm 7	101 \pm 5	50 \pm 5	-	-
8h	106 \pm 15	102 \pm 10	50 \pm 3	106 \pm 15	102 \pm 10	50 \pm 3	1828 \pm 244A	1815 \pm 396A
9h	103 \pm 12	101 \pm 12	48 \pm 4	103 \pm 12	101 \pm 12	48 \pm 4	-	-

Continuação Tabela 5

Dados	PAS		PAD		PAM		IRVS	
Grupo	Gmf	Gcm	Gmf	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf
10h	100±10	103±8	45±2	100±10	103±8	45±2	1631±144	1949±351A
11h	98±10	103±11	46±2	98±10	103±11	46±2	-	-
12h	100±8	108±16	45±3	100±8	108±16	45±3	1871±373A	2028±234A
13h	104±12	104±13	50±8	104±12	104±13	50±8	-	-
14h	98±12	101±15	47±3	98±12	101±15	47±3	1578±205	1962±391
15h	97±5 ^a	113±8Ab	44±5	97±5a	113±8Ab	44±5	-	-
16h	102±13	109±5	46±3	102±13	109±5	46±3	1483±201	1818±248
17h	97±16	109±8	45±6	97±16	109±8	45±6	-	-
18h	98±13 ^a	114±9Ab	44±3	98±13a	114±9Ab	44±3	1675±176	1815±468
19h	104±23	110±8A	50±9	104±23	110±8A	50±9	-	-
20h	103±8	109±11	46±7	103±8	109±11	46±7	1639±257	1738±441
21h	103±7	107±9	43±2A	103±7	107±9	43±2A	-	-
22h	104±8	113±13A	43±2A	104±8	113±13A	43±2A	1467±135	1760±459
23h	105±4 ^a	119±12Ab	42±2A	105±4a	119±12Ab	42±2A	-	-
24h	101±9 ^a	113±8Ab	42±3A	101±9a	113±8Ab	42±3A	1635±161	1700±401

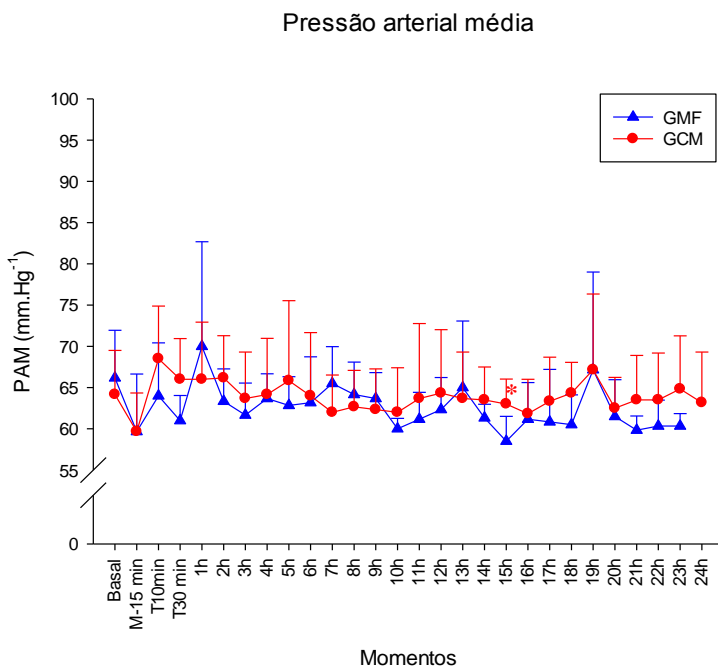
Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal. ANOVA-RM, seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: próprio autor.

Figura 6 - Média \pm desvio-padrão da pressão arterial sistólica (PAS) (mm/Hg) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.



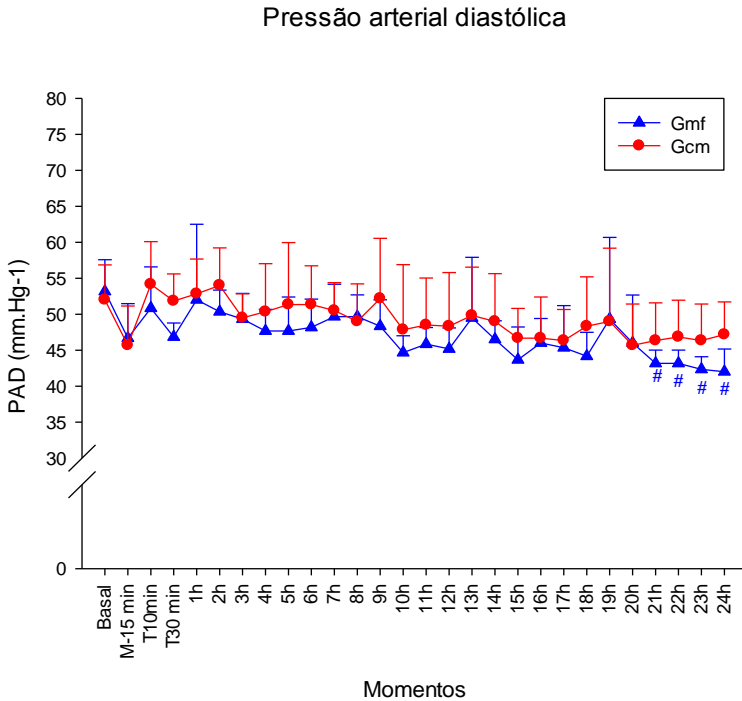
*Significativamente diferente de Gmf. (Teste T Student)# Significativamente diferente do basal (ANOVA-RM seguido pelo teste de Bonferroni), $p \leq 0,05$.Fonte: Próprio autor.

Figura 7 - Média \pm desvio-padrão da pressão arterial média (PAM) (mm/Hg) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.



*Significativamente diferente de Gmf. (Teste T Student, $p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Figura 8 - Média \pm desvio-padrão da pressão arterial diastólica (PAD) (mm/Hg) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.



Significativamente diferente do basal (Teste t de Student, $P \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

O Índice de Resistência Vascular pulmonar (IRVP) (Tabela 6), ou também denominado Índice de Resistência Pulmonar (IRP) esta levemente abaixo dos valores normais para animais acordados no momento basal (HASKINS et al., 2005), possivelmente devido a vasodilatação produzida pelo isoflurano, conforme também observado pelos valores de IRVS. No entanto, após início do protocolo de infusão, o IRVP aumentou em ambos os grupos, mas apresentando diferença em relação ao basal apenas no GMF, nos momentos 30 min, 2h, 4h, 6h, 12h, 14h, 18h, 22h e 24h após início da infusão, permanecendo acima dos valores de referência para a espécie. No GCM os valores foram clinicamente maiores que o basal, no entanto sem apresentar diferença estatística.

Williams et al. (2007), citam que a cetamina na dose de 10 µg/kg/min, associado ao sevoflurano não promoveu aumento da resistência pulmonar em crianças com hipertensão pulmonar. Também não promoveu aumento da IRVP em infusão de propofol e cetamina em cães (INTELISANO et al., 2008). No presente estudo também não se observaram alterações severas no IRVP com o protocolo GCM. Mannarino et al. (2014), em estudo hemodinâmico da infusão de propofol por curto período de tempo, citam a manutenção do IRVP. O midazolam, benzodiazepínico comumente utilizado em unidades de terapia intensiva humana, detém certo efeito vasodilatador (COLUSSI et al., 2011), e os opioides não promovem efeito vascular direto em vasos pulmonares (LOPES; NUNES, 2008). Contudo, no protocolo GMF houve aumento do IRVP, o qual acreditamos estar relacionada ao leve aumento do shunt intrapulmonar neste grupo.

O aumento do IRVP em quadro persistente pode levar a hipertensão pulmonar, e tem sido relacionado a diversas causas em humanos, sendo uma delas a hipoxemia (BLAISE et al., 2003; GILLE et al., 2012). O aumento do IRVP em relação ao

basal observado no GMF pode estar relacionado à vasoconstrição dos vasos pulmonares, a qual pode ter sido desencadeada pelo leve aumento na taxa de shunt intrapulmonar (Tabela 6) observado em ambos os grupos no decorrer das 24 horas, sendo a média das 24 horas no GCM, 4,9% e levemente acima do aceitável para a espécie 4,4% (HASKINS et al., 2005). Já no GMF a média das 24 horas permaneceu um pouco mais elevada, em 6,1%, com aumento em relação ao basal em M4h, M6h, M8h, M12h, M16h, M20h e M24h.

A atelectasia forma-se principalmente pela utilização de anestésicos gerais ou altas frações inspiradas de oxigênio (LOPES; NUNES, 2010). O único anestésico que não produz atelectasia, e conseqüentemente menor formação de shunt é a cetamina, visto que não promove relaxamento diafragmático (TOKICS et al., 1987), no entanto como é comumente associada a outros fármacos, o protocolo contendo cetamina pode vir a produzir atelectasias. Lopes et al. (2007), observaram a formação de atelectasia em protocolos de infusão de propofol, o que pode estar associado a diminuição da contratilidade diafragmática, mesmo em baixas doses, como citado por Fuji et al. (2004). O midazolam também está associado à diminuição da contratilidade diafragmática em pacientes de maneira dose-dependente. Possivelmente devido a associação do propofol com o midazolam, esse protocolo produziu maiores níveis de relaxamento diafragmático, e assim maior índice de shunt intrapulmonar (Q_s/Q_t), em M22 e M24, comparado ao grupo GCM.

Em aumentos drásticos no shunt intrapulmonar, ocorre concomitante diminuição da PaO_2 . Possivelmente este quadro não foi observado devido ao aumento do shunt intrapulmonar permanecer levemente acima dos valores de referência ditados por Haskins et al. (2005), promovendo a manutenção da PaO_2 , entre 160 a 200 mm/Hg, ou seja, entre 4 – 5 vezes a FiO_2 durante todo o estudo.

De Monte et. al. (2013), em estudo realizado em cães cita que a utilização de manobras de recrutamento alveolar deve ser condicionada a diminuição da FiO_2 , ou ainda a utilização de PEEP após recrutamento com o intuito de prevenir nova formação de atelectasias. Neste sentido, com o intuito de prevenir desde o momento inicial, utilizou-se uma PEEP de 4 cm/H₂O e ainda a redução da fração inspirada de oxigênio.

O aumento no Índice do trabalho do ventrículo direito (ITVD) (Tabela 6) reflete o maior esforço do ventrículo direito para enviar sangue para o pulmão. Um aumento deste índice pode estar relacionado a um maior desafio hemodinâmico na ejeção de sangue aos vasos pulmonares. O aumento do trabalho ventricular direito no GMF pode estar relacionado a soma dos aumentos médios de 16% na PAPm associado a 6% de aumento do IS, que mesmo não sendo significativos isoladamente, podem ter promovido o aumento do ITVD.

O índice de trabalho ventricular esquerdo (ITVE) manteve-se estável durante todo o estudo, com valores médios±desvio padrão nas 24 horas de $37,8\pm 3,1$ no GMF e $38,5\pm 3$ no GCM, valores semelhantes foram encontrados por Corrêa et al. (2013), e mantendo-se dentro dos valores aceitáveis para a espécie (HASKINS et al., 2005). Esta manutenção se deve ao fato da pós carga não ter sido afetada.

Tabela 6 - Valores médios \pm desvio padrão do índice de resistência vascular pulmonar (IRVP) em (dinas/seg/cm⁵/m²), formação de shunt intrapulmonar (Qs/Qt) (%) e índice do trabalho ventricular direito (ITVD) em (g/min/m²) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	IRVP		Qs/Qt		ITVD	
	Gmf	Gmf	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	162,6 \pm 47,5	160,3 \pm 39,3	4,4 \pm 0,8	4,4 \pm 1,8	6,8 \pm 0,8	6,8 \pm 1,7
M-15min	159,3 \pm 56,7	157,4 \pm 33,6	4,8 \pm 0,5	4,1 \pm 1,3	7,1 \pm 1,4	7,3 \pm 3,4
30min	261,7 \pm 51,7A	204,8 \pm 77,8	5,4 \pm 1,2	5,8 \pm 1,0	7,3 \pm 2,0	7,7 \pm 1,7
2h	272,7 \pm 65,3A	227,0 \pm 71,3	6,2 \pm 0,6	5,3 \pm 1,3	7,9 \pm 1,5	8,3 \pm 2,8
4h	247,9 \pm 45,6A	229,1 \pm 62,1	6,4 \pm 0,7A	5,6 \pm 1,5	8,8 \pm 3,4	7,2 \pm 1,8
6h	309,1 \pm 95,1A	241,2 \pm 51,0	6,5 \pm 1,4A	5,3 \pm 0,6	8,4 \pm 1,4a	6,5 \pm 1,5b
8h	228,7 \pm 50,0	226,4 \pm 40,2	6,7 \pm 0,9A	5,5 \pm 1,4	8,6 \pm 0,9	7,4 \pm 1,6
10h	228,7 \pm 79,3	243,5 \pm 69,6	5,8 \pm 1,0	5,4 \pm 1,5	7,9 \pm 1,7	6,6 \pm 1,5
12h	267,9 \pm 38,7A	237,8 \pm 47,5	7,5 \pm 1,6A	5,4 \pm 0,4	7,8 \pm 1,4	7,6 \pm 2,1
14h	268,1 \pm 87,9A	230,5 \pm 60,6	6,2 \pm 1,2	6,0 \pm 1,4	8,2 \pm 1,5	7,0 \pm 0,9
16h	238,5 \pm 34,2	237,1 \pm 59,2	6,5 \pm 1,3A	5,2 \pm 1,0	9,5 \pm 1,0A	7,8 \pm 1,0

Continuação Tabela 6

Dados	IRVP		Qs/Qt		ITVD	
Grupo	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
18h	263,3±71,5A	243,5±71,4	5,9±1,0	6,0±2,1A	8,9±2,3	8,2±1,7
20h	234,8±56,8	217,2±70,0	6,6±1,5A	5,3±0,9	9,4±1,0A	7,9±1,3
22h	254,3±53,2A	240,0±89,8	6,1±1,5a	4,2±1,1b	10,4±1,1A	8,3±2,6
24h	266,7±63,1A	207,4±69,6	6,6±1,4Aa	4,6±1,1b	9,4±1,9A	8,4±2,3

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença entre com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$).

A pressão venosa central (PVC) (Tabela 7) permaneceu dentro dos valores fisiológicos para a espécie, entre 0 e 10 cm/H₂O (REEMS; AUMANN, 2012), sendo maior no GMF em relação ao GCM aos 10 minutos do início da infusão/ventilação, e maior em relação ao basal no M24h no GCM, no entanto com ambos os valores aceitáveis para a espécie. Yang et al. (2013), citam um aumento da PVC com o uso de 20 cm/H₂O de PEEP quando comparado com valores menores (10 cm/H₂O). Porém, como os valores de PEEP utilizados neste estudo foram menores, não proporcionou grandes diferenças, apenas com um aumento clínico dos valores, mas ainda permanecendo nos valores ideais.

A pressão da artéria pulmonar (PAP) (Tabela 7) durante o momento basal estava levemente abaixo dos valores de referência para a espécie (13, 4 a 14,7 mm/Hg) (HASKINS et al., 2005), possivelmente devido ao isoflurano, o qual promoveu leve vasodilatação observada pelos baixos valores de IRVS, e IRVP, anteriormente citados, no entanto, quando cessou a vaporização de isoflurano, e iniciou-se a infusão dos protocolos GMF e GCM, os valores permaneceram dentro da faixa aceitável para a espécie. Para o diagnóstico de hipertensão pulmonar, são considerados valores acima de 30 mm/Hg (KELLIHAN; STEPIEN, 2010). Mesmo com o aumento do IRVP no GMF, não ocorreu aumento da PAP, possivelmente por se tratar de animais hípidos, no entanto, se o período de sedação fosse maior ou em casos de animais debilitados talvez poderíamos observar alteração neste parâmetro, no entanto dentro das condições deste trabalho não podemos confirmar tal especulação.

A pressão média da artéria pulmonar ocluída (PAPo) ou pressão da artéria pulmonar em cunha (Tabela 7) também é utilizada como um indicativo de alterações na pré-carga do ventrículo esquerdo. Quando da oclusão do balonete do cateter de Swan-Ganz, posicionado na porção distal da artéria

pulmonar, considera-se que a pressão que o sangue dos vasos sanguíneos pulmonares, exerce contra o cateter, seja um reflexo da pressão de enchimento do átrio esquerdo, nos permitindo identificar alterações da pré-carga. A PAPo também auxilia a diferenciar hipertensão pulmonar (HP) da hipertensão arterial pulmonar em cães e humanos (KELLIHAN; STEPIEN, 2010; GILLE et al., 2012). No entanto, corroborando com os resultados obtidos da PVC e PAP, não foram observadas alterações marcantes na PAPo, visto que os valores obtidos durante as 24 horas de avaliação permaneceram dentro da faixa de normalidade citada por Haskins et al. (2005), de 4,8 a 6,2 mm/Hg.

Tabela 7 - Valores médios \pm desvio padrão da pressão venosa central em cm/H₂O, pressão da artéria pulmonar (PAP) em mm/Hg e pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPo) em mm/Hg em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	PVC		PAP		PAPo	
Grupo	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	4,1 \pm 2,3	2,7 \pm 1,5	12,0 \pm 2,1	11,0 \pm 1,9	4,2 \pm 1,3	3,7 \pm 1,8
10 min	5,0 \pm 1,4a	2,3 \pm 2,0b	14,5 \pm 2,6	13,2 \pm 2,2	6,0 \pm 3,3	3,7 \pm 2,4
2h	2,9 \pm 1,8	2,0 \pm 1,1	14,2 \pm 1,3	12,3 \pm 1,6	4,2 \pm 1,0	3,3 \pm 3,0
4h	3,4 \pm 1,4	2,7 \pm 1,2	14,5 \pm 2,3	12,3 \pm 1,0	5,5 \pm 1,0	4,5 \pm 2,2
8h	4,3 \pm 2,3	2,9 \pm 1,6	13,8 \pm 1,7	12,3 \pm 1,8	5,5 \pm 1,0	4,5 \pm 0,5
12h	3,4 \pm 1,7	2,9 \pm 2,2	13,8 \pm 1,2	13,3 \pm 2,3	4,8 \pm 1,0	5,0 \pm 3,0
16h	3,8 \pm 1,8	4,3 \pm 1,6	14,7 \pm 1,4	13,5 \pm 1,9	5,0 \pm 0,0	5,8 \pm 1,3
20h	4,7 \pm 1,1	4,1 \pm 1,7	13,8 \pm 1,5	12,8 \pm 2,3	4,3 \pm 1,4	5,3 \pm 0,5
24h	4,3 \pm 2,0	5,6 \pm 1,8A	14,7 \pm 1,9	13,0 \pm 2,4	4,9 \pm 2,3	5,7 \pm 0,8

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM, seguido pelo teste de Bonferroni $p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Dentre o protocolo de ventilação utilizado, a escolha da fração inspirada de oxigênio de 40% (FiO_2 0,4) foi devido as citações da literatura em não utilizar FiO_2 entre 80 – 100% pois ocorre a maior formação de atelectasia com altas frações inspiradas de oxigênio devido a rápida absorção deste (LOPES; NUNES, 2010), ou ainda evitando-se FIO_2 de 21% (LOPES et al., 2007), devido ao maior risco de hipoxemia, visto que o consumo de oxigênio pode estar dependente da oferta em indivíduos críticos.

O modo ventilatório utilizado foi ventilação ciclada a pressão, com 15 cm/H₂O, tempo inspiração expiração 1:2, com a adição de 4 cm/H₂O de PEEP. Ethier et al. (2008), utilizaram modo ventilatório assistido durante ventilação por 24 horas em cães, visando minimizar depressão hemodinâmica causada pela pressão positiva intermitente. No entanto, a utilização de modos assistidos, os quais permitem movimentos respiratórios espontâneos, são fornecidos apenas por ventiladores de UTI, os quais o custo é ainda mais elevado. Outro fator importante é o aumento do consumo de oxigênio nestes modos, devido a atividade muscular realizada pelo paciente, o que pode também não ser inteiramente benéfico em pacientes debilitados (PINHEIRO et al., 2002), devendo sempre a escolha da modalidade ventilatória optar pela diminuição do consumo de oxigênio em modos controlados ou minimizar os prejuízos hemodinâmicos ao paciente em ventilação assistida.

A frequência após o início da ventilação mecânica foi ajustada para manutenção do EtCO₂ entre 35 – 45 mm/Hg, não apresentando alterações drásticas e durante todo o estudo e permanecendo dentro dos valores esperados.

A complacência e a resistência das vias aéreas (RVA) (Tabela 8) são duas variáveis utilizadas na mecânica respiratória para avaliação da função pulmonar. durante ventilação em cães sob anestesia (BRADBROOK et al., 2013). Em casos de atelectasia, a complacência é diminuída (LOPES; NUNES, 2010), visto que o pulmão atelectasico é menos complacente. Sendo a complacência das vias aéreas a razão entre a variação do volume e a variação da pressão ($\Delta V/\Delta P$) e a resistência das vias aéreas a razão entre a variação da pressão pelo fluxo ($\Delta P/F$), ambos somente podem ser calculados em modalidades ventilatórias controladas. Desta maneira foram considerados os momentos basais o primeiro momento de avaliação para estas variáveis, ou seja, 30 minutos após o início da ventilação (30m). Os valores médios de complacência durante o estudo foram $24,9\pm 0,7$ (mL/cm/H₂O) no GMF e $28,7\pm 1,5$ (mL/cm/H₂O) no GCM, permanecendo próximo aos valores obtidos por Borges (2008) (22,6 a 28,7 mL/cm/H₂O). Apenas foram observadas diminuição na complacência em relação ao basal no M4 e M6, no GMF, ainda que dentro dos valores aceitáveis para a espécie, essa alteração é importante pois ocorreu em momentos os quais também ocorreu a formação de shunt intrapulmonar neste grupo. A resistência das vias aéreas também é um indicativo de função pulmonar, o aumento desta variável pode estar relacionado com disfunção pulmonar (TONKOVIC, et al., 2014), entretanto, durante o presente estudo a RVA permaneceu estável durante todo o estudo, não sendo observado diferenças entre grupos ou momentos.

Tabela 8 - Valores médios \pm desvio padrão da Complacência (mL/cm/H₂O) e Resistência das vias aéreas (cm/L/s) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Complacência		RVA	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Grupo Basal	-	-	-	-
30min	25,7 \pm 7,5	29 \pm 10,6	10,8 \pm 2,3	11,3 \pm 4,5
4h	23,0 \pm 6,2A	27,5 \pm 8,9	11,0 \pm 2,8	11,3 \pm 4,5
6h	22,7 \pm 5,4A	27,7 \pm 8,2	11,0 \pm 2,8	11,3 \pm 4,5
8h	26,2 \pm 5,7A	29,5 \pm 7,3	11,0 \pm 3,2	11,3 \pm 4,0
10h	23,7 \pm 5,7	27,3 \pm 6,8	11,5 \pm 3,3	11,7 \pm 3,8
12h	23,3 \pm 6,0	29,0 \pm 5,8	12,3 \pm 4,5	11,8 \pm 4,0
16h	24,7 \pm 6,6	27,8 \pm 7,8	12,2 \pm 3,2	12,3 \pm 3,1
20h	26,0 \pm 6,6	30,7 \pm 10,3	11,8 \pm 3,8	11,5 \pm 3,7
24h	25,8 \pm 6,2	28,7 \pm 8,9	12,5 \pm 4,4	11,7 \pm 4,2

Letras maiúsculas na mesma coluna diferença com o basal (ANOVA-RM seguido pelo teste de Bonferroni). Letras minúsculas na mesma linha diferença entre grupos (Teste T). $p \geq 0,05$. Fonte: Próprio autor.

O conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) (Tabela 9), depende da concentração de hemoglobina (Hb), saturação arterial de oxigênio (SaO_2) e pressão arterial de oxigênio (PaO_2). Os valores basais observados de CaO_2 , permanecerem dentro da faixa considerada normal por Haskins et al. (2005), de 17,4 a 18,3 mL/dL, para ambos os grupos. No decorrer do tempo foi observado estabilidade deste parâmetro até aproximadamente M20h, e após apresentou leve diminuição dos seus valores, sendo diferente de basal em M22h e M24 para ambos os grupos. Visto que a PaO_2 , não alterou drasticamente durante a ventilação mecânica pode-se observar que a redução do CaO_2 ocorreu devido a redução da hemoglobina e da SaO_2 (Tabela 09) que aconteceu no decorrer do estudo.

A concentração de hemoglobina (tHb) (Tabela 9), não apresentou diferenças entre grupos ou entre momentos durante todo o estudo, e permaneceram próximos do intervalo de referência citado por Haskins et al. (2005), para animais acordados, e semelhantes aos valores observados por Costa, et al. (2013), o qual citam leve diminuição gradativa da hemoglobina durante infusão de propofol (0,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), possivelmente devido a redistribuição de eritrócitos para locais não esplênicos, e não devido a hemólise, pois o propofol detém efeitos antioxidantes (GOKCINAR et al., 2013), promovendo leve diminuição nos valores. Outro fator que pode ter promovido a diferença entre valores coletados 24 horas pré anestesia (13,9 \pm 1,5 e 14,6 \pm 1,4 no GMF e GCM (Tabela 10), em relação ao basal com os animais anestesiados (12,9 \pm 0,8 e 12,8 \pm 1,3) no GMF e GCM respectivamente (Tabela 9), pode ser devido a diluição, que como citam Paydar et al. (2014), pode diminuir os valores de hemoglobina, hematócrito e número de eritrócitos após a administração de solução fisiológica em humanos. A instrumentação, lavagem dos cateteres a cada avaliação, infusão dos tratamentos e fornecimento de nutrição parenteral podem ter influenciado também os valores.

Outro fator que deve ser considerado em relação a diminuição da hemoglobina (Tabela 10) durante o estudo, é a retirada de sangue para avaliações hematológicas, bioquímicas e hemogasométricas, as quais representam aproximadamente 50-60 mL em 24 horas de infusão e podem ter auxiliado na diminuição destes parâmetros.

A saturação arterial de oxigênio (SaO_2) (Tabela 9) depende da fração inspirada de oxigênio utilizada, durante FiO_2 de 21%, normalmente a SaO_2 permanece acima de 97%, com o aumento da FiO_2 para 100% é esperado uma saturação de 99 - 100%. LOPES et al. (2014), observaram saturação de 98,8% em cães com FiO_2 de 40%, sendo este um valor intermediário entre 97 e 100%. No presente estudo observamos resultados semelhantes, com valores basais de $98,8 \pm 0,3$ e $98,9 \pm 0,3$ no GMF e GCM respectivamente. A partir de M14, foi observado em ambos os grupos uma diminuição em relação ao basal, até o final do período de avaliação. No entanto os valores das reduções permaneceram próximos os valores aceitáveis (98%), possivelmente devido a maior taxa de extração de oxigênio.

Tabela 9 - Valores médios \pm desvio padrão do conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) em mL.dL⁻¹, saturação arterial de oxigênio (SO₂) (%) e conteúdo de hemoglobina (tHb) g/dL em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	CaO₂		SaO₂		tHb	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	17,6 \pm 1,0	17,7 \pm 1,8	98,8 \pm 0,3	98,9 \pm 0,3	12,9 \pm 0,8	12,8 \pm 1,3
30min	17,0 \pm 1,6	17,0 \pm 2,2	98,9 \pm 0,4	98,9 \pm 0,3	11,9 \pm 1,2	11,9 \pm 1,6
2h	17,2 \pm 2,3	16,7 \pm 1,7	98,8 \pm 0,6	98,7 \pm 0,4	12,1 \pm 1,7	11,8 \pm 1,2
4h	17,2 \pm 1,6	16,4 \pm 1,9	98,6 \pm 0,7	98,6 \pm 0,4	12,2 \pm 1,1	11,5 \pm 1,3
6h	18,5 \pm 2,5	17,4 \pm 1,9	98,5 \pm 0,7	98,4 \pm 0,7	13,1 \pm 1,8	12,3 \pm 1,3
8h	17,5 \pm 1,8	17,9 \pm 2,3	98,4 \pm 0,8	98,5 \pm 0,4	12,4 \pm 1,3	12,6 \pm 1,7
10h	17,0 \pm 1,4	17,0 \pm 2,5	98,2 \pm 0,6	98,2A \pm 0,6	12,0 \pm 1,0	12,1 \pm 1,7
12h	17,1 \pm 1,3	17,4 \pm 1,4	98,1 \pm 0,7	98,4 \pm 0,6	12,9 \pm 0,9	13,0 \pm 0,9
14h	17,1 \pm 1,4	17,4 \pm 1,7	97,6 \pm 0,6A	97,6 \pm 1,0A	12,1 \pm 1,0	12,4 \pm 1,2
16h	16,9 \pm 2,2	16,9 \pm 1,5	97,6 \pm 0,9A	98,0 \pm 0,8A	12,0 \pm 1,6	12,0 \pm 1,0
18h	16,2 \pm 1,5	16,9 \pm 2,9	97,6 \pm 1,1A	98,1 \pm 0,8A	11,5 \pm 1,0	11,9 \pm 2,0
20h	16,0 \pm 1,7	16,2 \pm 1,5	97,3 \pm 0,7A	98,1 \pm 0,6A	11,4 \pm 1,2	11,4 \pm 1,1
22h	15,7 \pm 1,7A	15,3 \pm 1,7A	97,5 \pm 1,0A	97,7 \pm 0,7A	11,3 \pm 1,1	11,1 \pm 1,2

Continuação Tabela 9

Dados	CaO₂		SaO₂		tHb	
Grupo	Gmf	Gcm	Gmf	Grupo	Gmf	Gcm
24h	15,9±1,2A	15,3±1,9A	97,8±0,5A	97,8±0,8A	11,3±0,9	11,0 ±1,3

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Tabela 10- Valores médios \pm desvio padrão da hemoglobina (Hb) (g/dL), pelo método laboratorial em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

	Hemoglobina	
	Gmf	Gcm
Basal	13,9±1,5	14,6±1,4
M12	12,4±1,2A	12,8±1,3A
M24	10,8±0,7A	11,4±1,8A
T12	12,1±1,2A	13,1±1,7A
T24	12,8±1,7	13,5±1,9
T48	12,9±2,2	13,7±1,9

M12, M24, T12, T24 e T48 (momentos de avaliação M: durante e T: após término da infusão) Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM) seguido pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$). Fonte: Próprio autor.

A concentração venosa mista de oxigênio ($C_{vm}O_2$) (Tabela 11) também diminuiu, conforme observado no conteúdo arterial de oxigênio, visto que os mesmos parâmetros são utilizados para o cálculo desta, como hemoglobina, $P_{vm}O_2$, e $S_{vm}O_2$. No momento basal os valores em ambos os grupos estavam próximos aos valores de referência citados por Haskins et al. (2005), 13,8 a 14,7 (mL/dL), no entanto, com diminuição a partir de M2 (M2, M4, M8, M12 até M24) no GMF e M30 min (M30 min, M2, M4, M6, M8, M14 até M24) no GCM. Os efeitos dilucionais, bem como redistribuição de eritrócitos e retirada de sangue para a análise hemogasométrica e laboratorial também podem ter causado a diminuição dos valores de $C_{vm}O_2$.

A oferta de oxigênio (DO_2) (Tabela 11), é o produto da CaO_2 e o IC, como ambos diminuíram no decorrer do tempo, ocorreu uma diminuição da DO_2 em ambos os grupos a partir de M30min até M24, com reduções médias de 26% no GMF e 31% no GCM, ficando abaixo dos níveis de referência para a espécie (HASKINS et al., 2005). A anestesia normalmente diminui a oferta de oxigênio (HASKINS, 2006), Mannarino et al. (2012) também observaram uma redução da oferta de oxigênio devido a diminuição do DC em infusão de propofol a curto prazo. Em estudo de sedação prolongada, Ethier et al. (2008) citam uma diminuição de 15 % na DO_2 , com protocolo de propofol, benzodiazepínicos e fentanil ou medetomidina, morfina e benzodiazepínicos, porém sem alteração da perfusão tecidual.

A taxa de extração de oxigênio (Tabela 11), calculada pela razão entre o consumo de oxigênio (VO_2) aferido pela calorimetria indireta e a oferta de oxigênio (DO_2) se encontrava próximo aos valores aceitáveis para a espécie, 20 – 25% (HASKINS et al., 2005; CHRISTENSEN; PGCERT, 2012) em ambos os grupos, contudo, aumentou com o decorrer do tempo, em relação ao basal em M10h, M12h, M14h, M18h, M20h, M22h e M24h no GMF, e em M10h, M16h, M18h M22h e M24h

no GCM, porém sem diferenças entre grupos. Haskins (2006) cita que normalmente com a diminuição da DO_2 ocorre um aumento na extração de oxigênio e assim o requerimento de oxigênio tecidual é mantido, sendo nessa fase o consumo independente da oferta. Contudo, após certo nível, denominada oferta crítica de oxigênio (LINDEN et al., 2000), as necessidades não serão supridas, e o consumo será dependente da oferta. No presente estudo, o aumento da taxa de extração de oxigênio foi semelhante em ambos os grupos, sendo o aumento médio de 31% no GMF e 34% no GCM, todavia as necessidades basais para a perfusão tecidual foram mantidas em ambos os grupos.

Tabela 11 - Valores médios \pm desvio padrão do Conteúdo venoso misto de oxigênio (CvmO₂) em mL.dL⁻¹, oferta de oxigênio (DO₂) em mL/min/m² e da extração de oxigênio (O₂ER) (%) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	CvmO ₂		DO ₂		O ₂ ER	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	13,2 \pm 1,0	13,3 \pm 1,3	689,2 \pm 118,1	726,6 \pm 139,9	19,3 \pm 4,4	19,7 \pm 4,7
M-15min	12,3 \pm 1,7	12,9 \pm 1,6	621,9 \pm 195,9	737,2 \pm 234,0	22,7 \pm 5,2	18,8 \pm 5,2
30min	11,6 \pm 1,6	11,2 \pm 2,2A	517,6 \pm 104,0A	503,1 \pm 89,3A	18,7 \pm 2,0	21,6 \pm 8,0
2h	10,9 \pm 2,4A	11,4 \pm 1,8A	507,1 \pm 61,1A	555,0 \pm 104,9A	23,9 \pm 3,6	22,8 \pm 5,7
4h	10,9 \pm 1,8A	10,8 \pm 1,2A	501,4 \pm 90,5A	449,5 \pm 59,6A	23,7 \pm 3,5	26,1 \pm 4,5
6h	12,0 \pm 2,6	11,5 \pm 2,0A	536,1 \pm 90,0A	438,4 \pm 67,2A	24,6 \pm 3,0	28,3 \pm 7,1
8h	10,8 \pm 1,3A	11,4 \pm 1,8A	470,0 \pm 48,6A	493,4 \pm 127,5A	25,2 \pm 1,9	24,4 \pm 5,6
10h	11,2 \pm 1,5	11,6 \pm 1,5	474,3 \pm 61,3A	423,5 \pm 106,4A	27,0 \pm 3,4A	31,7 \pm 4,9A
12h	10,7 \pm 1,3A	12,1 \pm 1,1	474,2 \pm 80,7A	451,5 \pm 42,5A	26,8 \pm 3,3A	25,4 \pm 5,6
14h	10,8 \pm 1,1A	11,4 \pm 0,9A	508,7 \pm 59,1A	444,4 \pm 100,1A	26,6 \pm 3,3A	27,4 \pm 7,1
16h	10,4 \pm 1,1A	10,6 \pm 1,3A	534,8 \pm 81,8A	444,0 \pm 90,7A	24,4 \pm 2,4	29,1 \pm 6,3A

Continuação Tabela 11

Dados	CvmO₂		DO₂		O₂ER	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
18h	10,3A±1,3	10,1A±1,8	449,5±27,4A	498,1±225,8A	27,7±4,1A	28,3±5,2A
20h	9,4A±1,2	10,8A±1,5	454,4±24,0A	464,3±125,8A	26,6±5,5A	26,3±6,1
22h	9,7±1,2A	11,1±1,4A	494,7±88,3A	429,7±80,5A	25,6±6,3A	28,9±4,7A
24h	9,3±0,3A	10,7±1,6A	439,0±33,9A	439,0±71,9A	27,5±3,6A	29,7±7,8A

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

A calorimetria é um método consagrado para avaliação indireta do consumo de oxigênio, produção de dióxido de carbono, além do gasto energético diário e quociente respiratório (O'TOOLE, et al., 2004). Pinheiro et al. (2002), observaram diminuição no consumo de oxigênio em animais sob ventilação mecânica controlada, quando comparado a modos assistidos. A respiração espontânea é ativa, necessitando energia para movimentação diafragmática e da musculatura torácica, o que não ocorre durante ventilação controlada, tanto em modalidade ciclada a pressão como volume.

No presente estudo observou-se uma diminuição do consumo de oxigênio (VO_2) (mL/min) (Tabela 12) em relação ao basal apenas em M10min, M30min e M1h no GMF, e em M10min e M30min, no GCM, no entanto os valores permaneceram menores que os valores basais durante todo o estudo, com uma redução média de 7% no GCM e 15,9% no GMF. Em geral, os anestésicos ou sedativos diminuem o requerimento e conseqüentemente o consumo de oxigênio (HASKINS et al., 2006). A diminuição da atividade motora pela imobilidade promovida pelos anestésicos leva também a uma diminuição significativa do consumo de oxigênio. Terao et al. (2003) relacionou a profundidade de sedação com uma maior diminuição do consumo de oxigênio em seres humanos. Ethier et al. (2008) citam uma diminuição no consumo de oxigênio (pelo método calculado), com a infusão de fentanil benzodiazepínico e propofol, dado este corroborado por Holzinger et al. (2015), os quais citam a diminuição de aproximadamente 25% do consumo de oxigênio com a infusão de midazolam, fentanil associado a protocolo de hipotermia permissiva em humanos. A cetamina, em doses mais elevadas, tende a aumentar o consumo de oxigênio (BERRY, 2015) porém, no presente estudo foi utilizada em baixas doses, e em associação com o propofol, o qual detém efeito de diminuição do consumo de oxigênio (HASKINS, 2006), levando a uma diminuição do consumo de oxigênio, porém, no GMF foram

observados os maiores índices de diminuição, possivelmente pela associação de midazolam, que como o propofol também diminui o consumo de oxigênio. Outro fator importante é a ventilação mecânica, a qual como citam Pinheiro et al. (2002), diminui o consumo de oxigênio quando da utilização de modalidades controladas quando comparadas a modalidades assistidas.

A produção de CO_2 (VCO_2) (mL/min) (Tabela 12) é outro parâmetro importante fornecido pela calorimetria indireta, auxiliando a compreensão sobre o estado metabólico do paciente (O'TOOLE, et al., 2004). No presente estudo ocorreu diminuição do VCO_2 , em relação ao basal a partir de M1h em M1h M3h, M4h, M5h, M7h, M8h, M9h, M10h, M11h, M12h, M13h, M15h, M18h, M19h e M20h no GMF e em M1, M2, M5, M7, M8, M10 e M13h no GCM. Foi observado neste estudo assim como uma redução do consumo de oxigênio, uma redução da produção de CO_2 , de aproximadamente 15% em ambos os grupos, caracterizando diminuição do metabolismo. Gehrcke (2014), observou resultados semelhantes de VCO_2 (127 ± 30 L/min), em cães anestesiados com isoflurano, sendo que esse valor diminuiu durante a ventilação mecânica ciclada a pressão e durante fase hipotensora, produzida pela administração de isoflurano a 3,5V% e aumentou em relação ao basal na fase hipertensora, produzida pela administração de dobutamina 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

O gasto energético diário (GED) (Tabela 12) diminuiu a partir de M2 em ambos os grupos, e permaneceu baixo durante todo o período de avaliação, com diferença em relação ao basal em M2, M3, M4, M5, M8, M9, M10, M11, M20, M21 e M24 no GMF, e em M2, M3, M5, M6, M7, M8 e M9, M10, M12, M13, M14 no GCM. Donoghue (1994) cita a necessidade de adequação do gasto energético em repouso para indivíduos sobre as diversas condições ou comorbidades, como por exemplo 1,2

a 1,5 vezes o gasto energético em animais com sepse, ou ainda 0,5 a 0,7 vezes o gasto energético em animais sob coma induzido. No presente estudo observamos resultado semelhante ao citado por Donoghue (1994), pois a redução do gasto energético em relação ao basal (ventilação espontânea) chegou ao máximo de 20% em M2h no GMF e 19% no M9h no GCM quando da manutenção da ventilação mecânica, contudo, as médias da redução durante o estudo ficaram em 13% no GMF, e 12% no GCM.

Tabela 12 - Valores médios \pm desvio padrão do gasto energético diário (GED) (Kcal/dia), consumo de oxigênio (VO₂) (mL/min) e produção de dióxido de carbono (VCO₂) (mL/min) obtidos por calorimetria indireta em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	GED		VO ₂		VCO ₂	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	956 \pm 232	917 \pm 120	138,8 \pm 26,9	129,3 \pm 30,8	121,7 \pm 17,6	119,3 \pm 31,4
M-15 min	964 \pm 208	928 \pm 111	130,5 \pm 25,2	135,8 \pm 34,7	102,7 \pm 26,8	96,8 \pm 27,7
10 min	949 \pm 179	838 \pm 232	99,3A \pm 8,0	96,8 \pm 21,2A	111,8 \pm 16,4	110,5 \pm 7,7
30min	905 \pm 147	849 \pm 105	103,5 \pm 25,9A	97,8 \pm 25,9A	102,0 \pm 20,0	96,2 \pm 9,9
1h	849 \pm 127	824 \pm 75	103,2 \pm 7,2A	110,2 \pm 23,4	97,8 \pm 22,7A	90,0 \pm 8,0A
2h	775 \pm 124A	753 \pm 101A	122,8 \pm 22,5	120,8 \pm 22,9	106,8 \pm 16,6	94,5 \pm 4,9A
3h	812 \pm 114A	788 \pm 115A	112,2 \pm 13,3	118,7 \pm 14,0	102,5 \pm 17,1A	102,8 \pm 12,6
4h	820 \pm 83A	806 \pm 117	115,2 \pm 11,5	116,2 \pm 9,7	103,2 \pm 16,4A	100,3 \pm 12,3
5h	819 \pm 74A	776 \pm 78A	111,7 \pm 13,1	120,0 \pm 10,1	100,3 \pm 17,3A	84,8 \pm 38,8A
6h	831 \pm 73	768 \pm 76A	120,3 \pm 18,9	130,0 \pm 12,4	105,8 \pm 15,5	99,5 \pm 13,0
7h	831 \pm 93	755 \pm 49A	107,2 \pm 5,5	113,7 \pm 19,0	96,2 \pm 18,7A	90,3 \pm 9,9A
8h	794 \pm 118A	746 \pm 43A	114,5 \pm 10,1	118,7 \pm 17,4	99,0 \pm 26,3A	95,3 \pm 9,9A
9h	778 \pm 139A	772 \pm 69A	121,2 \pm 19,2	120,7 \pm 9,6	92,3 \pm 13,5A	97,8 \pm 11,4

Continuação Tabela 12

Dados	GE		VO ₂		VCO ₂	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
10h	801±108A	783±79A	126,3±9,6	135,2±45,5	103,2±12,6A	95,2±10,3A
11h	814±68A	789±116	121,3±16,1	123,3±29,6	100,2±20,6A	97,0±17,0
12h	842±68	762±120A	125,3±14,1	113,7±22,5	104,3±18,4A	99,0±20,9
13h	845±101	744±97A	128,7±18,3	113,8±12,6	101,8±17,4A	94,8±14,6A
14h	858±114	772±82A	133,7±12,0	115,8±15,8	107,5±15,2	104,5±11,6
15h	838±118	829±69	125,3±18,5	121,2±11,3	105,7±17,3A	109,3±14,8
16h	831±120	853±67	129,3±16,1	124,0±10,1	111,5±21,4	107,2±12,5
17h	842±127	843±59	125,8±16,6	120,0±9,3	109,2±24,1	104,3±13,6
18h	856±102	818±61	123,7±15,3	131,5±28,5	105,3±17,5A	106,5±14,5
19h	837±100	824±92	107,0±5,4	128,0±24,9	102,2±14,4A	105,7±22,3
20h	800±128A	835±124	120,8±27,6	116,0±15,3	101,5±15,1A	100,0±12,0
21h	807±147A	812±106	126,3±28,3	116,0±10,0	106,0±19,9	100,7±17,0
22h	827±174	798±81	123,8±19,9	121,0±9,5	110,5±18,9	104,8±17,2
23h	826±142	821±104	113,5±17,2	124,0±17,5	106,7±17,5	105,3±15,1
24h	816±107A	830±115	120,3±15,8	124,5±21,6	108,2±16,1	104,8±15,6

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

O pH arterial (Tabela 13) no momento basal, estava levemente abaixo da média (7,33 – 7,42), para animais anestesiados (HA et al., 2013), possivelmente, devido ao fato dos animais estarem em respiração espontânea, e associado a leve depressão respiratória causada pela anestesia inalatória, a qual reduz o volume minuto de maneira dose dependente (GALLOWAY et al., 2004). Após 15 minutos da administração do bolus de opioide (0,5 mg/kg de morfina no GCM ou 5 µg/kg de fentanil no GMF), o pH diminuiu em ambos os grupos em relação ao basal, aumentando a acidez anteriormente observada. Os opioides podem acentuar mais ainda a depressão respiratória, interferindo de maneira dose-dependente (BRUSH; KRESS 2009), afetando os mecanismos compensatórios responsáveis pela resposta ao acúmulo de CO₂ (PATTINSON 2008). A partir do início da ventilação mecânica, os valores de pH permaneceram dentro da faixa aceitável para animais anestesiados, não havendo diferença entre grupos em nenhum momento do estudo.

A pressão arterial de oxigênio arterial (PaO₂) (Tabela 13) permaneceu entre 4 – 5 vezes a fração inspirada de oxigênio (FiO₂), a qual foi padronizada em todo o período de avaliação em 40%, e constantemente confirmada pelo monitor multiparamétrico. Assim os valores de PaO₂, deveriam estar entre 160 – 200 mm/Hg (RIESER, 2013) caso estivessem abaixo seria caracterizada hipoxemia e, realizadas manobras de recrutamento alveolar (HOPPER; POWELL, 2013). No entanto, em nenhum momento a PaO₂ diminuiu de 160 mm/Hg, não sendo necessárias manobras de recrutamento segundo os resgates preconizados na metodologia. No entanto, após término da coleta de dados, foi realizado o cálculo de shunt intrapulmonar, conforme descrito por Haskins et al. (2005), e foi observado a formação de shunts intrapulmonares em ambos os grupos, com maior incidência no GMF, o que talvez sugere que

os resgates ventilatórios baseados apenas na PaO_2 (HOPPER; POWELL, 2013) não sejam suficientes para correta resolução. Os níveis de shunt foram baixos, e próximos aos valores aceitáveis, no entanto, é importante frisar que neste estudo, os animais utilizados eram hígidos, e talvez em animais críticos, o resgate ventilatório deve ser baseado em cálculos de shunt e atelectasia intrapulmonar, para ser mais efetivos.

No momento basal, a pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) (Tabela 13), apresentava-se acima dos valores comumente aceitáveis para a espécie (35 a 45 mm/Hg) (CAMPBELL, et al., 2003), conforme citado anteriormente, devido a depressão respiratória causada pelo isoflurano, que mesmo em concentrações baixas (GALLOWAY, et al., 2004; ALTUG, et al., 2009), promovem depressão do volume minuto e aumento na PaCO_2 (MUTOH, et al., 2001). Após o bolus de fentanil ou morfina, ocorreu potencialização da depressão respiratória, pois os opioides inibem ainda mais à resposta a hipercapnia no tronco cerebral (PATTINSON 2008).

Após o início da ventilação controlada, a PaCO_2 retornou aos valores aceitáveis para a espécie (35 – 45 mm/Hg), apresentando valores menores em relação aos momentos basais em ambos os grupos, a partir de M30min (M30min, M4h, M8h, M16h, M18h, M20h, M22h, M24h) no GMF. No GCM, ocorreu diminuição dos valores de PaCO_2 em relação ao basal a partir de M30min até M24h, com valores menores em relação ao GMF apenas em M12. Em ambos os grupos, após a ventilação mecânica, as médias permaneceram dentro da normalidade, demonstrando estabilidade da modalidade ventilatória.

Tabela 13 - Valores médios \pm desvio padrão do potencial de hidrogênio (pH), pressão arterial de oxigênio (PaO₂) em mm/Hg, Pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mm/Hg em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	pH		PaO ₂		PaCO ₂	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	7,32 \pm 0,06	7,31 \pm 0,03	196,8 \pm 23,3	204,7 \pm 25,6	47,9 \pm 6,6	49,6 \pm 4,9
M-15min	7,28 \pm 0,06A	7,23 \pm 0,07A	187,4 \pm 14,5	187,8 \pm 14,6	53,8 \pm 5,7	56,8 \pm 6,9
30min	7,38 \pm 0,08	7,40 \pm 0,03A	202,0 \pm 10,4	208,2 \pm 9,8	39,2 \pm 8,1A	38,1 \pm 6,8A
2h	7,36 \pm 0,04	7,35 \pm 0,02	192,1 \pm 11,3	189,5 \pm 12,3	42,7 \pm 3,4	40,6 \pm 6,6A
4h	7,36 \pm 0,03	7,36 \pm 0,05	184,8 \pm 15,3	191,6 \pm 10,8	39,9 \pm 1,8A	39,0 \pm 3,2A
6h	7,34 \pm 0,03	7,36 \pm 0,05	184,5 \pm 13,0	188,3 \pm 16,7	45,0 \pm 3,9	40,6 \pm 3,1A
8h	7,38 \pm 0,04	7,37 \pm 0,03	200,3 \pm 15,4	199,1 \pm 12,4	39,5 \pm 6,5A	38,4 \pm 2,5A
10h	7,33 \pm 0,04	7,36 \pm 0,05	187,0 \pm 11,9	189,1 \pm 10,9	44,4 \pm 4,0	41,1 \pm 2,7A
12h	7,35 \pm 0,03	7,38 \pm 0,05	188,7 \pm 9,4	196,2 \pm 17,1	44,4 \pm 4,5a	37,5 \pm 5,2Ab
14h	7,34 \pm 0,03	7,35 \pm 0,02	195,1 \pm 7,6	196,0 \pm 7,2	43,3 \pm 3,8	40,6 \pm 4,1A
16h	7,35 \pm 0,02	7,34 \pm 0,04	192,9 \pm 7,2	193,3 \pm 11,8	41,2 \pm 2,5A	41,4 \pm 2,9A

Continuação Tabela 13

Dados	pH		PaO₂		PaCO₂	
	Grupo	Gmf	Gcm	Grupo	Gmf	Gcm
18h	7,36±0,03	7,35±0,03	198,7±8,6	199,9±12,0	39,1±3,4A	37,7±2,2A
20h	7,38±0,01	7,34±0,03	197,4±6,1	200,1±8,0	35,3±1,5A	37,7±2,9A
22h	7,34±0,03	7,36±0,03	189,6±7,1	198,3±7,4	38,4±3,3A	39,2±7,1A
24h	7,34±0,05	7,34±0,05	198,8±2,2	196,1±16,0	39,4±3,2A	36,3±4,4A

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor

As médias do bicarbonato (HCO_3^-) (Tabela 14) permaneceram levemente acima dos valores preconizados para a espécie, de 20 a 23 mEq/L (Ha et al., 2013), nos momentos basal e em M-15min, possivelmente devido à tentativa de tamponar a leve acidemia observada pela diminuição do pH nestes momentos. Após início da ventilação mecânica, ocorreu uma normalização dos parâmetros, permanecendo dentro dos valores aceitáveis durante todo o restante do experimento, porém, com uma diminuição entre momentos em ambos os grupos a partir de M16h, até M24h. Mannarino et al. (2012), citam valores de bicarbonato de $21,3 \pm 2,0$ após uma hora de infusão de propofol, lidocaína e cetamina em cães, valores estes bem próximos aos encontrados no presente estudo, porém com 24 horas de infusão. Possivelmente devido à padronização da ventilação, não ocorreram alterações respiratórias drásticas, as quais poderiam interferir em respostas compensatórias renais, como cita Dibartola (2007), já que o aumento de 1 mm/Hg na PaCO_2 , ocorre o aumento de 0,15 mEq/L nos níveis de bicarbonato, em algumas horas. A monitoração do bicarbonato é imprescindível em indivíduos sob ventilação mecânica, pois em caso de alteração metabólica, a resposta respiratória compensatória pode estar suprimida devido a padronização da ventilação mecânica. No presente estudo mesmo com a diminuição do bicarbonato, estes permaneceram dentro dos valores aceitáveis para a espécie, porém em pacientes críticos as alterações em EAB podem ser mais severas (HOPPER et al., 2014).

O déficit de base (Tabela 14) tem novamente recebido atenção nos últimos anos devido a sua utilidade em prognósticos de animais críticos em unidades de terapia intensiva. (CONTI-PATARA, et al., 2012). Ha et al. (2012), citam valores de até -3 mEq/L em animais hígidos, no entanto, Corrêa (2010) relata valores de -5,7 mEq/L, em cães acordados, e a manutenção

destes valores em infusões de propofol. Conti-patara et al. (2012), citam alta correlação entre aumento severo do déficit de base e óbitos em indivíduos com sepse, ou choque grave (-16 a -19 mEq/L), porém no presente estudo, foi observado um leve aumento do déficit de base em relação ao tempo, com diferença estatística em ambos os grupos após M18h, possivelmente devido a diminuição dos níveis de bicarbonato ao final do experimento.

Tabela 14 - Valores médios \pm desvio padrão do bicarbonato (HCO_3^-) em mEq/L e déficit de base (DB) em mmol/L em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	HCO_3^-		DB	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	24,5 \pm 1,4	24,7 \pm 2,8	-1,6 \pm 2,4	-2,4 \pm 3,7
M-15min	24,4 \pm 1,8	24,1 \pm 2,2	-2,5 \pm 2,5	-4,2 \pm 3,0
30min	22,4 \pm 1,8A	23,4 \pm 2,4	-2,7 \pm 2,0	-2,3 \pm 3,6
2h	23,3 \pm 1,4	23,1 \pm 2,6	-2,3 \pm 2,0	-3,2 \pm 3,0
4h	22,3 \pm 2,0A	22,1 \pm 1,8	-3,1 \pm 2,5	-3,9 \pm 2,5
6h	23,1 \pm 1,8	22,7 \pm 2,2	-2,9 \pm 2,1	-3,5 \pm 2,7
8h	22,7 \pm 2,3	22,4 \pm 2,1	-2,4 \pm 2,2	-3,8 \pm 2,3
10h	23,2 \pm 1,2	22,7 \pm 2,0	-2,6 \pm 1,3	-3,2 \pm 2,5
12h	23,7 \pm 1,5	21,9 \pm 2,1	-2,1 \pm 1,4	-3,9 \pm 2,3
14h	22,7 \pm 1,1	21,9 \pm 1,8	-3,1 \pm 1,1	-4,6 \pm 2,5
16h	22,2 \pm 1,6A	22,1 \pm 2,4A	-3,4 \pm 1,8	-4,9 \pm 3,7

Continuação Tabela 14

Dados	HCO₃⁻		DB	
Grupo	Gmf	Grupo	Gmf	Gcm
18h	21,3±0,9A	20,9±1,7A	-4,2±1,1A	-5,9±3,1A
20h	20,4±1,1A	20,5±2,1A	-4,8±1,3A	-6,2±2,8A
22h	20,3±1,3A	20,3±2,9A	-5,5±1,5A	-6,0±2,4A
24h	20,4±1,6A	20,3±1,3A	-5,3±1,9A	-5,8±2,1A

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Não foram observadas diferenças entre grupos ou entre momentos para o Na^+ , K^+ durante o período de avaliação (Tabela 15). A manutenção dos íons é importante para regulação de várias funções celulares, como por exemplo o K^+ na excitabilidade muscular e cardíaca (ARONSON; GIEBISCH, 2011). Os valores séricos de potássio permaneceram dentro dos valores aceitáveis para a espécie (3,6 – 4,6 mmol/L) durante todo o período de avaliação (HA et al., 2013).

O cálcio ionizado (iCa) (Tabela 15), também não apresentou diferenças entre grupos ou momentos durante o estudo para ambos os grupos, e permaneceu dentro dos valores de referência para a espécie, 1,2 a 1,5 mmol/L (HA et al., 2013). No entanto o pH ácido dissocia o cálcio da proteína aumentando seu valor sérico, enquanto o pH alcalino favorece sua ligação (SCHENCK; CHEW, 2008). Apesar de não ocorrer aumento significativo, foi observado os maiores valores de iCa em M-15min, corroborando com os menores valores de pH e consequentemente maior dissociação do cálcio com as proteínas, e liberação sérica. No entanto nos momentos subsequentes, com a estabilização do pH durante a ventilação os valores de iCa retornaram aos valores normais.

Tabela 15 - Valores médios \pm desvio padrão do potássio (K^+) em mmol/L, cálcio ionizado (iCa) em mmol/L e cloro (Cl^-) em mmol/L em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Na^+		K^+		iCa	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	145,8 \pm 1,2	147,1 \pm 1,2	3,9 \pm 0,2	3,8 \pm 0,2	1,43 \pm 0,08	1,46 \pm 0,04
2h	144,6 \pm 2,5	147,5 \pm 4,4	4,2 \pm 0,2	4,1 \pm 0,4	1,46 \pm 0,04	1,44 \pm 0,03
4h	144,4 \pm 2,2	147,1 \pm 4,4	4,1 \pm 0,3	4,0 \pm 0,4	1,42 \pm 0,07	1,42 \pm 0,04
8h	143,6 \pm 2,3	146,5 \pm 4,1	4,0 \pm 0,4	3,9 \pm 0,4	1,43 \pm 0,04	1,43 \pm 0,03
10h	143,2 \pm 3,5	145,6 \pm 2,2	4,1 \pm 0,3	3,9 \pm 0,4	1,43 \pm 0,05	1,41 \pm 0,05
12h	142,7 \pm 2,5	145,3 \pm 3,1	4,1 \pm 0,4	3,8 \pm 0,6	1,41 \pm 0,02	1,40 \pm 0,04
14h	143,3 \pm 1,9	145,6 \pm 4,4	3,8 \pm 0,2	3,9 \pm 0,6	1,44 \pm 0,02	1,42 \pm 0,03
16h	144,8 \pm 2,7	145,6 \pm 3,5	4,0 \pm 0,3	4,0 \pm 0,5	1,43 \pm 0,04	1,42 \pm 0,03
20h	144,1 \pm 3,0	148,2 \pm 5,4	3,9 \pm 0,2	4,0 \pm 0,4	1,41 \pm 0,03	1,44 \pm 0,03
22h	146,5 \pm 3,5	146,5 \pm 4,8	3,9 \pm 0,4	4,0 \pm 0,4	1,44 \pm 0,03	1,44 \pm 0,05
24h	145,5 \pm 2,1	146,7 \pm 3,0	3,9 \pm 0,4	4,0 \pm 0,4	1,42 \pm 0,04	1,43 \pm 0,03

Fonte: Próprio autor.

O cloro sérico (Cl^-) (Tabela 16) foi menor em M10h, M12h e M14h, no GMF e GCM, porém, todos os valores de cloro permaneceram próximos dos valores ideais para a espécie (111 - 121 mmol/L), como citam Ha et al. (2013). Não foram observadas alterações marcantes para o cloro durante o período de avaliação.

O ânion GAP (AG) (Tabela 16), é a mensuração utilizada para avaliação dos íons não mensuráveis. Os cátions são facilmente mensuráveis, no entanto, os ânions com exceção do cloro e bicarbonato, são de difícil mensuração. O aumento do AG está relacionado com o aumento dos ânions não mensuráveis, como o lactato (DIBARTOLA, 2007), facilitando o entendimento da causa do desequilíbrio. O valor de ânion GAP para cães é 11,7 a 24 mmol/L (FEITIG et al., 2012). Na avaliação do AG, observou-se valores maiores em M2h, M12h, M20h e M24h, no GCM que no GMF, porém em nenhum momento em ambos os grupos os valores de AG permaneceram fora dos valores aceitos para a espécie, possivelmente devido a estabilidade dos protocolos, os quais não produziram alterações iônicas marcantes e consequente alteração em AG. Novos métodos para avaliação de ânions não mensuráveis com método de Stewart e SIG “Strong Ion Difference” são citados como melhor índice de correlação com distúrbios em ânions não mensuráveis (FETTIG et al., 2012; HOPPER et al., 2014), no entanto dependem de mensurações menos comumente realizadas, como magnésio ou fósforo, os quais não foram realizadas no presente estudo.

Tabela 16 - Valores médios \pm desvio padrão do ânion gap (AG) em mmol/L, conteúdo de hemoglobina (tHb) g/dL, hematócrito (Hct) (%), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	CF		AG		Hct	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	111,0 \pm 3,2	113,3 \pm 3,0	14,9 \pm 0,8	16,4 \pm 1,3	34,0 \pm 2,6	33,2 \pm 3,9
2h	109,5 \pm 2,9	111,6 \pm 3,2	16,1 \pm 1,2a	17,8 \pm 1,4b	33,3 \pm 4,6	31,5 \pm 3,1
4h	109,7 \pm 3,5	112,0 \pm 1,9	14,5 \pm 1,8	16,8 \pm 2,0	33,5 \pm 3,7	32,3 \pm 2,7
8h	108,8 \pm 3,3	111,3 \pm 2,6	16,1 \pm 1,0	17,4 \pm 1,1	34,3 \pm 3,6	35,1 \pm 5,0
10h	108,0 \pm 2,6A	110,0 \pm 2,5A	16,0 \pm 1,4	17,4 \pm 1,3	33,5 \pm 3,1	33,1 \pm 5,0
12h	108,5 \pm 2,7A	110,1 \pm 2,6A	14,8 \pm 1,4a	17,6 \pm 1,8b	36,0 \pm 2,1	35,4 \pm 3,3
14h	108,4 \pm 3,1A	110,5 \pm 3,0A	16,0 \pm 1,4	17,2 \pm 1,2	33,6 \pm 2,4	33,9 \pm 3,8
16h	109,8 \pm 2,9	111,8 \pm 2,3	16,9 \pm 1,8	17,5 \pm 1,2	33,2 \pm 4,1	32,4 \pm 3,2
20h	112,0 \pm 2,4	113,1 \pm 4,5	15,6 \pm 0,9a	17,5 \pm 1,3b	30,7 \pm 3,7	31,1 \pm 3,0
22h	111,9 \pm 2,1	113,0 \pm 3,7	17,4 \pm 0,7A	18,4 \pm 0,9	29 \pm 2,2A	30,4 \pm 2,6
24h	112,3 \pm 2,1	113,2 \pm 2,8	16,6 \pm 1,6a	18,1 \pm 1,1b	29,8 \pm 1,3A	30,0 \pm 3,5

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Estudos em medicina e medicina veterinária citam diferenças entre métodos de avaliação do hematócrito (GEBRETSADKAN et al., 2015; PEREIRA et al., 2014). Em ovinos, equinos e bovinos, o hemogásômetro portátil iStat[®], o qual também afere hematócrito, subestimou em 20% os valores deste (PEIRÓ, et al., 2010). Pereira et al. (2010), citam que em cães, os valores de hematócrito em analisadores portáteis não foi o mesmo que por microhematócrito, apresentando grande variação entre ambos os métodos. Gebretsadkan, et al. (2015), citam que em humanos, apesar da variação dos valores entre aferição por microhematócrito, e analisador laboratorial automatizado, as alterações são diretamente proporcionais na maioria dos casos.

No presente estudo, os valores basais de hematócrito, se encontravam abaixo dos valores aceitos para a espécie (Tabela 16), no entanto os valores pré-sedação, realizados 24 horas antes, pelo método de microhematócrito (Tabela 17) demonstravam que os valores reais estavam dentro dos valores de referência para animais da espécie. Durante o estudo foi observada diminuição clínica em ambos os grupos no decorrer do tempo, no entanto com diminuição significativa somente em M22h e M24h no GMF. Conforme já discutido, o propofol pode promover redistribuição de eritrócitos para locais não esplênicos (COSTA et al., 2013), no entanto, como o propofol foi administrado em ambos os grupos acreditamos que tenha ocorrido algum efeito aditivo do midazolam, o qual pode ter auxiliado a apresentar diferença apenas no GMF.

Tabela 17 - Valores médios \pm desvio padrão do hematócrito pelo método do microhematócrito em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

	Hematócrito	
	Gmf	Gcm
Basal	41,2 \pm 4,8	44,3 \pm 5,4
M12	36,3 \pm 2,7A	38,7 \pm 4,0A
M24	31,8 \pm 1,6A	34,5 \pm 4,4A
T12	35,5 \pm 3,9A	38,7 \pm 6,6A
T24	37,7 \pm 5,8	40,2 \pm 6,2
T48	38,3 \pm 4,3	42,5 \pm 6

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente) Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM) seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$).
Fonte: Próprio autor.

A análise do pH venoso misto (Tabela 18), obtido através por colheita de sangue venoso misto pela extremidade distal do cateter de swan ganz, estava abaixo dos valores de referência citados por Haskins et al. (2005) em M0, possivelmente pelos animais estarem em respiração espontânea sob anestesia de 1 CAM de isoflurano. Após administração do bolus do opioide (M-15), estes potencializaram a depressão observada pelo isoflurano, diminuindo ainda mais os valores de pH, como também observado no pH arterial, principalmente devido ao aumento da P_{vmO_2} , levando a uma leve acidemia. Com o início da ventilação mecânica, os valores de pH ficaram mais próximos dos valores fisiológicos a partir de M30min, como citam Haskins et al. (2005). No entanto foram maiores que o basal no GCM, de M30min até M14h, mas diferença entre grupos somente foi observada em M20h. Possivelmente a diferença em relação ao basal no GCM ocorreu devido aos valores mais baixos do pH venoso misto no momento basal, sendo observado aumento em relação ao basal a partir do início da ventilação mecânica, e conseqüentemente maior eliminação do CO_2 e aumento do pH venoso misto. No GMF também ocorreu aumento durante as 24 horas, no entanto, não ocorreu diferença significativa, visto que o basal deste grupo estava mais próximo aos valores de referência.

A pressão parcial de dióxido de carbono venoso misto (P_{vmCO_2}) (Tabela 18), durante o momento basal estava acima dos valores aceitáveis para animais acordados (45 mm/Hg, citado por Haskins et al., 2005), como já comentado devido ao isoflurano em respiração espontânea, o qual promove depressão respiratória dose dependente (GALLOWAY et al., 2004), a partir de M30min até M24h, ocorreu diminuição dos valores de P_{vmCO_2} , devido a ventilação mecânica, que promoveu aumento do volume minuto (HOPPER; POWELL, 2013) e assim normalizou os valores de P_{vmCO_2} , permanecendo dentro

dos valores aceitáveis por Haskins et al. (2005). Fato semelhante ocorreu com a PaCO₂, conforme já apresentado neste capítulo.

Altas taxas de saturação venosa mista (SvmO₂) (Tabela 18), têm sido associadas com melhor prognóstico em animais com sepse (CONTI-PATARA et al., 2012), na qual valores mínimos de 74% demonstraram maior taxa de sobrevivência, possivelmente por se aproximar do valor fisiológico, para animais saudáveis (75 – 78%) como citam Haskins et al. (2005), devido a taxa de extração de oxigênio normalmente se aproxima de 25%. No presente estudo, observaram-se valores basais de SvmO₂ aceitáveis para a espécie, no entanto com o início do protocolo de infusão, foi observada diminuição de M30min até o final do período de avaliação, em ambos os grupos em relação ao basal, possivelmente devido ao aumento na taxa de extração de oxigênio, o que comumente diminui a saturação venosa mista de oxigênio (HASKINS, 2006). Em M22h as médias do GCM foram maiores que no GMF, possivelmente devido à maior taxa de extração de oxigênio que aconteceu neste grupo nestes momentos. Mesmo com a diminuição da saturação central devido ao aumento na taxa de extração, a diminuição da taxa metabólica e consumo de oxigênio promoveram adequação da necessidade fisiológica, não promovendo quadro de hipoxemia.

Tabela 18 - Valores médios \pm desvio padrão do (pHvm), pressão venoso misto de oxigênio (PvmO₂) em mm/Hg, Saturação venosa mista de oxigênio (SvmO₂), em %, em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	pHvm		PvmO ₂		SvmO ₂	
	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm	Gmf	Gcm
Basal	7,29 \pm 0,07	7,26 \pm 0,05	57,1 \pm 5,7	61,0 \pm 5,6	78,6 \pm 2,6	78,2 \pm 2,7
M-15min	7,25 \pm 0,06	7,21 \pm 0,05	56,1 \pm 7,4	63,0 \pm 8,7	76,1 \pm 4,6	77,6 \pm 4,3
30min	7,35A \pm 0,08	7,35 \pm 0,03A	45,8 \pm 4,9A	45,3 \pm 5,7A	73,6 \pm 4,1A	72,5 \pm 4,4A
2h	7,33 \pm 0,05	7,33 \pm 0,03A	44,8 \pm 3,9A	44,8 \pm 3,2A	70,7 \pm 3,9A	70,9 \pm 2,4A
4h	7,33 \pm 0,03	7,33 \pm 0,04A	44,9 \pm 3,6A	45,8 \pm 2,2A	68,7 \pm 4,8A	69,8 \pm 3,1A
6h	7,32 \pm 0,04	7,33 \pm 0,05A	45,8 \pm 6,6A	45,0 \pm 4,6A	69,6 \pm 5,1A	71,5 \pm 5,1A
8h	7,35 \pm 0,03A	7,34 \pm 0,04A	45,9 \pm 2,7A	45,3 \pm 2,1A	66,6 \pm 3,4A	68,7 \pm 1,6A
10h	7,30 \pm 0,02	7,33 \pm 0,03A	44,6 \pm 3,1A	45,2 \pm 2,0A	66,4 \pm 1,9A	67,4 \pm 3,9A
12h	7,33 \pm 0,02	7,35 \pm 0,05A	43,5 \pm 4,1A	45,3 \pm 2,4A	64,9 \pm 4,4A	70,1 \pm 1,2A
14h	7,32 \pm 0,02	7,33 \pm 0,05A	43,9 \pm 2,6A	45,1 \pm 3,6A	65,5 \pm 2,1A	69,5 \pm 3,2A
16h	7,31 \pm 0,02	7,33 \pm 0,02	45,2 \pm 5,2A	44,6 \pm 3,1A	66,5 \pm 5,6A	67,2 \pm 1,9A

Continuação Tabela 18

Dados	pH_{vm}		P_{vmO2}		S_{vmO2}	
Grupo	Gmf	Gcm	Gmf	Grupo	Gmf	Gcm
18h	7,32±0,03	7,32±0,04	42,7±5,4A	46,5±3,0A	67,3±6,5A	68,8±2,5A
20h	7,35±0,01a	7,31±0,03b	43,3±3,7A	47,7±3,7A	65,4±5,8A	70,5±2,5A
22h	7,30±0,03	7,33±0,03	44,7±3,5A	46,7±5,9A	66,1±5,6Aa	73,6±1,7Ab
24h	7,321±0,04	7,32±0,04	46,6±3,3A	46,4±4,4A	66,5±2,6A	69,5±4,4A

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Um maior número de resgates de dopamina (Tabela 19) foram necessários no GMF em comparação ao GCM ($2,8 \pm 2,6$) ($0,2 \pm 0,4$) respectivamente, para a manutenção da pressão arterial média e sistólica dentro dos limites aceitáveis. Apesar de não ocorrer diferença estatística, o número de bolus de efedrina no GMF ($2,3 \pm 1,4$) foi clinicamente maior que o GCM ($1,2 \pm 1,2$). Vários agentes anestésicos podem levar a quadros de hipotensão de maneira dose dependente, como a morfina e fentanil (LAMONT; MATHEWS, 2007), Iizuka et al. (2013) citam que o quadro de hipotensão é mais comum com a associação de fentanil e isoflurano, porém pode ocorrer com o propofol. Os benzodiazepínicos são conhecidos pela sua estabilidade cardiovascular, porém estudos recentes (HOPKINS et al., 2014) citam a possibilidade de diminuição da pressão arterial sistólica com a dose bolus de midazolam associado ao propofol para indução anestésica, podendo em infusão contínua ter auxiliado para a maior diminuição da pressão arterial e conseqüente maior necessidade de resgates em pressão arterial. A manutenção de planos de sedação mais profundos no Gmf pode ter influenciado a maior necessidade de resgates com dopamina, visto que a maior profundidade de sedação pode levar a maior depressão cardiovascular e conseqüentemente maior necessidade de resgates em pressão arterial neste grupo. Na análise de sobrevivência para os resgates em pressão arterial (Figura 9), foi observado diferença na curva entre grupos, na qual a probabilidade de resgates no GMF foi maior que no GCM.

Não houveram diferenças no número de resgates de atropina (Tabela 19) em ambos os grupos, visto que a frequência cardíaca foi semelhante em ambos os grupos. A análise de sobrevivência (Figura 10) corrobora com este dado, no qual não foi observado diferença entre as curvas.

Não houveram diferenças entre o número de resgates de propofol (Tabela 19) em ambos os grupos. O GMC promoveu

planos de sedação mais leves que o grupo GMF, no entanto ambos os grupos necessitaram de bolus adicionais de propofol para a manutenção mínima dos planos de sedação ideal, o qual era determinado pela manutenção do reflexo corneal, posição do globo ocular rotacionado ventromedialmente, e ainda a presença ou ausência de reflexo palpebral medial. Os resgates foram necessários principalmente nos momentos após troca de decúbito, ou durante realização de cuidados de terapia intensiva, devido ao maior estímulo proporcionado ao paciente. No entanto não foram observadas diferenças em ambos os grupos. Na análise de sobrevivência (Figura 11), também não foram observadas diferenças entre as curvas de cada grupo.

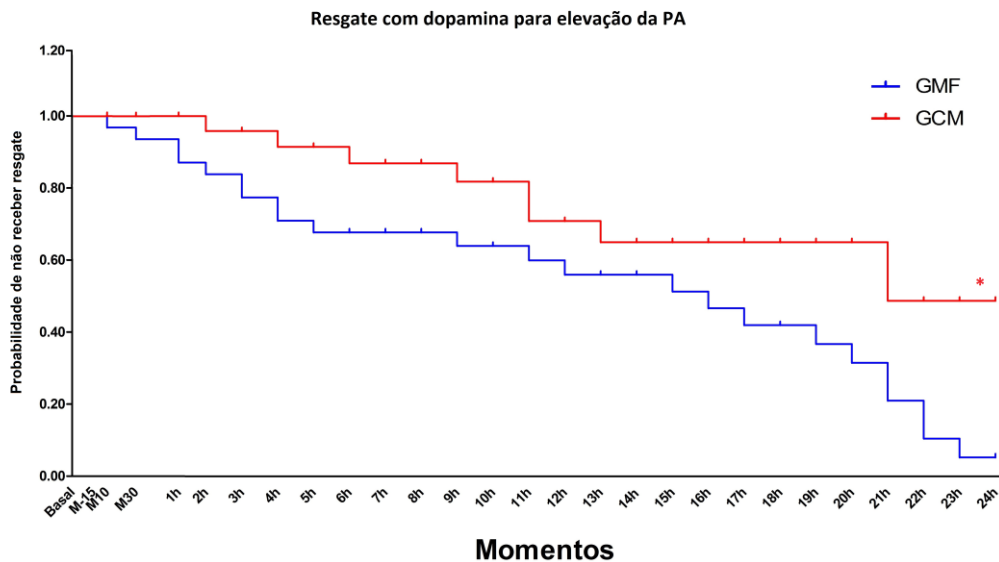
O débito urinário (Tabela 19) permaneceu acima dos valores mínimos aceitáveis para a espécie (CAMPBELL; CHAPMAN, 2000), com valores de $1,7 \pm 0,4$ no GMF e $1,4 \pm 0,2$ no GCM. Ethier et al. (2008), citam diminuição do débito urinário em protocolos com propofol, midazolam/diazepam e fentanil ou midazolam/diazepam medetomidina e morfina), possivelmente devido a maior redução observada no débito cardíaco. Anderson; Day (2008), observaram diminuição do débito urinário em infusão de morfina e fentanil em pacientes politraumatizados e hígidos (de 1,2 mL/kg/h para 0,7 mL/kg/h no grupo morfina e 0,76 mL/kg/h no grupo fentanil) atribuindo a possível interação na liberação de vasopressina como a causa. No presente estudo, não foram observadas diminuições drástica no débito urinário, permanecendo acima dos valores mínimos aceitáveis de 1 mL/kg/h em ambos os grupos. Diferentemente do estudo de Anderson; Day (2008), os quais administraram taxa de fluido 2,5 mL/kg/h, no presente estudo, administramos nutrição parenteral a qual associada a lavagem dos cateteres e administração dos tratamentos, proporcionou uma taxa de infusão de fluidoterapia de aproximadamente 4 mL/kg/h, possivelmente minimizando a diminuição do débito urinário.

Tabela 19 - Media \pm desvio padrão do Débito urinário (ml/kg/h) número de bolus de propofol (1 mg/kg), número de resgates de: atropina (0,022 mg/kg), efedrina (0,1 mg/kg), e dopamina (10 μ g/kg/min) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Parâmetros	GMF	GCM
Débito urinário	1,7 \pm 0,4	1,4 \pm 0,2
Número de resgates de propofol	2,8 \pm 1,7	3,4 \pm 1,7
Número de resgates de atropina	0,5 \pm 0,8	1,5 \pm 2,3
Número de resgates de efedrina	2,3 \pm 1,4	1,2 \pm 1,2
Número de resgates com dopamina (valor médio por animal)	2,8 \pm 2,6a	0,2 \pm 0,4b

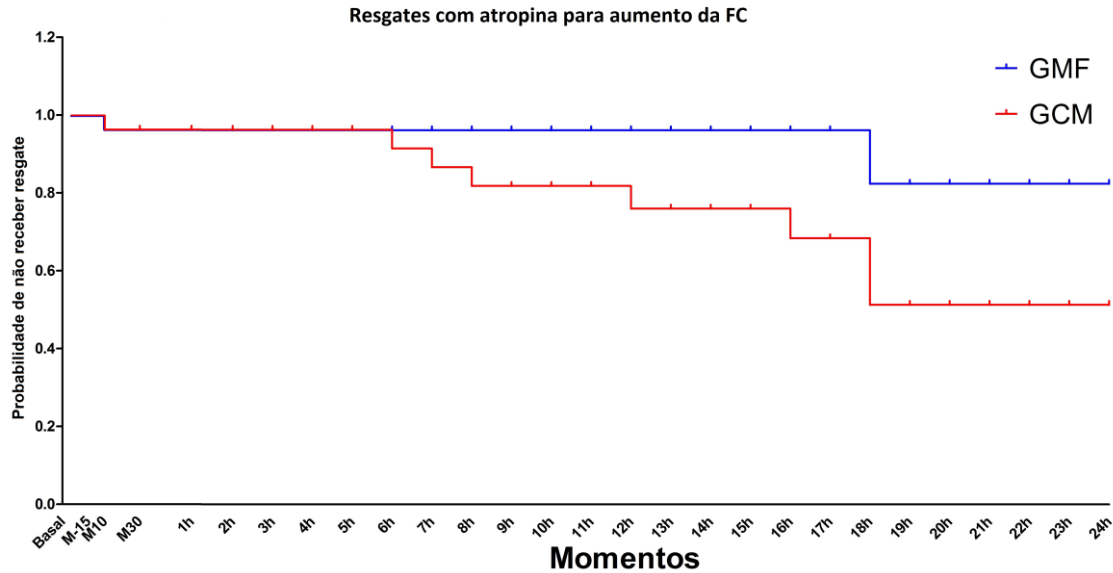
Fonte: Próprio autor.

Figura 9 - Análise de Sobrevivência para resgate em pressão arterial em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.



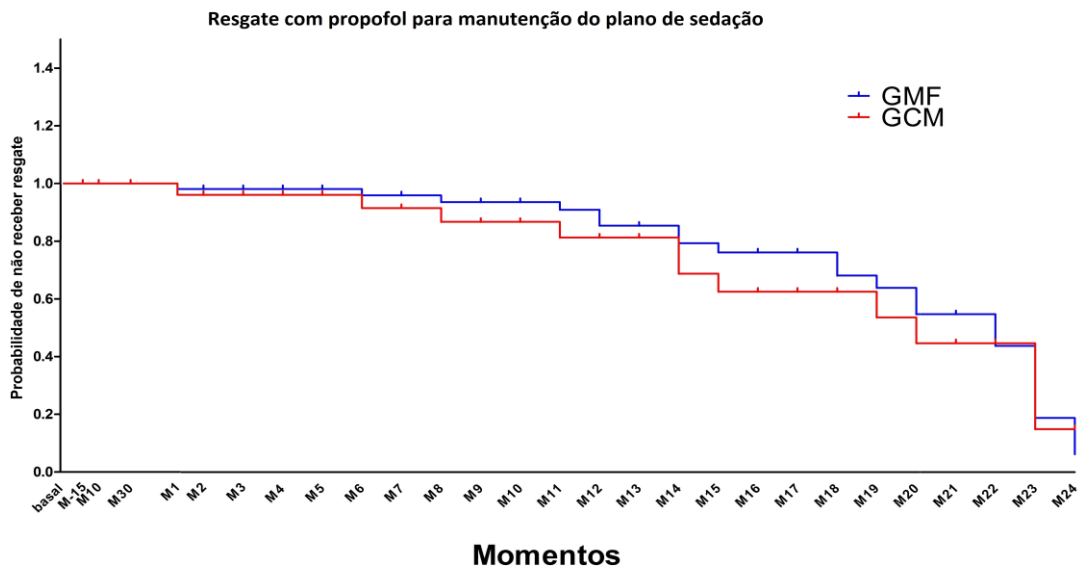
* Diferença com o GMF, teste estatístico Log-rank (Mantel-Cox) Test $p \leq 0,05$. Fonte Próprio autor.

Figura 10 - Análise de Sobrevivência para resgate em frequência cardíaca em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.



Sem diferença entre grupos. Teste estatístico Log-rank (Mantel-Cox) Test $p \leq 0,05$. Fonte Próprio autor.

Figura 11 - Análise de Sobrevivência para resgate de propofol em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.



Sem diferença entre grupos. Teste estatístico Log-rank (Mantel-Cox) Test $p \leq 0,05$. Fonte Próprio autor.

Não houveram diferenças no tempo para extubação, deambulação e posição quadrupedal (Tabela 20) entre grupos. Boudreau et al. (2012), citam um tempo de recuperação total acima de 24 horas após associação de propofol e cetamina para sedação prolongada em felinos, no entanto é importante frisar que esta espécie apresenta deficiência na glicuronização (BEUSEKON, et al. 2014), fazendo com que o tempo de recuperação seja maior. Cada animal recebeu aproximadamente 500 mL de propofol em 24 horas, e possivelmente o curto tempo para extubação e moderado tempo para recuperação, ocorreram devido ao baixo efeito cumulativo do propofol (LUIZ et al., 2013; GEHRCKE et al., 2013), além de possuir sítios de metabolização extra-hepática. Vieira et al. (2013), citam que durante anestésias, o maior tempo de recuperação é dose-dependente, e maiores doses aumentam o tempo de recuperação. Em UTI humana, a associação de propofol e midazolam é normalmente utilizada, no entanto outras associações têm sido utilizadas com o intuito de diminuir o tempo de permanência em UTI. Ruokonen et al. (2009). Altas doses benzodiazepínicas têm sido associadas com aumento do tempo de recuperação, e demora no desmame da ventilação mecânica em humanos (SKRUPKY et al, 2015). No entanto o propofol tem sido associado com a diminuição do clearance do midazolam em seres humanos (LICHTENBELT et al., 2010), o que pode ter ocasionado os maiores tempos para extubação, deambulação e recuperação total no GMF, no entanto sem diferença estatística. A cetamina em doses sub-anestésicas, tem sido utilizada em associação com propofol (KENNEDY; SMITH, 2015) ou ainda associada a morfina e lidocaína em anestesia geral com isoflurano como parte de anestésias multimodais em cães (AGUADO et al., 2011), e não aumenta drasticamente o tempo de extubação e recuperação total em curtos períodos de tempo (WENDT-HORNICLÉ; SNYDER, 2015).

Em associações ao propofol a cetamina tende a aumentar um pouco o tempo de recuperação quando comparado a administração isolada de propofol (MANNARINO et al., 2012; VIEIRA et al., 2013). Intelisano et al. (2008), citam como tempo para extubação de 17 minutos, após infusão de 65 minutos para OSH, e Vieira et al. (2013), cita aproximadamente 30 minutos para a extubação e 210 minutos para a recuperação total após cirurgia de OSH, após 60 minutos de infusão, sendo que estes tempos foram maiores quando comparados a administração de propofol isolado. O aumento no tempo para extubação e recuperação deve-se possivelmente ao fato de que o propofol isolado é rapidamente redistribuído do compartimento central e metabolizado no fígado e em locais extra-hepáticos, no entanto quando associado com outros fármacos (como midazolam e cetamina), os quais devido a sua farmacocinética (SCHWARTZ et al., 2013; PYPENDOP; ILKIW, 2005) são mais lentamente metabolizados e eliminados, aumentando o tempo de recuperação comparados a utilização de propofol isolado, porém sem apresentar diferença entre GMF e GCM no presente estudo.

Avaliando ainda episódios de delírio, movimentos de pedalagem, vocalização e movimentação descoordenada durante a recuperação, foi observada excitação com presença de movimentos de pedalagem e delírio em 4/6 animais do GMF, por até 40 minutos após o fim da infusão, e destes, 2, apresentaram ainda opioestótono, e um com vocalização. No GCM, ocorreram movimentos de pedalagem em 2/6 animais, porém com duração de até 20 minutos após o fim da infusão, e destes um apresentou exacerbação ao toque ou luz, e um apresentou opioestótono e delírio. Covey-crump; Murison (2008), observaram aumento da atividade excitatória com midazolam associado ao propofol, quando comparado ao propofol isolado ou associado ao fentanil e atribuiu isso a quadros de excitação, levando a uma pobre qualidade de indução, possivelmente devido a excitação paradoxal, na qual,

mesmo com a associação de outros fármacos não inibe estes efeitos (BRADLEY et al., 2014).

No GCM, também ocorrerem episódios excitatórios, porém em menor intensidade. A cetamina isolada apresenta efeito excitatório, e aumento do tônus muscular, com grande agitação psicomotora (IVANI et al., 2003), porém a associação de relaxantes musculares, detém efeito de redução na excitação ou catalepsia (AMORIM et al., 2008). Kennedy et al. (2015), relataram não ocorrer diferença na qualidade de recuperação com a associação de doses subanestésicas de cetamina associada ao propofol, quando comparado ao propofol isolado. Contudo, mesmo com a utilização de doses subanestésicas, ainda foram observados alguns episódios de excitação, durante a recuperação no GCM, esse efeito por ser decorrente do fato que o propofol, principal relaxante muscular utilizado neste protocolo, detém metabolização mais lenta que a cetamina, a qual apresenta metabolização mais prolongada, e assim após o término da ação do propofol, por algum momento a cetamina pode ainda apresentar seu efeito excitatório e de aumento do tônus muscular.

Tabela 20 - Media e desvio padrão do tempo para extubação (minutos), tempo para deambulação (minutos), e tempo para posição quadrupedal (minutos) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Parâmetros	GMF	GCM
Tempo para extubação	38±17	29±14
Tempo para deambulação	147±73	122±49
Tempo para posição quadrupedal	225±88	190±68

Fonte: Próprio autor.

1.7 CONCLUSÕES

Ambos os grupos permitiram a instituição e manutenção da ventilação mecânica, não sendo observadas alterações drásticas em hemogasometria arterial e venosa mista.

Ambos os tratamentos reduziram o índice cardíaco em virtude do decréscimo da frequência cardíaca.

A oferta de oxigênio aos tecidos foi reduzida em ambos os tratamentos, porém os tratamentos administrados e a ventilação mecânica instituída reduziram o consumo de oxigênio e aumentaram a taxa de extração de oxigênio, minimizando o prejuízo e mantendo a perfusão tecidual.

No tratamento com propofol/midazolam/fentanil houve maior aumento do trabalho ventricular direito, em virtude da maior vasoconstrição da vasculatura pulmonar, porém sem prejuízos hemodinâmicos.

O grupo propofol/midazolam/fentanil apresentou planos de sedação mais profundos, porém precisou de mais resgate para a pressão arterial.

Com base em todos os parâmetros avaliados, conclui-se que dentro das condições do estudo, ambos os grupos podem ser utilizados para sedação prolongada em cães

1.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUADO, D.; et al. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine–ketamine in combination with either morphine or fentanyl. **The Veterinary Journal**. v. 189, p. 63 – 66, 2011.

ALTUG, M. E.; et al. Effects of Desflurane and Isoflurane on Postanaesthetic Recovery Characteristics with Hepatic and Renal Functions in Dogs. **Journal of Veterinary Advances**. v.8, n.2, p.350 – 357, 2009.

AMORIM, R.; et al. Determinação de cetamina em plasma por HPLC: aplicação em um estudo de farmacocinética de associação medicamentosa em cães. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e aplicadas**. v. 29, n.1, p. 69-76, 2008.

ANDERSON, M. K.; DAY, T. K. Effects of morphine and fentanyl constant rate infusion on urine output in healthy and traumatized dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v.35, n.6, p. 528 – 536, 2008.

ANDREONI, V; HUGHES J. M. L. Propofol and fentanyl infusions in dogs of various breeds undergoing surgery. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v. 36, p.523 – 531, 2009.

BORGES, P.A. **avaliação de diferentes frações inspiradas de oxigênio em cães anestesiados com infusão contínua de propofol e rocurônio, mantidos em ventilação controlada a pressão**. 2008. 161p. Dissertação de mestrado - UNESP Jaboticabal, 2008.

ARONSON, P.S.; GIEBISCH, G. Effects of pH on Potassium: New Explanations for Old Observations. **Journal of the American Society of Nephrology**. v.22, n.1, p. 1981–1989, 2011.

ARORA, S. Combining ketamine and propofol (“Ketofol”) for emergency department procedural sedation and analgesia: a review. **Western Journal of Emergency Medicine**. v. 9, n.1, p. 20 - 23, 2008.

BATISTA, P. A. C. S. **Efeitos da ventilação espontânea e ventilação mandatória intermitente sincronizada em cães anestesiados com infusão contínua de propofol**. 2008. 149p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2008.

BATISTA, P.A.C.S.; et al. Ventilação mandatória intermitente sincronizada versus ventilação com suporte pressórico e volume garantido em coelhos induzidos à hemorragia aguda. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**.v.64, n.6, p. 1555-1562, 2012.

BECKMAN, B.W. Pathophysiology and Management of Surgical and chronic oral pain in dogs and cats. **Journal of Veterinary Dentist**. v.23, p.50 - 60, 2006.

BENSENOR F. E. M.; CICARELLI D. D. Sedação e analgesia em terapia intensiva. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.53, n.5, p. 680-693, 2003.

BERRY, S. Injectable anesthetics. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W.J. GREENE, S. A.; ROBERTSON, S.A. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The fifth edition of Lumb e Jones**. 5ª ed. John Wiley & Sons, Inc, 2015. p.277-296.

BEUSEKON, C. D. V.; et al. Comparing the glucuronidation capacity of the feline liver with substratespecific glucuronidation in dogs. **J. vet. Pharmacol. Therap.** v.37,n.1, p. 18—24, 2014.

BLAISE, G.; LANGLEBEN, D.; BERNARD H. Pulmonary Arterial Hypertension. **Anesthesiology.** v. 99, n.6, p.1415–1432, 2003.

BODNAR, R.; KLEIN, G. E. Endogenous opiates and behavior: 2003. **Peptides.** v. 25, p. 2205 - 2256, 2004.

BOUDREAU A. E.; et al. A comparison of 3 anesthetic protocols for 24 hours of mechanical ventilation in cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.** v.22, n.2, p. 239 – 252, 2012.

BRADBROOK, C. A.; et al. Measurement of respiratory system compliance and respiratory system resistance in healthy dogs undergoing general anaesthesia for elective orthopaedic procedures. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia.** v. 40, n.4, p. 382–389, 2013.

BRADLEY T. S.; et al. Effects of acepromazine or methadone on midazolam-induced behavioral reactions in dogs. **Canadian Veterinary Journal.** v.55, n.9, p.875-85, 2014.

BRIGANTI, A.; et al. Continuous positive airway pressure administered via facemask in tranquilized dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care,** v. 20, n.5, p. 503–508, 2010.

BRUSH, D. R.; KRESS, J. P. Sedation and Analgesia for the Mechanically Ventilated Patient. **Clinics in Chest Medicine.** v.30, p.131 – 141, 2009.

CAMPBELL, A.; CHAPMAN, M. Appendix 3: Normal Values for Cats and Dogs, in Handbook of Poisoning in Dogs and Cats, Blackwell Science Ltd, Oxford, 2000. doi:10.1002/9780470699010.app3.

CANFRÁN S.; et al. Effects of a stepwise lung recruitment manoeuvre and positive end expiratory pressure on lung compliance and arterial blood oxygenation in healthy dogs. **The Veterinary Journal**. v. 192, n.1, p.89 – 93, 2012.

CARRARETTO, A. R.; et al. Estudo Comparativo dos Efeitos Hemodinâmicos e Ventilatórios da Ventilação Controlada a Volume ou a Pressão, em Cães Submetidos ao Pneumoperitônio. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.55, n.6, p.639 – 654, 2005.

CEREJO, S. A. Effects of constant rate infusion of anesthetic or analgesic drugs on general anesthesia with isoflurane: A retrospective study in 200 dogs. **Semina Ciência Agrárias**. v. 34, n. 4, p. 1807-1822, 2013.

CHRISTENSEN, M.; PGCERT, M.A. Mixed venous oxygen saturation monitoring revisited: Thoughts for critical care nursing practice. **Australian Critical Care**, v.25, n.2, p.78-90, 2012.

CORRÊA, A. L.; et al. Evaluation of the clinical and cardiorespiratory effects of propofol microemulsion in dogs. **Ciência Rural**. v.43, n.6, p. 1107 – 1113, 2013.

CORRÊA, A. L. **Avaliação hemodinâmica e metabólica de uma nanoemulsão de propofol em cães**. 2010. 150p. Dissertação de mestrado - UDESC Lages, 2010.

COSTA, P. F. Hematologic changes in propofol-anesthetized dogs with or without tramadol administration. **Arquivo**

Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. v.65, n.5, p.1306-1312, 2013.

COLUSSI, G. L.; et al. Involvement of endothelium-dependent and -independent mechanisms in midazolam-induced vasodilation. **Hypertension Research.** v. 34, n.8, 929–934, 2011.

CONTI-PATARA, A.; et al. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.** v.22, n.4, p.409-418, 2012.

COVEY-CRUMP, G. L.; MURISON, P. J. Fentanyl or midazolam for co-induction of anaesthesia with propofol in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia.** v. 35, p. 463 – 472, 2008.

DE MONTE, V.; et al. Effects of reduction of inspired oxygen fraction or application of positive end-expiratory pressure after an alveolar recruitment maneuver on respiratory mechanics, gas exchange, and lung aeration in dogs during anesthesia and neuromuscular blockade. **American Journal of Veterinary Research.** v.74, n.1, p. 25-33, 2013.

DIBARTOLA, S. P. **Anormalidade de Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio Ácido-Básico na Clínica de Pequenos Animais.** Roca, São Paulo, 3.ed, 664p, 2007.

DONOGHUE, S. Nutritional support of hospitalised dogs and cats. **Australian Veterinary Journal.** v.71, n.10, p.332–336, 1994.

ETHIER, M. R.; et al. Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted

ventilation of healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 69, n.10, p.1351 – 1359, 2008.

FETTIG, P. K.; BAILEY, D. B.; GANNON, K. M. **Determination of strong ion gap in healthy dogs**. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, v.22, n.4, p. 447–452, 2012.

FUJII, Y.; UEMURA, A.; TOYOOKA, H. The recovery profile of reduced diaphragmatic contractility induced by propofol in dogs. **Anesthesia and Analgesia**. v. 99, p. 113-116, 2004.

FUJII, Y.; et al. Dose-response characteristics of midazolam for reducing diaphragmatic contractility. **British Journal of Anaesthesia**. v.86, n.6, p.879-81, 2001.

GALLOWAY, D. S.; et al. Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v.225, n.5, p.700 – 704, 2004.

GEBRETSADKAN, G.; et al. The Comparison between Microhematocrit and Automated Methods for Hematocrit Determination. **International Journal of Blood Research and Disorders**. v.2, n.1, p.1 – 3, 2015.

GEHRCKE, M. I.; **Monitoração hemodiâmica e da oxigenação tecidual minimamente invasiva em cães**. 2014. 226p. Tese de Doutorado - UDESC Lages, 2014.

GILLE J.; et al. Perioperative Anesthesiological Management of Patients with Pulmonary Hypertension. **Anesthesiology Research and Practice**. v.2012, p.1 – 12, 2012.

GOKCINAR, D. Effects of ketamine, propofol, and ketofol on proinflammatory cytokines and markers of oxidative stress in a rat model of endotoxemia-induced acute lung injury **Acta Biochimica Polonica** v.60, n. 3, p.451 – 456, 2013.

GRIMM K.A.; et al. Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. **American Journal of Veterinary Research**. v.66, n.7, p. 1222–1226, 2005.

HA, Y.S.; et al. Incidence, Nature, and Etiology of Metabolic Alkalosis in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.27, n.4, p.847–853, 2013.

HASKINS, S. Comparative cardiovascular and pulmonary effects of sedatives, anesthetic agents, and anesthetic drug selection for the trauma patient. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.16, n.4, p.300-328, 2006.

HASKINS, S.; et al. Reference Cardiopulmonary Values in Normal Dogs. **Comparative Medicine**. v.55, n2. p. 156 -161, 2005.

HENAO-GUERRERO, N.; RICCÓ, C. H. Comparison of the cardiorespiratory effects of a combination of ketamine and propofol propofol alone, or a combination of ketamine and diazepam before and after induction of anesthesia in dogs sedated with acepromazina and oxymorphone. **American Journal of Veterinary Research**. v. 75, n. 3, p.231 – 239, 2014.

HOLZINGER, U.; et al. Resting energy expenditure and substrate oxidation rates correlate to temperature and outcome after cardiac arrest - a prospective observational cohort study. **Critical Care** v.19, n.128, p.1 – 9, 2015.

HOPKINS, A.; GIUFFRIDA, M.; LARENZA, M. P. Midazolam, as a co-induction agent, has propofol sparing effects but also decreases systolic blood pressure in healthy dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v 41, n. 1, p. 64 – 72, 2014.

HOPPER, K.; et al. Evaluation of acid–base disorders in dogs and cats presenting to an emergency room. Part 2: Comparison of anion gap, strong ion gap, and semiquantitative analysis. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.** v.24, n.5, p.502–508, 2014.

HOPPER, K.; et al. Indications, management, and outcome of long-term positive-pressure ventilation in dogs and cats: 148 cases (1990-2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association.** v.230, n.1, p.64 – 75, 2007.

HOPPER, K.; POWELL, L. L. Basics of Mechanical Ventilation for Dogs and Cats, **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.** v. 43, n. 4, p. 955 – 969, 2013.

IIZUKA, T.; et al. Incidence of intraoperative hypotension during isoflurane–fentanyl and propofol–fentanyl anaesthesia in dogs. **Veterinary Journal.** v.198, n.1, p.289-91, 2013.

INTELISANO, T. R.; et al. Total intravenous anaesthesia with propofol-racemic ketamine and propofol-S-ketamine: A comparative study and haemodynamic evaluation in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Pesquisa Veterinária Brasileira.** v. 28, p. 216 – 222, 2008.

IVANI, G.; VERCELLINO, C; TONETTI, F. Ketamine: a new look to an old drug. **Minerva Anestesiologica.** v.5, n. 69, p. 468-71, 2003.

KELLIHAN, H. B.; STEPIEN, R. L. Pulmonary Hypertension in Dogs: Diagnosis and Therapy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.** v.40, n.4 p.623–641, 2010.

KEATING, S. C.; et al. Cardiopulmonary effects of intravenous fentanyl infusion in dogs during isoflurane anesthesia and with concurrent acepromazine or dexmedetomidine administration

during anesthetic recovery. **American Journal of Veterinary Research.** v. 74, n.5, p. 672-682, 2013.

KENNEDY, M. J.; SMITH, L. J. A comparison of cardiopulmonary function, recovery quality, and total dosages required for induction and total intravenous anesthesia with propofol versus a propofol-ketamine combination in healthy Beagle dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, v.42, n.4, p.350-359, 2015.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesic adjuvants. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. eds. *Lumb & Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007. p.241-271.

LANZA, F. C.; et al. Variable positive end-expiratory pressure can maintain oxygenation in experimental acute respiratory distress syndrome induced by oleic acid in dogs. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.** v.42, n.8, p.731-737, 2009.

LEE, J. A.; et al. Indications for and outcome of positive-pressure ventilation in cats: 53 cases (1993-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association.**v.226, n.6, p.924-931, 2005.

LEWIS, K. A.; et al. Postoperative comparison of four perioperative analgesia protocols in dogs undergoing stifle joint surgery. **Journal of the American Veterinary Medical Association.** v.244, n.9, p.1041 – 1046, 2014.

LICHTENBELT, B. J.; et al. Propofol reduces distribution and Clearance of midazolam. **Anesthesia and Analgesia.** v.110, n.6, p. 1597-606, 2010.

LINDEN, V. D.; et al. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. **Critical Care Medicine**. v.28, n.7, p.2492-2499, 2000.

LOPES, P.C.F.; et al. Two levels of the inspired oxygen fraction in propofol-anesthetized dogs with high intracranial pressure: cardiopulmonary function. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.66, n.5, p.1351-1358, 2014.

LOPES, P. C. F.; NUNES, N. Atelectasia pulmonar em cães durante anestesia geral. **Ciência Rural**. v.40, n.1, p.246 – 253, 2010.

LOPES, P. C. F.; NUNES, N. Hipertensão pulmonar em cães: considerações para anestesia. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**. v.103, p.17 - 23, 2008.

LOPES P.C. F.; et al. Efeitos de diferentes frações inspiradas de oxigênio sobre a dinâmica respiratória em cães submetidos à infusão contínua de propofol e mantidos em espontânea. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 44, sup., p. 30-37, 2007.

LUIZ, R.M.; et al. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em cães. **Ciência Rural**, v.43, n.8, p. 1415-1421, 2013.

MACEACHERN, K. E.; SMITH, G. L.; NOLAN, A. M. Characteristics of the in vitro hypoxic pulmonary Vasoconstrictor response in isolated equine and bovine pulmonary arterial rings. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.31, n.4, p. 239–249, 2004.

MAGNUSSON, L.; SPAHN, D.R. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**. v.91, n.1, p.61-72, 2003.

MANNARINO R.; et al. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v. 39, n.2, p. 160-173, 2012.

MANNARINO, R.; et al. Efeitos hemodinâmicos da anestesia em plano profundo com infusão intravenosa contínua de propofol ou propofol associado à lidocaína em cães **Ciência Rural**. v.44, n.2, p.321-326, 2014.

MELLEMA M.S.; HASKINS S. C. Weaning from mechanical ventilation. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v.15, p. 157–164, 2000.

MINECCI, P. C.; et al. A canine model of septic shock: balancing animal welfare and scientific relevance. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**. v.293, n.4, p. 2487-2500, 2007.

MIRELES-CABODEVILA, E.; et al. Alternative modes of mechanical ventilation: a review for the hospitalist. **Cleveland Journal of Medicine**. v.76, n.7, p.417-430, 2009.

MUHAMMAD, N.; et al. Comparative anaesthetic efficacy of propofol, thiopental sodium and combination of propofol with ketamine hydrochloride in dogs. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 29, n. 1, p. 11-15, 2009.

MUIR III, W. W.; et al. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research**. v. 64, p. 1155-1160, 2003.

MURRELL J.C.; VAN NOTTEN, R.W.; HELLEBREKERS L.J. Clinical investigation of remifentanil and propofol for the

total intravenous anaesthesia of dogs. **Veterinary Record**. v.156, n.25, p.804-808, 2005.

MUTOH, T.; et al. Respiratory reflexes in spontaneously breathing anesthetized dogs in response to nasal administration of sevoflurane, isoflurane, or halothane. **American Journal of Veterinary Research**. v.62, n.3, p.311 – 319, 2001.

OKUSHIMA, S.; VETTORATO E.; CORLETTO F. Chronotropic effect of propofol or alfaxalone following fentanyl administration in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.42, n.1, p.88–92, 2015.

ONCKEN, A. K.; et al. Hypothermia in Critically Ill Dogs and Cats. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**. v.23, n.6, p. 506–521, 2001.

O'TOOLE, E., et al. Comparison of the standard predictive equation for calculation of resting energy expenditure with indirect calorimetry in hospitalized and healthy dogs, **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.225, n.1, p.58-64, 2004.

PAYDAR, S. ; et al. Effects of Intravenous Fluid Therapy on Clinical and Biochemical Parameters of Trauma Patients. **Emergency**. v.2, n. 2, p. 90-95, 2014.

PATTINSON, K. T. S. Opioids and the control of respiration. **British Journal of Anaesthesia**. v.100, n.6, p. 747–58, 2008.

PINHEIRO, B. V.; et al. Ventilação mecânica volume-controlada versus pressão controlada em modelo canino de lesão pulmonar aguda: efeitos cardiorrespiratórios e sobre o custo de oxigênio da respiração. **Jornal de Pneumologia**.v.28, n.1, p.15 – 22, 2002.

PEIRÓ, R.J.; et al. Evaluation of a portable clinical analyzer for the determination of blood gas partial pressures, electrolyte concentrations, and hematocrit in venous blood samples collected from cattle, horses, and sheep. **American Journal of Veterinary Research**. v.71, n.05, p. 516-521 2010.

PEREIRA, A. C. et al., A validation of Hemo_Vet, a portable hemoglobinometer, in dogs. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 35, n. 4, p. 1935-1946, 2014.

POTTIE, R. G.; et al. Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. **Australian Veterinary Journal**. v.85, n.4, p.158-162, 2007.

PYPENDOP, B. H. ILKIW, J.E. Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, norketamine, after intravenous administration of a bolus of ketamine to isoflurane-anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.66, n.12, p.2034-2038, 2005.

REDONDO, J. I.; et al. Normal Values and Incidence of Cardiorespiratory Complications in Dogs During General Anaesthesia. A Review of 1281 Cases. **Journal of Veterinary Medicine**. v.54, n.9, p.470–477, 2007.

REEMS, M. M.; AUMANN, M. Central venous pressure: principles, measurement, and interpretation. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**. v.34, n.1, 2012.

RIBEIRO, L. M., et al. Correlation between clinical signs of depth of anaesthesia and cerebral state index responses in dogs during induction of anaesthesia with propofol. **Research in Veterinary Science**. v. 87, p. 287 – 291, 2009.

RIESER, T. M. Arterial and Venous Blood Gas Analyses. **Topics in Companion Animal Medicine.** v.28, n.3, p.86–90, 2013.

ROYSE C. F.; et al. Persistent depression of contractility and vasodilation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. **Anesthesiology.** v. 108, n.1, p.87 – 93, 2008.

RUOKONEN, E.; et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical Ventilation. **Intensive Care Medicine.** v.35, p.282–290, 2009.

SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. Calcium: Total or Ionized. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.** v.38, n. 3, p. 497 – 503, 2008.

SCHWARTZ, M.; et al. The pharmacokinetics of midazolam after intravenous, intramuscular, and rectal administration in healthy dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy,** v.36, n.5, p. 471-477, 2013.

SEDDIGHI, R.; et al. The effect of midazolam on end-tidal concentration of isoflurane necessary to prevent movements in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia.**v.38, n.3, p.195 – 202, 2011.

SKRUPKY, L. P.; et al. Clinical effectiveness of a sedation protocol minimizing benzodiazepine infusions and favoring early dexmedetomidine: a before-after study. **Critical Care.** v.19, n.1, p.1-12, 2015.

STAFFIERI F.; et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered using a pediatric helmet in dogs recovering from general anesthesia. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.** v.24, n.5, p.578-585, 2014.

STEFFEY, E. P.; et al. Morphine-Isflurane interactions in dogs, swine and Rhesus monkeys. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy**. v. 17, n.3, p.202 – 210, 1994.

TERAO, Y. et al., Quantitative analysis of the relationship between sedation and resting energy expenditure in postoperative patients. **Critical Care Medicine**. v.31, n.3, p. 830-833, 2003.

TONKOVIC, D.; et al. Effects of the mechanical ventilation on the cardiovascular system. **SIGNA VITAE**. v.9, sup 1, p.41 - 44, 2014.

TOKICS, L.; et al. Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. v.31, n.8, p.684- 692, 1987.

VIEIRA, F. A. F.; et al. Propofol Ou Propofol/Cetamina Na Anestesia Por Infusão Contínua Intravenosa Em Cães. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. v.35, n.2, p.197-204, 2013.

VIGG, A. Principles and Practice of Sedation In Intensive Care Unit (ICU). **Apollo Medicine**. v.8, n.1, p.13 – 23, 2001.

WAGNER, A. E.; et al. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. v. 221, n. 1, p. 72-75, 2002.

WALDER, B.; TRAMÈR, M. R. Analgesia and Sedation in critical ill patients. **Swiss Medical Weekly**. v.23/24, n.134, p.333 – 346, 2004.

WENDT-HORNICKLE, E.; SNYPER, L. B. C. Comparison of anesthesia with a morphine–lidocaine–ketamine infusion or a

morphine–lidocaine epidural on time to extubation in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, doi:10.1111/vaa.12273, Ahead of print, 2015.

WILLIAMS, G. D.; et al. Ketamine does not increase pulmonary vascular resistance in children with pulmonary hypertension undergoing sevoflurane anesthesia and spontaneous ventilation. **Anesthesia and Analgesia**. v.105, n.6, p. 1578-1584, 2007.

ZONCA A.; et al. Pharmacokinetics of ketamine and propofol combination administered as ketofol via continuous infusion in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.35, p.580 –587, 2012.

ZOSEL A.; et al. Severe lactic acidosis after an iatrogenic propylene glycol overdose. **Pharmacotherapy**. v.30, n.2, p. 219, 2010.

YANG, Y.; et al. Effects of recruitment maneuvers with PEEP on lung volume distribution in canine models of direct and indirect lung injury. **Molecular Biology Report**.v.41, n.3, p.1325–1333, 2014.

2. CAPITULO II - AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TROPONINA I (cTnI) E DO ELETROCARDIOGRAMA (ECG) EM CÃES SUBMETIDOS A SEDAÇÃO PROLONGADA

2.1 RESUMO

Objetivou-se avaliar a concentração de troponina I cardíaca (cTnI) e o traçado eletrocardiográfico (ECG) em cães submetidos a dois protocolos de sedação durante 24 horas. Após período de aclimação, foram registrados os parâmetros basais, como colheita de sangue venoso para a avaliação de cTnI, e dados do eletrocardiograma: FC, duração das ondas P, segmento PR, complexo QRS e onda T, além de amplitude de onda P, R e T, e desnível de segmento ST. Após, este período os animais foram alocados aleatoriamente em dois grupos de estudo (n=6): GMF (midazolam, fentanil) que receberam dose bolus e infusão contínua de midazolam (0,5mg/kg e 0,5mg/kg/h), fentanil (5µg/kg e 10µg/kg/h) ou GCM (cetamina, morfina) que receberam a dose bolus e a infusão de cetamina (1mg/kg e 0,6mg/kg/h) e morfina (0,5mg/kg e 0,264mg/kg/h) ambos associados ao propofol (3mg/kg e 0,3mg/kg/min), durante 24 horas. Após início da indução, os animais foram intubados e mantidos sob VPPI ciclada a pressão, com 15 cm/H₂O, relação inspiração expiração 1:2, f:10, PEEP de 4 cm/H₂O e FiO₂ de 40%. Os mesmos parâmetros foram ainda avaliados em 6, 12 e 24 horas (M6h, M12h, M24h) durante a infusão, e 12 e 24 horas (T12h e T24h) após o término da infusão. A cTnI (ng/dL) aumentou no GMF em T12 (0,060 ±0,035) em relação ao basal (0,009±0,004), porém permaneceu dentro dos valores aceitáveis para animais hígidos em ambos os grupos durante todo o estudo. Houve bradicardia em M6h, M12h e M24h, com redução da FC de 133±28 para 72±16 no GCM e de 134±23 para 66±19 no GMF, levando a um aumento da duração do segmento QT

(milissegundos) 204 ± 19 para 243 ± 10 no GCM e 192 ± 11 para 255 ± 23 no GMF, porém, com normalização dos valores após fim da infusão. Não houveram diferenças para amplitude da onda P, complexo QRS, onda T, e depressão do segmento ST em ambos os protocolos. Conclui-se que ambos os tratamentos mantiveram os níveis de troponina I dentro dos limites fisiológicos para cães hígidos e podem ser utilizados com segurança para sedação prolongada, pois não produziram hipóxia/isquemia do miocárdio ou desnivelamento do segmento ST.

Palavras-chave: Biomarcador cardíaco, sedação prolongada, lesão cardíaca, ventilação mecânica.

2.2 ABSTRACT

It is aimed to evaluate seric concentration of cardiac troponin I, and electrocardiographic tracing (ECG) in dogs submitted in two sedation protocols during 24 hours. After, acclimation period, baseline data was registered, venous blood for chemiluminescent troponin evaluation (cTnI) and ECG data: Heart rate (HR), P, PR, QRS and T wave duration P, R, T wave's height, and ST segment depression. The animals randomly allocated in two groups (n=6 each): GMF (midazolam, fentanyl) who received bolus and continuous rate infusion (CRI) of midazolam (0,5mg/kg and 0,5mg/kg/h), fentanyl (5µg/kg and 10µg/kg/h) or GCM ketamine, morphine) who received bolus and CRI of a ketamine (1mg/kg and 0,6mg/kg/h) and morphine (0,5mg/kg and 0,264mg/kg/h) both groups associated with propofol (3mg/kg and 0,3mg/kg/min), during 24 horas. After CRI started, they remained in mechanical ventilation, under 15 cm/H₂O of pressure, inspiration/expiracion time 1:2, *f*: of 10, PEEP of 4 cm/H₂O and FiO₂ de 40%. The same baseline parameters were evaluated in 6, 12 and 24 hours during CRI infusion. The cTnI increased in GMF in T12, but remained in reference ranges for healthy dogs in both groups during the evaluation period. In ECG, bradycardia occurred with 6, 12 and 24 hours of infusion, with reduction of 133±28 to 72±16 in GCM and 134±23 to 66±19 in GMF, leading to an increasing in QT (milliseconds) duration time 204±19 to 243±10 in GCM and 192±11 to 255±23 in GMF. There were no differences to P, QRS and T weave's height and ST segment depression. It had been concluded that both treatments maintained cTnI under physiological ranges for healthy dogs and could be used safely for long-term sedation, because do not produced hypoxia/ischemia of myocardium or ST segment depression.

Key words: Cardiac biomarker, prolonged sedation, heart lesion, mechanical ventilation.

2.3 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Os anestésicos promovem depressão cardiovascular, em maior ou menor grau, e geralmente de maneira dose-dependente (CEREJO et al., 2013). Protocolos de sedação a longo termo devem apresentar relativa segurança ao sistema cardiovascular, visto que a depressão cardíaca grave pode ser irreversível, causando óbito em pacientes críticos. Ethier et al. (2008) citam leve depressão, mas estabilidade cardiovascular em dois protocolos para infusão contínua em cães durante 24 horas, utilizando propofol (2,5 mg/kg/h) ou medetomidina (1 µg/kg/h), associados a opioides (morfina 0,6 mg/kg/h ou fentanil 18 µg/kg/h) e benzodiazepínicos (midazolam ou diazepam 0,5 mg/kg/h).

O músculo cardíaco é um tecido muito susceptível à lesão, seja ela decorrente da doença cardíaca propriamente dita, ou ainda induzida pela hipoperfusão causada por fármacos (FONFARA et al., 2010). Os biomarcadores são indicadores de processos biológicos naturais dos organismos, ou ainda patogênicos ou farmacológicos fornecendo informações sobre a doença (OYAMA; SISSON, 2004). Diversos biomarcadores tem sido utilizados em pacientes veterinários, no entanto a grande maioria dos casos relacionados à pesquisa (YONEZAWA et al., 2010a).

Alguns biomarcadores, como a troponina I cardíaca (cTnI), já foram validados para o uso na medicina veterinária, e apesar dos kits serem designados para humanos, a homologia da estrutura da troponina é 95% entre mamíferos, e apresenta excelentes resultados (UNDHAD et al., 2012). A concentração sérica de troponina I cardíaca tem sido utilizada como indicador de lesão miocárdica em cães, felinos e equinos (VERBIEST et al., 2013; TOCHETO, 2014; NOSTELL et al., 2011) e tem se

destacado como o mais específico marcador na detecção de injúria no miocárdio, podendo ajudar a monitorar a resposta às terapias e fornecer informações sobre o prognóstico de pacientes com injúrias cardíacas na medicina veterinária (LINKLATER et al., 2007).

A troponina é um complexo proteico, formado por três subunidades, troponina I, C e T, sendo este complexo, juntamente com a tropomiosina, essenciais para a contração muscular (HAGMAN et al., 2007). A cTnI é a isoforma cardíaca, que permite detectar com elevada especificidade uma lesão no miocárdio (HAGMAN et al., 2007). Apenas 2 – 4% da troponina I se encontra no citosol da célula cardíaca (UNDHAD, et al., 2012). Qualquer dano causado aos miócitos resulta em perda da integridade da membrana e provoca a liberação de cTnI na circulação (HAGMAN et al., 2007), sendo esta isoforma liberada precocemente e detectada na corrente sanguínea de 4 a 8 horas após a lesão no miocárdio, podendo perdurar por um período de 3 a 7 dias (BABUI; JAFFE, 2005).

O aumento concentração de troponina fornece apenas a informação da existência de injúria ao miocárdio, mas não fornece informações quanto ao mecanismo desta injúria (WELLS; SLEPPER, 2008). A lesão miocárdica secundária à isquemia não se limita a pacientes com doença coronariana, mas pode ocorrer em qualquer momento, no qual o fluxo sanguíneo coronariano seja inadequado para atender a demanda de oxigênio do miocárdio (SLACK, 2011), ou ainda em hipoxemia, quando o fluxo sanguíneo permanece, mas a oxigenação é ineficiente. Aumentos na concentração de troponina cardíaca já foram descritos em cães com síndrome da resposta inflamatória aguda, doença renal, piometra, trauma, além de doenças cardíacas primárias e secundárias (DINIZ et al., 2007; HAGMAN et al., 2007; WELLS; SLEEPER, 2008; SHARKEY, et al., 2009; HAMACHER et al., 2015).

Estudos descrevem que mesmo antes de ocorrer a doença clínica podem ocorrer aumento da concentração de troponina relacionado à injúria ao miocárdio e doença subclínica (SHARKEY et al., 2009), sendo que a demanda inadequada de fluxo sanguíneo ao miocárdio pode ser correlacionada com o aumento da troponina I sérica.

Cães hípidos apresentam a média da concentração sérica de troponina I de 0,03 ng/mL (HAMACHER et al., 2015), no entanto é importante frisar que os diferentes métodos de análise podem promover diferenças nos valores. O método de quimiluminescência é considerado o padrão ouro, com detecção limite de 0,01 ng/mL (valores abaixo disso sendo considerados <0,01 ng/mL (VERBIEST et al., 2013). Outros métodos de detecção da troponina têm sido estudados em medicina veterinária, como os avaliadores portáteis iSTAT[®] ou ainda o Triage Meter[®], no entanto a sensibilidade entre tipos de teste é diferente, levando a limites de faixa de detecção, como 0,05 ng/mL no Triage Meter[®] (Adin et al., 2005).

A avaliação da concentração sérica da troponina (cTnI) faz parte de centros de terapia intensiva humanos (MARKOU et al., 2009; NOVEANU et al., 2009; TIRUVOIPATI et al., 2012), denotando importante análise prognóstica (NIKOLAOS et al., 2011), no entanto deve-se ter cautela ao avaliar seus dados isolados em relação a taxas de prognósticos e mortalidade (TIRUVOIPATI, et al., 2012).

Diversos fármacos ou protocolos anestésicos têm sido relacionados ao aumento da concentração de troponina I após a anestesia (TOCHETO, 2014; VERBIEST et al., 2013; CILLI et al., 2010), no entanto, a literatura é contraditória sobre alguns fármacos, como a cetamina, que detém efeitos simpaticomiméticos no miocárdio. Serinken; Eken (2015) citam que a cetamina pode estar relacionada com aumento da

concentração de cTnI em pós-operatório em humanos, e Riha, et al. (2012) citam que pode existir efeito protetor da cetamina quando comparado ao sevoflurano e sufentanil também em humanos.

Em medicina veterinária, Verbiest et al. (2013) citam que 55% dos animais hípidos, submetidos a anestesia com metadona, propofol e isoflurano e infusão de fentanil durante 160 minutos, apresentaram aumento da concentração da troponina I cardíaca após serem submetidos a anestesia geral. Cilli et al. (2010) também observaram aumento da concentração de troponina I cardíaca em cães aparentemente saudáveis submetidos a anestesia geral, sendo que animais idosos apresentaram 3,6 vezes mais chances de apresentar aumento de troponina pós-operatória. Equinos com aumento da cTnI perioperatória apresentaram como fatores de risco a idade, decúbito dorsal e baixa pressão arterial média e diastólica (SLACK et al., 2011). Nenhuma literatura sobre a avaliação de troponina I em cães submetidos a protocolos de sedação prolongada foi encontrada, até o presente momento.

O eletrocardiograma (ECG) é um exame complementar realizado para a avaliação cardiovascular na clínica de animais domésticos, para exames complementares em exames pré-cirúrgicos (Carvalho et al., 2009), ou avaliação cardíaca em suspeita de cardiopatias (ATKINS et al., 2009; JACKSON et al., 2014). Trata-se da representação gráfica da atividade elétrica do coração, fornecendo importantes informações sobre frequência, ritmo, condução, despolarização e repolarização cardíaca (HANTON; RABEMAMPIANINA, 2006). As arritmias cardíacas decorrentes de distúrbios de condução elétrica são comumente identificadas pelo ECG (MONTENEGRO et al., 2002).

A utilização da eletrocardiografia (ECG) para registro dos potenciais elétricos produzidos pelo tecido cardíaco em

situações que promovem hipóxia celular auxilia no diagnóstico do quadro (JOHN; FLEISHER, 2004).

As alterações do traçado eletrocardiográfico no animal podem sugerir arritmias, efusões pericárdicas, hipóxia do miocárdio ou até aumento de câmaras cardíacas (AGUDELO; SCHANILEC, 2013).

O registro eletrocardiográfico é obtido pela captação de potenciais elétricos na superfície corporal, decorrentes da atividade elétrica cardíaca, formando a onda P (despolarização atrial), complexo QRS (despolarização ventricular, e onda T (repolarização ventricular). Os intervalos entre estas ondas são de importante avaliação também, pois o intervalo PR (do início da onda P até o início do complexo QRS) indica o tempo em que o impulso elétrico demorou para percorrer os átrios até o nodo atrioventricular. A onda R é, a maior onda do ECG devido à grande massa ventricular que se despolariza simultaneamente. Durante o segmento ST já ocorreu a despolarização ventricular, ocorrendo nesta fase a entrada de cálcio e atraso na repolarização (TILLEY; SMITH JUNIOR, 2008).

O decúbito e posição do paciente para a captura do exame de eletrocardiografia em pequenos animais é controverso, no entanto Stern et al. (2013) sugerem que o decúbito lateral direito melhora a qualidade das gravações, diminuindo os artefatos relacionados a tremores musculares, e ainda melhorando a amplitude das ondas P, R e S.

Diferentes softwares computacionais foram avaliados para testar sua sensibilidade e apresentaram diferenças entre si, sendo o TEB[®] mais sensível para avaliação das durações e o sistema WIN mais sensível para a amplitude, devendo sempre ser levado em consideração quando avaliações entre diferentes dispositivos forem comparadas (OLIVEIRA et al., 2013).

2.4 OBJETIVOS

2.4.1 OBJETIVOS GERAIS

Objetivou-se avaliar a concentração sérica de troponina I cardíaca, e o traçado eletrocardiográfico em cães submetidos a dois protocolos de sedação durante 24 horas.

2.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os parâmetros eletrocardiográficos antes, durante e por até 24 horas após a sedação prolongada e verificar as alterações produzidas pelos diferentes protocolos em cães.

Avaliar a concentração sérica de troponina I cardíaca, antes durante e após a administração dos tratamentos, e correlacionar seus resultados com o traçado eletrocardiográfico.

Determinar qual dos protocolos de sedação prolongada preserva melhor a estrutura do miocárdio.

2.5 MATERIAL E MÉTODOS

2.5.1 Animais

O estudo relacionado ao capítulo II foi realizado concomitantemente ao capítulo I, e conforme citado anteriormente, os animais utilizados eram provenientes do CCZ, e considerados hígidos, por meio de exames físicos e laboratoriais, além de exames de eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma quando da alteração do ECG. O ecocardiograma foi realizado utilizando-se um aparelho de ecocardiografia (HD15 Ultrasound System Philips® Healthcare), com transdutor de varredura setorial multifrequencial de 2-5 Hz utilizando-se para as avaliações os modos: bidimensional (B), unidimensional (M), doppler pulsado (PW) e contínuo (CW) e por mapeamento de fluxo em cores (CFM) e doppler tecidual. Quando da alteração destes exames, e/ou caracterização de cardiopatias ou afecções que pudessem interferir nos resultados, os animais eram excluídos do estudo.

2.5.2 Colheita e processamento de amostras

A avaliação basal deste estudo, diferentemente do capítulo I, ocorreu 24 horas antes do início da infusão, pela coleta de 3 mL de sangue venoso para posterior avaliação da concentração da troponina I cardíaca e eletrocardiograma.

2.5.2.1 Avaliação da troponina I cardíaca (cTnI)

A colheita de sangue para avaliação da cTnI foi realizada diretamente por punção da veia jugular, e o sangue acondicionado em tudo sem anticoagulante e com separador de soro. O sangue foi então centrifugado a 2000g durante 10 minutos, e o soro separado em alíquotas e congelado a -80°C

para posterior processamento das amostras em laboratório particular pelo método da quimiluminescência, em aparelho da marca Beckman Coulter®, com reagente dedicado para detecção dos níveis séricos de troponina I com limiar de detecção de 0,01 ng/mL. Valores abaixo deste limiar foram considerados 0 ng/mL.

2.5.2.2 Avaliação do eletrocardiograma (ECG)

Concomitante a colheita de sangue para avaliação da cTnI, foi realizada a avaliação eletrocardiográfica e as medidas dos potenciais elétricos, com auxílio do software computacional eletrocardiógrafo digital computadorizado (Módulo para aquisição de ECG para computador TEB® ECG PC Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo, SP), utilizando a derivação II, com velocidade de 50 mm/s e o aparelho calibrado para 1mV= 1cm (N). Com o animal em decúbito lateral direito, devido a melhora da qualidade das gravações, diminuindo os artefatos relacionados a tremores musculares (Stern et al. 2013), os eletrodos foram conectados por meio de garras metálicas presas à pele na região das articulações úmero-rádio-ulnar e fêmoro-tíbio-patelar. Avaliou-se a frequência e o ritmo cardíacos, a duração (s) e amplitude (mV) da onda P e do complexo QRS, e onda T, a duração (s) dos intervalos PR e QT, e o nivelamento do segmento ST.

2.5.2.3 Avaliação do shunt intrapulmonar (Qs/Qt) e do índice de trabalho cardíaco

O Shunt intrapulmonar (Qs/Qt) foi calculado a partir da fórmula: $Qs/Qt = 100 \times (AaDO_2 \times 0.003) / (CaO_2 - CvmO_2) + (AaDO_2) \times 0.003]$

O cálculo da diferença arterio-alveolar de oxigênio (AaDO₂) foi realizado pela fórmula: $AaO_2 = PAO_2 - PaO_2$.

A $PAO_2 = [FiO_2 \times (Pb - 47)] - (PaCO_2/QR)$

Onde: P_b = pressão barométrica ambiente, 47 = fator de correção da pressão de vapor de água (mm/Hg). P_aCO_2 = pressão arterial de dióxido de carbono e QR = quociente respiratório aferido pela calorimetria indireta.

O índice do trabalho ventricular direito ($g \cdot \text{min} \cdot m^{-2}$) foi obtido pela fórmula $ITVD = IS \times PAPm \times 0,0144$, sendo o IS = Índice Sistólico ($mL/\text{min}/m^2$), PAPm = Pressão Média da artéria pulmonar (mmHg) e o fator de correção de L/mmHg para kg/m de 0,0144. O Índice sistólico foi obtido pela divisão do volume sistólico pela área de superfície corpórea. O índice sistólico foi obtido pela divisão do Débito cardíaco pela frequência cardíaca. O débito cardíaco foi aferido com auxílio de um cateter de Swan Ganz posicionado na artéria pulmonar, pela técnica da termodiluição, realizada em triplicata.

2.5.3 Delineamento experimental

Em 24 horas após o basal, os animais foram submetidos a anestesia geral com 8 mg/kg de propofol e mantidos em anestesia geral inalatória com isoflurano sob 1,5 CAM, ou 2V% (sendo considerada a CAM em cães de 1,3V%) segundo Steffey et al. (1994), para instrumentação (canulação da artéria podal dorsal e colocação de cateter de swan-ganz na artéria pulmonar), os animais foram alocados em dois diferentes grupos: (GCM) propofol, cetamina e morfina ou (GMF) propofol, midazolam e fentanil. Os animais do GCM receberam 0,5 mg/kg de morfina (1%) (Dimorf, Cristália – Itapira, SP) ou fentanil 5 $\mu g/kg$ (Fentanest, Cristália – Itapira) no GMF, e após 15 minutos o isoflurano foi desligado, e esperado que o animal superficializasse até a necessidade de uma re-indução, e então, era administrado os fármacos indutores pela via intravenosa com 1 mg/kg de cetamina 10% (Vetaset, Fort Dodge, Campinas, SP) associado a 3 mg/kg de propofol 1% (Propovan, Cristália,

Itapira, SP) (GCM) ou 0,5 mg/kg de midazolam (Dormire 5 mg/ml, Cristália, Itapira, SP) associada ao propofol 3 mg/kg no GMF. Seguido da infusão contínua, aplicou-se no GCM propofol, cetamina e morfina, nas doses de 18 mg/kg/h, 0,6 mg/kg/h e 0,26 mg/kg/h respectivamente ou GMF, propofol, midazolam e fentanil, nas doses de 18 mg/kg/h, 0,5 mg/kg/h e 10 µg/kg/h respectivamente. As infusões ocorreram com auxílio de duas bombas de infusão de seringa (Samtronic ST 6000, Samtronic, São Paulo, SP), com a infusão de propofol ocorrendo isoladamente em uma via de acesso pela veia cefálica, e a cetamina/morfina ou midazolam/fentanil sendo diluídos em solução fisiológica em volume final de 0,33 mL/kg/h e administrados na outra cefálica, durante 24 horas. Após início da infusão, foram submetidos a ventilação controlada ciclada a pressão com pressão inspiratória de 15 cm H₂O, *f* (frequência respiratória) alterada para a padronização da EtCO₂ em 35 a 45 mm/Hg), relação inspiração/expiração 1:2, fração inspirada de oxigênio (FIO₂) a 40% e 4 cm/H₂O de PEEP.

As avaliações eletrocardiográficas com base nos parâmetros anteriormente descritos, bem como coleta de sangue para dosagem de troponina I cardíaca foram realizadas nos seguintes momentos: M-24, M6, M12, M24, T12 e T24 (24 horas antes da indução anestésica, 6, 12 e 24 horas após início da infusão, e ainda 12 e 24 horas após o fim da infusão).

2.5.4 A análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do software computacional Sigma Stat for Windows[®], versão 12. Os dados referentes à avaliação estatística das médias entre tempos foram submetidos à análise de variância de uma via com repetições múltiplas (ANOVA-RM) e posterior Teste de Bonferroni, e as diferenças estatísticas entre grupos, dentro de um mesmo momento, submetidos ao teste t de Student ($p \leq 0,05$).

2.6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversos estudos citam a troponina I como importante biomarcador cardíaco em cães e gatos (MELLOR et al., 2006; DINIZ et al., 2007; UNDHAD et al., 2012;), sendo seu valor de referência para cães hígidos 0,03 ng/mL (UNDHAD et al., 2012; HAMACHER et al., 2015), com limites de 0,07 ng/mL, citados por Sleeper et al. (2001), ou valores de até 0,16 ng/mL citados por Santos et al. (2011). Sabe-se que, diferentes métodos de aferição detêm diferentes valores de referência (MELLOR et al., 2006; ADIN et al., 2005), visto que a detecção limite pode variar entre estes métodos. Mesmo considerando a mesma metodologia, os kits comerciais podem apresentar alteração de até 10%, no entanto a acurácia entre aparelhos de análise de quimioluminescência Abbott Diagnostics Architect STAT Troponin-I e Beckman Coulter Access Accu TnI tem sido relatada (MARTINS, 2009)

No presente estudo, foi utilizado o método de quimioluminescência, Beckman Coulter, com reagente dedicado o qual nos forneceu médias de $0,018 \pm 0,031$ ng/dL no GCM e $0,009 \pm 0,004$ no GMF, no M-24 (Tabela 20, Figura 12) permanecendo dentro dos valores fisiológicos para animais hígidos acordados e sem diferença entre grupos.

Após o início da sedação, observou-se um aumento dos valores de cTnI (Tabela 21; Figura 12), porém sem diferença com o basal no GCM, com aumento permanecendo dentro da faixa normal de 0,03 a 0,07 ng/mL (SLEEPER et al., 2001), durante as 24 horas de infusão, ou até 24 horas após o término da infusão, e sem apresentar diferença com o basal durante todo o estudo. No GMF, após as 6 horas do início da infusão dos tratamentos, as médias começaram a aumentar, porém sem diferença em relação aos valores basais, e em 12 horas após o

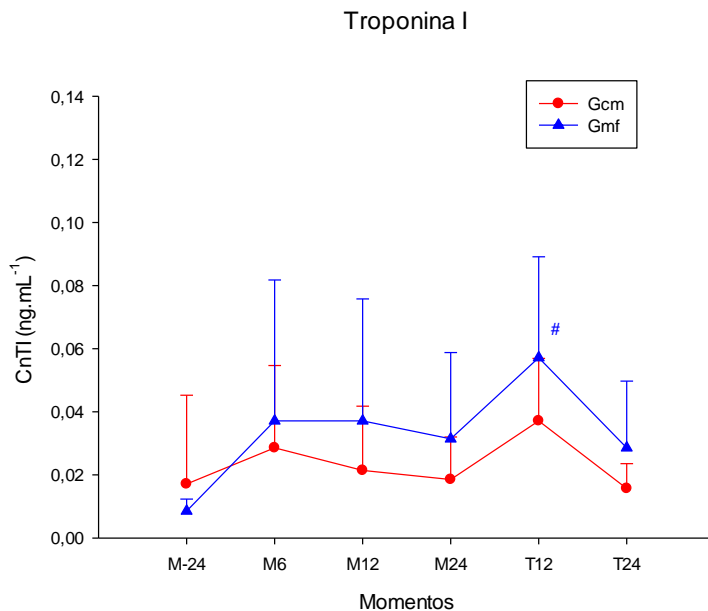
final da infusão houve aumento em relação ao basal com a média do grupo chegando a $0,060 \pm 0,035$ ng/mL mas as médias permanecendo dentro dos valores normais e retornando aos valores basais em 24 horas após o fim da infusão, ou ainda abaixo dos valores citados por Santos et al. (2011) de $0,16 \pm 0,11$ ng/mL para animais hígidos, acordados e sem depressão de segmento ST. Após 24 horas do término da infusão, foi observada diminuição dos valores de cTnI, não apresentando diferença com o basal. Observou-se em ambos os grupos, que mesmo no pico máximo de liberação de troponina, não ocorreram aumentos clinicamente relevantes, comumente observados em quadros de lesão ou isquemia do miocárdio, desta maneira, acredita-se que não ocorreu injúria ao miocárdio em ambos os grupos.

Tabela 21 – Média \pm desvio padrão da concentração sérica de troponina I (cTnI) (ng/mL) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) durante 24 horas.

Momentos	GCM	GMF
M-24	0,018 \pm 0,031	0,009 \pm 0,004
M6	0,032 \pm 0,027	0,037 \pm 0,045
M12	0,023 \pm 0,022	0,037 \pm 0,04
M24	0,020 \pm 0,014	0,031 \pm 0,027
T12	0,038 \pm 0,021	0,060 \pm 0,035A
T24	0,017 \pm 0,008	0,029 \pm 0,021

M-24, M6, M12, M24, T12 e T24 (basal, 6, 12, 24 horas de infusão, 12 e 24 horas após fim da infusão). Letras maiúsculas na mesma coluna, diferença com o M-24 (ANOVA-RM) seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$).
Fonte: Próprio autor.

Figura 12 - Média \pm desvio padrão da concentração sérica de troponina I (cTnI) (ng/mL) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) durante 24 horas



Diferença com o M-24 (basal) ANOVA-RM seguido pelo teste de Bonferroni ($p < 0,05$). Fonte: Próprio autor.

No GMF, acredita-se que tenha ocorrido um leve quadro de vasoconstrição dos vasos pulmonares, observado pelo aumento do índice de resistência pulmonar, o qual pode ser devido a um leve aumento do shunt intrapulmonar (Tabela 21) durante o estudo, podendo levar ao quadro de vasoconstrição pulmonar, como observado por outros autores (BLAISE et al., 2003; GILLE et al., 2012). Essa vasoconstrição, pode ter levado ao aumento do índice de trabalho cardíaco direito (Tabela 22), o qual, devido ao maior esforço para bombear sangue para a artéria pulmonar, pode ter sido o responsável pelo aumento dos níveis

de troponina I neste grupo. No GCM também ocorreu aumento de shunt intrapulmonar (Tabela 22), no entanto permanecendo próximos aos valores aceitos para a espécie, e assim o aumento do índice de resistência pulmonar, e o índice de trabalho cardíaco direito (Tabela 22), foram mais brandos causando leve aumento nos valores de troponina sem significância com o basal, e permanecendo dentro da faixa fisiológica para a espécie (SLEEPER et al., 2001).

Tabela 22 - Valores médios \pm desvio padrão da formação de shunt intrapulmonar (Qs/Qt) (%) e do Índice de trabalho ventricular direito (ITVD) ($\text{g}/\text{min}/\text{m}^2$) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM).

Dados	Qs/Qt		ITVD	
	Gmf	Gmf	Gmf	Gcm
Basal	4,4 \pm 0,8	4,4 \pm 1,8	6,8 \pm 0,8	6,8 \pm 1,7
2h	6,2 \pm 0,6	5,3 \pm 1,3	7,9 \pm 1,5	8,3 \pm 2,8
4h	6,4 \pm 0,7A	5,6 \pm 1,5	8,8 \pm 3,4	7,2 \pm 1,8
6h	6,5 \pm 1,4A	5,3 \pm 0,6	8,4 \pm 1,4a	6,5 \pm 1,5b
8h	6,7 \pm 0,9A	5,5 \pm 1,4	8,6 \pm 0,9	7,4 \pm 1,6
10h	5,8 \pm 1,0	5,4 \pm 1,5	7,9 \pm 1,7	6,6 \pm 1,5
12h	7,5 \pm 1,6A	5,4 \pm 0,4	7,8 \pm 1,4	7,6 \pm 2,1
14h	6,2 \pm 1,2	6,0 \pm 1,4	8,2 \pm 1,5	7,0 \pm 0,9
16h	6,5 \pm 1,3A	5,2 \pm 1,0	9,5A \pm 1,0	7,8 \pm 1,0
18h	5,9 \pm 1,0	6,0 \pm 2,1A	8,9 \pm 2,3	8,2 \pm 1,7
20h	6,6 \pm 1,5A	5,3 \pm 0,9	9,4A \pm 1,0	7,9 \pm 1,3
22h	6,1 \pm 1,5a	4,2 \pm 1,1b	10,4A \pm 1,1	8,3 \pm 2,6
24h	6,6 \pm 1,4Aa	4,6 \pm 1,1b	9,4A \pm 1,9	8,4 \pm 2,3

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Verbiest et al. (2013), relataram aumento da cTnI em 55% de animais hípidos, em exame realizado 12 horas após cirurgia de rotina, sem associar este aumento a episódios como bradicardia, taquicardia, hipertensão ou hipotensão. Outro fator já citado na literatura como responsável pelo aumento de troponina, é a cateterização cardíaca. Shih et al. (2009), citam um aumento nos valores de troponina em cães submetidos a rotina de cateterização cardíaca, principalmente por longos períodos. No presente estudo a utilização de cateter de swan ganz, o qual é utilizado para aferição do débito e índices cardíacos, foi posicionado na artéria pulmonar, pela introdução deste com observação da mudança nos padrões de onda, conforme realizado por Corrêa et al. (2013), e permaneceu durante 24 horas. No entanto não acreditamos que o aumento da troponina após as 24 horas de estudo tenha sido associado ao cateterismo durante instrumentação, visto que o pico teria ocorrido durante a infusão, possivelmente em até 8 horas.

Diferentes doenças podem promover maiores ou menores aumentos na concentração de troponina I. Valores médios de troponina acima de 0,19 ng/mL foram observados em efusões pericárdicas (LINDE et al., 2006), 0,35 ng/mL em doença mitral e 0,49 ng/mL em cardiomiopatia dilatada. Fonfara et al. (2010), citam que valores acima de 1 ng/mL são relacionados a pacientes com mau prognóstico.

Aumentos mais sutis na concentração de troponina I têm sido associados a lesões não isquêmicas subseqüentes a hipóxia ou agressões hemodinâmicas, na qual ocorreu um desafio ao miocárdio, no entanto sem produção de isquemia e lesão do miocárdio (MARTINS, 2009). Hessel et al. (2008) demonstraram a liberação de moléculas intactas de troponina I a partir de estudos in vitro com cardiomiócitos de ratos, devido a distensão mecânica, estimulada pelas integrinas (proteínas transmembrana). No presente estudo acredita-se que devido aos

baixos valores observados, mesmo no pico máximo, não ocorreu lesão e sim uma liberação de troponina I devido ao desafio hemodinâmico durante o estudo, visto o aumento do índice de resistência pulmonar, e consequente aumento do trabalho cardíaco. É conhecido que o exercício físico intenso pode levar a formação de espécies reativas de oxigênio as quais são responsáveis pela lipoperoxidação da membrana celular (YONEZAWA et al., 2010b), da mesma forma, o aumento do índice de trabalho do ventrículo direito, sugere aumento do consumo de oxigênio pelo coração, o que pode ter levado a uma hipóxia momentânea, e quando da reoxigenação, devido ao mecanismo de isquemia-reperfusão ocorre a formação de espécies reativas de oxigênio levando a lipoperoxidação da membrana celular e liberação da troponina da fração citosólica. O estresse oxidativo tem sido relacionado a dano no miocárdio e consequente elevação da concentração de troponina I em humanos (CAPUTO et al., 2009). No entanto, no presente estudo não podemos afirmar que houve ou não formação das espécies reativas de oxigênio, pois não utilizamos nenhum método de avaliação de oxigênio reativo ou índices de peroxidação, porém o aumento da concentração de troponina I cardíaca foi sem lesão com relevância clínica, permanecendo nos valores aceitos pela literatura.

Segundo a literatura, os valores de troponina I aumentam em 3 a 8 horas, com pico em 12 a 24 horas em cães (UNDHAD et al., 2012), podendo permanecer na corrente sanguínea, quando há lesão cardíaca, por até 10 dias com níveis decrescentes (SHIH et al., 2009; UNDHAD et al., 2012). Fato semelhante ocorreu no presente estudo, com uma curva de liberação e pico semelhante à descrita na literatura, na qual observou-se o aumento da troponina a partir de 6 horas do início da infusão dos tratamentos em ambos os grupos, e o pico ocorreu após 12 horas do término da infusão, porém com normalização dos valores 24 horas após o fim da infusão, quase retornando aos

valores basais, também sugerindo a não formação de lesão ao miocárdio.

O ritmo cardíaco foi predominantemente sinusal em ambos os grupos. A frequência cardíaca basal (Tabela 23), em ambos os grupos, se encontrava dentro dos valores normais observados para a espécie, em decúbito lateral e acordados (STERN et al., 2013), no entanto após o início da infusão, ocorreu diminuição da FC, em ambos os grupos, em comparação a M-24h (diminuição média de 46% no GCM e 51% no GMF). Os opioides podem induzir bradicardia, devido à estimulação vagal, inibição simpática central e ainda possível ação nos receptores cardíacos (MUIR et al., 2003; GRIMM et al., 2005). A cetamina, apesar de demonstrar efeitos simpaticomiméticos em doses mais elevadas, durante infusões com doses baixas não apresentou este efeito. Vieira et al. (2013) citam que a cetamina em doses altas (40 mg/kg/h de cetamina por 10 minutos, seguidos de 30 mg/kg/h, por mais 10 minutos e 20 mg/kg/h por 40 minutos, em infusão com o propofol (também em taxas variadas com infusão média de 2 mg/kg/h) não foi capaz de impedir a depressão causada pelo propofol. No presente estudo, associa-se ainda a depressão dos opioides, como relata Okushima et al. (2015), com ocorrência de efeito cronotrópico negativo em protocolo de infusão de propofol e fentanil. Os valores de frequência cardíaca para ambos os grupos permaneceram próximos aos valores descritos por Ethier et al. (2008), que também observaram leve bradicardia em protocolos de sedação para ventilação durante 24 horas, possivelmente devido à associação de fármacos e consequente bradicardia.

A duração da onda P (Tabela 23), permaneceu dentro dos valores aceitáveis para a espécie, de aproximadamente 45 (ms) (HANTON; RABEMAMPIANINA, 2006). A onda P é formada pela despolarização atrial, sendo o aumento da duração desta onda, sugestivo de aumento da massa atrial esquerda (TILLEY;

SMITH JUNIOR, 2008). Apesar de ser considerada constante em cães hígidos, e por isso pode ser utilizada para diagnóstico de doença valvar e distúrbios da condução supraventricular em cães (NOSZCZYK-NOWAK et al., 2011), alguns autores citam que os valores de onda P devem ser avaliados com cuidado (CARDOSO et al., 2013), pois detém baixa sensibilidade diagnóstica do aumento atrial quando comparado ao ecocardiograma (SAVARINO et al. 2012). No presente estudo não foram observadas alterações significativas em duração de onda P, e os valores permanecendo dos valores aceitáveis para a espécie.

O intervalo PR (Tabela 23), medido desde o início da onda P até o início da onda Q, demonstra o tempo que o impulso leva após sair do nodo sinoatrial passando por toda a massa atrial, atingindo e ultrapassando o nodo atrioventricular (TILLEY; SMITH JUNIOR, 2008). Os valores do intervalo PR permaneceram na faixa aceitável para a espécie (102 - 156 ms) em todos os momentos avaliados (CAMPBELL; CHAPMAN, 2000; STERN, et al., 2013), no entanto foi observado aumento em relação ao basal em M24 em ambos os grupos e ainda com os valores do GCM maiores que no GMF nesse momento. Soloviev et al. (2006) observaram relação inversa entre o intervalo PR e a frequência cardíaca, o que poderia explicar o aumento do intervalo PR durante a infusão, devido a diminuição da frequência cardíaca observada. Este parâmetro não demonstra maiores repercussões, visto que em ambos os grupos as médias permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie de até 150 ms (STERN et al., 2013).

Os valores do intervalo QRS (Tabela 23) estão relacionados com a despolarização ventricular, sendo formados primeiramente pela leve deflexão, a qual forma a onda Q, e é relacionada ao início da despolarização septal. Após é formada a onda R, caracterizada pela despolarização da grande massa ventricular, e por fim a despolarização da porção basilar dos

ventrículos formando a onda S (TILLEY; SMITH JUNIOR, 2008). No presente estudo, os valores do intervalo QRS permaneceram dentro dos valores aceitos para a espécie, (CAMPBELL; CHAPMAN, 2000; STERN et al., 2013). Não foi observada relação entre frequência cardíaca e complexo QRS, nos momentos de bradicardia durante a sedação, corroborando com Hanton; Rabemampianina (2006) os quais não observaram relação entre FC e intervalo QRS em Beagles, porém acordados. Pellegrino et al. (2010) observaram diferença na duração do complexo QRS em Labradores de diferentes idades e pesos, possivelmente devido ao desenvolvimento fisiológico e consequente aumento do coração nas diferentes idades e estruturas corpóreas, o que não foi observado no presente estudo, pois ambos os grupos foram homogêneos.

O intervalo QT é definido como a medida do início do complexo QRS até o final da onda T. Este intervalo representa a duração total da atividade elétrica ventricular. Durante o momento basal observou-se intervalos QT (Tabela 23) normais para a espécie, de 150– 250 ms, com valores médios de 241 ms (TILLEY; SMITH JUNIOR, 2008). No entanto em M6, M12 e M24 em ambos os grupos e em T12 no GMF, observou-se aumento em relação ao momento basal, retornando aos valores basais 24 horas após o término da infusão. Neste caso, pôde-se observar uma correlação negativa entre FC e o intervalo QT, como também citam Hanton; Rabemampianina (2006) e Soloviev et al. (2006), em eletrocardiograma de Beagles acordados. Oliveira Junior, et al. (2004) citam que vários fatores podem ser associados com a síndrome do QT longo adquirido em humanos, como hipocalemia, hipomagnesemia ou ainda bradicardia, sendo esta, relacionada como importante alteração para avaliação da duração do QT em análises eletrocardiográficas em cães (AGUDELO et al., 2011). Diversas classes de fármacos têm sido associadas com alteração na

duração do intervalo QT em humanos, como antiarrítmicos, sedativos e antibióticos. (OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2004). Dentre os anestésicos, Kleinsasser et al. (2000) sugeriu que em humanos o sevoflurano promoveu prolongamento do intervalo QT, porém o propofol promoveu diminuição de seu intervalo durante anestesia, quando isolado o efeito da frequência cardíaca. Em uma extensa revisão sobre fármacos anestésicos que podem interferir no intervalo QT em humanos, Fazio et al. (2013) citam que pode ocorrer o prolongamento pela utilização da metadona e halogenados, no entanto nenhum efeito sobre o intervalo QT com a utilização de morfina, fentanil e midazolam. Possivelmente o aumento do intervalo QT, durante a infusão ocorreu devido à diminuição da frequência cardíaca, visto que a partir do término da infusão os valores retornaram aos aceitos para a espécie. Diversas fórmulas para a correção da frequência cardíaca têm sido adaptadas de humanos em uma tentativa de avaliar o intervalo QT em cães (AGUDELO et al., 2011). Oliveira et al. (2014) citam que a fórmula de Van der Water apresenta maior correlação, no entanto Agudelo et al. (2011), citam que se deve entender as limitações das fórmulas, sugerindo que em estudos com ECG, a obtenção de um grupo homogêneo, a padronização do decúbito e dos momentos de avaliação (devido ao ciclo circadiano) além do gênero e espécie são mais importantes.

Tabela 23 - Médias \pm desvio padrão da Frequência cardíaca (batimentos por minuto), duração onda P (milissegundos), duração intervalo PR (milissegundos), duração intervalo QRS (milissegundos), duração intervalo QT (milissegundos), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Momentos	Grupos	Basal	M6	M12	M24	T12	T24
FC	GCM	133 \pm 28	68 \pm 13A	77 \pm 20A	71 \pm 20A	128 \pm 19	123 \pm 16
	GMF	134 \pm 23	65 \pm 15A	64 \pm 21A	69 \pm 27A	114 \pm 24	137 \pm 13
Onda P	GCM	45 \pm 4	50 \pm 10	47 \pm 4	50 \pm 4	46 \pm 9	39 \pm 7
	GMF	47 \pm 7	45 \pm 3	53 \pm 13	52 \pm 3	45 \pm 6	45 \pm 5
Intervalo PR	GCM	105 \pm 12	108 \pm 5	110 \pm 7	124 \pm 11Aa	118 \pm 13	104 \pm 8
	GMF	92 \pm 11	102 \pm 9	106 \pm 9	108 \pm 9Ab	103 \pm 19	96 \pm 6
Intervalo QRS	GCM	49 \pm 6	50 \pm 7	52 \pm 5	53 \pm 5	53 \pm 15	53 \pm 28
	GMF	58 \pm 10	55 \pm 13	56 \pm 11	54 \pm 09	56 \pm 10	56 \pm 9
Intervalo QT	GCM	204 \pm 19	237 \pm 9A	245 \pm 20A	249 \pm 15A	217 \pm 28	223 \pm 31
	GMF	192 \pm 11	248 \pm 18A	257 \pm 29A	262 \pm 24A	234 \pm 24A	204 \pm 11

Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o basal. Letras minúsculas na coluna entre linhas significam diferença entre grupos. Dados significativos quando $P \geq 0,05$.

Não foram observadas diferenças na amplitude da onda P e T (Tabela 24), as quais em todos os momentos permaneceram dentro dos valores aceitos para a espécie (TILLEY; SMITH JUNIOR, 2008). Aumento da amplitude da onda P tem sido relacionado com aumento do átrio direito, ou ainda doença pulmonar crônica. O aumento da onda T, acima de 0,5 a 1 mV, pode estar relacionado à hipercalemia, hipóxia ou aumento dos ventrículos, no entanto Almeida et al. (2008), citam aumento da onda T, acima de 25% após infusão de propofol 0,4 mg/kg/min, e cetamina em altas doses 100 e 200 ug/kg/min, associando tal acontecimento com a hipóxia do miocárdio. Diferentemente no presente estudo, não observamos alterações sugestivas de hipóxia em nenhum momento, o que nos leva a acreditar, que com doses reduzidas (10 ug/kg/min) de cetamina não ocorreu hipóxia do miocárdio. A amplitude da onda R (Tabela 23) estava dentro dos valores aceitáveis para a espécie durante todos os momentos (TILLEY, 1992), valores estes também encontrados por Oliveira et al. (2013), em eletrocardiograma computadorizado TEB[®] em cães hípidos acordados

Na análise do eletrocardiograma, a hipóxia do miocárdio tem sido relacionada às alterações morfológicas do segmento ST, com infra e supredesnívelamento indicando má oxigenação do miocárdio, ou alterações no potássio plasmático (TILLEY; SMITH JUNIOR, 2008). Em ambos os grupos não foi observado desnível de segmento ST significativo (Tabela 24), não sendo classificado como desnível quando não ultrapassa o limite de 0,2 mV, a partir da linha isoeétrica, o qual poderia indicar hipóxia ou isquemia do miocárdio (YAN; ANTEZELEVICH, 1999). A não ocorrência de desnível de segmento ST corrobora com os resultados obtidos pela concentração de troponina, a qual apresentou leve aumento de seus valores, após 12 horas do fim da infusão, no entanto não caracterizando hipóxia do miocárdio, visto que o aumento não ultrapassou os valores de animais hípidos citados por Santos et al. (2011), de 0,16 ng/mL os quais não diferiram dos valores observados em cães com desnível ST.

Fonfara et al. (2010) observaram maior comprometimento miocárdico em pacientes com $cTnI > 1 \text{ ng/mL}$. Outras condições passíveis de produzir depressão no segmento ST, como hiper ou hipocalemia (TILEY; SMITH JUNIOR, 2008) não foram observadas no presente estudo.

Deve-se ainda salientar que o presente estudo foi realizado em animais hígidos, não promovendo alterações drásticas como lesão hipóxica/isquêmica, no decorrer de 24 horas de infusão e 24 horas pós-infusão. No entanto animais com doenças cardíacas podem necessitar ajustes em doses, e ainda monitoração rigorosa, para a manutenção de sedação prolongada.

Tabela 24 – Valores médios \pm desvio padrão da Amplitude da onda P (milivolts), amplitude do complexo QRS (milivolts), amplitude da onda T (milivolts), e segmento ST (milivolts) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Momentos	Grupos	Basal	M6	M12	M24	T12	T24
P amplitude	GCM	0,237 \pm 0,06	0,206 \pm 0,04	0,210 \pm 0,04	0,212 \pm 0,04	0,235 \pm 0,06	0,224 \pm 0,05
	GMF	0,232 \pm 0,029	0,192 \pm 0,057	0,211 \pm 0,030	0,0210 \pm 0,049	0,240 \pm 0,039	0,256 \pm 0,097
QRS amplitude	GCM	1,09 \pm 0,16	1,05 \pm 0,25	1,03 \pm 0,19	1,14 \pm 0,32	1,33 \pm 0,29	1,3 \pm 0,32
	GMF	1,04 \pm 0,23	0,91 \pm 0,34	0,99 \pm 0,16	0,98 \pm 0,24	1,05 \pm 0,26	1,03 \pm 0,24
T amplitude	GCM	0,38 \pm 0,15	0,47 \pm 0,10	0,46 \pm 0,12	0,35 \pm 0,06	0,32 \pm 0,16	0,36 \pm 0,09
	GMF	0,38 \pm 0,10	0,43 \pm 0,16	0,48 \pm 0,19	0,42 \pm 0,13	0,33 \pm 0,11	0,45 \pm 0,12

Continuação Tabela 24

Momentos	Grupos	Basal	M6	M12	M24	T12	T24
Segmento ST	GCM	0,08±	0,08±	0,10±	0,09±	0,10±	0,09±
		0,02	0,03	0,04	0,04	0,02	0,01
	GMF	0,09±	0,07±	0,07±	0,09±	0,08±	0,11±
		0,03	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02

FONTE: Próprio autor

2.7 CONCLUSÃO

Ambos os protocolos de sedação promoveram diminuição na frequência cardíaca, sendo a redução média de 46% no GCM e 51% no GMF, aumentando os intervalos PR e QT, porém após o término da infusão, ocorreu a normalização em ambos os grupos.

Ambos os tratamentos mantiveram os níveis de troponina I cardíaca dentro dos limites fisiológicos para cães.

Ambos os tratamentos podem ser utilizados com segurança em cães hígdos pois não produziram hipóxia/isquemia do miocárdio e não produziram desnivelamento do segmento ST.

2.8 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

ADIN, D.; et al. Cardiac troponin I concentrations in normal dogs and cats using a bedside analyzer. **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 7, n.1, p. 27 -32, 2005.

AGUDELO, C.F.; SCHANILEC, P. Evaluation of the functional capacity in dogs with naturally acquired heart disease. **Veterinarni Medicina**. v.58, n.5, p.264–270, 2013.

AGUDELO, C. F.; SCHEER, P.; TOMENDALOVA, J. How to approach the QT interval in dogs state of the heart: a review **Veterinarni Medicina**, v.56, n.1, p.14–21, 2011.

ALMEIDA, R. M.; et al. Propofol-cetamina racêmica e propofol-cetamina levógira em cadelas: parâmetros eletrocardiográficos e outras variáveis fisiológicas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.6, p.1432-1438, 2008.

ATKINS C.; et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Valvular Heart Disease **J Vet Intern Med**; v. 23, n.6, 1142–1150, 2009.

BABUIN, L.; JAFFE, A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. **Canada's Leading Medical Journal**. v.173, n.10, p.1191 - 1202 2005.

BLAISE, G.; LANGLEBEN, D.; BERNARD H. Pulmonary Arterial Hypertension. **Anesthesiology**. v. 99, n.6, p.1415–1432, 2003.

CAMPBELL, A.; CHAPMAN, M. Appendix 3: Normal Values for Cats and Dogs, in **Handbook of Poisoning in Dogs and Cats**, Blackwell Science Ltd, Oxford, UK 2000.

CARDOSO, M. J. L.; et al. Eletrocardiografia computadorizada em cães da raça American pit bull terrier. **Semina: Ciências Agrárias**. v. 34, n. 5, p. 2341-2348, 2013.

CARVALHO, C. F.; et al. Eletrocardiografia pré-operatória em 474 cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.61, n.3, p.590-597, 2009.

CAPUTO, M.; et al. The effects of normoxic versus hyperoxic cardiopulmonary bypass on oxidative stress and inflammatory response in cyanotic pediatric patients undergoing open cardiac surgery: A randomized controlled trial. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**. v.38, n. 1, p.206-214 2009.

CEREJO, S. A.; et al. Effects of constant rate infusion of anesthetic or analgesic drugs on general anesthesia with isoflurane: A retrospective study in 200 dogs. **Semina Ciência Agrárias**. v. 34, n. 4, p. 1807-1822, 2013.

CILLI, F.; et al. Incidence of elevation of cardiac troponin I prior to and following routine general anaesthesia in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.37, n.5, p. 409-416, 2010.

CORRÊA, A. L.; et al. Evaluation of the clinical and cardiorespiratory effects of propofol microemulsion in dogs. **Ciência Rural**. v.43, n.6, p. 1107 – 1113, 2013.

DINIZ P. P.V.P.; et al., Cardiac trauma confirmed by cardiac markers in dogs: two case reports. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.59, n.1, p.85-89, 2007.

ETHIER, M. R.; et al. Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted ventilation of healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.69, n.10, p. 1351 – 1359, 2008.

FAZIO, G. et al. Drugs to be avoided in patients with long QT syndrome: Focus on the anaesthesiological management. **World Journal of Cardiology**. v. 5, n.4p. 87-93, 2013.

FONFARA, S.; et al. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. **The Veterinary Journal**. v.184, n.3, p. 334 -339, 2010.

GILLE J.; et al. Perioperative Anesthesiological Management of Patients with Pulmonary Hypertension. **Anesthesiology Research and Practice**, v. 2012, p.1 – 12, 2012.

GRIMM K.A.; et al. Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. **American Journal of Veterinary Research**. v.66, n.7, p. 1222–1226, 2005.

HAGMAN, R.; et al., Cardiac troponin I levels in canine piometra. **Acta Veterinaria Scandinavica**. n.49, n.6 p. 1- 8, 2007.

HAMACHER L.; et al. Serum Cardiac Troponin I Concentrations in Dogs with Systemic Inflammatory Response Syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.29, n.1, p.164–170, 2015.

HANTON, G. RABEMAMPIANINA, Y. The electrocardiogram of the Beagle dog: reference values and effect of sex, genetic strain, body position and heart rate. **Laboratory Animals**. v. 40, n.2, p.123–136, 2006.

HESSEL, M. H. M. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. **Pflugers Arch - European Journal of Physiology** v. 455, n.6, p.979–986, 2008.

JACKSON, B.L.; LEHMKUHL, L. B.; ADIN B. B. Heart rate and arrhythmia frequency of normal cats compared to cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.156, n.4, p. 215–225, 2014.

JOHN, A. D.; FLEISHER, L. Eletrocardiography. **International Anesthesiology Clinics**. v.42, n.1, p.1-12, 2004.

KHURANA, A.; et al. Electrocardiographic and hemato-biochemical effects of two balanced anesthetic protocols in dogs **Veterinary World**. v. 7, n.10, p. 835-841, 2014.

KLEINSASSER, A. Sevoflurane, but not Propofol, Significantly Prolongs the Q-T Interval **Anesthesia and Analgesia**. v.90, n.1, p.25–7, 2000.

LINDE A.; et al. Pilot study on cardiac troponin I levels in dogs with pericardial effusion **Journal of Veterinary Cardiology**. v. 8, n.1, p.19 -23, 2006.

LINKLATER, A. K. J.; et al. Serum concentrations of cardiac troponina I and cardiac troponina T in dogs with class IV congestive heart failure due to mitral valve disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v. 17, p. 243-249. 2007.

MARKOU N.; et al. Increased blood troponin levels in ICU patients. **Current Opinion in Critical Care**. v. 17, n.5, p. 454-463, 2011.

MARTINS, C. S. Estrutura, Fisiopatologia e Importância Clínica para Além da Isquemia Miocárdica **Arquivos de medicina**, v.23, n.6, p.221-240, 2009.

MELLOR, P. J.; et al. High serum troponin I concentration as a marker of severe myocardial damage in a case of suspected

exertional heatstroke in a dog. **Journal of Veterinary Cardiology.** v.8, n.1, p. 55 – 62, 2006.

MONTENEGRO V. M.; et al. Chagas disease in dogs from endemic areas of Costa Rica. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** n.97, n.4, 491- 494, 2002.

MUIR III, W. W.; et al. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. **American Journal of Veterinary Research.** v. 64, n.9, p. 1155-1160, 2003.

NOSTELL K.; et al. Cardiac troponin I and the occurrence of cardiac arrhythmias in horses with experimentally induced endotoxaemia. **The Veterinary Journal.** v.192, n.2, p.171–175, 2012.

NOSZCZYK-NOWAK, A.; et al. Comparison of P-wave dispersion in healthy dogs, dogs with chronic valvular disease and dogs with disturbances of supraventricular conduction. **Acta Veterinaria Scandinavica.** v.53, n.1,p. 1-6, 2011.

NOVEANU M.; et al. Cardiovascular biomarkers in the ICU. **Current Opinion in Critical Care.** v.15, n. p.377-383, 2009.

OKUSHIMA, S.; VETTORATO E.; CORLETTO F. Chronotropic effect of propofol or alfaxalone following fentanyl administration in healthy dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia.** v.42, n.1, p.88–92, 2015.

OLIVEIRA, M.S; et al. QT interval in healthy dogs: which method of correcting the QT interval in dogs is appropriate for use in small animal clinics? **Pesquisa Veterinária Brasileira.** v.34, n.5, p. 469-472, 2014.

OLIVEIRA L. S. et al. Eletrocardiografia computadorizada em cães: Estudo comparativo, **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n.7, p. 949- 953, 2013.

OLIVEIRA JUNIOR, N. O.; et al. O Eletrocardiograma e a Síndrome de QT Longo. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v.17, n.3, 177 – 182, 2004.

PELLEGRINO, A.; et al. Padronização de parâmetros eletrocardiográficos de cães da raça Golden Retriever clinicamente sadios. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.30, n.12, p.1083-1088, 2010.

OYAMA, M. A.; SISSON, D. D. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.18, n.6, p. 831-839, 2004.

RIHA H.; et al. Comparison of the Effects of Ketamine-Dexmedetomidine and Sevoflurane-Sufentanil Anesthesia on Cardiac Biomarkers After Cardiac Surgery: An Observational Study. **Physiological Reseach**. v.61, n.1, p.63-72, 2012.

SANTOS, A. L. F.; et al. Dosagem sérica de troponina I em cães com desnível do segmento ST utilizando quimioluminescência **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.63, n.6, p.1330-1336, 2011.

SAVARINO, P.; et al. Diagnostic performance of P wave duration in the identification of left atrial enlargement in dogs. **Journal of Small Animal Practice**. v.53, n.5, p.267–272, 2012.

SHARKEY, L. C.; et al. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in dogs with renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v, 234, n.6, p.767 – 770, 2009.

SERINKEN, M.; EKEN, C. Ketamine may be related to minor troponin elevations in children undergoing minor procedures in emergency department. **The American Journal of Emergency Medicine.** v.33, n.7, p.904 - 906, 2015.

SHIH, A.; et al. Effect of routine cardiovascular catheterization on cardiac troponin I concentration in dogs. **Journal of Veterinary Cardiology.** v.11, sup.1, p.87-92, 2009.

SLACK, J.; et al. Effect of general anesthesia on plasma cardiac troponin I concentrations in healthy horses. **Journal of Veterinary Cardiology.** v.13, n.3, p.163-169. 2011.

SLEEPER, M. M; CLIFFORD, C. A.: LASTER, L. L. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v.15, n.5, p. 501– 503, 2001.

SOLOVIEV, M. A.; et al. Variations in Hemodynamic Parameters and ECG in Healthy, Conscious, Freely Moving Telemetrized Beagle Dogs. **Cardiovascular Toxicology.** v.6, n.1, p.51-62, 2006.

STEFFEY, E. P.; et al. Morphine-Isflurane interactions in dogs, swine and Rhesus monkeys. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy.** v. 17, n.3, p.202 – 210, 1994.

STERN, J.; et al. Effect of body position on electrocardiographic recordings in dogs. **Australian Veterinary Journal.** v.91, n.7, p.281 – 286, 2013.

TILLEY, P.L. ST segment abnormalities. In: **Essentials of Canine and Feline Elettrocardiography: Interpretation and Treatment.** USA: Lea & Febiger, 1992. p.84-87.

TILLEY, L. P.; SMITH JUNIOR, F. W. K. Electrocardiography. In: OYAMA, M. A.; SLEEPER, M. M.; SMITH, F .W. K.;

TILLEY JUNIOR, L. P. **Manual of canine and feline cardiology**. 4. ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2008. p. 49-77.

TIRUVOIPATI, R.; SULTANA N.; LEWIS, D. Cardiac troponin I does not independently predict mortality in critically ill patients with severe sepsis. **Emergency Medicine Australasia**. v. 24, n. 2, 151-158, 2012.

TOCHETO, R. **Efeitos da suplementação com oxigênio sobre os valores de troponina i, eletrocardiograma e ecocardiograma em felinos anestesiados**. 2014. 87p. Dissertação de mestrado - UDESC Lages, 2014.

UNDHAD, V. V.; et al. Cardiac troponin: an emerging cardiac biomarker in animal health. **Veterinary World**. v.5, n.8, p. 508-511, 2012.

VERBIEST, T.; et al. Perioperative changes in cardiac troponin I concentrations in dogs. **Research in Veterinary Science**. v.94, n.3, p. 446-448, 2013.

VIEIRA, F. A. F.; et al. Propofol Ou Propofol/Cetamina Na Anestesia Por Infusão Contínua Intravenosa Em Cães **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. v.35, n.2, p.197-204, 2013.

WELLS, S. M.; SLEEPER, M. Cardiac Troponins. **Journal of veterinary and critical care**. n.18, v.3, p.235 - 245, 2008.

YAN, X.G; ANTEZELEVICH, C. Cellular Basis for the Brugada Syndrome and Other Mechanisms of Arrhytmogenesis Associated With ST-*SeMent* Elevation. **Circulation**. v, l. n.100, p.1660-1666, 1999.

YONEZAWA, L.A.; et al. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural**. v. 40, n.1, p.222 – 230, 2010a.

YONEZAWA, L.A. et al. Malondialdeído e troponina I cardíaca em equinos da raça Puro Sangue Árabe submetidos ao exercício e à suplementação com vitamina E. **Ciência Rural**, v.40, n.6, p.1321- 1326, 2010b.

3. CAPÍTULO III – AVALIAÇÃO DE DOIS PROTOCOLOS DE NUTRIÇÃO PARENTERAL, EM CÃES SUBMETIDOS À SEDAÇÃO PROLONGADA

3.1 RESUMO

Objetivou-se avaliar duas formulações de nutrição parenteral, baseado em lipídio ou carboidrato, em cães submetidos a sedação/ventilação mecânica durante 24 horas. Foram realizadas a coleta de sangue para avaliação dos dados basais 24 horas antes do estudo: hemograma, painel bioquímico hepático e renal. Após jejum prévio, os animais foram anestesiados com propofol e isoflurano e mantidos em 1 CAM, para avaliação do restante dos dados basais, como gasto energético diário (GED), quociente respiratório (RQ), consumo de oxigênio (VO_2), e produção de dióxido de carbono (VCO_2), além da concentração de lactato, glicose, colesterol e triglicerídeos. Permaneceram então 12 horas em ventilação mecânica, sem suporte energético. Após este período, os animais foram então alocados em 2 grupos: (GL) grupo com alta taxa energética baseada em lipídeo, ou (GC) grupo com alta taxa energética baseada em carboidrato, administrados na taxa de 3 mL/kg/h, durante 12 horas (até M24). Foram ainda analisados os valores bioquímicos e hematológicos com 12, 24 e 48 horas após o término da infusão. O consumo de oxigênio aumentou no GL, promovendo um aumento do gasto energético quando comparado ao GC. O RQ permaneceu próximo a 1 no GC, identificando maior consumo de carboidratos. Não houveram diferenças marcantes em enzimas hepáticas e biomarcadores renais. Foi observado um aumento de triglicerídeos em ambos os grupos desde o início da infusão do protocolo de sedação pela administração de propofol, com manutenção dos níveis no GL,

e diminuição no GC. Houve aumento do colesterol desde o início da infusão em ambos os grupos. Ocorreu um aumento da glicemia no GC quando comparado ao basal. Conclui-se que ambos os protocolos de nutrição parenteral estudados são passíveis de utilização em animais hípidos sob protocolos de sedação prolongada, porém o GL apresentou maior VO_2 , aumentando o GED, e ainda maiores índices de triglicerídeos e menores índices de glicemia em comparação ao GC. Nas condições deste estudo, sugere-se preferencialmente a utilização de nutrição parenteral baseada em carboidratos.

Palavras-chave: Lipídeo, Carboidrato, calorimetria indireta, gasto energético diário, consumo de oxigênio, quociente respiratório.

3.2 ABSTRACT

It is aimed to evaluate two parenteral nutrition protocols, based on lipid or carbohydrate in dogs under sedation/ventilation during 24 hours. Venous blood was collected for baseline blood test: complete blood count, kidney and hepatic panel. After fasting, they were anesthetized with propofol, and kept at 1 MAC isoflurane for the leftover baseline data: resting energy expenditure (REE), oxygen consumption (VO_2), respiratory quotient (RQ), and lactate, glucose, cholesterol, triglycerides concentrations. After that, they remained 12 hours (M12) in mechanical ventilation without energy support. After this, they were allocated in two groups: GL, with high lipid energetic based nutrition, or GC with high carbohydrate energetic based nutrition. Both groups received they respectively nutritional bag infused in a 3 mL/kg/h rate during 12 hours (until M24). Biochemical data and hematological tests were evaluated in 12, 24 and 48 hours after infusion's end. VO_2 increased after parenteral nutrition in GL, increasing REE compared to GC. RQ remained close to 1 in GC, indicating carbohydrate preferential consumption. There were no differences between hepatic enzymes and kidney biomarkers. Triglycerides raised in both groups after propofol infusion, but remained higher in GL until the end of evaluation, and in GC, a mild increase was noted but the values returned to baseline after the end of infusion. Cholesterol raised in both groups after sedation protocols started. Glycaemia increased in GC, compared to baseline. It is concluded that both studied parenteral nutritional protocols, could be used in healthy animals under sedation protocols, however, lipid parenteral nutrition have higher VO_2 and consequently higher REE, and also more triglycerides and lower glycaemia indexes than carbohydrate. In the conditions of this study, it is preferable the utilization of carbohydrate parenteral nutrition.

Key-words: Lipids, carbohydrate, indirect calorimetry, Resting energy expenditure, oxygen consumption, respiratory quotient.

3.3 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O suporte nutricional visa fornecer os nutrientes necessários para manutenção e recuperação do paciente hospitalizado. A inapetência e inanição são situações comuns em animais doentes, levando, na maioria das vezes, a graus de desnutrição grave e agravando a doença inicial (OLIVEIRA et al., 2008). Assim o suporte nutricional é de grande importância nestes pacientes. Pacientes em UTI se encontram na maioria das vezes sedados e sob ventilação mecânica, não sendo capazes de se alimentar normalmente, porém também necessitam de nutrição, seja ela por via parenteral ou enteral (MARTINDALE et al., 2009). Suprimento de energia, mesmo que modesto e aproximado do cálculo correto de energia diária, tem sido associado com alta hospitalar mais precoce (BRUNETTO et al., 2010).

Em UTI humanas, existem relatos de problemas associados a nutrição enteral, como aumento de volume estomacal, com ocorrência de refluxo e pneumonia por aspiração durante ventilação mecânica (RIBEIRO et al., 2012). Neste sentido tem-se questionado a utilização de nutrição enteral versus parenteral no paciente crítico, promovendo a manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal pela rápida instituição da nutrição parenteral. Em humanos, é recomendado a nutrição enteral em relação à parenteral como primeira via de fornecimento de nutrição ao paciente crítico (MARTINDALE et al., 2009), sendo dependente do modo ventilatório, fármacos utilizados e estado metabólico do paciente (MUTLU et al., 2003). Um estudo multicampus realizado com a participação de 1000 pacientes humanos, submetidos a ventilação mecânica e com nutrição parenteral versus enteral, está em andamento, e auxiliará na elucidação desta questão (BRISARD et al., 2014). No entanto em medicina veterinária, não existem estudos sobre vias de administração de nutrição em pacientes submetidos à ventilação mecânica prolongada.

Existem dois tipos de nutrição parenteral: a nutrição parenteral total, e a nutrição parenteral parcial, as quais são diferenciadas pela totalidade ou não do suporte energético, aminoácidos e outros nutrientes a serem administrados para o paciente (CHAN; FREEMAN, 2006). Pacientes subnutridos, ou com doenças que promovem alto grau de debilidade, e não conseguem ser alimentados pela via enteral devem receber nutrição parenteral total. Já pacientes com estado nutricional normal, mas que irão passar por períodos sem alimentação enteral podem receber nutrição parenteral parcial (CHANDLER et al., 2000). A formulação da solução de nutrição parenteral deve levar em consideração o requerimento de calorias, proteínas, gordura e/ou restrição de carboidratos, taxa e via de administração e osmolaridade (QUEAU et al., 2011).

As principais desvantagens da nutrição parenteral total, são necessidade de administração pela via jugular, custo mais elevado e maior associação com problemas metabólicos (CHAN; FREEMAN, 2006). Devido à grande osmolaridade das soluções parenterais totais, estas devem ser preferencialmente administradas em vasos de grande calibre, ou se administradas em vasos periféricos devem ser monitoradas constantemente para a ocorrência de flebites (VALADARES et al., 2006).

A terapia nutricional parenteral pode ser instituída com segurança em cães e gatos hospitalizados (BRUNETTO et al., 2007), contudo Queau et al. (2011) citam que problemas concomitantes (como hiperglicemia, aumento da creatinina, sepse, obstruções do cateter ou dano tecidual) podem ocorrer. A desnutrição compromete a resposta imunológica, cicatrização, predispondo a infecções e prolongando o tempo de ventilação mecânica e hospitalização. Por outro lado, a oferta calórica excessiva predispõe a uma hiperglicemia (QUEAU et al., 2011), estado hipermetabólico com aumento de catecolaminas e demanda cardiorrespiratória (CHENG et al., 2002), no entanto

esses problemas podem ser minimizados com a correta oferta calórica.

HOHER et al. (2008) citam uma diminuição de aproximadamente 10% do gasto calórico em humanos submetidos à ventilação controlada quando comparados a ventilação assistida, devido principalmente ao esforço do paciente no início do ciclo respiratório, quando de ventilação assistida, o que não ocorre no modo controlado em pacientes sedados ou com bloqueios neuromusculares, pois o ventilador inicia o ciclo de acordo com os dados programados. Pinheiro et al. (2002) demonstraram o menor consumo de oxigênio em cães sob modalidades ventilatórias controladas apenas pelo ventilador, diferentemente do observado nas modalidades assistidas, nas quais o consumo de oxigênio foi maior.

Geralmente as formulações parenterais constam de dextrose, lipídeos, aminoácidos, eletrólitos e vitamina/minerais. (BRUNETTO et al., 2007). Aminoácidos são importantes para a manutenção de um balanço positivo de nitrogênio, auxiliando a síntese de proteína e minimizando o risco de catabolização proteica (CHAN; FREEMAN), fornecendo também energia ao protocolo de nutrição parenteral. Emulsões lipídicas são os componentes mais calóricos da nutrição parenteral, e a principal fonte de ácidos graxos, ou ainda precursores de eicosanoides (MIRTALLO et al., 2010). No entanto outra fonte de energia também costumeiramente utilizada é a dextrose

Diferentes fontes principais de energia têm sido utilizadas em unidades de terapia intensiva humanas, como o lipídeo (CALDER et al., 2009) ou carboidrato (GIANOTTI et al., 2009). A utilização de alta concentração de carboidrato tem sido primariamente utilizada, no entanto em administrações prolongadas, pode ocorrer deficiência de ácidos graxos essenciais Calder et al. (2009), e a infusão de lipídeos tem sido associada a maiores efeitos colaterais (GIANOTTI et al., 2009),

como efeitos pró-inflamatórios e oxidantes, efeitos deletérios em sistema imune, além de maior risco de formação de êmbolos lipídicos. Gajanayake et al. (2013) citam que nutrições parenterais com carboidratos também podem trazer efeitos deletérios em pacientes críticos e devem ser monitoradas. Zentek et al. (2003) os quais estudaram soluções com 61%/22% de energia baseada em lipídeo/carboidrato ou carboidrato/lipídeo citam que ambas podem ser utilizadas por curto período de tempo (10 horas) durante 9 dias, sem maiores problemas em cães acordados e hígidos.

A determinação exata do número de calorias é parte importante do cuidado nutricional em pacientes críticos, sendo esta uma das grandes dificuldades na prática clínica (BASILE-FILHO, et al., 2003). Devido à importância do correto fornecimento de nutrientes para os pacientes críticos (CHAN; FREEMAN, 2006), diversas equações têm sido utilizadas para o cálculo do gasto energético diário, principalmente em humanos, como as equações de Ireton Jones e Benedictc Harris, as quais não apresentam boa correlação com o método de calorimetria indireta (SANTOS et al., 2009; MARTINS et al., 2011).

O uso do método de calorimetria indireta para guiar o aporte nutricional em humanos sob ventilação mecânica demonstrou ser um método ideal para uma acurada avaliação deste importante dado (SANTOS et al., 2009) sendo que a melhor acurácia é obtida com aparelho da DATEX OHMEDA (GRAF et al., 2014). O gasto calórico pode ser avaliado pela mensuração das trocas gasosas, sendo que o uso da calorimetria indireta depende do monitor metabólico que avalia o consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono (VCO_2) e o quociente respiratório (QR), sendo que este último reflete o número de moléculas de CO_2 produzidas por moléculas de oxigênio consumidas, demonstrando a utilização do substrato pelo organismo (MATARESE, 1997). Em estudo sobre a

concordância entre o gasto energético em repouso (GER) aferido (calorimetria indireta) ou presumido (com o auxílio da equação $= 70 \times \text{Peso}^{0.75}$). O Toole, et al. (2004) observaram que somente a calorimetria indireta é o método eficaz para avaliação do gasto energético em repouso de animais críticos ou hígidos.

Até o presente momento nenhum estudo comparando o tipo principal de energia (lipídeos ou carboidratos) durante sedação prolongada para ventilação mecânica foi relatado em medicina veterinária.

3.4 OBJETIVOS

3.4.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar os parâmetros energéticos e metabólicos de duas formulações de nutrição parenteral em cães submetidos a sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

3.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as alterações de gasto energético, consumo de oxigênio, além de avaliações hemogasométricas da formulação de nutrição parenteral baseada em lipídeo ou carboidrato, durante sedação prolongada em cães

Avaliar as alterações do hemograma e exames bioquímicos, em cães submetidos à nutrição parenteral com energia predominantemente baseada em lipídeo ou carboidrato, durante sedação prolongada em cães.

3.5 MATERIAL E MÉTODOS

3.5.1 Delineamento experimental

Esse estudo ocorreu com os mesmos animais dos estudos anteriormente citados e concomitantemente aos capítulos I e II, sendo os diferentes protocolos de sedação isolados e os grupos reorganizados em GL (alto lipídeo) e GC (alto carboidrato). Com os animais acordados, após preparação com tricotomia prévia das regiões a serem puncionadas, foi colhido sangue pela punção direta da veia jugular para avaliação dos dados basais (contagem total de eritrócitos, volume globular, hemoglobina, concentração de hemoglobina globular média (CHGM), volume globular médio (VGM), contagem total de leucócitos, valores absolutos de neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e bastonetes), e ainda os seguintes parâmetros bioquímicos: fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT), albumina, proteína plasmática total, proteína sérica total, globulinas, ureia e creatinina. Os testes foram realizados com auxílio de kits comerciais (Bioclin, Quibasa, MG, Brasil), de acordo com a especificação dos fabricantes, sendo os kits pertencentes ao mesmo lote, e as análises realizadas pela mesma pessoa no mesmo laboratório. Após jejum prévio de 12 horas para sólidos e 6 horas para líquidos, os animais foram anestesiados com propofol e isoflurano e mantidos em 1,3V% de isoflurano, para avaliação dos dados basais de lactato e glicose plasmáticos, glicose sanguínea, colesterol e triglicerídeos. Foram avaliados ainda o gasto calórico indireto, quociente respiratório (RQ) e consumo de oxigênio (VO_2)

Após avaliação dos dados basais os animais permaneceram 12 horas sob ventilação mecânica [ciclada a pressão com pressão de 15 cm/H₂O, *f* (frequência respiratória) de 10, relação inspiração:expiração 1:2, fração inspirada de oxigênio (FIO₂) a 40% e 4 cm/H₂O de PEEP (pressão positiva ao final da expiração)], sob dois protocolos de infusão contínua com

propofol, cetamina e morfina, nas doses de 18 mg/kg/h, 10 µg/kg/min e 4,4 µg/kg/min (respectivamente) ou propofol, midazolam e fentanil, nas doses de 0,3 mg/kg/min, 0,5 µg/kg/h e 10 µg/kg/h (respectivamente).

Após permanecerem 12 horas sob ventilação sem aporte energético, os animais foram então alocados em dois grupos: (GL) grupo com alta taxa energética baseada em lipídeo, ou (GC) grupo com alta taxa energética baseada em carboidrato, os quais recebiam bolsa de nutrição parenteral formulada conforme Tabela 25.

Tabela 25 - Proporção dos elementos da bolsa de nutrição parenteral com energia baseada em lipídeo (GL) ou em carboidrato (GC) em cães submetidos a sedação prolongada e nutrição parenteral

	GL	GC
Glicose a 50% (1 kcal/mL)	57,87 ml	129 ml
Lipídeo a 20% (2 kcal/mL)	196,87 mL	76,8 mL
Aminoácido pediátrico (10%)	147,62 mL	114 mL
Complexo B (1 mL/100 kcal)	4,87 mL	4,4 mL
Oligoelementos (1 mL/100 kcal)	4,87 mL	4,4 mL
NaCl (0,9%)	370,3 mL	371,4 mL
NaCL (20%)	14,37 mL	10,3 mL
KCl (20%)	8,75mL	7,0 mL

Fonte: Próprio autor

A preparação de energia totalizou no GL, 70% de energia baseada em lipídeo, 19% em carboidrato e 11% em aminoácido, com uma osmolaridade calculada de 778,82 Osm/kg. E no GC 52% de energia baseada em carboidrato, 37% em lipídeo, e 11% em aminoácido com uma osmolaridade calculada de 1089,22 Osm/kg. Ambos os grupos tiveram suas taxas de administrações realizadas na taxa de 3 mL/kg/h durante 12 horas (de M12 até

M24). Após o término da infusão, era suspensa a infusão dos anestésicos/sedativos e nutrição parenteral. Os animais eram então recuperados da sedação, e acompanhados até a recuperação total. Ocorriam ainda coletas de dados bioquímicos e hematológicos com 12, 24 e 48 horas após o término da infusão. Para anular o efeito relacionado aos protocolos sedativos, três animais do GL e do GC foram submetidos ao protocolo sedativo com propofol, cetamina e morfina (0,3 mg/kg/min; 0,6 mg/kg/h e 0,26 mg/kg/h respectivamente), e três animais de cada grupo, com o protocolo (propofol, midazolam e fentanil (18 mg/kg/h; 0,5 mg/kg/h e 10 µg/kg/h respectivamente).

3.5.2 Mensuração dos parâmetros

3.5.2.1 Avaliação dos parâmetros hematológicos

Foram colhidas amostras de sangue (2,0 mL) em tubo contendo EDTA, para a realização dos seguintes parâmetros hematológicos: contagem total de eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$), dosagem de hemoglobina (g/dL) e contagem total de leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) foram realizadas em contador automático (CC510–Celm). A contagem diferencial de leucócitos foi realizada a partir de leitura de esfregaços sanguíneos com auxílio de microscópio óptico de luz obtendo-se os valores absolutos (por μL) de neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e bastonetes. O volume globular (%) foi mensurado pelo método do microhematócrito (JAIN, 1993). Foram avaliados também os índices hematimétricos, volume globular médio (VGM) e concentração de hemoglobina globular média (CHGM). A mensuração da proteína plasmática total (g/dL) foi realizada por refratometria (DigitBiosystems). A colheita foi realizada por punção direta da veia jugular, nos seguintes momentos experimentais: basal, M12, M24, T12 e T24 (basal, 12 e 24 horas após início da infusão, 12 e 24 horas após fim da infusão, respectivamente).

3.5.2.2 Avaliação dos parâmetros bioquímicos

Pela colheita direta de 4 mL de sangue pela veia jugular, armazenado em um tubo seco (sem EDTA), o qual foi centrifugado a 2000g¹⁶⁵ por um período de 10 minutos e o soro então separado e congelado para posterior análise laboratorial.

Os seguintes parâmetros séricos foram avaliados: fosfatase alcalina (FA) (UI/L), alanina aminotransferase (ALT) (UI/L), albumina (g/dL), proteína sérica total (g/dL), globulinas (g/dL), triglicerídeos (mg/dL), ureia (mg/dL) e creatinina (mg/dL). Os testes foram realizados com auxílio de kits comerciais (Bioclin, Quibasa, MG, Brasil), de acordo com a especificação dos fabricantes. Os parâmetros: FA, ALT, albumina, proteína sérica total colesterol e creatinina foram determinados nos momentos: basal, M12, M24, T12, T24, T48 (basal, 12, e 24 horas após início da infusão, e 12, 24 e 48 horas após o fim da infusão, respectivamente). Os triglicerídeos, colesterol e ureia foram mensurados no: basal, M6, M12, M18, M24, T12 e T24 (basal, 6, 12 e 24 horas após início da infusão e 12 e 24 horas após fim da infusão respectivamente).

Para a determinação da glicose e lactato plasmáticos foram colhidos 2 mL de sangue em frasco com fluoreto, e avaliados em mg/dL. A concentração de glicose foi mensurada nos momentos: basal, M4, M8, M12, M16, M18, M24, T12 e T24 (basal, 4, 8, 12, 16, 18 e 24 horas após início da infusão, e 12 e 24 horas após o fim da infusão respectivamente). O lactato plasmático foi mensurado nos momentos: basal, M8, M16 e M24, e ainda T12 e T24 (basal, 8, 16 e 24 horas após o início da infusão e ainda 12 e 24 horas após o fim da infusão).

Todas as determinações dos parâmetros bioquímicos foram realizadas por meio de um analisador bioquímico semiautomático microprocessado Thermoplate (TP Analyzer

Plus®) com auxílio de kits comerciais, conforme técnica preconizada pelo fabricante

3.5.2.3 Glicose sanguínea (Glicosímetro)

Avaliada com auxílio de um glicosímetro portátil (Optium Abbott) (mg/dL) a partir de uma gota de sangue total colocada em fita de glicose própria para este aparelho, nos momentos basal, 1,3,5,7,9,11,13,15,17,19,21,23 e 24 horas durante a infusão dos protocolos de sedação.

3.5.2.4 Hemogasometria arterial

Para análise da hemogasometria arterial, foi realizada a colheita de sangue através de cateter posicionado na artéria dorsal do pé, sempre com retirada de 1 mL de descarte para cada coleta, e após foi coletado 0,6 mL de sangue arterial (Seringa heparinizada, c/ lítio -A-Line; BD, Curitiba – PR, Brasil) em seringa específica para coleta de sangue para hemogasometria. Após coleta, o sangue era homogeneizado, as bolhas de ar retiradas com cuidado e a seringa ocluída. Os parâmetros hemogasométricos foram obtidos pela análise da amostra de sangue em equipamento específico (Omni C Roche Diagnostics, São Paulo, SC) o qual forneceu valores referentes à: pressão arterial de oxigênio (PaO₂), em mm/Hg; pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mm/Hg; potencial de hidrogênio (pH); bicarbonato (HCO³⁻), em mEq/L; déficit ou excesso de base (DB ou EB), em mEq/L; e saturação arterial de oxihemoglobina (SaO₂), em %, sódio (Na⁺) em mmol/L, potássio (K⁺) mmol/L, cálcio ionizado (iCa) mmol/L, Cloro (Cl) mmol/L, ânion GAP (AG) mmol/L, hemoglobina (tHb) em g/dL, hematócrito (Hct) em % e Osmolalidade (Osm) em mOsm/kg . A colheita ocorreu a cada duas horas durante o período de sedação, e a avaliação subsequente em aparelho de hemogasometria (cobas 121c – Roche, São Paulo)

3.5.2.5 Gasto Calórico indireto, Quociente respiratório (RQ) e Consumo de oxigênio (VO₂)

O gasto energético indireto, e o quociente respiratório foram avaliados por visualização direta em um monitor multiparamétrico, com um módulo de calorimetria indireta acoplada (B650, GE – Datex-Ohmeda), com sensor acoplado no filtro de umidade logo após a saída do traqueotubo e avaliados em todos os momentos experimentais considerados (de hora em hora) durante 24 horas de infusão.

3.5.2.6 Débito Urinário

A urina foi colhida através de sonda urinária, em sistema fechado com equipo e bolsa própria para colheita de urina e calculado o débito urinário. Foi avaliado em mL/kg/h, em M12 (ao final de 12 horas de sedação) e em M24 (12 horas após o início da nutrição parenteral, coincidindo com o final da infusão dos fármacos sedativos).

3.5.3 A análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do software computacional Sigma Stat for Windows[®], versão 12. Os dados referentes à avaliação estatística das médias entre tempos foram submetidos à análise de variância de uma via com repetições múltiplas (ANOVA-RM) e posterior Teste de Bonferroni, e as diferenças estatísticas entre grupos, dentro de um mesmo momento, submetidos ao teste t de Student ($p \leq 0,05$). A área sob a curva foi calculada com o auxílio do programa Prisma[®], e os dados entre momentos submetidos a análise de variância de uma via com repetições múltiplas (ANOVA-RM), e posterior Teste de Bonferroni, e as diferenças estatísticas entre grupos, dentro de um mesmo momento, submetidos ao teste t de Student ($p \leq 0,05$).

3.6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O cálculo do gasto energético em repouso é costumeiramente utilizado em medicina veterinária, no entanto esta não apresenta boa concordância com o método de calorimetria (O'TOOLE et al., 2004), sendo este considerado o padrão ouro, principalmente na monitoração do paciente crítico em UTI (MARTINS et al., 2009). Em nosso estudo, obtivemos o número de kcal/dia fornecido pelo aparelho de calorimetria indireto, por ser o método considerado padrão ouro, e conseqüentemente mais fidedigno. Este método utiliza a fórmula de Weir simplificada $(3.94 [VO_2] + 1.1 [VCO_2]) \times 1440$, a qual fornece o gasto energético diário (O'TOOLE et al., 2004).

Após a avaliação basal, ocorreu uma tendência a diminuição do GED, no decorrer das 12 horas subsequentes, porém com diferença em relação ao basal apenas em 2h no GL e GC (Figura 13), possivelmente devido ao modo ventilatório escolhido, em que a máquina de anestesia proporciona o disparo, controle e ciclagem do movimento respiratório, não sendo realizado esforço por parte do paciente, e conseqüente diminuição do consumo de oxigênio, o qual afeta diretamente o gasto energético como já citado por Pinheiro et al. (2002). Após o início da nutrição parenteral foi observado o retorno dos valores de GED próximos aos valores basais (Tabela 26, Figura 13) com o fornecimento da nutrição parenteral com lipídeo no GL, sem diferença estatística com o basal. No GC houve diminuição do GED com diferença em relação ao basal de 12h até 14h e 18h até 24h, e ainda com diferença em relação ao GL em 19h, 20h, 21h e 24h. Se observarmos a área abaixo da curva (AAC) (Tabela 27) para estes períodos (até M12 sem nutrição parenteral e até M24 com o fornecimento de nutrição parenteral em ambos os grupos) podemos observar que a área sob a curva do período com a nutrição parenteral somente apresentou diminuição significativa no GC, sugerindo uma maior manutenção do gasto

energético no GL que no GC. Uma possível explicação para isto, está relacionado ao substrato utilizado, visto que o lipídeo detém a maior formação de quilocaloria por grama de substrato (9,46 lipídeos e 3,74 da glicose), porém necessita de um maior consumo de oxigênio para a sua degradação (DIENER, 1997), e conseqüentemente, maior gasto energético que a degradação do carboidrato, e assim aumentando o GED neste grupo.

O consumo de oxigênio (Tabela 26, Figura 14) apresentou uma diminuição clínica após o início da ventilação mecânica em ambos os grupos, de aproximadamente 10%, porém sem diferença estatística em M12, devido possivelmente ao emprego da ventilação mecânica e conseqüente menor atividade muscular pelo paciente em relação ao tempo, conforme já citado por Pinheiro et al. (2002). Após o início da nutrição parenteral, foi observado um retorno dos valores do VO_2 próximo aos valores basais no GL, mesmo com o emprego da ventilação mecânica. Esse aumento do gasto energético, observado após administração de nutrição parenteral não ocorreu no GC, no qual os valores permaneceram mais baixos até o final do experimento, sendo menores que o GL em M18, M20, M21, M22 e M24. Quando observamos a área abaixo da curva, pode ser observado uma redução desta no GC (Tabela 27) em relação ao basal, e ainda, apresentando valores menores que o GL, visto que nesta, a AAC permanece semelhante ao basal no GL. Isso possivelmente ocorreu pelo fato do lipídeo ser o substrato predominante neste grupo, e assim conseqüentemente mais utilizado. O lipídeo, apesar de fornecer maior kcal por grama, também requer maior quantidade de oxigênio para a sua metabolização, levando a um aumento do consumo de oxigênio (DIENER, 1997), o que corrobora os valores encontrados no presente estudo, no qual o aumento do consumo de oxigênio ocorreu decorrente do fornecimento de nutrição parenteral com maior quantidade de lipídeos.

Em animais hígidos esta manutenção do consumo de oxigênio, e consequentemente do gasto energético com a utilização da nutrição parenteral baseada em lipídeos, não se torna deletéria, visto que estes animais se encontram em estado metabólico estável. Porém, em animais com demanda metabólica aumentada, como grandes queimados, trauma crânio-encefálico, ou pacientes sépticos (DONOGHUE, 1994) os quais em muitos casos, apresentam o consumo de oxigênio dependente da oferta (HASKINS, 2006), a utilização desta nutrição parenteral pode ser deletéria, devido ao estado metabólico aumentado. Se for necessário a manutenção destes pacientes em sedação prolongada, a diminuição da taxa metabólica seria benéfica, porém a concomitante administração de nutrição parenteral baseada em lipídeo, aumentaria o consumo de oxigênio nestes pacientes críticos. Nesses casos poderíamos sugerir a utilização de nutrição baseada em carboidratos sendo mais segura nestes casos, salvo em diabetes.

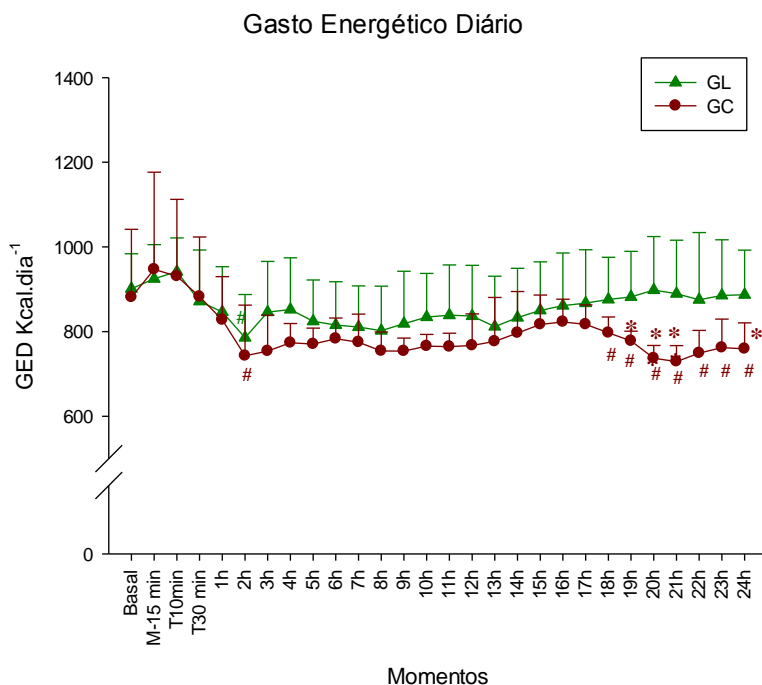
O coeficiente respiratório (RQ) é uma importante ferramenta na monitoração energética do paciente, pois de acordo com o índice fornecido pelo modulo de calorimetria, pode-se ter uma ideia de qual substrato o paciente está utilizando. Sua variação é de 0,67 a 1,3 (O'TOOLE, et al., 2004), sendo valores próximos de 0,71 indicam a utilização de lipídeos, 0,82 indicam maior utilização de proteínas, 0,85 indica oxidação de dieta mista e RQ próximos ou até 1 sugerem maior oxidação da glicose como substrato energético. Valores de RQ entre 1 a 1,2 indicam lipogênese (ROSADO et al.,2013). Na avaliação deste parâmetro, pode ser observado, que no momento basal, ocorria metabolização preferencial de dieta mista, ou proteica visto os valores de RQ (Tabela 26, Figura 15). Com o início da nutrição parenteral, decorrente do maior fornecimento de um tipo de substrato, ocorreu aumento do RQ no grupo GC, a partir de M16 permanecendo mais próximos a 1, em comparação ao grupo GL, as quais permaneceram mais baixas, próximas de 0,8. Quando observado a AAC (Tabela 27), da mesma maneira, a

área relacionada a nutrição parenteral no GC permaneceu maior que no GL, visto que neste, houve diminuição da área sob a curva, pois os valores de RQ permaneceram mais baixos. A área sob a curva não aumentou após o início da infusão da nutrição parenteral com carboidrato, quando comparado ao basal, pois possivelmente o aumento da utilização do substrato iniciou-se a partir de 15 a 16 horas, porém foi significativo quando comparado ao GL, no qual os valores de RQ continuaram mais baixos. Com a administração de nutrição parenteral baseada em carboidrato, ocorreu maior metabolização desta, fazendo que os valores de RQ aumentassem para valores próximos a 1, o que indica maior metabolização de carboidratos, diferentemente do que ocorreu no GL, em que os valores permaneceram próximos a 0,85, indicando oxidação de dieta mista

Tabela 26 – Média \pm desvio padrão do gasto energético (Kcal/dia), consumo de oxigênio (VO_2) em mL/min, quociente respiratório (RQ) e produção de O_2 (VO_2) mL/min em cães sob sedação prolongada e submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.

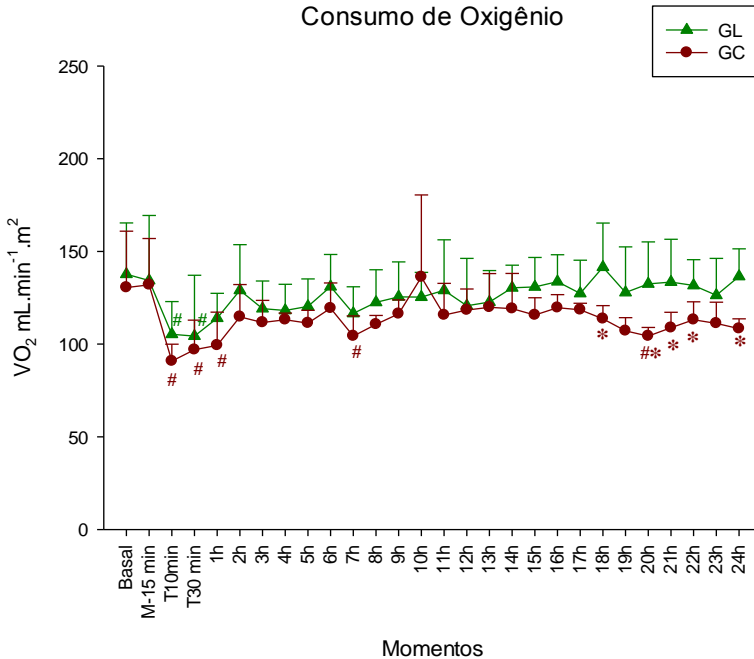
Dados	GE		VO_2		RQ	
	GL	GC	GL	GC	GL	GC
Grupo						
Basal	901,2 \pm 82,6	881,2 \pm 160,4	137,7 \pm 27,7	130,5 \pm 30,4	0,88 \pm 0,09	0,81 \pm 0,03
12h	836,8 \pm 119,7	767,2 \pm 74,8A	120,7 \pm 25,6	118,3 \pm 11,4	0,85 \pm 0,10	0,84 \pm 0,02
13h	811,8 \pm 118,9	776,7 \pm 103,8A	122,7 \pm 17,0	119,8 \pm 18,2	0,86 \pm 0,11	0,86 \pm 0,03
14h	832,8 \pm 116,7	796,7 \pm 97,9A	130,3 \pm 12,2	119,2 \pm 18,9	0,83 \pm 0,10	0,84 \pm 0,06
15h	850,0 \pm 114,6	816,7 \pm 69,6	130,8 \pm 15,9	115,7 \pm 9,4	0,86 \pm 0,09	0,87 \pm 0,04
16h	861,2 \pm 124,6	822,7 \pm 54,0	133,7 \pm 14,5	119,7 \pm 7,0	0,87 \pm 0,09	0,90 \pm 0,05A
17h	867,3 \pm 126,0	817,2 \pm 45,9	127,3 \pm 17,9	118,5 \pm 3,6	0,86 \pm 0,11	0,91 \pm 0,05A
18h	876,0 \pm 99,6	797,0 \pm 37,7A	141,5 \pm 23,8a	113,7 \pm 7,1b	0,83 \pm 0,12	0,92 \pm 0,05A
19h	882,0 \pm 107,6a	778,2 \pm 22,8Ab	127,8 \pm 24,6	107,2 \pm 7,1	0,84 \pm 0,10a	0,94 \pm 0,06Ab
20h	898,0 \pm 126,4a	737,0 \pm 30,2Ab	132,5 \pm 22,6a	104 \pm 4,6Ab	0,82 \pm 0,11a	0,94 \pm 0,06Ab
21h	889,5 \pm 126,3a	729,2 \pm 37,7Ab	133,5 \pm 23,1a	108,8 \pm 8,3b	0,82 \pm 0,10	0,92 \pm 0,06A
22h	875,3 \pm 158,6	749,2 \pm 53,6a	131,7 \pm 13,9a	113,2 \pm 9,7b	0,84 \pm 0,08	0,92 \pm 0,06A
23h	885,5 \pm 131,5	762,0 \pm 67,5A	126,3 \pm 19,9	111,2 \pm 11,4	0,84 \pm 0,07a	0,95 \pm 0,09Ab
24h	886,8 \pm 105,6a	759,2 \pm 61,3Ab	136,5 \pm 14,9a	108,3 \pm 5,3b	0,83 \pm 0,07a	0,95 \pm 0,07Ab

Figura 13 – Média \pm desvio-padrão do gasto energético diário (GED) em (Kcal/dia), em cães submetidos a sedação prolongada com nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.



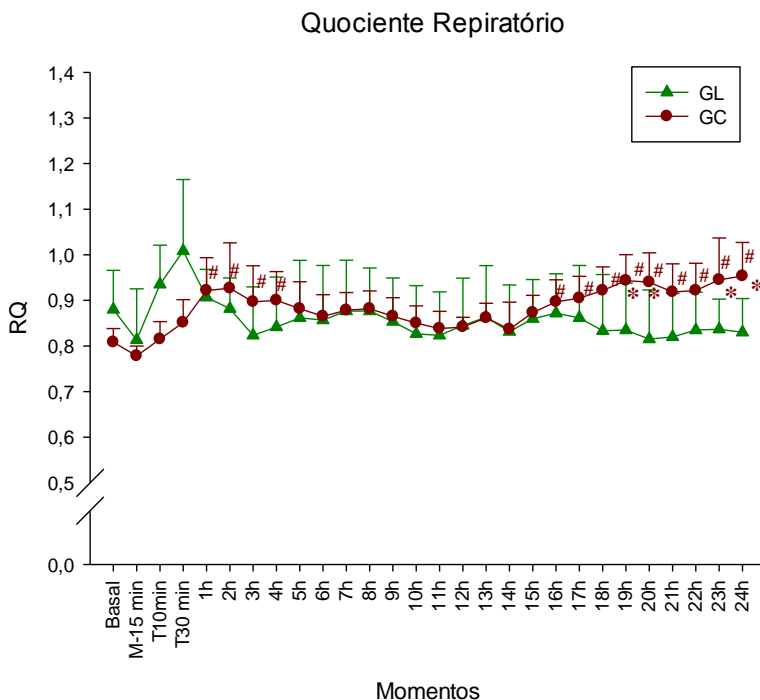
* Significativamente diferente de GL (Teste T). # Significativamente diferente do Basal. (Teste ANOVA seguido pelo teste de Bonferroni, $p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Figura 14 - Média \pm desvio padrão do consumo de oxigênio (VO_2) ($mL/min/m^2$), em (kcal/dia), em cães submetidos a sedação prolongada com nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.



*Significativamente diferente de GL (Teste T). # Significativamente diferente do Basal. (Teste ANOVA seguido pelo teste de Bonferroni, $p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Figura 15 - Média \pm desvio padrão do quociente respiratório (RQ) em cães submetidos a sedação prolongada com nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.



*Significativamente diferente de GL (Teste T). # Significativamente diferente do Basal. (Teste ANOVA seguido pelo teste de Bonferroni, $p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Tabela 27 - Área sob a curva do gasto energético diário (GED), quociente respiratório (QR) e consumo de oxigênio (VO₂) em cães sob sedação prolongada e submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Grupo	Momentos	
		Basal	NP
GED	GL	10185±1159	9567±1263
	GC	9503±729	8574±503A
VO₂	GL	1497±157	1475±136a
	GC	1394±105	1246±59Ab
RQ	GL	10,6±1,0	9,2±0,9Aa
	GC	10,7±0,5	10,2±0,5b

Momentos: basal, sem nutrição parenteral (basal, até M12), NP, com nutrição parenteral (M12 até M24). Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

O número de eritrócitos, o volume globular (VG) e a hemoglobina (Tabela 28), diminuíram em ambos os grupos no M24 quando comparado ao basal. Zentek et al. (2003) citam que ambos os protocolos de nutrição parenteral baseados em lipídeos ou carboidratos não interferiram em contagem de eritrócitos, hemoglobina e volume globular, porém diferentemente do presente estudo, foram utilizados animais acordados, sem protocolos de sedação, e conseqüentemente diferença nas metodologias aplicadas, sugerindo que a diminuição nestes parâmetros possa estar relacionada com outros fatores. Costa et al. (2013), citam que a infusão de propofol, promoveu uma diminuição do número de eritrócitos, volume globular e hemoglobina, não devido a hemólise, pois este produz efeito antioxidante e protetor, mas possivelmente pela redistribuição de eritrócitos para outros locais que não o baço. Os valores retornaram aos valores basais em 48 horas após o fim da infusão, assim, reafirmando a hipótese de redistribuição.

Outro fator que pode ter auxiliado para a diminuição do número de eritrócitos e volume globular durante o estudo é a infusão da nutrição parenteral, e ainda associado a administração de 9 mL de solução fisiológica para a avaliação do débito cardíaco, a cada 2 horas, e ainda 2 mL de NaCl 0,9% para lavagem dos cateteres a cada hora e conseqüentemente diluição sanguínea, o que pode ter potencializado a diminuição durante as últimas 12 horas de estudo pelo efeito dilucional.

Valadares et al. (2006) citam diminuição no número de eritrócitos após administração de solução fisiológica e nutrição parenteral em cães. Paydar, et al. (2014) citam diminuição dos valores de hemoglobina, hematócrito e número de eritrócitos após a administração de solução fisiológica em humanos, o que possivelmente ocorreu no presente estudo, visto que ao final da infusão os valores retornaram aos parâmetros basais.

Associado a redistribuição de eritrócitos, e a hemodiluição da nutrição parenteral e das soluções para lavagens dos cateteres durante 24 horas, podemos citar ainda a remoção do sangue para análises hematológicas, bioquímicas e hemogasométricas como outro fator importante que pode ter corroborado a diminuição dos eritrócitos, porém ao final do período de estudo, os valores estavam próximos aos valores basais, e dentro dos valores aceitáveis para a espécie (KANEKO, 2008).

A concentração de proteína plasmática total (Tabela 28) também diminuiu, no entanto somente em M24, sugerindo apenas efeito diluicional da nutrição parenteral, visto que em T12 seus valores se encontravam próximos dos valores basais. Queau et al. (2011), citam ocorrência de diminuição nos níveis de albumina, e possivelmente interferência na proteína plasmática em 90% dos cães durante infusão de nutrição parenteral. No presente estudo, ao final de 12 -24 horas do pós-infusão os valores retornaram próximo aos valores basais.

Não foram observadas diferenças nos valores de VGM e CHGM (Tabela 27), para ambos os grupos em nenhum momento de infusão, permanecendo dentro dos valores de referência para a espécie (KANEKO et al., 2008). Assim corroborando os dados acima citados, os quais não demonstraram hemólise, ou ainda alteração em tamanho dos eritrócitos com alteração nestes índices.

Tabela 28 – Média \pm desvio padrão do número de eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$), volume globular (VG) (%), proteína plasmática total (PPT) (g/dL), hemoglobina (g/dL), volume globular médio (VGM) (fL), concentração de hemoglobina globular média (CHGM) (%), e plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) em cães sob sedação prolongada e submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Grupo	Basal	M12	M24	T12	T24	T48
Eritrócitos	GL	6,0 \pm 0,6	5,4 \pm 0,5	4,7 \pm 0,3A	5,2 \pm 0,9A	5,4 \pm 0,8	5,7 \pm 0,9
	GC	6,7 \pm 0,6	5,8 \pm 0,6	5,1 \pm 0,6A	5,7 \pm 0,6A	5,7 \pm 0,7A	6,2 \pm 1,0
Volume Globular	GL	39,8 \pm 4,6	36,2 \pm 2,6	31,3 \pm 2,1A	34,3 \pm 4,1A	36,8 \pm 5,9	38,8 \pm 5,1
	GC	45,7 \pm 3,9	38,8A \pm 3,9	35,0 \pm 3,7A	39,8 \pm 5,4A	41,0 \pm 5,6	41,0 \pm 6,4
PPT	GL	6,7 \pm 0,6	6,2 \pm 0,5	5,4 \pm 0,6A	6,2 \pm 0,5	6,5 \pm 0,5	6,6 \pm 0,4
	GC	7,0 \pm 0,5	6,4 \pm 0,8	5,8 \pm 1,0A	6,4 \pm 0,7	7,0 \pm 0,9	6,8 \pm 0,7
Hemoglobina	GL	13,7 \pm 1,6	12,3 \pm 1,2	10,5 \pm 0,8A	11,9 \pm 1,2	12,6 \pm 1,8	13,0 \pm 2,3
	GC	14,5 \pm 0,6	12,9 \pm 1,3A	11,7 \pm 1,5A	13,3 \pm 1,5	13,7 \pm 1,7	13,6 \pm 1,9

Continuação Tabela 28

Dados	Grupo	Basal	M12	M24	T12	T24	T48
VGM	GL	66,4±2,1	67,0±3,6	66,3±2,3	66,9±4,4	67,4±4,3	67,8±4,5
	GC	65,1±4,2	68,4±3,6	69,2±2,4	69,6±3,4	69,9±1,9	67,9±3,2
CHGM	GL	34,4±1,2	33,9±1,2	33,5±2,0	35,0±1,5	34,2±1,5	34,0±2,5
	GC	33,2±0,7	33,2±0,9	33,5±1,7	33,5±1,3	33,4±1,1	33,6±1,3

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

A concentração de creatinina (Tabela 29), não apresentou diferença entre momentos ou entre grupos, permanecendo dentro dos valores aceitos para a espécie durante todo o estudo. A concentração de ureia também apresentou diminuição dos valores no M24 em relação ao basal, no entanto ainda com as médias dentro dos valores aceitáveis para a espécie em ambos os grupos (KANEKO et al., 2008), não sendo essa diminuição característica de alterações importantes. Apesar da manutenção dos valores de creatinina e ureia dentro dos valores de referência, é importante frisar que estes índices somente se alteram quando de quadros avançados de lesão renal (acima de 66% de perda de néfrons) (FREITAS et al. 2014), devendo ser interpretados com cautela.

A concentração de proteína sérica total bem como a albumina e as globulinas (Tabela 29) estavam dentro dos valores normais para a espécie no momento basal (KANEKO et al., 2008), porém foi observada diminuição em M24 em ambos os grupos para PST, e para a albumina no GL. Após o término da infusão de nutrição parenteral, bem como infusão dos fármacos para a sedação, os valores de albumina, proteína sérica total e globulinas retornaram aos valores basais.

A alanina aminotransferase (ALT) (Tabela 29) importante enzima que catalisa a transaminação reversível de alanina e α -cetoglutarato em piruvato e glutamato, é considerada um biomarcador sensível e específico para dano hepatocelular (OZER et al., 2008). Não foi observado aumento da atividade de ALT sanguínea, e assim sugere-se que ambas as nutrições parenterais não produziram lesão hepática em cães hígdos.

A fosfatase alcalina (Tabela 29) é uma isoenzima com expressão em fígado e tecido ósseo, sendo seu aumento comumente associado com doenças hepáticas ou alta atividade osteoclástica (OZER et al., 2008). No presente estudo foi

observado aumento da atividade de FA em M12, M24, T12 e T48 no GL em relação ao GC, e em T12 no GL e T24 no GC em relação ao basal, porém em todos os momentos os valores permaneceram dentro da faixa ideal para a espécie. A atividade das enzimas hepáticas como FA, AST e ALT (menos comumente billirubinas) podem aumentar com o uso prolongado de nutrições parenterais em humanos (PARRISH, 2006). Nutrições com altos teores de lipídeos por vários dias consecutivos em humanos com outras comorbidades também têm sido associados com doenças hepáticas (DIBB et al., 2013). Badia-Tahull et al. (2012) em estudo com administração de nutrição parenteral em humanos hospitalizados, observaram que a incidência de disfunção hepática relacionada à nutrição parenteral pode ser minimizada com diminuição de suplemento com óleo de soja, e utilização de nutrição enteral. Em cães, Zentek et al. (2003) administraram soluções lipídicas ou com carboidratos, e afirmaram que ambas podem ser utilizadas em animais hígidos por 9 dias consecutivos, sem maiores problemas, no entanto, tratavam-se de animais hígidos e não foi avaliadas enzimas hepáticas.

O débito urinário (DU) (Tabela 29) aumentou após a administração da nutrição parenteral no GC, permanecendo acima dos valores mínimos aceitáveis para a espécie de 1 ml/kg/h (CAMPBELL; CHAPMAN, 2000) durante todo o experimento. Ethier et al. (2008), citam uma diminuição do débito urinário em estudo de sedação prolongada, possivelmente devido a maior redução observada no débito cardíaco. Boscan et al. (2010) citam a retenção de fluidos como o efeito principal para o baixo débito urinário. Apesar de não ter sido observado diferenças entre grupos, uma possível causa para a maior formação de urina pós-nutrição parenteral no GC, pode ser relacionada a diurese osmótica causada pelo aumento da glicemia, costumeiramente observada em pacientes com diabetes (CRIVELENTI et al., 2010) no entanto, ocorreu de forma leve, pois não foi observada diferença entre grupos.

Tabela 29 – Média \pm desvio padrão da creatinina (mg/dL), ureia (mg/dL), proteína sérica total (PST) (g/dL), albumina (g/dL), globulinas (g/dL), alanina aminotransferase (ALT) (UI.L⁻¹), fosfatase alcalina (FA) (UI/L) e débito urinário (DU) (mL/kg/h), em cães sob sedação prolongada e submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) e ventilados durante 24 horas.

Parâmetros	Grupo	Basal	M12	M24	T12	T24	T48
Creatinina	GL	1,3 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3	1,0 \pm 0,2	1,3 \pm 0,6
	GC	1,1 \pm 0,2	1,0 \pm 0,4	1,0 \pm 0,2	1,0 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2
Ureia	GL	46 \pm 5,4	41 \pm 10,1	27 \pm 10,4A	33 \pm 5,0	34 \pm 6,2	38 \pm 15,6
	GC	41 \pm 4,2	36 \pm 4,0	23 \pm 8,0A	32 \pm 8,7	37 \pm 7,6	39 \pm 9,6
PST	GL	6,0 \pm 0,5	6,4 \pm 1,1	4,9A \pm 0,8	5,5 \pm 0,9	6,3 \pm 0,5	6,2 \pm 0,5
	GC	6,2 \pm 0,9	5,9 \pm 1,0	4,9A \pm 0,9	6,0 \pm 0,8	6,4 \pm 1,2	6,1 \pm 1,1
Albumina	GL	2,7 \pm 0,4	2,7 \pm 0,5	2,2A \pm 0,2	2,9 \pm 0,5	2,9 \pm 0,5	2,6 \pm 0,2
	GC	2,6 \pm 0,4	2,7 \pm 0,6	2,4 \pm 0,5	3,0 \pm 0,5	2,8 \pm 0,4	2,5 \pm 0,4
Globulinas	GL	3,4 \pm 0,3	3,8 \pm 1,5	2,9 \pm 0,7	2,8 \pm 0,8	3,3 \pm 1,0	3,3 \pm 0,5
	GC	3,3 \pm 0,3	3,3 \pm 1,2	2,6 \pm 0,9	3,3 \pm 1,0	3,8 \pm 1,3	3,6 \pm 1,3

Continuação Tabela 29

Parâmetros	Grupo	Basal	M12	M24	T12	T24	T48
ALT	GL	27±6,8	21±8,1	22±9,4	26±4,0	27±10,9	32±8,6
	GC	33±20,4	29±11,9	24±10,8	34±11,1	32±8,6	32±9,5
FA	GL	61±7,6	54±13,5a	91±18,0a	122±34,5Aa	88±37,1	94±18,6a
	GC	49±9,0	35±7,6b	44±19,0b	60±10,2b	70±14,8A	50±11,8b
DU	GL	-	1,27±0,6	1,75±0,4	-	-	-
	GC	-	1,15±0,4	1,85±0,6A	-	-	-

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

A glicose foi avaliada por meio de glicosímetro portátil e em laboratório por kit comercial (Tabela 30). Foram considerados os valores obtidos por análise laboratorial como os valores mais fidedignos para a correta avaliação deste parâmetro, no entanto, os valores fornecidos pelo glicosímetro podem ser úteis na monitoração clínica, sem necessariamente os valores serem considerados padrão ouro de avaliação (DOMORY et al., 2014).

A concentração de glicose plasmática (Tabela 30) permaneceu dentro dos valores da normalidade para a espécie (KANEKO et al., 2008) até M12 para ambos os grupos, momento este no qual era iniciada a infusão da nutrição parenteral. Após início da infusão, foi observado um aumento da glicose no GC em M16h e M24h, em comparação ao grupo basal, claramente influenciado pela composição da infusão, permanecendo acima dos valores de referência para a espécie. Após o término da infusão, houve redução gradativa dos valores e normalização em 24 horas. No GL, apesar de também conter energia em forma de carboidrato, esse volume é menor, e assim ocorreu um leve aumento após o início da infusão, porém sem diferença estatística em relação ao basal. Zentek, et al. (2003), após infusão de nutrição baseada em lipídeo ou carboidrato em cães acordados, também observaram maior aumento da glicose sérica, em infusões com energia baseada em carboidratos quando comparado a lipídeos.

Quando se observa a área abaixo da curva (Tabela 31), observa-se um aumento da área após a nutrição parenteral em ambos os grupos, quando comparado ao momento basal, sugerindo um aumento na glicemia, após início da infusão. Imediatamente após o término da infusão, os valores da glicemia mantiveram-se aumentados ainda em ambos os grupos, no entanto 48 horas após o término retornando aos valores basais.

Tabela 30 - Avaliação da glicose plasmática (mg/dL) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Glicose		
Dados	GL	GC
Basal	108,9±16,3	110,7±13,1
M4	108,6±14,0	114,7±19,0
M8	106,0±15,8	124,9±13,8
M12	113,8±8,8	117,1±11,8
M16	121,9±16,1	145,7±33,1 ^a
M20	126,6±9,3	134,5±7,0
M24	131,4±12,1	160,0±31,3A
T12	124,9±16,1	134,0±21,1
T24	118,1±14,2	119,7±10,4

Momentos: basal, M4, M8, M12, M16, M20, M24, T12, T24 e T48 (basal, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Tabela 31 – Valores \pm desvio padrão da área abaixo da curva da glicose plasmática, glicose sanguínea, triglicerídeos e colesterol em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Parêmetros				
Dados	Grupo	Basal	NP	Pós-NP
Glicose (lab)	GL	1304 \pm 104	1484 \pm 59A	1458 \pm 133A
	GC	1414 \pm 136	1675 \pm 217A	1522 \pm 152A
Glicose (fita)	GL	970 \pm 87	1099 \pm 107A	-
	GC	964 \pm 102	1150 \pm 111A	-
Triglicerídeos	GL	2430 \pm 858	3354 \pm 740Aa	2454 \pm 868a
	GC	2631 \pm 416	2382 \pm 661b	1474A \pm 337b
Colesterol	GL	2658 \pm 354	3071 \pm 456A	3050 \pm 357A
	GC	2668 \pm 190	2919 \pm 449	3005 \pm 448

Momentos: basal (basal, até M12), Nutrição parenteral (NP) (M12 até M24) e Pós Nutrição parenteral (Pós-NP) (12 até 24 horas após término da infusão) Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Os valores de glicose obtidos pelo glicosímetro portátil (Tabela 32) subestimaram os valores encontrados pelo método enzimático laboratorial. No GC foi observado aumento em M17, M19 e M24 em relação ao basal, o que não foi observado no GL. A análise da AAC (Tabela 31) apresentou aumento da área após o início da nutrição parenteral em ambos os grupos em relação ao basal, no entanto sem diferenciação entre grupos. A utilização de glicosímetros portáteis em medicina veterinária é questionável, enquanto estudos (ALEIXO et al., 2010; FERREIRA et al., 2013) sugerem confiabilidade dos valores obtidos pelas mensurações com a utilização deste aparelho, Brito-Casillas et al. (2014) citam que existe baixa acurácia entre estes aparelhos e a avaliação laboratorial. A divergência entre autores pode ser relacionada a diferenças entre aparelhos, e testes estatísticos, dentre os quais hoje se prefere o teste de Bland-Altman que a correlação de Pearson para avaliar se um método pode substituir outro (KIM 2013; DOMORY et al., 2014). Mesmo não sendo considerada padrão ouro para a substituição da glicose laboratorial, e sendo observada subestimação dos valores da concentração de glicose, a análise pelo método do glicosímetro conseguiu detectar o aumento da glicose em ambos os grupos, sendo assim a avaliação da glicose sanguínea pode ser de grande valia para monitoração clínica da glicose, até que valores mais fidedignos sejam alcançados pela análise laboratorial (DOMORY et al., 2014).

Em cães hígidos esse aumento da glicemia é tolerável, no entanto animais com diabetes podem apresentar agravamento do quadro, e a administração de insulina concomitante pode ser necessária (CHAN; FREEMAN, 2006).

Tabela 32 – Média \pm desvio padrão da glicose (Glicosímetro) (mg/dL) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Glicose (Glicosímetro)		
Momentos	GL	GC
Basal	95 \pm 10	87 \pm 9
M1	83 \pm 12	83 \pm 13
M3	88 \pm 11	87 \pm 13
M5	86 \pm 10	90 \pm 8
M7	88 \pm 12	84 \pm 10
M9	82 \pm 12	86 \pm 12
M11	88 \pm 14	83 \pm 15
M13	92 \pm 14	96 \pm 19
M15	99 \pm 11	106 \pm 16
M17	97 \pm 13	108 \pm 9A
M19	106 \pm 16	107 \pm 17A
M21	108 \pm 17	106 \pm 13
M23	89 \pm 11	99 \pm 13
M24	104 \pm 23	108 \pm 16A

Momentos: basal, 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 24 (basal, 1h, 3h, 5h, 7h, 9h, 11h, 13h, 15h, 17h, 19h, 21h, 23h e 24h após início da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM) seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$).
 Fonte: Próprio autor.

A concentração de triglicerídeos (Tabela 33) estava dentro dos valores aceitáveis para a espécie no momento basal. Após início da infusão dos fármacos para sedação prolongada, iniciou o aumento dos valores de triglicerídeos a partir de M6 até M24 no GL e de M6 até M12 no GC, possivelmente devido a infusão de propofol, o qual possui emulsão lipídica e já existem relatos do aumento na concentração de triglicerídeos e colesterol em humanos (DEVLIN et al., 2005; BOWDLE et al., 2014), ratos (ADARAMOYE et al., 2013); em gatos (GALL et al., 2013) e cães (RODRIGUES et al., 2012). A lecitina é um composto fosfolipídico formado por ésteres fosfatídeos, provenientes da gema de ovo purificado e óleo de soja (Ward et al., 2002), os quais denotam a esta formulação com caráter lipídico.

Após o início da administração da nutrição parenteral, ocorreu uma diminuição dos valores de triglicerídeos no GC, em M18 e M24, com diferença estatística quando comparado ao GL. Essa diminuição ocorreu possivelmente pelo menor fornecimento de energia baseada em lipídeo por este protocolo de nutrição parenteral, quando comparado ao GL, no qual os valores mais altos de triglicerídeos foram mantidos até o final da nutrição parenteral, conforme observado também por Zentek et al. (2003), que correlacionou o aumento de triglicerídeos foi relacionado ao tipo de nutrição parenteral fornecido. O retorno dos valores normais de triglicerídeos ocorreu já às 12 horas após o término da infusão. Quando se compara a área abaixo da curva (Tabela 31), dados semelhantes foram constatados, com aumento da área abaixo da curva a partir do início da infusão da nutrição parenteral no GL, e ainda com diferença estatística quando comparado com o GC. O retorno aos valores próximos ao basal ocorreu também no pós-procedimento.

A concentração de colesterol sérico (Tabela 33) também aumentou a partir do início da infusão dos fármacos anestésicos para a manutenção da sedação prolongada, porém apresentando

diferença significativa do basal desde M6 até o final das avaliações no GL e apenas em M18 e T12 no GC. Os valores de área abaixo da curva (Tabela 31) também demonstram tal resultado, visto que no GL a AAC aumentou após início da nutrição parenteral, e assim permaneceu após o final da infusão da nutrição parenteral. Já no GC ocorreu um leve aumento da AAC, no entanto não significativo, que também permaneceu após o término da infusão. O aumento da concentração de colesterol, ocorreu principalmente pela infusão do propofol, que somado à infusão de nutrição parenteral, aumentou o valor destes, principalmente no GL, na qual a nutrição parenteral é baseada em lipídeos. Ypsilantis et al. (2007) observaram em coelhos o aumento de colesterol quando da infusão de propofol ou emulsão lipídica, permanecendo aumentado durante todo o período de infusão, no entanto sem apresentar valores extremamente deletéreos, acima de 270 mg/dL (KANEKO et al., 2008)

O aumento da concentração de colesterol e triglicerídeos pode ser tolerado por animais hígidos, porém animais com hiperlipidemia, tanto primária quanto secundária pode agravar o quadro e apresentar pancreatite, doenças hepáticas, ou até convulsões (XENOULIS; STEINER, 2010), sendo nestes casos, mais prudente a utilização da nutrição baseada em carboidratos.

Tabela 33 - Avaliação de Triglicerídeos (mg/dL) e Colesterol (mg/dL) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídeo (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Momentos	Triglicerídeos		Colesterol	
	GL	GC	GL	GC
Basal	112,5±21,6	101,6±21,4	206±23	215±21
M6	245,2±108,5A	271,7±95,8A	237±42A	230±24
M12	274,7±76,9A	288,3±135,4A	248±57A	245±50
M18	275,3±51,4Aa	174,7±33,3b	260±37A	254±39A
M24	292,6±133,8Aa	156,3±48,6b	251±27A	247±38
T12	116,5±32,9	89,5±21,1	257±34A	255±16A
T24	101,1±13,2	84,3±26,6	257±39A	241±29

Momentos: basal, M6, M12, M18, M24, T12 e T24 (basal, 6, 12, 18, 24 horas após início da infusão e 12 e 24 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Não foram observadas diferenças entre tempos para o Na^+ e iCa^+ (Tabela 34) entre momentos ou entre grupos durante todo o estudo. Na avaliação do K^+ (Tabela 34) foram observados valores mais altos no GC em relação ao GL em M14, no entanto os valores de Na^+ , K^+ e iCa^+ permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie (144 a 152, 3,6 a 4,7 e 1,2 a 1,5 mmol/L), respectivamente (HA et al., 2013). É importante frisar que foi utilizada seringa própria para hemogasometria, com heparina lítica. Dentre os problemas relacionados à utilização de heparina líquida, a diluição é o mais importante, sendo o cálcio o parâmetro mais afetado (HOPPER et al., 2005). Além do efeito de diluição, existe o efeito quelante do cálcio, sendo que a utilização da heparina lítica minimiza este fator (HIGGINS 2007).

Como ambas as nutrições parenterais foram balanceadas para eletrólitos, não foram observadas alterações de relevância durante a infusão de nutrição parenteral, no entanto, é importante frisar que se tratava de animais hígidos. Alterações eletrolíticas são comumente observadas em pacientes críticos, e essas devem ser corrigidas com correto suporte, dependendo da causa. Queau et al. (2011) citam que em cães submetidos à nutrição parenteral, com pelo menos uma doença diagnosticada foi observado 34%, 39% e 26% de hiponatremia, hipocalemia e hipocalcemia, no entanto não associadas diretamente a óbitos, podendo ser revertidas. Também não foram observadas diferenças na AAC para o Na^+ , K^+ e iCa^+ (Tabela 35) entre momentos ou entre grupos, corroborando a estabilidade e balanceamento iônico de ambos os protocolos de nutrição parenteral.

Tabela 34 – Média \pm desvio padrão dos valores de sódio (Na) em mmol/L, potássio (K) em mmol/L e cálcio ionizado (iCa) em mmol/L em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Momentos	Na⁺		K⁺		iCa	
	GL	GC	GL	GC	GL	GC
Basal	146,0 \pm 1,0	147,0 \pm 1,6	3,88 \pm 0,25	3,76 \pm 0,25	1,43 \pm 0,05	1,46 \pm 0,04
12h	145,1 \pm 4,1	143,6 \pm 2,1	3,76 \pm 0,66	4,07 \pm 0,36	1,40 \pm 0,03	1,39 \pm 0,02
14h	145,7 \pm 4,7	144,0 \pm 2,4	3,60 \pm 0,35a	4,10 \pm 0,36b	1,43 \pm 0,02	1,43 \pm 0,02
16h	145,1 \pm 4,5	145,1 \pm 1,6	3,79 \pm 0,45	4,18 \pm 0,37	1,42 \pm 0,03	1,44 \pm 0,03
18h	145,6 \pm 5,2	145,5 \pm 2,9	3,98 \pm 0,57	4,11 \pm 0,58	1,44 \pm 0,04	1,44 \pm 0,03
20h	145,8 \pm 6,2	146,7 \pm 4,5	3,81 \pm 0,35	4,02 \pm 0,30	1,42 \pm 0,06	1,43 \pm 0,02
22h	146,4 \pm 3,8	147,1 \pm 5,0	3,87 \pm 0,33	3,95 \pm 0,44	1,44 \pm 0,03	1,43 \pm 0,05
24h	146,6 \pm 3,2	145,7 \pm 2,3	3,77 \pm 0,45	4,01 \pm 0,31	1,43 \pm 0,03	1,43 \pm 0,04

Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Tabela 35 - Média \pm desvio padrão da área sob a curva do sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio ionizado (iCa), Cloro (Cl^-), e Osmolalidade plasmática (Osm) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Parâmetros				
Parâmetros	GL-Basal	GL-NP	GC-Basal	GC-NP
Na⁺	1785,0 \pm 47,2	1744,5 \pm 49,9	1769,5 \pm 30,5	1747,0 \pm 30,0
K⁺	48,9 \pm 4,0	46,1 \pm 4,4	50,6 \pm 3,3	49,0 \pm 3,8
iCa	17,6 \pm 0,3	17,1 \pm 0,3	17,4 \pm 0,5	17,1 \pm 0,3
Cl⁻	1341,2 \pm 38,5	1335,3 \pm 45,7	1353,8 \pm 29,7	1336,7 \pm 15,2
Osm	3538,5 \pm 31,9	3457,8 \pm 38,0	3528,0 \pm 43,9	3459,8 \pm 58,1

Momentos: basal (basal, até M12), e Nutrição parenteral (NP) (M12 até M24) Fonte: Próprio autor.

Foi observada leve diminuição da concentração de cloro (Tabela 36) no decorrer do estudo, sendo os valores em M6, M10 e M14 menores que o basal no GL. No GC, foram menores em M10, M12 e M14 em relação ao basal. No entanto, durante todo o estudo os valores permaneceram próximos aos valores de referência para animais hígidos (de 111 a 121 mmol/L) (HA et al., 2013). A hipocloremia é geralmente concomitante em alcaloses metabólicas, como por exemplo, em obstruções do trato gastrointestinal, ou ainda vômito intenso, ambos não se aplicam ao estudo. A leve diminuição foi observada em ambos os grupos, mesmo antes do início da nutrição parenteral, no entanto foi muito branda, não sugerindo alterações marcantes. Uma possível hipótese, como cita Dibartola (2007), sugere que altas concentrações de triglicérides podem promover subestimação dos valores de cloro, no entanto não sendo marcante neste caso. Na avaliação da AAC para o Cl^- (Tabela 35), não foi observada diferença entre o período pré-infusão, com o período de infusão no GC e GL, sugerindo também estabilidade deste íon durante ambos os protocolos de nutrição parenteral.

A osmolalidade é a relação de partículas osmoticamente ativas em uma solução, e normalmente se apresenta entre 290 a 310 mOsm/kg em cães (DIBARTOLA et al., 2007). Na avaliação da osmolalidade (Tabela 36) foi observada uma leve diminuição em ambos os grupos, mas com significância em M4, M6, M12, M14 e M16 no GC, em relação ao basal. Porém, quando se observa a AAC da osmolalidade plasmática (Tabela 36), não foram observadas diferenças entre grupos ou entre momentos. Talvez a diluição realizada com as lavagens dos cateteres a cada hora, e ainda a aferição do débito cardíaco tenham proporcionado leve diminuição dos solutos osmoticamente ativos em relação ao basal, mas permanecendo próximo aos valores ideais para a espécie.

Tabela 36 - Média \pm desvio padrão dos valores de cloro (Cl) em mmol/L e osmolalidade (OSM), em mOsm/kg em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Momentos	Cl⁻		OSM	
	GL	GC	GL	GC
Grupo Basal	111,1 \pm 3,5	113,2 \pm 3,3	290,9 \pm 3,0	293,7 \pm 5,7
M-15min	112,0 \pm 4,1	112,4 \pm 2,9	295,4 \pm 8,1	294,2 \pm 5,8
2h	109,4 \pm 3,2	111,9 \pm 3,1	289,7 \pm 2,9	290,6 \pm 5,7
4h	110,0 \pm 3,3	111,7 \pm 2,8	289,3 \pm 4,9	286,1 \pm 4,0A
6h	108,6 \pm 3,9A	110,5 \pm 1,3	289,3 \pm 2,0	287,7 \pm 2,3A
8h	108,8 \pm 3,7	111,7 \pm 2,3	289,3 \pm 2,6	288,6 \pm 4,9
10h	108,0 \pm 3,5A	110,2 \pm 1,5A	289,0 \pm 2,1	288,7 \pm 3,6
12h	109,2 \pm 3,9	109,8 \pm 1,7A	288,3 \pm 3,5	286,0 \pm 3,5A
14h	108,9 \pm 4,5A	109,8 \pm 1,8A	288,2 \pm 1,8	286,2 \pm 4,7A
16h	110,5 \pm 4,2	110,4 \pm 1,1	289,5 \pm 1,2	287,4 \pm 3,6A

Continuação Tabela 36.

Momentos	Cl⁻		OSM	
	GL	GC	GL	GC
18h	111,7±4,3	111,7±1,1	289,2±2,5	289,5±5,2
20h	112,4±5,2	113,0±2,4	289,5±3,4	291,4±8,4
22h	112,4±4,3	112,3±2,3	289,4±1,4	289,2±8,1
24h	112,9±3,8	111,9±3,1	291,4±2,1	289,5±4,3

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Não foram observadas alterações em pH arterial (Tabela 37) durante a administração da nutrição parenteral para ambos os grupos, e os valores permaneceram próximos a faixa fisiológica (HA et al., 2013), o que pode ser confirmado pela avaliação da AAC (Tabela 38), na qual não foi observada diferenças entre a área, antes e após a nutrição parenteral em ambos os grupos. Soluções baseadas em cloretos têm sido relacionadas a maiores índices de acidose, principalmente devido à interrupção das vias metabólicas de carboidrato e gordura, e a acidez titulável das soluções, no entanto, sendo esses efeitos transitórios e passíveis de tratamento (TSAI et al., 2007). No presente estudo não foram observadas alterações possivelmente pelo curto período de infusão, o que talvez ocorresse em infusões mais prolongadas, ou em animais debilitados, devendo neste caso, a causa ser corrigida.

A PaCO_2 (Tabela 37) estava acima dos valores de referência 35 a 45 mm/Hg (CAMPBELL et al., 2003) no momento basal, conforme citado anteriormente, devido à depressão respiratória causada pelo isoflurano, mesmo em concentrações baixas (GALLOWAY et al., 2004; ALTUG et al., 2009). Após o início da ventilação mecânica, os efeitos depressores respiratórios do protocolo de sedação foram minimizados e os valores de PaCO_2 retornaram aos valores normais para a espécie, sendo menores que o basal em M12, e M14 a M24 no GL, e em M12, M18, M22 e M24 no GC. Após a administração de ambas as nutrições parenterais não foram observadas alterações significativas, visto que os valores permaneceram dentro da faixa ideal para a espécie. A avaliação da AAC da PaCO_2 (Tabela 38) diminuiu quando comparado ao período sem nutrição, em ambos os grupos, possivelmente pela ventilação, que estabilizou o CO_2 expirado no decorrer do estudo, diferentemente do momento basal, no qual os animais apresentaram valores de PaCO_2 mais alto.

As médias do bicarbonato (HCO_3^-) (Tabela 37) permaneceram levemente acima dos valores preconizados para a espécie, de 20 a 23 mEq/L (HA et al., 2013), no momento basal no GL, possivelmente devido a tentativa de tamponar a leve acidemia observada pela diminuição do pH no momento basal. Após início da ventilação mecânica, ocorreu uma tendência a normalização destes parâmetros, permanecendo próximo aos valores aceitáveis para a espécie durante todo o restante do experimento, porém foi observada uma diminuição em relação ao basal em M14h a M24h no GL, e em M18h ao M24h no GC. A análise da AAC (Tabela 38) demonstra uma diminuição de ambas as áreas após o início da nutrição parenteral, no entanto isso ocorre possivelmente pelos maiores valores que bicarbonato encontrados no momento basal, e pela diminuição gradativa deste que ocorre em decorrência da normalização do pH após a ventilação, e não relacionado a alterações pela administração da nutrição parenteral, sendo esse fator confirmado pela manutenção dos valores de bicarbonato próximos ou dentro da faixa aceita para a espécie (HA et al., 2013) durante a administração da nutrição parenteral no GL e GC. O pH no momento basal estava levemente abaixo dos valores normais para a espécie devido a depressão respiratória e aumento do CO_2 , conseqüentemente, a resposta compensatória dos rins, é a regeneração de bicarbonato, na tentativa de tamponar esta acidez, e assim os valores de bicarbonato estavam maiores que os comumente observados para a espécie (DIBARTOLA, 2007), porém com a normalização da PaCO_2 , pela ventilação mecânica, os valores de bicarbonato voltaram aos valores normais para a espécie durante o estudo.

Tabela 37 - Média \pm desvio padrão dos valores do potencial de hidrogênio (pH), pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂), em mm/Hg e bicarbonato (HCO₃⁻) em mEq/L em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Momentos	pH		PaCO ₂		HCO ₃ ⁻	
	GL	GC	GL	GC	GL	GC
Basal	7,32 \pm 0,07	7,31 \pm 0,03	48,3 \pm 7,8	49,8 \pm 3,7	25,9 \pm 2,2	23,8 \pm 1,0
12h	7,37 \pm 0,06	7,36 \pm 0,04	42,4 \pm 6,0A	39,1 \pm 6,4A	23,9 \pm 0,6	20,9 \pm 2,1
14h	7,35 \pm 0,03	7,34 \pm 0,01	42,5 \pm 4,7	42,5 \pm 4,2	23,1 \pm 1,6A	21,4 \pm 1,6
16h	7,36 \pm 0,04	7,34 \pm 0,04	41,7 \pm 2,5A	41,4 \pm 3,1	22,8 \pm 1,9A	21,3 \pm 2,1
18h	7,34 \pm 0,02	7,34 \pm 0,02	40,6 \pm 2,6A	38,3 \pm 1,6A	21,9 \pm 1,0A	20,4 \pm 1,2A
20h	7,37 \pm 0,01	7,33 \pm 0,03	36,7 \pm 4,0A	36,3 \pm 1,1	20,9 \pm 1,8A	19,9 \pm 0,9A
22h	7,35 \pm 0,02	7,33 \pm 0,03	38,7 \pm 4,8A	39,4 \pm 8,5A	20,8 \pm 1,8A	19,7 \pm 2,0A
24h	7,35 \pm 0,05	7,34 \pm 0,02	38,7 \pm 3,7A	37,0 \pm 5,4A	20,2 \pm 1,6A	19,6 \pm 1,1A

Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Tabela 38 - Média \pm desvio padrão dos valores da área abaixo da curva do pH, pressão arterial do dióxido de carbono (PaCO_2), bicarbonato (HCO_3^-), ânion GAP (AG) e déficit de base (DB) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Parâmetros	Área abaixo da Curva			
	GL-Basal	GL-NP	GC-Basal	GC-NP
pH	90,2 \pm 0,4	88,1 \pm 0,3A	90,0 \pm 0,3	88,1 \pm 0,2A
PaCO₂	522,6 \pm 29,0	471,8 \pm 20,5A	496,5 \pm 9,4	473,3 \pm 29,2A
HCO₃	284,1 \pm 22,1	257,3 \pm 16,9A	275,3 \pm 7,3	256,5 \pm 13A
AG	204,8 \pm 12,1	207,7 \pm 13,2	201,8 \pm 16,2	206,1 \pm 14,9
DB	34,6 \pm 20	55 \pm 26,9	44,6 \pm 20,1	54,5 \pm 21,5

Momentos: basal (basal, até M12, e Nutrição parenteral (NP) (M12 até M24) Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

O déficit de base (DB) (Tabela 39), que se encontrava normal no basal para ambos os grupos (até -3 mmol/L) após diminuição dos valores de HCO_3^- , aumentou para valores acima da normalidade (HA et al., 2013). Possivelmente esse aumento do déficit de base ocorreu pelo consumo do HCO_3^- durante o período inicial do estudo o qual foi utilizado para manutenção do pH arterial, e conseqüentemente manutenção do equilíbrio acido-base (EAB). A AAC (Tabela 38) não apresentou diferenças entre grupos ou entre momentos, possivelmente pelo grande desvio padrão observado entre momentos, uma vez que alguns animais apresentavam valores maiores de déficit enquanto outros apresentavam valores mais baixos. O aumento do déficit de base pode ser tolerado por indivíduos hígidos, visto que a função renal e conseqüentemente a regeneração deste íon pelo rim funcionando normalmente, porém indivíduos sem este mecanismo intacto, podem ocorrer dificuldades na manutenção do equilíbrio EAB sendo necessário intervenções para manutenção deste equilíbrio.

O ânion GAP (Tabela 39) não apresentou diferença entre momentos ou entre grupos durante todo o estudo. O valor normal de ânion GAP para cães é 11,7 a 24 mmol/L (FETTIG et al., 2012), permanecendo dentro da faixa fisiológica. A área abaixo da curva para o ânion GAP (Tabela 38) também não diferiu após início da infusão parenteral comparado ao basal em ambos os grupos, reafirmando a manutenção deste parâmetro durante todo o estudo.

Neste estudo, não foram observadas alterações graves em EAB em ambos os protocolos de nutrição parenteral. Pacientes hígidos são capazes de tolerar mais facilmente alterações, visto que as respostas compensatórias estão íntegras (HA et al., 2012), já pacientes críticos comumente apresentam alterações em EAB ao darem entrada em serviços de emergência (HOPPER et al., 2014) antes mesmos da instituição dos protocolos de sedação ou

nutrição parenteral, devendo nestes casos ocorrer monitoração destes parâmetros para possíveis correções destas alterações, e evitar o agravamento destes com a nutrição parenteral.

Tabela 39 - Média \pm desvio padrão dos valores de déficit de base (DB) em mmol/L, e (AG) em mmol/L em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Momentos	DB		AG	
	GL	GC	GL	GC
Basal	0,5 \pm 2,2	-2,5 \pm 0,7	15,0 \pm 1,0	15,6 \pm 1,4
12h	-1,3 \pm 1,0	-4,2 \pm 1,3A	16,1 \pm 1,8	17,4 \pm 2,5
14h	-2,4 \pm 1,8	-4,4 \pm 1,6A	17,1 \pm 1,3	16,5 \pm 1,4
16h	-2,8 \pm 2,2	-5,0 \pm 1,3A	17,7 \pm 1,4	17,1 \pm 1,0
18h	-3,2 \pm 1,4A	-4,2 \pm 2,5A	15,5 \pm 1,8	17,8 \pm 2,2
20h	-4,4 \pm 1,6A	-5,1 \pm 2,1A	15,8 \pm 1,8	18,5 \pm 2,0
22h	-4,9 \pm 1,6A	-6,1 \pm 2,1A	17,6 \pm 1,2	18,3 \pm 0,6
24h	-5,2 \pm 1,7A	-6,8 \pm 1,1A	17,8 \pm 1,5	19,1 \pm 1,5

Momentos da avaliação. Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM) seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

No presente estudo observou-se uma leve redução em neutrófilos segmentados em M24h e linfócitos em M12h e M24h (Tabela 40) no GL em relação ao GC. Foi ainda observado no GL, uma redução no número de linfócitos em M12h e M24h em relação ao basal. A função imune é influenciada pela administração de nutrições parenterais, principalmente contendo cadeias médias de triacilglicerol, levando a modular a contagem leucocitária, de maneira não bem compreendida, no entanto sem promover ativação neutrocitária (VERSLEIJEN et al., 2008). Infusões baseadas em óleo de soja apresentam maior risco de infecções, e maior interferência na contagem total de leucócitos quando comparados com infusões baseadas em óleo de oliva (MATEU-de ANTONIO et al., 2008). Zentek et al. (2003) em cães observou diminuição leucocitária em cães submetidos à nutrição parenteral com lipídeos e carboidratos ao final de 8 dias. Outro fator importante que deve ser discutido é que em ambos os grupos ocorreu a administração de propofol para a manutenção da sedação prolongada. O propofol é uma emulsão lipídica, formada por lecitina de soja (RODRIGUES et al., 2012), o qual pode por si só apresentar efeitos em leucograma. Diversos estudos têm demonstrado a segurança anestésicas de novas formulações de propofol em nanoemulsão em pacientes veterinários (CORRÊA et al., 2013; LUIZ et al., 2013; TAMANHO et al., 2013; GEHRCKE et al., 2013) no entanto efeitos imunomodulatórios e hematológicos a longo prazo ainda não foram descritos. Possivelmente a maior interferência em neutrófilos e linfócitos observada no GL tenha sido decorrente da potencialização da lipemia causada pelo propofol associado à nutrição baseada em lipídeos, causando a redução destes parâmetros em relação ao GC.

Tabela 40 – Médias \pm desvio padrão dos valores absolutos de neutrófilos bastonetes (μL), segmentados (μL), linfócitos (μL) eosinófilos (μL) basófilos (μL) e monócitos (μL) em cães submetidos a nutrição parenteral com alto lipídio (GL) ou alto carboidrato (GC) em sedação prolongada e sob ventilação mecânica durante 24 horas.

Dados	Grupo	Basal	M12	M24	T12	T24	T48
Neutrófilos	GL	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	87 \pm 159	36 \pm 87
Bastonetes	GC	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Neutrófilos segmentados	GL	10277 \pm 2498	11563 \pm 2352	9217a \pm 2432	12314 \pm 4853	12189 \pm 4371	13345 \pm 4130
	GC	15211 \pm 4497	15626 \pm 3832	14047 \pm 3676b	17028 \pm 4576	17386 \pm 4872	14362 \pm 3379
Linfócitos	GL	2559 \pm 1426	1087 \pm 234Aa	1021 \pm 478Aa	2244 \pm 1215	1544 \pm 1095	2967 \pm 1564
	GC	3150 \pm 1603	2195 \pm 811b	2089 \pm 767b	2439 \pm 1095	3032 \pm 1013	2663 \pm 1064
Eosinófilos	GL	2089 \pm 830	1282 \pm 898	1238 \pm 871	1781 \pm 841	1320 \pm 1001	1054 \pm 448
	GC	3836 \pm 2006	2703 \pm 2295	2136 \pm 1188	2781 \pm 2387	1916 \pm 1342	1551 \pm 1042
Monócitos	GL	710 \pm 614	188 \pm 122	271 \pm 133	339 \pm 166	611 \pm 443	1121 \pm 903
	GC	474 \pm 274	630 \pm 698	284 \pm 333	596 \pm 415	725 \pm 463	410 \pm 262
Leucócitos	GL	15075 \pm 4100	13742 \pm 3258	11640 \pm 3232	16483 \pm 6571	15635 \pm 4860	16460 \pm 4858
Totais	GC	17217 \pm 3771	16928 \pm 8330	15793 \pm 4310	19688 \pm 3470	19138 \pm 3898	17640 \pm 3657

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

3.7 CONCLUSÕES

Ambos os protocolos de nutrição parenteral, com energia baseada em carboidrato ou lipídeo são passíveis de utilização em animais hígdos sob protocolos de sedação prolongada.

A calorimetria indireta demonstrou ser uma ferramenta útil na monitoração do estado metabólico de animais submetidos à sedação prolongada, identificando o tipo de substrato que está sendo metabolizado.

A nutrição parenteral baseada em lipídeo apresenta maior consumo de oxigênio, aumentando o gasto energético diário, e ainda apresenta maiores índices de triglicerídeos e colesterol e menores índices de glicemia em comparação a nutrição parenteral baseada em carboidratos.

Ambas as soluções parenterais não produziram alterações hematológicas ou produziram lesão hepática e renal em pacientes sob sedação prolongada.

Nas condições deste estudo, sugere-se preferencialmente a utilização de nutrição parenteral baseada em carboidratos.

3.8 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

ADARAMOYE, O. A.; AKINWONMI, O.; AKANNI, O. Effects of Propofol, a Sedative-Hypnotic Drug, on the Lipid Profile, Antioxidant Indices, and Cardiovascular Marker Enzymes in Wistar Rats. **ISRN Pharmacology**. v.2013, p.1–6, 2013.

ALEIXO, G. S.; et al. Uso do glicosímetro portátil para determinar a concentração de glicose no sangue de cães. **Ciência Animal Brasileira**. v.11, n.3, p. 537-545, 2010.

ALTUG, M. E.; et al. Effects of Desflurane and Isoflurane on Postanaesthetic Recovery Characteristics with Hepatic and Renal Functions in Dogs. **Journal of Veterinary Advances**. v.8, n.2, p.350–357, 2009.

BADIA-TAHULL, M. B.; et al. Liver function test alterations associated with parenteral nutrition in hospitalized adult patients; incidence and risk factors. **Nutrición Hospitalaria**. v.27, n.4, p.1279-1285, 2012.

BASILE-FILHO, A.; et al. Gasto energético em pacientes sépticos: correlação entre a calorimetria indireta e as equações preditivas derivadas a partir de dados hemodinâmicos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v.15, n.3, p.101- 107, 2003.

BOSCAN, P.; et al. Fluid balance, glomerular filtration rate, and urine output in dogs anesthetized for an orthopedic surgical. **American Journal of Veterinary Research**. v.71, n.5, p.501 – 507, 2010.

BOWDLE, M. D.; et al. Hypertriglyceridemia, Lipemia, and Elevated Liver Enzymes Associated With Prolonged Propofol Anesthesia for Craniotomy. **The Drug Monit**. v.36, n. 5, p.556 – 559, 2014.

BRISARD L.; et al. Impact of early enteral versus parenteral nutrition on mortality in patients requiring mechanical ventilation and catecholamines: study protocol for a randomized controlled trial (NUTRIREA-2). **TRIALS**. v.23, n.15, p.507–519, 2014.

BRITO-CASILLAS, Y.; et al. ISO-Based Assessment of Accuracy and Precision of Glucose Meters in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 28, n.5, p. 1405-1413, 2014.

BRUNETTO, M. A.; et al. Nutrição parenteral: princípios básicos de administração. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 35, n.2, p. 236–238, 2007.

BRUNETTO, M. A.; et al. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.20, n.2, p. 224–231, 2010.

CALDER, P. C.; et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. **Intensive Care Medicine**. v.36, n.5, p.735–749, 2010.

CAMPBELL, A.; CHAPMAN, M. Appendix 3: Normal Values for Cats and Dogs. In: **Handbook of Poisoning in Dogs and Cats**. Oxford: Blackwell Science Ltda, 2000.

CAMPBELL, V. L.; DROBATZ, J. K. ; PERKOWSKI, S. Z. Postoperative hypoxemia and hypercarbia in healthy dogs undergoing routine ovariohysterectomy or castration and receiving butorphanol or hydromorphone for analgesia. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v.222, n.3, p.330–336, 2003.

CHAN, D.; FREEMAN, L. M. Nutrition in Critical Illness. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.36, n.6, p.1225–1241, 2006.

CHANDLER, M. L.; GUILFORD, W.G.; PAYNE-JAMES, J. Use of peripheral parenteral nutritional support in dogs and cats. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v.216, n.5, p.669-673, 2000.

CHENG, C. H.; et al. Measured versus estimated energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients. **Clinical Nutrition**. v.21, n.2, p.165-172, 2002.

CORRÊA, A. L.; et al. Evaluation of the clinical and cardiorespiratory effects of propofol microemulsion in dogs. **Ciência Rural**. v.43, n.6, p.1107–1113, 2013.

COSTA, P. F. Hematologic changes in propofol-anesthetized dogs with or without tramadol administration. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.65, n.5, p.1306-1312, 2013.

CRIVELENTI, L. Z. Cetoacidose diabética canina. **Ciência Rural**. v.40, n.1, p.231–237, 2010.

DEVLIN, J. W.; et al. Propofol-Associated Hypertriglyceridemia and Pancreatitis in the Intensive Care Unit: An Analysis of Frequency and Risk Factors. **Pharmacotherapy**. v.25, n.10, p.1348–1352, 2005.

DIBB, M.; et al. Review article: the management of long-term parenteral nutrition. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. v.37, n.6, p.587–603, 2013.

DIENER, J. R. C. Calorimetria indireta. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v.43, n.3, p. 245-253, 1997.

DIBARTOLA, S. P. **Anormalidade de Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio Ácido-Básico na Clínica de Pequenos Animais**. 3ªed. São Paulo: Roca, 2007.

DOMORY, A.; et al. The clinical utility of two human portable blood glucose meters in canine and feline practice. **Veterinary Clinical Pathology**, v.43, n.1, p.55–62, 2014.

DONOGHUE, S. Nutritional support of hospitalised dogs and cats. **Australian Veterinary Journal**. v.71, n.10, p.332–336, 1994.

ETHIER, M. R.; et al. Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted ventilation of healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.10, p.1351–1359, 2008.

FETTIG, P. K.; BAILEY, D. B.; GANNON, K. M. Determination of strong ion gap in healthy dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.22, n.4, p. 447–452, 2012.

FERREIRA, P. A.; et al. Glicemia do sangue capilar e venoso de cães saudáveis: mensuração por método eletroquímico versus enzimático laboratorial. **Semina: Ciências Agrárias**. v.34, n.3, p.1287-1292, 2013.

FREITAS, G.; et al. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**. v.35, n. 1, p.411-426, 2014.

GAJANAYAKE, I. Clinical experience with a lipid-free, ready-made parenteral nutrition solution in dogs: 70 cases (2006–2012). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.23, n.3, p.305–313, 2013.

GALL, G. O.; et al. Indução anestésica com nanoemulsão ou emulsão lipídica de propofol durante dias consecutivos em gatas. **Ciência Rural**. v.43, n.11, p.2011-2017, 2013.

GALLOWAY, D. S.; et al. Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v.225, n.5, p.700–704, 2004.

GEHRCKE, M. I.; et al. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em gatos. **Ciência Rural**. v.43, n.4, p.729-735, 2013.

GRAF, S.; et al. Evaluation of three indirect calorimetry devices in mechanically ventilated patients: Which device compares best with the Deltatrac II? A prospective observational study. **Clinical Nutrition**. v.34, n.1, p. 60–65, 2014.

GIANOTTI, L.; et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas. **Clinical Nutrition**. v.28, n.4, p.428–435, 2009.

HA, Y.S.; et al. Incidence, Nature and Etiology of Metabolic Alkalosis in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.27, n.4, p.847–853, 2013.

HASKINS, S. Comparative cardiovascular and pulmonary effects of sedatives and anesthetic agents and anesthetic drug selection for the trauma patient. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.16, n.4, p.300-328, 2006.

HIGGINS, C. The use of heparin in preparing samples for blood-gas analysis. **Medical Laboratory Observer**. v.39, n. 10, p.16-23, 2007.

HOHER, A. J.; et al. A Comparison Between Ventilation Modes: How Does Activity Level Affect Energy Expenditure Estimates? **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v.32, n.2, p.176-183, 2008.

HOPPER, K.; et al. Assessment of the effect of dilution of blood samples with sodium heparin on blood gas, electrolyte, and

lactate measurements in dogs. **American Journal of Veterinary Research.** v.66, n.4, p.656-660, 2005.

JAIN N. C. **Essentials of Veterinary Hematology.** Philadelphia: Lea and Febiger, 1993.

KANEKO, J. J.; et al. **Clinical biochemistry of domestic animals.** 6^aed. San Diego: Academic, 2008.

KIM, H. Y. Statistical notes for clinical researchers: Evaluation of measurement error 2: Dahlberg's error, Bland-Altman method, and Kappa coefficient. **Restorative Dentistry & Endodontics.** v.38, n.3, p.182–185, 2013.

LUIZ, M. R.; et al. Farmacocinética do propofol em nanoemulsão em cães. **Ciência Rural.** v.43, n.8, p.1415-1421, 2013.

MARTINDALE, R. G. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. **Critical Care Medicine.** v.37, n.5, p.1–30, 2009.

MARTINS, M. A.; et al. Energy expenditure in critically ill surgical patients. Comparative analysis of predictive equation and indirect calorimetry. **Acta Cirúrgica Brasileira.** v.26, sup.2, p.51-56, 2011.

MATARESE, L. E. Indirect calorimetry: Technical aspects. **Journal of the American Dietetic Association.** v.97, n.3, p. 154–160, 1997.

MATEU-de ANTONIO, J. ; et al. Comparative effects of olive oil-based and soyabean oil-based emulsions on infection rate and leucocyte count in critically ill patients receiving parenteral

nutrition. **British Journal of Nutrition.** v.99, n.4, p.846–854, 2008.

MIRTALLO, J. M.; et al. State of the Art Review: Intravenous Fat Emulsions: Current Applications, Safety Profile, and Clinical Implications. **The Annals of Pharmacotherapy.** v.44, n.4 p. 688–700, 2010.

MUTLU, G. M.; MUTLU, E.A.; FACTOR, P. Prevention and treatment of gastrointestinal complications in patients on mechanical ventilation. **American Journal of Respiratory Medicine.** v.2, n.5, p.395– 411, 2003.

OLIVEIRA, J.; PALHARES, M. S.; VEADO, J. C. C. Nutrição Clínica Em Animais Hospitalizados: Da Estimulação Do Apetite À Nutrição Parenteral. **Revista da FZVA.** v.15, n.1, p. 172-185, 2008.

O'TOOLE, E.; et al. Comparison of the standard predictive equation for calculation of resting energy expenditure with indirect calorimetry in hospitalized and healthy dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association.** v.225, n.1, p.58–64, 2004.

OZER, J.; et al. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. **Toxicology.** v.245, n.3 p.194–205, 2008.

PINHEIRO, B. V.; et al. Ventilação mecânica volume-controlada versus pressão controlada em modelo canino de lesão pulmonar aguda: efeitos cardiorrespiratórios e sobre o custo de oxigênio da respiração. **Jornal de Pneumologia.** v.28, n.1, p.15–22, 2002.

QUEAU, Y.; et al. Factors Associated with Adverse Outcomes during parenteral Nutrition Administration in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v.25, n.3, p.446–452, 2011.

RODRIGUES, T. A.; et al. A Comparative Study of Non-Lipid Nanoemulsion of Propofol with Solutol and Propofol Emulsion with Lecithin. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.62, n.3, p.325-334, 2012.

ROSADO, E.; KAIPPERT, V.; SANTIAGO, B. R. Energy expenditure measured by indirect calorimetry in obesity. In: **Applications of Calorimetry in a Wide Context-Differential Scanning Calorimetry, Isothermal Titration Calorimetry and Microcalorimetry**. Intech, p.309-322, 2013.

RIBEIRO, M. C. O.; et al. Fatores de risco associados à incidência de pneumonia aspirativa. **Revista de Enfermagem UFPE on line**. v.7, n.6, p.1517-1522, 2012.

SANTOS, L. J.; et al. Gasto energético em ventilação mecânica: existe concordância entre a equação de *Ireton-Jones* e a calorimetria indireta? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v.21, n.2, p.129-134, 2009.

TAMANHO, R. B.; et al. Respostas cardiorrespiratória e metabólica do propofol nas formulações em emulsão lipídica ou microemulsão em gatas. **Ciência Rural**. v.43, n.8, p.1435-1442, 2013.

TSAI, Y. C.; et al. Clinical comparison of recovery from total intravenous anesthesia with propofol and inhalation anesthesia with isoflurane in dogs. **Journal of Veterinary Medicine Science**. v. 69, n.11, p.1179-1182, 2007.

VALADARES, R. C.; et al. Aspectos clínicos e hematológicos em cães submetidos à fluidoterapia intravenosa, nutrição enteral e parenteral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.58, n.4, p.495-502, 2006.

VERSLEIJEN, M.W.; et al. Immune function and leukocyte sequestration under the influence of parenteral lipid emulsions in healthy humans: a placebo-controlled crossover study. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.87, n.3, p.539-547, 2008.

WARD, D.S.; et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in a medium-chain triglyceride emulsion. **Anesthesiology**. v.97, n.6, p.1401-1408, 2002.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **The Veterinary Journal**. v.183, n.1, p.12–21, 2010.

ZENTEK, J.; et al. Response of dogs to short-term infusions of carbohydrate- or lipid-based parenteral nutrition. **Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine**. v.50, n.6, p.313-321, 2003.

YPSILANTIS, P.; et al. Organ Toxicity and Mortality in Propofol-Sedated Rabbits Under Prolonged Mechanical Ventilation. **Anesthesia and Analgesia**. v.105, n.1, p.155–166, 2007.

4. CAPÍTULO IV – AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA, BIOQUÍMICA E DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA (PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA) EM CAES SUBMETIDOS A DOIS PROTOCOLOS DE SEDAÇÃO PROLONGADA

4.1 RESUMO

Protocolos de sedação ou anestésias podem interferir em parâmetros hematológicos, bioquímicos e de coagulação sanguínea, porém os efeitos da sedação prolongada sobre esses parâmetros ainda não foram avaliados em medicina veterinária. Doze cadelas, sem raça definida, híginas, e adultas foram utilizadas após período de aclimatação. Foi colhido sangue para avaliação dos parâmetros basais: hemograma, ALT, FA, glicose, triglicerídeos, colesterol, PPT, PST, albumina, globulinas, creatinina, ureia, lactato, além de TTPA, TP e fibrinogênio. Após coleta dos dados basais, os animais foram alocados em dois grupos GMF (n=6) (midazolam, fentanil e propofol) que receberam a infusão contínua de midazolam (0,5 mg/kg/h), fentanil (10 µg/kg/h) e propofol (18 mg/kg/h) ou GCM (n=6) (cetamina, morfina e propofol) que receberam a infusão de cetamina (0,6 mg/kg/h) morfina (0,26 mg/kg/h) e propofol (18 mg/kg/h). A infusão contínua foi mantida ininterruptamente durante 24 horas e os cães foram ventilados mecanicamente, mantendo-se a normocapnia. Os parâmetros foram avaliados novamente em 12 e 24 horas de infusão, e ainda em 12, 24 e 48 horas após término da infusão. Ambos os protocolos diminuíram transitoriamente o número de eritrócitos, volume globular e a concentração de hemoglobina em relação ao basal. Houve diminuição nos valores de PPT em M12, M24 e T24 e em PST em M24 em ambos os grupos e diminuição do número de linfócitos em M12 e M24 no GCM. Não foram observadas

alterações em ALT, FA, creatinina, ureia, condizentes com lesão hepática e renal, bem como em albumina, globulina, glicose, triglicerídeos e colesterol relacionadas à diminuição da função hepática. Porém foi observado aumento da concentração de triglicerídeos, colesterol e glicose decorrente da administração da nutrição parenteral. Não foram observadas alterações na coagulação sanguínea durante o período de avaliação deste estudo. Concluiu-se que ambos os protocolos promoveram diminuições transitórias no hemograma, leucograma, porém não promoveram lesão ou disfunção hepáticas/renais, ou desordens na coagulação sanguínea, podendo ser utilizados em cães hípidos submetidos à ventilação mecânica durante 24 horas.

Palavras-chave: avaliação hepática, hemograma, painel bioquímicos, TTPA, TP.

4.2 ABSTRACT

Sedation or anesthetic protocols could influence hematological, biochemical and coagulation status, however the effect of long-term sedation in this parameters still were not evaluated in veterinary medicine. Twelve adult mixed-breed healthy dogs were used, after previous period of acclimatization. Blood test samples for baseline were: complete blood count (CBC), ALT, ALP, glucose, triglycerides, cholesterol, TPP, TSP, albumin, globulins, creatinine, BUN, lactate, PTTa, Pt and fibrinogen. After this, they were allocated in two groups, GCM propofol (18 mg/kg/h), ketamine (0,6 mg/kg/h) e morphine (0,26 mg/kg/h) or GMF with propofol (18 mg/kg/h), midazolam (0,5 mg/kg/h), and fentanyl (10 ug/kg/h), during 24 hours, and the animals ventilated to normocapnia. The data were evaluated again in the 12 and 24 hours during CRI, and 12, 24 and 48 hours after end of infusion. Both protocols decreased transiently red blood count, hematocrit and hemoglobin compared to baseline. There was a decreased in TPP at M12, M24 and T24 and in TSP at M24 in both groups, and a decreased in lymphocytes occurred at M12 and M24 in GCM. There were no alterations in ALT, ALP, creatinine, BUN, related to hepatic and kidneys injuries, as well as in albumin, globulin, glyose, triglycerydes and cholesterol related to hepatic dysfunction. However, triglycerides, cholesterol and glyose raised after parenteral nutrition. There were no alterations in coagulation status during infusion period or 24 hours after. It concludes that both protocols promoted transiently decreased in complete blood count, however, do not produced hepatic/kidney injuries or dysfunctions, or coagulation disorders, and could be used safely in dogs under mechanical ventilation during 24 hours.

Key-words: hepatic evaluation, complete blood count, biochemical panel, PTTa, PT.

4.3 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Exames de sangue (hemograma e bioquímicos) são rotineiros para o pré-operatório de animais que serão submetidos a procedimentos anestésico-cirúrgicos (KHURANA et al., 2014) para o correto diagnóstico de doenças que os acometem (FREITAS et al., 2014), bem como acompanhamento clínico.

A anestesia balanceada, a qual utiliza associações de fármacos, minimizando os efeitos colaterais, é amplamente utilizada em medicina veterinária (CEREJO et al., 2013), no entanto, alguns estudos apontam importantes alterações hematológicas com a utilização de determinados fármacos nas várias espécies (COSTA et al., 2013; KHALAF et al., 2014). A identificação destas, para a correta utilização destes protocolos bem como a interpretação dos exames é importante em animais imunossuprimidos (COSTA et al., 2013). Dentre as alterações mais comuns, pode-se citar a diminuição do número de eritrócitos, volume globular e concentração de hemoglobina (KHURANA et al., 2014)

Outra alteração importante é a leucocitose ou leucopenia resultado tanto da produção, distribuição ou utilização de neutrófilos, linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos (STOCKHAM et al., 2003). Em situações de estresse o aumento de catecolaminas circulantes pode levar à demarginação de polimorfonucleares para o compartimento circulante (VOLPATO et al., 2015).

O propofol é um anestésico geral utilizado em protocolos de indução anestésica, previamente à anestesia inalatória (HENAO-GUERRERO et al., 2014) ou ainda como infusão anestésica para manutenção anestésica (VIEIRA et al., 2013). Tem sido amplamente utilizado para manutenção de pacientes sedados a longo termo em cães e gatos (ETHIER et al. 2008; BOUDREAU et al., 2012). Vários estudos em medicina citam

um possível efeito antioxidante do propofol (AZEREDO et al., 2008; GOKCINAR et al., 2013; EROGLU 2014) em membranas de eritrócitos, sendo este efeito mais pronunciado quando comparado ao midazolam (TSUCHIYA et al., 2001). No entanto Costa et al. (2013) observaram uma diminuição do número de eritrócitos, volume globular e da concentração de hemoglobina, na infusão de propofol na dose de 0,7 mg/kg/min, possivelmente pela redistribuição de eritrócitos para outros locais que não o baço, e não devido à hemólise, pois este produz efeito antioxidante e protetor.

A cetamina, fármaco dissociativo derivado das fenciclidinas, atua em receptores NMDA, bem como na recaptação de catecolaminas (OLIVEIRA et al., 2004) e é amplamente utilizada em medicina veterinária (MUIR III, 2010). Efeitos hematológicos são citados com o uso da cetamina, como leucopenia (linfopenia), diminuição do número de eritrócitos, possivelmente por redistribuição (BENNET et al., 1992) para o baço e/ou tecidos periféricos possivelmente sem lise destas células, pois estudos recentes sobre injúria de isquemia e reperfusão em ratos (GOKCINAR et al., 2013; XINGWEI et al., 2014), citam efeitos protetores antioxidantes da cetamina, no entanto os efeitos em coagulação são controversos e escassos.

Opioides podem apresentar efeito em imunossupressão (CHANG et al., 2011) tendo sido relacionada com alterações no leucograma, pela depressão linfocitária, via mecanismos indiretos do sistema nervoso central, pela regulação de cortisol e epinefrina (MOLINA, 2006). Devido a importância dessa classe de fármacos em medicina veterinária em anestésias e protocolos de neuroleptoanalgesias, seus efeitos em administrações a longo termo devem ser estudados.

Diversos estudos têm sido realizados sobre alterações em coagulação por parte de protocolos anestésicos (MOREY et al., 2006; BIERMANN et al., 2012; VOLPATO et al., 2015).

Fármacos podem levar a alterações em tempos de coagulação. Biermann et al. (2012) demonstraram uma diminuição nos valores de tempo de protrombina em gatos saudáveis após o uso de dexmedetomidina (5µg/kg) e cetamina (3 mg/kg) intramuscular. Além disso, os tempos de TTPa aumentaram após o uso de cetamina (10mg.kg⁻¹) e diazepam (0,5 mg/kg) pela via intravenosa (REYNOLDS et al., 2012).

A dexmedetomidina, um alfa 2 agonista, com alta especificidade para receptores alfa 2 em relação a receptores alfa 1, detém leve efeito anticoagulante, levando a um leve aumento no tempo de coagulação após infusão em seres humanos (MARTINS, 2003). No entanto Volpato et al. (2015), não observaram diferença para os tempos de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina, tempo de trombina e tempo de coagulação em felinos submetidos a sedação com cetamina e dexmedetomidina pela via intramuscular.

A função hepática pode ser avaliada pela concentração de albumina, globulinas, ureia, glicose, colesterol e fatores de coagulação (GOMES et al., 2008). Testes de lesão hepática incluem ALT, FA, AST e GGT, sendo estes, importantes testes para diagnóstico de lesão hepática em pequenos animais (RIBEIRO et al., 2009; GOMES et al., 2008).

Dentre os exames rotineiramente utilizados para avaliação de lesão renal, a creatinina, é a mais utilizada, no entanto, só irá caracterizar lesão, quando grande parte da massa renal estiver afuncional, sendo específico, mas de baixa sensibilidade (PRATES et al., 2007). Exames precoces, para o rápido diagnóstico de lesões renais têm sido citados na medicina veterinária, como a GGT urinária, proteína e glicose urinária, ou ainda a densidade urinária (FREITAS et al., 2013).

A oferta de nutrientes e oxigênio aos tecidos depende da integridade da bomba cardíaca e dos vasos sanguíneos. Porém, outro fator importante é a manutenção da fluidez do sangue, bem como a sua permanência dentro dos vasos. Quando esse sistema se encontra em equilíbrio, qualquer lesão de vasos sanguíneos promoverá a coagulação (LASNE et al., 2006).

A hemostasia é a parada do sangramento (BAKER, 2006), suas falhas incluem efeito hemostático excessivo ou hemorragia excessiva, sendo que ambas as falhas podem levar ao óbito (THRALL, 2007). Entende-se por hemostasia primária, a formação de agregados plaquetários (pela fixação de uma plaqueta na outra), e adesão plaquetária (fixação de plaquetas no vaso sanguíneo). Para ambas estas ações é necessário a presença de uma glicoproteína, denominada fator de Von Willebrand (GENTRY, 2008).

Didaticamente, a hemostasia pode ser dividida, em primária, secundária e terciária. A hemostasia primária é composta pela interação das plaquetas com o endotélio vascular lesionado, formando um tampão plaquetário no local da lesão. Em capilares e vênulas, devido ao calibre destes, somente a hemostasia primária pode ser eficaz em promover adequada hemostasia (DAY et al., 2001). Em vasos mais calibrosos o fluxo sanguíneo e a pressão são maiores, somente a interação plaquetária não resolve, ocorrendo a hemostasia secundária, que compreende uma série de reação em cascata cujo produto final, a fibrina, estabiliza o tampão plaquetário (JAIN, 1993). A fase final da hemostasia consiste na reparação do dano vascular e lise do coágulo de fibrina para restabelecer o fluxo sanguíneo normal (DAY et al., 2001).

A hemostasia secundária compreende uma série de reações em cascata, na qual o resultado é a formação de fibrina, a partir do fibrinogênio, conferindo estabilidade ao coágulo. A cascata de coagulação é subdividida em via intrínseca e

extrínseca, as quais convergem em uma via comum e forma o complexo ativador de protrombina (GENTRY, 2008). A via extrínseca é a principal via para a formação da fibrina, e os principais fatores desta via são os fatores III e VII, levando a formação de trombina. A via intrínseca ocorre em conjunto com a via extrínseca, e seus fatores são os VIII, IX, XI e XII (GENTRY, 2008). A via final é a via comum, na qual o fator Xa em associação com o fator Va e Ca^{++} , converte a protrombina em trombina, a qual hidrolisa o fibrinogênio em monômeros de fibrina, que envolvem as plaquetas, células sanguíneas e o plasma para formar o coágulo (LOPES et al., 2005).

Diversos estudos têm sido realizados sobre alterações em coagulação por parte de protocolos anestésicos (MOREY et al., 2006; BIERMANN et al., 2012; VOLPATO et al., 2015).

Fármacos podem levar a alterações em tempos de coagulação. Biermann et al. (2012) demonstraram uma diminuição nos valores de tempo de protrombina em gatos saudáveis após o uso de dexmedetomidina ($5\mu\text{g}/\text{kg}$) e cetamina ($3\text{ mg}/\text{kg}$) intramuscular. Além disso, os tempos de TTPa aumentaram após o uso de cetamina ($10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) e diazepam ($0,5\text{ mg}/\text{kg}$) pela via intravenosa (REYNOLDS et al., 2012).

A dexmedetomidina, um alfa 2 agonista, com alta especificidade para receptores alfa 2 em relação a receptores alfa 1, detém leve efeito anticoagulante, levando a um leve aumento no tempo de coagulação após infusão em seres humanos (MARTINS, 2003). No entanto Volpato et al. (2015), não observaram diferença para os tempos de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina, tempo de trombina e tempo de coagulação em felinos submetidos a sedação com cetamina e dexmedetomidina pela via intramuscular.

A colheita de sangue, para realização de exames de coagulação deve ser realizada por punção direta, evitando-se muito tempo de garrote e ou punções sucessivas em mesmo vaso. Lue et al. (2007) apenas observaram diferenças entre sangue arterial e venoso para o fibrinogênio e tempo de

tromboplastina, no entanto uma padronização para a punção determina valores mais fidedignos. O tempo de coagulação é um teste rápido e de baixo custo, que fornece uma estimativa *in vitro* do status de coagulação do paciente. Trata-se do tempo para a formação do coágulo de fibrina em sangue total fresco (STOCKHAM; SCOTT, 2011).

Os testes de avaliação da coagulação envolvem a ativação *in vitro* de partes da cascata de coagulação e medem o tempo até a formação do coágulo (TSENG et al., 2001). O tempo de protrombina (TP) é usado para avaliar as vias extrínsecas (fator VII) e comum (fatores X, V, II e I), enquanto o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) é usado para monitorar as vias intrínsecas (fatores XII, XI, IX e VIII) e comum (JAIN, 1993; LOPES et al., 2005). O tempo de trombina (TT) é um teste útil para verificar o tempo necessário para uma amostra de plasma com citrato formar coágulo após a adição de trombina exógena e cálcio. Este teste só avalia a habilidade da trombina exógena converter o fibrinogênio plasmático em fibrina, pois pula todas as outras etapas da cascata de coagulação (DAY et al., 2001).

Aumento nos tempos de coagulação, ou ainda tempos de trombina, tromboplastina parcial ativa e protrombina são indicativos de problemas de coagulação, e devem ser investigados. Hepatopatas apresentam distúrbios em coagulação, visto que o fígado detém importante papel na coagulação (PRINS et al., 2010).

Os valores de referência para TP são de 7 a 12 segundos (CAMPBELL; CHAPMAN, 2000), e para TTPa são de 11,9 a 18,3 segundos (LOPES, et al., 2005). Até o presente momento, nenhum estudo sobre alterações hematológicas e hemostáticas em cães submetidos à sedação prolongada e ventilação a longo termo foram encontrados.

4.4 OBJETIVOS

4.4.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliação dos parâmetros hematológicos, bioquímicos, e de coagulação sanguínea em cães submetidos a dois protocolos de infusão contínua para sedação prolongada e sob ventilação mecânica.

4.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliação das alterações hematológicas, função e lesão, hepática, lesão renal, e ainda os efeitos da coagulação sanguínea durante e por até 48 horas em cães submetidos a infusão de propofol, cetamina e morfina ou propofol, midazolam e fentanil durante 24 horas.

4.5 MATERIAL E MÉTODOS

4.5.1 Delineamento experimental

Foram utilizadas 12 cadelas proveniente do centro de zoonoses de Lages, Santa Catarina, hígdas, confirmado por exame físico e exame laboratorial. Os animais permaneceram nas instalações do hospital de clínicas veterinárias CAV/UDESC por período de 30 dias, para castração e aclimatação ao ambiente. Após preparação dos animais com tricotomia prévia das regiões a serem puncionadas, os animais foram submetidos a colheita de sangue (6 mL) para avaliação basal: tempo de coagulação (minutos), contagem do número de plaquetas, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina (TP) além de hemograma e exames bioquímicos. Após jejum prévio de 12 horas para sólidos e 6 horas para líquidos, eles foram anestesiados com propofol e mantidos em 1 CAM isoflurano para instrumentação. Após esse período, os animais eram aleatoriamente alocados em dois grupos (n=6), o GMF (midazolam, fentanil e propofol) que recebiam dose bolus de fentanil 5 µg/kg pela via intramuscular, ou no GCM (cetamina, morfina e propofol) os quais receberam 0,5 mg/kg de morfina. Após bolus opioide, a vaporização de isoflurano era suspensa, e os animais recuperados da anestesia inalatória, e quando da necessidade de reindução, então esses animais eram re-induzidos com propofol e cetamina (GCM) ou propofol e midazolam (CMF) e permaneciam sob um dos protocolos de infusão contínua; com propofol, cetamina e morfina, nas doses de 18 mg/kg/h, 0,6 mg/kg/h e 0,26 mg/kg/h respectivamente no GCM, ou propofol, midazolam e fentanil, nas doses de 18 mg/kg/h, 0,5 mg/kg/h e 10 µg/kg/h respectivamente no GMF. As infusões ocorreram com auxílio de

duas bombas de infusão de seringa (Samtronic ST 6000, Samtronic, São Paulo, SP), com a infusão de propofol ocorrendo isoladamente em uma via de acesso pela veia cefálica, e a cetamina/morfina ou midazolam/fentanil sendo diluídos em solução fisiológica em volume final de 0,33 mL/kg/h e administrados na outra cefálica, durante 24 horas.

Ambos os grupos permaneceram 24 horas sob ventilação mecânica, ciclada a pressão (VCP), com pressão de 15 cm H₂O, *f* (frequência respiratória) de 10, relação inspiração:expiração 1:2, fração inspirada de oxigênio (FIO₂) a 40% e 4 cm.H₂O de PEEP (pressão positiva ao final da expiração) sendo as primeiras 12 horas sem aporte energético, e então recebiam nutrição parenteral a partir de 12 horas de infusão (M12) até 24 horas após o início da infusão (M24). A nutrição parenteral era baseada em alto lipídeo ou alto carboidrato (n=6) sendo que 3 animais em cada grupo (GCM ou GMF) receberam alto lipídeo (totalizando 70% de energia baseada em lipídeo, 19% em carboidrato e 11% em aminoácido) e alto carboidrato (52% de energia baseada em carboidrato 37% em lipídeo, e 11% em aminoácido). Após o término da infusão, os animais foram recuperados da sedação, e ainda foram realizadas colheitas de sangue com 12 e 24 horas após o fim da infusão.

4.5.2 Amostras

As amostras foram colhidas por punção direta da veia jugular, evitando-se garrotes prolongados e ainda a punção era realizada sempre em porções diferentes do vaso, evitando assim locais já puncionados. A análise foi realizada em laboratório de patologia clínica sempre pela mesma pessoa, com kits comerciais com mesmo lote.

Foram colhidos 12 mL de sangue por momento, por punção da veia jugular, utilizando-se agulhas (25 x 0,7 mm) e seringas descartáveis (3 e 5 mL). O sangue foi acondicionado da seguinte

maneira: 1mL em microtubos de polipropileno preparados com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) a 10%, na proporção de 20µl para cada 1 mL de sangue, para realização do hemograma e contagem de plaquetas; 2mL em tubos de plástico com citrato de sódio a 3,8% como anticoagulante, na proporção de uma parte de anticoagulante para nove partes de sangue (1:10), em banho de gelo, para a determinação do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), tempo de protrombina (TP), e fibrinogênio. As amostras de sangue foram imediatamente centrifugadas a 165g por 10 minutos, para a obtenção do plasma, que foi acondicionado e mantido em microtubos de polipropileno, a -20°C até o momento do processamento. O plasma foi separado em 2 alíquotas. Os 3mL foram acondicionados em tubos de vidro sem anticoagulante para a realização do tempo de coagulação (TC), sendo acondicionados em três tubos com 1mL de sangue por tubo. Foram ainda armazenados em um tubo seco (sem EDTA) 4 mL para análise de perfil hepático e renal, além de triglicérides (mg/dL), colesterol (mg/dL). Os 2 mL restantes foram armazenados em frasco com fluoreto para avaliação da concentração da glicose (mg/dL), e lactato (mg/dL) plasmáticos.

4.5.3 Mensuração Dos Parâmetros

4.5.3.1 Avaliação dos parâmetros hematológicos

Foram colhidas amostras de sangue (1,0 mL) para análise dos parâmetros hematológicos (contagem total de eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$), volume globular (%), proteína plasmática total (g/dL), contagem total de leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) e ainda os valores absolutos (por μL) de neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e bastonetes, nos seguintes momentos experimentais: M0, M12, M24, T12 e T24, basal, 12 horas após e 24 horas após início da infusão, 12 horas após fim da infusão e 24 horas após fim da infusão, respectivamente). O esfregaço sanguíneo foi confeccionado logo após a colheita, sendo corado

imediatamente com corante tipo hematológico rápido. As contagens de eritrócitos e leucócitos e dosagem de hemoglobina foram realizadas em contador automático (CC510–Celm). O hematócrito (Ht) foi mensurado pelo método do microhematócrito (JAIN, 1993). A contagem diferencial de leucócitos foi realizada a partir de leitura de esfregaços sanguíneos com auxílio de microscópio óptico. Foram avaliados também os índices hematimétricos, volume globular médio (VGM) (fL) e a concentração de hemoglobina globular média (CHGM) (%). A mensuração da proteína plasmática total (PPT) (g/dL) foi realizada por refratometria.

4.5.3.2 Avaliação dos parâmetros bioquímicos

Através de colheita direta de 4 mL de sangue venoso pela jugular, armazenado em um tubo seco (sem EDTA) foi centrifugado a 2000g por um período de 10 minutos e o soro então separado e congelado para posterior análise laboratorial.

Os seguintes parâmetros foram avaliados: fosfatase alcalina (FA) (UI/L), alanina aminotransferase (ALT) (UI/L), albumina (g/dL), proteína sérica total (g/dL), globulinas (g/dL), triglicerídeos (mg/dL), glicose (mg/dL), ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL) e lactato (mg/dL). Os testes foram realizados com auxílio de Kits comerciais (Bioclin, Quibasa, MG, Brasil), de acordo com a especificação dos fabricantes. Os testes FA, ALT, albumina, proteína sérica total colesterol e creatinina foram mensurados nos momentos: M0, M12, M24, T12, T24, T48 (basal, 12, e 24 horas após início da infusão, e 12, 24 e 48 horas após o fim da infusão, respectivamente). Os triglicerídeos e ureia foram mensuradas no: M0, M6, M12, M18, M24, T12 e T24 (basal, 6, 12 e 24 horas após início da infusão e 12 e 24 horas após fim da infusão respectivamente).

O colesterol foi avaliado em M0, M12, M18, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 18 e 24 horas após o início da infusão) e 12, 24 e 48 horas após o término da infusão).

O sangue para análise da concentração plasmática de glicose foi coletado em frasco com fluoreto, nos momentos basal, 4, 8, 12, 16, 18 e 24 horas após início da infusão, e 12 e 24 horas após o fim da infusão respectivamente). O sangue para análise da concentração de lactato, coletado em frasco com fluoreto, nos momentos: M0, M8, M16 e M24, e ainda T12 e T24 (basal, 8, 16 e 24 horas após o início da infusão e ainda 12 e 24 horas após o fim da infusão).

4.5.3.3 Hemostasia

Para avaliação da hemostasia primária foi realizada a contagem de plaquetas, realizada em câmara de Neubauer, utilizando-se solução de oxalato de amônio 1% na diluição de 1:100. A estimativa plaquetária foi observada por meio de esfregaços sanguíneos corados com corante hematológico rápido (JAIN, 1993). Para avaliação da hemostasia secundária foram realizados os seguintes testes: tempo de coagulação, realizado pelo método de Lee-White (STOCKHAM; SCOTT, 2011), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA); tempo de protrombina (TP); e fibrinogênio. Os testes foram realizados com auxílio de kits comerciais (Bioclin, Quibasa, MG, Brasil), de acordo com a especificação dos fabricantes, sempre realizados pela mesma pessoa.

4.5.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do software computacional Sigma Stat for Windows[®], versão 12. Os dados referentes à avaliação estatística das médias entre tempos foram submetidos à análise de variância de uma via com repetições múltiplas (ANOVA-RM) e posterior Teste de Bonferroni, e as diferenças estatísticas entre grupos, dentro de um mesmo momento, submetidos ao teste t de Student ($p \leq 0,05$).

4.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fármacos utilizados na anestesia/sedação podem alterar significativamente os valores de eritrograma e leucograma, exames bioquímicos e coagulação sanguínea (COSTA et al., 2013; CHANG et al., 2011) sendo assim, essas alterações são de importante conhecimento, para a escolha do melhor protocolo para cada paciente.

Foi observado uma diminuição do número de eritrócitos (Tabela 40) em M12, M24, T12 e T24, bem como redução no volume globular em M12, M24 e T12 e hemoglobina (Tabela 41) em M12, M24 e T12 em GMF e GCM, em relação ao basal. No momento basal, os valores de eritrócitos, VG e Hb se encontravam dentro dos valores aceitáveis para a espécie, no entanto após início da infusão de ambos os tratamentos ocorreu a diminuição destes, com retorno aos valores próximos aos basais em T24 para o VG e Hb, e T48 para o número de eritrócitos em ambos os grupos. Morey et al. (2006) também observaram diminuição nos valores de eritrócitos, hemoglobina e volume globular, com a utilização de propofol, pois conforme já citado anteriormente, o propofol apresenta efeito de redistribuição de eritrócitos para locais que não o baço (COSTA et al., 2013), sendo esta, a possível causa da diminuição dos valores de eritrócitos no presente estudo.

Outro fator que pode ter auxiliado para a diminuição do número de eritrócitos e volume globular durante o estudo é o efeito dilucional, como já relatado por Wilson et al. (2004) com a administração de soluções cristaloides. No presente estudo, a administração de solução fisiológica para mensuração do débito cardíaco e lavagem dos cateteres periodicamente, associado à nutrição parenteral, administrada a partir de M12, pode ter sido a causadora do efeito dilucional. Valadares et al. (2006) citam diminuição no número de eritrócitos após administração de solução fisiológica e nutrição parenteral em cães.

As coletas de sangue para a realização de exames hematológicos, perfil bioquímico, coagulação sanguínea e ainda para análise hemogasométrica podem ter contribuído para a diminuição destes parâmetros, visto que mesmo após o período de infusão dos tratamentos, os valores de eritrócitos, volume globular e a concentração de hemoglobina retornaram à valores próximos ao basal, porém levemente inferiores.

O efeito da cetamina em eritrograma é controverso. Kim et al. (2005) citam aumento em número de eritrócitos pelo efeito adrenérgico direto, o qual causa vasoconstrição, resultando em contração esplênica e aumento dos parâmetros de eritrograma. Porém, relaxamento esplênico também tem sido relacionado ao sequestro de eritrócitos com o uso de cetamina. Wilson et al. (2004) observaram maior relaxamento e conseqüente volume e área esplênico, com a utilização de cetamina, midazolam, e medetomidina comparado ao tiopental associado ao acepran, no entanto o protocolo com cetamina preservou o hematócrito ao contrário de outros protocolos, não relacionando diminuição do hematócrito, com aumento da área e volume esplênico. Os autores citam ainda um possível sinergismo da medetomidina. Outro estudo observou diminuição do hematocrito com a administração bolus de alta dose de cetamina (25.mg/kg) isolada em cães não esplenectomizados em comparação com cães esplenectomizados, sugerindo que o baço é o local primário para sequestro de eritrócitos em anestesia com cetamina (UDEGBUNAM et al., 2009), porém estudos com infusão contínua prolongada com baixas doses ainda não haviam relatado esse efeito.

Não foram observadas diferenças em valores de CHGM e VGM (Tabela 41) em relação ao basal em GCM e GMF ou entre grupos durante todo o estudo, sendo que os valores observados permaneceram dentro do limite de referência citado por Kaneko et al. (2008). As alterações em CHGM e VGM, são

utilizadas para classificação de anemia, referente a resposta da medula óssea (FLEISCHMAN, 2012), no entanto observamos redistribuição de eritrócitos, diluição e retirada de sangue, porém não anemia no presente estudo.

Tabela 41 – Média \pm desvio padrão do número de eritrócitos ($\times 10^6/\mu\text{L}$), volume globular (% (VG), hemoglobina (g/dL), volume globular médio (VGM) (fL) e concentração de hemoglobina globular média (CHGM) (%), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Grupo	Basal	M12	M24	T12	T24	T48
Eritrócitos	Gmf	6,3 \pm 0,9	5,4 \pm 0,6A	4,7 \pm 0,3A	5,3 \pm 0,9A	5,4 \pm 0,8A	5,9 \pm 0,8
	Gcm	6,6 \pm 0,9	5,7 \pm 0,6A	5,2 \pm 0,6A	5,5 \pm 0,7A	5,8 \pm 0,7A	6,1 \pm 1,0
Volume Globular	Gmf	41,2 \pm 4,8	36,3 \pm 2,7A	31,8 \pm 1,6A	35,5 \pm 3,9A	37,7 \pm 5,8	38,3 \pm 4,3
	Gcm	44,3 \pm 5,4	38,7 \pm 4,0A	34,5 \pm 4,4A	38,7 \pm 6,6A	40,2 \pm 6,2	42,5 \pm 6,0
Hemoglobina	Gmf	13,9 \pm 1,5	12,4 \pm 1,2A	10,8 \pm 0,7A	12,1 \pm 1,2A	12,8 \pm 1,7	12,9 \pm 2,2
	Gcm	14,6 \pm 1,4	12,8 \pm 1,3A	11,4 \pm 1,8A	13,1 \pm 1,7A	13,5 \pm 1,9	13,7 \pm 1,9
VGM	Gmf	64,4 \pm 2,5	68,0 \pm 4,5	68,4 \pm 3,3	66,9 \pm 4,3	68,5 \pm 4,0	65,8 \pm 2,3
	Gcm	67,1 \pm 3,5	67,4 \pm 2,5	67,1 \pm 1,9	70,4 \pm 3,9	69,5 \pm 3,9	67,0 \pm 3,3
CHGM	Gmf	34,2 \pm 0,8	34,0 \pm 1,0	33,8 \pm 1,3	34,2 \pm 1,4	33,9 \pm 1,1	34,8 \pm 2,0
	Gcm	33,1 \pm 1,6	33,1 \pm 1,1	33,2 \pm 2,3	34,3 \pm 1,8	33,6 \pm 1,6	32,8 \pm 1,1

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente) Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

As causas comuns associadas a infecções nosocomiais (após internamento em UTI e hospitais veterinários), são muitas vezes relacionadas a anestesia, ventilação mecânica prolongada, doenças concomitantes, e tempo de internamento (NAKAMURA; TOMPKINS, 2012; ARIAS et al., 2013). Devido a esse fator, medidas devem ser realizadas com o intuito de minimizar ou evitar esse tipo de problema (NAKAMURA; TOMPKINS, 2012).

Pacientes sob ventilação mecânica comumente necessitam sedação para possibilitar a intubação e manutenção da ventilação mecânica, quadro esse comumente realizado com fármacos anestésicos/sedativos e opioides, os quais provocam algum grau de alteração no sistema imune (ANDERSON et al. 2014).

Na avaliação basal do leucograma, foram observados valores dentro da normalidade para a espécie para neutrófilos bastonetes, segmentados, linfócitos (Tabela 42), monócitos, basófilos eosinófilos e leucócitos totais (Tabela 43) (JAIN, 1993).

Com o decorrer do estudo foi observado leve aumento não significativo no número de neutrófilos segmentados (Tabela 42) no decorrer do tempo no GMF, ficando um pouco acima dos valores aceitáveis para a espécie (JAIN, 1993), porém sem diferença com o basal. Goto et al. (2003) citam uma diminuição da apoptose dos neutrófilos, a qual poderia ser responsável pelo aumento desses neutrófilos segmentados (O'BRIEN, KIRBY, 2008). Ainda neste grupo ocorreu a maior administração de aminas simpatomiméticas (dopamina e efedrina) para a manutenção da pressão arterial, e isso pode promover um discreto aumento em neutrófilos conforme citado por Torres et al. (2005), com outra amina (noerpinefrina), levando ao aumento clínico no número de neutrófilos no GMF em relação ao GCM.

No GCM os valores de neutrófilos ficaram próximos da faixa aceitável para a espécie (JAIN, 1993), sem diferença estatística com o basal ou com o GMF. A morfina pode apresentar efeitos de diminuição da migração de neutrófilos pela supressão na regulação da IL-8 (fator de quimiotaxia) (CHANG et al., 2011), enquanto a diminuição dos leucócitos totais com o uso da cetamina é devido principalmente à linfopenia (BENNET, et al., 1992).

Uma diminuição nos linfócitos (Tabela 42) em relação ao basal também foi observada em 12h e 24h de infusão no GCM. Após o término da infusão, os valores retornaram à normalidade a partir de T12. Na série branca, a cetamina causa linfopenia (MOJZISOVA et al., 2003; CHANG et al., 2011), por redistribuição para o baço e/ou tecidos periféricos (BENNET et al., 1992), possivelmente sem lise destas células, pois estudos recentes sob injúria de isquemia e reperfusão em ratos (GOKCINAR et al., 2013; XINGWEI et al., 2014) citam efeitos protetores antioxidantes da cetamina, corroborando nossos dados, os quais após o término da infusão houve o retorno aos valores normais. No GMF os valores de linfócitos apresentaram apenas diminuição clínica no decorrer do tempo, porém sem diferença estatística. Os opioides podem promover diminuição dos linfócitos, via mecanismo indireto do SNC (MOLINA, 2006), pela regulação humoral das concentrações de cortisol e epinefrina (STRAUB, 1998). Tsai; Won (2001), observaram diminuição do número de linfócitos em camundongos, mesmo em subdose de morfina. Possivelmente pela associação de opioide e cetamina, ocorreu potencialização destes e foi observada diferença em relação ao basal apenas no GCM, porém não foram observadas diferenças entre grupos.

Os eosinófilos (Tabela 43) apresentaram apenas diminuição clínica em ambos os grupos, durante o estudo, porém sem diferença estatística entre momentos ou entre grupos,

permanecendo próximos da faixa normal para a espécie até o fim do estudo (JAIN, 1993).

Não houve diferenças entre grupos ou entre momentos para basófilos ou monócitos (Tabela 43), permanecendo dentro dos valores aceitáveis para a espécie até o final do estudo. (JAIN, 1993). COSTA et al. (2013) também não observaram alterações em monócitos ou basófilos com a infusão de propofol associado ou não a opioide (tramadol) em cães.

Os leucócitos totais (Tabela 43) apresentaram aumento no GMF, sem diferença estatística com o basal a partir de M12, até o final do experimento, permanecendo levemente acima dos valores de referência para a espécie. Possivelmente este aumento não significativo nos leucócitos totais ocorreu devido ao aumento não significativo no número de neutrófilos segmentados, conforme já descrito. No GCM não ocorreu alterações nos leucócitos durante todo o experimento. O propofol pode apresentar leve diminuição na contagem total de leucócitos (MOREY et al., 2006; COSTA et al., 2013). Já DeClue et al. (2008) citam que subdose de cetamina (2 ug/kg/min) em cães, não apresentou efeito em contagem total de leucócitos, corroborando com nossos dados, nos quais não ocorreu alteração significativa da contagem de leucócitos no GCM.

Tabela 42 – Média \pm desvio padrão dos valores absolutos de neutrófilos bastonetes ($/\mu\text{L}$), neutrófilos segmentados ($/\mu\text{L}$), linfócitos ($/\mu\text{L}$) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) durante 24 horas.

Momentos	Eosinófilos		Neutrófilos segmentados		Linfócitos	
	GMF	GCM	GMF	GCM	GMF	GCM
Basal	2424 \pm 1212	2373 \pm 965	11037 \pm 3068	12363 \pm 2393	2612 \pm 1203	2981 \pm 1735
M12	1359 \pm 661	1041 \pm 905	14387 \pm 3961	10834 \pm 2216	1832 \pm 1001	1449 \pm 600A
M24	1476 \pm 895	1465 \pm 879	12107 \pm 3336	9367 \pm 2509	1630 \pm 814	1601 \pm 975A
T12	2009 \pm 1115	1636 \pm 819	17224 \pm 4577	11958 \pm 5276	2561 \pm 1293	2123 \pm 955
T24	1415 \pm 1018	1424 \pm 1081	16146 \pm 6436	13201 \pm 4799	2570 \pm 1431	2006 \pm 1147
T48	1227 \pm 1068	1258 \pm 214	15306 \pm 4077	12338 \pm 2607	2748 \pm 1617	2881 \pm 1005

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Tabela 43 - Média \pm desvio padrão dos valores absolutos de eosinófilos ($/\mu\text{L}$) basófilos ($/\mu\text{L}$) e monócitos ($/\mu\text{L}$) e leucócitos totais ($/\mu\text{L}$) em pacientes submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) durante 24 horas.

Momentos	Eosinófilos		Basófilos		Monócitos		Leucócitos Totais	
	GMF	GCM	GMF	GCM	GMF	GCM	GMF	GCM
Basal	2424 \pm 1212	2373 \pm 965	0 \pm 0	0 \pm 0	821 \pm 565	364 \pm 203	15113 \pm 4225	15273 \pm 2202
M12	1359 \pm 661	1041 \pm 905	0 \pm 0	0 \pm 0	491 \pm 698	327 \pm 340	18228 \pm 8035	12708 \pm 2767
M24	1476 \pm 895	1465 \pm 879	0 \pm 0	0 \pm 0	821 \pm 565	216 \pm 77	15180 \pm 2575	11717 \pm 2726
T12	2009 \pm 1115	1636 \pm 819	0 \pm 0	0 \pm 0	491 \pm 698	510 \pm 423	20388 \pm 6073	15108 \pm 4026
T24	1415 \pm 1018	1424 \pm 1081	0 \pm 0	0 \pm 0	340 \pm 337	597 \pm 287	18662 \pm 6411	14640 \pm 7111
T48	1227 \pm 1068	1258 \pm 214	0 \pm 0	0 \pm 0	907 \pm 614	625 \pm 873	20396 \pm 6466	16223 \pm 3086

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Fonte: Próprio autor.

A análise do tecido hepático se divide em duas partes, função, avaliando-se a produção de proteínas como a albumina e globulinas, ou ainda os níveis de colesterol, triglicerídeos e glicose. E lesão, pela monitoração de transaminases como a ALT para a avaliação de lesão hepatocelular, e ainda lesões hepatobiliares pelo aumento da fosfatase alcalina (FA) (AMACHER, 1998).

A concentração de proteína plasmática total (PPT) (Tabela 44) bem como a proteína sérica total (PST) (Tabela 44) diminuíram em relação ao basal no M24 (24 horas após início da infusão) em ambos os grupos, com retorno aos valores basais em 48 horas após o término da infusão. Foram ainda observados valores maiores de PPT no GMF em M12, M24 e T24 em relação ao GCM. Após o fim da infusão, dos tratamentos e da nutrição parenteral, os valores de PST e PPT retornaram aos valores normais.

A concentração de albumina e globulinas (Tabela 44) não apresentaram diferenças com o basal ou entre grupos durante todo o estudo, permanecendo próximo aos valores aceitos para a espécie (KANEKO et al., 2008). No entanto foi observado uma leve diminuição clínica dos seus valores no com o basal, possivelmente devido ao efeito dilucional da nutrição parenteral, associado ao cristalóide utilizado para a aferição do débito cardíaco, como já descrito por Lobo et al. (2001), em humanos, ou Wilson et al. (2004) em cães, sendo este efeito transitório, e sem relevância clínica, visto que após o termino da infusão, e da administração das nutrições parenterais, os valores destes retornaram aos valores basais.

Tabela 44 – Média \pm desvio padrão da proteína plasmática total (PPT) (g/dL) proteína sérica total (PST) (g/dL), albumina (g/dL), globulinas (g/dL), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Grupo	Basal	M12	M24	T12	T24	T48
PPT	Gmf	7,1 \pm 0,3	6,7 \pm 0,5a	6,1 \pm 0,7Aa	6,6 \pm 0,6	7,2 \pm 0,8a	7,0 \pm 0,3
	Gcm	6,7 \pm 0,6	5,9 \pm 0,5b	5,1 \pm 0,6Ab	6,0 \pm 0,4	6,3 \pm 0,3b	6,6 \pm 0,6
PST	Gmf	6,28 \pm 0,47	6,15 \pm 0,82	5,24 \pm 0,90A	6,02 \pm 0,92	6,81 \pm 0,94	6,07 \pm 1,17
	Gcm	5,98 \pm 0,85	6,03 \pm 1,34	4,61 \pm 0,59A	5,47 \pm 0,80	5,88 \pm 0,59	6,24 \pm 0,42
Albumina	Gmf	2,6 \pm 0,3	2,6 \pm 0,5	2,4 \pm 0,5	2,7 \pm 0,5	2,8 \pm 0,5	2,5 \pm 0,3
	Gcm	2,8 \pm 0,5	2,8 \pm 0,5	2,4 \pm 0,3	3,1 \pm 0,5	3 \pm 0,4	2,7 \pm 0,3
Globulinas	Gmf	3,8 \pm 0,4	3,6 \pm 1,2	2,9 \pm 1,0	3,3 \pm 1,2	3,9 \pm 1,5	3,7 \pm 1,2
	Gcm	3 \pm 0,4	3,5 \pm 1,5	2,6 \pm 0,4	2,8 \pm 0,4	3,3 \pm 0,5	3,2 \pm 0,7

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma coluna, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Outro fator importante para comprovar a manutenção da função hepática, é a produção de fatores de coagulação, sendo que em indivíduos com doença hepática, estão diminuídos podendo alterar a coagulação (GARCIA-PEREIRA, 2015). No presente estudo, não observamos alterações drásticas na coagulação, o que corrobora a hipótese de manutenção da função hepática. Também não ocorreu diminuição da glicose, triglicerídeos e colesterol, sugerindo manutenção da função (WEIL, 2010).

Da mesma forma, triglicerídeos e colesterol (Tabela 45) podem ser utilizados em diagnósticos de doença hepática (BOONE et al., 2005), com diminuição de ambas em caso de insuficiência hepática, no entanto como já discutido tal fato não foi observado. No presente estudo observou-se aumento da concentração dos triglicerídeos, a partir de M6 em ambos os grupos em relação ao basal, devido principalmente a infusão de propofol, a qual se apresenta em emulsão lipídica (RODRIGUES et al., 2012) e ainda a nutrição parenteral. Após o término da sedação ocorreu um retorno aos valores normais para a espécie. O colesterol (Tabela 45) também aumentou após o início da infusão, com diferença em relação ao basal a partir de M18 até o final do estudo no GMF e de M18 até T24 no GCM, porém em ambos permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie (KANEKO et al., 2008). Ambos os aumentos da concentração de colesterol e triglicerídeos ocorreram devido a infusão de propofol, associada a nutrição parenteral a partir de M12, todavia sem relevância clínica no paciente hígido, visto que os valores retornaram aos valores normais ao final do estudo.

Os níveis de ALT (Tabela 46) permaneceram dentro da faixa fisiológica para a espécie (KANEKO et al., 2008), sem diferença entre grupos ou entre momentos dentro de cada grupo. Os valores de FA (Tabela 46) aumentaram em relação ao basal

em T12 no GCM. Em todos os momentos avaliados, os valores permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie (KANEKO et al., 2008).

Administração de fármacos tranquilizantes/anestésicos podem contribuir para o desenvolvimento de injúria hepática, dependendo do protocolo anestésico realizado. Algumas classes de fármacos possuem maior ou menor taxa de metabolização, porém a depuração pode ser afetada em associações. Lichtenbelt et al. (2010) citam que em seres humanos, a depuração do midazolam pode ser diminuído pela administração de propofol, possivelmente pela disputa por sítio de metabolização. Já Chan et al. (2006) citam que camundongos pré-tratados com doses repetidas de cetamina e anestesiados com propofol apresentaram aumento da taxa de metabolismo do propofol, possivelmente devido à indução enzimática. Efeitos estes que podem interferir na metabolização dos fármacos quando em associações.

A administração de fármacos inalatórios tem sido estudada e associada a alterações hepáticas, como no caso do halotano (SOUBHIA et al., 2011), o qual apresenta maior alteração que o sevoflurano e isoflurano, porém poucos estudos citam a administração prolongada de anestésicos injetáveis. Em pacientes com hepatopatias, geralmente é preconizado evitar fármacos com maior metabolização hepática, como benzodiazepínicos ou opioides de longa duração, ou ainda a cetamina, em protocolos anestésicos (WEIL, 2010), no entanto efeitos com infusões em doses baixas a longo prazo não são descritos.

O propofol em infusões durante curtos períodos não alterou enzimas hepáticas, como observado por Corrêa (2010), no qual os valores de GGT, e ALT permaneceram dentro dos valores de referência para a espécie. Em felinos, mesmo com a conhecida deficiência em glicuronização (BEUSEKON et al., 2014), Gall et al. (2013) não observaram alterações significativas das enzimas hepáticas (ALT e FA) em

administrações por dias consecutivos, demonstrando segurança em sua utilização, pois a taxa de eliminação ultrapassa a taxa de depuração hepática (GARCIA-PEREIRA, 2015), além da existência de sítios de metabolização extra-hepática.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os tempos ou entre grupos para a creatinina e ureia (Tabela 46), permanecendo dentro dos valores aceitáveis para a espécie durante todo o estudo. Aumentos na concentração de ureia e creatinina são relacionados a lesão de tecido renal, porém estes biomarcadores são considerados biomarcadores tardios, sendo necessário destruição acima de 60% dos néfrons para possibilitarem diagnóstico de lesão (FREITAS et al., 2014). Exames de urina, como a relação proteína creatinina urinária, ou ainda a densidade urinária, tidas como importantes ferramentas para avaliação da função renal (FREITAS et al., 2014) não foram realizados neste estudo, no entanto conforme discutido no capítulo I, o débito urinário foi mantido em ambos os grupos, não ocorrendo retenção de líquidos em ambos os grupos, sugerindo manutenção da função e integridade renal.

Tabela 45- Avaliação de Triglicerídeos (mg/dL) e Colesterol (mg/dL) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Triglicerídeos		Colesterol	
	GMF	GCM	GMF	GCM
Basal	100,8±14,8	111,6±36,4	201,9±19,4	219,1±11,2
M6	307,3±142,0A	225,8±64,6A	-	-
M12	331,2±189,3A	296,6±55,5A	233,8±40,0	232,8±28,3
M18	211,1±70,8A	228,2±71,3A	257,1±60,9A	250,6±22,4A
M24	195,4±124,3	239,3±121,4A	261,3±47,8A	253,2±23,9A
T12	90,0±18,1	116,0±35,1	253,7±41,9A	243,8±17,7A
T24	95,6±23,8	89,7±21,5	257,4±25,3A	254,8±28,2A
T48	-	-	257,7±39,2A	240,6±28,2

Momentos: basal, M6, M12, M18, M24, T12 e T24 (basal, 6, 12, 18, 24 horas após início da infusão e 12 e 24 horas após fim da infusão respectivamente Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Tabela 46 – Valores \pm desvio padrão da creatinina (mg/dL), ureia (mg/dL), alanina aminotransferase (ALT) (UI/L) e fosfatase alcalina (FA) (UI/L), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Grupo	Basal	M12	M24	T12	T24	T48
Creatinina	Gmf	1,18 \pm 0,16	1,02 \pm 0,38	1,02 \pm 0,23	1,14 \pm 0,31	1,12 \pm 0,12	1,17 \pm 0,42
	Gcm	1,23 \pm 0,26	0,96 \pm 0,17	1,01 \pm 0,23	1,00 \pm 0,18	0,96 \pm 0,22	1,12 \pm 0,49
Ureia	Gmf	41 \pm 3	35 \pm 4	29 \pm 5	34 \pm 5	38 \pm 7	40 \pm 10
	Gcm	46 \pm 6	43 \pm 10	31 \pm 15	33 \pm 9	33 \pm 6	37 \pm 15
ALT	Gmf	33,6 \pm 19,4	28,5 \pm 13,6	27,0 \pm 10,8	28,2 \pm 7,5	30,2 \pm 9,8	30,3 \pm 9,6
	Gcm	26,6 \pm 9,5	21,8 \pm 6,2	18,8 \pm 7,2	32,3 \pm 10,6	28,3 \pm 10,5	33,0 \pm 8,2
FA	Gmf	57,9 \pm 15,1	48,3 \pm 25,2	69,7 \pm 36,1	92,0 \pm 35,9	77,8 \pm 26,4	83,6 \pm 43,9
	Gcm	62,8 \pm 25,6	48,1 \pm 31,1	83,0 \pm 53,7	102,7 \pm 55,0A	94,0 \pm 44,5	73,2 \pm 33,1

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o basal (ANOVA-RM) seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Foi observado um aumento da glicose plasmática (Tabela 47) em M24 no GMF e em M20 e M24 no GCM, ficando acima dos valores de referência para a espécie. Todavia, com o término da infusão, ocorreu diminuição dos valores, com retorno aos valores basais. Possivelmente o aumento ocorreu devido à nutrição parenteral, fornecida a partir de M12 (ZENTEK et al., 2003) Diminuições da glicose podem ser um sinal clínico de diminuição da função hepática (WEIL 2010), no entanto tal alteração não foi observada.

No presente estudo, foram utilizados pacientes hígidos, porém, deve-se tomar cuidado ao extrapolar os dados a pacientes nefropatas ou hepatopatas, pois estes podem se apresentar com um grande espectro clínico da doença, com quadros leves, ou graves e conseqüentemente maiores problemas relacionados à doença. Os protocolos anestésicos/sedativos escolhidos podem apresentar agravamento do quadro quando da escolha de fármacos com extensa metabolização hepática e eliminação renal. Pode ocorrer efeito prolongado dos fármacos, devendo a infusão ser diminuída de acordo com o quadro e resposta do paciente, e se possível optar por classes de fármacos com uma parcela da metabolização extra-hepática e efeitos de curta duração (WEIL, 2010).

A concentração de lactato plasmático foi obtida com o intuito de avaliar a perfusão tecidual, visto que o aumento nas concentrações de lactato acima dos valores de referência pode indicar metabolismo anaeróbico e conseqüentemente baixa perfusão tecidual, levando à acidose láctica e conseqüente acidose metabólica (SHARKLEY; WELLMAN, 2013). Não foram observadas diferenças entre grupos ou entre momentos para os níveis de lactato (Tabela 47), e permanecendo dentro dos valores aceitáveis para a espécie durante todo o estudo (SHARKLEY; WELLMAN, 2013), sugerindo que a perfusão aos tecidos foi mantida em ambos os grupos. Avaliações de lactato tem sido relacionada com melhor ou pior prognóstico em

pacientes críticos (CONTI-PATARA, 2013; HAGMAN, et al., 2009), porém, são necessárias várias mensurações para postular uma curva de lactato em relação ao tempo, e mais importante que os valores de lactato em sí, é o aumento ou diminuição, que auxilia na decisão do tratamento (SHARKLEY; WELLMAN, 2013).

Tabela 47 - Avaliação da Glicose (Gli) (mg/dL) e Lactato (mg/dL), em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Glicose		Lactato	
	GMF	GCM	GMF	GCM
Basal	108±16,0	111,5±13,2	12,0±2,7	9,7±2,7
M4	111±22,5	111,4±9,4	-	-
M8	119,3±15,9	111,5±19,1	13,9±4,1	11,9±3,5
M12	115,9±8,5	115,0±12,3	-	-
M16	130,3±24,4	137,3±32,7	11,4±5,9	12,6±4,2
M20	117,7±14,3a	142,7±23,0Ab	-	-
M24	151,0±29,7A	147,6±30,8A	11,5±4,7	11,7±4,4
T12	117,0±27,4	132,5±18,7	14,9±7,4	13,9±1,5
T24	112,6±7,1	125,6±12,7	13,2±4,5	11,9±2,8
T48	108,1±16,0	111,5±13,2	-	-

Momentos: basal, M4, M8, M12, M16, M20, M24, T12, T24 e T48 (basal, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma coluna significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Letras minúsculas diferentes na mesma linha, significam diferença entre grupos. Teste T de Student ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

Estudos de coagulação têm sido realizados em protocolos de sedação em medicina veterinária (VOLPATO et al., 2015; REYNOLDS et al., 2012), visto que fármacos podem interferir em parâmetros hematológicos (ANDERSON et al., 2014). Maeckelbergh; Acierno (2008), citam que podem ser realizadas punções diretas ou colheita através de cateteres, evitando-se punções repetidas, no entanto optamos pela punção direta, sempre alternando o vaso, e sem garrote prolongado.

Em ambos os protocolos não foram observadas diferenças significativas em relação ao número de plaquetas (Tabela 48) em relação ao basal ou entre grupo, durante a infusão dos tratamentos e da nutrição parenteral, porém foi observado uma diminuição clínica do número de plaquetas, sugerindo efeito dilucional (PAYDAR et al., 2014) porém sem diferença importância clínica, e permanecendo dentro dos valores aceitos para a espécie durante todo o estudo (KANEKO et al., 2008). Morey et al. (2006) e Costa et al. (2013), citam que a infusão propofol a curto prazo não produz nenhum efeito em número de plaquetas. Tonkin et al. (2013) realizaram testes *in vitro* com emulsões lipídicas em função plaquetária de cães, no entanto não observaram nenhum efeito em variáveis hemostáticas.

Mesmo com a leve diluição das plaquetas, não observamos alteração na função plaquetária, pois não houve diferença nos tempos de coagulação, TP e TTPa (Tabela 48) sugerindo correta agregação plaquetária. Apesar de Chang et al. (2004), citarem um possível efeito da cetamina em agregação plaquetária, via mecanismo de ativação da fosfolipase C, e diminuição da mobilização de cálcio intracelular, diminuindo a agregação plaquetária, tal efeito não foi observado no presente

estudo, e pode ser decorrente da baixa dose de infusão realizada, comparado ao estudo *in vitro* observado por Chang et al. (2004).

O tempo de coagulação (Tabela 48) não apresentou diferença entre grupos ou entre momentos durante todo o período de avaliação. Porém, Stockham; Scott (2011) citam esse método insensível para detecção de defeitos nas vias de coagulação, devendo ser associado com outros testes, como o tempo de protrombina ou TP e TTPa.

Não foram observadas diferenças entre grupos ou momentos para os tempos de tromboplastina parcial ativada (Tabela 48), em ambos os grupos os valores permaneceram dentro dos limites de referência citados por Lopes et al. (2005). Também não foram observadas diferenças no tempo de protrombina (Tabela 48), entre momentos ou entre grupos até o final do estudo (CAMPBELL; CHAPMAN, 2000; TSENG, et al., 2001). Pequenas variações entre os valores de referências são comuns na literatura, pois conforme citam Tseng et al. (2001), diferenças, como pré-analíticas (colheita e armazenamento), ou ainda diferentes métodos de análises, diferentes kits ou ainda lotes de kits podem promover diferença entre estudos. MOREY et al. (2006) não observaram nenhuma alteração no tempo tromboplastina parcial ativada ou em tempo de protrombina em infusão de propofol isolado. Guedes et al. (2006) citam que a infusão de morfina pode promover liberação de histamina, a qual está associada a heparina em grânulos, e conseqüentemente predispor a liberação de heparina e interferência em coagulação, porém na taxa e velocidade administrada, não observamos tal efeito. Reynolds et al. (2012) observaram aumento nos valores de TTPa após sedação com o protocolo cetamina (10 mg/kg IV) e diazepam (0,5 mg/kg IV), em felinos, porém com alta dose e administrada em bolus. No estudo em tela, utilizamos baixas doses em infusão contínua, não observando o efeito citado.

O fibrinogênio é uma proteína sintetizada pelo fígado, e não é abundante no plasma. Os valores de fibrinogênio, quando aumentado podem servir com marcadores de resposta aguda à inflamação, infecção e desordens imunológicas (DAVALOS; AKASSOGLU, 2012; ECKERSAL; BELL, 2010) ou quando diminuído podem indicar coagulopatias (PRINS et al., 2010). Em humanos valores abaixo de 150 mg/dL são indicativos de sangramento iminente em pacientes com trauma (FRIES; MARTINI, 2010). Os valores de referência em cães são de 200 a 500 mg/dL (KANEKO et al., 2008), porém valores abaixo de 100 mg/dL, indicam coagulopatia grave (PRINS et al., 2010). No presente estudo os valores de fibrinogênio (Tabela 48) permaneceram dentro dos valores aceitáveis para a espécie, com um aumento em T24 em ambos os grupos em relação ao basal.

Tabela 48 – Valores \pm desvio padrão do número de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) tempo de coagulação (minutos), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) (em segundos), tempo de protrombina (TP) (em segundos) e fibrinogênio (mg/dL) em cães submetidos a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF) ou propofol, cetamina e morfina (GCM) e ventilados durante 24 horas.

Dados	Grupo	Basal	M12	M24	T12	T24	T48
Plaquetas	Gmf	380 \pm 76	341 \pm 149	279 \pm 43	271 \pm 77	254 \pm 50	288 \pm 58
	Gcm	363 \pm 65	279 \pm 78	286 \pm 71	277 \pm 79	261 \pm 52	261 \pm 61
Tempo de coagulação	Gmf	9,3 \pm 1,4	8,5 \pm 1,9	10,0 \pm 2,2	10,0 \pm 0,7	10,2 \pm 1,0	9,3 \pm 1,4
	Gcm	9,0 \pm 0,6	8,4 \pm 0,5	7,8 \pm 2,6	9,5 \pm 1,0	9,2 \pm 0,8	9,0 \pm 0,6
TTPa	Gmf	15,0 \pm 2,2	15,0 \pm 0,7	17,0 \pm 3,1	15,6 \pm 1,8	16,3 \pm 4,7	15,0 \pm 2,2
	Gcm	16,1 \pm 2,6	16,0 \pm 2,7	16,3 \pm 1,3	17,8 \pm 4,7	16,8 \pm 2,7	16,1 \pm 2,6
TP	Gmf	10,5 \pm 1,1	10,7 \pm 1,4	10,9 \pm 1,7	11,5 \pm 1,9	10,8 \pm 1,0	10,5 \pm 1,1
	Gcm	11,3 \pm 1,2	11,7 \pm 1,2	11,8 \pm 1,0	13,9 \pm 2,8	12,0 \pm 1,3	11,6 \pm 1,2
Fibrinogênio	Gmf	232,1 \pm 26,5	255,1 \pm 33,8	244,7 \pm 31,6	260,7 \pm 41,6	306,8A \pm 45,0	-
	Gcm	228,4 \pm 29,3	230,4 \pm 25,4	248,0 \pm 34,6	262,7 \pm 31,1	283,9A \pm 33,2	-

Momentos: basal, M12, M24, T12, T24 e T48 (basal, 12, 24 horas após início da infusão e 12, 24 e 48 horas após fim da infusão respectivamente). Letras maiúsculas na mesma linha significam diferença com o basal (ANOVA-RM), seguido pelo teste de Bonferroni ($p \leq 0,05$). Fonte: Próprio autor.

4.5 CONCLUSÃO

Ambos os protocolos promoveram diminuição transitória em eritrócitos, volume globular e hemoglobina, retornando aos valores normais após o término da infusão.

Ambos os protocolos não promoveram lesão renal ou hepática.

Ambos os protocolos não interferiram em função hepática, porém promoveram aumento do colesterol e triglicerídeos devido à infusão de propofol.

O protocolo GCM promoveu maior interferência em linfócitos que o protocolo GMF.

Ambos os protocolos não interferiram no tempo de protrombina, bem como no tempo de tromboplastina parcial ativada, mantendo a coagulação.

4.6 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

AMACHER, D. E. Serum Transaminase Elevations as Indicators of Hepatic Injury Following the Administration of Drugs. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. v.27, n.2, p.119-130, 1998.

ANDERSON, S. L. The immune response to anesthesia: Part 2 sedatives, opioids and injectable anesthetic agents. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v.41, n.6, p.553–566, 2014.

AZEREDO, M. A. I.; et al. Propofol and N-Acetylcysteine attenuate oxidative stress induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. Protein carbonyl detection by immunoblotting. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v.23, n.5, p.425-428, 2008.

BAKER, D. C. Diagnóstico dos distúrbios hemostáticos. In: THRALL, M. A. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. São Paulo: Roca, 2007.

BENNETT, J. S.; et al. Effects of ketamine hydrochloride on serum biochemical and hematologic variables in rhesus monkeys (*Macacca mulatta*). **Veterinary Clinical Pathology**. v.21, n.1, p. 15-18, 1992.

BEUSEKON, C. D. V.; et al. Comparing the glucuronidation capacity of the feline liver with substratespecific glucuronidation in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.37, n.1, p.18-24, 2014.

BIERMANN, K.; et al. Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.39, p.137–150, 2012.

BOONE, L.; et al. Selection and interpretation of clinical pathology indicators of hepatic injury in preclinical studies. **Veterinary Clinical Pathology**. v.34, n.3, p.182-188, 2005.

BOUDREAU A. E.; et al. A comparison of 3 anesthetic protocols for 24 hours of mechanical ventilation in cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.22, n.2, p. 239–252, 2012.

CAMPBELL, A.; CHAPMAN, M. Appendix 3: Normal Values for Cats and Dogs, in Handbook of Poisoning in Dogs and Cats, Blackwell Science Ltd, Oxford, 2000. doi:10.1002/9780470699010.app3.

CHAN, W. H.; et al. Propofol metabolism is enhanced after repetitive ketamine administration in rats: the role of cytochrome P-450 2B induction. **British Journal of Anaesthesia**. v.97, n.3, p.351–358, 2006.

CHANG, M. C.; et al. Influence of morphine on host immunity. **Acta Anaesthesiologica Taiwanica**. v.49, n.3, p. 105-108, 2011.

CONTI-PATARA, A.; et al. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.22, n.4, p.409-418, 2012.

CORRÊA, A. L. **Avaliação hemodinâmica e metabólica de uma nanoemulsão de propofol em cães**. 2010. 150p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal)- Centro de Ciências Agroveterinárias, Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages.

COSTA, P. F. Hematologic changes in propofol-anesthetized dogs with or without tramadol administration. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.65, n.5, p.1306-1312, 2013.

DAY, M. J.; MACKIN, A.; LITTLEWOOD, J. D. **Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine**. Ames: Iowa University Press, 2001.

DAVALOS, D.; AKASSOGLU, K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. **Seminars in Immunopathology**. v.34, n.1, p.43–62, 2012.

DECLUE, A. E; et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on hemodynamic and immunologic variables in dogs with experimentally induced endotoxemia. **American Journal of Veterinary Research**. v.69, n.2, p.228-232, 2008.

ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **The Veterinary Journal**. v.185, n.1, p.23–27, 2010.

EROGLU, A. The Effect of Intravenous Anesthetics on Ischemia-Reperfusion Injury. **BioMed Research International**. p. 1–7, 2014.

ETHIER, M. R.; et al. Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted ventilation of healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.10, p.1351–1359, 2008.

FLEISCHMAN, W. Anemia: Determining the cause. **Animal Science Reporter**. v.3, n.3, p.114-117, 2009.

FREITAS, G. C.; et al. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. **Semina: Ciências Agrárias**. v.35, n.1, p.411-426, 2014.

FRIES, D.; MARTINI, W. Z. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. **British Journal of Anaesthesia**. v.105, n.2, p.116–121, 2010.

GALL, G. O.; et al. Indução anestésica com nanoemulsão ou emulsão lipídica de propofol durante dias consecutivos em gatas. **Ciência Rural**. v.43, n.11, p.2011-2017, 2013.

GARCIA-PEREIRA, F. Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Hepatic Disease. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S.A. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: The fifth edition of Lumb and Jones**. 5^a ed. Iowa: Wiley Blackwell, 2015.

GENTRY P.A. Comparative aspects of blood coagulation. **The Veterinary Journal**. v.168, p.238–251, 2004.

GOKCINAR, D. Effects of ketamine, propofol, and ketofol on proinflammatory cytokines and markers of oxidative stress in a rat model of endotoxemia-induced acute lung injury. **Acta Biochimica Polonica**. v.60, n.3, p.451–456, 2013.

GOMES, A.; et al. Exame Da Função Hepática Na Medicina Veterinária. **Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária**. n.11, p.1-7, 2008.

GOTO Y.; et al. Benzodiazepines inhibit the rate of neutrophil apoptosis. **Irish Journal of Medical Science**. v.172, n.4, p.191–194, 2003.

GUEDES, A. G. P. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.33, n.1, p. 28–35, 2006.

HAGMAN, R.; et al. Blood lactate levels in 31 female dogs with piometra. **Acta Veterinaria Scandinavica**. v.51, n.2, p.1 – 9, 2009.

HENAO-GUERRERO, N.; RICCÓ, C. H. Comparison of the cardiorespiratory effects of a combination of ketamine and propofol propofol alone, or a combination of ketamine and diazepam before and after induction of anesthesia in dogs sedated with acepromazina and oxymorphone. **American Journal of Veterinary Research**. v.75, n.3, p.231–239, 2014.

JAIN N. C. **Essentials of Veterinary Hematology**. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993.

KANEKO J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6^aed. San Diego: Academic Press, 2008.

KHALAF, F. H. Clinical and hematological effect of acepromazine, midazolam, ketamine as general anesthetic protocol in rabbits. **International Journal of Science and Nature**. v.5, n.2, p. 328-331, 2014.

KHURANA, A.; et al. Electrocardiographic and hemato biochemical effects of two balanced anesthetic protocols in dogs. **Veterinary World**. v.7, n.10, p. 835-841, 2014.

KIM, C. Y.; et al. Hematological and serum biochemical values in cynomolgus monkeys anesthetized with ketamine hydrochloride. **Journal of Medical Primatology**. v.34, n.2, p.96–100, 2005.

LASNE, D.; JUDGE, B.; SUSEN, S. From normal to pathological hemostasis. **Canadian Journal of Anesthesia**. v.53, n.6 (sup), p.2–11, 2006.

LICHTENBELT, B. J.; et al. Propofol reduces distribution and Clearance of midazolam. **Anesthesia and Analgesia**. v.110, n.6, p. 1597-606, 2010.

LOBO, D. N.; et al. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. **Clinical Science**. v.101, n.2, p.173-179, 2001.

LOPES, S. T. A.; et al. Valores de referência do tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) em cães. **Ciência Rural**. v.35, n.2, p.381-384, 2005.

LUE, A. P. V.; et al. Comparative analysis of haematological, haemostatic and inflammatory parameters in canine venous and arterial blood samples. **The Veterinary Journal**. v.173, p.664–668, 2007.

MAECKELBERGH, V. A.; ACIERNO, M. J. Comparison of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen concentration in blood samples collected via an intravenous catheter versus direct venipuncture in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.69, n.7, p.868 – 873, 2008.

MARTINS, C. R. Efeitos da dexmedetomidina sobre a coagulação sanguínea avaliada através do método da tromboelastografia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.53, n.6, p.705–719, 2003.

MOJZISOVA, J.; et al. Effect Of Ovariohysterectomy On Canine Postsurgical Leukocyte Function. **Acta Veterinaria Hungarica**. v.51, n.2, p. 219–227, 2003.

MOLINA, P. E. Opioids and opiates: analgesia with cardiovascular haemodynamic and immune implications in critical illness. **Journal of Internal Medicine**. v.259, p.138-154, 2006.

MOREY, T. E.; et al. Anesthetic Properties of a Propofol Microemulsion in Dogs. **Anesthesia and Analgesia**. v.103, n. 4, p.882-887, 2006.

MUIR W. W. NMDA Receptor Antagonists and Pain: Ketamine. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**. v.26, p.565-578, 2010.

NAKAMURA, R. K.; TOMPKINS, E. Nosocomial Infections, Compendium. **Continuing Education for Veterinarians**. v.34, n.4, p.1-11, 2012.

O'BRIEN M. A.; KIRBY R. Apoptosis: a review of proapoptotic and anti-apoptotic pathways and dysregulation in disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.18, n.6, p.572-585, 2008.

OLIVEIRA, C. M. B.; et al. Cetamina e Analgesia Preemptiva Ketamine and Preemptive Analgesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.54, n.5, p.739-752, 2004.

PRATES, A. B.; et al. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 29, n.1, p.48-55, 2007.

PRINS, M.; et al. Coagulation disorders in dogs with hepatic disease. **The Veterinary Journal**. v.185, n.2, p.163-168, 2010.

REYNOLDS, B. S.; et al. Effects of intravenous, low-dose ketamine-diazepam sedation on the results of hematologic, plasma biochemical, and coagulation analyses in cats. **Journal**

of the American Veterinary Medical Association. v.240, p.287-293, 2012.

RIBEIRO T. B.; et al. Hepatopatias em Cães: Relato de cinco casos clínicos. **Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária.** n.13, p.1-7, 2009.

RODRIGUES, T. A.; et al. A Comparative Study of Non-Lipid Nanoemulsion of Propofol with Solutol and Propofol Emulsion with Lecithin. **Revista Brasileira de Anestesiologia.** v.62, n.3, p.325-334, 2012.

SHARKLEY, M.C.; WELLMAN, M. L. Use of Lactate in Small Animal Clinical Practice. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.** v.43, n.6, p.1287-1297, 2013.

SOUBHIA, A. F.; et al. Effects of the inhalational anesthetics halothane and sevoflurane on an experimental model of hepatic injury. **Revista Brasileira de Anestesiologia.** v.61, n.5, p.591-603, 2011.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT M. A. **Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology.** 2^aed. Iowa: Blackwell, 2011.

STRAUB, R.H.; et al. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs. **Immunology Today.** v.19, p.409-413, 1989.

THRALL, M. A. **Veterinary hematology and clinical chemistry.** Baltimore: Lippicott Williams & Wilkins, 2007.

TSAI, Y.C.; WON, S. J. Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury. **Pain.** v.92, n.1-2, p.63-69, 2001.

TSENG, L.W.; et al. Evaluation of a point-of-care coagulation analyzer for measurement of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and activated clotting time in dogs. **American Journal of Veterinary Research.** v.62, p.1455-1460, 2001.

TORRES, K. C.; et al. Norepinephrine, dopamine and dexamethasone modulate discrete leukocyte subpopulations and cytokine profiles from human PBMC. **Journal of Neuroimmunology.** v.166, n.1-2, p.144-157, 2005.

TONKIN, L. R.; et al. In vitro effects of lipid emulsion on platelet function and thromboelastography in canine blood samples. **American Journal Veterinary Research.** v.74, n.4, p.567-571, 2013.

TSUCHIYA, M.; et al. Propofol versus Midazolam Regarding Their Antioxidant Activities. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** v.163, p.26-31, 2001.

UDEGBUNAM, R. I.; et al. The effect of ketamine hydrochloride on the erythrocytic indices of splenectomized dogs. **Animal Science Reporter.** v.3, n.3, p.114-117, 2009.

VALADARES, R. C.; et al. Aspectos clínicos e hematológicos em cães submetidos à fluidoterapia intravenosa, nutrição enteral e parenteral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia.** v.58, n.4, p.495-502, 2006.

VIEIRA, F. A. F.; et al. Propofol ou Propofol/Cetamina Na Anestesia Por Infusão Contínua Intravenosa Em Cães. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária.** v.35, n.2, p.197-204, 2013.

VOLPATO, J.; et al. Sedative, hematologic and hemostatic effects of dexmedetomidine-butorphanol alone or in

combination with ketamine in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery.** v.17, n.6, p.500–506, 2015.

XINGWEI, X.; et al. Low-dose ketamine pretreatment reduces oxidative damage and inflammatory response following CO₂ pneumoperitoneum in rats. **Clinical and Investigative Medicine.** v.37, n.3, p.124-130, 2014.

WEIL, A. B. Anesthesia for Patients with Renal/Hepatic Disease. **Topics in Companion Animals Medicine.** v. 25, n.2, p.87 – 91.

WILSON, D. H.; et al. The Effect of four Anesthetic Protocols on splenic size in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia.** v.31, n.2, p.102-108, 2004.

ZENTEK, J.; et al. Response of dogs to short-term infusions of carbohydrate- or lipid-based parenteral nutrition. **Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine.** v.50, n.6, p.313-321, 2003.

5. CAPÍTULO V – PROBLEMAS ENCONTRADOS, LIMITAÇÕES DO ESTUDO, E CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE OS RESULTADOS OBTIDOS.

5.1 PROBLEMAS ENCONTRADOS

Foram submetidos ao protocolo de sedação prolongada um total de 15 animais, destes, três animais foram descartados do estudo, o primeiro animal descartado foi o piloto, o qual apresentou edema generalizado a partir de M19 (19 horas após o início da infusão), o segundo, reação ao propofol a partir de M10, e o terceiro reação a nutrição parenteral em M12.

5.1.1 Edema generalizado

Neste animal, de 12,3 kg, realizado no estudo piloto, foi administrado nas primeiras 12 horas, 4 ml/kg/h de solução fisiológica, e após M12, 4 ml/kg/h de nutrição parenteral balanceada (totalizando 1180 mL em 24 horas). Porém, associado a estes 4 ml/kg/h de fluidoterapia/nutrição parenteral, a cada 2 horas, era administrado 9 mL de solução fisiológica gelada para a aferição do débito cardíaco (totalizando 140 mL); 2,0 mL de solução heparinizada para lavagem do cateter de swan ganz e cateter arterial a cada hora (totalizando 60 mL), 530 mL de propofol (taxa de 18 mg/kg.h durante 24 horas) e ainda o tratamento midazolam/fentanil, que foi diluído em 120 mL totais. Perfazendo uma quantidade de fluido de 2.030 mL ou 1,7 L de fluido/tratamento para este animal, em 24 horas ou taxa 6,8 mL/kg/h. Ethier et al. (2008) não utilizaram nutrição parenteral, mas utilizou fluidoterapia na taxa de 5 mL/kg/h, e também observou sinais de hiper-hidratação, e retenção de fluido, visto que também se tratava de animais hígidos sem déficit de fluidos. No presente estudo piloto, administramos furosemida, na dose de 2 mg/kg, e após o término da infusão, este animal foi excluído

do estudo, e optou-se pela suspensão da solução fisiológica nas primeiras 12 horas, e ainda diminuição das lavagens dos cateteres, e ainda diminuição da diluição dos tratamentos (morfina e cetamina ou fentanil/midazolam) para aproximadamente 100 mL totais realizados nos outros animais. Com isso observou-se a diminuição do volume total de fluidos administrados para aproximadamente 1.2 L/24 horas e conseqüentemente taxa de fluidoterapia de aproximadamente 4 mL/kg/h. Não observamos mais complicações relacionados a hiper-hidratação em outros animais, com manutenção da taxa de aproximadamente 4 mL/kg/h, mesmo nas primeiras 12 horas do estudo o débito urinário foi mantido em ambos os grupos ($1,3\pm 0,5$ mL/kg/h, no GMF e $1,1\pm 0,2$ mL/kg/h, no GCM). Após a administração da nutrição parenteral houve aumento do débito urinário em ambos os grupos $2,0\pm 0,6$ mL/kg/h no GMF e $1,6\pm 0,3$ mL/kg/h no GCM.

5.1.2 Reação ao Propofol

Foi observado, em outro animal, reação de tremores, após 10 horas do início da infusão de propofol, midazolam e fentanil, o qual se acredita estar relacionado principalmente à infusão do propofol.

Corrêa et al. (2013) utilizaram a taxa de infusão de 0,4 mg/kg/min pela via intravenosa para a produção de anestesia geral em cães, sendo essa dose isolada, no entanto a adição de outros fármacos opioides (como morfina, fentanil, remifentanil) tem demonstrado maior estabilidade hemodinâmica e redução na quantidade de anestésico necessário (MURRELL et al., 2005). Associações contendo propofol para manutenção de pacientes em sedação prolongada tem sido relatadas em humanos (ZHOU et al., 2014), cães (ETHIER et al., 2008) e felinos (BOUDREAU et al., 2012).

Reações de cunho neurológico têm sido descritas com a utilização do propofol em humanos (TAM et al., 2009) e em medicina veterinária, como relatado por CORRÊA et al. (2013) como a ocorrência de opistótono em 33% dos cães sob infusão de propofol, ou ainda TSAI et al. (2007) com opistótonos, pedalagem e tremores musculares. Cattai et al. (2015) citam uma taxa de 1,2% de casos de tremores musculares em cães sob anestesia total intravenosa com propofol, associada ou não ao fentanil.

Os parâmetros deste animal se mantiveram estáveis (Tabela 49) durante o a sedação, não sendo observadas alterações metabólicas, cardiovasculares ou ainda hemogasométricas graves. O plano anestésico permaneceu 53% do tempo em plano C (globo ocular rotacionado ventralmente, sem reflexo palpebral lateral, porém com reflexo corneal presente), 30% do tempo em plano B (globo ocular rotacionado ventralmente, e com presença de reflexo palpebral medial e reflexo corneal) e 6% do tempo em plano D (sem a presença de reflexo palpebral, globo ocular centralizado e com presença de reflexo corneal), conforme classificação de Ribeiro et al. (2009). Após o início das mioclonias, foi observado aumento clínico do consumo de oxigênio, com consequente maior gasto energético diário, possivelmente devido às contrações musculares espontâneas, até o final do estudo. Após as 12 horas, esse animal recebeu ainda nutrição parenteral com energia baseada em lipídeo, no entanto o quadro não foi agravado pelo início da nutrição parenteral.

O mecanismo relacionado a estas contrações não é inteiramente conhecido (Cattai et al., 2015). Tam et al. (2009) citam em humanos a possibilidade de inibição da via inibitória, causando excitação entre estruturas corticais e subcorticais, Porém, Cattai et al. (2015) sugerem efeitos predominantemente subcorticais, visto que mudanças nos padrões de onda do eletroencefalograma não são citadas na literatura. Outra hipótese

aceita por estes autores é a ação antagonista em outros locais, como receptores inibitórios de glicina, principalmente em tronco encefálico e medula espinhal.

Tabela 49- Frequência cardíaca (FC) (bat/min), Pressão arterial sistólica (PAS) (mm/Hg), Índice cardíaco (IC) (L/min/m²), Gasto energético diário (GED) (kcal/dia) e consumo de oxigênio (VO₂) (mL/min) em cão estudo piloto submetido a sedação prolongada com propofol, midazolam e fentanil (GMF).

Dados	FC	PAS	IC	GE	VO ₂	pH	HCO ₃	PaCO ₂
Basal	125	102	5,0	1074	175	7,30	24,4	48,8
2h	71	137	4,5	943	118	7,34	22,2	42,6
6h	84	132	4,1	875	114	7,40	22,7	42,7
10h	70	130	3,0	954	143	7,44	19,2	36,6
12h	60	132	3,5	891	126	7,30	20,8	33,2
16h	114	94	5,0	957	138	7,32	21,7	44,5
20h	120	90	5,0	1003	160	7,31	20,0	42,0
24h	103	110	3,3	910	132	7,30	22,8	40,9

Momentos: Basal, 2h, 6h, 10h, 12h, 16h, 20h, 24h (basal, 2,6,10,12,16,20 e 24 horas após o início da infusão)

Na tentativa de cessar os temores, foi administrado um total de 6 mg/kg de propofol em 12 horas, porém os tremores não cessaram por completo até o final do estudo. Ao final do experimento constatou-se 512 mL totais de propofol. Com o desligamento do propofol, ocorreu o cessamento dos tremores com 28 minutos, e a extubação em 56 minutos, e com 2 horas e 35 minutos o animal já tinha recuperação total. Tam et al. (2009), cita que estes episódios no pós-operatório em humanos são auto-limitantes, corroborando os dados observados após o término da infusão no presente. Alguns autores citam uma melhor qualidade de recuperação do propofol, quando utilizado em associação com a lidocaína (MANNARINO et al., 2012).

Daves (1991) cita que a administração de 0,3 a 0,5 mg/kg de benzodiazepínicos IV tendem a diminuir ou causar remissão total deste fenômeno, porém como não conhecíamos o tratamento optamos por não administrar outra classe de fármacos, além disto, este animal já estava sob infusão de midazolam (0,5 mg/kg/h), e doses adicionais talvez não minimizariam o quadro. Cattai et al. (2015) citam a incidência de 1,2% desta reação em infusões de propofol associados ou não ao fentanil. Estes autores citam ainda, que a substituição por anestesia inalatória não modificou o quadro em um relato de caso semelhante, mas que a administração de bloqueadores neuromusculares fez cessar os tremores, podendo esta medida deve ser realizada em indivíduos sob ventilação mecânica, e não em pacientes após procedimento.

Outro problema relacionado ao propofol é a síndrome da infusão relacionada ao propofol (PRIS) como citam literaturas recentes em humanos (MIRRAKHIMOV et al., 2015; DIAZ, et al., 2014; MAYETTE et al., 2013) A síndrome se caracteriza por bradicardia progressiva, acidose metabólica com déficit de base maior que -10 mEq/L, e ainda rabdomiólise. A taxa de reações ligadas ao propofol é de 4,1%, com taxas de óbito de 33% e como fatores de risco são associados a altas taxas de infusão por períodos prolongados (DIAZ et al., 2014). A etiologia é metabólica, devido à desregulação entre a demanda energética e a utilização causada pela fosforilação oxidativa mitocondrial, e consequente utilização de ácidos graxos livres, levando a acidose láctica e necrose de miócitos. Ainda o propofol antagoniza receptores β adrenérgicos e canais de ligação de cálcio, deprimindo a função cardíaca (MIRRAKHIMOV et al., 2015). O tratamento da PRIS em humanos, inclui a suspensão da infusão, tratamento da acidose suporte cardiovascular e em casos extremos transfusão de plasma (MIRRAKHIMOV, et al., 2015, LEVIN et al., 2015). Pacientes humanos sob sedação com propofol em taxas maiores de 4 mg/kg/h por 48 horas tem

maiores riscos de predispor ao quadro, porém em cães, não existem relatos desta reação. Mesmo levando-se em conta a taxa aplicada no presente estudo 18 mg/kg/h e o tempo de administração (24 horas), não observamos nenhum efeito semelhante, podendo sugerir diferenças metabólicas entre as espécies, evitando a formação deste quadro em cães.

5.1.3 Reação à nutrição parenteral

Outro animal que foi retirado do estudo apresentou reação após o início da nutrição parenteral. O protocolo sedativo administrado neste animal foi propofol (18 mg/kg/h), cetamina (0,6 mg/kg/min) e morfina (0,26 mg/kg/h). O animal estava sob ventilação mecânica ciclada a pressão (15 cm/H₂O), tempo de inspiração:expiração 1:2, f variável para manutenção da eucapnia (ETCO₂ 35 a 45 mm/Hg), e pressão positiva ao final da expiração de 4 cm/H₂O. Este animal permaneceu sem nutrição parenteral até o final de 12 horas, seus parâmetros hemodinâmicos e metabólicos estavam normais (Tabela 50).

A partir de M12, ocorreu a administração da nutrição parenteral, a qual era formulada em laboratório particular de nutrição clínica, com todos os cuidados em sua preparação. A formulação foi baseada com maior requerimento energético baseado em lipídeo, contendo: [(57,87 mL de glicose a 50%, 1 Kcal/mL), 196,87 mL de lipídeo a 20%, 2 Kcal/ml) (147,62 mL de aminoácido pediátrico a 10%) (4,87 mL de complexo B, 1 mL/100Kcal) (4,87 mL de Oligoelementos, 1 mL/100Kcal) (370,3 mL NaCl 0,9%) (14,37 mL de NaCl 20%) e 8,75mL de KCl a 20%) totalizando: 70% de energia baseada em lipídeo, 19% em carboidrato e 11% em aminoácido], com uma osmolaridade calculada de 778,82 Osm/kg e administrada através de cateter central na taxa de 3 mL/kg/h. Após aproximadamente 29 minutos do início da infusão parenteral ocorreu aumento súbito da FC (Tabela 49), chegando a 200

batimentos por minuto com diminuição drástica da PA, chegando a PAS de 42 mm/Hg, e PAP de 3 mm/Hg. O índice cardíaco reduziu drasticamente, e conseqüentemente foi necessária uma intervenção ou ocorreria uma parada cardiorrespiratória.

Após a constatação da reação à nutrição parenteral, esta foi imediatamente suspensa, fármacos vasoativos como efedrina (0,1 mg/kg) e dopamina (10 ug/kg/min) foram administrados na tentativa de aumentar a pressão arterial, no entanto sem sucesso. Após constatação de baixo débito cardíaco, sem resposta ao tratamento com vasoativos ou fluidoterapia, optou-se por excluir o animal do estudo e medidas terapêuticas foram realizada na tentativa de retirar o animal deste quadro, como a administração de uma dose de hidrocortisona (25 mg/kg) e imediatamente a infusão dos fármacos sedativos. Foi realizada mais uma gasometria nesse momento, demonstrando início de acidemia, possivelmente devido a baixo débito e formação de ácido láctico. O animal começou a normalizar a frequência cardíaca e pressão arterial, e após 40 minutos da descontinuação do protocolo sedativo, apresentou sinais de deglutição, quando foi extubado. Permaneceu em observação e em fluidoterapia por mais 1 hora e meia, e então foi levado para a sala de recuperação pós-cirúrgica. Após 24 horas o animal se apresentava ativo, sem nenhum sinal de seqüela neurológica. Foi realizado o acompanhamento deste animal por mais 7 dias, com administração de antibiótico (enrofloxacina 5 mg/kg BID durante 7 dias) e após o término deste o animal foi encaminhado ao centro de zoonoses para a adoção.

Tabela 50- Frequência cardíaca (FC) (bat.min), Pressão arterial sistólica (PAS) (mm/Hg), Índice cardíaco (IC) (L.min.m⁻²), Pressão da artéria pulmonar (PAP) (mm/Hg), consumo de oxigênio (VO₂) (mL/min) (pH), Bicarbonato (HCO₃) (mEq/L) e Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) (mm/Hg).

Dados	FC	PAS	IC	PAP	VO ₂	pH	HCO ₃	PaCO ₂
Basal	99	94	4,2	09	174	7,39	25,2	43,1
2h	129	105	4,2	12	142	7,39	23,8	40,6
4h	88	97	3,4	10	145	7,38	23,9	41,6
6h	96	90	3,2	10	155	7,34	22,4	42,8
8h	87	101	3,3	12	152	7,37	23,7	41,9
10h	95	91	3,8	11	160	7,37	22,8	40,3
12h	106	92	3,8	14	172	7,36	23,2	42,0
13h	200	42	2,0	03	226	7,27	19,4	40,1

Momentos: Basal, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12h, 13h (basal, 2,4,6,8,10,12 e 13 horas após o início da infusão).

Dentre os efeitos observados em reações anafiláticas graves, a liberação de histamina provoca intensa hipotensão, e concomitantemente taquicardia, comprometimento respiratório com dispneia e/ou broncoconstricção, além de sintomas cutâneos e gastrointestinais (RIBEIRO-VAZ et al., 2013; ARMITAGE-CHAN, 2010). Ring; Messmer (1977) criaram uma escala de gravidade, na qual o grau I e II se relacionam a efeitos cutâneos, sem riscos de ameaça à vida, como hipotensão e problemas respiratórios; grau III geralmente com alterações cardiorrespiratórias; e grau IV, parada cardíaca. No caso em questão, observou-se apenas as alterações cardiovasculares, visto que o animal se encontrava sedado, e em ventilação mecânica, como também observaram Bosmans et al. (2014), em 2 casos de resposta anafilática a amoxicilina em cães sob anestesia geral.

Reações alérgicas à nutrição parenteral são descritas em humanos (LUNN; FAUSNIGHT, 2011; BULLOCK et al., 1990). Em pacientes veterinários, reações alérgicas a fármacos são descritas na literatura (BOSMANS et al., 2014), porém não existem relatos de reações anafilática pela nutrição parenteral em cães.

Em humanos quando se observa reação alérgica a nutrição parenteral, pode-se realizar novos desafios, com novas formulações excluindo algum tipo de nutriente (BARTELS et al., 2012), porém não realizamos tais medidas para se descobrir qual dos traços gerou a anafilaxia. Em alguns casos, humanos podem apresentar hipersensibilidade a proteínas do ovo, ou ainda proteína de soja, as quais são comumente utilizadas para a realização de nutrições parenterais (LUNN; FAUSNIGHT, 2011; GHATAK et al., 2014). No presente estudo, a nutrição parenteral foi composta de lipídeos de média e longa cadeia, aminoácidos, glicose e polivitamínicos, podendo o agente desecandeador ser qualquer um destes.

Reações anafiláticas podem ocorrer em quaisquer condições com uma gama muito grande de produtos. Ao contrário da medicina não conseguimos um histórico correto do paciente ou da linhagem progenitora, sendo difícil prevenir estes acontecimentos. O mais importante é reconhecer a alteração a tempo, para se possível tomar medidas para a reversão do quadro (ARMITAGE-CHAN, 2010).

5.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Devido ao recebimento de apenas metade da verba proveniente do órgão de fomento CNPQ, algumas alterações tiveram que ser realizadas para este estudo, como a utilização de uma máquina de anestesia e não máquina de UTI para a ventilação e umidificação das vias aéreas. No entanto, pudemos observar que por até 24 horas não observamos os problemas citados na literatura como ressecamento de vias aéreas e lesões decorridas deste ressecamento, visto que não observamos sinais clínicos de tosse e secreções sendo viável sua utilização com cautela por até 24 horas.

A lipemia, decorrente do veículo do propofol utilizado, impediu a realização de alguns parâmetros, como a gama glutamil transferase (GGT), na qual a leitura destes valores no aparelho não acontecia de forma fidedigna. No entanto os outros testes para lesão hepática puderam ser realizados.

Como tratou-se de um estudo complexo, este foi realizado durante 6 meses, e conseqüentemente, ocorreu em diferentes épocas do ano. Mesmo com a padronização do mesmo ambiente, tratamento aos animais, bem como o horário de início do estudo, o fotoperíodo relacionado as diferentes estações do ano podem ter influenciado o nível metabólico dos animais.

As colheitas de sangue para a avaliação tanto de hemogasometria quanto para os exames bioquímicos, hemograma, e coagulação tiveram que ser reduzidas, caso contrário a taxa de coleta seria alta em relação ao volume circulante.

A lavagem de cateteres com solução heparinizada previamente a leitura dos parâmetros, associada a técnica de termodiluição para a aferição do débito cardíaco produziram leve diluição transitória nos parâmetros hematológicos.

5.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE OS RESULTADOS OBTIDOS NO PRESENTE ESTUDO

Ambos os grupos permitiram a instituição e manutenção da ventilação mecânica, porém reduziram o índice cardíaco em virtude do decréscimo da frequência cardíaca com uma redução média ao longo do tempo de 46% no GCM e 51% no GMF, aumentando o intervalo PR e QT, porém após o término da infusão, ocorreu a normalização em ambos os grupos.

A oferta de oxigênio aos tecidos foi reduzida em ambos os grupos, porém os tratamentos administrados e a ventilação mecânica instituída reduziram o consumo de oxigênio e aumentaram a taxa de extração de oxigênio, mantendo a perfusão tecidual.

No tratamento com propofol/midazolam/fentanil houve maior depressão cardíaca com aumento do trabalho ventricular direito, em virtude da maior vasoconstrição pulmonar.

O grupo propofol/midazolam/fentanil apresentou planos de sedação mais profundos, porém precisou de maior número de resgate para a manutenção dos valores de pressão arterial.

A qualidade de recuperação anestésica foi melhor no tratamento com propofol/cetamina/morfina, no entanto o período de recuperação foi similar em ambos os tratamentos.

Ambos os tratamentos podem ser utilizados com segurança em cães hípidos pois não produziram hipóxia/isquemia do miocárdio e não produziram desnivelamento do segmento ST.

A calorimetria indireta demonstrou ser uma ferramenta útil na monitoração do estado metabólico de animais submetidos à sedação prolongada. Ambos os protocolos de nutrição parenteral, com energia baseada em carboidrato ou lipídeo, são passíveis de utilização em animais hígidos sob protocolos de sedação prolongada, porém a nutrição parenteral baseada em lipídeo apresenta maior consumo de oxigênio, aumentando o gasto energético diário, e ainda apresenta maiores índices de triglicerídeos e colesterol em comparação a nutrição parenteral baseada em carboidratos.

Ambos os protocolos sedativos promoveram diminuição transitória em eritrócitos, volume globular e hemoglobina, não promoveram lesão renal ou hepática, não interferiram na função hepática, porém promovem aumento do colesterol e triglicerídeos devido à infusão de propofol.

Ambos os protocolos mantiveram estáveis o tempo de protrombina, bem como o tempo de tromboplastina parcial ativada, mantendo a coagulação normal.

Com base em todos os parâmetros avaliados, concluiu-se que dentro das condições do estudo, a realização de sedação prolongada com a utilização da associação de propofol, cetamina e morfina é mais adequada e segura para cães hígidos, e ainda devido ao menor número de desvantagens, sugere-se preferencialmente a utilização de nutrição parenteral baseada em carboidratos.

5.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMITAGE-CHAN, E. Anaphylaxis and anaesthesia. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v.37, n.4, p.306–310, 2010.

BARTELS, C. A.; et al. Parenteral Nutrition–Induced Hypersensitivity in an Adolescent. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v.36, n.1, p.117-121, 2012.

BOUDREAU, A. E.; et al. A comparison of 3 anesthetic protocols for 24 hours of mechanical ventilation in cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. v.22, n.2, p. 239–252, 2012.

BULLOCK, L.; et al. Case Report of an Allergic Reaction to Parenteral Nutrition in a Pediatric Patient. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v.14, n.1, p.98–100, 1990.

CATTAL, A.; et al. The incidence of spontaneous movements (myoclonus) in dogs undergoing total intravenous anaesthesia with propofol. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v.42, n.1, p. 93–98, 2015.

CORRÊA, A. L.; et al. Evaluation of the clinical and cardiorespiratory effects of propofol microemulsion in dogs. **Ciência Rural**, v.43, n.6, p. 1107–1113, 2013.

DIAZ, J. H.; et al. Propofol Infusion Syndrome: A Retrospective Analysis at a Level 1 Trauma Center. **Critical Care Research and Practice**. v. 2014, p.1–6, 2014.

ETHIER, M. R.; et al. Evaluation of the efficacy and safety for use of two sedation and analgesia protocols to facilitate assisted ventilation of healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v. 10, p. 1351–1359, 2008.

GHATAK, T.; et al. Anaphylactic shock with intravenous 20% lipid emulsion in a young patient: Should we ask about soybean allergy beforehand? **Asian Journal of Transfusion Science**. v.8, n.2, p.143–144, 2014.

LEVIN, P. H.; et al. Therapeutic Plasma Exchange as Treatment for Propofol Infusion Syndrome. **Journal of Clinical Apheresis**. [Ahead of print], 2015.

LUNN, M.; FAUSNIGHT, T. Hypersensitivity to Total Parenteral Nutrition Fat Emulsion Component in an Egg-Allergic Child. **Pediatrics**. v.128, n.1, p.1025–1028, 2011.

MANNARINO R.; et al. Minimum infusion rate and hemodynamic effects of propofol, propofol-lidocaine and propofol-lidocaine-ketamine in dogs. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. v. 39, n.2, p. 160-173, 2012.

MAYETTE, M.; et al. Propofol infusion syndrome resuscitation with extracorporeal life support: a case report and review of the literature. **Annals of Intensive Care**. v.3, n.1, p.1-6, 2013.

MIRRAKHIMOV, A. E.; et al. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update. **Critical Care Research and Practice**. v.2015, p.1–10, 2015.

MURRELL J.C.; VAN NOTTEN, R.W.; HELLEBREKERS L.J. Clinical investigation of remifentanyl and propofol for the total intravenous anaesthesia of dogs. **Veterinary Record**. v.156, n.25, p.804-808, 2005.

RIBEIRO, L.M.; et al. Correlation between clinical signs of depth of anaesthesia and cerebral state index responses in dogs during induction of anaesthesia with propofol. **Research in Veterinary Science**. v.87, p. 287–291, 2009.

RIBEIRO-VAZ, I.; et al. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v.69, n.3 p.673–681, 2013.

RING, J.; MESSMER, K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. **Lancet** v.1, p.466–469, 1977.

TAM, M. K. P.; et al. Prolonged myoclonus after a single bolus dose of propofol. **Anaesthesia**. v.64, n.11, p.1254-1257, 2009.

TSAI, Y. C.; et al. Clinical comparison of recovery from total intravenous anesthesia with propofol and inhalation anesthesia with isoflurane in dogs. **Journal of Veterinary Medicine Science**. v. 69, n.11, p.1179-1182, 2007.

ZHOU, Y.; et al. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. **Critical Care**. v.18, n.3, p.1-9, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Grau de sedação estipulado de acordo com o posicionamento do globo ocular (centralizado EC ou rotacionado ventralmente ERV); presença (+) ou ausência (-) de reflexo palpebral (RP) ou reflexo corneal (RC), de acordo com Ribeiro et al. (2009).

PLANO DE SEDAÇÃO	PARÂMETROS AVALIADOS
A	RP+;EC;RC+
B	RP+;ERV;RC+
C	RP-;ERV;RC+
D	RP-;EC;RC+
E	RP-;EC;RC-